

Diyabette hepatosteatoz / steatohepatitli hastaya yaklaşım

Dr. Aysen Akalın

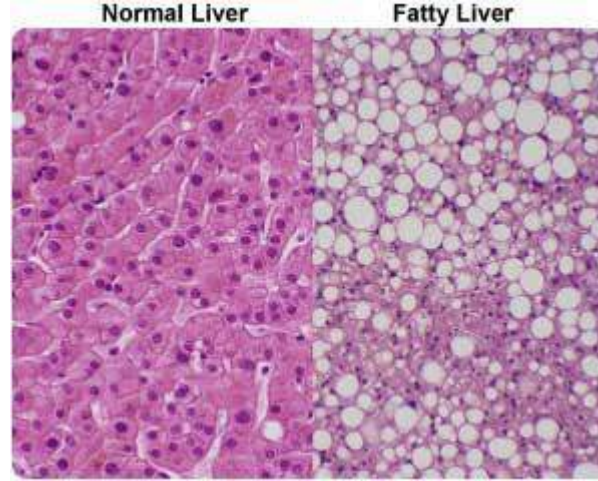
Eskiřehir Osmangazi Üniversitesi

Endokrinoloji Bilim Dalı

NAYKH

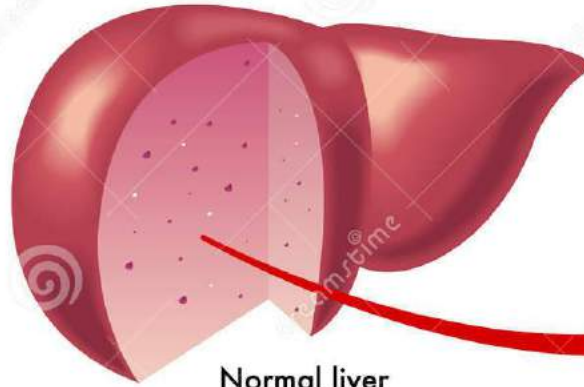
- Batı toplumlarında en sık KC hastalığı
- Obezite, tip2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom
- NAYKH % 20-50
 - Obeslerde % 70
 - Diyabetiklerde % 70
- NASH % 3-5
- Glukoz metabolizma bozukluğu % 9-31

Nonalkolik yağlı karaciğer

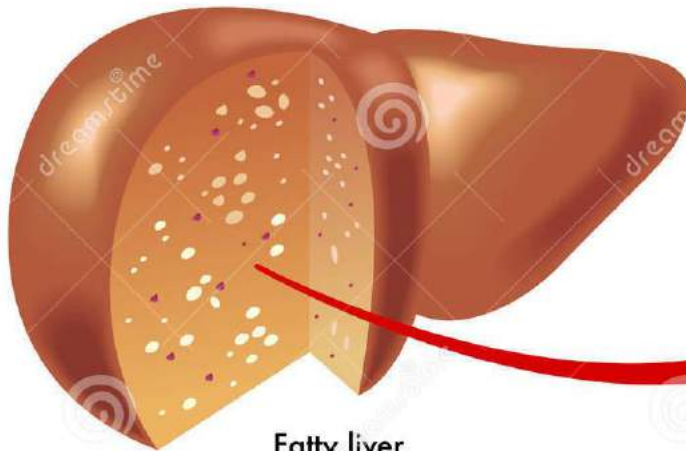
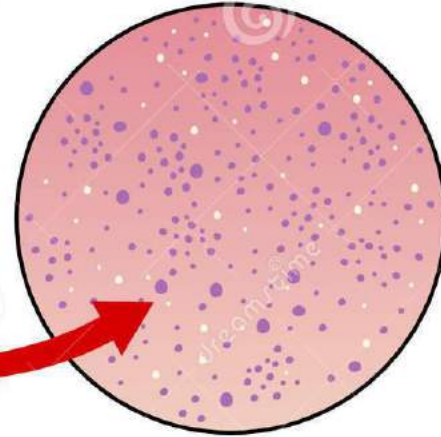


- Hepatositlerin %5'inden fazlasında sitoplazmada lipid birikmesi
- Karaciğer lipid içeriğinin artması
 - Yağ depolanmasına yol açabilecek sekonder nedenler olmaksızın

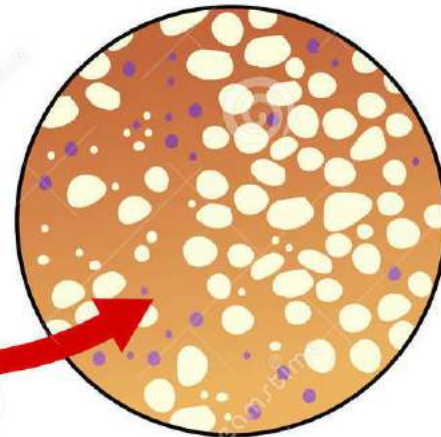
Hepatic Steatosis (Fatty liver)



Normal liver



Fatty liver



DM
Glisemi
KVH
KBY



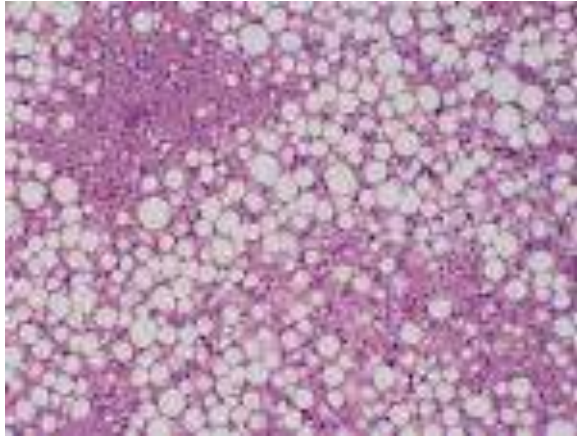
Download from
Dreamstime.com

This watermarked comp image is for previewing purposes only.

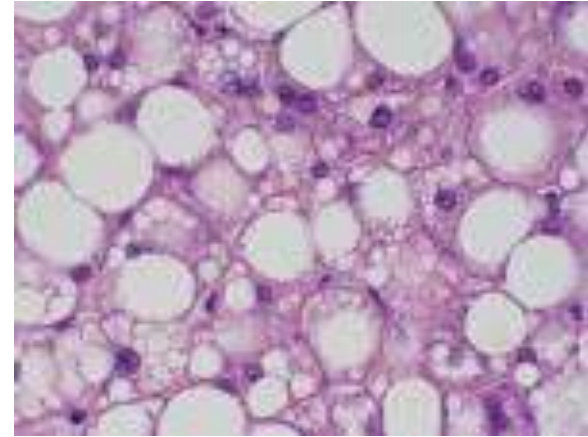
ID 22267876

Rob3000 | Dreamstime.com

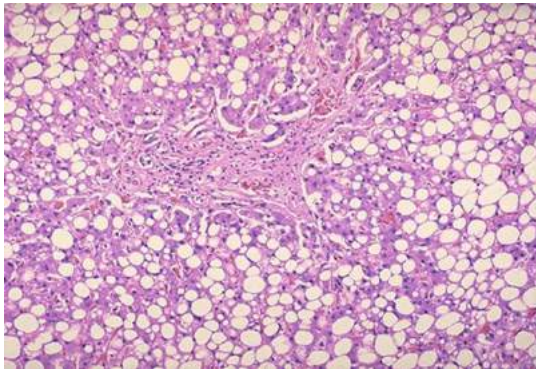
NAYKH



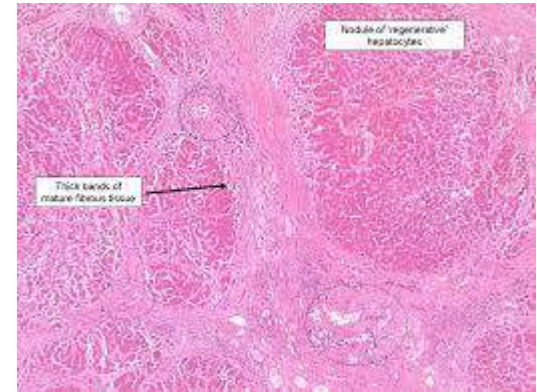
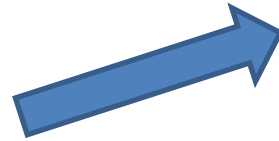
steatoz
(yağlanma)



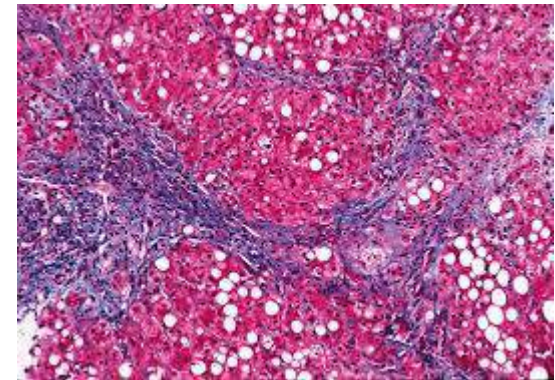
steatohepatit
(yağlanma+inflamasyon)



