

Diyabetin bir komplikasyonu :

Yağlı karaciğer hastalığı

Prof. Dr. Kürşad Ünlühızcı
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

Yağlı karaciğer

Karaciđer ağırlığının %5'i veya hepatositlerin %5 veya daha fazlasının triačilgliserol ile mikro/makroveziküler halde tutulmasıdır.

Leite N et al. World J Gastroenterol 20: 8377-9392, 2014

Loria A. Hepatology Research 43: 51-64, 2013

Valenti L et al. Liver Int 36: 1563-1579, 2016

Birkenfeld A et al. Hepatology 59: 713-723, 2014

Yağlı karaciğer

Alkol tüketimi, viral hepatit, bazı ilaçlar (amiodaron, metotreksat, valproik asid, glukokortikoid, anti retroviral ilaçlar) ve otoimmün hepatit'in ekarte edilmesi sonucu teşhis edilen klinik tablodur.

Yağlı Karaciğer

- En sık görülen kronik karaciğer hastalığı nedenidir.
- Karaciğer transplantasyonunun en sık üçüncü nedenidir
- Metabolik sendromun karaciğer komponenti olarak kabul edilir.
- Gelişmiş ülkelerde prevalansı % 20-46'dır.

Leite N et al. World J Gastroenterol 20: 8377-9392, 2014

Valenti L et al. Liver Int 36: 1563-1579, 2016

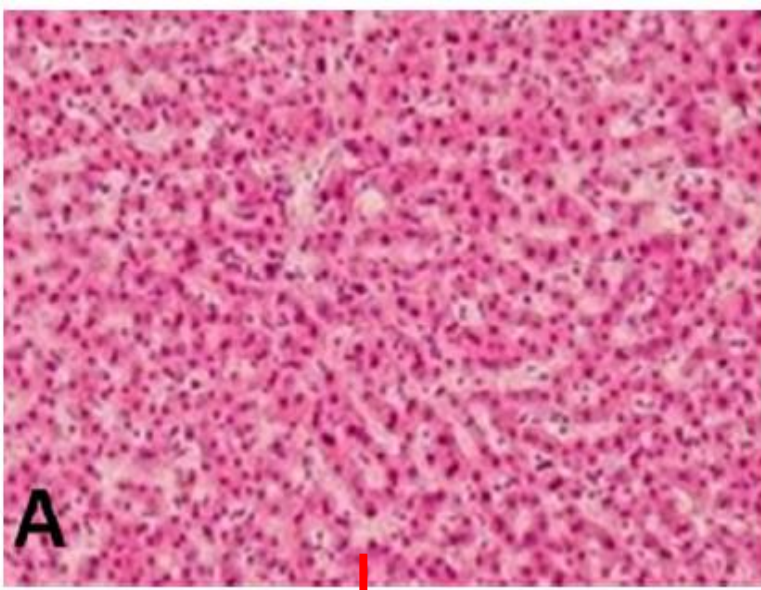
Birkenfeld A et al. Hepatology 59: 713-723, 2014

Yağlı karaciğer

- Genellikle karaciğer testleri normaldir, GGT ve ALT yükselebilir,
- $AST/ALT > 1$ olması karaciğer hasarının ciddiyetini gösterir.
- NAFLD vakalarında $ALT > AST$ iken “alkolik yağlı karaciğerde”
 $AST > ALT$ 'dir.
- USG ve CT'de tanı konanlarda en az %30 steatoz bulunmakta.
MR, çok daha düşük steatozları (%3) gösterebilmekte,

Yağlı karaciğer

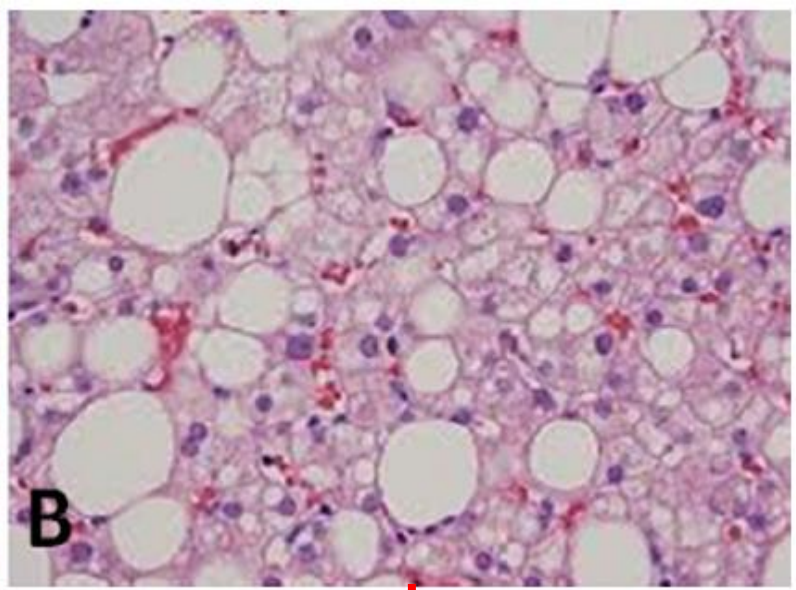
- Tip 2 diyabet olmayan vakalarda da görülebilir, obezite en önemli predispozan sebeptir, nadiren genetik hastalıklara da eşlik edebilir.
- Tip 2 DM vakalarının %70'ine kadar NAFLD görülebilir. Her ikisinin de ortak risk faktörleri, patogenezi, komplikasyonları vardır.



