



Obez çocuklarda lipid metabolizması ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ilişkisi

The association of lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity

İlhan Hazer¹, Hilmi Onur Kabukçu², Murat Yağcı², Zeynep Ertürk², Gonca Kılıç Yıldırım³,
Birgül Kirel¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Bu konuda bilinenler

Obezite, insülin direnci ve dislipidemi non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için önemli risk etmenleridir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı lipid düzeylerinin düşüklüğü ile belirgin abetalipoproteini ve hipobetalipoproteinemili hastalarda oluşabilmektedir.

Çalışmanın katkısı

Hipolipidemik, normolipidemik ve hiperlipidemik hastalar arasında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı görülme sıklığı farklı bulunmamıştır.

Öz

Amaç: Obezite, insülin direnci ve hiperlipidemi non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için risk etmenleri olarak gösterilmektedir. Bu çalışmada obezite tanılı hastalarda lipid ve lipoprotein metabolizması anormallikleri ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı varlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada; 2013–2018 yılları arasında obezite tanısı alan, yaşları 2–18 yıl arasında değişen 357 çocuk ve ergen hastanın (199 kız, 158 erkek) klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları geriye dönük olarak incelendi. Ultrasonografi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı saptanan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olmayan hastalar ile karşılaştırıldı. Tüm lipid ve lipoproteinler kendi içlerinde yaşa ve cinsiyete göre referans değerleri ile karşılaştırılarak; hipo-, normo- ve hiperlipidemik olarak kaydedildi.

Bulgular: Tüm çalışma grubunda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı görülme sıklığı %44,5 idi ve erkeklerde sıklık daha yüksekti ($p<0,05$). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, alanin aminotransferaz, glukoz, insülin, non-yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol ve HOMA-IR skoru daha yüksek; yüksek

Abstract

Aim: Obesity, insulin resistance, and hyperlipidemia have been shown as risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. In this study, the association between lipid and lipoprotein metabolism abnormalities and the presence of non-alcoholic fatty liver disease was investigated in patients with obesity.

Material and Methods: In this study, the clinical, laboratory and imaging findings of 357 children and adolescent patients (199 girls, 158 boys) aged 2–18 years who were diagnosed as having obesity between 2013 and 2018 were retrospectively analyzed. The clinical and laboratory features of the patients who were diagnosed as having non-alcoholic fatty liver disease using ultrasonography were compared with patients who did not have non-alcoholic fatty liver disease. All lipid and lipoprotein levels were defined as hypo-, normo- and hyperlipidemic in comparison with the reference values according to age and sex.

Results: The frequency of non-alcoholic fatty liver disease was 44.5% in the entire study group and was higher in males ($p<0.05$). The body weight, body mass index, alanine aminotransferase, glucose, insulin, non-high-density lipoprotein-cholesterol, and HOMA-IR scores were found to be higher in the patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Devamı ⇒

Cite this article as: Hazer İ, Kabukçu HO, Yağcı M, Ertürk Z, Kılıç Yıldırım G, Kirel B. The association of lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. Turk Pediatri Ars 2020; 55(3): 263–9.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Birgül Kirel E-posta/E-mail: birkirel9@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 27.06.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.01.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.65148

OPEN ACCESS This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



dansiteli lipoprotein-kolesterol ise daha düşüktü ($p<0,05$). Total kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol düzeyleri için oluşturulan hipo-, normo- ve hiperlipidemik gruplar arasında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığı farklı değildi ($p>0,05$). Tüm hasta grubunda lipid metabolizması bozukluğu (hipolipidemi ya/ya da hiperlipidemi) sıklığı %77,5 idi.

Çıkarımlar: Obez çocuk ve ergenlerde non-alkolik karaciğer hastalığı ve lipid metabolizması bozuklukları sıklıkla saptanmaktadır. Hipolipidemik, normalipidemik ve hiperlipidemik hastalarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığı farklı değildir. Bu bulgu da non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişiminde vücut yağ dokusu miktarı artışının ve insülin direncinin daha önemli rolü olan risk etmenleri olduğuna işaret etmiştir.

Anahtar sözcükler: Hiperlipidemi, hipolipidemi, NAFLD, obezite

ease, whereas the high-density lipoprotein-cholesterol level was lower ($p<0,05$). There was no difference in the frequency of non-alkoholic fatty liver disease among the patients with low, normal, and high total cholesterol, triglyceride and low-density lipoprotein-cholesterol levels ($p>0,05$). The frequency of lipid metabolism disorder (hypolipidemia and/or hyperlipidemia) was found as 77.5% in all patients.