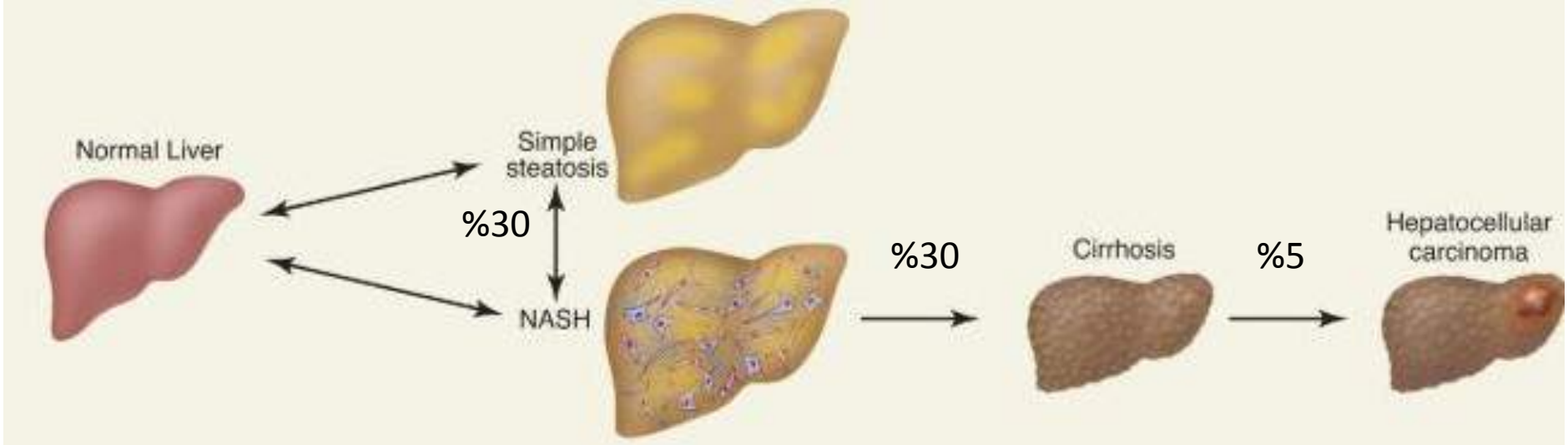
steatohepatit





fibrosis



siroz



NAYKH

- İspanyol kökenli

- Beyaz ırk

- Afrika-Amerikalı

Klinik

- Çoğu asemptomatik
- NASH → yorgunluk, halsizlik, sağ üst kadran ağrısı
- Karaciğer enzim yüksekliği
- Abdominal görüntülemelerde hepatik steatoz

Fizik bulgular

- Hepatomegali ~ % 18



Laboratuvar

- AST, ALT yüksekliği
 - hafif-orta düzeyde (2-5 kat artış)
 - Normal transaminaz
- AST/ALT < 1
- Transaminaz yüksekliği ile hepatik inflamasyon / fibrozis ilişkili değil
 - Normal aminotransferaz düzeyleri önemli histolojik hasar varlığını safdışı etmez

Laboratuvar

- Serum ALP yüksekliği / GGT (2-3 kat)
- Albumin, billuribin düzeyleri normal
 - Siroz gelişen hastalarda bozuk olabilir
- Sirozlu hastalarda
 - PT uzaması, trombositopeni, nötropeni
- Ferritin yüksekliği?
 - >1,5 kat NAYKH aktivite yüksekliği/ fibrozis

Olgu

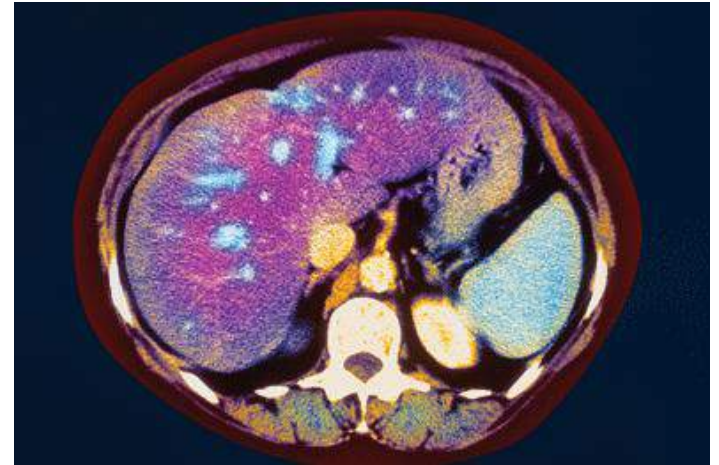


- 52 yaş kadın
 - 8 yıldır diyabet / 4 yıldır hipertansiyon/ 2 yıldır osteoporoz
 - Metformin 2*1 g/ amlodipin 10 mg/ alendronat 70 mg
 - Boy:1.51 Kilo: 95kg VKİ:41kg/m²
 - TA:140/90 mmHg
 - AKŞ:148mg/dl, TKŞ: 210 mg/dl HbA1c: %7.8
 - AST:35 ALT:58
 - LDL:170 mg/dl, TG:200 mg/dl, HDL:35 mg/dl

- NAYKH/NASH varlığını göstermek için hangi görüntüleme yöntemi istenmelidir?
 - A. Abdomen USG
 - B. Abdomen BT
 - C. Abdomen MRG

Radyolojik bulgular

- USG --> ekojenite artışı
- BT --> hepatik atenuasyonda azalma
- MRS --> karaciğerde artmış yağ sinyali



Radyolojik bulgular

- BT
 - Hafif steatozda duyarlılığı düşük
 - radyasyon /pahalı
- MRG
 - Hafif steatozun gösterilmesi /yağ miktarının ölçülmesinde daha duyarlı
 - Steatohepatit / fibrozisi göstermede yetersiz
 - MR Spektroskopi
 - MR elastografi
 - Masraflı /kolay ulaşılabilir değil

Radyolojik bulgular

- USG
 - Basit steatozun tanısında ilk basamak görüntüleme ve tanı yöntemi olarak kullanılmalıdır

- Karın USG:Hepatomegali 17 cm. Diffüz steatoz ile uyumlu

- Bu hastadaki bulgular NAYKH tanısı için yeterli midir?
 - A.Evet
 - B. Hayır

Tanı

- Görüntüleme/ biyopsi ile hepatik steatoz varlığının gösterilmesi
- Yoğun alkol tüketiminin dışlanması
- Hepatik steatoz yapan diğer nedenlerin dışlanması
 - Steatojenik ilaçlar

Tanı-dışlama

- Alkol öyküsü
 - >20 g/g alkol erkek (140g/h)
 - >10 g/g kadın (70g/h)
- Günlük alkol tüketimi:
 - Günlük tüketilen alkol miktarı(mL)x alkol konsantrasyonu(%)x 0.8

Tanı-dışlama

- Anti HCV antikoru
- HbsAg, Anti Hbs, Anti Hbc
- Plazma demir, ferritin,TDBK

- ANA, anti smooth muscle Ab, anti-liver/kidney antikoru-1
- Çölyak antikorları

Tanı-dışlama

- İlaçlar
 - Amiodaron
 - Antikonvülsanlar
 - Metotrexat
 - Tamoksifen
 - Sentetik östrojenler
 - Kortikosteroidler
 - Anti HIV ilaçlar

- Steatoz /steatohepatit ayrımı gerekli midir?
 - Nasıl ayırıcı tanıya gidilir?

NAFLD fibrosis score

Online calculator

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD
Hepatology 2007;45(4):846-854 [doi:10.1002/hep.21496](https://doi.org/10.1002/hep.21496)

Age (years)

BMI (kg/m²)

IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets (x10⁹/l)

Albumin (g/l)

<-1.455 Ciddi fibrozis yok
> 0.676 Ciddi fibrozis

BMI: body mass index
IGF: impaired [fasting glucose](#)

NAYKH fibrozis skoru

- Fibrozis / siroz riski yüksek hastaların belirlenmesinde klinik olarak yararlı
- Skor < -1.455
 - Ciddi fibrozis yok
 - %90 duyarlılık/ %60 özgüllük
- Skor > 0.676
 - Ciddi fibrozis
 - %67 duyarlılık/ %97 özgüllük

Tanı

- Serum belirteçleri
 - Sitokeratin-18 (CK-18)
 - Karaciğerde önemli aracı filament protein
 - Kaspaz ile ayrışır
 - NASH → kaspaz aktivasyonu/ hepatosit apoptozu
 - Normal < NAYKH / NASH
 - Nekroinflamasyon /fibrozis derecelemesi?

