



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI İLE TAKİPLİ HASTALARIMIZDA PREDİYABET, DİABETES MELLİTUS SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ DURUMLAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem KARPUZ

Antalya, 2019



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI İLE TAKİPLİ HASTALARIMIZDA PREDİYABET, DİABETES MELLİTUS SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ DURUMLAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem KARPUZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmalarımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen değerli tez danışmanım ve bilgi, tecrübe, davranışlarıyla her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ'a,

Klinik bilgi ve becerilerini bizden esirgemeyen kliniğimizin tüm uzman hekimlerine, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, kliniğimizde beraber emek harcadığımız tüm hemşire, sağlık personeli ve çalışanlarına,

En yoğun zamanlarda sonsuz sabır ve sevgi gösteren, destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili aileme

Teşekkür eder ve sevgilerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	viii
Şekiller Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Sınıflama	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Tanı	4
2.1.5. Prediyabet	5
2.1.6. Tip 2 DM Patogenezi	5
2.2. Kronik Hepatitler	8
2.2.1. Kronik Viral Hepatitler	12
2.2.1.1. Kronik viral hepatit B	12
2.2.1.2. Kronik viral hepatit C	14
2.2.2. Otoimmün Hepatit	17
2.2.3. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	17
2.2.4. Alkolik Karaciğer Hastalığı	20
2.3. Siroz	22
2.3.1. Etiyoloji ve Sınıflama	22
2.3.2. Klinik ve Tanı	23
2.3.3. Prognoz	24
2.4. Hepatogenöz Diyabet	26
2.4.1. Patogenez	26
2.4.2. Klinik Önemi	32
2.4.3. Tip 2 DM ve HD	34
3. HASTALAR VE YÖNTEM	36
3.1. İstatistiksel Analiz	36
3.2. Etik Kurul	37

4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	55
7. ÖZET	56
8. ABSTRACT	58
9. KAYNAKLAR	60
10. EKLER	76
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	76



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1.st PG	1. Saat Plazma Glukozu
2.st PG	2. Saat Plazma Glukozu
3.st PG	3. Saat Plazma Glukozu
A1C	Glikozile Hemoglobin A1c (HbA1c)
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ADA	Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
AFP	Alfa Fetöprotein
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
APG	Açlık Plazma Glukozu
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin Trifosfat
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired Fasting Glucose, IFG)
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired Glucose Tolerance, IGT)
BKİ	Beden Kütle İndeksi (Body Mass Index, BMI)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes Mellitus
DPP-4	Dipeptidil Peptidaz-4
EASD	Avrupa Diyabet Çalışma Derneği
EASL	European Association for the Study of Liver
FFA	Serbest Yağ Asidi
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GIP	Gastrik İnhibitör Peptid
GLP-1	Glukagon-Like Peptid-1

GLP-1A	Glukagona Benzer Peptid-1 Reseptör Agonistleri (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists)
GLUT-4	Glukoz Alımını Sağlayan Glukoz Transporter Tip-4
HAİ	Histolojik Aktivite İndeksi
HBsAg	HBV Yüzey Antijeni
HCC	Hepatoselüler Karsinom
HCV	Hepatit C Virüsü
HD	Hepatogenöz Diyabet
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPLC	Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin-6
IR	İnsülin Direnci
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LA	Laktik Asidoz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MELD	Model for End Stage Liver Disease
MODY	Monogenik Diyabet Sendromları
NASH	Nonalkolik Steatohepatit
NAYKH	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)
NFkB	Nuclear Factor Kappa B
NGSP	Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program)
NGT	Normal Glukoz Toleransı
OAD	Oral Antidiyabetik İlaçlar (Oral Antidiabetic Drugs)
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi

PG	Plazma Glukoz
PI-3	Fosfatidilinositol-3
PT	Protrombin Zamanı
SU	Sulfonilüre Grubu İlaçlar
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
UKPDS	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Diabetes mellitus ve diğer glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri	4
2.2. Kronik hepatit sınıflaması ve laboratuvar özellikleri	9
2.3. Karaciğer biyopsisinde histolojik evreleme ve derecelendirme	11
2.4. NAYKH’de etiyolojik faktörler	19
2.5. Sirozun sınıflandırılması	23
2.6. Sirozda Child-Pugh-Turcotte sınıflandırması	24
2.7. HD ve Tip 2 DM özellikleri	35
4.1. Demografik özellikler	38
4.2. Kronik karaciğer hastalığı tipi ve süresi	39
4.3. Siroz tanılı hastaların etiyolojilerine göre dağılımı	39
4.4. Diyabete ilişkin özelliklere göre dağılımlar	40
4.5. HbA1c ve OGTT sonuçlarına göre yeni tanı DM ve prediyabet saptananlar	41
4.6. HbA1c ile tanı koyulan vakaların dağılımı	41
4.7. OGTT sonuçları	41
4.8. Prediyabet dağılımı	42
4.9. OGTT ve HbA1c tablosu	42
4.10. Kronik karaciğer hastalık tipi ile bilinen DM varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi	43
4.11. Kronik karaciğer hastalığı tipi ile yeni tanı DM arasındaki ilişkinin incelenmesi	43

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.12. Kronik karaciğer hastalığı tipi ile prediyabet arasındaki ilişkinin incelenmesi	44
4.13. Siroz etiyojisi ile bilinen DM, yeni tanı DM ve prediyabet arasındaki ilişkilerin incelenmesi	44
4.14. Bilinen DM durumlarına göre HbA1c farklılıklarının incelenmesi	45
4.15. Bilinen DM tanılı hastalarda ilaç kullanımına ilişkin özellikler	45
4.16. Bilinen DM varlığı ile demografik özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi	47
4.17. Yeni tanı DM ve prediyabet varlığı ile aile öyküsü arasındaki ilişkilerin incelenmesi	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İnsülin sinyal ileti yolağı	7
2.2. Kronik HBV enfeksiyonunun seyri	13
2.3. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı klinik spektrumu	18
2.4. Kronik alkol alımına sekonder karaciğer hasarının patogenezi	21
2.5. HCV'nin insülin sinyalizasyon kaskadına etkileri ile ilgili potansiyel mekanizmalar	29
2.6. HD patofizyolojisi	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer karbonhidrat metabolizmasında önemli bir role sahiptir, glikojenogenez ve glikojenoliz ile kan glukoz seviyelerinin dengelenmesinden sorumludur. Pankreastan salgılanan insülinin yaklaşık yarısı karaciğerde metabolize edilmektedir. Hepatik hastalığın varlığında glukozun metabolik homeostazı bozulmaktadır. Sirozlu hastalarda diyabet prevalansı, siroz olmayanlara göre daha yüksektir. Siroz hastalarında %21 - %41 oranında aşikar diyabet görülebilir (1). Karaciğer sirozu ile diabetes mellitus (DM) birbiri ile yakından ilişkilidir: Tip 2 DM, kronik karaciğer hastalığına (steatoz, steatohepatit, siroz) neden olabilir (2,3,4). Bunun yanı sıra kronik karaciğer hastalığı da bozulmuş glukoz toleransına ve DM'a yol açabilir. Siroza sekonder gelişen diyabet 'hepatogenöz diabet (HD)' olarak bilinir (5,6). Siroz bir diabetojenik durum olarak kabul edilmesine rağmen, HD kavramı Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından tanınmamaktadır (7,8,9,10). Sirozda hem fonksiyonel karaciğer dokusunun azalması ile hem de portosistemik şantlar nedeniyle insülinin hepatik klirensi bozulur, hiperinsülinemi ortaya çıkar ve periferik insülin reseptörlerinde down regülasyona neden olur. Tüm bunların katkısıyla oluşan insülin direnci, siroz hastalarındaki glukoz metabolizması bozukluklarında önemli rol oynar (11,12,13,14).

Glukoz metabolizma bozukluğu, karaciğer hastalığının erken evrelerinde postprandiyal hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir. Bu nedenle erken dönemde sadece oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile tespit edilebilen subklinik bir durum olabilir. Karaciğer hastalığı ilerledikçe glukoz intoleransı klinik olarak belirginleşir. Sadece açlık plazma glukozu (APG) ve HbA1c düzeyleri kullanıldığında glukoz metabolizma bozuklukları atlanabilmektedir (15,16).

Karaciğer hastalığı etiyolojisi DM insidansında önemlidir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol, hepatit C virüsü (HCV) ve hemokromatozis gibi etiyolojilere bağlı karaciğer hastalığında DM görülme sıklığı daha fazladır (1,6,7,11).

Siroz hastalarında diyabet varlığı klinik etkileri bakımından oldukça önemlidir. Diyabet, sirozu olan hastalarda kötü prognoz için bağımsız bir faktördür. Spesifik olarak diyabet, asit ve böbrek fonksiyon bozukluğu, hepatik ensefalopati ve bakteriyel enfeksiyonlar dahil olmak üzere sirozun ana komplikasyonlarının ortaya çıkması ile ilişkilidir. Diyabet ayrıca, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda hepatoselüler karsinom (HCC) riskinin artması ile ilişkilidir (17,18,19).

Kronik karaciğer hastalığı olanlarda diyabet tedavisi karmaşık ve zordur. Oral hipoglisemik ajanların çoğu karaciğerden metabolize edilmektedir. HD tanısı konduğunda çoğu hastada ileri derecede karaciğer yetmezliği vardır ve bu hastaların çoğunda malnutrisyon mevcuttur, albümin düzeyleri de genellikle düşüktür. Bu nedenlerle oral hipoglisemik ajanların farmakokinetiğinde değişiklikler olmakta, etkinlikleri değişmektedir ve hepatotoksisite riski de tedaviyi zorlaştırmaktadır. İlerlemiş karaciğer hastalığı hipoglisemiye yatkınlığı arttırabilir, insülin ve insülin sekretogoglarının kullanımı ile daha sık yan etki görülebilir. Laktat metabolizmasında majör rol karaciğere ait olduğundan, klinisyenler arasında metformin kullanımında laktik asidoz riski ile ilgili endişeler mevcut olabilir (20,21).

Biz de kronik karaciğer hastalarındaki glukoz metabolizma bozukluklarını ortaya koymak amacıyla çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Polikliniğinde kronik karaciğer hastalığı tanısı ile takipli hastalarda prediyabet, DM sıklığı ve ilişkili durumların değerlendirilmesini hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diabetes mellitus, pankreastan insülin sekresyonunda ve/veya insülinin etkisindeki defektler sonucu hiperglisemiye yol açan kronik metabolik bir hastalıktır. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlarla ölüme yol açabilir, uzun dönemde ise hiperglisemi kalp, gözler, kan damarları, böbrekler ve sinirleri etkileyen kronik komplikasyonlara neden olarak morbiditeyi artırır (9).

