

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında asimetrik dimetil arjinin ve karotis intima-mediya kalınlığı ile hemogloblin düzeylerinin karşılaştırılması

Muammer Kara (*), Halil Genç (**), Teoman Doğru (**), Sait Bağcı (**)

ÖZET

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda yüksek hemogloblin değerlerine sahip olanlarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda kardiyovasküler hastalık riski ve buna kan hemogloblin düzeylerinin etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya biyopsi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konan 163 olgu ve 70 sağlıklı kontrol dahil edildi. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda serum asimetrik dimetil arjinin düzeyleri ve karotis intima mediya kalınlığı ölçümleri kontrol grubu ile benzer, adiponektin düzeyleri ise daha düşük bulundu. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlar hemogloblin değerlerine göre iki gruba ayrıldı. İki grup arasında adiponektin ve asimetrik dimetil arjinin düzeyleri benzerken, Hb değerleri ≥ 15.8 gr/dL olanlarda karotis intima mediya kalınlığı ölçümleri, hemogloblin değerleri < 15.8 gr/dL olanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bununla birlikte hemogloblin düzeyleri ile karotis intima mediya kalınlığı değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar bize non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda yüksek hemogloblin düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceğini, tek başına non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının kardiyovasküler hastalıklar için ek bir risk faktörü olmayabileceğini ve adiponektinin hem non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hem de kardiyovasküler hastalık patogenezinde ortak rol oynayabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Adiponektin, asimetrik dimetil arjinin, hemogloblin, karotis intima mediya kalınlığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

SUMMARY

Comparison of the asymmetric dimethyl arginine levels and carotid intima media thickness with hemoglobin levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease

There are controversial results about studies investigating the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of cardiovascular disease. In studies performed in different patient series it has been shown that the risk of cardiovascular disease has increased in patients with high hemoglobin levels. In our study, we aimed to investigate the risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease and the effect of blood hemoglobin levels on this risk. A total of 163 patients diagnosed to have biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and 70 healthy control persons were included in the study. In patients with non-alcoholic fatty liver disease serum adiponectin levels were lower than, and serum asymmetric dimethyl arginine levels and carotid intima media thicknesses were similar to those of the control group. Patients with non-alcoholic fatty liver disease were divided into two groups according to hemoglobin levels. Adiponectin and asymmetric dimethyl arginine levels were similar between the two groups. However, carotid intima media thickness measurements were statistically significantly higher in patients with a hemoglobin level of ≥ 15.8 g/dL when compared to patients with a hemoglobin level of < 15.8 g/dL. No significant correlation was observed between hemoglobin levels and carotid intima media thickness measurements. In our conclusion high hemoglobin levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease may increase cardiovascular disease risk, non-alcoholic fatty liver disease alone may not be an additional risk factor for cardiovascular diseases, and adiponectin may have a role in the pathogenesis of both non-alcoholic fatty liver and cardiovascular diseases.

Key words: Adiponectin, asymmetric dimethyl arginine, hemoglobin, carotid intima media thickness, non-alcoholic fatty liver disease

Giriş

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol almayan kişilerde alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özellikleri ile birlikte olan bir karaciğer hastalığıdır. Basit yağlanmadan (SS) karaciğer hücre yaralanması ve inflamasyonun birlikte olduğu non-alkolik steatohepatit (NASH), ilerlemiş fibrozis ve siroza kadar geniş spektrumlu bir karaciğer hasarını tanımlar. İlerlemiş sirozu olanlarda daha nadir olarak hepatosellüler kanser veya karaciğer yetmezliği gelişebilir (1).

NAYKH ile kardiyovasküler hastalık (KVH) riski arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik yapılan çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Başlangıçta öne sürülen "NAYKH olanlarda KVH riski artmıştır" hipotezini destekleyen çalışmaların yanında, özellikle son yıllarda sadece NAYKH'nin KVH riskini artırdığını, ancak beraberinde metabolik sendrom (MetS) risk faktörleri varlığında KVH riskinin arttığını ortaya koyan çalışmalar da vardır (2-5).

Düşük serum adiponektin düzeylerinin KVH ve MetS için bağımsız bir prediktör olduğu ortaya konmuştur (6). Son zamanlarda yapılan pek çok kesitsel çalışma karotis intima mediya kalınlığının (cIMT) NAYKH olanlarda subklinik aterosklerozun güvenilir bir göstergesi olduğunu göstermiştir (7,8). Son yıllarda asimetrik dimetil arjinin (ADMA), yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmıştır (9,10).

Aterosklerotik lezyonların yüzeyinde hematoma varlığı ve hem kaynaklı demir bulunduğu gösterilmiştir (11,12). Yakın zamanda yayınlanan iki farklı çalışmada kan hemogloblin (Hb) düzeylerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (13,14).