Conclusion: Non-alkoholic liver disease and lipid metabolism disorders are common in children and adolescents with obesity. The frequency of non-alkoholic fatty liver disease in hypolipidemic, normolipidemic, and hyperlipidemic patients was not different. This finding indicated that the increase in the amount of body fatty tissue and insulin resistance were more important risk factors in the development of non-alkoholic fatty liver disease.

Keywords: Hyperlipidemia, hypolipidemia, NAFLD, obesity

Giriş

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı [non-alkoholic fatty liver disease (NAFLD)] çocukluk çağında en sık gözlenen kronik karaciğer hastalığı olup; alkol tüketimi, viral enfeksiyonlar, metabolik ve otoimmün hastalıklar, ilaç kullanımı gibi nedenler olmadan hepatositlerde %5'ten fazla yağ birikiminin olmasıdır (1-3).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığı çocuk ve genç erişkinlerden oluşan genel popülasyonda 2015 yılında yayınlanan bir meta-analizde %7,8, obezlerde ise %34,2 olarak bulunmuştur (4). Çocukluk çağında NAFLD sıklığı artan obezite sıklığına koşut olarak giderek artmıştır. Ülkemizde obez çocuklarda %23-62 oranında NAFLD sıklığı olduğu bildirilmiştir (5-7).

Obezite, insülin direnci (IR) ve dislipidemi NAFLD için önemli risk etmenleri sayılmaktadır (8). Obezlerde; artmış trigliserit (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) düzeyleri, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyi ile belirgin dislipidemi görülmektedir. Obezite sekonder dislipidemilerin en sık nedenidir (9). Obez hastalarda hiperlipidemi; NAFLD gelişimi için bağımsız bir risk etmeni sayılmakta olup; non-HDL-K ve TG düzeylerinin artışı, NAFLD'den sorumlu tutulmaktadır (10, 11).

Öte yandan NAFLD, plazma lipid ve lipoproteinlerinin düşüklüğü ile belirgin primer hipolipidemilerin klinik bir bulgusu olabilmektedir. Abetalipoproteinemi; mikrozomal trigliserid transfer protein (MTTP) geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan; plazmada apobetalipoprotein B (Apo B) içeren lipoproteinlerin yokluğu ile belirgin; otozomal çekinik geçişli ender bir hastalıktır. Ailesel hipobetalipoproteinemi ise otozomal baskın geçişli apoB gen mutasyonları sonucu gelişen, plazma ApoB ve LDL-K düzeylerinin düşüklüğü ile belirgin diğer bir primer hipolipidemi nedenidir. Her iki hastalığın kliniğinde steatore, ishal, periferik nöropati, retinitis pigmentosa ve NAFLD gibi bulgular görülmektedir (12-13). Abetalipoproteinemi ve

homozigot ailesel hipobetalipoproteinemili hastalarda total kolesterol (TK), TG ve LDL-K ölçülemeyecek kadar düşüken; hipobetalipoproteinemi heterozigot taşıyıcılarında TK düzeyi 150 mg/dL'nin altında ve LDL-K düzeyi 20-50 mg/dL olarak saptanmaktadır. Bu taşıyıcı olgular da klinik olarak asemptomatik olmalarına karşın; NAFLD gelişimi açısından risk altındadır (14-15).

Dizinde hipo-, normo- ve hiperlipidemik obez çocuk ve ergen hastalarda NAFLD sıklığını karşılaştıran bir çalışma saptanmamıştır. Bu çalışmada obezite nedeniyle izlenen hastalarda lipid ve lipoprotein metabolizması anormallikleri ile NAFLD varlığı arasındaki ilişkili araştırılmak istenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

2013-2018 yılları arasında Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalları Poliklinikleri'nde muayene edilen; boya göre vücut ağırlığı (BGVA) %120 ve üzerinde olan, serum lipid ve lipoprotein düzeyleri ölçülen ve hepatobilier ultrasonografi (USG) ile NAFLD araştırılan; yaşları 2-18 yıl arasında değişen 357 çocuk ve ergen hasta (199 kız, 158 erkek) çalışmamıza alındı.

