

Tip 2 diabetes mellitus ve hepatosteatoz

Type 2 diabetes mellitus and hepatosteatoz

Mesut ÖZKAYA¹, Berrin DEMİRBAŞ¹, Cavit ÇULHA¹, Ayşegül ALTUNKESER², Erman ÇAKAL¹, Aydın ÇİFTÇİ³, Rüştü SERTER¹, Yalçın ARAL¹

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği¹, Radyoloji Kliniği², Dahiliye Kliniği³

Giriş ve amaç: Diabetes mellitus, anormal karaciğer enzim yüksekliği, hepatosteatoz ve nadiren siroza kadar gidebilen karaciğer hasarına neden olabilmektedir. Bu çalışmada tip 2 diabetes mellitus ile hepatosteatoz arasındaki ilişki araştırıldı. **Gereç ve yöntem:** 12'si erkek 68'i kadın 80 tip 2 diabetik hasta çalışmaya alındı. Beden kitle indeksi (BKİ), açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL, HDL kolesterol, trigliserid ve yüzde yağ oranı ölçüldü. Hastalar diabetik mikrovasküler komplikasyonlar açısından incelendiler. Hepatosteatoz varlığı ultrasonografi ile değerlendirildi. **Bulgular:** 44 (% 52) hastada diabetik mikrovasküler komplikasyon tespit edildi. 80 tip 2 diabetik hastanın 75'inde hepatosteatoz tespit edildi. 34 hastada 1. derecede, 25 hastada 2. derecede, 16 hastada 3. derecede hepatosteatoz saptandı. Tip 2 diabetik hastalarda hepatosteatoz derecesi ile hastaların BKİ'si arasında ilişki tespit edilmezken diabet süresi ile hepatosteatoz derecesi arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=0.76$, $p<0.001$). **Sonuç:** Bu sonuçlar, diabetes mellitusun hepatosteatoz ile direk ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Diabetes mellitus tip 2, hepatosteatoz, obezite

Background and aims: Diabetes can cause abnormal liver functions which can present as elevated liver enzymes, hepatosteatoz and even cirrhosis. The purpose of this study was to identify the significance and clinical correlation of steatoz in patients with type 2 diabetes mellitus. **Material and methods:** Eighty type 2 diabetic patients (12 men, 68 women) were included in this study. Body mass index (BMI), fasting and postprandial blood glucose, HbA1c, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, triglycerides and fat percentage were measured. Diabetic microvascular complications were also evaluated. The presence of steatoz in type 2 diabetic patients was evaluated by ultrasound. **Results:** Forty-four (52%) patients had diabetic microvascular complications. Seventy-five of the diabetic patients had hepatosteatoz (34 with grade 1 hepatosteatoz, 25 with grade 2 hepatosteatoz, 16 with grade 3 hepatosteatoz). There was no significant positive correlation between hepatosteatoz grade but BMI and there was a significant correlation between diabetes age and hepatosteatoz grade ($r=0.76$, $p<0.001$). **Conclusions:** These results suggest that diabetes mellitus is directly related to hepatosteatoz.

Key words: Diabetes mellitus type 2, hepatosteatoz, obesity

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer yağlanması, lipidlerin karaciğer ağırlığının % 5'inden fazlasını oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin % 5'inden daha fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi şeklinde tanımlanabilir (1). Tip 2 diabetiklerde karaciğer yağlanması sık (yaklaşık % 50) görülmesine rağmen, tip 1 diabetiklerde seyrek. Yağlanma nedeni tip 1 diabetlilerde hiperglisemi ve insülin yokluğu ile yağ dokusundan yağ asidi serbestleşmesinin uyarılması iken, tip 2 diabetlilerde ise insülin yetersizliği ya da insülin rezistansıdır. Tip 2 diabetiklerin çoğunun aynı zamanda obez olma-

sı sebebiyle, obez kişilerde yüksek serum leptin seviyelerinin hepatositlerde insülin sinyalini değiştirerek ve insülin rezistansına yol açarak hepatik steatoza katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Karaciğer yağlanmasının spesifik bir klinik bulgusu yoktur. Çoğu hastada karın sağ üst kadranda bir ağrı ve dolgunluk hissi bulunabilir. Genellikle hepatomegali dışında bir muayene bulgusu saptanamaz. En çok rastlanan laboratuvar bulgusu, normalin 2-5 kat üzerine çıkabilen ALT, AST yüksekliğidir. Alkalen fosfataz % 50 olguda normalden yüksektir. Bilirubin, albumin ve