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon ve morbid obezite gibi ek kardiyovasküler risk faktörleri olmayan, biyopsi ile tanı konmuş NAYKH olguları ile sağlıklı erkek gönüllüleri karşılaştırdığımız bu çalışmada, KVH riski ve bunun kan Hb düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

* Etimesgut Asker Hastanesi Gastroenteroloji Servisi
**GATF Gastroenteroloji Bilim Dalı

Ayrı basım isteği: Dr. Muammer Kara, Etimesgut Asker Hastanesi Gastroenteroloji Servisi, Etimesgut, Ankara
E-mail: drmuammerkara70@hotmail.com

Makalenin geliş tarihi: 07.09.2011 • **Kabul tarihi:** 20.10.2011

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Eylül 2008 ile Mayıs 2010 arasında GATF Gastroenteroloji Bilim Dalı, GATF Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve GATF Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışmaya GATF Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran, son 6 aydır karaciğer enzim yüksekliği olan, ultrasonografi (USG) ile karaciğerde steatozis saptanan ve başka bir karaciğer veya safra yolu hastalığı olmayan ve histolojik olarak NAYKH saptanan, onam formunu kabul eden ve imzalayan 18-50 yaş aralığındaki 163 erkek hasta dahil edildi.

Haftada 40 g'dan fazla alkol kullanım öyküsü olanlar, aşırı kilolular (Vücut kitle indeksi [VKİ] ≥ 40 kg/m²), hipertansiyonu olanlar, viral serolojisi pozitif olanlar, otoimmün belirteçleri pozitif olanlar, Çölyak hastalığı olanlar, anormal bakır metabolizması olanlar, anormal tiroid fonksiyon testi olanlar, OGTT ile tip 2 diyabet tanısı konanlar, total kolesterol ≥ 250 mg/dL ve/veya trigliserid ≥ 400 mg/dL saptananlar, bilinen hepatotoksinlere maruz kalanlar, steatojenik olduğu bilinen ve/veya glikoz ve lipid metabolizmasına etki eden ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Yetmiş kişilik kontrol grubu, hastane personeli ve yakınlarından seçilen, görünüşe göre sağlıklı olan, yaş ve cinsiyet uyumlu, karaciğer ultrasonografisi ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan gönüllülerden oluşturuldu. Çalışma için GATF yerel etik kurulundan onay ve tüm katılımcılardan çalışma öncesi Helsinki Bildirgesine uygun olarak imzalanmış aydınlatılmış onam formu alındı.

Klinik değerlendirme ve biyokimyasal analizler: Tüm hastaların detaylı tıbbi öyküsü alındı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Boy ve kilo ölçümleri, ayakkabı ve ağır giysileri çıkarıldıktan sonra kalibre edilmiş cihazlarla yapıldı. VKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Bel çevresi alt kosta kenarı ile anterior süperiyor iliak krestlerin arasındaki orta noktadan ölçüldü.

Biyokimyasal analizler için, tüm kanlar bir gecelik açlık sonrası, sabah saat 08.00-09.00 arasında, antekübital venden pıhtı aktivatör EDTA içeren tüplere alınarak toplandı. Örnekler 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ve plazma örnekleri bekletilmeden 300 mikrolitrelik tüplere alınarak -80 °C'de çalışmaya kadar dondurularak saklandı. Hemogloblin ölçümleri aynı esnada alınan ikinci EDTA'lı

tüpten Coulter LH 780 Hematoloji Analizörü (Brea, CA USA) kullanılarak yapıldı. Açlık kan şekeri, AST, ALT, GGT, total kolesterol, TG ve HDL-K düzeyleri enzimatik kolorimetrik metodla, Olympus AU2700 cihazında Olympus Diagnostics (GmbH, Hamburg, Germany) reaktifleri kullanılarak çalışıldı. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol Fridewald formülü (15) ile hesaplandı.

Serum bazal insülin düzeyleri elektrokemilüminesans yöntemle Modular E170 analizöründe (Mannheim, Germany) Roche Diagnostics® reaktifleri kullanılarak ölçüldü. İnsülin rezistansı (IR), "Modified homeostasis model assessment of insulin resistance" (HOMA-IR) [formül: $HOMA-IR = \frac{\text{açlık plazma insülini } (\mu U/ml) \times \text{açlık kan şekeri } (mg/dl)}{405}$] formülü ile hesaplandı. HOMA-IR Matthews ve ark. tarafından tanımlanmıştır (16) ve bu indeksin IR'yi tanımlamada öglisemik-hiperinsülinemik klemp tekniği sonuçları ile iyi korele olduğu gösterilmiştir (17).

İki saatlik oral glikoz tolerans testi (OGTT) her hastada standart 75 g glikoz ile uygulandı. Glikoz toleransı durumu Amerikan Diyabet Birliği sınıflamasına göre belirlendi. Açlık kan şekeri düzeyi 99 mg/dL'ye kadar normal olarak kabul edildi. Açlık kan şekeri düzeyi 126 mg/dL ve üzerinde olanlar ile ikinci saat kan şekeri düzeyi 200 mg/dL ve üzerinde olanlar tip 2 diyabet olarak tanımlandı.