Hastalar geriye dönük incelenerek; hepatobilier USG tarihine en yakın yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı (VA), boy, BGVA, vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/boy²) değerleri, serum glukoz, insülin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), serbest T4 (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), total kolesterol (TK), TG, LDL-K, HDL-K, non-HDL-K düzeyleri kaydedildi.

Non-HDL-K düzeyleri (TK – HDL-K) formülü ile hesaplandı (16). Total kolesterol, TG, LDL-K, HDL-K düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre referans değerlerle karşılaştırılarak düşük (<5p), normal (5-95 p) ya da yüksek (>95 p) olarak kaydedildi (17). Hastaların LDL-K düzeylerine göre üç grup oluşturuldu. Grup 1'deki hastaları LDL-K düzeyi düşük olan hastalar (n=57), grup 2'deki hastaları LDL-K düzeyi normal olan hastalar (n=143), grup 3'teki hastaları ise LDL-K değeri yüksek hastalar (n=157) oluşturdu.

Tablo 1. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları^a

| | NAFLD (+) (n=159) | NAFLD (-) (n=198) | p |
|--------------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| Yaş (ay) | 146,2±37,5 | 137,9±42,4 | 0,052 |
| Kız/Erkek (n, %) | 79/80 (49,7/50,3) | 120/78 (60,6/39,4) | 0,039 |
| VA (kg) | 72±22,6 | 59,8±19,7 | <0,001 |
| Boy (cm) | 156 (143-164) | 150 (138-159) | 0,03 |
| VKİ (kg/m ²) | 29,4 (25,9-33,4) | 25,6 (23,5-28,5) | <0,001 |
| BGVA (%) | 158 (140-174) | 142,5 (128-154) | <0,001 |
| Glukoz (mg/dL) | 85 (80-91) | 85 (80,7-90) | 0,49 |
| İnsülin (uU/mL) | 20,1 (11,9-27,5) | 14,6 (9,3-21) | <0,001 |
| TK (mg/dL) | 175 (139,5-199) | 181 (148-203) | 0,39 |
| TG (mg/dL) | 113 (79-167) | 116 (81-178) | 0,06 |
| LDL-K (mg/dL) | 115 (83-134) | 130 (90-141) | 0,07 |
| HDL-K (mg/dL) | 44 (38-51) | 46 (40-54) | 0,76 |
| non-HDL-K (mg/dL) | 62 (34-78) | 88 (53-96) | <0,001 |
| ALT (U/L) | 24 (16-36) | 18 (14-23) | <0,001 |
| AST (U/L) | 23 (19-34) | 22 (19-25) | 0,01 |
| sT4 (ng/dL) | 1,22 (1,12-1,33) | 1,23 (1,14-1,34) | 0,26 |
| TSH (mIU/mL) | 2,8 (2,1-3,6) | 2,73 (1,93-3,65) | 0,98 |

a: Tabloda normal dağılan veriler ortalama±SD, normal dağılmayan veriler ortanca (25–75 persantil) değerleri göstermektedir. ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BGVA: Boya göre vücut ağırlığı; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol; NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; TG: Trigliserid; sT4: Serbest t4; TSH: Tiroid stimulan hormon; VA: Vücut ağırlığı; VKİ: Vücut kitle indeksi

HOMA-IR skoru (glukoz) x (insülin) /405 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR skoru >3,42 ise IR pozitif olarak tanımlandı (18).

Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmış olup; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.12.2018 karar tarihli ve 10 karar nolu onay alınmıştır.

İstatistiksel Çözümleme

Verilerin analizinde IBM SPSS 21 paket programı kullanıldı. Nicel verilere ait değerler ortalama +/- standart sapma (SD) ya da ortanca (25-75 persantil) olarak; nitel veriler ise frekans ve yüzde olarak gösterildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenlerde gruplar arası fark T-testi ile ve tek yönlü varyant analizi (ANOVA); normal dağılmayanlarda ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Nitel değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile incelendi. p<0,05 olarak elde edilen sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tüm çalışma grubunda NAFLD görülme sıklığı %44,5 (n=158) iken; erkek hastalarda daha yüksekti (p<0,05). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan ve olmayan

hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlar ile olmayan hastalar arasında yaş, LDL-K, TK, TG, sT4, TSH ve glukoz düzeyleri açısından farklılık saptanmadı (p>0,05). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda; VA, boy, VKİ, BGVA, insülin ve non-HDL-K daha yüksek (p<0,001); yine ALT, AST, HOMA-IR skoru daha yüksek; HDL-K düzeyi daha düşüktü (p<0,05).