A



Normal karaciğer histolojisi



B



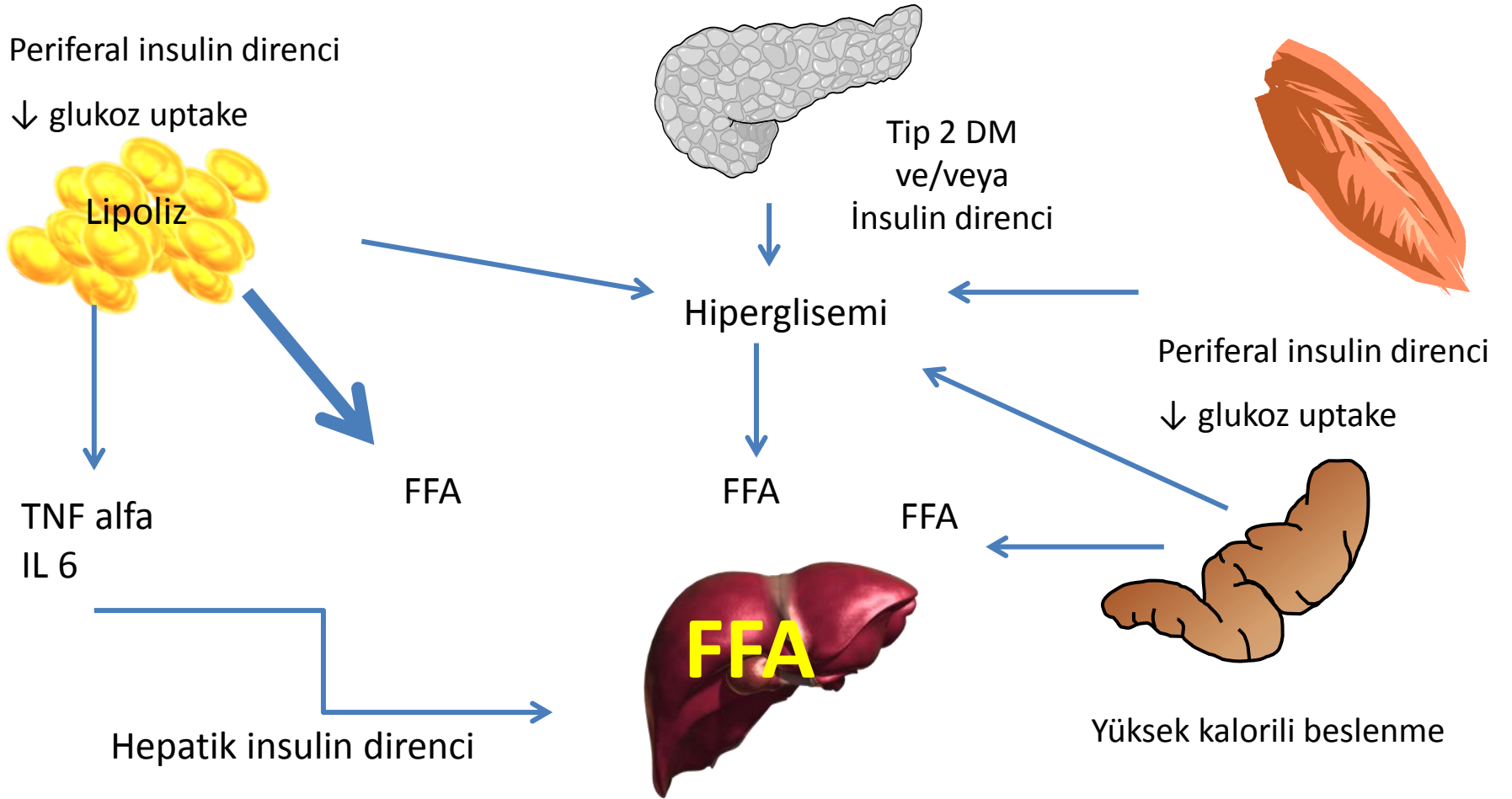
Yağlı karaciğer histolojisi

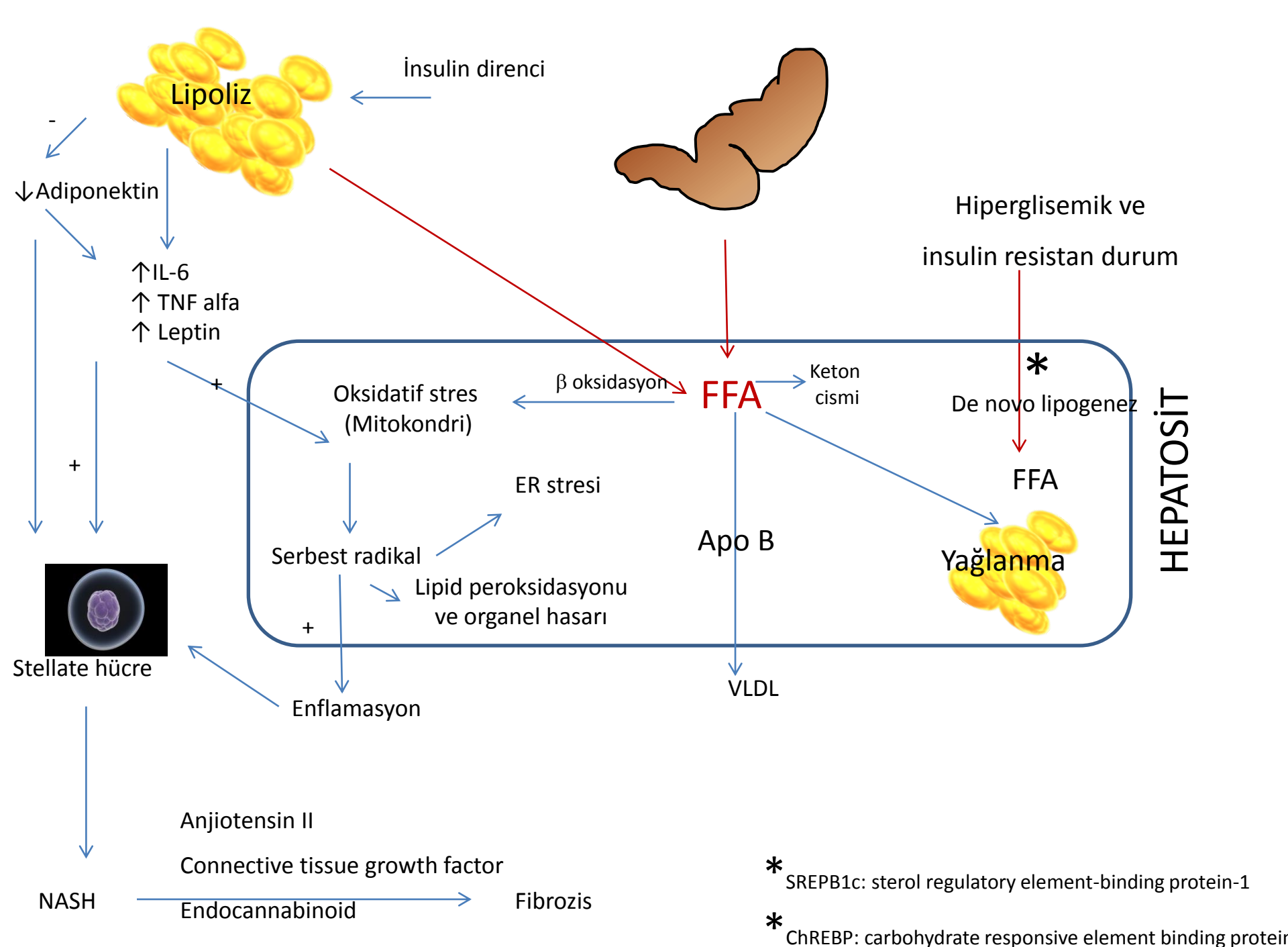
Karaciğer biyopsisinde minimum %5 yağ varlığıdır;
içerdiği yağ oranına göre de sınıflandırılır.

skor 1; %5-33 arası,

skor 2; %34-66,

skor 3 >%66





İnsulin direnci

Lipoliz

↓ Adiponektin

↑ IL-6
↑ TNF alfa
↑ Leptin

Hiperglisemik ve
insulin rezistan durum

FFA

β oksidasyon

Keton
cismi

De novo lipogenez *

FFA

Yağlanma

HEPATOSİT

Apo B

VLDL

Oksidatif stres
(Mitokondri)