Plazma ADMA düzeyleri ELISA (ADMA direct ELISA kit, Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany) ile belirlendi [ADMA testinin minimum tespit konsantrasyonu=0.05 μ mol/L]. Ölçümler ELISA plaka okuyucu Bio-Tek Synergy HT (Biotek Instruments Inc., Winooski, VT, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Plazma adiponektin konsantrasyonu ELISA (Adiponectin ELISA kit, Mediagnost, GmbH, Reutlingen, Germany) yöntemi ile iki kez ölçüldü [sensitivite: (minimum tespit konsantrasyonu)=0.6 ng/ml, IntraCV: %3.1 ve InterCV: %5.8].

Histopatolojik inceleme: Karaciğer biyopsisi, bir kişi tarafından standart tekniklere uygun olarak yapıldı. Biyopsi materyalleri formalinle fikse edildi ve parafin içine gömüldükten sonra deneklerin özelliklerini bilmeyen uzman bir hepatopatolog tarafından Kleiner ve ark.nın tanımladığı yarı kantitatif sınıflandırma sistemi kullanılarak (18) skorlandı. Kısaca yağlanmanın şiddeti tutulan parankim baz alınarak derecelendirildi. Yüzde 33'den az hepatosit etkilenmiş ise grade 1, %33-66 hepatosit etkilenmiş ise grade 2 ve %66'dan fazla hepatosit etkilenmiş ise grade 3 olarak

tanımlandı. NASH, steatoz ile birlikte lobüler inflamasyon ve hepatosellüler balonlaşma ya da steatoz ile birlikte fibrozisin herhangi bir aşamasının varlığı olarak tanımlandı. Fibrozis aşamaları ise fibrozis olmaması evre 0, bölgesel ya da yaygın zon 3 perivenüler, perisinüzoidal veya perisellüler fibrozis varlığı evre 1 fibrozis, evre 1'e ek olarak bölgesel ya da yaygın periportal fibrozis varlığı evre 2 fibrozis, bölgesel ya da yaygın köprüleşme fibrozisi varlığı evre 3 fibrozis ve siroz saptanması ise evre 4 fibrozis olarak tanımlandı.

Karotis arterin ultrasonografik incelemesi: cIMT, katılımcıların klinik özelliklerini bilmeyen uzman bir radyolog tarafından ultrasonografi ile ölçüldü. Tüm deneklerde bilateral olarak ortak karotid arter düzeyinden, yakın ve uzak duvardan, her zaman stenoz olmayan segmentlerden ve ön, yan ve arka projeksiyondan üç ölçüm yapıldı. Daha sonra tüm ölçümlerin ortalaması alındı. Karotid arter düzeyinde 1.2 mm ve üzerinde fokal kalınlaşma olması karotid plağı olarak tanımlandı. Çalışmaya katılanların hiçbirisinde karotis stenozu yoktu.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı (%) ve sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testle, gruplar arası varyans eşitliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda iki bağımsız grup olduğu durumda dağılım özelliklerine uygun olarak t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grubun karşılaştırmasında ise tek yönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çok değişkenli analizlerde ANCOVA testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası ilişki Pearson ve Spearman rho korelasyon katsayılarıyla değerlendirildi. Farklılıklar ve korelasyon için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya karaciğer biyopsisi ile tanı konulan, 125 (%76.7) NASH ve 38 SS olan toplam 163 NAYKH olgusu ve 70 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcıların hepsi erkekti.

Katılımcıların temel özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Yaş ve cinsiyet yönünden iki grup benzerdi. NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre VKİ, BÇ, AKŞ, ALT, AST, GGT, TK, LDL-K, TG, insülin, HOMA-IR ve

ADMA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, HDL-K ve adiponektin düzeyleri ise belirsiz olarak düşüktü. NAYKH olanlarda cIMT ölçümü kontrol grubundan yüksek olarak bulundu. Ancak NAYKH sahibi olmanın ADMA ve cIMT düzeylerine olan etkisi VKİ, BÇ, AKŞ, lipidler ve HOMA-IR indeksine göre düzeltildiğinde kayboldu (sırasıyla $p=0.102$ ve $p=0.082$). Buna karşın adiponektin düzeyine olan etkisi aynı değişkenlerle yapılan düzeltmeden sonra da devam etti ($p=0.042$). Hb değerleri ise her iki grupta benzer bulundu.

