

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Sendrom-X'in Bir Parçası mı?

IS NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE A PART OF METABOLIC SYNDROME-X?

Mustafa CANKURTARAN*, Serap ARSLAN**

* Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

** Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Ünitesi, ANKARA

Özet

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı etyopatogenezinde öncelikle çeşitli metabolik faktörlerin etkisi ile karaciğerde basit bir yağlanmanın olduğu, sonrasında lipid peroksidasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen metabolitleri, sitokinler, endotoksinler, mitokondrial değişiklikler, insülin rezistansı gibi faktörlerin etkisi ile steatohepatit geliştiği teorileri üzerinde durulmaktadır.

Son yıllarda NAYKH ve Nonalkolik steatohepatitis (NASH) gibi hastalıklarda sendrom-X'in bir parçası olduğunu bildiren yayınlar vardır. NASH ve NAYKH'ında da hipertansiyon, Diyabet Mellitus(DM), hiperlipidemi, obezite sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu nedenle NASH etyopatogenezinde de ortak mekanizmaların yer aldığı düşünülmektedir. Bu çalışmada iki hastalık arasındaki ilişki etyopatogenez açısından incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nonalkolik yağlı karaciğer, Metabolik sendrom-X

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:114-120

Summary

In the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, first steatosis of the liver occurs and then with the effects of reactive oxygen species, endotoxins, insulin resistance, mitochondrial abnormalities steatohepatitis occur. Recently it has been increasingly postulated that Nonalcoholic fatty liver disease is one of the main components of metabolic syndrome-X because of similar factors and diseases are seen in both patient groups such as insulin resistance, hypertension, diabetes, hyperlipidemia. In this review we try to explain the relation between these two entities in basis of etiopathogenesis.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease, Metabolic syndrome-X

T.Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:114-120

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, obezitenin modern toplumlarda giderek yaygınlaşması ile sıklığı artan ve son 20 yılda tanı ve patofizyolojisinde önemli gelişmelerin kaydedildiği bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir (1). Toplumların beslenme alışkanlıklarının değişmesi, yağlı gıdaların daha çok tüketilmeye başlanması ile hastalık insidansında belirgin artış olmuştur. Etiopatogenezin daha iyi anlaşılmasına rağmen hastalık seyrinin nasıl olacağı ve hangi hastaların progresif karaciğer hasarı ile giden bir kliniğe sahip olabileceği bilinmemektedir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı basit steatozdan, fibrozis ve inflamasyonla karakterize

steatohepatite ve hastaların bir kısmında da siroza kadar giden değişik patolojik tablolarda görülebilir. Fibrozis ve siroza gidiş için risk ve prognostik faktörler belirlenmeye çalışılmaktadır. Bugün için obezite, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, bel/kalça çevresi oranları, ileri yaş, kadın cinsiyet steatohepatit gelişimi için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (2). Bunlar ve ileride saptanacak yeni risk faktörlerinin her toplum için, beslenme alışkanlıklarının, genetik ve çevresel faktörlerin değişik olması nedeni ile ayrı ayrı değerlendirilmesi önerilmektedir (3).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı etyopatogenezinde öncelikle çeşitli metabolik fak-

törlerin etkisi ile karaciğerde basit bir yağlanmanın olduğu, sonrasında lipid peroksidasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen metabolitleri, sitokinler, endotoksinler, mitokondrial değişiklikler, insülin rezistansı gibi faktörlerin etkisi ile steatohepatit geliştiği teorileri üzerinde durulmaktadır.

Sendrom-X ile İlişkiler

Sendrom-X ilk olarak 1990'lı yılların başında Reaven tarafından tanımlansa da, hipertansiyon-DM-obeziye-hiperlipidemi-gut gibi hastalıkların ortak bir hastalığın parçaları olabileceği fikri ilk olarak 1923 yılında Kylin tarafından bildirilmiş, sonraki yıllarda hastalık metabolik kardiyovasküler sendrom, insülin rezistansı sendromu, ölüm karesi ve son olarak sendrom-X olarak tanımlanmıştır (4). Sendrom-X tanısı için Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği kriterler Tablo 1'de gösterilmiştir. Tip2 DM olan ya da bozulmuş glikoz toleransı olan hastalar bu kriterlerden en az ikisine sahipse, glikoz toleransı normal ancak insülin rezistansı olduğu hiperinsülinemik öglisemik klemp ya da insülin rezistan indeksi ile gösterilmiş hastalar ise yine bu kriterlerden en az ikisine sahipse sendrom-X tanısı alırlar.

