İstanbul Tıp Dergisi 2004; 4: 18-21

Nonalkolik Karaciğer Yağlanmasının İnsülin Rezistansı İle İlişkisi

Dr. Mahmut YERAL (1), Dr. Sedat IŞIK (1), Dr. Hayri POLAT (1), Dr. Abdullah YÜKSEL (1), Dr. Hanife USLA (1), Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (2)

ÖZET

Nonalkolik hepatosteatozun en sık nedenleri tip 2 diabetes mellitus, obesite ve dislipidemidir. Genellikle asemptomatiktir ve muayenede saptanır. Karaciğer sirozuna dönüşüm riski nedeniyle önemlidir.

Bu çalışmada hastaların basal glukoz, insulin ve c-peptid değerleri ölçüldü. Bazal glukoz ve c-peptid düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. c-peptid/insulin, HOMA modeline göre insulin direnci ve β hücre fonksiyonu değerleride kontrol grubuna göre anlamlı fark görülmedi.

Nonalkolik karaciğer yağlanması olanlar belirgin olarak anormal glukoz metabolizmasına ve insulin rezistansına sahiptirler. Bu durum normal kilolu hepatostetozlularda bile görülmektedir. İnsulin rezistansı hepatosteatoza sekonder olabileceği gibi, hepatosteotozun patogenezinde de rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: *Nanalkolik karaciğer yağlanması, insulin rezistansı.*

SUMMARY

The Relationship of Nonalcoholic Steatohepatosis With Insulin Resistance

The most common reasons of nonalcoholic steatohepatosis are type 2 diabetes mellitus, obesity and dislipidemia. They are usually asymptomatic and observed on routine examinations. It is important because it may cause hepatic cirrhosis.

In this study; basal glucose, insulin and c-peptide levels were significantly higher than the control group c-peptide/insulin levels, insulin resistance and β cell function according to HOMA models were not different then control group.

People with nonalcoholic steatohepatosis have abnormal glucose metabolism and insulin resistance. This may also be observed in normal weighted hepatosteatotic people. Insulin resistance may be secondary to hepatosteatosis and may have a role in the pathogenesis of hepatosteatosis.

Key Words: *Nonalcololic steatohepatosis, insulin resistance.*

GİRİŞ

Yağların, özellikle trigliseridlerin karaciğer ağırlığının %5'inden fazla oranda birikimi hepatosteatoz olarak tanımlanır (1). Karaciğer yetmezliğine doğru progresyon gösterebilen nonalkolik stestohepatit ise alkol alımıyla ilişkisiz bir durum olup yağlanmayla birlikte fibrozis olsun veya olmasın parankimal inflamasyonla birliktedir. Bu durum obesite, diabet ve hiperlipidemi ile sıkı ilişkilidir (2).

Hiperinsulinemi ve insulin rezistansı karaciğer hastalarında çok sık karşılaşılan bir özelliktir. Karaciğer hastalarındaki insulin rezistansı ya dolaşan insulin antagonistlerince ya da hedef organlarda insulin etki mekanizmasındaki bir defektten kaynaklanabilir (3).

Bu çalışmada amacımız karaciğer yetmezliğine kadar progresyon gösterebilen nonalkolik karaciğer yağlanmasını klinik ve laboratuar olarak değerlendirmek, aşikar diabeti olmayan hepatoteatozlu hastaların insulin direnci olup olmadığını irdelemektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda çeşitli nedenlerle batın ultrasonografisi istenen ve hepatosteatoz tanısı konulan hastalar üzerinde yapıldı. Manifest diabeti olanlar, günde

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 1. İç Hastalıkları Servisi Uzmanı (1), Şefi (2)

30 gram ve üzeri alkol alanlar ve hepatit öyküsü-tanısı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerine uygun 30 hasta ile yakınması olmayan, laboratuar ve ultrasonografik değerlendirmeleri normal 10 hasta olmak üzere 40 hasta çalışmamıza alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 45.3 (±8.29), kontrol grubunun yaş ortalaması 40.4 (±8.26) idi. Hasta grubunun 22'si kadın, 8'i erkek; kontrol grubunun ise 7'si kadın, 3'ü erkek idi. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel fark yoktu (p>0.05).