ER stresi

Serbest radikal

Lipid peroksidasyonu
ve organel hasarı

Enflamasyon

Stellate hücre

NASH

Anjiotensin II

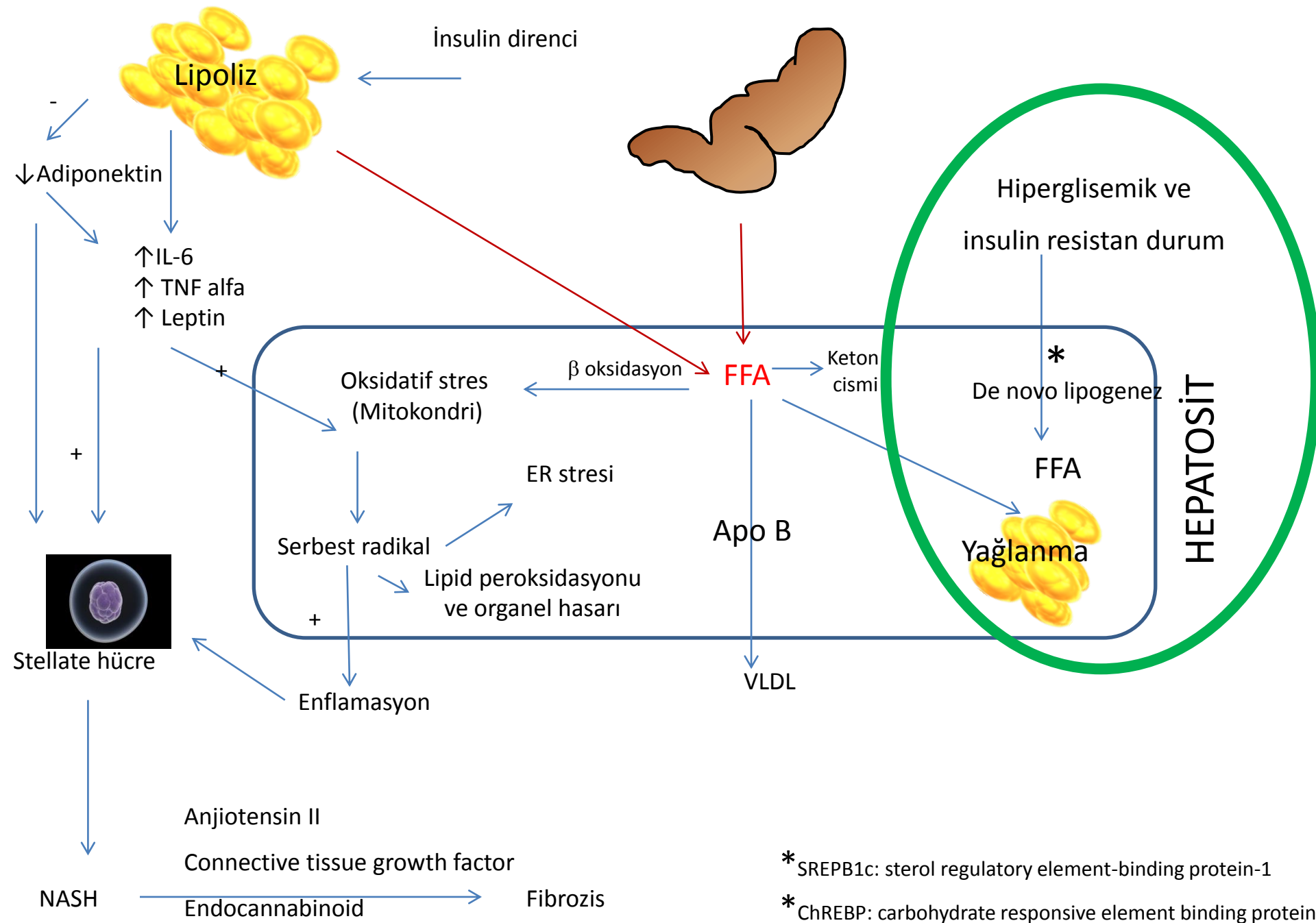
Connective tissue growth factor

Endocannabinoid

Fibrozis

* SREBP1c: sterol regulatory element-binding protein-1

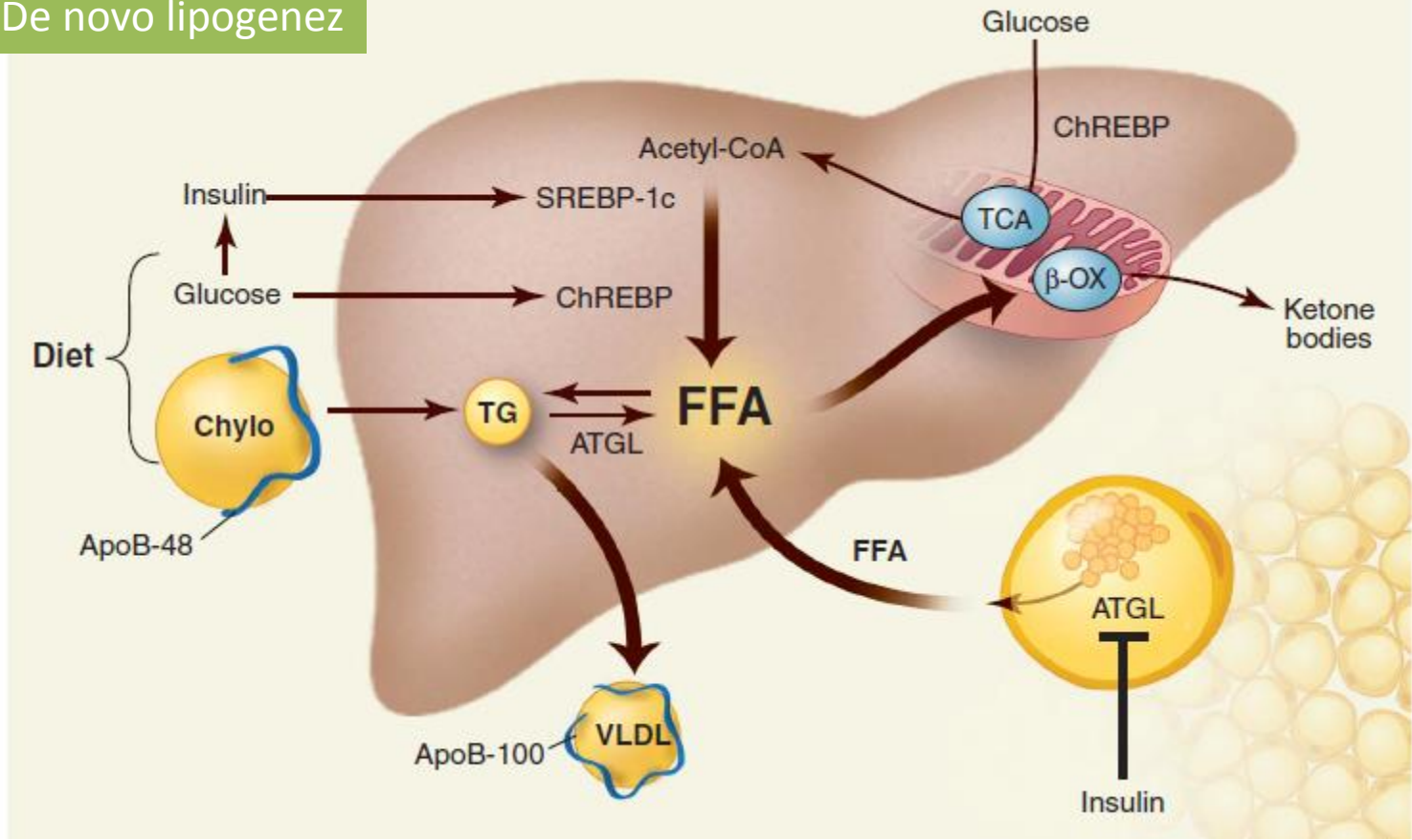
* ChREBP: carbohydrate responsive element binding protein