Son yıllarda NAYKH ve Nonalokolik steatohepatitis(NASH) gibi hastalıkların da bu sendromun bir parçası olduğunu bildiren yayınlar vardır. NASH ve NAYKH'ında da hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, obeziye sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu nedenle NASH etyopatogenezinde de ortak mekanizmaların yer aldığı düşünülmektedir (2). Metabolik sendrom-X hastalarında yapılan bir çalışmada steatoz %86, fibrozis %74, steatohepatit %24 ve siroz %2 hastada bulunmuştur (5). Çalışmada siroz için DM varlığının en büyük risk faktörü olduğu, bel-kalça oranı-açlık kan şekeri, ALT düzeyleri, HDL düşüklüğü ile steatozun derecesi-

nin orantılı olduğu bildirilmiştir. Fibrozisin steatozla istatistiksel anlamlı olacak kadar uyumlu olduğu, ancak fibrozis yada steatoz ile inflamasyon arasında korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir. İleri yaş istatistiksel tek anlamlı kriter olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada basit steatoz, metabolik sendromun eşlik ettiği obeziye steatozu ve NASH'in üç ayrı hastalık olduğu, NASH gelişimi için inflamasyon ve oksidatif hasarın gerekliliği bildirilmiştir.

Dünya sağlık örgütünün kriterleri kullanıldığında normal glikoz toleransı olanlarda %10, bozulmuş glikoz toleransı olanlarda %40 ve tip2 DM olanlarda %70 oranında metabolik sendrom-X hastalığı beklenen değerlerdir (6).

Metabolik sendrom-X'in komponentleri genelde genetik özelliklere sahiptir. Tip2 DM olan hastaların 1. derece akrabalarında %45, normal glikoz toleranslı 1. derece hastaların akrabalarında %20insülin rezistansı varlığı gösterilmiştir (7). HDL düşüklüğü büyük oranda herediter özellikler gösterir. Mikroalbuminürinin hastaların 1. derece akrabalarının %30'unda olduğu bildirilmiştir (8). Vücut yağ dağılımının %40, abdominal obezitenin %60 oranında genetik kontrol altında olduğunu saptayan yayınlar vardır (9). Kırsal kesimden kente göç etmiş insanlarda daha fazla metabolik sendrom görülmesi, kentsel yaşamdaki düzensiz ve aşırı beslenmenin genetik yapıyı değiştirebileceği ve göç eden bu kişilerde daha fazla metabolik sendrom görüldüğü hakkında çalışmalar vardır (10).

Abdominal obeziye, bel çevresi ve insülin sensitivitesi arasındaki ilişkiler sıklıkla çalışılmaktadır ancak henüz bir sebep sonuç ilişkisi bildirilmemiştir. Abdominal yağ dokusu; leptin, tümör nekrotizan faktör(TNF) veyahenüz bilin-

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom-X Kriterleri

1-Antihipertansif tedavi almak yada >160/90mmHg hipertansiyon
2-Dislipidemi: Yüksek trigliserid(>1.7mmol/l) ve/veya düşük HDL(<0.9mmol/l erkekte ve <1mmol/l kadında)
3-Obezite: Vücut kitle indeksi>30, Bel-kalça oranı>0.9 erkekte ve >0.85 kadında
4-Mikroalbuminüri: Nokturnal idrar albümin ekskresyon hızı >20µg/dk

meyen bir aracı madde ile iskelet kas dokusu-karaciğer-adipositlerdeki insülin rezistansına sebep olabilir.