Alt grup analizinde, NASH olanlarla SS olanlar karşılaştırıldığında VKİ, BÇ, AKŞ, ALT, AST, GGT, TK, LDL-K, HDL-K, TG, insülin, HOMA-IR, ADMA, cIMT ve Hb düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

NASH ve SS grupları ile kontrol grubu Hb değerleri yönünden ayrı ayrı karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadık (sırası ile ortalama±standart sapma 15.8 ± 1.2 , 15.8 ± 0.9 , 15.7 ± 0.7).

NAYKH olanlarda serum ADMA düzeyleri ile cIMT ve histopatolojik bulgular açısından anlamlı bir ilişki yoktu. Serum adiponektin düzeyleri ile yağlanma ve fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki saptandı (sırası ile $r=-0.442$, $p < 0.001$ ve $r=-0.292$, $p=0.02$).

Serum adiponektin ve ADMA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Ayrıca adiponektin düzeyi cIMT için bağımsız bir prediktör değildi.

NAYKH olanlar ile kontrol grubunda yaş ve cIMT değerleri arasında anlamlı bir ilişki vardı (Şekil 1,2).

Adiponektin, ADMA ve cIMT değerleri ile MetS arasında iyi bilinen ilişki nedeni ile biz de NAYKH olanlarda bu parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmayı düşündük. Ancak NAYKH olanların "National Cholesterol Education Program" (NCEP) (14) kriterlerine göre sadece 12'sinde (%9.2) MetS vardı. Bir risk faktörü olanların sayısı 67 (%51.1), 2 risk faktörü olanların sayısı 41'di (%31.3). On bir (%8.4) olguda ise herhangi bir risk faktörü yoktu.

NAYKH olanlar Hb değerlerine göre ortanca değer olan 15.8 ve altında olanlar ile 15.8'in üzerinde olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı (Tablo II).

İki grup arasında yaş, VKİ, BÇ, ALT, AST, GGT, TK, LDL-K, TG, HOMA-IR, adiponektin ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Diğer taraftan Hb değeri >15.8 gr/dL

Tablo I. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kontrol grubunun bazı özellikleri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Grup	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (n=163)		Kontrol (n=70)		p değeri
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Yaş (yıl)	31.95	6.23	30.60	6.22	0.161†
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.34	3.06	23.84	2.73	<0.001†
Bel çevresi (cm)	99.01	6.94	86.31	6.68	<0.001†
Açlık kan şekeri (mg/dL)	92.92	12.56	79.57	9.47	<0.001†
ALT (IU/L)	104.45	46.12	22.58	13.28	<0.001†
AST (IU/L)	49.24	20.41	22.22	5.20	<0.001†
GGT (IU/L)	71.53	57.67	26.93	19.03	<0.001†
Total kolesterol (mg/dL)	204.99	41.44	181.67	30.82	<0.001†
LDL-kolesterol (mg/dL)	124.52	35.63	112.23	29.29	0.026†
HDL-kolesterol (mg/dL)	41.65	6.86	45.93	7.84	<0.001†
Trigliserid (mg/dL)	197.03	118.35	121.41	53.87	<0.001‡
İnsülin (mU/mL)	16.13	9.64	7.56	3.40	<0.001‡
HOMA-IR*	3.76	2.47	1.49	0.68	<0.001†
Adiponektin (µg/ml)	8.94	2.40	11.10	4.07	0.015†
Asimetrik dimetil arjinin (µmol/L)	0.78	0.19	0.62	0.22	<0.001†
Karotis arter intima mediya kalınlığı (mm)	0.61	0.11	0.53	0.08	<0.001†
Hemoglobin (gr/dL)	15.83	1.03	15.66	0.73	0.261†
<i>Histoloji</i>					
Yağlanma skoru (1-3) (%)	55/28/17				
Nekroinflamasyon skoru (0-3) (%)	8/72/20/0				
Fibrozis derecesi (0-4) (%)	35/57/6/2/0				

*: HOMA-IR: "Homeostasis model assessment of insulin resistance"
†: t test, ‡: Mann Whitney U test

olanlarda cIMT ve insülin değerleri diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, AKŞ ve HDL-K düzeyleri ise düşük bulundu. Bununla birlikte Hb düzeyleri ile cIMT değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tartışma

Biyopsi ile tanı konmuş, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve morbid obezite gibi ek metabolik risk faktörleri olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan NAYKH olgularıyla sağlıklı erkek gönüllüleri karşılaştırdığımız bu çalışmada iki önemli sonuca ulaştık.

Birincisi, NAYKH olanlarda serum ADMA düzeyleri ve cIMT ölçümleri sağlıklı erkek gönüllülerdekine benzerdi. Ayrıca NASH ve SS olanlarda da serum ADMA düzeyleri ve cIMT ölçümleri arasında farklılık yoktu. Bununla birlikte serum adiponektin düzeyleri NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre düşük bulundu. Ancak ADMA, adiponektin ve cIMT düzeyleri ara-

sında istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Endotel fonksiyonları açısından potansiyel etkileri olan glikoz ve kan basıncı anormallikleri sıklıkla NAYKH ile birlikte bulunur. Bu nedenle karıştırıcı faktörlerin bulunmadığı hasta popülasyonunda yapılan bu çalışmanın sonuçları önemlidir.