Sitokeratin 18

- Steatohepatitin belirlenmesinde yol gösterici
 - Rutin klinik kullanımda değil

Biyopsi

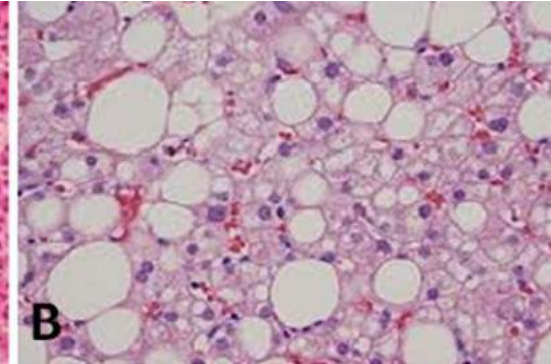
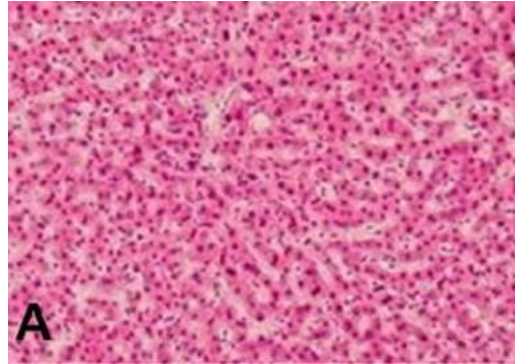
- Altın standart

- NAYKH

- Hafif / orta / ağır

- NASH

- Steatoz
- Nekro-inflamasyon
- Hepatositlerde balonlaşma
- İnflamatuvar infiltratlar
- fibrozis



- Karaciğer biyopsisi ne zaman yapılmalıdır?

Tanı

- Karaciğer biyopsisi endikasyonları
 - Steatoz tanısı şüpheli ise/ diğer nedenler klinik olarak dışlanamıyorsa
 - Hastada steatohepatit ve ileri fibrozis riski yüksek ise
 - MS/DM ile birliktelik / NAS skoru yüksek

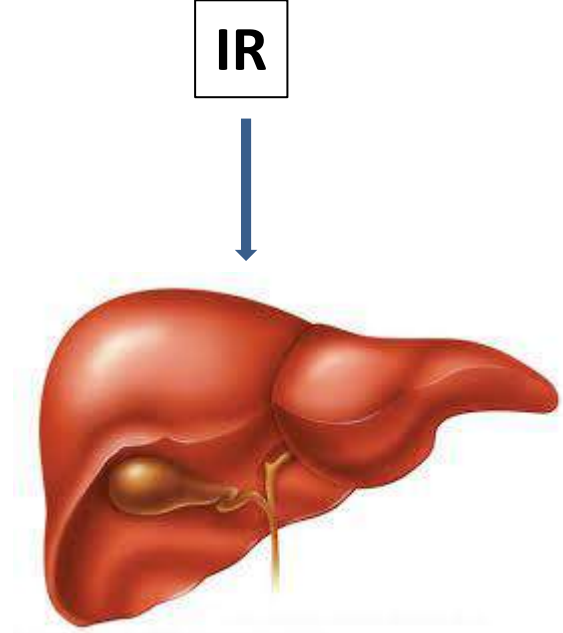
Patogenez

- Karaciğerde lipidlerin ektopik birikimi
 - Karaciğer insülin direnci
 - Tip2 diabetes mellitus