Hastalarda en iyi tedavi komplikasyonların kontrol altına alınması ve esas olarak kilo verilmesidir. Düzenli kilo verilmesi insülin rezistansını azaltır (3). %5-10 kilo azalmasının, %30-60 insülin duyarlılığında düzelme yapacağı bildirilmiştir (11) ve bu etki kilo yeniden alınmadıkça devam etmektedir.

İnsülin Rezistansı

Tip-2 DM olan hastaların 21-78%'inde sonografik olarak steatozun gösterilmesi, serum ALT seviyesinin sıklıkla yüksek oluşu, NAYKH olanların 2-55%'inde DM bulunması, obezitenin karaciğer steatozu için bağımsız bir risk faktörü oluşu insülin rezistansı ve NASH etyopatogenezi arasındaki ilişkilerin ağırlıklı olarak araştırılmasına sebep olmuştur (12) Obezite, tip-2 DM, hiperlipidemi hep insülin duyarlılığında azalma ile seyrettiği için NASH'de de insülin rezistansının steatohepatite neden olacağı bildirilmiştir (13). İnsülin primer olarak karaciğerde inaktive edilirken, c-peptid karaciğerde primer tahrip edilmez, bu yüzden açlık insülin ve c-peptid seviyeleri ölçülünce karaciğer ve pankreas kapasiteleri ayrı ayrı değerlendirilmiş olur. Sirozlu hastalarda açlık insülin ve c-peptid seviyeleri yüksektir.

Giulio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülin rezistansı, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve glikoz yüklemesinden sonra düşük bir glikoz değeri NAYKH'ı ile ilişkili bulunmuştur (14). Homestaz modeli ile ölçülmüş insülin rezistansının vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yağlı karaciğer ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle şişmanlarda insülin rezistansının daha fazla olduğu ancak NAYKH olan zayıf hastalarda da insülin rezistansının varlığı bildirilmiştir (13) Yapılan çalışmalarda kontrol hastalarının aksine NAYKH olanlarda vücut kitle indeksi ile insülin rezistansı arasında pozitif bir korelasyon bildirilmemiştir. Bu da NASH'de insülin rezistansının obeziteden bağımsız primer bir fenomen olarak etyolojide yer aldığını gösterir.

Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranının bağımsız etyolojik faktörler olarak değil, insülin rezistansının bir sonucu olarak etyopatogeneizde sorumlu olduğu bildirilmiştir.

Ağır kronik karaciğer hastalığı olan tüm hasta gruplarında pankreatik sekresyon artışı ve karaciğerde insülin parçalanmasının azalması sonucu geliştiği gösterilmiştir (14). Çalışmalarda NASH hastalarının açlık c-peptid seviyeleri düşük, c-peptidin insüline molar oranı normal bulunmuş, böylece hastalardaki hiperinsülineminin sekresyon artışından değil, karaciğer parçalanmasındaki azalmadan kaynaklandığını bildirilmiştir (15). Genelde insülin rezistansı ile ilgili çalışmalarda DM olan hastalar çalışma dışı tutulur çünkü hiperglisemi insülin rezistansının homestaz yöntemi ile ölçümünün sonuçlarını etkilemektedir. NASH hastalarının sıklıkla açlık hiperglisemileri ve glikoz yüklemesi ile oluşan hipoglisemileri vardır. Ancak bu reaktif hipoglisemi semptomatik değildir. Bütün bunlar NAYKH olan ve kan şekkerleri normal yada normale yakın hastaların arasında obezite, tip2 DM gibi hastalıkları içeren ve açlık ve yükleme döneminde hiperinsülinemi ve insülin rezistansından kaynaklanan bir grup hastalığın bir parçası olduğunu göstermektedir (3). Zayıf hastalarda dahi insülin rezistansının gösterilmesi, zayıf NASH'li hastaların yada öglisemik şişman NASH'li hastaların ileride tip2DM olabileceğini ve NASH tablosunun erken dönem yada başlangıç bir sendrom-X parçası olabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda sıklıkla var olan hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğüde insülin rezistansı ile açıklanmaya çalışılmıştır (5). Ancak bu ilişkilerin arasındaki bağlantılar net olarak kurulamamıştır. Mikrozomal trigliserid transfer proteini VLDL sentez ve sekresyonunda denetleyicidir ve NASH hastalarında bu proteinleri kodlayan genlerde fonksiyonel bir polimorfizm olduğu ve bununla farklı klinik spektrumlara sebep olabileceği konusunda çalışmalar vardır (16). Ayrıca karaciğer glikoz çıkışı ile plazma ve portal ven nonesterifiye yağ asitleri arasında karaciğerdeki glikoz yapımının yağ hücrelerindeki insülin

