

Literatürden Seçmeler

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Alt düzeyleri normal non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında ciddi karaciğer hastalık riski: İnsulin rezistansı ve diyabetes mellitusun rolü

Risk of severe liver disease in non-alcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels:

A role for insulin resistance and diabetes mellitus

Fracanzani AL, Valenti L, Buigeanesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, Berteli C, Fatta E, Bignamini D, Marchesini G, Fargion S. Hepatology 2008;48:792-8.

Bu İtalyan çalışmasında, non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) tanılı olgular, ALT değerleri normal veya yüksek olarak 2 gruba ayrılmışlar ve bu 2 grubun klinik ve karaciğer histolojik bulguları karşılaştırılmıştır. Ayrıca, her 2 grupta, metabolik sendroma ait anormalliklerin prevalansı araştırılmıştır. Asıl ve nihai amaç ise, NAYK olgularında normal ALT düzeylerinin karaciğer biyopsi endikasyonunu ortadan kaldırıp kaldırmayacağını belirlemesidir.

Makalede 2003-2006 yılları arasında en az 1.7 cm ve üstü karaciğer biyopsi doku örnekleri ile histopatolojik olarak kanıtlanmış NAYK tanılı 458 olguya ait verilerin analiz edildiği ifade edilmektedir. 395 olguda (%86), karaciğer fonksiyon test anormalliği saptanmış olup, geri kalan 63 hastada ALT değerlerinin devamlı olarak normal seyrettiği yazılmıştır. ALT normal grupta en önemli karaciğer biyopsi endikasyonu; ultrasonografi ile steatozu olan veya olmayan olgularda devamlı yüksek serum ferritin düzeylerinin varlığı olduğu söylenmektedir. Ayrıca, karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin (viral, otoimmün, kolestatik, ilaca bağlı, herediter hemokromatoz, veya Wilson hastalığı), 20 gram/günden fazla alkol tüketen bireylerin ve dekompanse siroz olgularının ekarte edildiği bildirilmektedir.

Metodolojide, yaşam tarzı alışkanlıkları, antropometrik ve klinik veriler ile tam bir ilaç kullanım öyküsünün dökümente edildiği bildirilmiştir. Bel çevresinin ölçüldüğü, arter kan basıncının, 2-3 kez yapılan ölçümün ortalaması alınarak hesaplandığı, rutin kan testleri ile plazma insülin seviyesi (RIA yöntemiyle), hemogram, ALT, GGT, aç-

lık kan şekeri, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeylerinin belirlendiğini görmekteyiz. Çalışmaya alınan tüm olgularda metabolik sendrom tanısı '**Adult treatment panel III**' kriterlerine göre konduğu raporlanmıştır. (1. Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl, 2. Santral obezite, (bel çevresi erkekte >102 cm, kadında >88 cm, 3. Arter kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg 4. Trigliserid düzeyleri ≥ 150 mg/dl veya halen fibrat kullanımı veya 5- HDL düzeylerinin erkek <40 mg/dl, kadın <50 mg/dl). Bilindiği üzere 3 kriter veya daha fazlası tanı koydurucudur.

Tüm olgularda ALT'nin üst seviyesi 40 IU/ml alındığı ve HOMA (homeostatic model assessment) skorlama ile insülin rezistansının (IR) hesaplandığı anlaşılmaktadır. Yazarlar, vücut kitle indeksi ≥ 30 olan olgularda şişmanlık, vücut kitle indeksi >25.9 kg/m² ise aşırı kilolu, açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl, oral glukoz tolerans testinde veya oral anti-diyabetik ajanlar verildiğinde 2. saat kan şekeri >200 mg/dl ise diyabet mellitus tanılarını konduğunu ifade etmektedirler. Tüm olguların önce tek bir grup olarak, daha sonra ise ALT düzeyleri devamlı normal (63 hasta) ve ALT düzeyleri yüksek diye 2 ayrı grup olarak analiz edildiği raporlanmıştır.

Karaciğer histolojik inceleme için minimum 1.7 cm lik doku ve en az 10 adet portal alan olmasının kriter alındığı raporlanmıştır. NASH tanısı, Kleiner'ce 2005 yılında kısmen yenilenen Brunt kriterlerine göre konduğu (evre 0: fibrozis yok, evre 1: perisinüsoidal fibrozis evre 2: portal/periportal fibrozis, evre 3: septal veya köprüleşme fibrozisi evre 4: siroz) yazılmıştır. Steatozun derecesi;

evre 1 %10-33, evre 2 %33-66 ve evre 3 >%66 olarak sınıflandırıldığı ve Perl's boyası yapılarak si-deroz varlığı araştırıldığı raporlanmıştır.

İstatistikte, ortalamaları karşılaştırmak için student t testinin, süregelen özellikteki parametreler için Spearman testinin kullanıldığı görülmektedir. NASH varlığı ile ileri evre fibrozis (evre ≥ 2) olması için 2 farklı lojistik regresyon analizinin yapıldığı, univaryans analizde istatistiksel önemi olan parametrelerin, multivaryans analizle değerlendirildiği görülmektedir.

