

Şişman çocuk ve ergenlerde alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

Nonalcoholic fatty liver diseases in obese children and adolescents

Birgül Kirel, Enver Şimşek, Rabia Tütüncü Toker*, Ertuğrul Çolak**

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endorinoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

*Afyon Emirdağ Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye

**Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet

Amaç: Şişman çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı sıklığı ve ilişkili olduğu etmenleri araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Polikliniğimizde hepatobiliyer ultrasonografi ile yağlı karaciğer hastalığı varlığının araştırıldığı, 161 şişman çocuğun (4-18 yaş) dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümler, akantozis nigrikans, pubertal gelişimleri ve laboratuvar tetkiklerine ait kayıtları değerlendirildi. Çalışma protokolü için Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (2010/13).

Bulgular: Ultrasonografi ile hastaların %40'ında hepatosteatoz saptandı. Steatozlu olanların %35'inde serum alanin aminotransferaz düzeyi ≥ 40 U/L idi. Steatozlu olanlarda (olmayanlara göre) vücut kitle indeksi, HOMA-IR (Homeostasis model of assessment-insulin resistance), alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, insulin and trigliserit düzeyleri ve akantozis nigrikans sıklığı yüksek, HDL-C düzeyleri düşük bulundu. Alanin aminotransferaz düzeyi yüksek olanlarda trigliserit düzeyi yüksek iken HDL-C düzeyi düşük idi. Kızların %32'sinde, erkeklerin %54'ünde steatoz vardı ($p < 0,01$). Prepubertal-pubertal çocuklar ve prepubertal kız ve erkek çocuklarda steatoz sıklığı farklı değilken yüksek alanin aminotransferaz düzeyi sıklığı prepubertallerde yüksekti ($p < 0,05$). Pubertal erkeklerde steatoz sıklığı kızlardan yüksek idi ($p < 0,05$). Akantozis nigrikans olanlarda steatoz sıklığı yüksek idi ($p = 0,001$). İnsülin direnci varlığına göre steatoz ve yüksek alanin aminotransferaz düzeyi sıklıkları değişmedi. Regresyon analizinde steatoz varlığına; cins, vücut kitle indeksi ve HDL-C'nin, alanin aminotransferaz düzeyine ise sadece HDL-C'nin etkili olduğu saptandı.

Çıkarımlar: Şişman çocuklarda hepatosteatoz ve yüksek alanin aminotransferaz düzeyi sıklıkları yüksektir. Cinsiyet, şişmanlığın derecesi ve dislipidemi, steatoz varlığına etki eden insülin direncinden daha önemli etmenlerdir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 174-80*)

Anahtar sözcükler: Alkolik olmayan hepatik steatoz, çocuk, insülin direnci, steatohepatit, şişmanlık

Summary

Aim: To determine the prevalence of the non-alcoholic fatty liver in obese children.

Material and Method: Medical records of 161 obese children (age 4-18 yrs) who were investigated for non-alcoholic fatty liver by USG were analysed retrospectively. Their findings of physical examination and antropometric measurements, presence of acanthosis nigricans, pubertal status and results of laboratory analysis were evaluated. The study protocol was approved by the Osmangazi University Ethical Committee (2010/13).

Results: Hepatosteatoz was found in 40% of the patients by ultrasonography. Elevation of serum alanine aminotransferase (≥ 40 U/L) was found in 35% of the patients with steatoz. These patients had higher body mass index, HOMA-IR (Homeostasis model of assessment-insulin resistance) and aspartat aminotransferase, alanine aminotransferase, insulin and triglyceride levels and lower HDL-C levels and higher acanthosis nigricans prevalences than the patients without steatoz. Patients with elevated alanine aminotransferase levels had significantly higher triglyceride and lower HDL-C levels than the patients with normal alanine aminotransferase levels. Steatoz prevalences were 32% in girls and 54% in boys ($p < 0,01$). The prevalence of elevated alanine aminotransferase was found higher in prepubertal children ($p < 0,05$), but, the steatoz prevalences were not different between prepubertal-pubertal children and between prepubertal girls and boys. Pubertal boys had higher steatoz prevalence than pubertal girls ($p < 0,05$). The prevalence of steatoz was higher in children with acanthosis nigricans ($p = 0,001$). The prevalences of steatoz and elevated alanine aminotransferase levels were not different between children with and without insulin resistance. In a logistic regression model, sex, body mass index and HDL-C were the determinants of steatoz and only HDL-C were related with alanine aminotransferase levels.