fonksiyonları ile kontrol edildiğini bildiren yayınlar vardır (17). İnsülin rezistansı geliştiğinde ilk cevap olarak artmış pankreas β -hücre fonksiyonu ile daha büyük miktarda insülinin kas dokusuna gitmesi ve burada glikoz kullanımını arttırmasıdır. İnsülin rezistansı NASH ve DM'ta benzer özellikler gösterir ama NASH hastalarında pankreas adacık hücreleri görevlerini korumuştur. Nonalkolik yağlı karaciğer steatohepatit ASH hastalarında insülin sekresyonu normal kişilerde olduğu gibi artmış amplitüd ve eğri altında kalan alanı ile pulsatildir.

Hipertrigliseridemi bazı hastalarda, özellikle zayıf hasta grubunda genetik yatkınlıktan kaynaklanıyor olabilir ve hipertrigliseridemi insülin rezistansına yol açabilir. Obezlerde, tip2 DM olanlarda ise belki hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ve obezite genetik yatkınlığa bağlı gelişmekte ve sekonder olarak hipertrigliseridemiye sebep olmaktadır. Her iki durumda da artan serbest yağ asitleri ve insülin karaciğerde yağlanmaya sebep olmakta ve iki vuruş teorisindeki ilk vuruş olarak adlandırılmaktadır. İkinci vuruş denen faktörler ise lipid peroksidasyon ürünleri ve oksidatif stres sonucunda gerçekleşip nekroinflamatuvar aktivite ve steatohepatite sebep olmaktadır (2).

İnsülinin temel etkileri glikoz tutulum stimülasyonu, hormon sensitif lipazı inhibe ederek nonesterifiye yağ asitlerinin azaltılması, lipoprotein lipaz inhibisyonu ile VLDL yapımının ve trigliserid değerlerinin azaltılmasıdır (18). İnsülin rezistansı, hipertrigliseridemi ve nonesterifiye yağ asitleri arasındaki ilişkiler yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinden bağımsızdır. İnsülin rezistansının trigliseridlerle ilgili kinetikleri nasıl etkilediği bilinmemektedir. Ancak karaciğer trigliserid sekresyonunun insülin rezistansında artması, lipoprotein lipaz inhibisyonu nedeni ile trigliserid klirensinin bozulması gibi mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (19). Non-esterifiye yağ asitlerinin karaciğer, yağ dokusu, kas ve pankreasta hangi yollarla insülin rezistansı ve glikoz metabolizmasını etkilediği konusunda belirsizlikler vardır. Hipertrigliseridemi ile yağ asitlerinin supresyonu

arasında bir ilişki gösterilmişken, açlık nonesterifiye yağ asitleri ile arasında pozitif bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (20). İnsülin dışında diyet, egzersiz ve genetik özelliklerde plazma lipoproteinlerinin miktarını düzenleyen faktörlerdir. Adipositlerdeki insülin rezistansı plazma nonesterifiye yağ asitlerinin miktarını, dolayısıyla trigliseridlerin oluşumunu etkiler. Karaciğerde insülin rezistansı ise VLDL üretim ve sekresyonunun etkiler. İnsülinin hem antilipolitik fonksiyonları hem de glukoregülatuar fonksiyonları trigliserid düzeylerinin denetiminde bağımsız rol oynar (19).

