

Metabolik Sendrom ve Hepatosteatoz

Ali Rıza UYSAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) (hepatosteatoz) metabolik sendrom özelliklerini taşıyan olgularda daha sık görülür. Hepatosteatoz olgularında ise metabolik sendrom genel popülasyondan daha sıktır. Hatta günümüzde NAFLD'nı metabolik sendromun hepatic bileşeni olarak kabul etme eğilimi belirmiştir. **Konuyu aşağıdaki sırayı izleyerek sunmak istiyorum:**

• Metabolik Sendrom

Tanımı ve Sıklığı

Erişkinde yüksek kan kolesterolünün saptanması, değerlendirilmesi ve tedavisi hakkında "National Cholesterol Education Expert Panel-NCEP" in 3. raporu ("Adult Treatment Panel 3-ATP3") tanı kriterleri

• NAFLD

Önemi ve tanımı

Klinik tipleri ve prevalansı

Patogenezi

Tanı kriterleri

Histolojik bulgular

Tedavisi

METABOLİK SENDROM

TANIMI VE SIKLIĞI

Metabolik Sendrom Bir Risk Etkenlerinin Birleşimidir: Merkezi obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve

hiperglisemi. Genel toplumda %22 oranında görülür. Artmış kardiyovasküler riske işaret ettiğinden önemlidir (1).

Erişkinde yüksek kan kolesterolünün saptanması, değerlendirilmesi ve tedavisi hakkında "National Cholesterol Education Expert Panel-NCEP" in 3. raporu ("Adult Treatment Panel 3-ATP3") tanı kriterleri: Bu tanı kriterleri 2001 yılında belirlenmişlerdir. Aşağıda sıralanan özelliklerden üç veya daha fazlasının bulunması hastada metabolik sendrom tanısını koydurur (1):

- Bel çevresinin erkekte 102 cm, kadında 88 cm'den büyük olması
- Açlık plazma glukoz düzeyinin 110 mg/dl veya üzerinde olması
- HDL-kolesterol düzeyinin erkekte 40 mg/dl ve kadında 50 mg/dl'den düşük olması
- Trigliserid düzeyinin 150 mg/dl veya üzerinde olması veya hastanın fibrat tedavisi altında olması
- Arteriyel kan basıncının 130/85 mmHg veya üzerinde olması veya hastanın antihipertansif ilaç tedavisi altında olması

NAFLD

Önemi ve Tanımı: Alkolik olmayan (nonalkolik) steatohepatit (NASH) terimi ilk kez 1980 yılında kullanılmıştır. NASH önceleri bir rastlantısal bulgu olarak düşünülürken, giderek önemi anlaşılmıştır. Klinik önemi ilk kez malignite nedeniyle karaciğer (KC) rezeksiyonu yapılan hastalarda ortaya çıkmıştır. Hepatik steatozlu hastaların cerrahiden

sonra komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Daha yeni olarak, yağlı KC'in KC transplantasyonundan sonra transplantın çalışmamasının bir nedeni olduğu anlaşılmıştır. Bugün ağır steatozlu KC'lerin (hücrelerinin %60'ından fazlasında sitoplazmik yağ vakuolleri bulunduran KC'ler) transplantasyona uygun olmadığı kabul edilmektedir. Orta derecede steatoz durumunda da (hücrelerin %30-60'ında yağ vakuolleri bulunması) greft yaşayabilirliği şüphelidir. Giderek NASH'in kriptojenik siroz nedeni olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca, ileri KC hastalığı nedeni olarak NASH prevelansının gelecekte artması beklenmektedir. Çünkü yağlı karaciğer tip 2 diabetes mellitus (DM) ve obesitede sık görülür. Bu hastalıkların prevelansı da ABD ve Avrupa'da hızla artmaktadır (1).