Conclusions: High prevalences of hepatosteatoz and elevated alanine aminotransferase levels are found in obese children and adolescents. Gender, the degree of obesity and dyslipidemia are more important determinants of steatoz than insulin resistance. (*Türk Arch Ped 2012; 47: 174-80*)

Key words: Children, insulin resistance, non-alcoholic hepatosteatoz, obese, steatohepatitis

Giriş

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (YKCH), alkol tüketimi olmayan, doğuştan, viral ve otoimmün karaciğer hastalığı bulguları ve değişkenleri negatif olan bireylerde histolojik olarak karaciğerde yağ birikiminin olduğu bir durum olarak tanımlanmaktadır. Yağlı karaciğer hastalığı, genellikle selim bir seyir göstermesine rağmen bu hastalarda, steatoz ve/veya enflamasyon ile belirgin, ve/veya fibrozun eşlik ettiği; siroz ve hepatoselüler karsinoma ile sonuçlanabilen steatohepatit (SH) gelişebilmektedir (1-6).

Yağlı karaciğer hastalığı, hem erişkinlerde hem de çocukluk çağında kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni olarak gösterilmektedir (1-8). Erişkinlerde YKCH sıklığının %20-30 civarında olduğu; bu hastaların % 20-30'unda SH geliştiği ve SH'ilerin %3-8'inde siroz ve karaciğer hastalığı ile ilişkili ölümler meydana geldiği bildirilmiştir (3,7). Çocukluk çağında YKCH sıklığını araştıran çok az toplum çalışması vardır. Asya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalarda çocuk ve ergenlerde YKCH sıklığının %2,6-%9,6 olduğu (5) ve diğer sebepler dışlandıktan sonra 12-19 yaş grubunun %8'inde artmış alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi olduğu saptanmıştır (9,10).

Yağlı karaciğer hastalığının sebebi bilinmemektedir. Şişmanlığın YKCH için en önemli risk etmeni olduğu bildirilmektedir (1-7). Şişman çocuk ve erişkinlerde YKCH sıklığı, oldukça yüksek olup; şişmanlık sıklığının artışına koşut olarak giderek artmaktadır. İtalya'da bir toplum çalışmasında çocuklarda YKCH sıklığı %16, şişmanlarda %76 olarak bulunmuştur (6). Bir araştırmada biyopsi ile YKCH/SH saptananların %90'ının fazla kilolu veya şişman olduğu ve özellikle karın bölgesindeki şişmanlığın YKCH'de etkili olduğu saptanmıştır (8).

Yağlı karaciğer hastalığı olan hastalar, genellikle bulgu vermezler. Ultrasonografi (USG), tomografi ve manyetik rezonans yöntemleri ile hepatosetatoz gösterilmektedir. Steatohepatitlerde ise karaciğer transaminazları yükselmektedir. Ancak basit steatoz ile SH ayırımı kesin olarak biyopsi ile yapılabilmektedir (1,2,4,6,11).

Endokrin polikliniğimize başvuran şişman çocuk ve ergenlerde düzenli olarak hepatobiliyer USG ve transaminaz düzeyleri tayini ile YKCH araştırılmaktadır. Bu çalışmada izlediğimiz şişman çocuk ve ergenlerde YKCH sıklığı ve ilişkili olduğu etmenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2007-Ocak 2010 tarihleri arasında Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde hepatobiliyer USG ile YKCH varlığının araştırıldığı; yaşları 4-18 yıl arasında değişen 161 şişman çocuğun (105 kız, 56 erkek) dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Sistemik bir hastalığı olanlar ve ilaç kullananlar araştırmaya alınmadı. Hiç birinde alkol tüketimi öyküsü yoktu. Hastaların steatozunun USG ile araştırıldığı

tarihte yapılan muayene ve eş zamanlı tetkik kayıtları değerlendirildi. Çalışma protokolü için Üniversitemiz Etik Kurul'undan onay alındı (2010/13).

Dosyalardan öykü, fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümler, akantozis nigrikans (AN), karaciğer büyüklüğü, ergenlik durumları ve laboratuvar incelemelerine ait kayıtları alındı. Vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı/boy²) değeri ≥ 95 . persantil (p) ise şişman olarak kabul edildi (12).

Laboratuvar kayıtlarından serum glükoz, insülin, lipit ve lipoprotein, ALT, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri kayıtları değerlendirildi. Alanin aminotransferaz yüksekliği için sınır değer ≥ 40 U/L alındı. Kaynak değerleri ile kıyaslanarak; trigliserit değeri (TG) >95 . ise hipertrigliseridemi, HDL-C düzeyi <10 .p ise HDL-C düşüklüğü olarak değerlendirildi (13). Glükoz (mmol/L) x insülin (μ U/ml)/22,5 formülü kullanılarak HOMA-IR (Homeostasis model of assessment-insulin resistance) değerleri hesaplandı (14). İnsülin direnci için (ID) için HOMA-IR eşik değeri prepubertal kızlarda 2,22, erkeklerde 2,67, pubertal kızlarda 3,82, erkeklerde 5,22 alındı (15).