2.1.2. Sınıflama

ADA 2018 raporuna göre diyabet dört ana grupta sınıflandırılabilir (10):

1. Tip 1 diyabet (otoimmün beta-hücre yıkımından kaynaklanır, genellikle mutlak insülin eksikliği mevcuttur),
2. Tip 2 diyabet (beta-hücresinden insülin salgılanmasının progresif olarak azalmasından kaynaklanır, genellikle insülin direnci mevcuttur),
3. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (öncesinde aşikar diyabeti olmayan hastanın gebeliğin ikinci veya üçüncü trimestrında diyabet tanısı almasıdır),
4. Diğer nedenlerden kaynaklanan spesifik tipte diyabetler, örneğin, monogenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve gençlerde görülen erişkin tipi diyabet [MODY] gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi) ve ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (glukokortikoid kullanımı veya organ nakli sonrası gibi).

2.1.3. Epidemiyoloji

Diyabet prevalansı, 1980'den bu yana neredeyse ikiye katlanmış ve yetişkinlerde %4,7'den %8,5'e yükselmiştir. Bu durum, aşırı kilolu veya obez olmak gibi ilişkili risk faktörlerindeki artışı yansıtır. Son on yılda diyabet prevalansı düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkelere daha hızlı artmıştır. Diyabet, 2012 yılında 1,5 milyon ölüme neden olmuştur. Yüksek kan

glukozu, kardiyovasküler ve diğer hastalıkların risklerini artırmak yoluyla ek olarak 2,2 milyon ölüme neden olmuştur. Bu 3,7 milyon ölümün %43'ü 70 yaşından önce gerçekleşmiştir (9).

Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığı %13,7 olarak saptanmıştır. Bilinen diyabet ve yeni diyabet oranları birbirine yakın bulunmuştur (%45 ve %55). TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir (22).

2.1.4. Tanı

Diyabet ve diğer glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri Tablo 2.1'de verilmiştir (23).

Tablo 2.1. Diabetes mellitus ve diğer glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM riski yüksek
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100 - 125 mg/dl	< 100 mg/dl	100 - 125 mg/dl	-
OGTT 2. saat PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140 - 199 mg/dl	140 - 199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c %	≥ 6.5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	5.7 – 6.4 (39 - 47 mmol/mol)

‘Aşikar diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrar edilmeli ve sonuç yine aynı şekilde ise diyabet tanısı konulmalıdır’ (23).

‘Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen APG düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne

değişkenliğinin yüksek, yoğun iş gücü ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte tercih edilmesini artırmaktadır. Son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda, HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiştir' (23).

2.1.5. Prediyabet

'Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan, ancak diyabet tanı kriterlerini karşılamayan durumlar 'Prediyabet' olarak tanımlanır. BGT ve BAG, prediyabet olarak kabul edilmektedir. Her ikisinde de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için risk mevcuttur. İzole BAG için APG 100 - 125 mg/dl ve 2. saat PG < 140 mg/dl, buna karşılık İzole BGT için 2. saat PG 140 - 199 mg/dl ve APG < 100 mg/dl olması gerekmektedir. 'Kombine BAG + BGT' durumunda ise hem APG 100 - 125 mg/dl, hem de 2. saat PG 140 - 199 mg/dl arasındadır' (23) (Bkz. Tablo 2.1).

2.1.6. Tip 2 DM Patogenezi

Tip 2 DM patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı karmaşık bir hastalıktır. Obezite, aşırı kalori alımı ve sedanter yaşam tarzının tip 2 DM gelişmesi için risk taşıdığı bilinmektedir. Besin alındıktan sonra plazmada glukozun yükselmesi pankreastan iki fazlı olarak insülin salgılanmasını sağlar. İnsülin adipoz doku, iskelet kası ve karaciğerde bulunan insülin reseptörlerine bağlanarak, glukozun bu doku ve organlar tarafından alınmasını sağlar. Karaciğerde glukoneogenez ve pankreasta glukagon salgılanması da insülin tarafından etkilenir. Tip 2 DM patogenezinde poligenik yapı, insülin salınımındaki bozukluk ve insüline periferik dokularda direnç gelişmesi etkili olmaktadır (24).

Diyabetin erken aşamalarında insülin direnci mevcut olmasına rağmen glukoz toleransı normal olarak saptanabilir, çünkü bu dönemde pankreas insülin salgısını artırarak durumu kompanse eder. Zaman ilerledikçe pankreas bu durumu sürdüremez hale gelir ve bozulmuş glukoz toleransı ortaya çıkar. Daha ileri

hastalıkta artık insülin sekresyonu da azalmıştır ve açlık glukozu da yükselir, aşikar diyabet kliniği ortaya çıkar (25).

Genetik

Tip 2 DM'nin tek yumurta ikizlerindeki sıklığı %70-90 gibi yüksek orandadır, ebeveynde DM var ise çocuklarda artmış risk söz konusudur (25). Hastalığa zemin hazırlayan genler henüz kesin olarak tanımlanmamış olsa da, bazı sonuçlar dikkat çekmiştir: beta hücrelerinde eksprese edilen potasyum kanalı, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörü, insülin reseptör substrat (IRS) ve kalpain 10'u kodlayan genlerde tip 2 diyabet ile ilişkili genetik polimorfizmler (25).

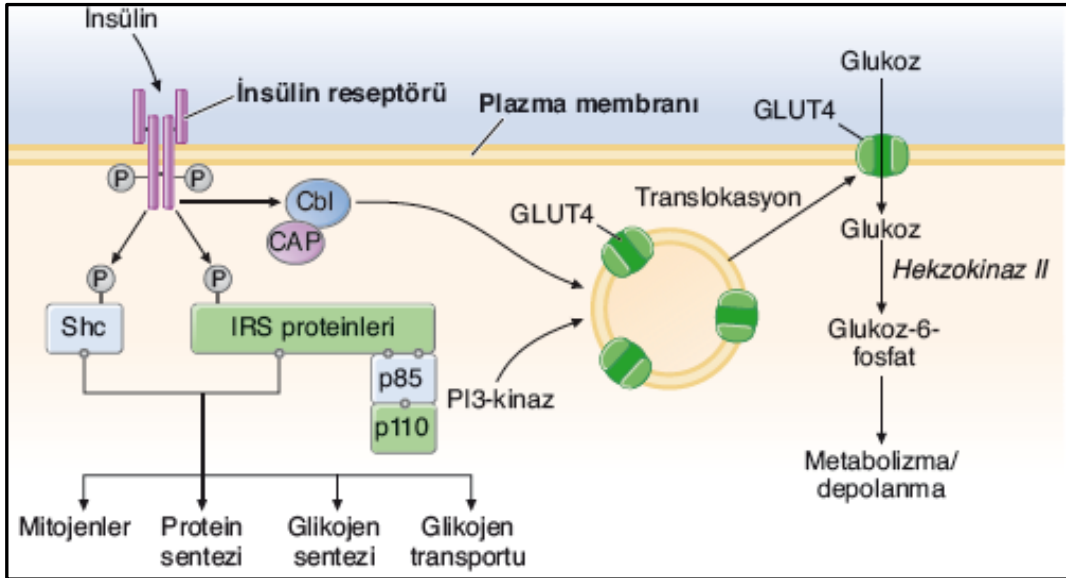
İnsülin Salgılanmasındaki Bozukluklar

Diyabetik hastalarda besin alımı sonrası ve OGTT sonrası insülin cevapları araştırıldığında ilk 10 dakikadaki insülin cevabının (birinci faz insülin cevabı) çok düşük olduğu ve geç dönemde ise yüksek olduğu görülmüştür. Arginin gibi glukoz dışı insülin sekretogoglarına karşı ise normal yanıt saptanmıştır (24). Normalde insülin salınımı pulsatil olup, günde 10-15 kez küçük amplitüdlü ve her yemekten sonra büyük amplitüdlü salınımlar olmaktadır. Diyabetik bireylerde hastalığın ilk dönemlerinde küçük amplitüdlü salınımlar kaybolur ve ana salınımlarda da amplitüd küçülür. Oral yolla glukoz alındığı zaman pankreas Langerhans hücrelerinden salgılanan inkretinler [gastrik inhibitör peptid (GIP) ve glukagon-like peptid-1 (GLP-1)] de insülin salgılanması üzerine etkili olur. GLP-1 insülin salınımını indüklerken glukagoni ise baskılar ve pankreas beta hücrelerini yıkımdan korur (24). DM'de ilerleyen zamanla birlikte adacık beta hücre sayısı azalır. Uzun süredir diyabeti olanların pankreas hücrelerinde amiloid fibriler birikimler saptanmıştır. Bu birikimlerin beta hücre kaybının sebebi olabileceği yönündeki görüşlerin yanında bunların hücre ölümü sonrası olduğu yönünde hipotezler de mevcuttur (25). Metabolik çevre de adacık fonksiyonlarını etkiler. Kronik kan glukoz yüksekliği adacık işlevini bozabilir ve glisemik kontroldeki düzelme genellikle adacık hücre fonksiyonlarında düzelme ile

birliktedir (glukoz toksisitesi). Ayrıca yüksek serbest yağ asitleri de benzer etkiye sahiptir (lipotoksiste) (25).

İnsülin Direnci

Tip 2 DM’de insülin direncinin mekanizması henüz net olarak aydınlatılamamıştır. İskelet kasında insülin reseptör düzeyleri ve tirozin kinaz aktivitesinin azaldığı saptanmıştır, ancak bu durumun hiperinsülinemiye sekonder geliştiği düşünülmektedir. İnsülin ile regüle edilen fosforilasyon/ defosforilasyondaki postreseptör defektlerin insülin direncinde rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 2.1). Örneğin, fosfatidilinositol (PI)-3 sinyalizasyon defekti, glukoz alımını sağlayan glukoz transporter (GLUT)-4’ün plazma zarına translokasyonunun azalmasına neden olur. İskelet miyositleri içinde lipid birikip, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu bozabilir ve insülin ile uyarılan mitokondriyal ATP üretimini azaltabilir. Bunların sonucunda lipid peroksidazlar gibi reaktif oksijen türleri oluşabilir. Bütün insülin sinyal transdüksiyon yolları insülinin etkisine dirençli değildir (Örn; mitojenik-aktive edilen protein kinaz yolağını kullanan hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolü). Hiperinsülinemi, bu yollar aracılığıyla insülin etkisini artırıp ateroskleroz gibi diyabet ilişkili durumları hızlandırma potansiyeline sahiptir (25).



Şekil 2.1. İnsülin sinyal ileti yolağı (25)

Özellikle santral veya visseral tipte obezitenin, tip 2 DM patogenezinin bir parçası olduğu bilinmektedir. Adipositlerden çok sayıda biyolojik ürün sekrete edilmektedir. Obez hastalarda bu ürünlerden kas glukoz kullanımını bozan ve karaciğerden glukoz çıkışını artıranların arttığı, iştah ve enerji kullanımını düzenleyenlerin ise azaldığı saptanmıştır (25).

İnsülin direncinin karaciğerdeki etkisi sonucu, insülin seviyesi yüksek olmasına rağmen glukoneogenezi baskılamada yetersiz kalır. Bu durum açlık hiperglisemisine neden olur. İnsülin direncinin ve obezitenin adipoz dokuya etkisi ile adipositlerden serbest yağ asidi çıkışı artar ve karaciğerde lipid sentezi (VLDL ve TG) artar. Bu durum tip 2 DM'deki displipidemiden (yüksek TG, azalmış HDL ve artmış LDL) sorumludur, hepatosteatoz ve NAYKH'a yol açabilir (25).