KLİNİK TİPLERİ VE PREVELANSI

Tanısı için KC biyopsisi gerektiğinden, hesaplanan NASH prevelansı olasılıkla gerçekte olduğundan düşüktür. NAFLD'nın ABD'de kronik KC hastalığının en sık görülen nedeni olduğu düşünülmektedir. Genel popülasyondaki insidansı %10-24 olarak verilmektedir. Olasılıkla Avrupa ve Japonya'da da benzer rakamlar söz konusudur (2).

İki Tip NASH Vardır (2):

1. Primer NASH: Metabolik sendromla ilişkili durumlarla (obesite, insülin direnci, tip 2 DM, hiperlipidemi) birliktedir.

2. Sekonder NASH: Obesite için yapılan barsak cerrahisi, obeslerde hızlı zayıflama, parenteral tam beslenme, ilaç tedavisi (amigdaron, perheksidin maleat), lipodistrofi ve Wilson hastalığından sonra görülür.

Tip 2 DM ve obesitedeki kesin NASH prevelansı bilinmemektedir. Ama tip 2 DM'ta NAFLD prevelansı %75 olarak hesaplanmıştır. Obesite için değişik rakamlar verilmekle birlikte, genel olarak basit steatoz yaklaşık %60, NASH %20-25 ve siroz %2-3 oranında bildirilmektedir (2).

NHANES 3 popülasyonunda NAFLD prevelansı %5.5 olarak hesaplanmıştır. Fakat transaminazlar KC hastalıklarında normal de olabileceğinden, transaminaz yüksekliğine dayalı prevelans hesaplamaları yanıltıcı olabilir. Trafik kazası kurbanlarının değerlendirilmesi gibi postmortem incelemelerde histolojik bulgulara dayalı NAFLD prevelansı %15-39 arasında bildirilmektedir. Alkolik olmayanlardan oluşan 351 vakalık bir otopsi serisinde

NAFLD prevelansları obeslerde %70, obes olmayanlarda %35, NASH prevelansları obeslerde %18.5, obes olmayanlarda %2.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca ilerlemiş fibrozise obeslerde %13.8, obes olmayanlarda %6.6 oranında rastlanmıştır (3).

PATOGENEZİ

Marchesini G ve arkadaşlarının bir çalışmasında, Ocak 1999-Haziran 2002 tarihleri arasında 304 NAFLD incelenmiş. Hepsinde üç ay ya da daha uzun zamandır transaminaz yüksekliği (ALT > 1, 5 X normal üst sınır) varmış. Hastaların alkol alımı haftada 140 gramın altındaymış. 163 hastaya KC biyopsisi yapılmış ve 120 olguda NASH saptanmış (%73.6). Metabolik sendrom sıklığı NASH olgularında saf yağlı karaciğer olgularına göre önemli olarak yüksek bulunmuş (%88'e karşı %53; p<0, 0001). NAFLD olgularında metabolik sendrom varlığının NASH görelisi riskini artırdığı belirlenmiştir (OR 3, 2; %95 güven aralığı 1, 2-8, 9; p=0, 026). Yazarlar buldukları bu sonuçlardan hareketle şu yoruma varmışlardır: Batı dünyasında obesite prevelansı artmaktadır. Obesite de diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom prevelanslarını artırır. Böylece ileriki yıllarda KC yetersizliği riskinin artacağı düşünülebilir (4).

ABD popülasyonunu temsil eden yaklaşık 12000 kişide "National Health and Nutrition Evaluation Survey" (NHANES) 3 verilerine göre NAFLD erkeklerde kadınlardan ve postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlardan siktir. Sıklığı VKİ ile güçlü korelasyon gösterir. Prevelansı obes erkeklerde %32, obes kadınlarda %43'tür. NAFLD prevelansını risk etkenlerinden 200 mg/dl üzerindeki trigliserid düzeyi 1.3 kat, 35'in altındaki HDL-kolesterol düzeyi 2, 8-3 kat, diabetes mellitus ise 1.4 - 3.5 kat artırmaktadır (5).