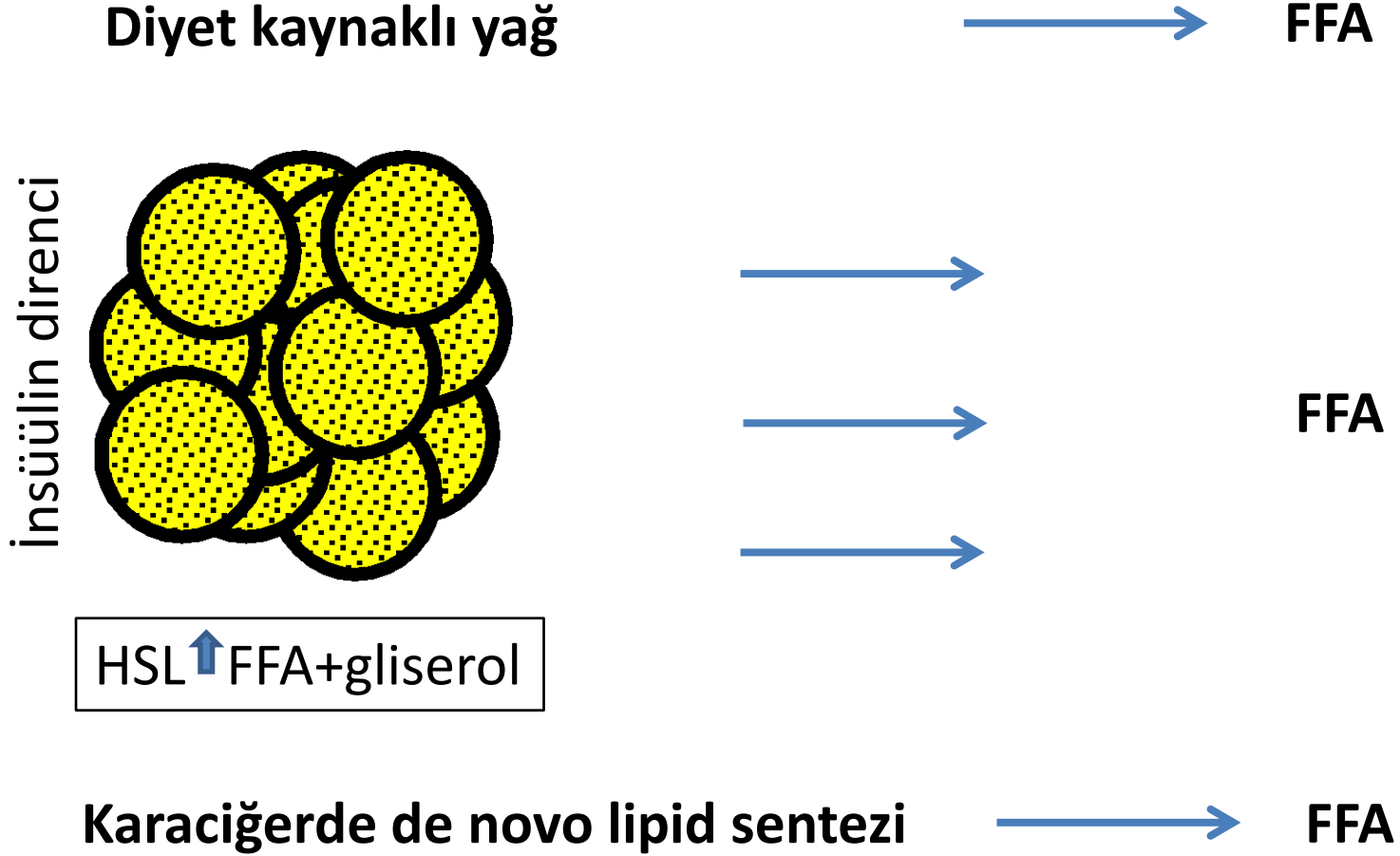
- Steatoz < ----- > diyabet

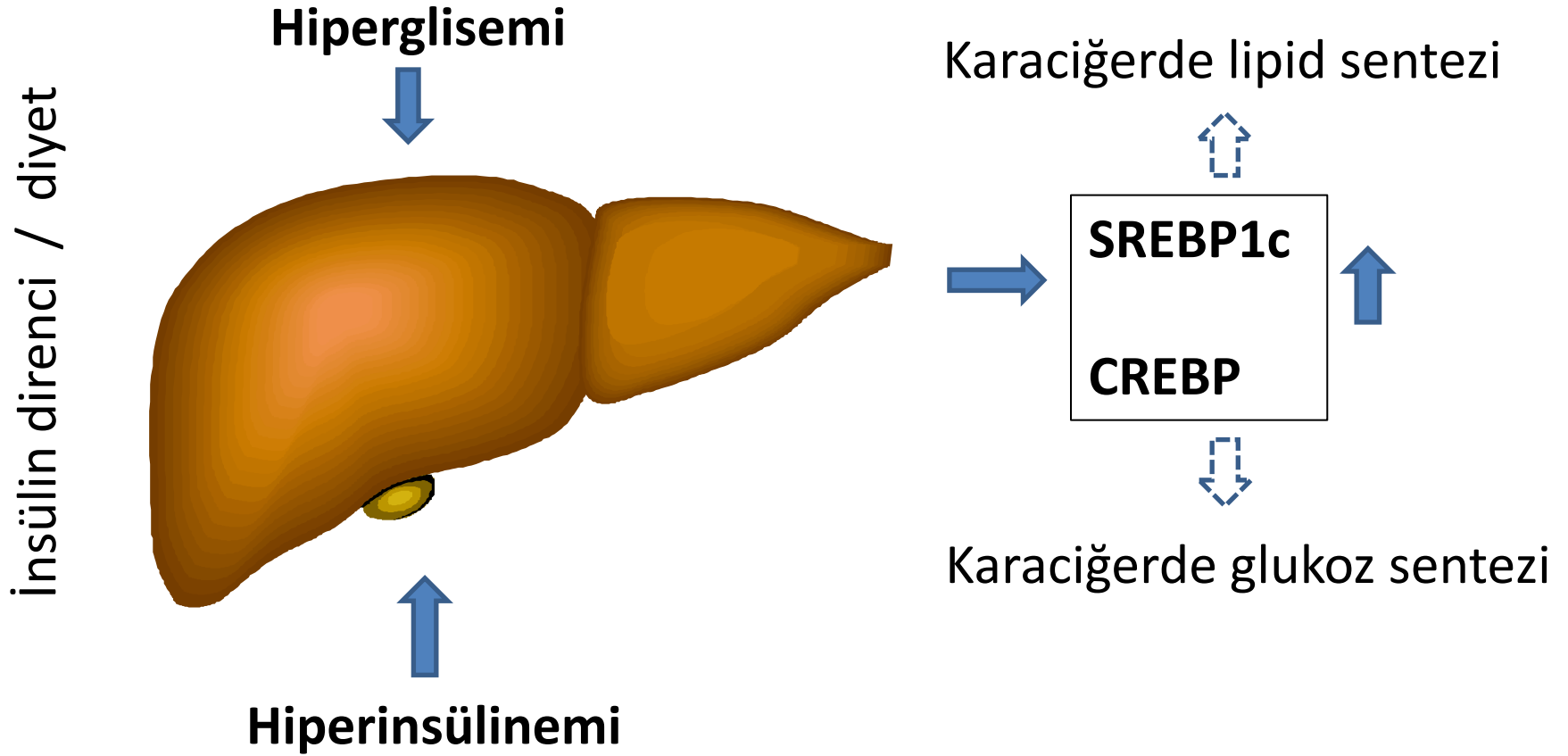
Patogenez

- İnsülin direnci
 - Karaciğerde yağ birikimi
- ‘İkincil etki’
 - Oksidatif hasar
 - Karaciğer demir düzeyi
 - Antioksidan koruma mekanizmaları
 - Barsak bakterileri
- ‘Çoklu etki’



Karaciğere serbest yağ asidi akışında artış

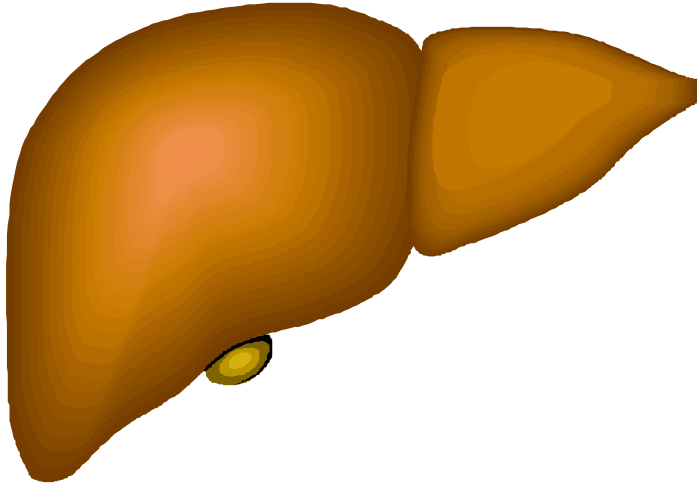
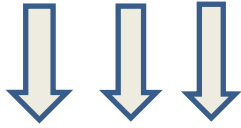