2.2. Kronik Hepatitler

Karaciğerdeki inflamasyonun ve nekrozun altı aydan daha uzun süre devam ettiği durumlara verilen genel isimdir, altta yatan neden değişken olabilir. Kronik hepatitler; kronik viral hepatitler, ilaçla indüklenen kronik hepatitler ve otoimmün hepatitleri kapsayan birkaç kategoride toplanmıştır. Wilson hastalığı gibi kalıtsal/metabolik hastalıkları olanlarda ve bazen alkolik karaciğer hasarı olanlarda kronik hepatitlerin klinik ve laboratuvar bulguları gözlenebilir (26,27).

Çoğu vakada tesadüfen tanı konur, genelde çabuk yorulma, halsizlik, kırgınlık gibi nonspesifik hafif şiddette belirtiler vardır. Hastalığın alevlenme dönemlerinde bulantı, sarılık, kaşıntı gibi bulgular görülebilir. Siroza ilerlemedikçe fizik muayene bulguları yok denecek kadar azdır. Sirozda asit, kolay morarma, ödem, bilinç değişiklikleri gibi bulgular saptanabilir (26,27).

Bazı laboratuvar testleri tüm kronik hepatitlerde benzer özelliktedir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) akut dönemde yüksek, kronik dönemde ise normal veya hafif yüksek saptanabilir. Alkolik hepatit haricinde genellikle ALT, AST'den daha yüksek seviyelerdedir. Transaminazlardaki yükseklik ile karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler arasında korelasyon olmamasına rağmen hastanın takibinde ALT ve AST değerleri de izlenmektedir. Alkalen fosfotaz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri de kronik hepatitte hafif yüksek bulunabilir, eğer kolestatik

formda kronik hepatit ise bu iki enzim belirgin yüksek saptanabilir. Kronik hepatitlerde sirozun son dönemine gelinmedikçe albumin, protrombin zamanı (PT) ve bilirubin değerleri genellikle normaldir. Portal hipertansiyona bağlı hipersplenizm gelişmedikçe genellikle hemogram normal seviyelerdedir. Ultrasonografide ise splenomegali ve portal ven çapında hafif genişleme saptanabilir, genellikle erken evre hastalıkta portal hipertansiyonun tipik komplikasyonları görülmez. Karaciğer biyopsisi parankimdeki hepatosellüler nekrozu, portal alanlardaki hücresel infiltrasyonu ve değişik derecedeki fibrozisi gösterdiği için tanıda çok kullanılan değerli bir yöntemdir. Histopatolojik olarak fibrozisin ve inflamasyonun derecesini gösteren skorlama sistemi kullanılmaktadır (26,27).

Kronik hepatitlerin sınıflandırılmasında ne yalnız klinik özellikler ne de karaciğer biyopsisi histolojik özellikleri tek başına yeterlidir; etiyojisine, histolojik aktivite ve derecesine (grade) ve progresyon derecesi veya evresine (stage) göre değerlendirilmektedir.

Sebebine göre sınıflama: Klinik ve serolojik özellikler doğrultusunda hepatit B, C ya da B ve D birlikteliğinin neden olduğu kronik viral hepatit, serolojik testlere dayanan I ve II'yi kapsayan otoimmün hepatit, ilaçla indüklenen kronik hepatit ve bilinmeyen nedenlere bağlı bir grup ya da kriptojenik kronik hepatit olarak sınıflandırılır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Kronik hepatit sınıflaması ve laboratuvar özellikleri (27)

Hepatitin Tipi	Tanısal Testler
Kronik hepatit B	HBsAg, IgG anti-HBc, HBeAg, HBV DNA
Kronik hepatit C	Anti-HCV, HCV RNA
Kronik hepatit D	Anti-HDV, HDV RNA, HBsAg, IgG anti-HBc
Otoimmün hepatit	ANA, anti-LKM1, Hiperglobulinemi
İlaçla indüklenen	-
Kriptojenik	Hepsi negatif

Dereceye göre sınıflama: Nekroinflamatuvar aktivitenin histolojik olarak değerlendirilmesi grade olarak ifade edilir. Grade'in belirlenmesinde önemli histopatolojik bulgular; periportal nekrozun derecesi ve periportal hepatositlerin 'limiting plate - sınırlandırıcı tabaka'nın inflamatuvar hücrelerce tahrip edilmesi (piece meal nekroz veya interface hepatit olarak da adlandırılır); köprüleşme nekrozu olarak adlandırılan ve damarsal yapılar arasında portoportal veya portal traktüs ile santral ven arasında bağlantılar, köprüler kuran konfluent nekrozlar; hepatosit dejenerasyonu ve lobülle birlikte fokal nekroz ve portal inflamasyonun derecesidir. Bu histolojik özellikleri hesaba katan birkaç skorelama sistemi geliştirilmiştir, en sık kullanılanlar histolojik aktivite indeksi (HAİ) ve METAVİR skorudur (Tablo 2.3). Bu bulgular doğrultusunda kronik hepatitler; hafif, orta ve ağır şiddetli olarak derecelendirilmektedir (26,27).

Evreye göre sınıflama: Evre hastalığın progresyon düzeyini yansıtır ve fibrozis derecesine göre yapılır. Fibrozis parankimal nodülleri saran fibröz septa halini alacak kadar yaygınsa ve karaciğer lobülünün normal mimarisini bozuyorsa bu histopatolojik lezyon siroz olarak tanımlanır. Evreleme, fibrozisin derecesine göre numerik skala ile 0 - 6 (HAİ) veya 0 - 4 (METAVİR) ile yapılır (27) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Karaciğer biyopsisinde histolojik evreleme ve derecelendirme (27)

			Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ)		METAVİR	
Histolojik Özellik			Şiddeti	Skor	Şiddeti	Skor
Picmeal nekroz (PN) ve/veya köprüleşme nekrozunu (KN) içeren periportal nekroz			Yok	0	Yok	0
			Hafif	1	Hafif	1
			Hafif/Orta	2	Orta	2
			Orta	3	Şiddetli	3
			Şiddetli	4		
					Köprüleşme nekrozu	Evet Hayır
İntralobuler nekroz	Konfluen	Yok	0	Yok ya da hafif Orta Şiddetli	0 1 2	
		Fokal	1			
		Zone 3 biraz	2			
		Zone 3 çoğu	3			
		Zone 3+ KN az	4			
		Zone 3+ KN çoklu	5			
		Panasiner/multiasiner	6			
	Fokal	Yok	0			
		≤1 odak/10x alan	1			
		2-4 odak/10x alan	2			
		5-10 odak/10x alan	3			
		>10 odak/10x alan	4			
Portal inflamasyon		Yok	0		A0-A3	
		Hafif	1			
		Orta	3			
		Orta/belirgin	3			
		Belirgin	4			
		Toplam	0-18			
Fibrozis (evre)						
Yok			0	F0		
Portal fibrozis - birazı			1	F1		
Portal fibrozis - çoğu			2	F1		
Köprüleşme nekrozu - az			3	F2		
Köprüleşme nekrozu - çok			4	F3		
İnkomplet siroz			5	F4		
Siroz			6	F4		
Toplam				6	4	

2.2.1. Kronik Viral Hepatitler

2.2.1.1. Kronik viral hepatit B

HBV hepadnaviridae ailesinden zarflı çift iplikçikli DNA virüsüdür ve HBV yüzey antijeni (HBsAg) majör zarf proteinidir. 9 genotip tanımlanmış olup, ülkemizde en sık genotip D görülmektedir (28).

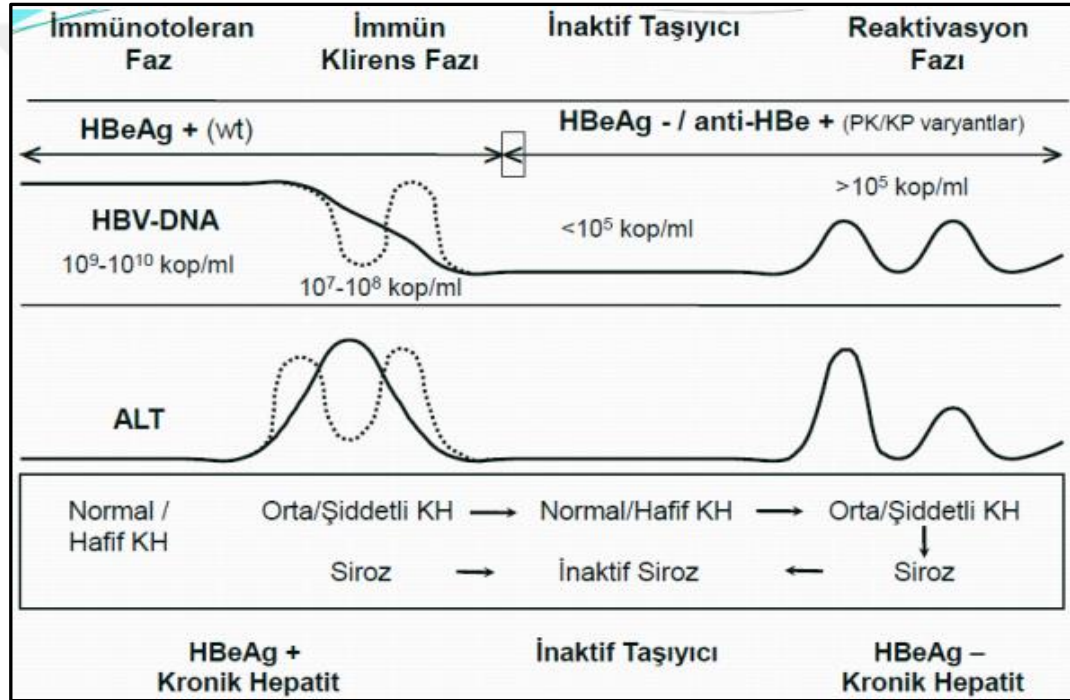
Dünya çapında 2 milyar insan geçirilmiş ya da aktif HBV enfeksiyonu kanıtlarını taşımaktadır ve 240 milyon HBsAg kronik taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Genel olarak HBV, HCC vakalarının yaklaşık %45'inden ve sirozun %30'undan sorumludur. Kronik viral hepatit B komplikasyonlarına bağlı her yıl yaklaşık 650 bin insan ölmektedir (29).

HBV insandan insana, enfekte kan ve tükürük, vajinal, seminal sıvılar dahil olmak üzere çeşitli vücut sıvılarının perkütan veya mukozal maruziyeti ile yayılmaktadır. HBV'nin cinsel yolla bulaşması, özellikle erkeklerle ve çoklu seks partnerleri olan heteroseksüel kişilerle ya da seks işçileriyle temas halinde olan aşılanmamış erkeklerde ortaya çıkabilir. Bunun dışında tıbbi, cerrahi ve dental prosedürler sırasında bir miktar kan veya sıvının yanlışlıkla inokülasyonundan da bulaş olabilir. Enfekte olmuş kanla kirlenmiş traş malzemeleri, yetersiz sterilize edilmiş şırınga ve iğnelerin kullanımı; intravenöz ve perkütan ilaç kullanımı; dövme ve akupunktur yoluyla da bulaşabilir (29).