Tüm çalışma grubunda LDL-K yüksekliği %43,9 (n=157), TG yüksekliği (hipertrigliseridemi) %44,3 (n=156), TK yüksekliği (hiperkolesterolemi) %26,5 (n=94) ve HDL-K düşüklüğü %9,8 (n=35) idi. Hastaların %22,5'inde (n=70) TK, TG, LDL-K ve HDL-K düzeylerinin hepsi normal sınırlar içerisindeydi. Hastaların %77,5'inde en az bir lipid düzeyinde bozukluk (hipo- ya/ya da hiperlipidemi) saptandı.

Tablo 2'de LDL-K düzeylerine göre oluşturulan grupların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları verilmiştir. Üç grup arasında cinsiyet dağılımı, boy, BGVA, VKİ değerleri, serum ALT, AST, sT4, TSH, glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR skorları için fark saptanmadı (p>0,05). Grup 1'de grup 2 ve 3'e göre; grup 3'de grup 2'ye göre yaş daha yüksekti (p<0,001). Grup 1'de grup 2 ve 3'e göre; grup 2'de grup 3'e göre TG, TK, non-HDL-K düzeyleri düşük idi (p<0,001).

Tablo 2. Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol düzeylerine göre oluşturulan çalışma gruplarının klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları^a

| | Grup 1 (n=57) | Grup 2 (n=143) | Grup 3 (n=157) | p |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|--------|
| Yaş (ay) | 165,5 (132–190) | 135,5 (105–157) | 144 (116–178) | <0,001 |
| Kız/Erkek (n,%) | 30/27 (53/47) | 77/66 (54/46) | 92/65 (59/41) | 0,62 |
| VA (kg) | 70,6±25,5 | 62,9±20,7 | 65,4±20,7 | 0,08 |
| Boy (cm) | 157,5 (139–166) | 150,5 (137–161) | 152 (141–161) | 0,07 |
| VKİ (kg/m ²) | 28,5 (24,2–32,4) | 26,5 (24,3–29,6) | 27,3 (24,6–30,3) | 0,39 |
| BGVA (%) | 148 (128–172) | 150 (138–164) | 152 (129–162) | 0,07 |
| Glukoz (mg/dL) | 85 (81–91) | 85 (81–90) | 84 (80–89) | 0,45 |
| İnsülin (uU/mL) | 19,7 (10,6–26,1) | 16,1 (10,1–22,7) | 15,3 (10,6–25,3) | 0,67 |
| TK (mg/dL) | 111 (99–121) | 157 (141–174) | 202 (192–216) | 0,00 |
| TG (mg/dL) | 79,5 (50–110) | 93 (71–126) | 129 (96–187) | 0,00 |
| HDL-K (mg/dL) | 40 (35–53) | 46 (40–53) | 45(39–52) | 0,20 |
| Non-HDL-K (mg/dL) | 41 (18–78) | 62 (33–111) | 85 (43–144) | 0,00 |
| AST (U/L) | 24 (18,7–36) | 22 (18–27,2) | 22 (19–27) | 0,12 |
| ALT (U/L) | 21 (15–42) | 19 (15–25) | 18 (15–31) | 0,23 |
| sT4 (ng/dL) | 1,2 (1,12–1,32) | 1,26 (1,14–1,35) | 1,21 (1,12–1,33) | 0,42 |
| TSH (mIU/ml) | 2,8 (1,9–3,5) | 2,6 (1,9–3,6) | 2,8 (2,1–3,6) | 0,47 |

a: Tabloda normal dağılan veriler ortalama±SD, normal dağılmayan veriler ortanca (25–75 persantil) değerleri göstermektedir; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BGVA: Boya göre vücut ağırlığı; HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol; LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol; NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; TG: Trigliserid; sT4: Serbest t4; TSH: Tiroid stimulan hormon; VA: Vücut ağırlığı; VKİ: Vücut kitle indeksi

Grup 1, 2, 3 arasında NAFLD görülme sıklığı farklı değildi (sırasıyla %52,6, %44,7, %41,3) (p>0,05). Ancak grup 1'de sayısal olarak daha yüksek oranda NAFLD sıklığı vardı. Trigliserid ve TK düzeylerinin düşük, normal ve yüksek olmalarına göre oluşturulan gruplar arasında da NAFLD sıklığı açısından fark yoktu (p>0,05). Lipid ve lipoprotein düzeylerine göre hipo-, normo- ve hiperlipidemik hastaların NAFLD sıklıkları Tablo 3'te verilmiştir.