Karaciğerde lipid sentezinin artması

Karaciğere gelen yağ asitleri

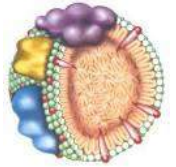
FFA



→ Triglisericid sentezi



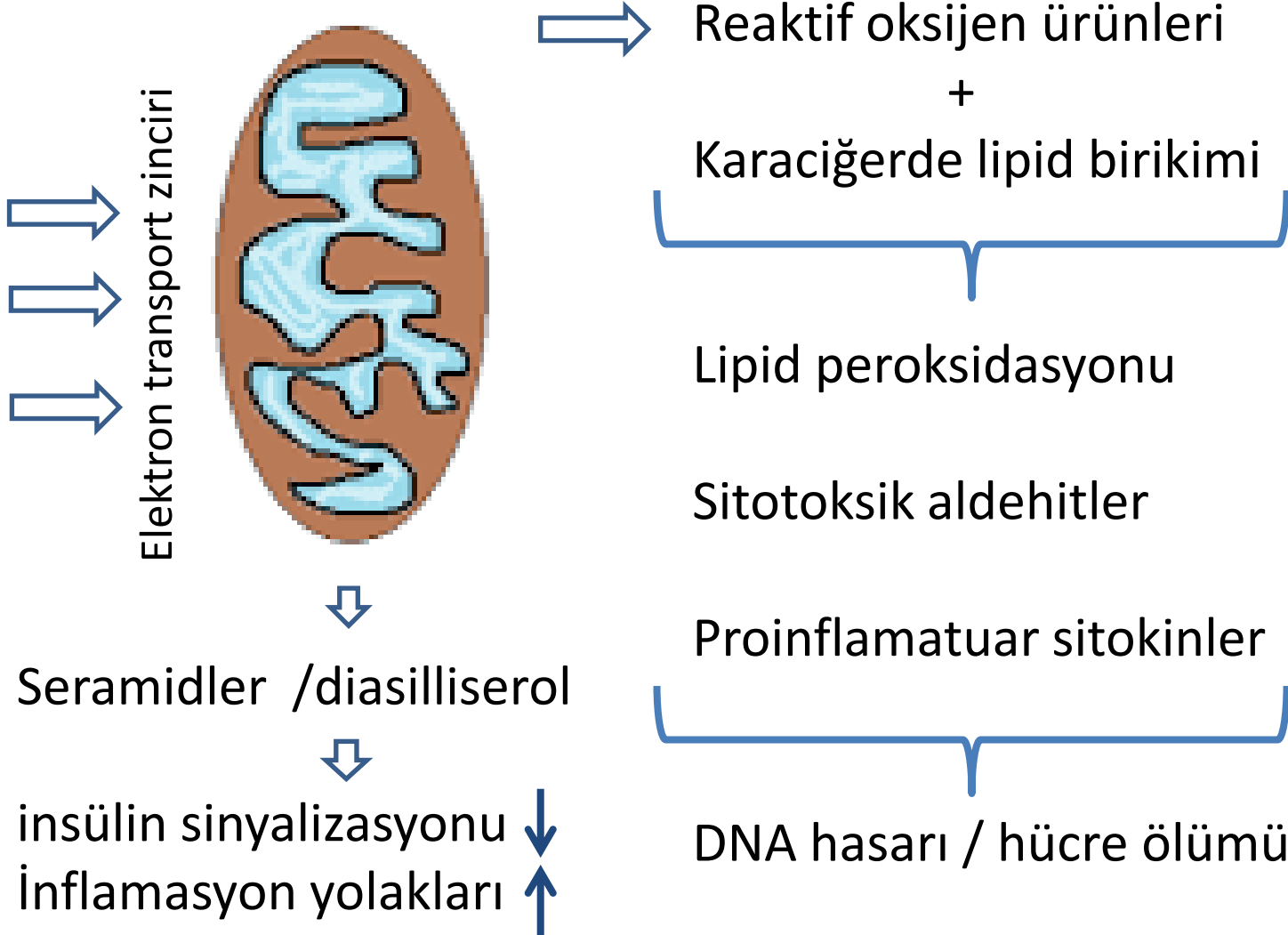
→ VLDL sentezi

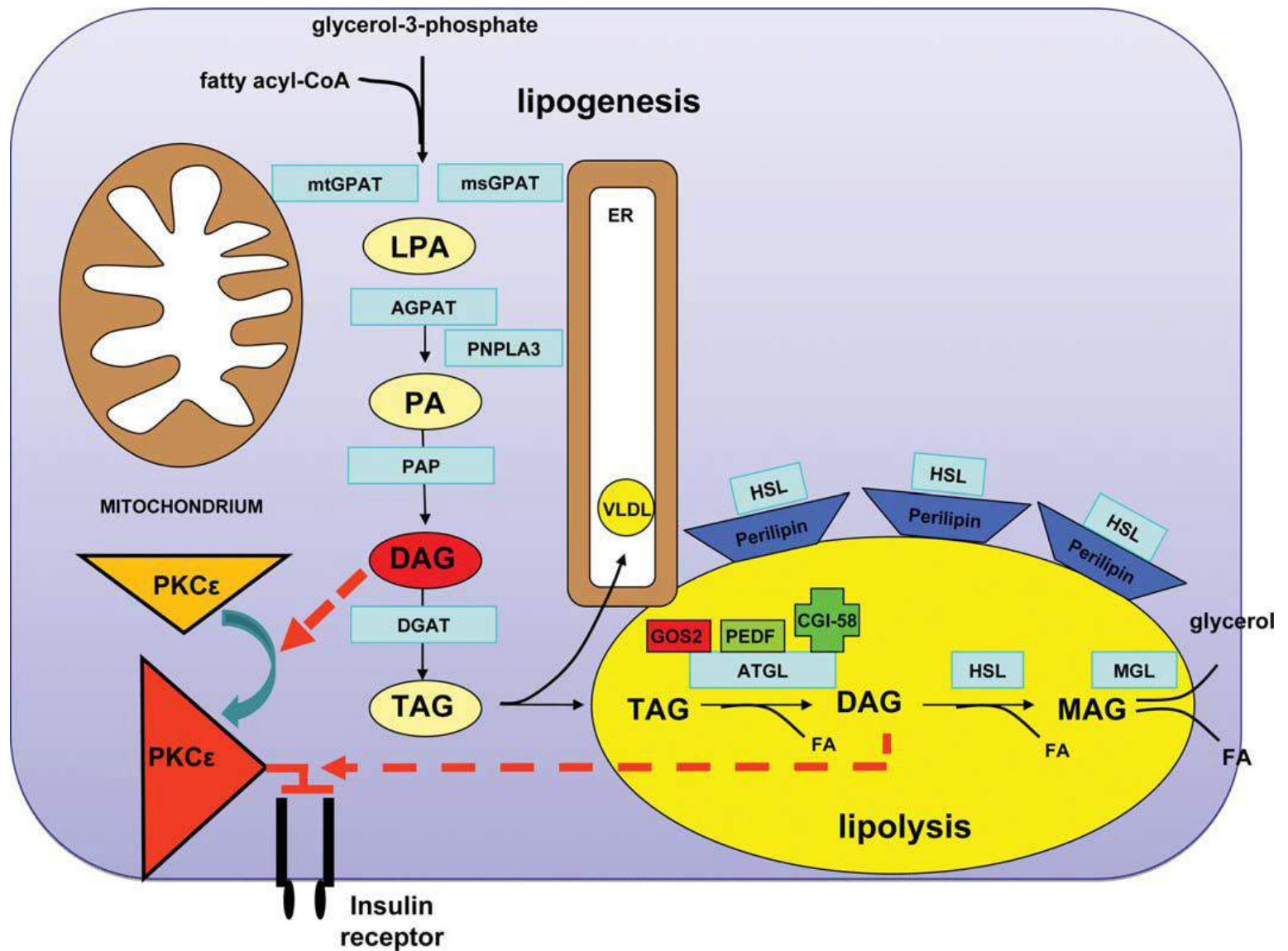


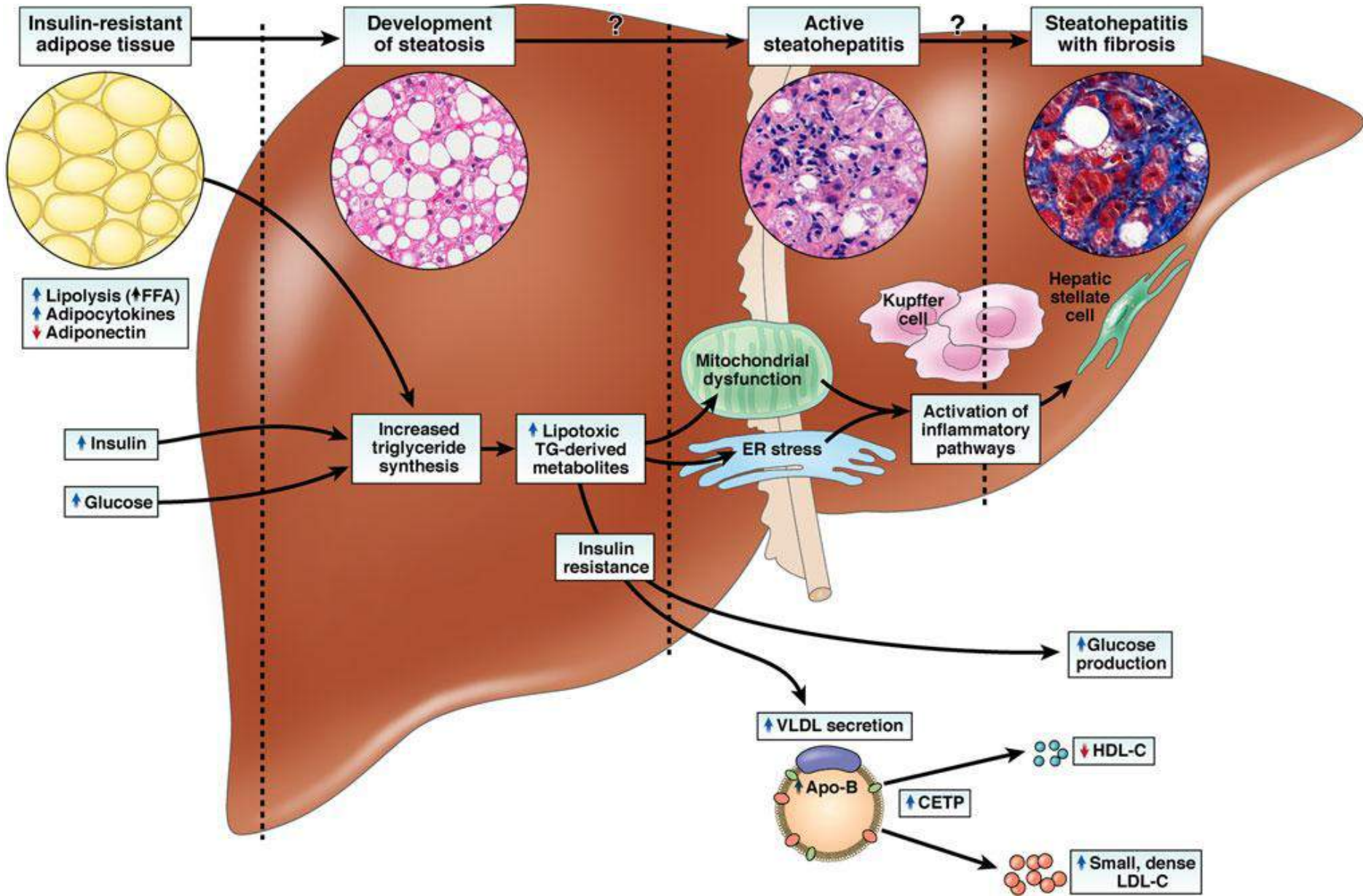
→ β oksidasyon



Mitokondri disfonksiyonu







- Hangi diyet bileşeni NAYKH gelişimine daha fazla katkı yapar?
- A.Glukoz
- B.Fruktoz
- C.Yüksek enerjili gıda

Diyet etkileri



- NAYKH → meşrubat tüketimi yüksek
 - Yüksek fruktoz içerikli mısır şurubu ?
 - İzokalorik fruktoz-→glukoz değişiminin karaciğer lipid / enzimler üzerine etkisi yok
 - Hiperkalorik içecek tüketimi → karaciğer lipid düzeyinde artış
- Fazla hazır enerji alımı!



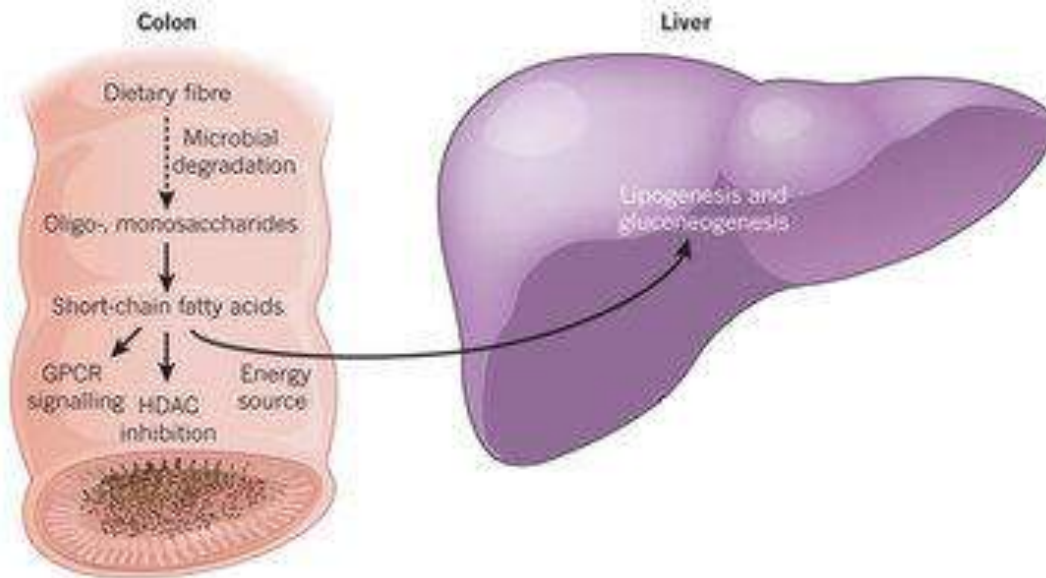
Diyet etkileri

- Kahve > 3 kupa
 - NAYKH riskinde azalma
 - Tip2 diyabet riskinde azalma
 - NASH şiddeti ve fibrozis sıklığında azalma



Barsak mikrobiyası

- NAYKH inflamasyona hepatik yanıt?