İkinci olarak çalışmamızda NAYKH olanları Hb değerlerine göre iki gruba ayırarak birbirleri ile karşılaştırdık. İki grup arasında adiponektin ve ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, Hb değeri >15.8 gr/dL olanlarda cIMT ölçümleri diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bununla birlikte Hb düzeyleri ile cIMT değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmamız NAYKH olanlarda Hb düzeyleri ile KVH riski arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmamızdır. Yüksek Hb değerlerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğuna yönelik gittikçe artan kanıtlar vardır. Çalışmamızın bu açıdan da önemli olduğunu düşünüyoruz.

Tablo II. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanların hemoglobin değerlerine göre karşılaştırılması

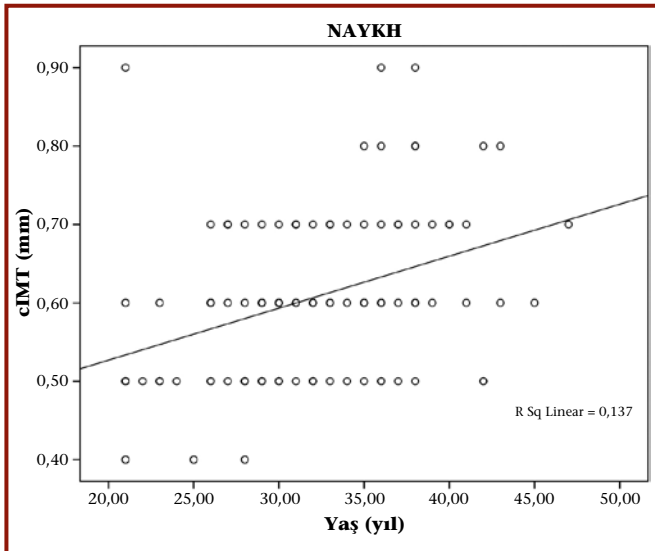
Hemoglobin (gr/dL)	≤15.8 (n=68)		>15.8 (n=75)		p değeri
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
Yaş (yıl)	31.61	5.90	31.65	5.25	0.96†
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.49	3.23	28.23	2.94	0.62†
Bel çevresi (cm)	99.13	6.93	98.54	7.02	0.62†
Açlık kan şekeri (mg/dL)	95.07	13.75	90.81	11.22	0.04†
ALT (IU/L)	103.04	45.37	107.49	47.30	0.68†
AST (IU/L)	48.18	22.30	50.83	18.97	0.14†
GGT (IU/L)	72.67	59.79	70.42	56.31	0.82†
Total kolesterol (mg/dL)	211.80	38.33	200.27	43.15	0.10†
LDL-kolesterol (mg/dL)	129.92	33.39	120.28	37.31	0.12†
HDL-kolesterol (mg/dL)	42.93	6.87	40.62	6.74	0.02†
Trigliserid (mg/dL)	191.59	113.77	204.65	123.06	0.52‡
İnsülin (mU/mL)	14.36	8.98	17.99	10.12	0.02‡
HOMA-IR*	3.45	2.40	4.09	2.55	0.11†
Adiponektin (µg/ml)	9.90	3.82	9.71	2.73	0.81†
Asimetrik dimetil arjinin (µmol/L)	0.80	0.20	0.77	0.19	0.60†
Karotis arter intima mediya kalınlığı (mm)	0.58	0.10	0.63	0.10	0.03†

*: HOMA-IR: "Homeostasis model assessment of insulin resistance"

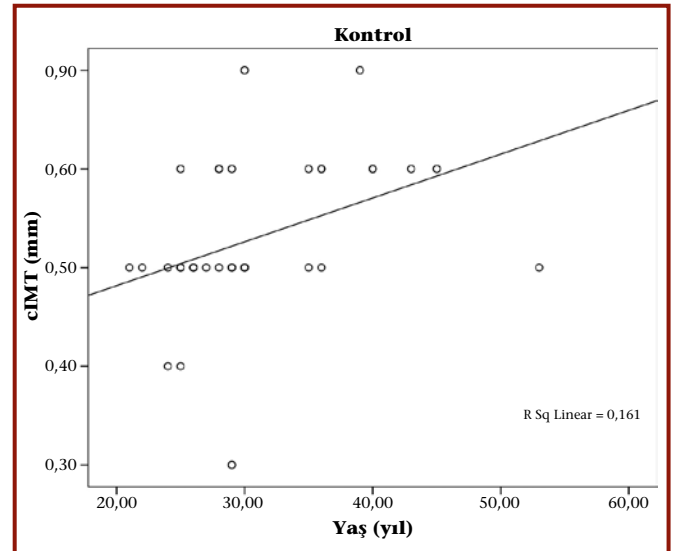
†: t test, ‡: Mann Whitney U test

Son yıllarda yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanan ADMA'nın serum düzeyleri sistemik ateroskleroz, hiperkolesterolemi, esansiyel hipertansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği olan olgularda kontrollere göre yüksek bulunmuştur (9). KVH ve endotel disfonksiyonu patogenezinde ADMA'nın patofizyolojik rolü olduğu, ayrıca KVH'ların bağımsız bir prediktörü olduğu prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (10,19).