Grup 1'de (n=57) heterozigot hipobetalipoproteinemi taşıyıcılık için sınır değer olan LDL-K düzeyi <50 mg/dL olan hastaların (n=12) %40'ında (n=5) NAFLD saptandı. LDL-K düzeyi ≥50 mg/dL olan hastaların (n=45) ise %55'inde (n=25) NAFLD saptandı. Bu iki grup arasında NAFLD sıklığı farklı değildi (p>0,05).

Hipertrigliseridemisi olan hastalarda; TG düzeyinin düşük ve normal olduğu hastalara göre insülin, ALT, LDL-K ve TK düzeyleri daha yüksek; HDL-K düzeyleri daha düşük iken (p<0,05); yaş, cinsiyet, boy, BGVA, VKİ, AST ve glukoz düzeyleri açısından fark yoktu (p>0,05). Total kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda TK düzeyi normal ve düşük olan hastalara göre BGVA, insülin, HOMA-IR skoru, LDL-K düzeyi daha yüksek iken (p<0,05); yaş, boy, VA, VKİ, TG, HDL-K, ALT, AST ve glukoz düzeyleri açısından fark yoktu (p>0,05). Erkek hastalarda TK yüksekliği daha fazlaydı (p<0,05).

Tablo 3. Hipo- normo- ve hiperlipidemik hastalardaki non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığı

| | NAFLD (+) | NAFLD (-) | p |
|-------------------------------|-----------|------------|------|
| TG düzeylerine göre (n, %) | | | |
| Düşük | 1 (16,7) | 5 (83,3) | |
| Normal | 79 (42,8) | 105 (57,2) | 0,18 |
| Yüksek | 76 (48,4) | 81 (51,6) | |
| TK düzeylerine göre (n, %) | | | |
| Düşük | 22 (46,8) | 25 (53,2) | |
| Normal | 99 (46,5) | 114 (53,5) | 0,48 |
| Yüksek | 37 (39,4) | 57 (60,6) | |
| LDL-K düzeylerine göre (n, %) | | | |
| Düşük | 30 (52,6) | 27 (47,4) | |
| Normal | 64 (44,8) | 79 (55,2) | 0,34 |
| Yüksek | 65 (41,4) | 92 (58,6) | |

LDL-C: Low-density lipoprotein-cholesterol; NAFLD: Non-alkoholic fatty liver disease; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol

İnsülin direnci saptanan hastalarda (n=172), HDL-K düzeyleri düşük iken trigliserid düzeyleri ve NAFLD sıklığı IR'si olmayanlardan daha yüksekti (p<0,05). İnsülin direnci sıklığı grup 1, 2 ve 3 arasında farklı değildi (p>0,05).

Tartışma

Ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda obez çocuk ve ergenlerde NAFLD sıklığı %23-62 arasında bulunmuştur (5-7). Araştırmamızda obez çocuk ve ergenlerde NAFLD sıklığı dizine benzer şekilde %44,2 oranında bulunmuş ve erkek hastalarda sıklık daha yüksek saptanmıştır. Obezlerde lipolizin artması ile serbest yağ asitleri artmaktadır. Serbest yağ asitleri lipoprotein lipazı inhibe ederek karaciğerde VLDL ve TG yapımının artışına neden olarak hepatostatoza neden olmaktadır (19). Vücut kitle indeksindeki artışın hepatostatozu ve IR'yi arttırdığı bildirilmektedir (8, 20-22). Araştırmamızda NAFLD'si olan hastaların VA, VKİ, BGVA, serum non-HDL-K ve insülin düzeyleri ile HOMA-IR skorlarının daha yüksek olması ve IR'si olanlarda hem TG hem de NAFLD sıklığının daha yüksek olması; NAFLD gelişiminde obezite, hiperlipidemi ve IR'nin rolü olduğuna işaret etmektedir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için diğer bir bağımsız risk etmeni olarak tanımlanan dislipidemi sıklığı obezlerde artmıştır (23). Çocuk ve ergen obez hastalarda dislipidemi sıklığı %43-69 arasında değişmektedir. Bu hastalarda en sık hipertrigliseridemi saptanmaktadır (24-26). Araştırmamızda obez çocuk ve ergenlerde %77,5 oranında dislipidemi olduğu; hipertrigliseridemi ve LDL-K yüksekliğinin en yüksek oranda görülen lipid metabolizması anormalliği olduğu saptanmıştır.

