

Diyabet ve Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Review

Aysen AKALIN^a

^aEndokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD,
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 08.02.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 14.07.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aysen AKALIN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD, Eskişehir,
TÜRKİYE/TURKEY
aakalin@ogu.edu.tr

ÖZET Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) karaciğerde lipit birikmesine neden olacak sekonder nedenler olmaksızın karaciğer lipit içeriğinin artmasıdır. İnsülin direnci, obezite, lipit bozuklukları, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık ile yakın bir birliklilik gösterir. Tip2 diyabetli hastaların önemli bir kısmında yağlı karaciğer hastalığı görüldüğü gibi karaciğer yağlanması olanlarda da glukoz metabolizma bozukluklarına sıklıkla rastlanır. Steatoz varlığı diyabetli hastalarda glukoz kontrolünü bozucu etkiler gösterebilir. NAYKH, non-alkolik steatohepatit (NASH)'e ve sonrasında siroza ve hepatoselüler karsinoma ilerleyebilir. Diyabeti olan kişiler bu açıdan daha fazla risk altındadır. Yağlı karaciğer hastalığı tanısı görüntüleme veya biyopsi ile steatoz varlığının gösterilmesi ve steatoz yapıcı diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır. Steatoz tanısının şüpheli olduğu durumlarda özellikle de fibroz veya steatohepatit riski varsa biyopsi yapılabilir. İnsülin direnci patogenezde anahtar mekanizma olarak düşünülür. Karaciğerde mitokondri içerisindeki yağ asidi oksidasyonunun aşırı uyarılması elektron transport zincirinin aşırı yüklenmesine ve reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkmasına neden olur. Proinflamatuvar sitokinlerin yapımı artar ve sonuçta DNA hasarı ve hücre ölümü meydana gelir. Açığa çıkan bazı toksik lipit ürünleri insülin sinyalizasyonunu bozucu etki gösterir. Bazı diyet içerikleri ve barsak mikroflorasının kompozisyonundaki değişimler de yağlı karaciğer hastalığı gelişiminde suçlanmıştır. Tedavide pek çok ajan denenmiş olmasına karşın hâlihazırda öneride bulunulacak düzeyde olumlu sonuçlar elde edilememiştir. Diyet, egzersiz veya cerrahi yoluyla etkin kilo kaybı steatozun erken evrelerinde yararlı olabilir. Metformin, glitazonlar ve inkretin aracılıklı tedaviler karaciğer yağlanmasının tedavisinde kısmen başarılı olsalar da fibrozu geriletmedeki etkileri tartışmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; diabetes mellitus, tip2; insülin direnci

ABSTRACT Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) refers to the presence of hepatic steatosis in the absence of other causes for secondary hepatic fat accumulation. It is closely related with insulin resistance, obesity, lipid disorders, Type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Fatty liver disease is very common in Type 2 diabetic patients and disorders related with glucose metabolism are highly prevalent in patients with fatty liver disease and it effects the glucose control negatively. NAFLD can progress to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and cirrhosis and finally to hepatocellular carcinoma. The patients with diabetes have greater risk for progression. The diagnosis of fatty liver disease depends on imaging of steatosis radiologically and exclusion of secondary causes of steatosis. In case of suspicion in the diagnosis especially if there is a risk for steatohepatitis or fibrosis biopsy can be performed. Insulin resistance is supposed to be the key mechanism in the pathogenesis. The overactivity of the fatty acid oxidation in hepatic mitochondria overloads the electron transport chain and accelerates the production of reactive oxygen species. Proinflammatory cytokines are produced and eventually leads to DNA damage and cell death. Some toxic lipid byproducts inhibit insulin signalization. Alterations in the composition of intestinal microflora and some diets are also implicated in the development of fatty liver disease. Although many treatment modalities were tried there is not sufficient positive results in order to make suggestions. Effective weight reduction by diet, exercise or surgery seems to be beneficial in the early stages of the steatosis. Metformin, glitazones and incretin based therapies have partial success in the treatment of fatty liver, however their effect on the regression of fibrosis is controversial.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; diabetes mellitus, type2; insulin resistance

doi: 10.5336/intermed.2016-50780

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Intern Med 2016;1(2):91-8

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), günümüzde Batı toplumlarında en sık görülen kronik karaciğer hastalığı nedenidir. Yağlı karaciğer hastalığı obezite, Tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile yakın bir birtelikelik gösterir, hatta metabolik sendromun hepatik bileşeni olarak da değerlendirilir. Yağlı karaciğer hastalığı tüm dünyada epidemik boyutlarda artış göstermektedir ve bu yüzden de önemli bir sağlık sorunu hâline gelmiştir.¹