HBV enfeksiyonu akut veya kronik olabilir ve asemptomatik enfeksiyöz hafif hastalıktan ciddi veya fulminan hepatite kadar değişebilir. Akut hepatit B, genellikle akut inflamasyon ve hepatoselüler nekroz ile kendini gösteren ve genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır, fatalite oranı %0,5-1'dir. Kronik hepatit B enfeksiyonu, karaciğerde hepatoselüler hasar ve inflamasyon olan, aktif viral replikasyon olan veya olmayan, persistan HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır (29).

Akut HBV enfeksiyonunun kronik hepatit B'ye ilerleme oranı, immün yetmezliği olmayanlarda, hastanın yaşına göre değişir. Perinatal dönemde geçirilen enfeksiyon için bu oran yaklaşık %90 iken (30), 1-5 yaş arasındaki enfeksiyonlar için %20-50 (31,32) ve erişkinlerde %5'ten azdır (33).

Kronik HBV enfeksiyonu, HBsAg pozitifliğinin altı aydan uzun süreli devam etmesi şeklinde tanımlanabilir ve doğal seyri, virüs replikasyonu ve konak immün yanıtı arasındaki etkileşimle belirlenir. Genellikle iki fazdan oluşur; aktif karaciğer hastalığı olan erken bir replikatif faz (immün-aktif) ve karaciğer hastalığının remisyonu ile birlikte geç veya düşük replikatif bir faz (inaktif kronik HBV) (34). Kronik hepatitin fazlarında serolojik ve laboratuvar özellikleri Şekil 2.2’de verilmiştir (35). Kronik HBV enfeksiyonunun sekelleri, inaktif taşıyıcı durumdan sirozun gelişmesine, hepatik dekompanseasyona, HCC’ye, ekstrahepatik bulgulara ve ölüme kadar değişir. Prognoz kliniğe göre değişmektedir (34).



Şekil 2.2. Kronik HBV enfeksiyonunun seyri (35)

Tedavi

Kronik hepatit B tedavisinde Türkiye’de onayı bulunan ilaçlar şunlardır; pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir (28). Bu ilaçların etkinlikleri ile ilgili birebir karşılaştırmalı randomize kontrollü olmasa da, HBsAg(+) naif hastalarda 1 yıllık tedavi sonrası virolojik cevap (HBV DNA’da negatifleşme) pegile interferon alfa, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir için sırası ile %25, %40-44, %21, %67, %60 ve %76

oranlarında saptanmıştır. Bir yıl kullanım sonrası HBsAg kaybı oranları pegile interferon ile %3, lamivudin kullananlarda %1, adefovir ve telbuvudin kullananlarda %0, entekavir kullananlarda %2, tenofovir tedavisi alanlarda %3,2 olarak bildirilmiştir (36).

Tedavi endikasyonu HBeAg negatif ve pozitif hastalarda aynıdır ve 3 temele dayanmaktadır: serum HBV DNA düzeyi, serum ALT düzeyi ve karaciğer hastalığının şiddeti. İlaç seçimi hastanın özellikleri ve isteğine göre yapılmalıdır. Günümüzde interferon subkutan kullanılması ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir (37,38).

2.2.1.2. Kronik viral hepatit C

HCV flaviviridae ailesinden dışta lipid zar taşıyan bir RNA virüsüdür. Genom yapısı oldukça değişken olup, çoklu genotipler ve subgenotipler gösterilmiştir. Tedavi süresi ve önerilen ilaçlar genotipe göre değişir. Altı genotipi tanımlanmış olup ülkemizde en sık görülen genotip 1 olguların %90'ından sorumludur. Maalesef genotip 1 doğal gidişi daha kötü olan ve tedaviye cevabı daha düşük olan tiptir (26,27).

Dünya çapında 185 milyondan fazla insan HCV ile enfektedir ve her yıl bunların 350 bini ölmektedir. Virüsle enfekte kişilerin çoğu bu durumun farkında değildir. Kronik HCV vakalarının üçte birinde karaciğer sirozu veya HCC gelişmesi beklenir (39). Bulaş yolları enfekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, organ nakli ve intravenöz ilaç kullanımı şeklinde olabilir. 1980'den önce kan transfüzyonu esnasında HCV taranmadığı için bulaş riski daha yüksekti. Günümüzde kan transfüzyonu ilişkili bulaş yok denebilecek kadar azalmıştır. Sağlık personelinde kontamine aletlerin yetersiz sterilizasyonuna bağlı, kontamine iğnenin kazara batması sonucu nazokomiyal bulaş olabilmektedir. Anti-HCV pozitif annelerden doğan bebeklerde %0,7-4,4 oranında perinatal bulaş bildirilmiştir. Cinsel yolla ve ev içi bulaş oldukça nadirdir (26).

HCV enfeksiyonu sıklıkla asemptomatik olduğu için, HCV ile enfekte olma olasılığı yüksek hastaların taranması, enfekte bireylerin saptanması ve tedavisi için önemli bir adımdır.

Taranması önerilen riskli gruplar (28);

- İv ilaç ve madde kullanımı
- İv olmayan madde bağımlıları
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar (Eşcinsel erkekler, çoklu partneri olanlar, seks işçileri)
- Hemodiyaliz hastaları
- Meslek grupları (sağlık çalışanları, berberler, beden işçileri, kuaförler, güzellik merkezleri çalışanları vb.)
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları
- Dövme, piercing, toplu sünnet olanlar, güvenli olmayan şartlarda manikür pedikür yaptıranlar,
- Ortak kişisel hijyenik eşya kullanım öyküsü olanlar
- Diş tedavisi ve tıbbi girişim öyküsü olanlar
- Aile içi temas riski olanlar
- Organ nakli olan hastalar
- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü alanlar
- Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş vb.)
- Koenfeksiyon varlığı (HBV, HIV)
- İmmünsüpresif kişiler ve kemoterapi alan hastalar
- Açıklanamayan karaciğer hastalığı ve açıklanamayan ALT yüksekliği olanlar

Anti HCV: Tarama testidir. Virüs alındıktan sonraki ilk 3-4 hafta süresince ve immün sistemi baskılanmış olanlarda negatif bulunabilir. Bu nedenle belli hasta gruplarında HCV enfeksiyonunu göstermek için HCV-RNA testinin yapılması gerekebilir. Spontan olarak veya tedaviye bağlı viral klirens gerçekleştikten sonra da anti-HCV pozitifliği devam eder (28).

HCV-RNA: Genellikle virüs alındıktan sonra 1-2 hafta içinde saptanabilir. Kalitatif RNA testleri viremiyi gösterip tanı koydurabilir ancak tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde kantitatif olarak ölçülmelidir (28).

Viral genotip testleri: Tedavi süresini ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip ve subtip tayini yapılmalıdır (28).

En az altı aydır anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği olan kişilerde kronik viral hepatit C tanısı konulur. Akut HCV sonrası kronik enfeksiyon riski yüksektir. Popülasyona ve enfeksiyon kaynağına bağlı olarak değişmekle beraber, enfeksiyon ve serokonversiyonu takiben HCV RNA pozitifliğinin devam etmesi %50-85 oranında bildirilmiştir. Kronik olarak enfekte olmuş kişilerin yaklaşık %5 ila 30'u, 20- 30 yıllık bir sürede siroz geliştirir (40).

Kronik hepatit C'nin neden olduğu ve otoimmünite ile ilişkili olduğu düşünülen ekstrahepatik klinik tablolarla da sık karşılaşılmaktadır, bunlar (26,40);

- Esansiyel mikst kriyoglonulinemi
- Lenfoma
- Otoantikör pozitifliği
- Liken planus
- Membranoproliferatif glomerülonefrit tip 1
- Porfiriya kutanea tarda
- Diabetes mellitus

Kronik viral hepatit C tedavisinde uzun süredir pegile interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu 6-12 ay süre ile kullanılmaktaydı. Bu tedavi kontrolsüz depresyon, psikoz, gebelik, dekompanse karaciğer hastalığı ve ciddi komorbiditesi olanlarda kontrendikedir. Ayrıca tedavi oranı subtiplere göre değişmekle birlikte istenilen düzeyde değildi ve nüks oranı da yüksekti. Son yıllarda geliştirilen oral direkt etkili antiviral ajanlarla kombine 2-3 aylık tedavi sonrası başarı oranları belirgin şekilde artmıştır.

Ülkemizde onaylanan ve geri ödeme alan kombinasyonlar şunlardır;

- Sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni)
- Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + dasabuvir (Viekirax + Exviera)

2.2.2. Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit, hepatosit spesifik otoantijenlere tolerans kaybının neden olduğu kronik bir karaciğer hastalığıdır. Kadınlarda daha sık görülmesi, artmış aminotransferaz düzeyleri, otoantikörler, artmış γ -globulin veya IgG seviyeleri ve biyopside interface hepatiti ile karakterizedir. Nedeni tam olarak tanımlanmamıştır ancak immünojenik duyarlılık ve çevresel tetikleyiciler nedeni ile gelişen hepatositlere karşı immünolojik saldırı sonucu olduğu düşünülmektedir. Nadiren akut karaciğer yetmezliğine yol açabilir, daha sıklıkla yavaş seyirli bir kronik karaciğer hastalığı olarak ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen hastalarda değişken oranlarda siroza ilerler (41,42).

Tanı, karakteristik serolojik ve histolojik bulgulara ve kronik karaciğer hastalığının diğer formlarının dışlanmasına dayanır. Tipik bulguları ve noninvaziv testlerde spesifik sonuçları olan hastalarda karaciğer biyopsisi her zaman gerekli olmayabilir. Klinik ve laboratuvar bulguları ile otoimmün hepatit ön tanısı düşünülen erişkinlerde, serum antinükleer antikörleri (ANA), anti-düz kas antikörleri (ASMA), anti-mitokondriyal antikörler (AMA), anti-karaciğer/böbrek mikrozomal-1 antikörleri (anti-LKM-1), serum protein elektroforezi ya da kantitatif immünoglobulin düzeyleri araştırılmalıdır. ASMA-negatif olanlarda, anti-çözünür karaciğer/karaciğer-pankreas antijeni (anti-SLA/LP) ve anti-aktin antikörleri (AAA) da test edilebilir (42).

İmmüno-serolojik göstergelere göre otoimmün hepatitin 3 tipi tanımlanmıştır, %85 oranla en sık görüleni Tip 1'dir. Tedavide kortikosteroidler monoterapi olarak veya azatioprin ile kombinasyon rejimi halinde kullanılırlar, remisyon sağlanan hastalarda uzun süreli sonuçlar oldukça iyidir (43).