NASH; sık görülen, sıklıkla sessiz, klinik olarak alkolik KC hastalığını andıran, fakat hiç alkol almayan veya az alkol alan kişilerde görülen bir kronik KC hastalığıdır. NAFLD'nın spektrumu: Steatoz, steatohepatit ve sirozdur. Uzun süren NASH zemininde hepatosellüler kanser gelişebilir. Genel popülasyondaki prevelansı çok iyi bilinmemektedir. Fakat yakında yapılan bir çalışmada, başka bir nedenle açıklanamayan ALT yüksekliği şeklinde tanımlanan NASH'in ABD'ndeki prevelansı %2.8 olarak belirlenmiştir. Patogenezi iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, iki darbe hipotezi üzerinde durulmaktadır: Birinci darbe KC'i metabolik hasarlara ("injury")

duyarlı hale getirir. İkinci darbe nekroz, inflamasyon ve fibrozis oluşturan metabolik hasarlardır. Hastaların çoğunda insülin direncinin klinik ve/veya fizyolojik delili vardır. Yani NASH, metabolik sendromun hepatik bileşenini temsil edebilir (6).

Pagano G ve arkadaşlarının bir çalışmasında ortalama yaşları 38 ± 10 yıl ve VKİ'leri 26 ± 2 kg/m^2 olan 18 erkek ve bir kadın toplam 19 primer NASH olgusu, 19 yaş, cins ve VKİ yönünden eşleştirilmiş kontrol olgusu ile karşılaştırılmıştır. KC hastalıklarında hepatosellüler hasar ve portal sistemik shunt'lar bulunması insülinin yıkılmasını azaltır. Bu yolla hiperinsülinemi ve bunu izleyen insülin direnci gelişir. Bu, siroz ve diğer kronik KC hastalıklarında görülmektedir. Yani insülin direnci primer bir bozukluk mudur, yoksa KC hastalığına ikincil olarak mı gelişmiştir? Bu çalışmanın sonuçları insülin direncinin NASH'te primer bozukluk olduğunu göstermektedir:

- İnsülin duyarlılığı NASH olgularında kontrollerden önemli düzeyde düşük bulunmuştur.

- Hepatik insülin ekstraksiyonu her iki grupta benzer bulunmuştur.

OGTT'de hiçbir NASH olgusunda açık DM saptanmamıştır. Beş olguda IGT, bir olguda ise bozulmuş açlık glisemisi bulunmuştur.

"European Group for the Study of Insulin Resistance" (EGIR) kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için gerekli minimum iki kriteri taşıyan 9 olgu (%47) vardır.

EGIR Kriterleri:

- Santral obezite (bel çevresi erkekte ≥ 94 cm, kadında ≥ 80 cm) 9 hastada (%47) var.

- Hipertansiyon (KB $\geq 140/90$ mmHg) 11 hastada (%58) var.

- Dislipidemi (trigliserid > 180 mg/dl veya HDL-kolesterol < 40 mg/dl) 5 hastada (%26) var.

Hepatik demir yüklenmesi KC hasarına yol açabilir. Bu çalışmadaki hastalarda da hafif bir demir yükü fazlalığı bulunmuştur. Ayrıca 8 hasta ve 4 kontrol HFE geni H63D mutasyonu bakımından heterozigot bulunmuştur ($p=0, 295$) (7).

TANI KRİTERLERİ

NASH Tanı Kriterleri:

- İsrarlı yüksek aminotransferaz düzeyleri ile birlikte alkolik hepatite benzer steatohepatit bulguların olması.

- Önemli alkol tüketimi (>40 gr/hafta) olmaması.

- Hepatit B, hepatit C, virus enfeksiyonları ve herhangi bir diğer KC veya bilyer traktus hastalığı belirteçleri bulunmaması (7).

NASH Tanı Kriterleri "American Association for the Study of Liver Disease" Tarafından Şöyle Belirlenmiştir:

Hastalar genellikle KC enzimlerinin yüksek bulunması nedeniyle hepatologlara gönderilmektedir. Bu hastalarda obezite veya tip 2 DM, normalin en az iki katı kadar artmış ALT ve trigliserid düzeyleri ve birden büyük AST/ALT oranı varsa, tanı için KC biyopsisi yapılmalıdır (2).