Taramalarda kullanılan yöntemlere göre değişiklik göstermekle birlikte NAYKH'nın prevalansı %20-50 arasında değişiklik göstermektedir. Bu oran obez bireylerde %70 düzeylerine kadar artış gösterir, morbid obezlerin ise %90 kadarında yağlı karaciğer hastalığı bulunabilir. Tip 2 diyabet hastalarının %70 kadarında karaciğer yağlanması saptanabilir.^{1,2}

Non-alkolik steatohepatit (NASH)'in genel toplumdaki prevalansının belirlenmesi ise oldukça güçtür, çünkü net bir tanı konabilmesi için karaciğer biyopsisi yapılması ve histopatolojik değerlendirme gerekir. Fakat genellikle Batı toplumlarında bu oranın %3-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. NAYKH olanlarda glukoz metabolizmasında bozukluk görülme olasılığı önemli ölçüde artmıştır.²

NAYKH, hepatositlerin %5'inden fazlasında sitoplazmada lipid damlacıklarının birikmesi ile karakterizedir. Kısaca, karaciğerde yağ depolanmasına neden olabilecek sekonder nedenler olmaksızın karaciğer lipid içeriğinin artması olarak tanımlanır. Bu durum yalnızca diyabet gelişme riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda diyabet gelişmiş olan hastalarda da glisemik kontrolü bozucu bir etki yapar, kardiyovasküler hastalık ve böbrek yetmezliği başta olmak üzere diyabetin önemli geç dönem komplikasyonlarının gelişiminin patogenezine de katkıda bulunur.³⁻⁵

NAYKH tanımı altında yağlanmanın basit bir şekli olan steatoz bulunabilir. Fakat aynı zamanda yağlı karaciğer hastalığı yağlanmanın daha ciddi bir şekli olan NASH'ye ilerleyebilir. Bu durumda yağlanmaya ek olarak inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma ve fibroz bulguları eklenir. Steatohe-

patitteki fibroz ise sentrilobüller veya periportaldan septal fibroza ilerleyerek siroza dönüşebilir. Siroz ise karaciğer yetmezliği için risk oluşturmasının yanı sıra hepatoselüler karsinoma gelişme riskini de önemli şekilde artırabilir. Bu risk diyabeti olan kişilerde olmayanlara göre daha yüksektir. Bu yüzden NAYKH'nın masum bir tablo olduğu görüşü giderek değişmektedir.^{6,7}

NAYKH'nin görülme sıklığı farklı etnik gruplarda değişiklik gösterebilir. İspanyol kökenli kişilerde beyaz ırka göre ve beyaz ırktaki kişilerde de Afrika-Amerika kökenli kişilere göre daha yüksek oranlarda görülür.⁸

KLİNİK VE LABORATUVAR

Yağlı karaciğer hastalığı fazla klinik bulgu vermeyen bir durumdur. Hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Steatohepatitli hastaların bir kısmında yorgunluk, halsizlik, müphem sağ üst kadran ağrısı veya hassasiyeti bulunabilir. Hastalar genellikle laboratuvar incelemelerinde saptanan karaciğer enzim yüksekliği ile ya da rastlantısal olarak abdomen görüntülemelerinde karaciğerde steatoz saptanması üzerine tanı alırlar.⁸

Hastaların bir kısmında karaciğerin yağ ile infiltrasyonu sonucunda oluşan hepatomegali saptanabilirse de bu bulgu steatozlu hastaların az bir kısmında mevcuttur.⁹

Yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde hafif veya orta düzeylerde artış olabilir. Ancak aminotransferazların normal olması karaciğer yağlanmasını saf dışı etmez. Artmış olduğunda ALT ve AST düzeyleri normalin üst sınırının iki-beş katı kadardır ve AST/ALT oranı tipik olarak 1'in altındadır. Alkole bağlı gelişen karaciğer hastalığında ise bu oran hemen daima 2'nin üzerindedir. Aminotransferazların yükseklik düzeyi hepatik inflamasyon veya fibrozun derecesi ile ilişki göstermez. Aminotransferazlar tamamen normal iken bile klinik olarak önemli düzeyde histolojik hasar bulunabilir. Serum alkalın fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) düzeyleri iki-üç kat kadar artmış olabilir. NAYKH olanlarda serum ferritin konsantrasyonu veya transfer-

rin saturasyonu genellikle artmıştır. Serum ferritin düzeyinin üst limitin 1,5 katından fazla olmasının NAYKH aktivite düzeyi ile ve ileri fibroz varlığı ile ilişkili olduğu kabul edilir. Serum albumin ve bilirubin düzeyleri normaldir, ancak siroz gelişmiş ise bozuk bulunabilir. Yine sirozlu hastalarda protrombin zamanında uzama, trombositopeni ve nötrofopeni gibi laboratuvar bozuklukları görülebilir.^{1,8,10}