2.2.3. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

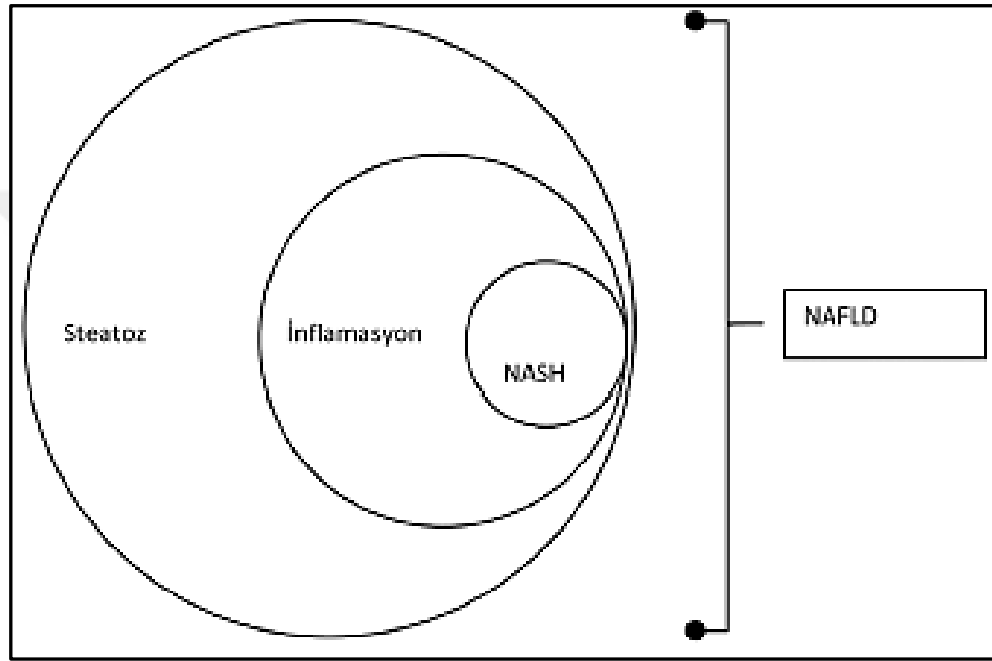
Alkol dışı sebeplerle ortaya çıkan karaciğer yağlanmalarını tanımlar ve kendi içerisinde bazı alt grupları mevcuttur (44);

Steatoz (Nonalkolik karaciğer yağlanması): Karaciğerde yağlanmanın olduğu, fakat iltihabi infiltrasyonun eşlik etmediği durumdur.

Nonalkolik steatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanmaya ek olarak alkolik karaciğer hastalığında da görülen bazı histopatolojik bulgular eşlik eder,

bunlar hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve bazı olgularda Mallory cisimcikleri, megamitokondria, fibrozis gibi bulgulardır.

Karaciğer yağlanması bir klinik spektrum olarak düşünölmeli ve yukarıdaki tanımlamaların dışında kalan, NASH ve basit yağlanma arasında değışen histopatolojik bulguları olan karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalıdır (Şekil 2.3) (44).



Şekil 2.3. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı klinik spektrumu

NAYKH siroza ilerleyebilir ve kriptojenik sirozun önemli bir nedeni olabilir. Tüm dünyada görölen bir hastalıktır ve batı endüstrisine sahip ölkelerde en sık görölen karaciğer hastalığı olduğu bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki prevalansı çalışmalarda %10-46 arasında rapor edilmiştir, çoğu biyopsi temelli çalışmada ise sıklığını %3-5 olarak bildirilmiştir (45). Kadınlarda erkeklerden daha sık olarak görölür ve yaşamın 5-6. dekadlarında daha sıktır. Obezite, DM, hiperlipidemi, hiperglisemi ile ilişkilidir (Tablo 2.4) (46).

Tablo 2.4. NAYKH’de etiyolojik faktörler

A. Metabolik faktörler	C. İlaçlar
• Obezite • Diabetes Mellitus ve hiperglisemi • Hiperlipidemi • Hızlı kilo kaybı • Akut açlık • İntravenöz glukoz tedavisi • Total parenteral nutrisyon	• Glukokortikoidler • Sentetik östrojenler • Amiodaron • Kumadin • Tamoksifen • Valproik asit • Tetrasiklin • Methotrexate • Salisilik asit • Vitamin A
B. Cerrahi girişimler	D. Diğer faktörler
• Jejunal bypass • Morbid obezite tedavisinde uygulanan gastrik plasti, biliopankreatik diversiyon, geniş ince barsak rezeksiyonu	• Bakteriyel aşırı çoğalmanın geliştiği jejunal divertikülozis • Parsiyel lipodistrofi • Abetalipoproteinemi • Weber Christian hastalığı

NAYKH’nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. En yaygın olarak desteklenen teori ‘two hits’ olarak adlandırılan modeldir. İnsülin direnci, hepatik steatoza ve belki de steatohepatite yol açan temel mekanizma olarak gösterilir (birinci darbe). Steatohepatitin nekroinflamatuvar bileşenini göstermek için ikinci darbe veya ek oksidatif hasarın gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hepatik demir, leptin, antioksidan eksiklikleri ve bağırsak bakterileri, potansiyel oksidatif stresörler olarak öne sürülmüştür (45).

Genellikle asemptomatiktir, fizik muayenede obezite ve insülin direnci bulguları dışında spesifik bir bulguya rastlanmaz. Rutin karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal olabilir. En sık rastlanan laboratuvar anormalliği 1-3 katı kadar yükselmiş ALT ve AST düzeyidir. AST/ALT oranı sirotik evredekiler dışında 1’den küçüktür (ALT>AST) ve bu bulgu AST’nin daha fazla arttığı alkolik karaciğer hastalığından ayırıcıdır. GGT ve ALP normal veya hafif yüksek olabilir, bilirubin, albumin, globulin düzeyleri ve PT siroz gelişen olguların dışında normal sınırlardadır. Spesifik bir semptom veya laboratuvar bulgusu olmadığından ultrasonografik olarak hepatik steatozun gösterilmesi tanıda önemlidir (44).

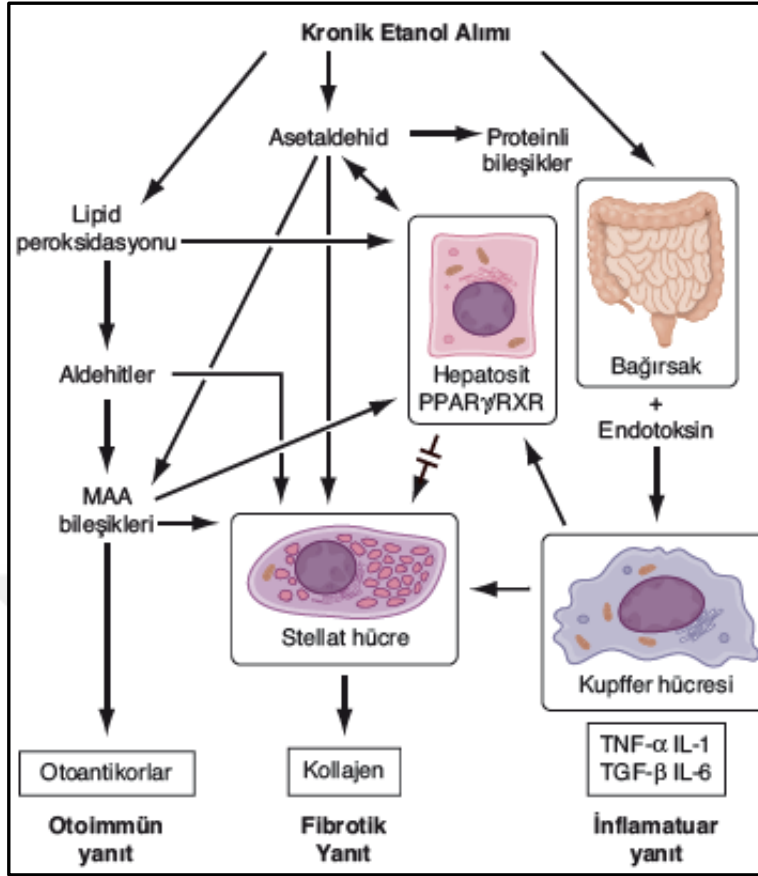
NAYKH'nin tanısı için şu 3 kriter gereklidir;

- 1) Öyküde günlük alkol alımının olmaması (< 20 g kadınlar için ve < 30 g erkekler için),
- 2) Görüntüleme veya histolojisi ile hepatik steatoz varlığı,
- 3) Diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması (47).

2.2.4. Alkolik Karaciğer Hastalığı

Aşırı alkol tüketimi, alkolik yağlı karaciğer hastalığı (steatohepatit olsun veya olmasın), alkolik hepatit ve siroz gibi bir dizi hepatik hastalıkla ilişkilidir. Günümüzde alkolik karaciğer hastalığının görülme sıklığı artmaya devam etmektedir. Alkole bağlı asemptomatik steatohepatit "alkolik hepatit" olarak adlandırılabilirken, terim tipik olarak semptomatik hepatitin akut başlangıcını tanımlamak için kullanılır (48,49).

Alkolün direkt bir hepatotoksik ajan olduğu bilinmesine rağmen alkoliklerin %10-20'si alkolik hepatit geliştirmektedir; bu paradoksun açıklaması net olmamakla birlikte cinsiyet, heredite ve immünite gibi etkenlerin etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir. Alkol alımının miktarı ve süresi en önemli risk faktörüdür (50). Kişide alkolik hepatite neden olabilecek alkol miktarı bilinmemektedir, ancak hastaların çoğunluğu 20 yıl ve üzerinde ağır alkol kullanımı (günde 100 g'dan fazla) özgeçmişine sahiptir (51,52,53). Patogenezi net bilinmemekle birlikte, kronik alkol alımına sekonder karaciğer hasarının nasıl başladığı ile ilgili en yaygın kabul edilen görüş; toksik protein-aldehid bileşikleri, endotoksinler, oksidatif stres, immünolojik aktivite ve pro-inflamatuvar sitokin salınımını sonucu gerçekleştiği şeklindedir (Şekil 2.4). İntestinal ve hepatik hücrelerin karmaşık etkileşimi sonucu, TNF- α ve bağırsak kaynaklı endotoksemi hepatosit apoptozu ve nekrozunu kolaylaştırır. Stellat hücrelerin aktive olarak kollagen sentezini başlatması fibrozis yolunda anahtar olaydır (50).



Şekil 2.4. Kronik alkol alımına sekonder karaciğer hasarının patogenezi (50)

Klinik bulgular genellikle siliktir ve çoğunlukla tesadüfen saptanır. Hepatomegali bazen tek fizik muayene bulgusu olabilir. Hastalar bazen sağ üst kadranda rahatsızlık hissi, bulantı, sarılık ile başvurabilir, muayenede hassas hepatomegali ve ultrasonografide yağlı karaciğer saptanabilir (54). Laboratuvar bulguları tanısal değildir, daha çok hastaların alkol kullanımına devam edip etmediği konusunda yol göstericidir. AST/ALT oranının 2'nin üstünde olması ve GGT yüksekliği alkolik karaciğer hastalığını akla getirmelidir ve bu oranın 3'ün üstünde olması daha sensitiftir. Ayırıcı tanıda benzer bulguya yol açan nonalkolik steatohepatit, Wilson hastalığı, asetaminofen zehirlenmesi, iskemik hepatit de unutulmamalıdır. AST düzeyinin 500'ün üzerinde ya da ALT düzeyinin 200'ün üzerinde olması tanıyı alkolik karaciğer hastalığından uzaklaştırır (55). Karaciğerdeki hasarın patolojik evresi prognoz hakkında fikir verir. Hem tanıyı doğrulamak hem de potansiyel reverzibilitesini saptamak ve terapötik kararlarda yardımcı olması için mümkün olan vakalarda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

2.3. Siroz

Siroz, hepatik mimarının distorsiyonu ve rejeneratif nodüllerin oluşumu ile karakterize ilerleyici hepatik fibrozisin geç evresini temsil eder. Genellikle sirozun ileri evrelerinin geri dönüşümsüz olduğu düşünülür ve tek tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonu olabilir. Bununla birlikte, bazı etiyolojik durumlarda (örneğin kronik viral hepatit C ve alkolik karaciğer hastalığı) altta yatan nedenin tedavi edilmesinin ardından erken evre sirozda reverzibilite gösterilmiştir (56).