*SREPB1c: sterol regulatory element-binding protein-1

*ChREBP: carbohydrate responsive element binding protein

De novo lipogenez



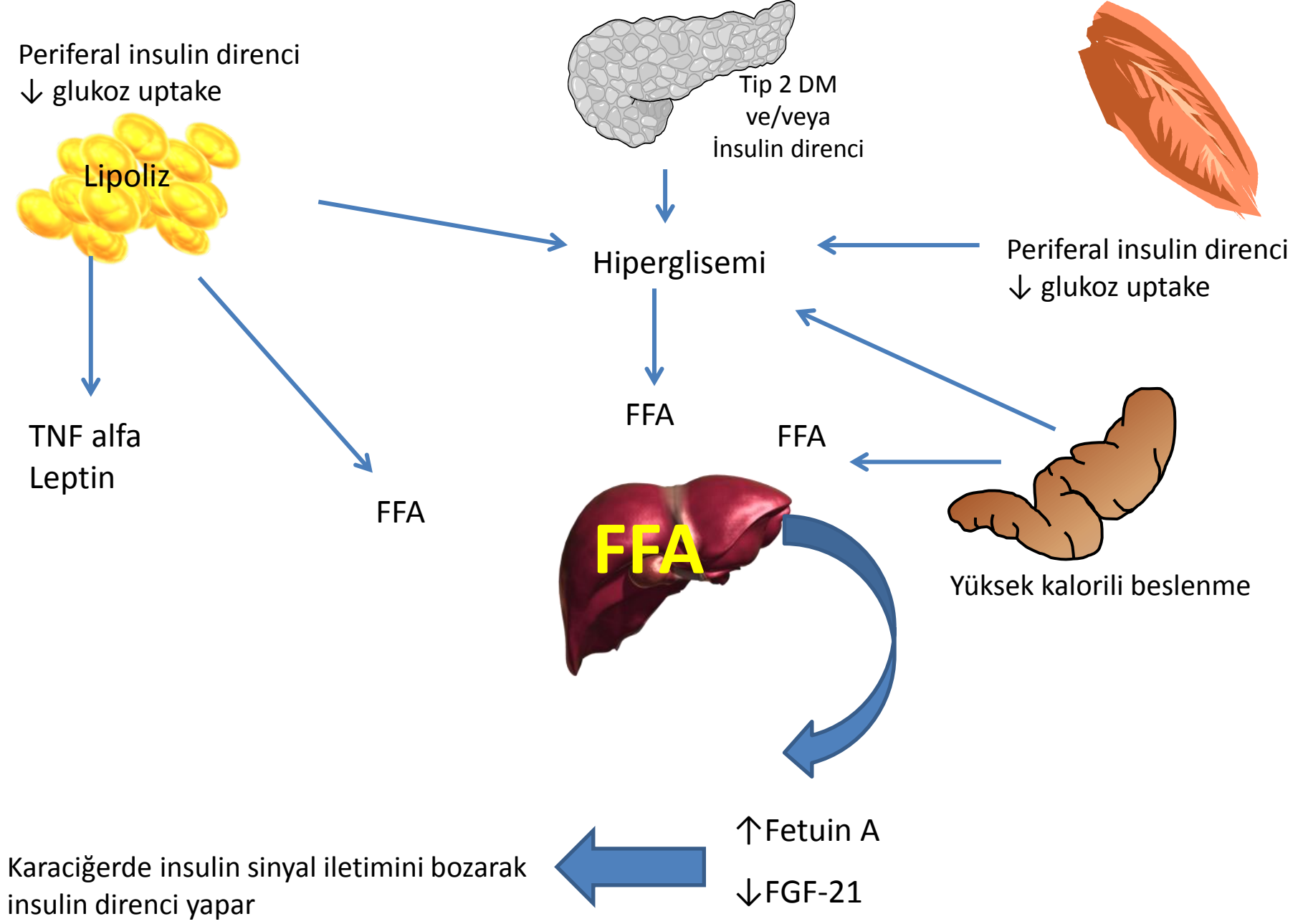
Yüksek kan şekeri ortamında hiperinsulineminin de etkisi ile (prediyabet veya tedaviye bağlı)

Asetil Co A üzerinden FFA sentezi meydana gelir ve

- VLDL halinde atılır
- Beta-oksidasyonla enerji ve keton üretimi
- Trigliserid halinde karaciğerde depolanarak yağlanmaya neden olur.