RADYOLOJİK BULGULAR

Görüntüleme NAYKH'yi düşündürülen bulgular; ultrasonografi (USG)'de karaciğer ekojenitesinin artması, bilgisayarlı tomografi (BT)'de hepatik attenuasyonda azalma ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de ise karaciğerde yağ sinyalinin artmasıdır. Yağlı karaciğer hastalığı tanısının konulabilmesi için görüntüleme karaciğerde yağ birikiminin gösterilmesi gereklidir. BT'nin hafif steatozda duyarlılığı oldukça düşüktür. Hastalığın ilerlemesini izlemede ve hafif steatozun saptanmasında USG'ye üstünlüğü yoktur. MRG hafif düzeylerde steatozun gösterilmesinde ve yağ miktarının ölçülmesinde her iki yöntem de üstündür. Fakat konvansiyonel MRG, steatohepatiti saptamada ve fibroz varlığını göstermede yeterli değildir. Tanı performansını iyileştirmeye yönelik MR spektroskopisi ve MR elastografi gibi teknikler geliştirilmiştir. Bu yöntemler oldukça umut verici olmakla birlikte, yaygın olmamaları ve masraflı olmaları nedeni ile rutin tanıda tercih edilmezler. USG basit steatozun tanısında hâlihazırda ilk basamak görüntüleme ve tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır.^{1,3,4,6,8,11}

TANI

NAYKH'nin tanısı görüntüleme veya biyopsi ile hepatik steatoz varlığının gösterilmesi, bunun yanı sıra yoğun alkol tüketiminin ve hepatik steatoz yapan diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır. Alkol tüketimi olarak erkeklerde günde 20 g kadınlarda ise günde 10 g'ın üzerinde alkol tüketimi anlamlı kabul edilir. Günlük alkol tüketimi ise tüketilen içki miktarının alkol konsantrasyonu ve 0,8 ile çarpılması ile elde edilir. Steatoza yol açan diğer nedenlerin dışlanmasına yönelik hepatit belirteçleri, plazma demir düzeyleri, otoimmün belirteçler ve çölyak antikoru çalışılabilir. Steatoz yapıcı

ilaçların kullanımını sorgulanmalıdır. Bunlar başlıca amiodaron, antikonvulsan ilaçlar, metotreksat, tamoksifen, sentetik östrojenler, kortikosteroidler ve anti HIV ilaçlardır.^{2,4}

HEPATİK FİBROZUN NONİNVAZİV DEĞERLENDİRİLMESİ

Karaciğer hastalığı olan bireylerde fibroz varlığını saptamada çeşitli noninvasiv yöntemler kullanılabilir. NAYKH fibroz skoru bu hastalığa özgü bir hesaplama değildir. Bu hesaplama hastanın yaşı, beden kitle indeksi (BKİ), hiperglisemi varlığı, aminotransferaz düzeyleri, trombosit sayısı ve albumin düzeyini dikkate alır. Hesaplanan değerler fibroz için risk tahmin etmede kullanılabilir. Buna benzer çeşitli hesaplamalar geliştirilmiştir.^{4,6,9,10}

Yine noninvasiv olarak karaciğer hasarını belirlemede kullanılan yöntemlerden biri de serum belirteçleridir. Çeşitli serum belirteçleri çalışılmış olmakla birlikte, en yaygın kabul göreni sitokeratin-18'dir. Sitokeratin-18 karaciğerde önemli bir aracı proteindir. Kaspaz ile parçalanır. NASH'de önemli düzeyde kaspaz aktivasyonu ve hepatosit apoptozu ile hücre ölümü vardır. NAYKH veya NASH'li hastalarda normal karaciğeri olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak nekroinflamasyon ve fibroz derecelenmesinde bu yöntemlerin hiçbirisi yeterince başarılı değildir.^{1,2,6}

