

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer ve Serebrovasküler Olaylar

Esin KORKUT¹, Ali ÖZDEN

Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, Düzce

Hepatik steatoz uzun yıllar klinik önemi olmayan karaciğerin değişimi olarak düşünülmüştür. Ancak günümüzde geniş klinik ve patolojik belirtilerinin olduğu non-alkolik karaciğer yağlanması (NAYK) neden olabileceği bilinmektedir.

NAYK inflamasyon ya da fibrozisin eşlik etmediği basit karaciğer yağlanması, inflamasyon ve fibrozisin farklı derecelerini içeren non-alkolik steatohepatite kadar ilerleyebilen spektruma sahiptir.

NAYK sıklığı tüm dünyada artan obezite ve tip 2 diyabet sıklığına paralel olarak artış göstermektedir (1). Farklı ülkelerde bildirilen sıklık %10-24 olup (2), obez veya tip 2 diyabet olanlarda bu sıklık %70-90'lara ulaşmaktadır (1-4).

Metabolik sendromun bileşenleri, abdominal obezite, tip 2 diyabet, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi NAYK'a sıklıkla eşlik eden durumlardır (5). Gerçekte NAYK, metabolik sendromun hepatik manifestasyonu olarak düşünülmektedir (3,6). Metabolik sendromlu kişilerin ise kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler olaylar (stroke) için risk altında olduğu bilinmektedir (7).

Yazımızın amacı mevcut literatür eşliğinde NAYK ile serebrovasküler olaylar arası ilişkiyi değerlendirmektir.

1. NAYK ile Subklinik Atheroskleroz Arasında İlişki

Günümüzde erken atherosklerozisi gösteren arter duvar kalınlığı, duvar sertliği, endotelial disfonksiyon ve koroner ar-

ter kalsifikasyon gibi çeşitli non invazif markerler mevcuttur (8). Bunlardan karotis arter intima-media kalınlığı (İMK), subklinik atherosklerozisin güvenilir göstergesidir (9).

Yüksek rezolüzyonlu karotis B mod ultrasonografi ile karotis İMK değerlendirilmesi kardiyovasküler hastalık belirtici olarak yaygın olarak kullanılan non-invazif yöntemdir (10). Karotis ultrasonu ile lümen çapı, plak varlığı da değerlendirilir.

Karotis İMK farklı karaciğer hastalıklarında da değerlendirilmiş olup kontrol grubunda en düşük, hepatit B veya hepatit C hastalarında orta derecede artmış iken NAYK olan hastalarda bu kalınlık en yüksek olarak gözlenmiştir (11).

NAYK hastalarının, benzer yaş ve cinsiyette NAYK olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede artmış karotis İMK kalınlığı olduğu bildirilmektedir. NAYK aynı zamanda karotis plak varlığı ile de bağımsız ilişkilidir (12). Karotis İMK kalınlığı benzer olarak NAYK mevcut olan çocuk vakalarda da bildirilmiştir (13).

Erken dönem atherosklerozis göstergesi olarak kabul edilen karotis İMK, generalize atherosklerozisin de göstergesi olup koroner arter hastalığı ve strokun tüm tipleri ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (14,15). Chambless ve ark. ARIC (Topluluklarda Atheroskleroz Riski) çalışması ile 7,865 kadın ve 6,349 erkek vakayı 6-9 yıl süresince takip ederek karotis İMK ve strok arasında ki ilişkiyi araştırmışlar ve NAYK olan vakalarda karotis İMK'nın benzer yaş, cins ve vücut kitle indeksli

(VKİ) sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (16).

Ortalama karotis İMK sağlıklı kontrollerde 0.82 mm iken, NAYK olan hastalarda 1,14 mm olarak saptanmıştır (17).

O'Leary ve ark. İMK ≤ 0.86 mm olanları kardiovasküler olaylar için düşük riskli gösterirken, İMK değeri ≥ 1.10 mm olanların hem kardiovasküler risk hem de serebrovasküler olaylar için yüksek risk altında olduklarını bildirmişlerdir (18,19).

Benzer olarak Rotterdam çalışmasında da karotis İMK $< 0,9$ mm olanlarda kardiovasküler ve serebrovasküler olay gelişim riskinin daha düşük olduğu, İMK kalınlığının artması ile doğru orantılı olarak riskin de arttığı bildirilmiştir (20, 21).