Bu çalışmada, ALT düzeyleri normal olguların ALT yüksek olgulara göre, daha yaşlı ve daha düşük VKİ, serum trigliserid, GGT ve IR değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. İlginç olarak bu olgularda daha fazla hipertansiyon prevalansı olduğu raporlanmıştır. Metabolik sendrom prevalansı ve sendromun komponentleri açısından ALT normal (%19) veya yüksek (%21) gruplar arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır. Histolojide, evre 2 ve üstü fibrozis sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı (%22 ALT normal, %34 ALT yüksek), ancak ALT normal grubun karaciğer histolojisinde inflamasyon ve steatozun anlamlı olarak ALT yüksek gruba göre daha düşük olduğu ortaya konmuştur (p:0.0002, p:0.0001). NASH tanısının toplam 332 hastada (totalin %72'si) olduğu ve bu olguların 37'sinde (%59) ALT normal grupta, 295'inde (%75) ALT yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu 2 grupta, NASH tanısı açısından yapılan istatistiksel analizde elde edilen p değeri =0.01 dir. Hem ALT seviyesi normal, hemde yüksek olgularda NASH gelişimi için IR, açlık kan şekeri anormalliklerinin anlamlı ilişki gösterdiği, serum ferritin düzeylerinin ALT yüksek olgularda NASH ile anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi ile, ALT seviyelerinin ve diyabet varlığının NASH için bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Univaryasyon analizde, tüm olgularda ve ALT yüksek grupta yaş, cinsiyet, VKİ, açlık kan şekeri, diyabet varlığı ve ALT, evre ≥ 2 fibrozis ile ciddi olarak ilişkili bulunmuştur. ALT normal grupta ise yaş, açlık insulin düzeyi, diyabet ve HOMA-IR evre ≥ 2 fibrozis ile ilişkili bulunmuştur.

Multivaryans lojistik regresyon analizinde tüm olgularda serum ferritin, ALT ve diyabet evre ≥ 2 fibrozis ile bağımsız olarak ilişkili iken, ALT yüksek grupta sadece serum ferritin düzeyi ve diyabet varlığı bağımsız prediktif faktörler olarak saptandığı ifade edilmiştir. Normal ALT olgularında ise

sadece HOMA-IR evre ≥ 2 fibrozis ile ilişkili tek faktör olarak raporlanmıştır.

Sonuçta yazarlar, NAYK olgularında normal ALT seviyesinin ilerleyici karaciğer hasarı için risk faktörü olduğu, bu nedenle bir çok NAYK olgusunda karaciğer histopatolojisinin gerekli olabileceğini ifade etmektedirler.

YORUM

Klasik hepatoloji bilgilerimize göre, tıpkı viral hepatitlerin seyrinde olduğu gibi NAYK olgularında ALT yüksekliği ile karaciğer hasarının derecesi açısından kesin bir ilişki olduğudur. Bu nedenle, yakın zamana kadar tıpkı ALT normal viral hepatitli bireylerde yaptığımız gibi, NAYK tanısı düşündüğümüz (uzun süreli hepatosteatoz varlığı, serum ferritin ve GGT yüksekliği olan) ve ALT normal olan olgularda histopatolojik değerlendirmenin gereksiz olduğu genel bir kanı idi. Ancak, viral hepatitli olguların seyrinde, normal ALT düzeylerinin, ciddi karaciğer hasarını ekarte edemeyeceği günümüzde net olarak ortaya konmuştur. Bu nedenle HBV veya HCV ile enfekte olgularda viral yük, karaciğer biyopsi kararı verirken artık ALT' den daha önemli bir kriter olmuştur. ALT seviyesi ve karaciğer hasarı derecesi açısından benzer bulgular NAYK olgularında bu çalışma ile ortaya konmuştur.

ALT ne kadar yüksek ise NAYK'ın, NASH'e ilerleme ihtimalinin o kadar yüksek olduğu literatürde bir çok rapor ile bildirilmektedir (*Amarapurka DN, et al. Ann Hepatol 2006;5:30-33. Angulo P, et al. Hepatology 2007;45:846-54.*). Ancak bu çalışmada ALT normal grubun %50'sinde NASH tanısı bulunduğu ve ALT normal veya yüksek gruplar açısından ciddi karaciğer fibrozisi (evre ≥ 2) açısından istatistiksel bir fark bulunmadığı raporlanmıştır (%34 vs %21, p>0.05). Yani istatistiksel fark olmasa da, ALT yüksek grupta daha fazla fibrozis-NASH gelişmektedir. Ayrıca, ALT normal olgularda ALT yüksek bireylere göre steatozun ve inflamatuvar aktivitenin daha düşük dereceli olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulguların ALT normal hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği ister istemez akla gelmektedir. Ayrıca, bu çalışmada normal ALT seviyeli olgularda ALT düzeyleri (normal sınırlarda olsa bile minör ALT artışı) NASH varlığı ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Açıkcası, bu çalışmanın en önemli zayıf noktası, kolayca fark edildiği gibi ALT normal grubun olgu sayısının ALT yüksek olgu sayısına göre çok daha

az olmasıdır. Bu nedenle çalışmada multivaryans analizde anlamlı olan parametreler, fibrozis prediktivitesi için (NASH riski) veya fibrozis riskini belirleyebilecek bir puanlama sistemine dönüştürülememektedir.