BIYOPSİ

NAYKH'nin tanısı için ve aynı zamanda da yağlı karaciğerin NASH'den ayırımında altın standart karaciğer biyopsisidir. NAYKH nispeten iyi seyirli bir durum olmakla birlikte; NASH siroz, karaciğer yetmezliği ve kanser riski taşıdığından steatohepatit ve fibroz varlığının saptanması önem taşır. NASH'de steatozun yanı sıra nekroinflamasyon, hepatosit balonlaşması, inflamatuvar infiltratlar ve fibroz gözlenir. Ancak masraflı ve riskleri olan bir girişim olması ve NAYKH'nin oldukça sık görülen bir hastalık olması göz önüne alınırsa biyopsi bazı koşullar varlığında yapılmalıdır. Eğer steatoz tanısı şüpheli ise hastada steatohepatit ve ileri fibroz riski mevcut ise özellikle de metabolik sendrom veya diyabet birlikteliği varsa veya klinik derecelendirmeler yüksek fibroz riskini gösteriyorsa biyopsi yapılması düşünülebilir.^{1-4,6,8,9}

PATOGENEZ

Karaciğerde lipitlerin ektopik birikimine sıklıkla karaciğerde insülin direnci ve Tip 2 diyabet eşlik eder. Bu durum steatozun mu yoksa diyabetin mi başlatıcı olduğu tartışmasına neden olur. NAYKH'nin patogenezi yeterince anlaşılammıştır. En çok kabul gören teori, anahtar mekanizmanın insülin direnci olduğu şeklindedir. Diğer bir görüş steatohepatitin nekroinflamatuvar komponentinin açığa çıkması için "ikinci bir vuruş" veya ilave oksidatif hasar gerekli olduğunu ileri sürer. Potansiyel oksidatif hasar yapıcılar olarak karaciğer demir düzeyi, leptin, antioksidan koruma mekanizmaları ve barsak bakterileri düşünülmüştür. Bir diğer görüş ise çok sayıda etkenin bir arada olması hâlinde steatozun ilerleyeceğini ileri sürer.¹⁻³

Hepatik steatoz karaciğerde aşırı trigliserid birikiminin bir göstergesidir. Bunun için karaciğere gelen yağ asidi akışında bir artış olması gereklidir. Yağ birikimi adipoz dokudan açığa çıkan serbest yağ asitlerinin karaciğere taşınması ile olabileceği gibi karaciğerde de novo lipit sentezinin artmasından ve diyet ile alınan yağlardan da kaynaklanabilir.¹⁻³

Tüm vücutta insülin direnci olması ve buna eşlik eden hiperinsülinemi lipojenik gen ekspresyonunda artışa neden olur. Diyetle alınan karbonhidratlar ve özellikle glukoz ve fruktozda glukoz ve insülin düzeylerini artırarak buna katkıda bulunurlar. Sonuçta karaciğerde de novo lipit sentezini ve glukoz sentezini uyaran iki anahtar transkripsiyon faktörü olan "sterol response element binding protein 1-c" ve "carbohydrate response element binding protein" aktive olur. Bu durum karaciğerde lipit ve glukoz sentezinin artmasıyla sonuçlanır.^{1-3,5,6,8,11,12}

Karaciğerde fazla miktarlardaki yağ asitleri trigliserid yapımında kullanılır ve bunların bir kısmı çok düşük yoğunluklu lipoprotein [very low density lipoprotein (VLDL)] şeklinde paketlenerek dolaşıma verilir. Yağ asitlerinin bir kısmı ise mitokondri içerisindeki yağ oksidasyonunun temel yolu olan β oksidasyona uğrar. Mitokondride yağ oksidasyonunun aşırı şekilde uyarılması elektron transport zincirinin aşırı yüklenmesine ve böylelikle de

reaktif oksijen ürünlerinin yapımının artmasına neden olur. Reaktif oksijen ürünleri lipit birikimi ile birlikte yüksek miktarlarda lipit peroksidasyonuna, sitotoksik aldehitler ve proinflamatuvar sitokinlerin yapımına neden olur ve DNA hasarı ve hücre ölümü meydana gelir. Mitokondrideki tüm bu bozukluklar "mitokondri disfonksiyonu" olarak bilinir ve NAYKH'nin patogenezinin başlıca belirleyicisidir. Mitokondrinin aşırı yüklenmesi serbest yağ asitlerinin bir kısmının oksidatif yoldan kaçarak seramidler ve diasilgliserol gibi potansiyel olarak toksik lipit araçlarına dönüşmesine neden olur. Bu lipit yan ürünleri karaciğer de dâhil pek çok dokuda insülin sinyalizasyonunun güçlü inhibitörleridir. Aynı zamanda çok sayıda NFK β , TLR4, c-Jun N terminal kinaz gibi inflamasyon yollarının uyarılmasına yol açar. Basit karaciğer yağlanması NASH ve sonuç olarak siroza dönüşmesine neden olan mekanizmalar tümüyle anlaşılammış olmakla birlikte, çok sayıda mekanizma tek başına veya birlikte işe karışıyor gibi görünmektedir.^{1-3,5,6,8,11,12}