Hastalarda glukoz, üre, AST, ALT, ALP, GGT, Total kolesterol, trigliserid düzeylerine bakıldı. Obesite tanı ve derecelendirilmesinde Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün verileri kullanıldı. Yaklaşık 12 saatlik bir açlıktan sonra hastaların basal glukoz, insülin, c-peptid düzeyi ölçüldü. 12 saat açlık sonrası 75 gram glukoz verilerek oral glukoz tolerans testi uygulandı. 60-120-180 dakikada glukoz ve insülin düzeyleri ölçüldü.

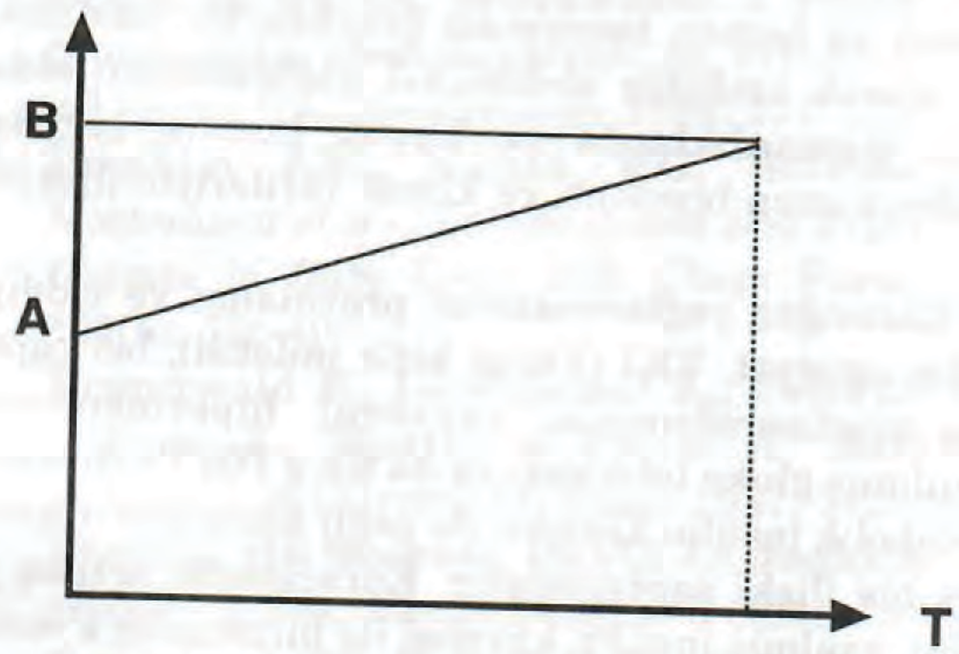
İnsülin rezistansı, indeksi glukoz ve insülin düzeyleri bazında homeostasis model değerlendirme metoduna göre hesaplandı (4).

İnsülin rezistansı (%) = insülin x glukoz/22.5

Benzer olarak insülin sekresyon indeksi ß-hücre fonksiyon indeksi olarak hesaplanır.

İnsülin sekresyon indeksi (%) = (20xinsulin)/(glukoz-3.5).

0-60. dakikalar arasındaki insülin glukoz salınım eğrisi altında kalan alan (Axt) + [(B-A) x1/2] olarak hesaplandı. A = 0. dakikadaki kan örneği değeri (insülin veya glukoz için) B= 60. dakikadaki kan örneği değeri, t ise iki kan örneği arasındaki zamanı göstermektedir. İnsülin sensivite indeksi glukoz alanına oranı ile hesaplanır (5).