NAYK erken atherosklerozun diğer bir belirteci olan sirkülatuar endotelial disfonksiyon ile de ilişkilidir (22). Sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında yaş, cins, VKİ, HOMA- insülin direnci, ve diğer metabolik sendrom komponentlerinden bağımsız olarak NAYK olan hastalarda brakial arter endotel akım aracılı vazodilatasyon anlamlı derecede artmıştır (23).

2. NAYK ile Serebrovasküler Olaylar Arası İlişki

NAYK bir çok bölgedeki (koroner, serebrovasküler, periferel vasküler hastalıklar) kardiovasküler hastalıklar ile ilişkilidir (24).

Targher ve ark. diabetik vakalarda yaptıkları çalışmada tip2 DM ve NAYK olan vakalarda artmış koroner, serebrovasküler ve periferel vasküler hastalık riskini rapor etmişlerdir (25).

Kardiovasküler hastalıklardaki artmış bu risk NAYK vakalarında eşlik eden metabolik sendrom ile açıklanmaya çalışılsa da

yayınlanan son çalışmalarda NAYK tek başına diğer prognostik risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kardiovasküler risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (24).

NAYK'ta artmış atherosklerozu açıklayabilecek çeşitli görüşler mevcut olup bunlar;

1. NAYK ileri formlarında insülin direnci ve dislipideminin artmış olması (26),
2. Artmış oksidatif stres ve kronik, subklinik devam eden inflamasyon (27-30),
3. Azalmış adinopektin konsantrasyonu (31),
4. Özellikle post-prandial gelişen anormal lipoprotein metabolizması (32,33).

SONUÇ

NAYK sadece karaciğerin bir ultrason bulgusu değil klasik risk faktörleri ve diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak artmış kardiovasküler olay riski ile birliktedir.

NAYK sadece belirti değil atherosklerozisin erken göstergesidir.

Karotis İMK erken arter duvar değişim için belirteç ise ve NAYK olan vakalar yüksek karotis İMK riski altında ise, B mod ultrasonografi ile yağlı karaciğer saptanan tüm vakalara rutin karotis İMK tespiti yapılmalıdır. Bu primer profilaksidede yarar sağlayacaktır.

NAYK olan vakalar sadece karaciğer için tedavi edilmeyip aynı zamanda altta yatan kardiovasküler hastalıklar için de agresif tedavi edilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 99-112.
2. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 883-9.
3. Musso G, Gambino R, Bo S, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008; 31: 562-8.
4. Sookoian S, Burgueño AL, Castaño G, Pirola CJ. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with adult treatment panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects: response to Musso et al. *Diabetes Care* 2008 May;31(5):e42; author reply e43.
5. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
6. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
7. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
8. Simon A, Megnien JL, Levenson J. Coronary risk estimation and treatment of hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 96: 2449-52.
9. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18-21.
10. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250-6.
11. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 235-40.

12. Ramilli S, Pretolani S, Muscari A, et al. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2009; 15: 4770-4.
13. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. Pediatr Res 2008; 63: 423-7.
14. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middleaged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke 1995; 26: 386-91.
15. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. Circulation 1997; 96: 1432-7.
16. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol 2000; 151: 478-87.
17. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes Care 2006; 29: 1325-30.
18. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke 1992; 23: 1752-60.
19. Simon A, Garipey J, Chironi G, et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. J Hypertens 2002; 20: 159-69.
20. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. Stroke 1997; 28: 2442-7.
21. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J Intern Med 1994; 236: 567-73.
22. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 2004; 109(23 Suppl 1): III27-32.
23. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005; 42: 473-8.
24. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2007; 30: 1212-8.
25. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. Diabet Med 2006; 23: 403-9.
26. Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. The fatty liver and insulin resistance. Curr Mol Med 2005; 5: 287-95.
27. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. Diabet Med 2005; 22: 1129-33.
28. McCullough AJ. Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 2006;40 (Suppl 1): S17-29.
29. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. Curr Opin Lipidol 2005; 16: 421-7.
30. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steato-hepatitis and the metabolic syndrome. Am J Med Sci 2005; 330: 326-35.
31. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 29-33.
32. Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2003; 37: 909-16.
33. Musso G, Cassader M, Gambino R, et al. Association between postprandial LDL conjugated dienes and the severity of liver fibrosis in NASH. Hepatology 2006; 43: 1169-70.



Dünyada üç grup insan vardır.

-Bir şeyi yapan ve yaratan “küçük” seçilmiş bir grup.

-Bir şeyin yapılmasını seyreden “büyükçe” bir grup.

-Ne olup bittiğini bilmeyen yaşayan “muazzam” bir kalabalık...