DİYET ETKİLERİ

Gözlemsel çalışmalar NAYKH olan kişilerin meşrubat türü içecekleri fazla tükettiklerini ortaya koymuştur. Bu durum ve bazı hayvan çalışmaları meşrubatlardaki yüksek früktoz içerikli mısır şurubunun patogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Ancak früktoz yerine izokalorik düzeyde glukoz konmasının karaciğer lipit düzeyleri veya enzimler üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu çalışmalarda sadece kalori içeriği zengin sıvıların tüketiminin karaciğer lipit düzeyindeki artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durum, tek başına fruktoz veya glukoz alımından ziyade aşırı hazır enerji alımının daha etkili olduğunu düşündürmüştür.^{10,12}

BARSAK MİKROFLORASI

Son zamanlarda steatozun karaciğerin inflamasyona bir yanıtı olduğu görüşü ortaya çıkmıştır. Oksidatif stresin serbest yağ asidi oksidasyonunun serbest radikal yan ürünlerinden kaynaklandığı ve özellikle de hastanın kendi mikroflorasından kaynaklanan mikrobiyal fragmanların immün ve in-

flamatuar sistemleri aktifleştirmesi sonucu olabileceği görüşü yaygınlık kazanmıştır.

Konak bakterileri tarafından açığa çıkan fermentasyon yan ürünleri, intestinal mukozada hasar oluşturarak lipopolisakkaridler gibi bakteri fragmanlarının portal kana geçmesine neden olur. Bakteri ürünleri immün sistemdeki toll benzeri reseptörleri aktive eder. Bu da hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna yol açarak çok çeşitli sitokin ve kemokinlerin yapımına neden olur. Mikrofloranın kompozisyonundaki değişimin steatoz gelişiminin yanı sıra basit steatozun NASH'ye ilerlemesinde de rolü olabileceği düşünülmüştür.^{1,6,10,13,14}

TEDAVİ

Tedavinin temel hedefleri hastalık ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak, inflamasyon ve fibrozu azaltmak ve gelişmiş ise sirozu tedavi etmektir.

NAYKH'de kanıtlanmış en önemli ve ilk basamak tedavi yaşam tarzı düzenlemeleridir. Diyet, egzersiz veya cerrahi yoluyla kilo kaybı sağlanmasının tedavide etkili olduğu gösterilmiştir.

Etkili ve sürdürülebilir kilo kaybının karaciğer enzimlerinde önemli düzeyde düzelme yaptığı ve zaman içerisinde karaciğer histolojisinde de duraklama veya iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Yakın dönemlerde yapılan bir meta-analiz, diyet veya kilo verdirici farmakolojik tedavi sonucu %5 veya daha fazla kilo kaybedilmesi ile hepatik steatozda iyileşme olduğunu göstermiştir. Ancak, NAYKH skorlamasında düzelme kilo kaybının %7'den fazla olması hâlinde gözlenmiştir. Fibroz bulgularında ise düzelme bulunamamıştır.⁶

Yine bir çalışmada diyabetik hastalar sekiz hafta boyunca hipokalorik bir diyete tabi tutulmuşlardır. Bu süre sonucunda hastalarda MRG ile hepatik trigliserid içeriğinde %70'e varan düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu değişim ile birlikte hastaların glisemik kontrolünde düzelme, karaciğer insülin duyarlılığında iyileşme ve beta hücre fonksiyonunda da iyileşme olmuştur.¹³ Bununla birlikte Tip 2 diyabeti ve NAYKH olanlarda yaşam tarzı düzenlemesinin karaciğer histolojisi üzerine

etkileri iyi bilinmemektedir. Kilolu veya obez NAYKH olan kişilerde kilo kaybı özellikle önerilmelidir. Kilo verme hızı haftada 0,5-1 kg civarında olmalıdır. Daha hızlı kilo kayıpları tersine karaciğer yağlanması ve fibrozu artırabileceğinden önerilmemelidir.