Literatüre göz gezdirdiğimizde, sonuçları bu çalışmaya benzer birkaç makalenin olduğunu görmekteyiz. Örneğin, Mofrad ve arkadaşları (Mofrad P, et al. *Hepatology* 2003;37:1286-92) yapılan retrospektif bir çalışmada, ALT düzeyleri normal fakat açıklanamayan hepatomegalisi olan olgularda veya karaciğer donörlerinde yapılan karaciğer histolojik değerlendirmede, ciddi fibrozis olabileceği ortaya konmuştur. Yani ALT normal olan olgularda NASH olabileceği ilk kez bu çalışmada raporlanmıştır. Ayrıca, bu çalışmada, karaciğerde ileri evre fibrozis için diyabet varlığı ve insülin rezistansının bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada (Lee JY, et al. *J Hepatol* 2007;47:239-44), potansiyel karaciğer donörlerinde ALT yüksek veya normal olgularda NASH prevalansı %3.4-%2.1 olarak raporlanmıştır. Obez NASH olgularında normal ALT düzeylerinin %46'lara ulaştığı yayınlar da vardır (Gholam PM, et al. *Am J Gastroenterol* 2007;102:399-408).

Bu çalışmada birkaç ilginç verinin altını çizmekte fayda görmekteyiz. ALT normal veya yüksek olgularda metabolik sendrom komponentlerinin aynı sayıda olduğu ifade dilmektedir. Ancak görüyoruzki, Mofrad ve arkadaşları da aynı sonuçları yayınlamışlardır. Diğer bir nokta ise ALT normal olguların önemli bir kısmında karaciğerde siderosiz saptandığı bildirilmiştir. Serum ferritin düzeyleri ile karaciğerde siderosiz koreledir ve demir fazlalığının insülin rezistansını arttırdığı bilinmektedir. (Dongiovannini P, et al. *Am J Pathol* 2008;172:738-47, Valenti L, et al. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1251-8.) Bu çalışmada diğer ilginç bir nokta ise ALT normal grupta daha fazla HT prevalansının saptanmasıdır Bu durumu yazarlar,

metabolik sendromun komponentlerinin ve IR'nin karaciğer dışı manifestasyonlarda, karaciğer hasarı evresinden bağımsız çalışması şeklinde yorumlamışlardır. Ancak, çalışmada ALT normal olguların ALT yüksek olgulara göre daha yüksek yaş grubunda olduğu görülmektedir. Bu nedenle, HT prevalansının ALT normal grupta daha yüksek olması için ileri yaş bir açıklama olabilir.

Özetle, NAYK modern toplumun en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Bu olguların, her yönden sağlıklı yaş-cinsiyet uyumlu kontrol grubuna göre 2.6 kat artmış mortaliteye sahip olduğu bilinmektedir (Jeppen P, et al. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2101-04. Ong JP, et al. *J Hepatol* 2008;48 (Suppl 2):S5). ALT normal NAYK olgularında ileri evre (≥ 2) fibrozis olabileceği artık kabul gören bir durumdur. Bu çalışmada da, ALT normal olguların yarısından fazlasında evre ≥ 2 fibrozis olabileceği yayınlanmıştır (çalışmada ALT normal olgu sayısı az olsa da, diğer literatür verileri ile örtüşen bir sonuç olması söz konusudur). Bu nedenle, ALT düzeyleri devamlı normal olan NAYK ön tanı hastalarda, karaciğer biyopsi ile histopatolojik olarak karaciğer hasarının evresinin netleştirilmesinin önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak NAYK'ın artan toplum prevalansı nedeniyle her olguya karaciğer biyopsi yapmanın riskleri göz önüne alındığında non-invazif fibrozis göstergelerinin özellikle bu grup hastalarda son derece büyük önem taşıyabileceği akla gelmektedir. Bu konuda Ratziu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma umut verici olup, fibrotestin (FT) ileri evre fibrozisin teşhisinde NAYK olgularında da kullanılabileceği (FT puan 0.30 altı siroz riski yok, 0.30-0.70 arası risk var, >0.70 üzeri hastalar siroz gibi takip edilmeli önerileri ile) bildirilmektedir (Ratziu V, et al. *BMC Gastroenterology* 2006;6:1-13). Diğer bir hatırlatmada, IR ve diyabetin varlığının NAYK olgularında ALT normal veya yüksek iken, ileri evre fibrozis varlığı yönünde her zaman uyarıcı olması gerektiğidir.

Yücel ÜSTÜNDAĞ¹, Erkan PARLAK²

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Zonguldak

Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği², Ankara