SREBP1c: sterol regulatory element-binding protein-1

ChREBP: carbohydrate responsive element binding protein



COMMENTARY

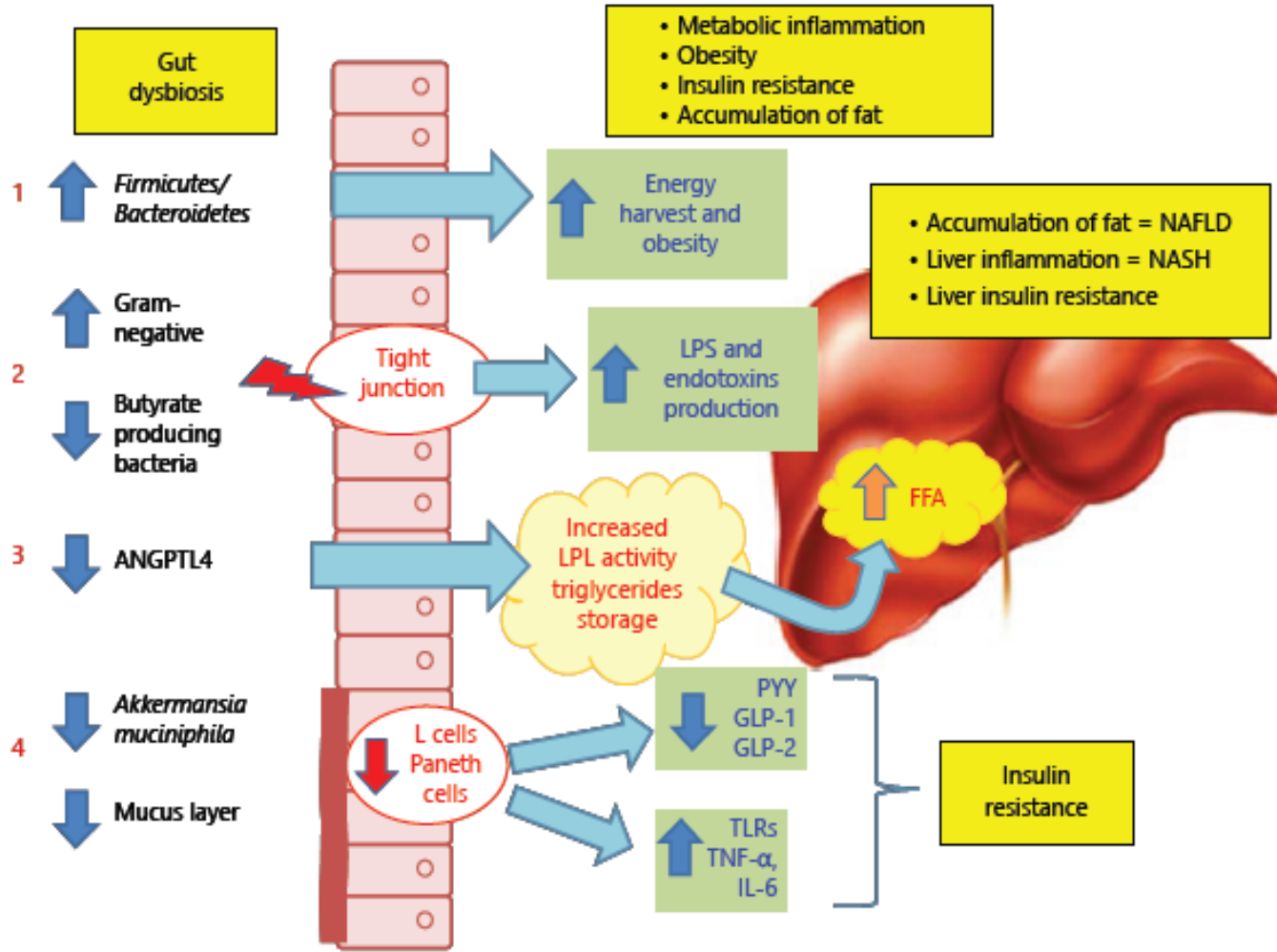
Hepatokines: unlocking the multi-organ network in metabolic diseases

Alison Iroz^{1,2,3} · Jean-Pierre Couty^{1,2,3,4} · Catherine Postic^{1,2,3}

Fetuin A: insulin sinyal iletimini bozarak insulin direnci yapar, NAFLD'de de artar ve FFA ile sinerji oluşturarak inflamasyonu tetikler.

FGF21: adipositlerde GLUT 1 ekspresyonunu artırarak kan şekerini düşürmekte, lipolizi inhibe etmektedir. Yüksek glukozlu beslenmelerde hepatositlerden sekresyonu artmakta, bunun antidiabetik olarak klinik araştırmaları devam ediyor.