BARİATRİK CERRAHİ

Bariatrik cerrahi etkili ve uzun süreli kilo kaybı sağlanmasında başarılı bir yöntemdir. Diyabetli veya obezite ile ilişkili diğer komplikasyonları olan hastalarda BKİ'nin 35 kg/m²'nin üzerinde olması hâlinde önerilebilmektedir. Veriler bariatrik cerrahinin diyabetli hastaların %90'dan fazlasında remisyon sağlayabileceğini göstermiştir. Bu durum karaciğerdeki insülin direncinde azalma, iskelet kası yağ miktarında azalma ve insülin direncinde düzelme ile birliktelik gösterir.^{13,14}

Bu konuda az sayıda çalışma olmakla birlikte NAYKH ve obezitesi olan hastalarda bariatrik cerrahi sonrasında karaciğer histolojisinde düzelme ile birlikte fibroz ve inflamasyonda da düzelme olabileceği görülmüştür.¹⁵

EGZERSİZ

Egzersiz hem NAYKH hem de Tip 2 diyabetin tedavisinde önerilir. Hem yoğun egzersizin hem de direnç egzersizlerinin bu açıdan etkili olduğu bulunmuştur. Yoğun egzersizin NASH gelişme riskinde azalma sağladığı ve uzun süreli yoğun egzersizin fibroz riskinde de azalma sağlayabileceği gösterilmiştir. Egzersiz karaciğer steatozunda ve ALT düzeylerinde azalma sağlayabilir. Bu amaçla haftada dört kez orta düzeyde aerobik egzersiz önerilir ve bunun etkili olabilmesi için haftada 150 dakikayı geçmesi gerektiği düşünülür.^{1,4,10,16}

METFORMİN

Mevcut veriler, metformin tedavisi ile insülin direncinde azalma ve karaciğer enzimlerinde gerileme olduğunu göstermektedir. İnflamasyonda da düzelme olabilir. Ancak karaciğer histolojisi üzerine veriler oldukça çelişkilidir. NAYKH üzerindeki sonuçları yeterince başarılı olmamakla birlikte, en azından bu hasta grubunda artmış olan hepatoselüler karsinoma riskinin azaltılmasında

etkin olabilir. Metformin NAYKH'de ilk seçilecek ilaç olmamakla birlikte, diyabetik hastalarda yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte olumlu etkileri olan güvenilir bir ilaçtır.^{1,2,17-19}

GLİTAZONLAR

Pioglitazon NASH'de en sık çalışılan peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama [peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ)] agonistidir. Mevcut veriler, pioglitazon ile karaciğer histolojisinde önemli düzeltilmeler olabileceğini, steatoz ve inflamasyonda azalma sağlanabileceğini göstermiştir. Glitazon kullanımı adipoz doku ile hepatik insülin duyarlılığında anlamlı artma sağlayabilir. Ancak biyopsi çalışmalarında fibroz üzerindeki etkisinin minimal olduğu gösterilmiştir. Glitazonların kesilmesi sonrasında elde edilen kazanımların kaybedilmesi nedeni ile uzun süreli tedaviye gereksinim vardır. Uzun süreli kullanımda kilo artışı sorun oluşturur. Hastaların %75'lik bir kısmında %2 civarında kilo artışı oluşur. Bununla birlikte viseral yağ dokusunda azalma olur veya değişme olmaz. Bu durum yağ depolarında yeniden bir düzenlenme nedeni ile meydana gelir. Periferik ödem ve kalp yetmezliği iyi bilinen yan etkilerdir. Uzun dönem tedavide mesane kanseri riski ve osteoporoz olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.^{1,2,9,20-24}

İNKRETİN BAZLI TEDAVİLER

Bu grup ilaçlar glukagon-benzeri peptit-1 [glucagon-like peptide-1 (GLP-1)] düzeylerini artırarak veya GLP-1 gibi davranarak mide boşalmasını geciktirir, öğüne bağlı insülin salınımını uyarıp glukagon salınımını baskılayarak kan glukozunda azalma sağlarlar. İnkretin mimetikler kilo verdirici etki gösterirken dipeptidil peptidaz (DPP-4) inhibitörleri kilo açısından nötr etkili ajanlardır.^{5,8}

GLP-1 etkisinin karaciğerde metabolik etkiler gösterdiğine ilişkin veriler mevcuttur. GLP-1 karaciğerde lipit yapımını baskılar, lipit oksidasyonunu uyarır ve karaciğerin insülin duyarlılığını artırır. Diyabetik hastalarda 3,5 yıl boyunca eksenatid tedavisi ile vücut ağırlığı ve insülin duyarlılığından bağımsız olarak karaciğer enzimlerinde azalma sağlanmıştır.^{6,25,26}

Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarla yapılan 12 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde ise liraglutid kullananlarda ALT düzeylerinde azalma gözlenmiştir.²⁷ Preklinik çalışmalar DPP-4 inhibitörlerinin de karaciğer koruyucu etkilerinin olduğunu düşündürmekle birlikte bu konudaki çalışmalar yeterli değildir. Yakın dönemde yapılan altı ay süreli randomize kontrollü bir çalışmada vildagliptin ile plasebo karşılaştırılmıştır. Hastaların MR spektrometri ile karaciğer trigliserid içeriği, açlık glukoz ve ALT düzeyleri ve öglisemik klemp ile insülin duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Vildagliptin ile üç ve altı ay tedavi sonrasında karaciğer trigliserid içeriğinde plaseboya göre anlamlı azalma sağlanmıştır. Vildagliptin grubunda ALT düzeyinde azalma gözlenmiş ve bu azalmanın karaciğer trigliserid düzeyi ile pozitif ilişki gösterdiği gözlenmiştir.²⁸

İNSÜLİN

Diyabetli hastalarda glisemik kontrolün karaciğer histolojisini düzeltebileceğine ilişkin yeterince delil mevcut değildir. Ancak bazı preklinik veriler bu görüşü destekler niteliktedir.²⁹ Az sayıda hasta ile yapılan bir çalışmada, NAYKH ve diyabeti olan hastaların 2,4 yıl boyunca insülin ile glisemik kontrolleri iyileştirilmiş ve hastalar karaciğer biyopsisi ile izlenmiştir. Hemogloblin A1c (HbA1c)'de azalma ve insülin kullanımının karaciğer fibrozunda azalma sağlayabileceğine ilişkin sonuçlara ulaşılmıştır.³⁰ Bu durum, ispatlanamasa da glukoz kontrolünün NASH'de fibroz gelişimi için bir mekanizma olmasa bile bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür.

URSO DEOKSİKOLİK ASİT (UDCA)

Urso deoksikolik asit (UDCA)'in antiapoptotik etkisinin olması, tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) düzeylerini azaltabilmesi ve endoplazmik retikulum stresini azaltabilmesi nedeni ile NASH'de teorik olarak yararlı olabileceği düşünülmüştür.³¹ Ancak çalışmaların büyük kısmı çelişkili veya olumsuz sonuçlar verdiği için umut kırıcı olmuştur.^{32,33} Bu yüzden NAYKH'de günümüzde kullanımını önerilmemektedir.

ANTIOKSIDANLAR

Antioksidanlar arasında kullanımını destekleyici en önemli veriye sahip olanı vitamin E'dir. Diya-

beti ve sirozu olmayan NASH'li hastalarda pioglitazon ile karşılaştırmalı bir çalışmada değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında vitamin E alanlarda steatozda, inflamasyon ve hepatosit balonlaşmasında düzelme ve ALT düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Ancak fibrozda düzelme gösterilememiştir.²¹ Bazı pozitif bulgular elde edilmekle birlikte tedavinin uzun süreli olması gerektiğinden ve bazı meta-analizlerde vitamin E tedavisinin tüm nedenli mortaliteyi artırdığına ilişkin veriler olması nedeni ile dikkatli kullanılması gereken bir tedavidir.^{6,34} Diyabetli hastalarda ise yeterli veri olmaması nedeni ile sadece diyabeti olmayan NASH'de önerilebilir.

Silymarin, betain, vitamin C ve resveratrol ile ise öneride bulunmaya yetecek düzeyde veri mevcut değildir.⁶

OMEGA 3 YAĞ ASİTLERİ

Omega 3 yağ asitleri karaciğer yağ içeriğinde azalma sağlayabilirlerse de etkileri oldukça hafiftir.³⁵ Optimal dozu ve süresinin netleşmemiş olması ve bu konuda yeterli çalışma bulunmaması nedeni ile hâlihazırda NASH tedavisinde önerilmemektedir.

STATİNLER

Diyabet ve NASH gibi kardiyovasküler riskin artmış olduğu hasta gruplarında statinlerin kardiyovasküler riskin azaltılmasının yanı sıra antiinflamatuar, immün düzenleyici ve antioksidan etkileri nedeni ile yararlı olabileceği düşünülmüştür. Bu grup hastalarda statin kullanımı hepatotoksisite riskinde ilave artışa neden olmamıştır. Yapılan çalışmalarda statinlerin etkileri enzimler, görüntüleme ve biyopsi ile değerlendirildiğinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak elde edilen sonuçlar olumludur.³⁶ Ancak mevcut bilgilere göre statinler spesifik olarak NAYKH/NASH tedavisinde kullanılmamalıdır. Lipit bozukluğu olan diyabetik hastalarda risk faktörü düzenlemesi amacıyla önerilebilir.^{5,6}