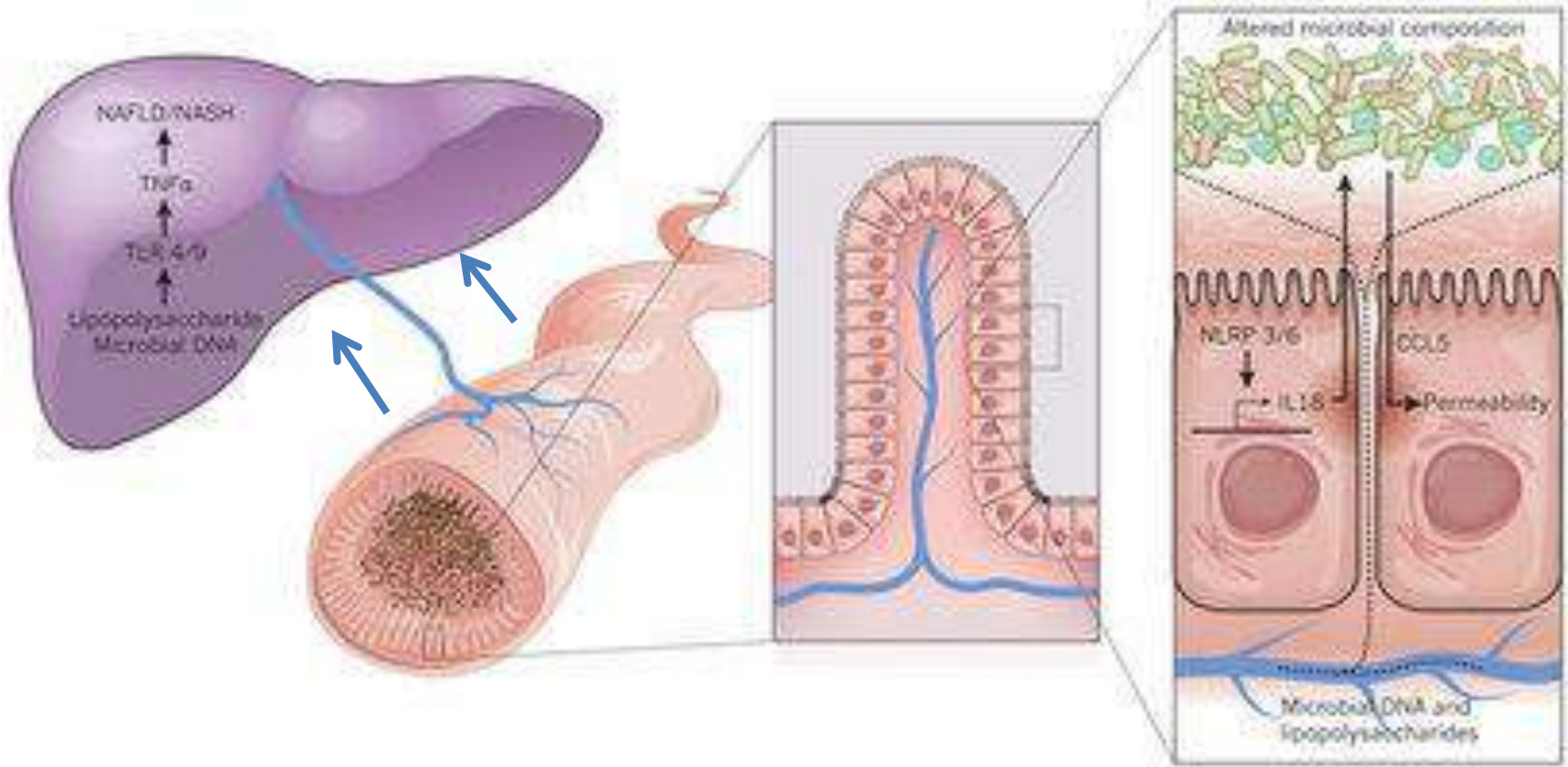
SYA oksidasyonunun serbest radikal yan ürünleri → oksidatif stres
Mikrobiyal fragmanlar → immün / inflamatuvar yanıt

Barsak mikroflorası



- Konak bakterileri
 - Fermentasyon ürünleri → intestinal mukozada hasar
 - Portal kana bakteri fragmanlarının (lipopolisakkaritler) geçişi

Barsak mikroflorası



İmmün sistem aktivasyonu / hücre içi sinyal yolları → sitokin
→ kemokin } NAYKH/NASH

- Steatozun iyileştirilmesine yönelik en uygun yaklaşım ne olmalıdır?
 - A. Diyet düzenlemesi (kalori kısıtlaması)
 - B.Egzersiz

Yaşam tarzı düzenlemeleri

- Kilo kaybı
 - NAYKH/ NASH'de en etkili tedavi şekli
 - Karaciğer enzimlerinde düzelme
 - Karaciğer histolojisinde duraklama/ iyileşme



Kilo kaybı

- Diyet ile $> \%5$ kilo kaybı
 - Metaanaliz
 - Hepatik steatozda iyileşme
 - NAS skorlamasında düzelme $> \%7$ kilo kaybı
 - Fibrozisde düzelme yok



Kilo kaybı



- Diyabetik hastalar (11)
 - Hipokalorik diyet (600kcal/g) / 8 hafta
 - MR ile hepatik trigliserid içeriğinde azalma (%70)
 - Glisemik kontrolde düzelme
 - Karaciğer insülin duyarlılığında iyileşme
 - B hücre fonksiyonunda iyileşme

Kilo kaybı

- Tip2 diyabet \wedge NAYKH
 - Yaşam tarzı düzenlemesi
 - Karaciğer histolojisi üzerine etkisi?



Kilo kaybı

- Kilolu/obez hastalarda kilo kaybı önerilmeli
- 0.5-1 kg/hafta kilo kaybı
 - Karaciğer yağlanması/ fibrozisi artırabilir



Bariatrik cerrahi



- Etkili/uzun süreli kilo kaybı
 - VKİ > 35 kg/m²
 - DM/obezite ilişkili komplikasyon varlığında
- Diyabetik hastalarda remisyon %90?
 - Karaciğer insülin direncinde azalma
 - İskelet kası yağ miktarında azalma
 - İnsülin direncinde düzelme

Bariatrik cerrahi

- IDF → Bariatrik cerrahi
 - Tip2 diyabet
 - VKİ> 30-35 kg/m²
 - Diğer majör kardiyovasküler hastalık risk faktörleri



Bariatrik cerrahi

- NAYKH+obesite
 - Karaciğer histolojisinde düzelme
 - Fibrozis ve inflamasyonda düzelme



Weiner RA. Dig Dis 2010;28: 274-279.
Dixon JB. Obes Surg 2006; 16:1278-1286.
Kral JG. Surgery 2004,;135: 48-58.

Egzersiziz



- Yoğun/direnç egzersizleri etkin
 - NASH gelişme riskinde azalma
 - Karaciğer histolojisi üzerine etki??
- Karaciğer steatozu ve ALT düzeylerinde azalma
- Orta düzey aerobik egzersiz
 - 150 dk /hafta

Yaşam tarzı düzenlemeleri

- Kilo kaybı hepatik steatozun azaltılmasında etkin
 - Hipokalorik diyet / fizik aktivite
- Tek başına egzersiz hepatik steatozu azaltabilir
 - Karaciğer histolojisi üzerine etkisi yetersiz

- Bu hastada metformin karaciğer steatozu açısından uygun ve gerekli bir tedavi midir?
 - A.Evet
 - B.Hayır

Metformin

- İnsülin direnci ve karaciğer enzimlerinde düzelme/ inflamasyon?
- Karaciğer histolojisi üzerine anlamlı etkisi yok
 - NASH'e yönelik tedavide spesifik olarak önerilmez
- Artmış HCC riskinin azaltılmasında etkin olabilir

- Hangi ilaç tedavileri steatoz / diyabet regülasyonu açısından daha uygundur?
 - A. Glitazonlar
 - B. GLP-1 analogları
 - C. DPP-IV inhibitörleri
 - D. İnsülin

Glitazonlar

- Pioglitazon-en sık çalışılan(30 mg/g)
 - Histolojik düzelme
 - Steatoz/ inflamasyonda azalma
 - Adipoz doku / hepatik insülin duyarlılığında artma
 - Fibrozis üzerinde minimal etki
- Glitazon endikasyonu olan diyabetik ve NASH hastalarında kullanılabilir

Glitazonlar

- Uzun süreli tedavi gereksinimi
 - Kilo artışı (%2)
 - Visseral yağ dokusunda azalma
 - Yağ depolarında yeniden düzenlenme
- Periferik ödem / kalp yetmezliği
- Mesane kanseri riski?
- Osteoporoz