İstatiksel analiz için SPSS paket programı (SPSS, Chicago, IL, Versiyon 13) kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk için Shapiro-Wilks testi, karşılaştırmalar için independent samples T, Mann-Whitney U ve ki-kare testleri; korelasyonlar için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Verilere Backward stepwise (Wald) lojistik regresyon analizi uygulandı. Araştırmamızda tüm değişkenler için eksik veriler olduğu gözlemlendi. Bu nedenle eksiklik olan değişkenlerin (n) değerleri tablolarda verildi. Her bir değişkenin istatistiksel değerlendirilmesinde kendi evreni kullanıldı. Ayrıca steatoz varlığını belirlemede AN, ID ve ALT düzeyinin duyarlılık, özgüllük, ve negative-pozitif belirleyicilik oranları hesaplandı.

Tablolarda normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm SS, göstermeyenler ortanca (en küçük-en büyük) olarak gösterildi. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta dosyaları incelendiğinde 134 hastanın ALT, AST düzeyi, 136 hastanın TG, 124 hastanın HDL-C düzeylerinin tayin edildiği ve muayene notlarında 142 hastanın AN varlığının pozitif-negatif olarak kaydedildiği saptandı. Yüz elli iki hastada HOMA-IR hesaplanabildi.

Steatoz varlığına ve serum ALT düzeyine göre hastaların bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalarımızın %40'ında USG ile hepatosteatoz saptanmıştı. Bu hastaların %61'inde hafif, %31'inde orta ve %8'inde ağır steatoz vardı. Ağır steatozlu sayısı az olduğundan bu hastaların verileri, orta derecede steatoz saptananlarla birlikte incelendi. Hafif ile orta-ağır grupları arasında AN varlığı, yüksek ALT düzeyi ve ID sıklıkları farklı değildi ($p>0,05$). Orta-ağır steatozlularda AST, TG ve total kolesterol (TC) düzeyleri, hafif steatozu olanlardan yüksek idi ($p<0,05$, hepsi için).

Tablo 1. USG ile saptanan steatozun varlığı ve ALT düzeyine göre bulgular

	Steatoz (+) (n=64)	Steatoz (-) (n=97)	p	ALT≥40 (n=20)	ALT<40 (n=114)	p
K/E	34/30	71/26	p<0,01	9/11	77/11	p>0,05
Prepubertal/pubertal	15/49	16/81	p>0,05	7/12	18/96	p>0,05
Yaş (Ay)	151±36	145±37	p>0,05	150±37	130±29	p<0,05
VKİ (kg/m ²)	30 (21-48)	27,4 (20-40)	p=0,001	30,7±5,8	28,4±6,1	p>0,05
Bel/kalça oranı	0,89±0,07	0,87±0,06	p>0,05	0,88±0,07	0,87±0,06	p>0,05
Glüköz (mg/dl)	83±13	84±10	p>0,05	84±21	84±9	p>0,05
İnsülin (µu/L)	21±15	15±10	p<0,01	20±14	17±12	p>0,05
HOMA-IR	3,5 (0,4-17,7)	2,7 (0,3-10,3)	p<0,05	4±4	4±3	p>0,05
AST (U/L)	35±18	21±6	p<0,001	52±14	22±8	p<0,001
ALT (U/L)	28 (10-148)	17 (10-35)	p<0,001	64±26	20±6	p<0,001
AST/ALT oranı	1,05±0,42	1,16±0,47	p>0,05	0,89±0,3	1,15±0,46	p<0,05
TC (mg/dl)	169±33	163±28	p>0,05	173±29	165±31	p>0,05
HDL-C (mg/dl)	42±11	52±25	p<0,001	36±9	50±23	p<0,05
LDL-C (mg/dL)	106±28	97±28	p<0,05	112±28	99±29	p>0,05
TG (ng/dl)	158±87	121±57	p<0,01	193±93	129±70	p=0,01
AN (+/-)(n)	38/18	32/54	p=0,001	12/5	45/54	p>0,05
ID (+/-) (n)	26/35	29/63	p>0,05	6/13	39/68	p>0,05
ALT≥40/ALT<40 (n)	20/37	0/67				
Steatoz (+/-) (n)				20/0	37/67	

*Veriler normal dağılım durumuna göre ortanca (en düşük-en yüksek) veya ortalama ±SS olarak verilmiştir

Steatozu olanlarda ortanca HOMA-IR ve AN sıklığı (%68), olmayanlardan yüksek idi (p=0,001). Steatoz varlığına göre ID sıklığı farklı değildi (p>0,05).

Alanin aminotransferaz düzeyi tayin edilenlerin %17,5'inde; steatoz saptananların %35'inde ALT düzeyi yüksek idi. Alanin aminotransferazı yüksek olanların hepsinde steatoz saptanmıştı. Steatozu olmayanların hiçbirinde ALT düzeyleri yüksek değildi. Alanin aminotransferaz düzeyi normal olanlarda steatoz oranı %32 idi. Alanin aminotransferaz düzeyine göre AN ve ID sıklıkları değişmedi (p>0,05).