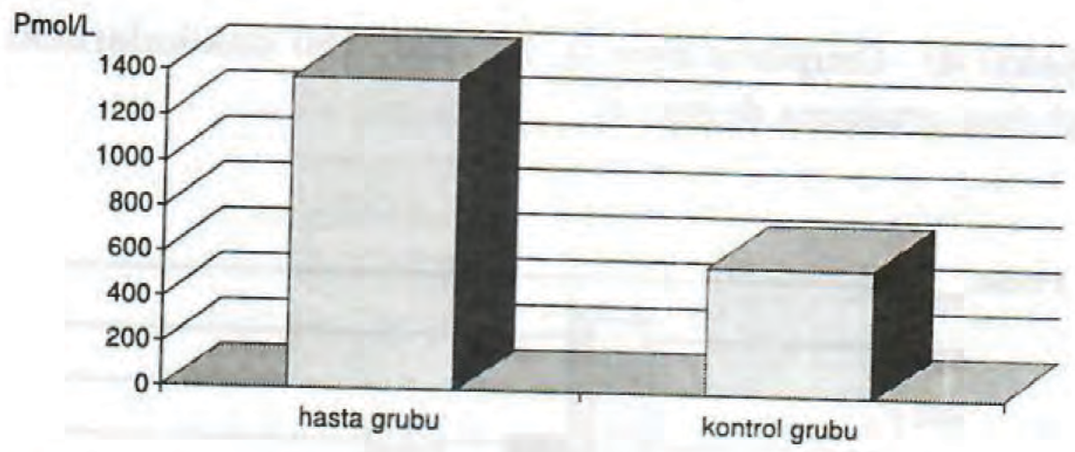
Şekil 1: İnsülin sensivite indeksi

İstatistik analiz: veriler SPSS or Windows 5.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Karşılaştırmalarda Mann Whitney U Testi kullanıldı.

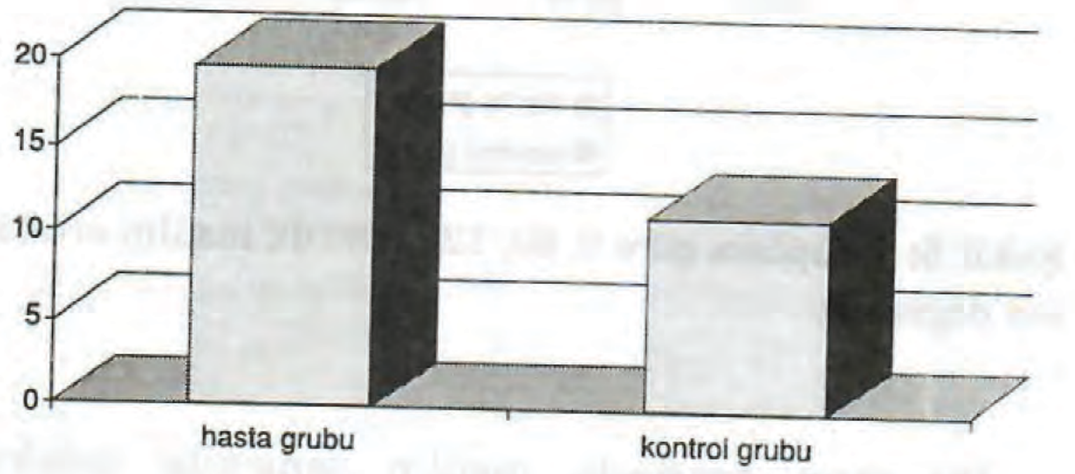
BULGULAR

Çalışmamıza 30 kişilik hasta ve 10 kişilik kontrol grubu alındı. Hasta grubunda (n = 30) ve kontrol grubunda (n = 10) c-peptid, c-peptid/insülin, insülin rezistansı, ß hücre fonksiyonu, 0-60-10-180. dakikalarda glukoz ve insülin değerleri, 0-60. dakika glukoz ve insülin oranı, insülin sensivite indeksi ölçüldü.

a) hasta grubunda c-peptid ve c-peptid/insülin değerleri anlamlı derecede yüksektir (Şekil 2, 3).