İnsülin rezistansı sendrom-X dışında polikistik overde, yaşlılıkta, kanserli hastalarda, hiperlipidemide, obezitede, tip2-DM'ta gösterilmiştir (14). Şişman ve tip2DM olanlarda NASH kliniğinin ve histopatolojisinin daha ağır seyretmesi insülin rezistansının her üç hastalıktada ortak etyolojik faktör olabileceği savını güçlendirmektedir. Ancak insülin rezistansı sonucu oluşan metabolik değişiklikler net olarak açıklanamazdır. Hangi dokularda insülin rezistansı olduğu ve periferik ve hepatik insülin sensitivitesinin ölçümü ile ilgili çalışmaların yapılması ile NASH etyopatogenezi aydınlanacaktır. Bu metabolik değişikliklerin ve insülin rezistansının daha iyi açıklanması yeni tedavi seçeneklerini de beraberinde getirecektir. İnsülin sensitivitesini düzenleyen biguanide ve thiazolidindion grubu antidiyabetik ilaçlar üzerinde çalışmalar sürmektedir (21). Burada asıl sorun insülin rezistansının hangi dokuda, insülininin hangi aktivitelere karşı hangi hastada ne şiddette olduğunun bilinmemesidir (22). Histolojik olarak kanıtlanmış karaciğer yağlanması olan bir grup hastada yapılan bir çalışmada iki basamaklı bir hiperglisemik klemp örneğinde lipolizin baskılanmadığı bildirilmiştir ve mitokondrial β -oksidasyon insülin ile suprese olmamaktadır. Yine de bugün için kabul gören görüşlerden biride özellikle periferik insülin rezistansı sonucunda kana ve dolayısıyla karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarının arttığıdır (14). İnsülinin glikoz metabolizması ve yağ metabolizmasındaki etkileri farklı serum düzeylerinde

olduğundan, insülin rezistansı söz konusu olduğunda da tedavi amaçlı verilen insülin duyarlı antidiyabetiklerin DM'da kullanılan dozlara göre farklı dozlarda kullanılması gerektiğini bildiren yayınlar vardır (3).

Sanyal ve arkadaşlarının yaptığı az sayıda hasta içeren bir çalışmada hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği kullanılarak periferik ve hepatik insülin sensitiviteyi ölçülmüş ve bazal insülin seviyeleri arasında kontrol gruba göre belirgin fark bulunmuştur (13). Öglisemik klemp sırasında hepatik glikoz çıkışı ölçülerek hepatik insülin sensitivitesi saptanmış; bazal lipoliz hızı NASH, steatoz ve kontrol gruplarında eşit bulunmuş ancak insülin infüzyonu sonrası yapılan ölçümlerde kontrol grubunda diğerlerine göre daha belirgin serum gliserol düzeylerinde düşme gözlenmiştir. Hepatik yağ asidi oksidasyonunun bir göstergesi olan β -hidroksibutirat NASH grubunda diğerlerine göre belirgin artış göstermiştir. Karaciğerdeki lipid peroksidasyonunu ölçmeye yarayan 3-nitrotirozin NASH ve steatoz grubunda belirgin yüksek bulunmuş. NASH'li hastalarda steatoz grubundan farklı olarak mitokondriyalarda parakristalin inklüzyon cisimcikleri olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar sonucunda periferik insülin rezistansı, artmış yağ asidi oksidasyonu ve artmış hepatik oksidatif stres gibi bulguların steatoz ve NASH'de (21) ortak olduğu, NASH hastalarında ek olarak mitokondrial anormalliklerin olduğu gösterilmiştir. Mitokondrial anormalliler yapısal olabileceği gibi, solunum zincirindeki fonksiyon bozukluğu sonucu enerji üretiminin azaltarak daha fazla reaktif oksijen metaboliti oluşmaktadır.

İnsülin rezistansı mitokondrial yağ asidi β -oksidasyonunu azaltır, periferik lipolizi ve hepatik yağ asidi alımını arttırarak, mikrozomal lipid peroksidasyonunu indükleyerek karaciğerde yağ birikimine ve oksidatif hasara sebep olur (14). Artmış yağ asitlerinin kendileri de, özellikle dikarboksilik asitler sitotoksiktir ve cyp2E1 ve kompensatuar cyp4A için substrat ve indükleme görevi üstlenirler ve böylece karaciğer hasarını arttırırlar.