Hastaların %53'ünde ID saptandı. İnsülin direnci varlığına göre steatoz ve yüksek ALT sıklıkları değişmedi (p>0,05). Akantozis nigrikans sıklığı, ID'si olanlarda (%66), olmayanlardan (%34) yüksekti (p<0,001). Akantozis nigrikans varlığı kaydedilen hastaların %49'unda AN saptanmıştı. Akantozis nigrikans olanlar ve olmayanlarda steatoz sıklığı, sırasıyla %54 ve %25, ALT yüksekliği sırasıyla %21 ve %8,5 idi (Tablo 2). Akantozis nigrikans varlığına göre steatoz ve ID sıklıkları farklı iken (p<0,001), yüksek ALT düzeyi sıklığı farklı değildi (p>0,05).

Erkek çocukların %54'ünde, kızların %32'sinde steatoz saptandı (p<0,01). Alanin aminotransferaz düzeyi yüksek

olanların %55'i erkek, %45'i kız idi. Cinsiyete göre AN, yüksek ALT düzeyi ve ID sıklıkları farklı değildi (p>0,05).

Pubertal çocuklarda ID sıklığı, prepubertallerden yüksek idi (sırasıyla, %85 ve %15) (p>0,05). Prepubertal/pubertal çocuklarda steatoz sıklığı sırasıyla %48 ve %38 iken yüksek ALT düzeyi sıklığı sırasıyla, %28 ve %14 idi. Pubertenin varlığına göre yüksek ALT düzeyi sıklığı farklı (p<0,05) iken steatoz sıklığı farklı değildi (p>0,05). Prepubertal kızlar ve erkeklerde steatoz sıklığı farklı değilken (p>0,05), pubertal erkeklerde steatoz sıklığı (%52) pubertal kızlardan (%30) daha yüksek idi (p<0,05). Akantozis nigrikans ve ID sıklıkları açısından prepubertal-pubertal gruplarda farklılık yoktu (p>0,05). Pubertal kız ve erkekler arasında ID, AN ve yüksek ALT düzeyi sıklıkları farklı değildi (p>0,05).

Steatozu olan hastalarda istatistiksel olarak TG, LDL-C düzeyleri steatozu olmayanlardan daha yüksek, HDL-C düzeyi daha düşük idi. Trigliserit kaydı olanların %55'inde hipertrigliseridemi vardı. Hipertrigliseridemilerin %45'inde, TG düzeyi normal olanların %37'sinde steatoz saptandı. Bu iki grup arasında steatoz, AN ve yüksek ALT düzeyi sıklıkları farklı değildi (p>0,05). HDL-C'si düşük (n=17) ve yüksek olanlar arasında steatoz (sırasıyla %71, %29, p<0,05) ve yüksek ALT

Tablo 2. Akantozis nigrikans ve ID varlığına göre bulgular

	AN (+) (n=70)	AN (-) (n=72)	p	IR (-) (n=78)	IR (+) (n=74)	p
K/E	44/26	50/22	p>0,05	49/29	48/26	p>0,05
Prepubertal/pubertal	13/57	13/59	p>0,05	19/59	11/63	p>0,05
Yaş (Ay)	152±32	145±40	p>0,05	145 ±41	154±30	p>0,05
VKİ (kg/m ²)	31,3±6	26,8±5	p<0,001	27±5	30,9±6	p<0,001
Bel/kalça oranı	0,89±0,07	0,87±0,68	p>0,05	0,86±0,07	0,9±0,07	p<0,05
Glükoz (mg/dl)	85±13	83±10	p>0,05	79±8	88±13	p<0,001
İnsülin (µIU/L)	23±14	14±7	p<0,001	10±7	26±12	p<0,001
HOMA-IR	2,2 (0,34-10,4)	4,3 (0,5-17,7)	p<0,001			
AST (U/L)	30±17	24±11	p<0,05	27±12	26±15	p>0,05
ALT (U/L)	30±24	24±16	p>0,05	19 (10-85)	21 (10-148)	p>0,05
AST/ALT oranı	1,09±0,5	1,08±0,4	p>0,05	1,1±0,5	1,09±0,4	p>0,05
TC (mg/dl)	167±26	167±32	p>0,05	166±30	163±28	p>0,05
HDL-C (mg/dl)	47 (22-234)	45 (19-73)	p>0,05	46 (22-234)	45 (19-73)	p>0,05
LDL-C (mg/dl)	101±23	105±32	p>0,05	106±28	97±28	p>0,05
TG (ng/dl)	144±79	135±70	p>0,05	125±68	150±77	p<0,05
Steatozis (+/-) (n)	38/32	18/54	p=0,001	26/52	35/39	p>0,05
ALT≥40/ALT<40 (n)	12/45	5/54	p>0,05	6/39	13/68	p>0,05
AN (+/-)(n)				23/44	45/23	p<0,001
ID (+/-)	45/23	23/44	p<0,001			

*Veriler normal dağılım durumuna göre ortanca (en düşük-en yüksek) veya ortalama ± SS olarak verilmiştir

düzeyi sıklıkları (sırasıyla %63, %27, p<0,001) farklı idi. Hem hipertrigliseridemi hem düşük HDL-C düzeyi olanların (n=15) dokuzunda steatoz saptandı.