Şekil 2: Gruplara göre c-peptid ortalama değerleri



Şekil 3: Gruplara göre c-peptid/insülin ortalama değerleri

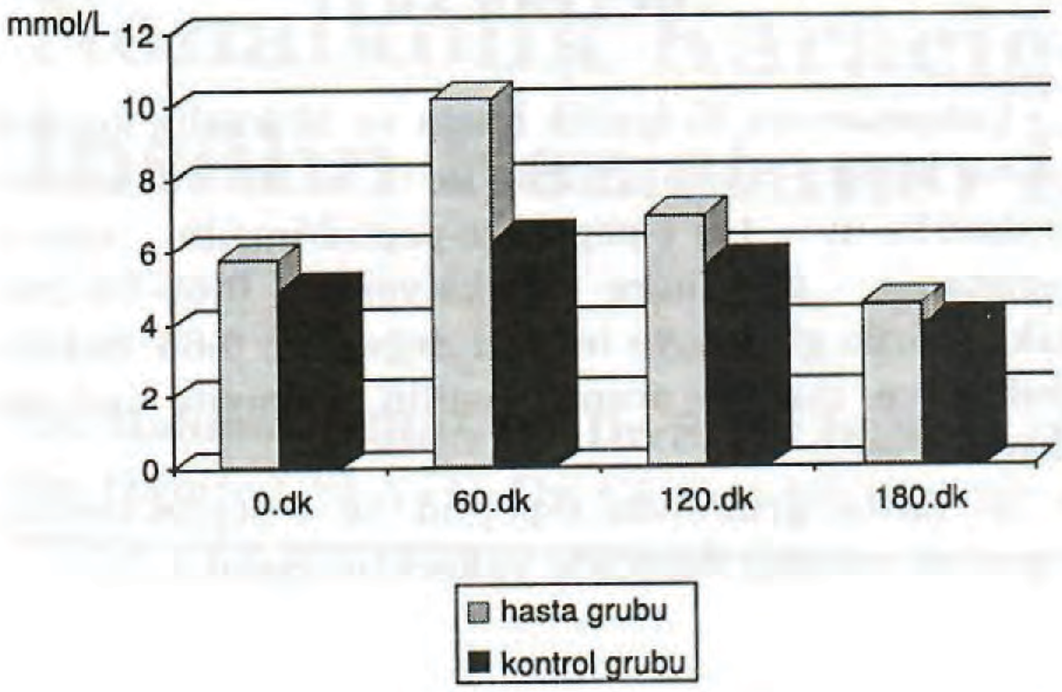
b) Hasta grubunda 0. dk. ve 60. dk glukoz değerleri anlamlı derecede daha yüksektir (p<0.001)

İki grup arasında 120. dk ve 180. dk glukoz değerleri bakımından anlamlı bir fark yoktur (p>0.05) (Şekil 4).

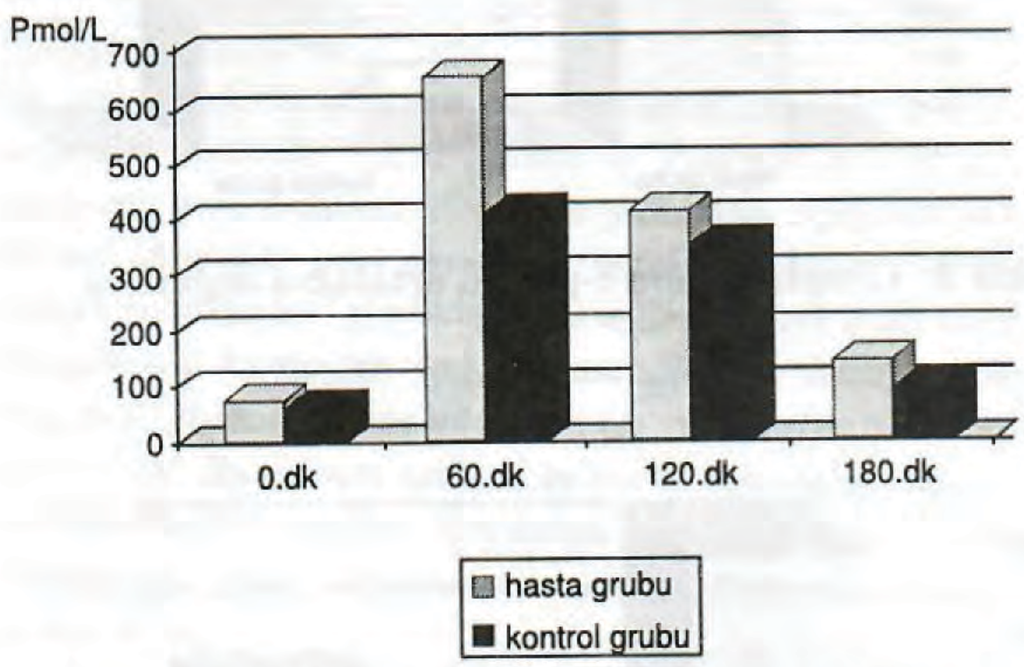
c) Hasta grubunda 60. dk insülin değerleri anlamlı derecede daha yüksektir (p<0.05).