2.3.1. Etiyoloji ve Sınıflandırma

Hepatik fibrozis, nodülasyon ve lobül harabiyeti sonucu hepatosellüler kitlede azalmaya, hepatik fonksiyonda azalmaya ve kan akımındaki değişikliklere neden olur. Biyopsi skorlamalarında genel olarak köprüleşme fibrozisiyle birlikte nodüleriteyi içeren ileri fibrozis evre 3, siroz ise evre 4 olarak tanımlanmaktadır. Karaciğerdeki patolojik değişiklikler sonucu sirozun klinik bulguları ortaya çıkar ve karaciğer hastalığının şiddetini yansıtır. Klinisyenler karaciğer fonksiyonlarının düzeyine ve komplikasyonların gelişip gelişmemesine göre kompanse ve dekompanse karaciğer sirozu olarak sınıflandırır. Portal hipertansiyon dekompanse sirozun önemli bir komplikasyonudur ve asit gelişimi, varis kanaması gibi morbiditeyi arttıran sonuçlar doğurur (57).

Sirozda, coğrafi olarak değişiklik göstermekle birlikte, alkolizm, kronik viral hepatit C ve NAYKH batı ülkelerinde en yaygın nedendir. Asya-Pasifik bölgesinde ise kronik viral hepatit B karaciğer sirozunun başlıca sebebidir. Bunların dışında daha nadir olarak görülen diğer birçok neden mevcuttur; hemokromatozis ve Wilson hastalığı, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatit gibi. Etiyolojisi saptanamayan bazı olgular ise idiyopatik veya kriptojenik siroz olarak kabul edilmektedir (58).

Sirozun sınıflandırılmasında günümüzde en çok etiyolojik neden ve klinik evreye göre sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Sirozun sınıflandırılması

Klinik evre	Etiyolojik	
• Kompanse • Dekompanse	• Kronik viral hepatitler - Hepatit B - Hepatit C • Alkolik • Non–alkolik steatohepatit • Otoimmün hepatit • Kardiyak siroz • Biliyer hastalıklar - Primer biliyer siroz - Primer sklerozan kolanjit - Otoimmün kolanjiopati	• Kriptojenik • İlaçlar ve toksinler • Hepatik ven obstrüksiyonu • Metabolik bozukluklar - Hemakromatozis - Wilson Hastalığı - Galaktozemi - α-1 antitripsin eksikliği

2.3.2. Klinik ve Tanı

Sirozun klinik belirtileri nonspesifik belirtileri (örneğin anoreksiya, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk) veya hepatik dekompanseasyonun semptomlarını (sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal kanama bulguları, asit, abdominal distansiyon, hepatik ensefalopatiye bağlı konfüzyon) içerebilir. Fizik muayene bulguları arasında sarılık, spider anjiyoma, jinekomasti, asit, splenomegali, palmar eritem, dijital clubbing ve asteriks sayılabilir. Laboratuvar anormallikleri artmış serum bilirubin, anormal ALT-AST, yüksek ALP-GGT, uzamış PT, hiponatremi ve trombositopeni şeklinde sayılabilir (56).

Sirozdan şüphelenilen olgularda tipik abdominal görüntüleme bulguları olmakla birlikte tek başına görüntüleme teknikleri siroz tanısı konmasında yeterince spesifik değildir. Bunların klinik ve fizik muayene ile birlikte bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekir. Abdominal görüntüleme ile karaciğer görüntülemesine ek olarak, hepatoselüler karsinom, asit, splenomegali ve hepatik veya portal ven trombozu gibi sirozun varlığını gösteren ekstrahepatik bulgular da saptanabilir. Genellikle ilk başvuru yöntemi ultrasonografidir; ucuz olması, kontrast veya radyasyon maruziyeti olmaması ve karaciğer damarları hakkında da ek bilgi vermesi nedeniyle avantajlıdır (56).

Karaciğer biyopsisinde inflamasyonu gösteren histolojik aktivite ve fibrozis hem tedavi kararında, hem de tedaviye yanıtı göstermede önemli olmasına rağmen invaziv bir prosedür olması nedeni ile bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Karaciğer biyopsisindeki fibrozis ve inflamasyonun tanımlanmasında skorlama sistemleri

kullanılmaktadır (Bkz. Tablo 2.3). Siroz tanısını kesin olarak doğrulamak için karaciğer biyopsisi gereklidir. Ancak klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler sirozun varlığını kuvvetle destekliyorsa ve biyopsi sonucunun hastaya yaklaşımı değiştirmesi öngörülüyorsa ise yapılmasına gerek yoktur (56).

2.3.3. Prognoz

Prognoz altta yatan etiyoloji ve tedavisine bağlıdır. Yıllık dekompanseasyon oranları HCV için %4, HBV için %10 ve HCC insidansı yılda %2-7 arasındadır. Alkole bağlı hastalıkta kullanmaya devam edilmesi durumunda dekompanseasyon daha hızlıdır. Dekompanseasyon gerçekleştiğinde, nakilsiz mortalite 5 yıl içinde %85'tir (59).

Sirozlu hastaların prognozunu tahmin edebilen sınıflandırma sistemleri arasında, basitliği ve oldukça iyi prediktif değeri nedeniyle, Child-Pugh-Turcotte (CPT) sınıflandırması yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2.6). CPT sınıf A, B ve C sirozu olan hastalar için 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100, %80 ve %45'dir (60,61).

Tablo 2.6. Sirozda Child-Pugh-Turcotte sınıflandırması

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Medikal tedavi ile kontrol altında	Kontrol altında değil
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Bilirubin	<2	2-3	>3
Albümin	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PT uzaması (INR)	1-4 sn (<1,7)	4-6 sn (1,7-2,2)	>6sn (>2,2)
Child A: 5-6		Child B: 7-9	Child C: 10-15

Model for End Stage Liver Disease (MELD) skorlaması kısa süreli mortalite konusunda daha doğru bir tahmin sağlamak için yakın zamanda geliştirilmiştir ve sirotik hastaların 3 aylık sağkalımını nedenine bakmaksızın en iyi şekilde öngörmektedir. Karaciğer nakil sırasında bekleyen hastalarda özellikle önemlidir, hepatorenal yetmezliği olanlar gibi karaciğer nakli olmadan ölme olasılığı en yüksek olan hastalara öncelik verir. ABD'de MELD, nakil sonrası sonuçlarda

değişiklik olmadan bekleme listesinde mortaliteyi azaltmıştır. Model kreatinin, bilirubin ve uluslararası normalize orana (INR) dayanır, ancak asit gibi portal hipertansiyonun özelliklerini içermez (62,63).

Başlıca siroz komplikasyonları şöyle sıralanabilir;

- Varis kanaması
- Asit
- Hepatorenal sendrom
- Hepatik ensefalopati
- Spontan bakteriyel peritonit
- Hepatopulmoner sendrom
- Portopulmoner sendrom
- Malnutrisyon
- Hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar
- Koagülasyon bozuklukları
- Hepatosellüler karsinom

Hepatosellüler Karsinom

HCC, dünya çapında en sık görülen solid organ tümörlerinden biridir ve siroz önemli bir risk faktörüdür. Patogenezinde, küçük hücreli displazili rejeneratif nodüllerin invazif hepatosellüler karsinomaya kadar ilerlemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (64,65).

Hepatosellüler kanser için risk faktörleri (64,65):

- Siroz
- Dekompanse siroz
- Viral hepatit B ve C
- Nonalkolik steatohepatit
- Tip 2 diyabet
- Aflatoksin maruziyeti
- Birden fazla virüs ile koenfeksiyon; HBV, HCV ve HIV (risk 2-6 kat)
- İleri yaş
- Erkek cinsiyet

HCC taraması, sirozlu hastaların takip edilmesindeki en önemli basamaklardan biridir. AASLD ve EASL sirozlu hastalarda ultrasonografi, trifazik BT veya gadolinyumlu MRI ile görüntüleme kullanarak HCC için yılda en az bir tarama yapılmasını önermektedir. Serum α -fetoprotein (AFP), zayıf özgüllük ve duyarlılığından dolayı taramada eski önemini kaybetmiştir (59).

2.4. Hepatogenöz Diyabet

Toklukta glikojen depolanması ve açlıkta glukoneogenez ve glikojenoliz aracılığıyla glukoz üretimi başta olmak üzere karaciğerin karbonhidrat metabolizması ile ilgili pek çok fonksiyonu vardır. Pankreas tarafından salgılanan insülinin %50'si karaciğerde metabolize edilmektedir.

Hepatogenöz diyabet, sirozun bir sonucu olarak karaciğer fonksiyon kaybının neden olduğu bozulmuş glukoz regülasyonu durumu olarak tanımlanabilir; siroz başlangıcından sonra DM'nin geliştiğine işaret eder (17). Karaciğer sirozunun diyabetojenik potansiyeli başlangıçta 1960'larda tanımlanmış olsa da, Petrides ve arkadaşları ilk olarak 1990'lı yıllarda HD terimini kullandılar. Kullanımı, muhtemelen kavram yanlış anlaşıldığından dolayı yaygınlaşmamış olabilir (11,18,66).

Hem bozulmuş insülin duyarlılığı, hem de pankreas β hücresi işlev bozukluğu, klasik tip 2 DM'de meydana gelenlere benzer şekilde, hepatogenöz diyabetin patofizyolojisinde rol oynar. Ancak bazı yönleri ile tip 2 DM'den ayrılır (12,67).

2.4.1. Patogenezi

İnsülin Direnci

Pek çok kanıt ile gösterildiği üzere insülin direnci, presirotik evrelerden itibaren kronik karaciğer hastalığındaki glukoz metabolizması bozukluğunda merkezi bir rol oynar (13). Sirozda glukoz oksidasyonu da bozulmuş olmasına rağmen, insülin direnci esas olarak non-oksidatif glukoz kullanımının azalmasından dolayı, tüm vücuttaki glukoz alımının azalması ile karakterizedir. Glukoz kullanımı periferik dokularda yani adipoz doku ve özellikle kasta

azalmıştır. Aslında hepatik glukoz üretimi, özellikle glukagonun glikojenolizi stimüle etmemesi nedeniyle sirozdan etkilenmez veya hatta azalır, ancak glukoz çıkışı, aşikar DM'nin gelişimi ile artar (8,12,67,68). Hastalık spesifik mekanizmalar nedeniyle özellikle HCV enfeksiyonu ve NAYKH'de ise hastalığın presirotik evrelerinden itibaren hepatik glukoz üretimi artmıştır (69).