NASH'te ALT, AST ve GGT düzeyleri normal üst sınırların 4 katından düşüktür. Bunlar normal düzeylerde de olabilir. Bunlar nonspesifik ve insensitiftir.

Genel olarak gastroenterologlara KC işlev bozukluğu nedeniyle gönderilen hastaların %35'inde steatoz, %25'inde NASH bulunmaktadır. Bu şekilde incelenen obez ve diabetik popülasyonlarda ise steatoz ve NASH görülme oranı ise %50-90'dır. Viseral yağ dokusu artışı ve steatozu bulunan hastalarda C hepatiti siroza ilerler. Altta yatan hepatik steatozu bulunan hemokromatozisli olgularda da siroz görülmektedir.

NAFLD tanısında abdominal ultrasonografinin pozitif prediktif değeri %77, negatif prediktif değeri %66'dır. Proton NMR spektroskopisi bu amaç için daha özgül olabilir. Fakat karmaşık ve daha pahalı bir tekniktir (5).

HİSTOLOJİK BULGULARI

NASH olgularının %40'ında diabetes mellitus, %20'sinde IGT bulunmaktadır. Diyabetlilerin de yaklaşık %50'sinde NAFLD, bunların da %20'sinde NASH vardır. Patolojik olarak yağlı KC'de hepatositler büyük veya küçük yağ globülleri ile yer değiştirirler. Ayrıca steatohepatitte hücre sel balonlaşma ve fibrozis delilleri de vardır. Steatohepatitin "grade"i inflamasyonun derecesine, "stage"i ise fibrozisin derecesine göre belirlenir (2).

NASH'in Başlıca Histolojik Özellikleri:

1. Steatoz,
2. Asınar zon 3 hepatosellüler injuri (balon dejenerasyon),
3. Parankimal inflamasyon,
4. Portal inflamasyon,
5. Perisinuzoidal fibrozis,
6. Mallory cisimcikleridir (6),

TEDAVİSİ

Halen NASH'e karşı yaygın olarak benimsenmiş bir tedavi yaklaşımı yoktur. Fakat etyolojisinde yer alan etkenlerle ilgili şu tedaviler uygun olur (2):

1. Hipokalorik diyet ve egzersiz ile obesitenin tedavisinin sağlanması: Hızlı kilo kaybından ve uzun süren açlık dönemlerinden kaçınılmalıdır. Çünkü bu durumlarda karaciğere FFA erişimi artar. İlimli kilo verilmesi ile fibrozis dahil KC histolojisinde düzelme olduğu bildirilmiştir (2).
2. Hipergliseminin diyet, insülin ve oral antidiyabetik ajanlarla tedavisi (2).
3. Amiadaron, perheksilin maleat, tamoksifen ve NASH etyolojisinde yeri olan ilaçların kesilmesi. Özellikle fibrozisin biyopsi ile gösterildiği durumlarda alkol ve diğer hepatotoksik çevresel etkenlerle temastan sakınılması (2).
4. Hiperlipeminin diyet ve ilaç tedavisi ile düzeltilmesi: Gemfibrozil ve bezafibratin biyokimyasal parametreler ve steatoz gelişimi ile ilgili olumlu etkileri bildirilmiştir. Bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan orlistatin NASH olgularında yararlı olduğu gösterilmiştir (2, 8). Transaminaz düzeylerinde iyileşmeye, KC'de steatoz ve inflamasyonda iyileşmeye neden olmaktadır (8).
5. Parenteral tam beslenmeye bağlı NASH'te infüzyonun bileşiminde değişiklik yapılmalı, glukoz lipid ile değiştirilmelidir. Çünkü glukoz insülin salgısını uyurarak yağ oksidasyonunu azaltır ve bunların KC'de sentezine ve birikmesine yol açar. VLDL üretimi için gerekli olan lesitin miktarını artırmak için kolin takviyesi yapılmalıdır (2).
6. Obesite cerrahisi geçiren hastalarda intestinal transit tekrar sağlanmalıdır. Kör luplarda bakteri üremesi sonucunda ortaya çıkan endotoksinlerin absorpsiyonunu engellemede metronidazol tedavisi yararlı olur (2).