Basit ilişki analizinde; steatozun derecesi ile insülin, ALT ve AST arasında pozitif ilişki (sırasıyla, r=0,3, p<0,05, r=0,5, p<0,001 ve r=0,3, p<0,05) ve HDL-C ile ALT ve AST arasında negatif ilişki (sırasıyla, r=-0,3, p<0,01 ve r=-0,2, p<0,05) saptandı.

Regresyon analizi ile HOMA-IR'nin tek başına steatoz varlığına etkili olduğu (p<0,05), bir birim HOMA-IR artışı için steatoz varlığının 1,14 kat (odd ratio) arttığı; sadece AN'nin ise steatoz varlığını 3,56 kat artırdığı saptandı (p<0,001). Vücut kitle indeksinin de steatoz varlığına etkili olduğu saptandı (p=0,01, odd ratio= 1.12). HOMA-IR, AN varlığı ve VKİ'nin tek başına ALT düzeyine etkili olmadıkları saptandı (p>0,05). Trigliserid ve HDL-C ise steatoz varlığına ve ALT düzeyine etkili idi. Bir birim TG arttığında steatoz 1,01 kat (138 hasta), ALT düzeyi (114 hasta) 1,008 kat arttı (p<0,01). Bir birim HDL-C azaldıkça steatoz varlığı 1,05 kat, ALT düzeyi ise 1,11 kat arttı (sırasıyla, p<0,01 ve p<0,001) (125 hasta). Aynı regresyon analizi; cins, puberte, HOMA-IR, AN, HDL-C ve TG ile birlikte yapıldığında; steatoz varlığına; cins, HDL-C ve VKİ etkili idi. Erkeklerde steatoz

varlığının 3,4 kat arttığı saptandı (p<0,05). HDL-C'nin bir birim azalması ile steatoz varlığının 1,04 kat arttığı saptandı (p=0,05). Vücut kitle indeksi, bir birim arttığında steatoz varlığı 1,21 kat arttı (p<0,01). Aynı regresyon örneğinde (79 hasta); sadece HDL-C'nin ALT'ye etkili olduğu görüldü ve HDL-C'deki bir birim azalma, ALT'yi 1,15 kat artırmakta idi (p=0,001).

Akantozis nigrikans, ID ve ALT yüksekliğinin steatoz varlığını belirlemede duyarlılık değerleri sırasıyla; 0,68 ve 0,43 ve 0,35; steatoz yokluğunu belirlemede özgüllük değerleri sırasıyla; 0,63 ve 0,69 ve 1,0 ve steatoz üzerine pozitif belirleyicilik oranları sırasıyla 0,54 ve 0,47 ve 1,0; negatif belirleyicilik oranları sırasıyla 0,75 ve 0,64 ve 0,64 olarak saptandı. Bu sonuçlarla AN'nin ve ALT düzeylerinin steatoz varlığını belirlemede daha duyarlı olduğu, ALT düzeyinin ise daha özgül olduğu anlaşılmıştır.

Tartışma

Şişman çocuklarda ve erişkinlerde YKCH sıklığının yüksek olduğu ve giderek arttığı bildirilmektedir (1-6). İtalya'da bir toplum çalışmasında YKCH sıklığı %16, şişmanlarda %76 olarak bulunmuştur (6). Schwimmer ve ark. (16), biyopsi ile YKCH

tanısı konan 43 çocuğun %88'inin şişman olduğunu, Papandreou ve ark. (17), şişman çocukların %42'sinde USG ile steatoz saptadıklarını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada biyopsi ile YKCH/SH saptananların %90'nunun fazla kilolu veya şişman olduğu ve özellikle karın bölgesi şişmanlığının YKCH'de etkili olduğu saptanmıştır (8). Nobili ve ark. (18), acil poliklinikte ALT düzeyi yüksekliği saptanan 3280 çocukta ALT düzeyini artıracak diğer nedenler dışlandıktan sonra, şişman olan 87 çocuğun %85'inde biyopsi ile YKCH, bu hastaların %58'inde SH saptamışlardır. Loguercio ve ark. (19), bir yıldır ALT ve/veya gama glutamil transferaz yüksekliği nedeniyle izlenenlerin %70'inin şişman olduğunu; bu hastaların %80'inde biyopsi ile karaciğerde hafif derecede fibroz ve enflamasyonun eşlik ettiği steatoz bulunduğunu göstermişlerdir.