Obezite

Obezite giderek sıklığı artan bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. İngiltere'de obezite prevalansı son 20 yılda %8'den %15'e, Amerika'da ise %16'dan %24'e çıkmıştır (23). Genel olarak toplumların ortalama %18'inin şişman olduğu ve şişman hastalarda NASH histopatolojik bulgularının yaklaşık %30-65 olduğunu gösteren yayınlar düşünülürse NASH'in en yaygın görülen karaciğer hastalığı olduğunu kabul edilebilir bir görüşür. Obez hastaların bazı çalışmalarda %54'ünde NASH histopatolojik bulguları gösterilmesine rağmen karaciğer fonksiyon testlerinin normal olduğu bildirilmiştir (23), dolayısıyla karaciğer enzimleri normal olan kimselerde NASH olmayacağı düşüncesinin yanlış olduğunu düşünmekteyiz.

Normalde zayıf hastalarda adipositler yemeklerden sonra yağ depolarlar ve açlıkta yağ tekrar kana gönderirler. Obez insanlarda ise yağla dolu adipositler yemek sonrası trigliseridleri depo edemeyip bunun yerine serbest yağ asitlerini erken postprandial dönemde, yüksek insülin seviyelerine rağmen kana vermeye devam ederler.

Obezitede yaş, DM gibi NASH'de fibrozis için bağımsız bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi sadece NASH'de değil Alkolik karaciğer hastalığında ve Hepatit C virüs enfeksiyonunda da fibrozis şiddeti ile korelasyon göstermektedir (24). Yapılan çalışmalarda NASH hastalarının %39-100 aşırı kilolu ve şişman olduğu bildirilmiştir (3). Otopsi serilerinde obez hastalarda, zayıf hastalara göre 6 kat daha fazla artmış NASH prevalansı saptanmıştır (24). Obez hastalarda karaciğer biyopsileri %75 oranında steatoz ile uyumlu olarak gelmiştir (2).

Obez insanlardaki yüksek plazma serbest yağ asidi düzeyleri kaslardaki artmış yağ asidi oksidasyonuna bağlıydı, ancak son yıllarda kandaki yüksek serbest yağ asidi ve miyosellüler trigliseridlerin, kastaki insülin sinyalizasyonundaki bir defektten ve insülin rezistansının glikoz alımındaki primer bir defektten kaynaklandığı tespit edildi (25).

Hayvan modellerinde ob/ob ve fa/fa sıçanlar incelendiğinde bunlarda iştah baskılayıcı özellikleri olan leptinin eksikliği, leptin reseptör inaktivasyonu, fagosit disfonksiyonu, TNF α gibi sitokinlerin gen ekspresyonlarında defektlerin olduğunu bildiren yayınlar ile obezite ile NASH arasında ilişki açıklanmaya çalışılmıştır (23). Yine obez sıçanlarda mitokondrial yapısal ve DNA anormalliklerinin olduğu tespit edilmiştir (23). Obezitedeki karaciğerde yağların, özellikle trigliseridlerin birikimi hepatomegalinin varlığını açıklar. Yağlı bir karaciğerde artmış PPAR α indüksiyonu sonucunda, uncoupling-2 proteininin üretimi, aslında hepatosit apoptozunu önlemeye yöneliktir ancak bu adaptif yanıt aynı zamanda ATP miktarını azaltarak sitokinler ve endotoksinlere bağlı oluşabilecek hasara karşı hücreyi daha duyarlı hale getirmektedir (3).