Etyolojik faktörlere yönelik bu tedaviler NASH lezyonlarının ilerlemesini her zaman önleyememektedir. Bu yüzden değişik ve yeni tedaviler denenmektedir (2):

Antibiyotikler: Bakteri üremesine bağlı lipoproteinlerin NASH gelişmesinde rolü olabilir. Üçer ay aralıklarla yapılan üçer aylık günde 0, 75-2 gram metronidazol tedavisi steatozu ve bazı olgularda inflamasyon ve fibrozisi geri döndürmede etkin olabilmektedir. Oral polimiksin B de intestinal floradan gelen endotoksinlere teması azaltarak, parenteral tam beslenme ile ilişkili NASH'i düzelterebilir (2).

Probiyotikler: NASH patogenezinde intestinal bakteri üremesinin rolü olduğunun bilinmesi, tedavide probiyotiklerin ileri sürülmesine yol açmıştır. Bunlar NASH gelişmesini birkaç düzeyde engellerler (2):

TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltırlar (2).

Sitokin sinyallerinde değişiklikler yaparak, intestinal bakterilerin patojenik türlerinin inflamatuvar etkilerini değiştirirler (2).

Patojenik bakteri türlerini patojenik olmayanlarla değiştirirler (2).

Epitelin engel oluşturma işlevini güçlendirirler. Bu şekilde KC'in bakteriyel lipopolisakkaridlerle ve bakteriyel etanolla aşın temasını önlerler (2).

Yağlı karaciğer hayvan modellerinde yapılan araştırmaların sonuçları ve başka gastrointestinal hastalıklarla ilgili klinik veriler bunların NASH tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmüştür. NASH hastalarında yapılan kontrolsüz bir klinik çalışmada, tedavi edilen hastaların KC enzimlerinde düzelme gözlenmiştir (2).

Sitoprotektif Ajanlar ve Antioksidanlar: Bu grupta başlıca ursodeoksikolik asit, vitamin E, lesitin, beta karoten, selenyum, S-adenozil-metionin, metadoksin veya silimarin yer alır (2).

Ursodeoksikolik asidin, onun NASH tedavisinde kullanımını haklı kılan bazı özellikleri vardır. Hidrofilik etkisi ile toksik safra tuzlarını uzaklaştırır. Ayrıca immün modülatör ve sitoprotektif özellikleri vardır. Oral yoldan günde 13-15 mg dozunda kullanıldığında KC ile ilgili biyokimyasal değişiklikleri ve steatozu azalttığı gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise günde kilogram başına 13-15 mg dozunda 2 yıl süre kullanıldığında, KC hastalığı üzerinde plasebodan farklı etki göstermediği bildirilmiştir (2).

S-adenozil-Metionin: Antisteatotik, antiinflamatuvar, antioksidan ve antifibrotik özellikleri vardır. İntrahepatik kolestaz ve alkolik KC hastalığında kullanılmaktadır. Oral olarak günde 600 mg dozunda ve intramusküler yoldan günde 10-100 mg dozunda kullanıldığında, hepatik steatozun biyokimyasal, histolojik ve ekografik parametrelerinde iyileşme oluşturduğu bildirilmiştir (2).

Alfa-tokoferol bir antioksidandır ve TGF-beta inhibitörüdür. NASH ile ilgili biyokimyasal ve histolojik değişiklikleri düzeltici etkisi vardır (2).

Metadoksin alkolik KC steatozu tedavisinde yararlı olduğu biyokimyasal ve ekografik olarak gösterilmiş bir ilaçtır. Hepatik glutatyon konsantrasyon-

lanını artırmakta ve antifibrojenik etki göstermektedir. NASH tedavisinde kullanımı düşünülebilir (2).