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada yüksek ADMA düzeylerinin cIMT ile ilişkili olduğu bulunmuştur (20). Yapılan literatür taramasında NAYKH olanlarda serum ADMA düzeylerinin araştırıldığı sadece bir çalışma olduğu gözlemlendi. Diyabetik ve nondiyabetik NAYKH olguları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bu çalışmada ADMA düzeyleri, NAYKH olanlarda daha yüksek bulunmuştur



Şekil 1. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda yaş ve karotis arter intima mediya kalınlığı ilişkisi



Şekil 2. Kontrol grubunda yaş ve karotis arter intima mediya kalınlığı ilişkisi

(21). Ancak bu çalışmada NAYKH tanısı ultrasonografi ile konmuştur ve ADMA düzeylerini etkileyebilecek birden fazla kardiyometabolik risk faktörü vardır. Yaptığımız çalışmada başlangıçta NAYKH olanlarda serum ADMA düzeyleri sağlıklı erkek kontrollere göre yüksek bulundu. Ancak VKİ, BÇ, AKŞ, lipidler ve HOMA-IR indeksine göre düzeltildiğinde bu farklılığın kaybolduğu gözlemlendi. Ek olarak NASH ve SS olanlarda da serum ADMA düzeyleri benzerdi. Bu bulgular, NAYKH olanlarda diğer metabolik risk faktörlerinin yokluğunda artmış kardiyovasküler risk patogenezinde ADMA'nın rol oynamayabileceğini göstermektedir. Kuşkusuz, bu hipotezi diğer metabolik risk faktörleri olan kişilerde yapılacak ileri çalışmalarla araştırmak gerekir.

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma cİMT ölçümlerinin, NAYKH olanlarda subklinik aterosklerozun güvenilir bir prediktörü olduğunu göstermiştir (7,8,22-25). Histopatolojik olarak NAYKH tanısı konan hastalarda cİMT ölçümleri yaş, cinsiyet ve BKİ yönünden eşlenen sağlıklı kontrollere göre NAYKH olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak NAYKH'nin histolojik ciddiyetinin, klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak cİMT için bir prediktör olduğu belirtilmiştir (26). Bizim çalışmamızda da başlangıçta NAYKH olanlarda cİMT ölçümleri sağlıklı erkek kontrollere göre yüksek bulundu. Ancak VKİ, BÇ, AKŞ, lipidler ve HOMA-IR indeksine göre istatistiksel düzeltme yapıldığında bu farklılığın kaybolduğu gözlemlendi. Ek olarak NASH ve SS olanlarda da cİMT ölçümleri benzerdi. Bununla birlikte, NAYKH olanlarda ve sağlıklı kontrollerde yaşla cİMT ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

NAYKH ile KVH riski arasında anlamlı bir ilişkinin varlığını gösteren çalışmaların yanında, özellikle daha yakın tarihli çalışmalarda tek başına NAYKH'nin KVH riski ile ilişkili olmayabileceğini bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır.

NAYKH ile cİMT ölçümleri arasında ilişki olduğunu tespit eden çalışmaların bazı sınırlılıkları vardır. Öncelikle, çalışmaların çoğunda NAYKH tanısı ultrasonografi ile konmuştur (27). Ancak karaciğer ultrasonografisi, yağ infiltrasyonunun histopatolojik bulguları ile korele olsa da, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisi göstermede duyarlı değildir (28). İkinci olarak, yukarıda belirtilen çalışmalar ayrı ayrı değerlendirildiği zaman, NAYKH olanların bir kısmının morbid obezite, T2DM, hipertansiyon gibi ek metabolik risk faktörlerine sahip oldukları görülmektedir. Aynı