İnkretin bazlı tedaviler

- İnkretin mimetikler
- DPP-IV inhibitörleri

GLP-1 agonistleri



**Mide boşalmasında
gecikme**



GLP-1

GLP-1



**Kan glukozunda
azalma**

DPP+- inhibitörleri



**İnsülin salınımı ↑
Glukagon salınımı ↓**

Kilo üzerine etki

- İnkretin mimetikler



- DPP-IV inhibitörleri



GLP-1 \leftrightarrow karaciğer etkileri

- Lipogenezde azalma
- Lipid oksidasyonunun uyarılması
- Karaciğerin insülin duyarlılığında artma
- Exenatid (diyabetik-3,5 yıl)
 - Vücut ağırlığındaki azalma/ insülin duyarlılığından bağımsız karaciğer enzimlerinde azalma



GLP-1 ↔ karaciğer etkileri

- GLP-1 agonistleri

- Metaanaliz (DM+/-)(12 çalışma)

- Liraglutid ile ALT düzeyinde azalma(exenatid ile ↔)

- DPP-IV inhibitörleri

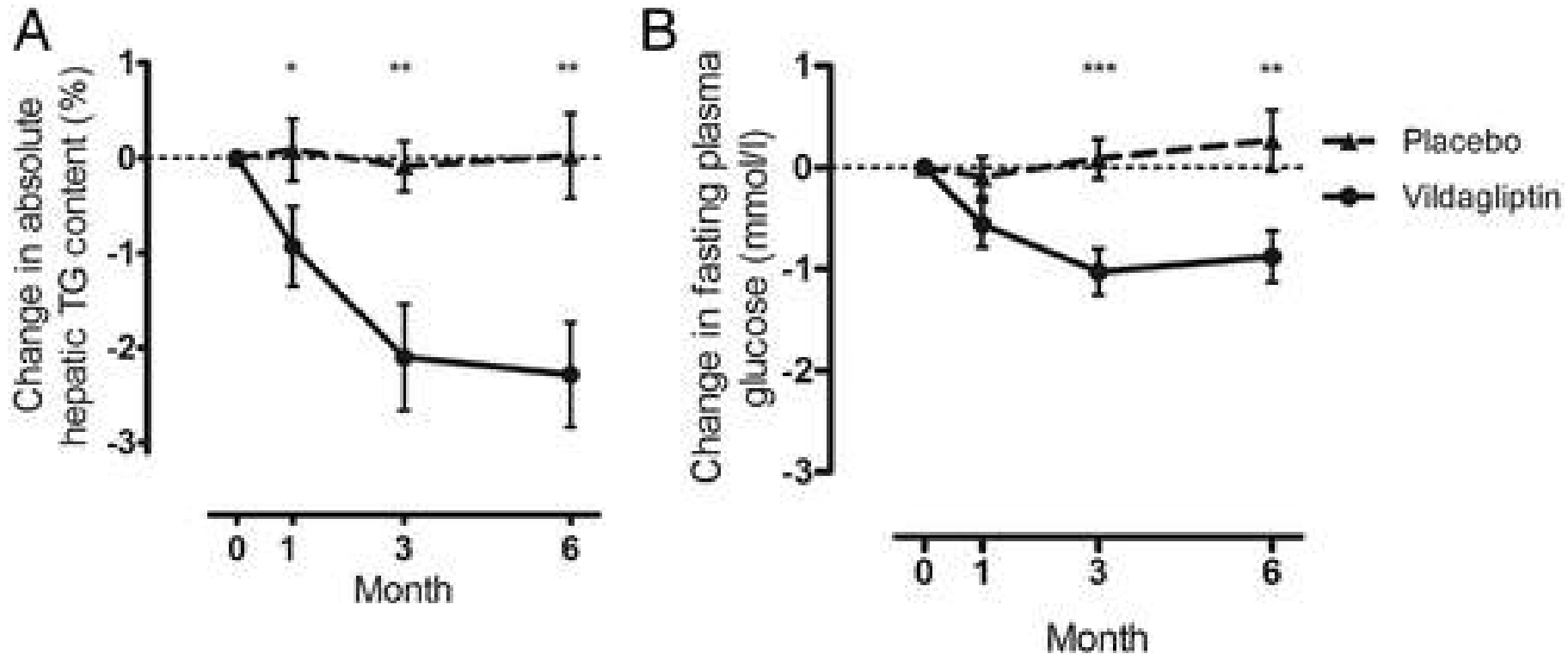
- Karaciğer koruyucu etkiler?



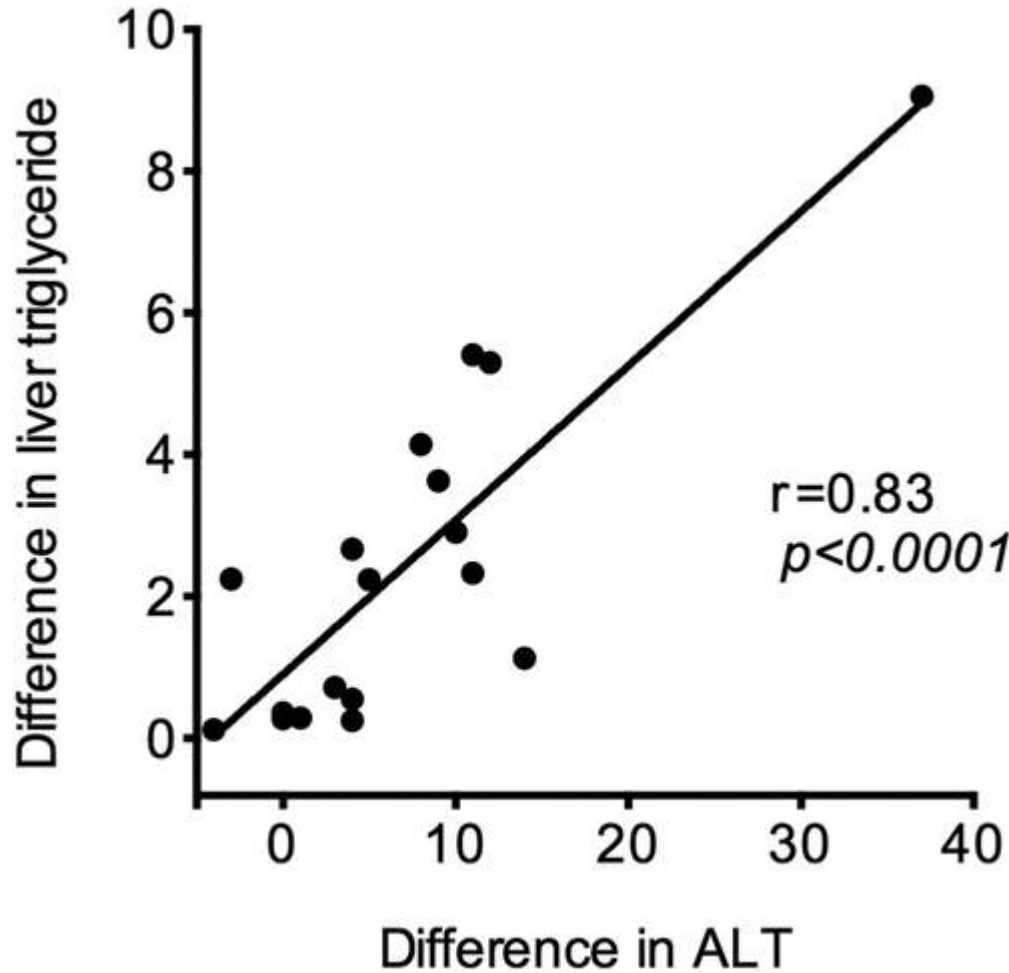
GLP-1 ↔ karaciğer etkileri

- Vildagliptin / plasebo
 - 6 ay/ randomize/kontrollü
 - Tip2 diyabet/HbA1c <7.6 / 44
 - Karaciğer trigliserid içeriği (MRS)
 - Açlık plazma glukoz / ALT
 - İnsülin duyarlılığı (euglisemik klamp)

Vildagliptin ile karaciğer trigliserid içeriğinde azalma



Vildagliptin grubunda ALT düzeyinde azalma/ ALT'de azalma ile karaciğer trigliserid içeriği arasında pozitif ilişki



İnsülin

- Glisemik kontrolde düzelme
- → karaciğer histolojisinde düzelme?
- NAYKH+DM / 2,4 yıl KC biyopsisi /39 hasta
- İnsülin tedavisi / HbA1c'de azalma

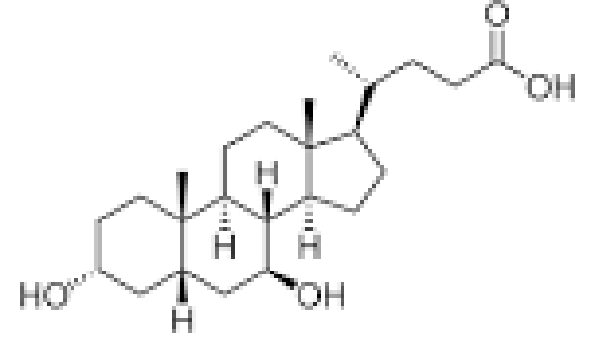


- Karaciğer fibrozisinde azalma

Ursodeoksikolik asit (UDCA)

- Antiapoptotik etkili
- TNF α düzeylerinde azalma
- ER stresinde azalma

- Çalışmalar \rightarrow çelişkili/ negatif etki



- Tedavide antioksidanların yeri nedir?
- A. Kullanılabilir
- B. Etkisizdir

Antioksidanlar

- Vitamin E
- NASH (DM-/siroz-)
- VitE 800U/g \longleftrightarrow plasebo \longleftrightarrow pioglitazon
- VitE ile
 - Steatoz/inflamasyon/ hepatosit balonlaşması düzelme / ALT düzeylerinde azalma
 - Fibrozisde düzelme yok

Antioksidanlar

- Vitamin E
- Tüm nedenli mortalite artışı?
- Diyabetli olmayan NASH hastalarında

Antioksidanlar

- Devedikeni (silymarine)
 - Karaciğer koruyucu etki?
- Betain
- Vitamin C
- Resveratrol



Omega-3 yağ asitleri

- Karaciğer yağ içerisinde azalma?
 - Etki hafif
 - Optimal tedavi dozu/ süresi?