Silimarinin de antioksidan ve antifibrojenik etkileri vardır ve alkolik KC hastalığı tedavisinde yararlı etkileri olmuştur. Bu nedenle NASH tedavisinde düşünülebilir (2). Betain, NASH olgularında yapılan bir ön çalışmada yararlı biyokimyasal ve histolojik etkiler göstermiştir (2). NASH tedavisinde halen deneme aşamasında olan ilaçlar arasında gherelin, pentoksifilin, vitamin E ve N-asetil sistein vardır (2).

İnsülin Direncini Azaltan Tedaviler (PPAR-gama agonistleri ve metformin): Bir ön çalışmada 30 NASH olgusu 48 hafta süre ile günde 2 kez 4 mg roziglitazon ile tedavi edilmiştir. Tedavinin ilk 24 haftasında KC yağ içeriğinde, ALT düzeyinde ve insülin direncinde azalma gözlenmiştir. İlaça tolerans iyi bulunmuştur. Bu ilaçların KC üzerindeki etkileri insülin direncini azaltmalarına mı, yoksa antiinflamatuvar etkilerine mi bağlıdır, daha ortaya konmamıştır (2).

Başka bir ön çalışmada 18 diyabetli olmayan NASH olgusuna 48 hafta süre ile oral yoldan günde 30 mg pioglitazon verilmiştir. Hastaların %72'sinde ALT düzeyi normale gelmiştir. KC büyüklüğü ve yağ içeriği azalmıştır. İnsüline glukoz ve serbest yağ asidi direncinde ve KC histolojisinde düzelme olmuştur (2, 6).

NASH tedavisinde metformin de denenmiştir. Metformin insülin direncini ve hiperinsülinemiyi azaltır. Ayrıca TNF-alfa'yı ve buna bağlı bazı yanıtlan inhibe eder. İnsüline dirençli, obes, leptin-eksik ob/ob farelere verildiğinde steatozu ve TNF-alfa düzeyini azaltmaktadır. İnsanlarda yapılan bir çalışmada 14 NASH olgusuna 4 ay süre ile günde 3 kez 500 mg metformin verilmiştir. Hastaların %50'sinde transaminaz düzeyleri normale gelmiş, insüline duyarlılıkta düzelme ve KC volümünde küçülme olmuştur. Daha yeni bir çalışmada 17 NASH olgusuna günde 2 kez 850 mg metforminle birlikte kalorisi sınırlı diyet verilmiş ve bunlar yalnız diyet verilen NASH olgularıyla karşılaştırılmıştır. Metformin ALT, AST, C peptid ve insülin düzeylerini ve insülin direncini önemli ölçüde azaltmıştır. Fakat nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis yönünden gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır (2).

KC Demir İçeriğinin Azaltılması: KC'de demir birikimi NASH olgularında daha şiddetli karaciğer hasarı ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle tekrarlanan flebotomiler, lezyonların oluşum ve genişlemesini önleyebilir, oluşmuş lezyonları geriletebilir (2).

KC Transplantasyonu: Dekompanse sirozu olan NASH olgularında endikedir (2).

KAYNAKLAR

1. Marchesini G, Forlani G: NASH: From liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology* 35: 497-99, 2002.
2. Medina J, Fernandez-Salazar LI, Garcia-Buey L, et al. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 27: 57-2066, 2004.
3. Brunt EM: Nonalcoholic Steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 24: 3-20, 2004.
4. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37: 917-23, 2003.
5. Bloomgarden ZI: American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome 25-26 August 2002, Washington, D.C. *Diabetes Care* 26: 1297-1303, 2003.
6. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 39: 188-96, 2004.
7. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 35: 367-72, 2002.
8. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, et al. A Pilot Study of Orlistat Treatment in Obese, Non-Alcoholic Steatohepatitis Patients. *Aliment Pharmacol Ther* 20: 623-28, 2004.