Ülkemizde toplum temelinde çocuk ve erişkinlerde YKCH sıklığı araştırılmamıştır. Şişman çocuklarda Ankara'da yapılan bir çalışmada %52'sinde USG ile hepatosteatoz ve %14'ünde yüksek ALT düzeyleri gösterilmiştir (20). Denizli'de 322 şişman çocuğun %47'sinde USG ile steatoz ve %8'inde ALT yüksekliği saptanmıştır (21).

Araştırmamızda şişman çocuk ve ergenlerin %40'ında USG ile hepatosteatoz, %17,5'unda ALT düzeyi yüksekliği saptanmıştır. Alanin aminotransferaz düzeyleri normal ama steatoz olan hastaların basit steatoz; ALT düzeyi yüksek ve steatoz olanların ise SH olabileceği akla gelmektedir. Ancak SH'nin kesin tanısı için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Hastalarımıza biyopsi yapılmamıştır. Basit steatoz selim bir seyir göstermektedir. Ancak steatoz olan hastalarımız karaciğer zedelenmesi ve enflamasyonu açısından risk altındadır ve erişkin döneme kronik karaciğer hastalığı riski ile geçmektedirler.

Araştırmamızda steatoz olanlarda şişmanlığın daha ağır olduğu saptanmıştır. Hastalarımız aynı zamanda ID, dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalık (KVH) risk etmenleri ve metabolik sendrom (MS) özellikleri taşımaktadırlar. Yağlı karaciğer hastalığının ateroskleroz ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda KVH riskinin arttığı belirlenmiştir (7,22,23). Metabolik sendrom veya tip 2 diyabeti olanlarda YKCH sıklığının genel topluma göre 23 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (7). Manco ve ark. (8), YKCH'lilerin çoğunda hipertrigliseridemi ve HDL-C düşüklüğü, % 40'ında hipertansiyon, %10'unda yetersiz glukoz toleransı, %65'inde MS olduğunu, %2'sinde tanı anında tip 2 diyabet olduğunu ve %8'inde ileride tip 2 diyabet geliştiğini ve bu hastalarda birden fazla MS ölçütü bulunmasının SH riskini artırdığını saptamışlardır. Yağlı karaciğer hastalığının MS'in karaciğer tutulumu olduğu da ileri sürülmektedir (3,4). Bazı araştırmacılar YKCH'nin de MS tanı ölçütlerine dahil edilmesini istemektedir (24).

İnsülin direnci, YKCH gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynayan en önemli patofizyolojik etmendirdir (1-5,7,23). Yağlı karaciğer hastalığı olanlarda HOMA-IR yüksek olarak saptanmaktadır (2,16,25-27). Bir çalışmada, biyopsi ile steatoz saptanan çocukların hepsinde ID olduğu ve açlık insülin düzeyleri, HOMA-IR ve Quattitative IS check indeksinin (QUICKI) karaciğer histolojik bulguları ile uyumlu olduğu saptanmıştır (16).

Başka bir çalışmada ALT düzeyleri yüksek olan şişman kızlarda HOMA-IR'nin yüksek olduğu, her bir birim HOMA-IR artışı için ALT düzeyinde 0,27 artış olduğu gösterilmiştir (27). Prediyabeti olanlarda şişmanlıktan bağımsız olarak, steatozun derecesi arttıkça insülin duyarlılığının azaldığı ve beta hücre işlevlerinin bozulduğu saptanmıştır (24). Tip 2 diyabetlilerde YKCH oranı %30-50 olarak bildirilmiştir (28). Antidiyabetik ilaçların kullanımı ile tip 2 diyabetlilerde karaciğer hacminin azaldığı ve transaminaz düzeylerinin düştüğü ve karaciğer histolojisinin düzeldiği gösterilmiştir (28). Bu sonuçlar; YKCH patojenezinde ID'nin rolüne işaret etmektedir.

Araştırmamızda steatoz olanlarda HOMA-IR'nin ve AN sıklığının yüksek olması, AN varlığının steatoz varlığını artırdığının saptanması; steatoz ile ID arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Ancak ID'nin varlığına göre steatoz ve yüksek ALT düzeyi sıklıkları farklı bulunmamıştır.