HİPERTANSİYON KONTROLÜ

Kronik karaciğer hasarının lokal doku renin anjiyotensin sistemini uyardığı ve bunun da inflamasyon hücrelerini topladığı ve fibroz gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Anjiyotensin II insülin sinyalini etkileyerek inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve fibroz gelişimine katkıda bulunabilir. Hayvan deneylerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim [angiotensin-converting enzyme (ACE)] inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)'nin ve özellikle de telmisartanın karaciğer histolojisinde ve fibroz belirteçlerinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Biyopsi ile kanıtlanmış NASH'i olan hipertansif hastalarda telmisartan valsartan ile karşılaştırılmış ve telmisartan grubunda steatoz, nekro-inflamasyon ve fibrozda daha fazla oranlarda iyileşme gözlenmiştir.^{6,37}

VİTAMİN D

Bazı çalışmalar NAYKH olanların 25(OH)D vitamini düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre önemli şekilde daha düşük olduğunu göstermiştir. Hatta NAYKH'deki histolojik bulguların şiddetinin 25(OH)D vitamini düzeyleri ile negatif ilişki gösterdiği ileri sürülmüştür. Yine deneysel veriler düşük vitamin D düzeylerinin karaciğerde lipit birikimi ve hepatik inflamasyonu kolaylaştırabileceğini düşündürmüştür. Ancak vitamin D desteğinin NAYKH üzerine etkisini gösteren yeterli veri olmaması nedeni ile henüz bu konuda tedavi önerisi yapılamaz.⁵

DİYET ETKİLERİ

Kahve ve zerdeçal gibi bazı diyet eklerinin yararlı olabileceğine ilişkin in vitro veriler olmakla birlikte bunlarla ilgili yeterli klinik veri mevcut değildir.^{3,6}

POTANSİYEL TEDAVİLER

Probiyotikler, endokannabinoid reseptör modülasyonu ve pentoksifilin ile bazı çalışmalar bulunmakla birlikte, bu ajanlarla öneride bulunulabilecek düzeyde olumlu sonuçlar mevcut değildir.⁶

KAYNAKLAR

- Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28(4):637-53.
- Lomonaco R, Sunny NE, Bril F, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches. *Drugs* 2013;73(1):1-14.
- Karlas T, Wiegand J, Berg T. Gastrointestinal complications of obesity: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its sequelae. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(2):195-208.
- Gao X, Fan JG. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease and related metabolic disorders: consensus statement from the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology. *J Diabetes* 2013;5(4):406-15.
- Targher G, Byrne CD. Clinical review: non-alcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):483-95.
- Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, McLennan SV, Twigg SM. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr Rev* 2013;34(1):84-129.
- Lebovics E, Rubin J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): why you should care, when you should worry, what you should do. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27(5):419-24.
- Pappachan JM, Antonio FA, Edavalath M, Mukherjee A. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. *Endocrine* 2014;45(3):344-53.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142(7):1592-609.
- Tai FW, Syn WK, Alazawi W. Practical approach to non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes. *Diabet Med* 2015;32(9):1121-33.
- Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011;2(5):211-25.
- Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 2014;59(2):713-23.
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366(17):1567-76.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366(17):1577-85.
- Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004;135(1):48-58.
- Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106(3):460-8.
- Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(1):23-8.
- Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, von Volkmann HL, Reschpichler G, Bjørø K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(7):853-60.
- Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002;25(12):2165-71.
- Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetologia* 2012;55(4):885-904.
- Sanyal AJ, Chalasanani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362(18):1675-85.
- Hajjaghamohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat Mon* 2012;12(8):e6099.
- Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39(1):188-96.
- Caldwell SH, Argo CK, Al-Osaimi AM. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(Suppl 1):61-6.
- Miyazaki M, Kato M, Tanaka K, Tanaka M, Kohjima M, Nakamura K, et al. Increased hepatic expression of dipeptidyl peptidase-4 in non-alcoholic fatty liver disease and its association with insulin resistance and glucose metabolism. *Mol Med Rep* 2012;5(3):729-33.
- Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):275-86.
- Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
- Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al-Mrabeh A, Schweizer A, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1578-85.
- Lo L, McLennan SV, Williams PF, Bonner J, Chowdhury S, McCaughan GW, et al. Diabetes is a progression factor for hepatic fibrosis in a high fat fed mouse obesity model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;55(2):435-44.
- Hamaguchi E, Takamura T, Sakurai M, Mizukoshi E, Zen Y, Takeshita Y, et al. Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes Care* 2010;33(2):284-6.
- Satapathy SK, Sanyal AJ. Novel treatment modalities for nonalcoholic steatohepatitis. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(11):668-75.
- Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54(5):1011-9.
- Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52(2):472-9.
- Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? *World J Gastroenterol* 2014;20(27):9072-89.
- Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56(4):944-51.
- Cohen DE, Anania FA, Chalasanani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):77C-81C.
- Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15(8):942-54.