globulin düzeyleri normaldir. Karaciğer yağlanmasının son 20 yılda yaygın olarak görülmesinde geliştirilen görüntüleme yöntemlerinin katkısı büyüktür. Ultrasonografik incelemede yağlanmanın bulgusu, karaciğer ekojenitesindeki artıştır (2). Bu çalışmada oral antidiabetik kullanan Tip 2 diabetik hastalarda hepatosteatoz, lipid profili, beden kitle indeksini değerlendirerek aralarındaki ilişki araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 30-70 yaşları arasında 68'i kadın, 12'si erkek olmak üzere oral antidiabetik ilaç kullanan 80 tip 2 diabetik olgu alındı. Alkol kullanımı, hepatit öyküsü, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar ile malignite tanısı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların serum açlık ve tokluk kan şekere, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol (LDL-kolesterol Friedwald formülü ile hesaplandı) ve HbA1c düzeyleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Beden kitle indeksi (BKI): ağırlık(kg)/boy(m²) formülü ile hesaplandı. Olgular retinopati, nöropati ve nefropati açısından klinik muayene ve laboratuvar incelemesi ile değerlendirildiler. Vücut yağ oranı biyoelektrik empedans yöntemi ile ölçüldü. Tüm olgular hastanemiz radyoloji kliniğinde radyoloji uzmanı tarafından aynı ultrasonografi cihazı kullanılarak hepatosteatoz bakımından değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde student t testi, pearson korelasyon analizi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya alınan olgulara ait demografik veriler tablo 1'de verilmiştir. 80 tip 2 diabetik olgunun hepsinin karaciğer fonksiyon testleri normal

sınırlarda olup 75'inde hepatosteatoz tespit edildi. 34 hastada 1. derecede, 25 hastada 2. derecede, 16 hastada 3. derecede hepatosteatoz tespit edildi.

Tip 2 diabetik olgularda hepatosteatoz derecesi ile hastaların BKI'i arasında ilişki tespit edilmezken, diabet süresi ile hepatosteatoz derecesi arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (r=0.76, p<0.001). Vücut total yağ yüzdesi ile serum trigliserid düzeyi arasında pozitif (r=0.52, p<0.001), HDL kolesterol arasında ise negatif korelasyon (r=0.51, p<0.001) tespit edildi.

80 olgunun 9'unda (hepsi kadın) safra kesesi taşı tespit edildi.

32 olguda nöropati tespit edildi. Nöropati tespit edilen hastalarla nöropati olmayan hastaların verileri karşılaştırıldığında BKI (p<0.05), HbA1c (p<0.05), retinopati (p<0.01), hepatosteatoz (p<0.05) açısından istatistiksel anlamlı fark vardı. Nöropatik grupta HbA1c ve BKI düzeyleri daha yüksek ve hepatosteatoz daha sıktı.

27 olguda retinopati tespit edildi. Retinopati olan ve olmayan olguların verileri karşılaştırıldığında retinopatisi olan olgularda hepatosteatoz (p<0.05) ve nöropati (p<0.01) görülme sıklığı istatistiksel olarak farklı bulundu. 22 olguda diabetik nefropati tespit edilirken, nefropatisi olan ve olmayan gruplar arasında hepatosteatoz görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi.

Olgular diabet sürelerine göre 5 yıl ve altında ve 5 yıl üzerinde olmak üzere iki gruba ayrılarak karşılaştırıldıklarında hepatosteatoz (p<0.001), cinsiyet (p<0.01), retinopati (p<0.001), nöropati (p<0.05) görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Diabet süresindeki artış ile beraber mikrovasküler komplikasyonlar artarken hepatosteatoz oranlarında yükseldi.

Hepatosteatoz görülme sıklığı, plazma trigliserid düzeyi 200 mg/dl üstünde olanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (p<0.05).