İki grup arasında 0. dk, 120. dk, 180. dk insülin değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05) (Şekil 5).

d) Hasta grubunda 0-60. dakikalar arasındaki eğri altında kalan glukoz ve insülin alanı değerleri anlamlı derecede daha yüksektir (p<0.001).



Şekil 4: Gruplara göre 0, 60, 120, 180 dakikalardaki glukoz ortalama değerleri



Şekil 5: Gruplara göre 0, 60, 120, 180 dk insülin ortalama değerleri

İki grup arasında insülin sensivite indeksi değerleri bakımından anlamlı bir fark yoktur (p>0.05) (Tablo 1).

	Hasta grubu		Kontrol grubu		
	Ortalama	SS(±)	Ortalama	SS(±)	p
0-60 dk glikoz alanı (mmol/Lxh)	8.02	1.65	5.63	1.07	0.001
0-60 dk. insülin alanı (pmol/Lxh)	263.50	203.30	238.07	154.92	0.024
Glu.alanı/ins. Alanı (ins. sens. indeksi) (mmol/pmol)	31.93*	25.15*	29.62*	12.47*	0.701

*: x10^{-3}'ü ifade etmektedir.

Tablo 1: Gruplara göre 0-60. dk arasındaki eğri altındaki glukoz alanı, insülin alanı, insülin sensivite indeksi ortalama değerleri.

e) Vücut Kitle indeksi (VKİ)<2.75 ve VKİ>27.5 olan olgular arasındaki insülin rezistansı, ß hücre fonksiyonu, 0-60 dk. glukoz alanı, insülin alanı ve glukoz/insülin alanı değerleri bakımından anlamlı bir fark yoktur (p>0.05) (Tablo 2).

	VKİ < 27.5		VKİ > 27.5		
	Ortalama	SS(±)	Ortalama	SS(±)	p
İnsülin rezistansı (%)	2.42	.98	2.89	1.21	0.413
ß hücre fonksiyonu (%)	98.42	49.69	104.06	46.06	0.848
0-60 dk. glikoz alanı (mmol/Lxh)	7.81	1.65	8.09	1.69	0886
0-60 dk. insülin alanı (pmol/Lxh)	493.25	328.31	324.01	134.54	0.266
Glu.alanı/ins. alanı (ins. sens. indeks) (mmol/pmol)	21.84*	11.83*	34.99*	27.45*	0.266

*: x10^{-3}'ü ifade etmektedir.

Tablo 2: Hasta grubundaki VKİ normal olanlar ile yüksek olan olguların insülin rezistansı, ß hücre fonksiyonu, 0-60. dakikalar arasındaki glukoz ve insülin alanı, insülin sensivite indeksinin ortalama değerleri

TARTIŞMA

Alkolik olmayan karaciğer yağlanması şu anda batı ülkelerinde en yaygın karaciğer hastalığı olup, önemli ve hemen tanınması gereken bir hastalıktır. Sık olarak özellikle abdominal yağlanmanın olduğu ciddi şişmanlıklarda ve birçok insülin rezistans sendromunun biyolojik ve klinik verileriyle ilişkilidir (6).