zamanda, bu hastalar metabolik risk faktörleri nedeni ile bazı ilaçlar kullanmaktadır. cİMT ölçümlerinin bu metabolik risk faktörleri ve ilaçlardan etkilenebileceği bildirilmiştir (29). Ultrasonografi ile tanı konmuş NAYKH olan 1121 olgunun NAYKH ile cİMT ilişkisi yönünden değerlendirildiği bir başka çalışmada, NAYKH olanlarda cİMT değerleri, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş, ancak cİMT değerindeki bu anlamlı yüksekliğin sadece MetS varlığında ortaya çıktığı belirtilmiştir (30). Bu nedenle, biz NAYKH olanlarda cİMT ölçümlerinin bazı çalışmalarda yüksek bulunmasının bu metabolik risk faktörlerinden etkilendiğini düşünüyoruz. Üçüncü olarak, NAYKH ile cİMT ölçümleri arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalardaki hastalara göre bizim olgularımızın ortalama yaşı daha gençti. Bilindiği gibi yaş ve cİMT ölçümleri arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki vardır. Dahası, 20 yıl ve üzerinde olan uzun dönem takip çalışmaları diğer metabolik risk faktörleri ile beraber cİMT ölçümlerinde ancak 0.1 mm gibi küçük farklılıklar oluştuğunu göstermiştir (30,31). Yani yaş, NAYKH olanlarda ateroskleroz gelişimi için önemli bir belirleyici olabilir ve yüksek cİMT geliştirmek için daha uzun bir etkilenme süresi gerekebilir. Nitekim biyopsi ile NAYKH tanısı konan çocuklarda yapılan bir çalışmada cİMT değerleri sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuş ve cİMT ölçümleri ile histopatolojik bulgular arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (32). Petit ve ark.nın yaptığı bir çalışmada da yaş ile cİMT değerleri arasında güçlü bir korelasyon saptanmış, ancak karaciğer yağlanması olanlarla olmayanlar arasında cİMT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Karaciğer yağlanmasının KVH ve cİMT ile ilişkili belirleyici bir faktör olmadığı belirtilmiştir (33).

Diyabetik Kalp Çalışması'na katılan bireylerden rastgele seçilen 623 olgunun bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildiği çalışmada, karaciğer yağlanması ile koroner, aortik ya da karotid kalsiyum değerleri ve cİMT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Sonuçta karaciğer yağlanmasının KVH gelişmesinde doğrudan aracı olma olasılığının düşük olduğu, daha ziyade bir epifenomen olarak tarif edilebileceği söylenmiştir (4).

Targher ve ark. yakın zamanda yayınladıkları bir derlemede, NAYKH ve KVH patogenezinde ortak metabolik ve protrombotik inflamatuvar faktörler ile benzer moleküler olayların birlikte rol oynadığını vurgulamışlardır. Bu nedenle artmış KVH riskinin,

NAYKH'nın doğrudan bir sonucu değil, epifenomen olabileceğine dikkat çekilmiştir (5).

Bu veriler bize, NAYKH'nin karotis ateroskerozu üzerine doğrudan etkisi olmayabileceğini, daha çok ortak patogeneze sahip bir epifenomen olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

NAYKH olan olgularla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı pek çok çalışmada, plazma adiponektin düzeylerinin NAYKH olanlarda düşük olduğu bulunmuştur. Yine bu çalışmaların bazılarında insülin direnci ve MetS bileşenlerinden bağımsız olarak, düşük adiponektin düzeylerinin NAYKH'nın histolojik ciddiyeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (34-37). Biz de NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre adiponektin düzeylerini belirgin olarak düşük bulduk. Bu farklılık VKİ, BÇ, AKŞ, lipidler ve HOMA-IR indeksine göre ayarlandığında devam etti. Ayrıca serum adiponektin düzeyleri ile yağlanma ve fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki saptadık. Adiponektin, yağ asidi oksidasyonunun düzenlenmesi ve sentezinin azaltılmasında merkezi rol oynar (38). Leptin eksikliği olan obez farelere adiponektin verildiğinde hepatomegali, yağlanma ve ALT düzeylerinde düzelme olmuştur. Ayrıca yağlanma ile kannaboid reseptör tip 1 arasında ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada farelere kannaboid reseptör antagonisti verildiğinde karaciğer yağlanmasında hızlı bir iyileşme, ALT seviyelerinde düzelme, proinflatuar sitokinlerin seviyelerinde azalma ve adiponektin düzeylerinde artma gözlenmiştir (39). Düşük serum adiponektin düzeylerinin KVH ve MetS için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (6). Bu veriler, NAYKH ile KVH riski arasındaki ilişkinin, neden sonuç ilişkisinden ziyade ortak patogeneze sahip bir epifenomen olarak değerlendirilebileceği savını desteklemektedir.

Okside hemoglobinin kolayca hem içeriğini salarak direkt oksidasyon aracılı endotel hasarını artırdığı gösterilmiştir (40). Bu özellik hemin demir içeriğinden kaynaklanır. Serbest hem hidrofobik özelliğinden dolayı hızla hücre membranını aşarak son derece güçlü ve zararlı bir ajan olan demir için önemli bir kaynak oluşturur (41). Aterosklerotik lezyonların yüzeyinde hematomların varlığı ve yine aterosklerotik lezyonlarda hem kaynaklı demir bulunduğu gösterilmiştir (11,12).