Akantozis nigrikans, ID'nin deride gözlenen bir bulgusudur. Yağlı karaciğer hastalıklarında %30, SH'si olanlarda %50 oranında AN saptanmıştır (2,5,7,8). Rashid ve ark. (29), 36 YKCH'li çocuğun 13'ünde AN bulunduğunu bildirmiştir. Tüm çalışma grubumuzda %49, steatoz olanlarda %68 oranında AN saptanmıştır. Araştırmamızda AN'si olanlarda ID ve steatoz sıklığının AN'si olmayanlardan yaklaşık iki kat, ALT düzeyi yüksekliği sıklığının 2-3 kat daha fazla olduğu ve AN'nin steatoz sıklığını belirlemede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca AN ile steatoz varlığı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular AN'nin steatoz varlığını tahmin etmede HOMA-IR'den daha iyi bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Hipertrigliseridemi YKCH için risk etmeni olarak tanımlanmaktadır (10). Çocuklarda hipertrigliserideminin steatoz ile ilişkili olduğu (1) ve YKCH'lilerin çoğunda hipertrigliseridemi ve HDL-C düşüklüğü olduğu gösterilmiştir (8). Araştırmamızda hipertrigliseridemi varlığına göre steatoz sıklığı farklılık göstermemiştir. Ancak TG ve HDL-C düzeylerinin hem steatoz varlığına hem de ALT düzeylerine etkili olduğu bulunmuştur. Bunun yanında HDL-C'si düşük olanlarda steatoz ve yüksek ALT düzeyi sıklıklarının arttığı, HDL-C ile ALT ve AST arasında negatif ilişki olduğu saptanmıştır. Bulgularımız dislipideminin YKCH ile ilişkili önemli etmenlerden biri olduğunu göstermektedir.

Araştırmamızda ALT düzeyi yüksek olan hastaların yaşının daha küçük, TG düzeylerinin yüksek ve HDL-C düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Alanin aminotransferaz düzeyi yüksek ile normal olanlar arasında yağlanma ve ID değişkenleri açısından bir farklılık saptanmamıştır. Lipit değişkenlerinin özellikle HDL-C düzeyinin ALT düzeyini etkilediği anlaşılmıştır.

Yağlı karaciğer hastalığı patojenezinde "çift darbe varsayımı" ileri sürülmektedir. Birinci darbe, diyetle de ilişkili olarak hiperinsülinemi ve ID zemininde karaciğerde yağ birikmesidir. Hastalarımız şişmanlık, ID ve dislipidemi gibi birinci darbe risk etmenlerini taşımaktadır. İkinci darbe ile karaciğer harabiyeti (enflamasyon ve fibroz, SH) gelişir ve ilerler. İkinci darbeden mitokondriyal disfonksiyon, artan oksidatif stres, endotoksinler ve artmış apoptoz sorumlu tutulmaktadır (3,5,8). Çalışmamızda bu etmenler araştırılmamıştır.

Araştırmamızda steatoz, AN ve ID sıklıkları açısından prepubertal-pubertal gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Pubertal hastalarda saptanan HOMA-IR ve VKİ yüksekliği, bu dönemdeki fizyolojik kilo alımı ve ID ile uyumlu olarak değerlendirilebilecek bulgulardır. Prepubertal çocuklarda yüksek ALT düzeyi sıklığının artması ise bu çocukların SH riski taşıdıklarını düşündürmektedir.

Yağlı karaciğer hastalığı sıklığının, erişkin dönemde kadınlarda (2,6), çocukluk çağında ise erkeklerde daha yüksek olduğu (2/1) bildirilmiştir (1,2,5,6,24). Tüm hasta grubumuzda kızlar ve erkekler arasında steatoz, lipit ve ID değişkenleri açısından farklılık saptanmamıştır. Ama erkek cinsiyetin steatoz varlığını artırdığı ve erkeklerde steatozun daha sık olduğu saptanmıştır. Pubertal erkeklerde steatoz sıklığı, pubertal kızlardan daha yüksek iken, prepubertal kız ve erkekler arasında steatoz sıklığı farklılık göstermemiştir. Pubertal kız ve erkekler arasında ID, AN ve yüksek ALT düzeyi sıklıkları farklı bulunmamıştır. Bu durumda pubertede kızlarda steatoz gelişiminde koruyucu bir etmenin varlığı akla gelmektedir. Menapozda YKCH sıklığının arttığı bildirilmiştir (30). Cinsiyete göre YKCH sıklığında saptanan farklılığın, cins steroidlerinin düzeyi (östrojen/testosteron oranı), karaciğerde cins steroidleri almaçlarının gösterimi veya büyüme hormonu salınımı örüntüsü ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (1,6,11).

Araştırmamızda steatozun derecesinin ALT ve AST düzeyleri ile pozitif ilişki göstermesi ve orta-ağır derece steatozlularda AST düzeylerinin yüksek olması ise bu hastaların SH/fibroz riski taşıdıklarını düşündürmüştür. Çünkü AST/ALT>0,8-1 olması; karaciğer fibrozu açısından risk olarak tanımlanmıştır (1,6,9,16).