Karaciğer yağlanmasının prevalansı ve ciddiyeti kadın cinsiyet, VKİ (Vücut kitle indeksi), bel çapı ve hipertrigliserideminin yanısıra; hiperinsulinemi, bozulmuş gluko toleransı ya da tip 2 DM ile ilişkilidir. Metabolik insülin klirensi ile yağlı karaciğer arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Karaciğerde artmış yağ oranı, azalmış insülin klirensi ile birliktedir v insülin rezistansına katkıda bulunur (7). İnsülin rezistansı, glukozun uyardığı hiperinsülinemi, yüksek serum trigliserid düzeyleri ve hepatosteatoz arasındaki ilişki spekülatiftir. Hasta kişilerde, genetik yapı yüksek serum trigliserid düzeylerinden sorumlu olabilir ve reseptör düzeyinde periferik insülin direncine yol açabilir (8).

G. Ohler çalışmasında obes ve obes olmayan hepatosteatozlu hastalarda glukoz, insülin, c-peptid, yağ asitleri açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır. Sonuçta hepatik yağlanmanın yükselen yağ asitlerinin neden olduğu bir rölatif insülin direncci ile ilişkili olduğu öngörülmüştür (9).

G. Marchesini ve ark. VKİ normal ve yüksek olan hepatosteatozluları karşılaştırdığında insülin direncini benzer olarak saptamıştır. Böylece hepatosteatozun obesiteden başka insülin direnci ile de ilişkili olduğu ifade edilmiştir (8).

Bizim çalışmamızda da VKİ < 27.5 ve VKİ > 27.5 olan hastalar arasında insülin rezistansı, ß hücre fonksiyonu, 0-60. dk glukoz alanı, insülin alanı ve insülin sensivite indeksi değerleri bakımından anlamlı farklılıklar yoktur.

Normal kilolu hepatosteatozlularda bile insülin direnci görülmesi ve obesite dereceleri arasında fark görülmemesi hepatosteatozlulardaki insülin direncinin obesite dışı nedenlere (hiperlipidemi vs) ya da primer olarak hepatosteatoza bağlı olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma yağlı karaciğeri olan nonalkolik hastaların açık bir şekilde anormal glukoz metabolizmasına ve insülin direncine sahip olduklarını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. **Telatar H. Şimşek:** Gastroenteroloji. 1993; 2: 779-84.
2. **Bruce R. Bacon, Mohammad J Farahvash.** Nonalcoholic steatohepatitis: an expended clinical entity. Gastroenterology 1994; 107: 1103-09.
3. **İbrahim KM, Nicola WG, Salama SH.** Mechanism of insulin resistance and hyper-insulinemia in fatty liver. Bull Chem Farm 1996; 107(5): 528-40.
4. **Braunwald E., Isselbacher K., Peterdorf R., Wilson J., Martin J.,Fauci A.** Harrison's Principles of Internal Medicine 1987; 1498-99.
5. **Thomas MS Wolever, David JA Jenkins.** The glycemic index: Methodology and clinical implications. Am J Clin Nutr 1991; 54: 846-54.
6. **Luycks FH, Lefebure PJ, Scheen AJ.** Non-alcoholic steatohepatitis with obesity and insulin resistance and influence of weight loss. Diabetes Met 2000; 26: 98-106.
7. **Osono Y, Nakagima K, Hata Y.** Hypertriglyceridemia and fatty liver: Clinical diagnosis of fatty liver and lipoprotein profiles in hypertrigliyceridemic patients with fatty liver. J. Atheroscler. Thromb 1995; 2: 47-52.
8. **Marchesini G., Brizi M.** Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med 1999; 107: 450-55.
9. **Oehler G.** Hyperinsulinemia in hepatic steatosis. Int J Obes 1982; 6 Suppl 1: 137-44.