Hem, aynı zamanda LDL-K oksidasyonuna aracılık ederek vasküler endotelial hücreleri tehdit edebilir (11). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, ileri

ateromatöz lezyonların içinde eritrosit parçalanması sonucu bir preoksidan çevre oluştuğu, bu ortamda hemoglobinin okside olarak ortama hem ve demir salındığı, böylece lipid oksidasyonunun oluştuğu gösterilmiştir. Oluşan bu oksidan ortamın endotelial hücre hasarını artırdığı vurgulanmıştır (42). Yakın zamanda yayınlanan iki farklı çalışmada yüksek kan hemoglobin düzeylerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (13,14).

Bu çalışma NAYKH olgularında Hb düzeyleri ile KVH riski arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda, NAYKH grubunda Hb değeri >15.8 gr/dL olanların cIMT ölçümleri diğer gruba göre daha yüksek bulundu. Bu bulgu yukarıda verilen literatür bilgileri ile uyumludur. Bununla birlikte Hb düzeyleri ile cIMT değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu veriler, NAYKH olanlarda yüksek Hb düzeylerinin KVH riskini artırabileceğini düşündürür. Ancak çalışmanın kesitsel olması ve Hb düzeyleri ile cIMT ölçümleri arasında korelasyon saptanmaması bu ilişkiyi zayıflatmaktadır.

Bu çalışmanın iki sınırlayıcılığı vardır. Birincisi, olgu sayısının az olması ve katı çalışmaya dahil etme kriterleri nedeniyle oluşan bir grupta elde edilen bulguların tüm NAYKH olgularını yansıtmamasıdır. Fakat yukarıda detayları belirtilen nedenlerden dolayı, çalışmamızın tasarım hedeflerine ulaşmak için, bu şekilde ayrıntılı elemenin bir gereklilik olduğunu düşünüyoruz. İkinci sınırlayıcı özellik, araştırmanın kesitsel bir çalışma olmasıdır. Dolayısıyla, belirleyici nedensel ilişkilerin ortaya konması güçleşmektedir. Nedensel ilişkilerin ortaya konması açısından uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346: 1221-1231.
2. Alper AT, Hasdemir H, Sahin S, et al. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. Turk Kardiyol Dern Ars 2008; 36: 376-381.
3. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease as a determinant of cardiovascular disease. Atherosclerosis 2007; 190: 18-19.
4. McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, et al. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. Am J Gastroenterol 2008; 103: 3029-3035.
5. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? Diabetologia 2008; 51: 1947-1953.

6. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 531-538.
7. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1045-1050.
8. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18L-21L.
9. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* 2004; 109: 1813-1818.
10. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and cardiovascular disease: insights from prospective clinical trials. *Vasc Med* 2005; 10 (Suppl 1): S19-25.
11. Balla G, Jacob HS, Eaton JW, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemin: a possible physiological mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial cell injury. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1700-1711.
12. Balla J, Vercellotti GM, Jeney V, et al. Heme, heme oxygenase, and ferritin: how the vascular endothelium survives (and dies) in an iron-rich environment. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 2119-2137.
13. Sonmez A, Yilmaz MI, Saglam M, et al. The relationship between hemoglobin levels and endothelial functions in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 45-50.
14. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. Hemoglobin is inversely related to flow-mediated dilatation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 1316-1321.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18: 499-502.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
17. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
18. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321.
19. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1023-1030.
20. Miyazaki H, Matsuoaka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-1146.
21. Karakurt F, Carlioglu A, Koktener A, et al. Relationship between cerebral arterial pulsatility and carotid intima media thickness in diabetic and non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 63-68.
22. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008; 121: 72-78.
23. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 55-60.
24. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2004; 27: 2498-2500.
25. Volzke H, Robinson DM, Kleine V, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1848-1853.
26. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 1325-1330.
27. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 2008; 49: 600-607.
28. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-750.
29. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467.
30. Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between non-alcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 204: 521-525.
31. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290: 2277-2283.
32. Manco M, Bedogni G, Monti L, et al. Intima-media thickness and liver histology in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2010; 209: 463-468.
33. Petit JM, Guiu B, Terriat B, et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4103-4106.
34. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, et al. Plasma adiponectin in non-alcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3498-3504.
35. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
36. Musso G, Gambino R, Durazzo M, et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 1175-1183.

37. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 679-683.
38. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100.
39. Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology* 2007; 46: 122-129.
40. Balla J, Jacob HS, Balla G, Nath K, Eaton JW, Vercellotti GM. Endothelial-cell heme uptake from heme proteins: induction of sensitization and desensitization to oxidant damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 9285-9289.
41. Balla G, Vercellotti GM, Muller-Eberhard U, Eaton J, Jacob HS. Exposure of endothelial cells to free heme potentiates damage mediated by granulocyte and toxic oxygen species. *Lab Invest* 1991; 64: 648-655.
42. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight is a risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 108-111.