TARTIŞMA

Çeşitli mekanizmalar karaciğerde yağ birikimine katkıda bulunabilir. Karaciğer yağlanmasında; hepatositlere ulaşan yağ miktarında artış, yağ asidi oksidasyonunda azalma ve lipoproteinlerin sentez ve sekresyonundaki azalma rol oynar (2). Yağlı karaciğer, hepatositlerde ki yağ damlacıklarının makroveziküler veya mikroveziküler olma-

Tablo 1. Tüm diabetik olgulara ait demografik veriler

Cins (K/E)	68/12
Yaş (yıl)	54.96 ± 11.0
Diabet süresi (yıl)	7.27 ± 5.4
BKI (kg/m ²)	30.17 ± 4.8
AKŞ (mg/dl)	167.26 ± 36.
TKŞ (mg/dl)	217.31 ± 55.4
T.Kolesterol (mg/dl)	208.66 ± 50.67
Trigliserid (mg/dl)	195.35 ± 115.8
LDL kolesterol (mg/dl)	121.62 ± 43.4
HDL kolesterol (mg/dl)	46.5 ± 10.4
HbA1c (%)	8.82 ± 1.84
% yağ	36.39 ± 6.9

sına göre iki kategoriye ayrılabilir, diabetin eşlik ettiği steatoz ise makrovezikülerdir. Ayrıca yağlı infiltrasyon nadir de olsa nonalkolik steatohepatit diye isimlendirilen nekroinflamatuvar aktivite ile birlikte bulunabilir (3).

Karaciğer yağlanması sebepleri arasında obezite ve alkolden sonra diabetes mellitus, özellikle tip 2 diabetes mellitus üçüncü sırada yer almaktadır. Diabetik hasta grubunda karaciğer yağlanması oranı değişiklikler gösterir. Histopatolojik olarak diabetiklerin % 50'sinin karaciğerinde yağ birikimi gözlenmektedir (1). Obezite, tek başına veya diabetle beraber yağlı karaciğerin major nedeni olarak görüldüğünde ve obez olmayan diabetes mellituslu hastalardaki yağlı karaciğer insidansı bilinmediğinden, diabetik yağlı karaciğerin ortaya çıkışından sorumlu bir etyolojik faktör olarak ayrılması zordur. Birçok tip 2 diabetik hasta aynı zamanda obez olup insülin rezistansı ile birlikte. Böylece steatozun ne kadarının diabete, ne kadarının da obeziteye bağlı olduğunu bilmek kolay değildir (4).

Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda yağlı karaciğer nadirken tip 2 diabetes mellituslu hastalarda % 50'den fazla görülmesi, steatoz gelişiminin glukoz intoleransının derecesinden ziyade insülin duyarlılığı ile ilgili olduğunu düşündürür. Bu bulgular, bu hastalarda eşlik eden obezitenin sıklığındaki yükseklikle bağlantılıdır (5).

Hepatosteatoz değerlendirmesinde ultrasonografi, BT, MR ve radyonüklid tarama gibi non invaziv ve karaciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemler uygulanabilir. Bunlardan MR ve BT pahalı olduklarından, radyonüklid tarama pratik olmadığından ve karaciğer biyopsisi de hasta için zahmetli olduğundan USG en önemli ve en yaygın tanı metodudur (6).

Petrogiannopoulos ve arkadaşları yağlı karaciğer tanısında ultrasonun rolünü değerlendirirken obez ve orta derecede hepatomegalisi olan 15 vakanın 13'ünde hepatosteatoz bulunmuş ve bunun 12'sinde iğne biyopsisi yapılmış ve 12'sinde de hepatosteatoz histolojik olarak tesbit edilmiştir. Bunun sonucunda hepatosteatozun tespit edilmesinde ultrasonografinin yüksek özgüllük ve duyarlılıkta non invaziv ve güvenilir bir metod olduğu gösterilmiştir (7). Eğer yine de teşhiste bir belirsizlik varsa; karaciğerin iğne biyopsisi artmış yağ muhteviyatının yanısıra fibrozis varlığını veya derecesini ve muhtemelen temelde yatan primer bozukluğu gösterecektir (3).

Ülkemizde Kendir ve ark. 1997'de karaciğer yağlanması ile obezite arasında anlamlı ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir (8). Fidan G ve ark.' da diabetli olmayan obez kadınlarda yaptıkları çalışmalarında karaciğer yağlanması ile vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranı arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır (9). Bizim çalışmamızda hepatosteatoz derecesi ile hastaların BKİ arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Kral ve ark. karaciğer yağlanmasının, erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğunu ve bunun vücut ağırlığından ve total vücut yağından bağımsız bel/kalça oranı yani yağın abdominal dağılımı ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Diabetik yağlı karaciğerin genellikle diabet süresi ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (10). Bizim çalışmamızda diabet süresi ile hepatosteatoz arasında pozitif korelasyon bulundu.