Hepatogenöz diyabette tip 2 DM'ye göre serum insülin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu hiperinsülineminin insülin direncinin ana sebebini mi, yoksa adaptif adacık hücre tepkisini mi temsil ettiği net bilinmemektedir. Hiperinsülineminin etiyolojisinde, porto-sistemik şantlar ve karaciğer hasarı sonucu insülinin hepatik klirensinin azalmış olmasının rol oynadığı gösterilmiştir. Hiperinsülinemi, hedef hücrelerin insülin reseptörlerinde down regülasyon yaparak insülin direncini artırabilir. Yapılan çalışmalarda, hiperinsülinemide uzun süreli azalma sağlandığında insülin duyarlılığını normalleştirdiği gösterilmiştir ve bu sonuç insülin direncinde artmış insülin düzeylerinin nedensel rolüne işaret etmektedir (11,14,70,71).

Hiperinsülinemiye katkıda bulunan bir diğer mekanizma olan insülin sekresyonundaki artış, sirotik hastaların cerrahi biyopsilerinde gösterilen pankreatik adacık hipertrofisi kanıtı ile desteklenmiştir. Ek olarak, sirozda beta hücrelerinin glukozu karşı duyarlılığının da arttığı bulunmuştur (72,73,74).

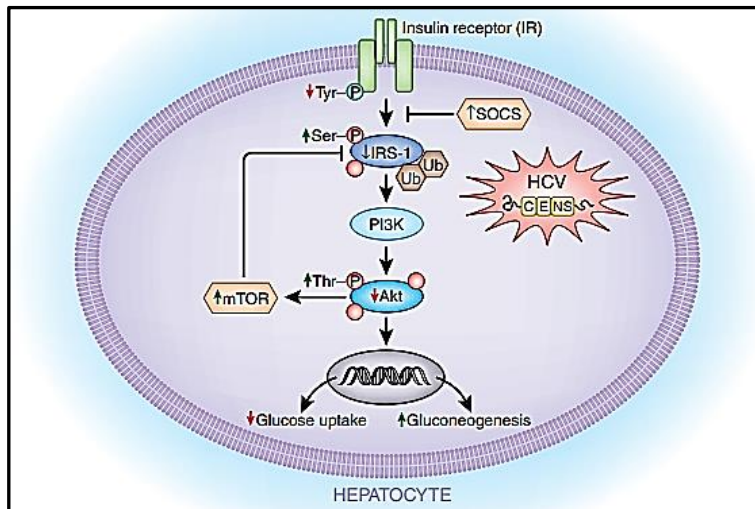
Bu bulgular insülin direncinin genellikle kronik karaciğer hastalığının pre-sirozlu evrelerine kadar uzandığına dair kanıtları güçlendirmektedir ve bozulmuş olan insülin duyarlılığının sadece karaciğer dekompanasyonuna bağlanamayacağını düşündürmektedir. Karaciğer hastalığının dekompanasyonu mevcut glukoz metabolizması bozukluğunu daha da kötüleştirmektedir. İnsülin direncinin patogeneze katılan pek çok mekanizma vardır; özellikle altta yatan karaciğer hastalığının etiyolojisi önemli rol oynamaktadır, diğerleri ise hastanın metabolik bozuklukları için tanımlanmış geleneksel risk faktörlerinin varlığı, histolojik lezyonların kapsamı ve ciddiyeti gibi faktörlerdir (13,18,19).

Alkolün, insülin aracılı glukoz alımını azalttığı bilinmektedir (19). Karaciğer içindeki demir birikiminin, insülinin hepatik glukoz üretimini baskılayabilme yeteneğini engellediği gösterilmiştir (75).

NAYKH'de, insülin direncinde birden çok mekanizma rol oynar. Obezite ilişkili adipoz doku inflamasyonu ve disfonksiyonu; adipokinlerin düzeylerinin değişmesi, TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin artmış üretimi ve artan FFA salımı yoluyla insülin duyarlılığını etkiler. Bu değişiklikler insülin duyarlılığını hem doğrudan, hem de glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki reseptör aracılı ve insülin sinyalizasyonunu etkileyen pro-inflamatuar yolların aktivasyonu yoluyla etkilemektedir (76,77). Ek olarak, adipokin seviyelerindeki değişiklikler, özellikle de azalmış adiponektin konsantrasyonu, NAYKH'nin başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir rol alıyor gibi görünmektedir (78). Karaciğerin katabolizma ve transport kapasitesini aşan düzeylerde adipositlerden FFA salınımının artması, insülin duyarlılığını bozan karaciğer steatozuna katkıda bulunur (79). İncretinler glisemik kontrolün sürdürülmesinde önemli rol oynar, doğal olarak oluşan iki inkretin hormonu glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit ve GLP-1'dir. Bu peptitler, DPP-4 enzimi ile hızla hidrolize edilir. GLP-1, insülin sekresyonunu stimüle eden ve glukagon sekresyonunu baskılayan bağırsaktan üretilen bir hormondur (80). Ayrıca, GLP-1, lipid oksidasyonunu uyarır ve karaciğerde de novo lipogenezi inhibe eder, böylece lipotoksikite ve enflamasyonu azaltır ve aynı zamanda lipid metabolizmasını adipoz doku ve bağırsak seviyesinde etkiler (81). NAYK'de DPP-4 ekspresyonunun artması, inkretin düzeylerini azaltarak insülin duyarlılığının bozulmasına katkıda bulunabilir ve muhtemelen inkretin bağımsız mekanizmalarla karaciğer hastalığının ilerlemesini destekleyebilir (82).

Çok sayıda çalışmada HCV enfeksiyonuna bağlı kronik hepatitte insülin direncinin hastalığın erken evrelerinde başladığı gösterilmiştir. HCV'de insülin direnci, fibrozis derecesi ile ilişkilidir ve interferon temelli antiviral tedaviye yanıtı öngörmede yardımcıdır (83,84,85). Bozulmuş insülin duyarlılığı, doğrudan ve dolaylı virüsle ilişkili mekanizmalara bağlanmıştır (86). Shintani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hepatositlerinde HCV core proteinini spesifik olarak eksprese eden bir transgenik fare modeli kullanarak insülin direncinin ve tip 2 DM'nin gelişiminde HCV'nin doğrudan katılım gösterdiğini kanıtladı. Bu çalışmada önerildiği gibi, TNF- α sisteminin aktivasyonu, insülin duyarlılığının bozulmasında büyük rol oynayabilir (87). Bu hipotez, HCV ile enfekte hastalarda

gözlemlenen TNF- α ve reseptörlerinin serum seviyelerinin artması ve bu değişiklikler ile karaciğer inflamasyonu ve hasarın derecesi arasındaki ilişki ile desteklenmektedir (88). HCV enfeksiyonu olan hastalarda TNF- α sisteminin aktivasyonu, virüs tarafından uyarılan Th1'e bağlı, γ -interferon aracılı immün yanıtın bir sonucu olabilir ve kas gibi enfekte olmamış dokularda da insülin duyarlılığının bozulmasına neden olur. Buna ek olarak, HCV'nin insülin sinyalizasyonuna doğrudan müdahale ettiği gösterilmiştir (86,87,89). HCV'nin hem doğrudan hem de sitokin aracılı etkileri, IRS-1 ve 2'nin inaktivasyonu ile sonuçlanır ve PI3-kinaz ve Akt/protein kinaz B'nin çoklu mekanizmalarla defosforilasyonuna neden olur (90,91,92,93). HCV'nin insülin sinyalizasyon kaskadı üzerine etkileri ile ilgili potansiyel mekanizmalar Şekil 2.5'te şematize edilmiştir (94). Ayrıca HCV'nin de novo lipogenezin uyarılması ve hem mitokondriyal oksidasyon hem de TG transportunun bozulması ile steatozu teşvik ettiği bulunmuştur (95,96,97). Steatozis HCV'nin yapmış olduğu insülin direncine ek katkıda bulunur ancak steatozun yaygınlık derecesi insülin direncinin derecesini her zaman öngördürmez (86,87,89). Virüs ilişkili mekanizmalarda HCV genotipi ile bağlantılı olduğu görülmektedir, bu ilişki tartışmalı olsa da özellikle genotip 1, 2 ve 4'te insülin direncinin daha ciddi olduğu öne sürülmektedir (13,89). Genotip 1 ve 4 ağırlıklı olarak bozulmuş insülin sinyalizasyonu ile ilişkiliyken, genotip 3'ün daha ciddi steatoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86,87).



Şekil 2.5. HCV'nin insülin sinyalizasyon kaskadına etkileri ile ilgili potansiyel mekanizmalar (94)

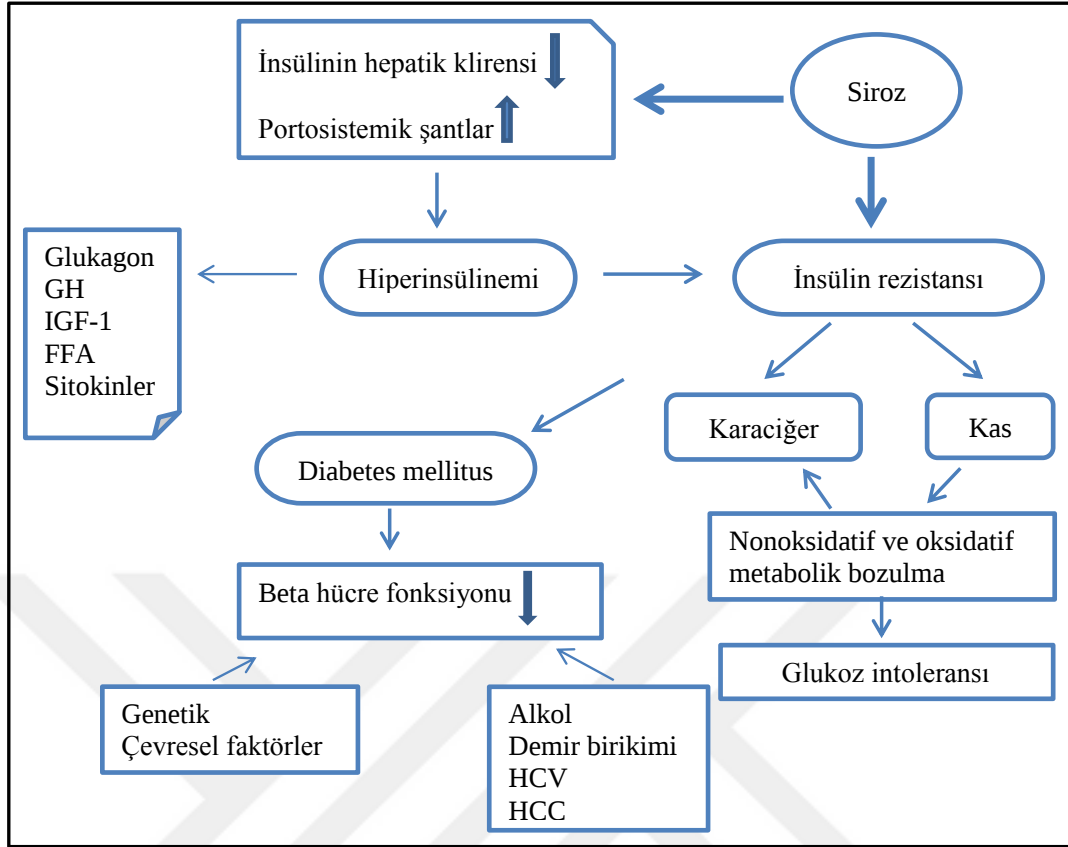
Pankreas β -Hücrelerinin Disfonksiyonu

Klasik tip 2 DM'de olduğu gibi β -hücre fonksiyonunun bozulması sirozlu hastalarda da diyabet gelişimi için çok önemli bir olaydır. Aslında glukozaya değişken β -hücre yanıtından ziyade maksimal sekretuar kapasitedeki değişikliklerle sonuçlanan adacık disfonksiyonu, azalmış insülin duyarlılığını kompanse etmeye izin vermez (67,98).