- Bu hastada LDL düzeylerini düşürmek için statin tedavisi kullanılabilir mi?
 - Statinler steatozun tedavisinde etkili mi?

Statinler

- Kardiyovasküler risk azalması
- NASH
 - Antiinflamatuvar, immün düzenleyici, antioksidan
 - Hepatotoksisite riskinde artış yok

Statinlerin NAYKH üzerine etkisi

Table 3 Effect of statin therapy on liver aminotransferase levels, steatosis and overall histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Author (year)	n	Design	Duration (months)	Statin	Endpoint	Results
Lewis et al. [111] (2007)	204	RCT	6	Pravastatin	LFTs	⇔
Athyros et al. [115] (2010)	437	Post hoc	36	Variable	LFTs	↓
Maroni et al. [117] (2011)	43	Retrospective	5	Variable	LFTs	⇔
Hatzitolios et al. [100] (2004)	28	Open label	6	Atorvastatin	US	↓
Gomez-Dominguez et al. [108] (2006)	22	Open label	12	Atorvastatin	US	↓
Athyros et al. [109] (2006)	186	Open label	14	Atorvastatin	US	↓
Kiyici et al. [107] (2003)	27	Open label	6	Atorvastatin	CT	↓
Foster et al. [116] (2011)	80	Post hoc	42	Atorvastatin	CT	↓
Browning [110] (2006)	54	Post hoc	NR	Variable	MRS	⇔
Georgescu and Georgescu [118] (2007)	10	Open label	9	Atorvastatin	Liver biopsy	↓ Steatosis
Ekstedt et al. [112] (2007)	17	Retrospective	72	Variable	Liver biopsy	↓ Steatosis
Nelson et al. [113] (2009)	16	RCT	12	Simvastatin	Liver biopsy	⇔
Kimura et al. [114] (2010)	22	Open label	12	Atorvastatin	Liver biopsy	↓ Steatosis, N-I


CT liver computed tomography, LFTs liver aminotransferases, MRS liver magnetic resonance imaging and spectroscopy, N-I necroinflammation, NR not reported, RCT randomized controlled trial, US liver ultrasonography, ↓ indicates decreased, ⇔ indicates no change

Statinler

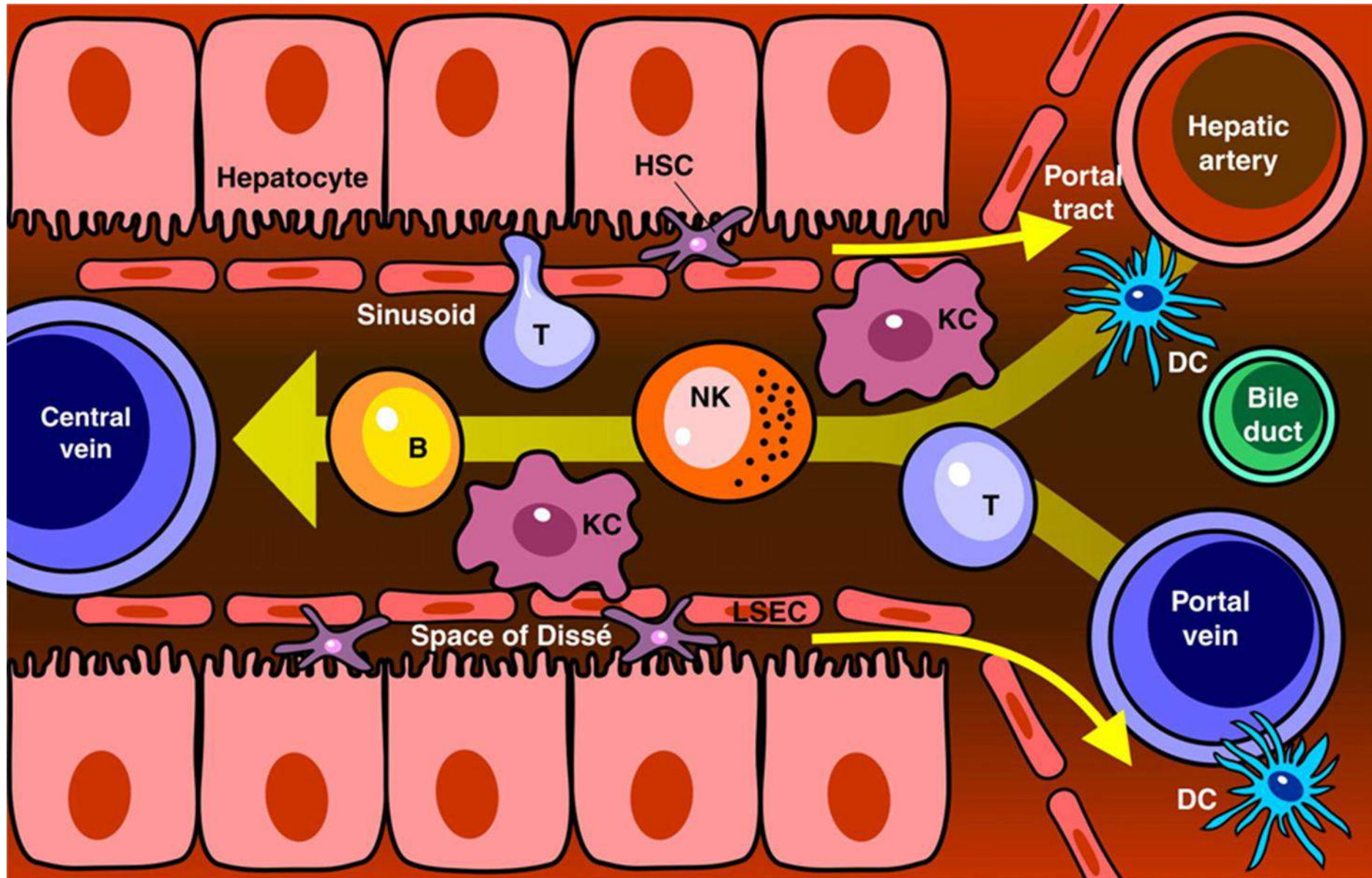
- Spesifik olarak NAYKH/NASH tedavisinde kullanılmamalı
 - Lipid bozukluğu olan diyabetiklerde uygun

- Hastanın aldığı antihipertansif tedavi NAYKH açısından uygun mudur?

Hipertansiyon kontrolü

- Kronik karaciğer hasarı → lokal doku RAS artışı
- 
- İnflamasyon / fibrozis

Anjiyotensin II → insülin sinyali / inflamasyon / endotel disfonksiyonu/ fibrozis



Hipertansiyon kontrolu

- ACE inh/ARB (telmisartan-PPRyaktivitesi) → rat
- Karaciğer histolojisi / fibrozis belirteçlerinde düzelme

- NASH+hipertansiyon
 - Telmisartan /valsartan
 - Steatoz/ nekro-inflamasyon /fibrozisde düzelme

Vitamin D

- NAYKH (NASH)
 - 25(OH)D < sağlıklı kontrol
 - Histolojik şiddet 25(OH)D düzeyleri ile negatif ilişkili
- 25(OH)D ↓
 - İntrahepatik lipid birikimi / hepatik inflamasyon
 - VitD desteği → NAFLD üzerine etki?

Diyet ekleri

- Kahve



- Zerdeçal (turmeric)

—



—

MAPK sinyalizasyonunu bozar
PPAR γ aktivasyonu
oksidatif stresi azaltır
biyoyararlanımı düşük

Olgu

- Hasta bulantı nedeniyle GLP-1 analogu tedavisini tolere edemiyor.
- Eklem sorunları nedeniyle egzersiz yapamıyor.
- Diyet uyumu yeterli değil.
- Hastanın 6 aylık izlem sonrasında laboratuvar parametrelerinde düzelme yok.

NAS skoru yüksek

– Tedavide başka hangi yaklaşım düşünülebilir?

Potansiyel tedaviler

- Probiotikler
- Endokannabinoid reseptör modülasyonu
 - Rimonoband
- Pentoksifilin
 - TNF α antagonist