Yağlı karaciğerde karaciğer enzimlerinden ALT ve ALP' nin hafif yükselebileceği (11, 12) ve AST/ALT oranının % 65-90 olguda <1 olduğu bildirilmektedir (2). Yine yaptığımız çalışmada karaciğer enzimleri, bilirubin düzeyleri ve serum protein düzeyleri ile karaciğer yağlanması arasında korelasyon tespit edilmedi. Kendir ve ark.'da çalışmalarında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir (8). Sonsuz ve ark.da AST/ALT oranını % 95 oranında <1 olarak saptamışlardır (2).

Diabetli olgularda yağlı karaciğerin seyri tartışmalıdır. Tek başına yağlı karaciğerin akibeti çoğunlukla benignedir, genellikle daha ciddi bir hastalığa ilerlemez (11). Fakat çok seyrekte olsa karışık görüşlerde mevcuttur (8, 13, 14). Powell ve arkadaşları alkole bağlı olmayan yağlı karaciğeri bulunan 15'i diabetik, 42 hastayı 21 yıl süreyle prospektif olarak incelemişler ve bunların 7'inde fibrozis, 1'inde siroz gelişimi gösterilmiştir (15).

Bilindiği gibi Tip 2 diabetiklerde trigliserid düzeyi yüksektir (karaciğere trigliserid sentezi için aşırı substrat gelmesi ve büyük VLDL partiküllerinin üretilmesi nedeniyle). LDL düzeyleri genellikle normalken HDL kolesterol sıklıkla azalır (4, 9). Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak, vücut total yağ yüzdesi ile HDL kolesterol arasında negatif korelasyon, vücut total yağ yüzdesi ile serum trigliserid düzeyi arasında ise pozitif korelasyon bulundu. Çalışmamızda Tip 2 diabetik hastalardaki hepatosteatoz derecesi ile, hastaların beden kitle indeksi arasında ilişki tespit edilmezken, diabet süresi ile belirgin pozitif korelasyon gözlenmiştir. Bu sonuç, hepatosteatoz etyo-

patogenezinde diabetin obeziteye oranla daha etkili olduğunu desteklemektedir. Buna karşın diyabete eşlik eden hepatosteatozis vakalarının ta-

kibinde kan glukoz ve lipid düzeylerinin regülasyonu kadar, hastaların ideal kilolarına getirilmelerinin önemi de göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Mezey E, Shiff ER, Sorrell MF, et al. Ed: *Diseases of the Liver*. 8.th ed Philadelphia; Lippincott-Raven: 1999; 185: 1204-1326.
2. Sonsuz A. Karaciğer Yağlanması, 3. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı: 2001; 21-23.
3. Podolsky DK. İnfiltrative, genetic and metabolic disease affecting the liver. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ed: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Mc Grow-Hill Companies, 2001; 1767-1770
4. İ. Satman. Diabetes Mellitusta Gastrointestinal Komplikasyonlar, *Endokrinoloji ve Metabolizmada Tedavi*: 1998; 403-408.
5. Baig NA, Herrine SK, Rubin R. *Liver Disease and Diabetes Mellitus*. *Clin Lab Med*. 2001; 21(1): 193-207.
6. Mac Donald GA, Peduto AJ. Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 15(9): 980-985.
7. Petrogiannopoulos C, Zaharof A, Lambropoulos I, et al. The role of the ultrasound for the fatty liver. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1106.
8. Kendir M. Diabetes Mellitus ve Karaciğer Yağlanması, *Türk Diabet Yıllığı*: 1997-1998; 24-28.
9. Fidan G, Sermez Y, Sabir N, et al. İnsülin direnci ve obezitenin karaciğer ve safra kesesi patolojilerine etkisi. *Türk Diabet Yıllığı* 2000-2001; 281-288.
10. Kral JG, Schafner F, Pierson RN et al. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism*: 1993; 42(5): 548-551.
11. Saadeh S. The spektrum of nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to nonalcoholic steatohepatitis. *Clev Clin J Med*, 2000; 67(2): 96-7, 101-104.
12. Lawrence S, Friedman. *Liver, biliary tract and pancreas, Current Medical Diagnosis and Treatment*: 2001; 662-705.
13. Stone GB, Van-Thiel DH. *Diabetes Mellitus and liver, Seminars in Liver Disease*: 1985; 8-28.
14. Powell, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis, a follow up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*, 1980; 1: 74-80.
15. Howard BV, Howard NMS. *The Pathophysiology and treatment of lipid disorders in Diabetes Mellitus, Joslin's Diabetes Mellitus*. 1994; 372-396.