Obez çocuk ve erişkinlerde artan serum TG ve non-HDL düzeylerinin NAFLD sıklığını artırdığı bildirilmiştir (22, 27) Araştırmamızda NAFLD'si olan hastaların non-HDL-K düzeylerinin yüksek olduğu; dizinden farklı olarak TG düzeylerinin farklı olmadığı saptanmıştır. Ancak hastalarımız; TG, TK ve LDL-K düzeyleri açısından hipolipidemik, normolipidemik ve hiperlipidemik olarak ayrıldığında; NAFLD sıklığının bu gruplar arasında farklı olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu ve hipolipidemik gruplarda en az hiperlipidemik gruplar kadar sıklıkta NAFLD saptanması; NAFLD gelişiminde lipid metabolizması değişikliklerinden çok; VKİ artışı, IR ya da başka etmenlerin daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

Araştırmamızda obez hastalarda; LDL-K düzeylerine göre oldukça yüksek oranda (%52,6) hipolipidemi varlığı saptanmıştır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, primer hipolipidemilerin klinik bir bulgusudur. Obez hastalarda karaciğerde VLDL ve TG yapımının artışı ile hepatostatoz gelişirken primer hipolipidemilerde obezite, IR gibi diğer metabolik anormalliklerden bağımsız olarak karaciğerden VLDL-TG sekresyonunun bozulması ile hepatositlerde TG birikir ve NAFLD gelişir (28). LDL-K düzeyleri 50 mg/dL'den düşük olan hastalarımızda hipolipideminin nedeninin; abetalipoproteinemi ve ailesel hipobetal-

poproteinemi gibi primer hipolipidemi hastalıkları olabileceği akla gelmiştir.

Son zamanlarda mutasyonları abetalipoproteinemiye yol açan MTTTP genindeki bazı polimorfizmlerin ve TMS-F6F2 genindeki polimorfizmlerin; serum lipid ve lipoproteinlerindeki düşüklük ile birlikte karaciğerde artmış TG depolanması, artmış NAFLD, NASH ve siroz ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (29, 30).

Hastalarımızda primer hipolipidemilerin NAFLD dışında yukarıda bahsedilen, sistemik, diğer ağır klinik bulguları olmadığına göre; özellikle LDL-K düzeyleri 50 mg/dL'nin altında olan hastalarımızın kliniğin hafif ya da asemptomatik olduğu primer hipolipidemilerin heterozigot taşıyıcısı olabilecekleri ya da dizinde bildirilen ilgili polimorfizmleri taşıyabilecekleri akla gelmektedir. Araştırmamızda hipolipidemisi olan hastalarımıza genetik analiz yapılmamıştır.

Hipolipidemisi olan hastalar polikliniklerde hiperlipidemisi olan hastalar; steatore, ishal, periferik nöropati gibi ağır bulgularla başvurmadığı zaman genel olarak gözden kaçmakta ve ayrıntılı olarak değerlendirilmemektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi ağır ve kronik NAFLD, NASH ve siroz gibi komplikasyonlara yol açabileceğinden hipolipidemik hastalarda NAFLD varlığı araştırılmalıdır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı araştırması hipolipidemisi olan hasta grubumuzda da obez oldukları için yapılmıştır.

Araştırmamızın sınırlılıkları, geriye dönük bir araştırma olması, NAFLD tanısının karaciğer biyopsisi yerine USG ile konulmasıdır. Ayrıca hipolipidemisi olan hastaların etiolojilerinin belirlenmesi için genetik analiz yapılmamıştır.

Sonuç olarak obez çocuk ve ergenlerde NAFLD sıklığı artmıştır. Hipolipidemi, normolipidemik ve hiperlipidemik hastalarda NAFLD sıklığı farklı değildir. Bu bulgu da NAFLD gelişiminde vücut yağ dokusu miktarı ve IR'nin daha önemli rolü olan risk etmenleri olduğuna işaret etmiştir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (tarih: 11.12.2018, karar no: 10) onay alındı.

Hasta Onamı: Geriye dönük bir çalışma olması nedeniyle hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.K.; Tasarım - B.K., İ.H.; Denetleme - B.K., G.K.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.O.K., M.Y., Z.E., G.K.Y.; Analiz ve/veya Yorum - B.K., İ.H.; Literatür Taraması - B.K., İ.H., H.O.K.; Yazıyı Yazan - İ.H., B.K.; Eleştirel İnceleme - B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Our study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Approval was obtained from Eskişehir Osmangazi University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (date: 11.12.2018, decision number: 10).