ANGPTL8/betatropin: inuslin direnci varlığında sekresyonu artıyor, beta hücre proliferasyonu yapıyor ama bilgiler sınırlı.



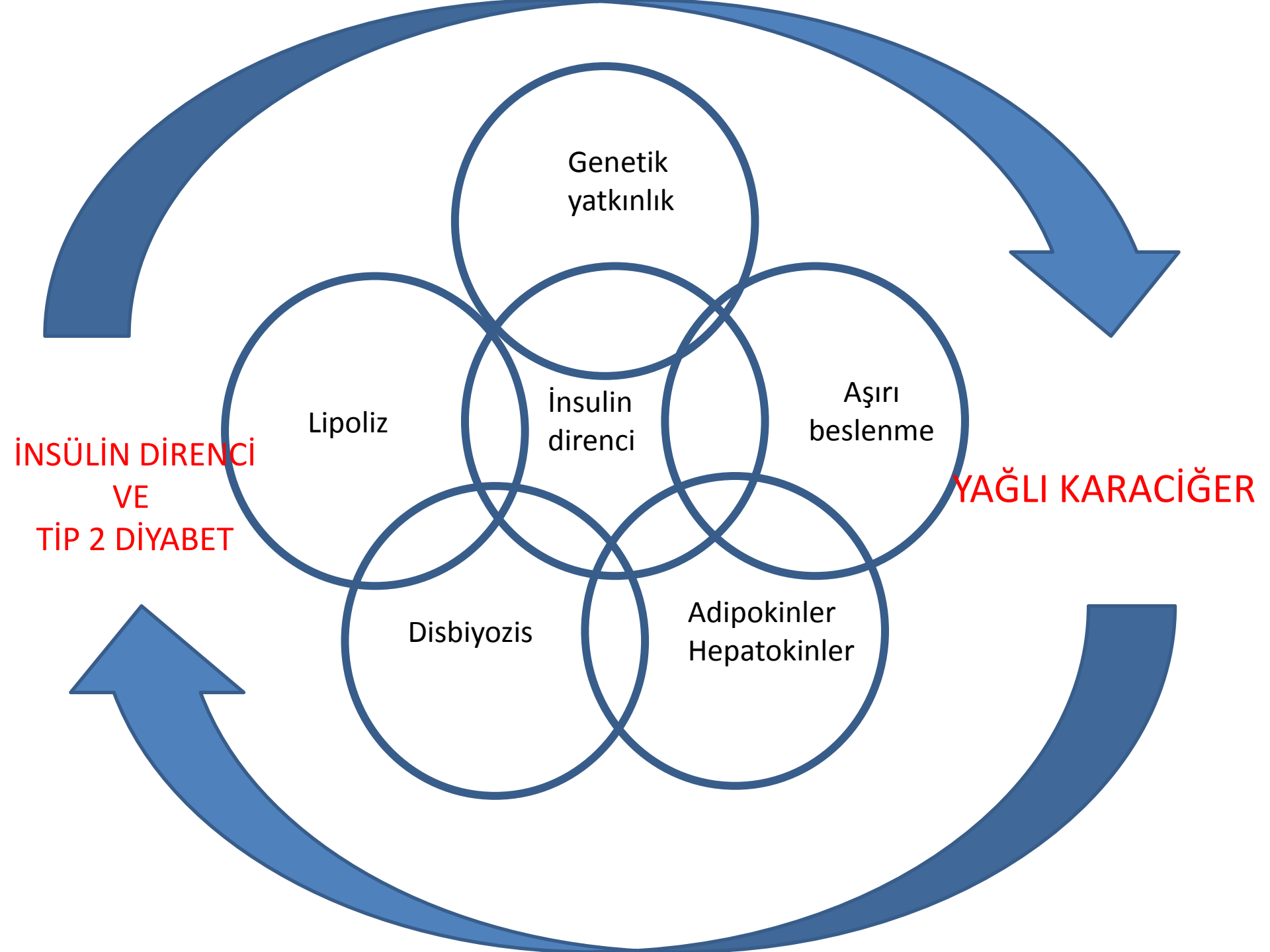
Obezlerde microbiota değişmekte, barsak microbiota'nın (ki yağlı yüksek kalorili gıdalarla değişiyor) değişmesinin insulin direnci ve karaciğer yağlanması üzerinde de etkisi vardır.

Review Article

Liver and diabetes. A vicious circle

Paola Loria,¹ Amedeo Lonardo¹ and Frank Anania²

¹University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; and ²Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA



Influence of type 2 diabetes mellitus on liver histology among morbidly obese individuals. A cross-sectional study

Influência do diabetes mellitus tipo 2 sobre a histologia hepática entre indivíduos com obesidade mórbida. Um estudo transversal

Everton Cazzo^I, Laísa Simakawa Jimenez^{II}, Fábio de Felice Gallo^{III}, José Carlos Pareja^{IV}, Elinton Adami Chaim^V

Department of Surgery, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, São Paulo, Brazil

47 tip 2 diyabet vakası (VKİ: 38.6)

150 non-tip 2 diyabet vakası (VKİ: 41.2)

Bariatrik cerrahi sırasında karaciğer biyopsisi yapılıyor.