İntraabdominal yağ birikimi ile insülin rezistansı her zaman ilişkilendirilmiş ancak net mekanizmalar belirlenememiştir (26). Belki de iki klinik tablonun sebep sonuç ilişkisinden çok olası birliktelik faktörleri üzerinde çalışmalar vardır (27). Visseral yağ dokusundan portal vene gelip, karaciğer metabolik fonksiyonlarını etkileyen nonesterifiye yağ asitleri ile NASH arasındaki ilişkiyi açıklanmaya çalışılmıştır (26). Viseral yağ dokusunda subkutan dokuya göre her zaman daha fazla lipoliz gerçekleşmektedir ancak bu viseral yağ dokusu ile insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi açıklamaya yetmemiştir (27). Son yıllarda subkutan yağ dokusunun sistemik dolaşımdaki nonesterifiye yağ asidlerinin temel kaynağı olduğunu ve bu yağ asidlerinin insülin rezistansı ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (25).

Sonuç olarak Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konurken, hastanın metabolik sendrom-X hastası olabileceği unutulmamalı ve hasta sendromun diğer komponentleri yönünden de araştırılmalıdır. Etyopatogenez konusunda her iki hastalık hakkındagenetik ve insülin rezistansı, ile ilgili çalışmaların arttırılarak devam etmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Anna MD. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease* 1999;19(2):221-9.
2. Kumar SK, Peter FM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clinic Proceedings* 2000;75:733-9.
3. Mattenoi C, Younossi ZM, Terry G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
4. Reaven G. Role of insulin rezistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
5. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Liver pathology and metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin End and Meth*.1999;84(5):1513-7.
6. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, et al. Metabolic consequences of a family history NIDDM *Diabetes* 1996;41:715-22.
7. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *NEJM* 1987;317:35057.
8. Forsblom C, Kanninen T, Lehtovirta T, et al. Albumine excretion is an inherited trait in families with NIDDM? *Diabetologia* 1999;42:1359-66.
9. Bouchard C. Genetics of body fat content. *Progress in obesity*.1996;7:33-4.
10. Neel V. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J of Human Genetics*.1962;14:352-62.
11. Gabrielle R, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrom-the optimal diet. *British J of Nutrition* 2000;83:S143-8.
12. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. *1989;24:275-302.*
13. Arun JS, Campbell CS, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin rezistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-92.
14. Marchesini G, Brizi M, Antonia M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin rezistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
15. Marchesini G, Pacini G, Bianchi GP, et al. Glucose disposal, β -cell secretion and hepatic insulin extraction in cirrhosis. *Gastroenterology* 1990;99:1715-22.
16. Bernard S, Touzet S, Personne I, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:995-9.
17. Bergman RN. Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? *Diabetologia* 2000;43:946-52.
18. Zavaroni I, Dall'aglio E, alpi o, et al. Evidence for an independent relationship between insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis* 1985;55:259-63.
19. Pollare T, Vessby B, Lithell H, et al. Lipoprotein lipase activity in skeletal muscle is related to insulin sensitivity. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991;11:1192-1203.
20. Baldeweg SE, Golay A, Natali A, et al. Insulin rezistance lipid and fatty acid concentrations in 867 healthy Europeans. *European J of Clin Investigation* 2000;30:45-52

21. Angulo P, Lindor K. Insulin resistance and mitochondrial abnormalities in NASH. *Gastroenterology* 2001 April; 120(5):1281-5.
22. Sanyal JA. Insulin resistance and Nonalcoholic steatohepatitis: fat or fiction? *AJG* 2001;96: 274-6.
23. Monzon GC, Perez ME, Iacono LO, et al. Characterisation of pathogenic and prognostic factors of Nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J of Hepatology* 2000;33:716-24.
24. Chitturi S, Farrell G. Etiopathogenesis of Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease* 2001;21(01)27-41.
25. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, et al. Mitochondria in Steatohepatitis. *Seminars in Liver Disease* 2001;21(01)57-69.
26. Frayn NK. Visceral fat and insulin resistance-causative or correlative? *Brit J of Nutrition* 2000;83:S71-7.
27. Abate N, Garg A. Relationships of generalised and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J of Clin Invest.* 1995;96:88-98.

Geliş Tarihi: 23.11.2001

Yazışma Adresi: Dr. Mustafa CANKURTARAN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD, ANKARA
mustafacankurtaran@hotmail.com