Informed Consent: As it was a retrospective study, consent was not obtained from the patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.K.; Design - B.K., İ.H.; Supervision - B.K., G.K.Y.; Data Collection and/or Processing - H.O.K., M.Y., Z.E., G.K.Y.; Analysis and/or Interpretation - B.K., İ.H.; Literature Review - B.K., İ.H., H.O.K.; Writing - İ.H., B.K.; Critical Review - B.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Shah J, Okubote T, Alkhoury N. Overview of Updated Practice Guidelines for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2018; 14: 407–14.
- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328–57.
- Feldstein AE, Charatcharoenwithaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538–44.
- Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0140908.
- Gokce S, Atbinici Z, Ayçan Z, Çınar HG, Zorlu P. The relationship between pediatric non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors and increased risk of atherosclerosis in obese children. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 308–15.
- Yıldız I, Erol OB, Toprak S, et al. Role of vitamin D in children with hepatosteatosis. *J Pediatr Gastr Nutr* 2014; 59: 106–11.
- Akcam M, Boyaci A, Pirgon O, Koroglu M, Dundar BN. Importance of the liver ultrasound scores in pubertal obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Imaging* 2013; 37: 504–8.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128: S213–56.
- Iqbal U, Perumpail BJ, John N, et al. Judicious Use of Lipid Lowering Agents in the Management of NAFLD. *Diseases* 2018; 6: 87.
- Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3093–02.
- Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology* 2010; 51: 1979–87.
- Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 161–8.
- Muñoz Torres M, Cano Romera A, Domínguez S, Cano Parra MD, Lobón JA, Escobar Jiménez F. Familial hypobetalipoproteinemia: description of a heterozygous form with important biochemical alterations. [Article in Spanish]. *Rev Clin Esp* 1991; 188: 81–2.
- Wishingrad M, Paaso B, Garcia G. Fatty liver due to heterozygous hypobetalipoproteinemia. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1106–7.
- Hagve TA, Myrseth LE, Schrupf E, et al. Liver steatosis in hypobetalipoproteinemia. A case report. *J Hepatol* 1991; 13: 104–11.
- Virani SS. Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care: opportunities and challenges. *Tex Heart Inst J* 2011; 38: 160–2.
- Willian AN, Collin CJ. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Kliegman RM, St. Geme J, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th Edition volume, 1st Edition. Philadelphia: John F. Kennedy Blvd; 2016.p.691–705.
- Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıncıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the pre-pubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 100–6.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two hits? *Gastroenterology* 1998; 114: 842–5.
- Levenson AE, de Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia. (Updated 2016 Jun 22). In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, editors. *Endotext* [Internet] South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc; 2000.
- Bozic MA, Subbarao G, Molleston JP. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 448–58.
- Zheng R, Du Z, Wang M, Mao Y, Mao W. A longitudinal epidemiological study on the triglyceride and glucose index and the incident nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2018; 17: 262.

23. Dowla S, Aslibekyan S, Goss A, Fontaine K, Ashraf AP. Dyslipidemia is associated with pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 981–7.
24. Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 228–34.
25. Hashemipour M, Soghrati M, Malek Ahmadi M, Soghrati M. Anthropometric indices associated with dyslipidemia in obese children and adolescents: a retrospective study in isfahan. *ARYA Atheroscler* 2011; 7: 31–9.
26. Evia-Viscarra ML, Rodea-Montero ER, Apolinar-Jiménez E, Quintana-Vargas S. Metabolic syndrome and its components among obese (BMI $\geq 95^{\text{th}}$) Mexican adolescents. *Endocr Connect* 2013; 2: 208–15.
27. Steiner G. Hyperinsulinemia and VLDL kinetics. *Adv Exp Med Biol* 1993; 334: 287–94.
28. Castellano G, Garfia C, Gomez-Coronado D, et al. Diffuse fatty liver in familial heterozygous hypobetalipoproteinemia. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 379–82.
29. Hsiao PJ, Lee MY, Wang YT, et al. MTTP-297H polymorphism reduced serum cholesterol but increased risk of non-alcoholic fatty liver disease-a cross-sectional study. *BMC Med Genet* 2015; 16: 93.
30. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles non-alcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506–14.