Table 1. Characteristics of subjects and comparison of diabetics versus non-diabetics

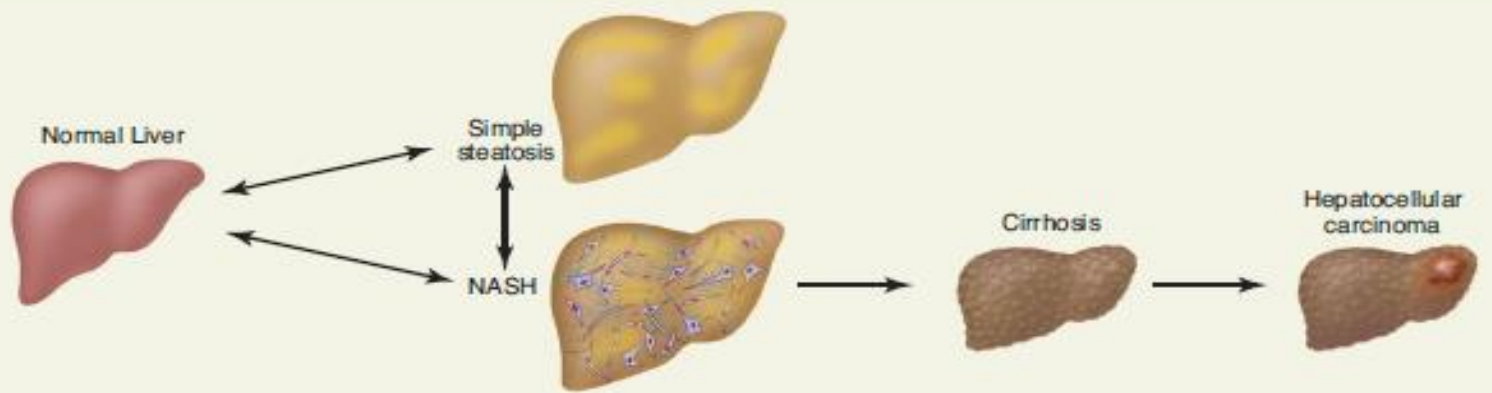
Variable	Overall (mean ± SD)	DM	Non-DM	P-value			
Number of subjects	197	47 (23.8%)	150 (76.2%)	NA			
Age (years)	38.4 ± 9.8 (range, 18 – 64)	44.8 ± 9	36.3 ± 9.1	< 0.0001			
Gender	Male: 42 (21.3%) Female: 155 (78.7%)	Male: 12 (25.5%) Female: 35 (74.5%)	Male: 30 (20%) Female: 120 (80%)	0.4202			
Weight (kg)	111.1 ± 15.5 (range, 71.8 – 161.4)	107 ± 13.1	112.1 ± 14.5	0.7234			
BMI (kg/m ²)	40.6 ± 5.6 (range, 35 – 59.7)	38.6 ± 3.7	41.2 ± 5.9	0.00714			
Liver histology	Steatosis	Steatosis	Steatosis	1) Absent: 76 (38.6%)	1) Absent: 12 (25.5%)	1) Absent: 64 (42.6%)	0.0400
				2) Mild: 73 (37%)	2) Mild: 18 (38.3%)	2) Mild: 55 (36.7%)	0.8637
				3) Moderate: 47 (23.9%)	3) Moderate: 17 (36.2%)	3) Moderate: 30 (20%) (23.9%)	0.0307
				4) Severe: 1 (0.5%)	4) Severe: 0	4) Severe: 1 (0.7%)	1.0
	Fibrosis	Fibrosis	Fibrosis	1) Absent: 108 (54.8%)	1) Absent: 17 (36.2%)	1) Absent: 91 (60.6%)	0.0042
				2) Mild: 70 (35.6%)	2) Mild: 18 (38.3%)	2) Mild: 52 (34.7%)	0.7274
				3) Moderate: 17 (8.6%)	3) Moderate: 11 (23.4%)	3) Moderate: 6 (4%)	0.0002
				4) Severe: 2 (1%)	4) Severe: 1 (2.1%)	4) Severe: 1 (0.7%)	0.4212
	Steatohepatitis	Steatohepatitis	Steatohepatitis	1) Absent: 47 (23.9%)	1) Absent: 6 (12.8%)	1) Absent: 41 (27.3%)	0.0495
				2) Mild: 143 (72.6%)	2) Mild: 38 (80.8%)	2) Mild: 105 (70%)	0.1897
				3) Moderate: 6 (3%)	3) Moderate: 3 (6.4%)	3) Moderate: 3 (2%)	0.1486
				4) Severe: 1 (0.5%)	4) Severe: 0	4) Severe: 1 (0.7%)	1.0

DM = diabetes mellitus; SD = standard deviation; BMI = body mass index; NA: not applicable.

Steatoz yönünden non-diyabetikler, diyabetiklere göre daha az bozukluk gösteriyor (%42 vs %25)

Fibrozis yönünden non-diyabetikler, diyabetiklere göre daha az bozukluk gösteriyor (%60 vs %36)

Steatohepatit yönünden non-diyabetikler, diyabetiklere göre daha az bozukluk gösteriyor (%27 vs %12)

A**B**