Çalışmamızın geriye dönük bir araştırma olması ve YKCH ayırıcı tanısında gerekli özellikle viral hepatit belirteçlerinin çalışılmamasının sonuçlarımızın değerlendirilmesinde sınırlılık getirdiğini düşünmekteyiz. Ancak hastalarımızın hiç birinde hepatit bulguları saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar, şişman nedeniyle araştırılırken hepatosteatoz gelişmiş olabileceği beklenen ve bu yönde tarafsız olarak araştırılan hastalardır.

Sonuç olarak şişman çocuk ve ergenlerde oldukça yüksek oranda hepatosteatoz ve ALT düzeyi yüksekliği bulunmaktadır. Steatozu olan hastalarda ID ve AN sıklığı artmıştır. İnsülin direncinde etkili bir etmen olmasına rağmen AN steatoz varlığının daha iyi bir göstergesidir. Cinsiyet, şişmanlığın derecesi ve dislipidemi steatoz varlığına etkili etmenlerdir. Erkek cinsiyet steatoz için bir risk etmenidir. Steatoz sıklığı erkek çocuklarda, özellikle pubertal erkeklerde daha yüksektir. Serum ALT düzeyine ise dislipidemi özellikle HDL-C düzeyleri etkilidir.

Steatozu ve ALT yüksekliği olan şişman çocuklar, kronik karaciğer hastalığı yanında ID ve dislipidemi gibi özellikleri nedeniyle diyabet ve KVH gelişmesi açısından da risk taşımaktadırlar. Bu yüzden şişman çocuk ve ergenlerin hepatosteatoz ve MS yönünden araştırılması ve acil olarak diyet, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya uygun olgularda farmakolojik tedavi planlarının yapılması gereklidir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. *J Pediatr* 2009; 155(4): 469-74.
2. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a growing problem? *J Hepatol* 2007; 47: 1133-42.
3. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 615-25.
4. Tilg H, Moschen AR. Insülin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metabol* 2008; 19: 371-9.
5. Papandreu D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr* 2007; 26: 409-15.
6. Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Practise & Research Clin Gastroenterol* 2004; 18: 1089-104.
7. Loria P, Lonardo A, Bellentani S, Day CJ, Marchesini G, Carulli N. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question. *Nutr Metab Cardiovascular Dis* 2007; 17: 684-98.
8. Manco M, Bottazzo G, De Vito R, Marcellini M, Mingrone G, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 667-76.
9. Chavez-Tapia N, Sanchez-Avila F, Vasquez-Fernandez F, Torres-Machorro A, Tellez-Avila FI, Uribe M. Non-alcoholic fatty-liver disease in pediatric populations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1059-73.
10. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, et al. The SH CRN Research Group. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *Contemp Clin Trials* 2009; 62-70.
11. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem* 2005; 38(3): 203-17.
12. Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Baş F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 195-8.
13. Tershakovec AM, Rader DJ. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004. 445-67.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
15. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2(3): 100-6.
16. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143(4): 500-5.
17. Papandreu D, Rousso I, Malindretos P, et al. Are saturated fatty acids and insulin resistance associated with fatty liver in obese children? *Clin Nutr* 2008; 27(2): 33-40.
18. Nobili V, Reale A, Alisi A, et al. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis* 2009; 41(10): 749-52.
19. Loguercio C, De Simone T, D'Auria MV, et al. Italian AISF Clinical Group. Non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre clinical study by the Italian Association for the Study of the Liver. *Dig Liver Dis* 2004; 36(6): 398-405.
20. Eminoğlu TF, Çamurdan OM, Oktar SO, Bideci A, Dalgıç B. Factors related to non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Türk J Gastroenterol* 2008; 19: 85-91.
21. Semiz S, Bican M, Sabir N, Semiz E. Çocukluk çağı obezitesinde karaciğer yağlanması vücud yağ ve metabolik risk faktörleri ile ilişkisi. Milli pediatri kongresi Fin-Türk pediatri günleri. 8-12 Kasım 2006 Antalya. www.millipediatri.org.tr/bildiriler/PP-217.htm.
22. Fallo F, Pozza AD, Sonino N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9): 646-53.
23. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007; 91(6): 1125-49.

24. D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini C, et al. The possible role of liver steatosis in defining metabolic syndrome in prepubertal children. *Metabolism* 2010; 59(5): 671-6.
25. Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis* 2009; 204(2): 538-43.
26. Yoo J, Lee SY, Kim KN, Yoo SM, Sung E, Yim JE. Relationship between insulin resistance and serum alanine aminotransferase as a surrogate of NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) in obese Korean children. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 81(3): 321-6.
27. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Bellido D. Influence of insulin resistance and adipocytokines on elevated serum alanine aminotransferase in obese patients. *Arch Med Res* 2008; 39(1): 110-4.
28. Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. Endocrine NAFLD a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *J Hepatol* 2006; 44(6): 1196-207.
29. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 48-53.
30. Suzuki A, Manal F Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; 5(2): 191-203.