Altta yatan karaciğer hastalığının etiyojisine spesifik mekanizmalar da β -hücre disfonksiyonundan sorumlu olabilir. Alkolik siroz ve hemokromatozis hastalarında görülen diyabetin patogeneğinde, sırasıyla alkol toksisitesi ve demir birikiminin neden olduğu karaciğer ve pankreas β -hücrelerinin hasarlanması söz konusudur; özellikle pankreatik ekzokrin hücrelerde ağırlıklı olarak demir birikmesine rağmen, demir içeren granüller β -hücrelerinde de gösterilmiştir (19,99). Obezite ve metabolik sendrom ile ilgili olarak NAYKH'de, adipoz dokudan FFA yayılımı sadece karaciğerde değil, aynı zamanda pankreatik adacıklar da dahil olmak üzere diğer dokularda lipid birikimi ile sonuçlanır ve sonuçta β -hücre disfonksiyonu olur (100). HCV'nin β -hücre disfonksiyonuna hem direkt (toksik etki) hem de indirekt (otoimmünite) etki ile yol açabileceği öne sürülmüştür. HCV pankreas asinar, duktal ve β -hücrelerinde tesbit edilmiştir (101). Alternatif olarak, HCV'nin glutamik asit dekarboksilaz oto-antijeniyle aminoasit homolojisini paylaşması nedeniyle, HCV enfeksiyonunun, moleküler taklit yoluyla β -hücresine karşı bir otoimmün yanıtı tetikleyebileceği varsayılmıştır (89). HCV enfeksiyonunun, birkaç otoimmün bozuklukla iyi bilinen ilişkisine rağmen, HCV ile enfekte hastalarda adacık otoimmünitesinin prevalansının artmış olduğuna dair kanıt yoktur (102,103).

Tüm bunlara ek olarak, karaciğer dekompanseasyonunun insülin sekresyonunu doğrudan bozduğu düşünülmektedir. Grancini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pankreastan insülin sekresyonunda bozulmanın, karaciğer hastalığının ciddiyeti ile ilişkili olduğu öne sürülmüş ve bu çalışmada Child-Pugh skoru kötüleşmesi ile korelasyon bulunmuştur. Karaciğer fonksiyonlarının kaybının pankreatik adacıklar üzerinde kendi başına zararlı bir etki yaptığını öne sürmüşlerdir (104).

Karaciğer hasarı ilerledikçe, normalde karaciğerde metabolize edilen veya sentezlenen bazı maddelerin sistemik dolaşımdaki miktarlarının artması veya azalması da pankreas beta hücreleri üzerine toksik etki gösteriyor olabilir. Bu etki için potansiyel adaylar ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) / ileri lipoksidasyon son ürünleri (ALE'ler), hipoksi-indüklenebilir faktörler (HIF'ler) ve betatrofin'dir. AGE/ALE plazma düzeylerinin, sirozlu hastalarda belirgin bir şekilde arttığını, hastalık şiddeti ile korele olduğunu ve rezidüel karaciğer fonksiyonlarıyla ters orantılı olduğunu ve karaciğer transplantasyonundan sonra azaldığını gösteren çalışmalar doğrultusunda karaciğerin AGE/ALE'ler için ana katabolizma yeri olduğu ileri sürülmektedir (105). Diyabetik kişilerde belirgin bir şekilde yükselen bu yan ürünler, diyabetik olmayan bireylerde hem insülin sekresyonunu hem de etkisini bozma potansiyeline sahiptir (106). Ayrıca, sirozlu hastalarda hipoksi yaygın bir özelliktir ve karaciğer hastalığının şiddeti ile ilişkilidir. Hipoksiye doku cevabına aracılık eden bir transkripsiyon faktörü ailesi olan HIF'ler, hem karaciğer fibrozunun hem de beta hücre disfonksiyonunun gelişmesinde rol oynar (107,108). Son olarak, öncelikle karaciğer ve yağda eksprese edilen bir hormon olan betatrofinin, beta hücresi proliferasyonunu ve glukoz toleransını arttırdığı bulunmuştur. Bununla birlikte, sirotik hastalarda karaciğer hastalığının şiddeti ve insülin direncinin derecesi ile ilişkili olarak betatrofin düzeyleri azalmak yerine artmıştır (109,110). Bu bulgular, betatrofin üretimindeki up-regülasyonunun sirozda meydana gelen azalmış insülin duyarlılığına karşı kompansatuvar bir yanıt olabileceğini düşündürmektedir. Sirotik bireylerde karaciğer ve pankreas arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla araştırma gereklidir.



Şekil 2.6. HD patofizyolojisi (19)

2.4.2. Klinik Önemi

Diyabetik olmayan sirotik hastalar ile karşılaştırıldığında, diyabetik olanlarda ölüm de dahil olmak üzere karaciğer hastalığının komplikasyonları daha yüksektir (18,19). Çeşitli prospektif ve retrospektif araştırmalar diyabetiklerde sağkalımın diyabetik olmayan sirotik bireylere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermesine rağmen, birkaç çalışma bu bulguyu doğrulamamıştır (15, 111,112,113,114,115). Çalışmalar HD'in 5 yıllık kümüle sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ancak ölüm nedeninin çoğunlukla karaciğer ilişkili durumlara bağlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca HD'in yanı sıra karaciğer yetmezliğinin ve yaşlılığın ölümün bağımsız belirleyicileri olduğunu öne sürmüşlerdir (6,15,116). Popülasyona dayanan Verona çalışmasında, 5 yıldaki kronik karaciğer hastalıklarından ve sirozdan ölüm riski genel popülasyona göre diyabetik hastalarda 2,52 kat daha fazla saptanmıştır (117).

HD hepatik ensefalopati, özofagus varis kanaması, spontan primer peritonit ve böbrek yetmezliği gibi karaciğer komplikasyonlarının artmasıyla da ilişkilidir (118,119,120). HCV ile enfekte hastalarda HD ve insülin direnci karaciğer fibrozu, artmış komplikasyon ve mortalite oranları ile önemli ölçüde ilişkilidir. HD aynı zamanda interferon bazlı tedavilere virolojik yanıt oranlarını azaltır (113, 121). Beklenmedik şekilde bildirilen kardiyovasküler komplikasyonlar, karaciğer ile ilgili olan komplikasyonlara göre daha düşüktür (6,15,116). Bu durum, HD'in karaciğer yetmezliğini hızlandırması ve survinin azalması nedeniyle, muhtemelen diyabetik kardiyovasküler komplikasyonların gerçekleşebileceği kadar süre geçmemesinden dolayı olabilir. Ek olarak, karaciğer yetmezliğinin neden olduğu pıhtılaşma bozukluğu da koruyucu faktör olarak davranıyor olabilir.

Diyabetin karaciğer sirozunun klinik seyrini nasıl kötüleştirdiğine dair mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen hipotezlerden biri, DM karaciğer fibrozisini ve enflamasyonunu hızlandırarak daha ciddi karaciğer yetmezliğine yol açtığı şeklindedir. Diğer bir hipotez ise, DM sirotik hastalarda mevcut immündefresyonu daha da kötüleştirdiği ve en önemli ölüm sebeplerinden biri olan bakteriyel enfeksiyonların insidansını artırdığı yönündedir (19).

Diğer taraftan pretransplant DM, transplant sonrası diyabet gelişimi için bir risk faktörüdür. Transplant sonrası diyabet ise artan mortalite, enfeksiyon ve akut greft reddiyle ilişkilidir (122,123). Bu nedenle, transplantasyon öncesi HD'in belirlenmesi, transplant sonrası sonuçları iyileştirmek için birincil öneme sahiptir.

Son olarak pek çok kanıt HCC riskinin diyabeti olan sirotik bireylerde daha yüksek olduğunu göstermektedir (124,125,126). Diyabetin hepatokarsinogenezi nasıl etkilediği açık değildir. Oksidatif stres önemli bir faktör olabilir, ayrıca 5'adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz aktivasyonu yapan büyüme faktörü gibi hareket eden hiperinsülinemi de rol oynayabilir. Son çalışmalar, diyabetin neden olduğu karaciğer inflamasyonunun, hepatositlerin sinyal yollarının aktivasyonunun artmasına yol açabileceğini, ardından apoptozisin azalmasına ve kontrolsüz hepatosit proliferasyonuna neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (127,128).

2.4.3. Tip 2 DM ve HD

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda HD ve tip 2 DM arasındaki temel klinik fark başlangıç zamanıdır. HD kronik karaciğer hastalığından sonra başlar, tip 2 DM ise öncesinde başlar. HD, karaciğer fonksiyon kaybı ile sıkı ilişki içindedir. Karaciğer hastalığının spesifik nedenleri büyük rol oynamasına rağmen, tip 2 DM’de ise hepatik dekompanseman derecesine bakılmaksızın geleneksel risk faktörleri ile daha ilişkilidir. Tablo 2.7’de HD ve tip 2 DM arasındaki farklılıklar özetlenmiştir (Tablo 2.7) (17).

Yukarıda belirtildiği gibi, hepatik disfonksiyon nedeniyle bozulmuş glukoz metabolizmasının net sonucu olarak ve hipersplenizm nedeniyle eritrositlerin ömrünün azalmasına bağlı olarak, sirozlu hastalarda APG ve HbA1c seviyeleri yanıltıcı olabilir. Postprandiyal glukozun APG’ye oranı, hepatogenöz diyabetli hastalarda daha yüksektir ve bu durumun teşhisi genellikle OGTT yapılmasını gerekli kılar (13,18,129).

Tip 2 DM ile karşılaştırıldığında HD’de karaciğer glukoz üretimini artıramadığı için anti-hiperglisemik tedavi ilişkili hipoglisemi atağı riski daha fazladır, aynı zamanda laktat metabolizmasının da bozulması nedeniyle metformine bağlı laktik asidoz riski de fazladır (19).

Son olarak HD, tip 2 DM ile karşılaştırıldığında, ailede diyabet öyküsü, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi geleneksel risk faktörleri ve mikro/makrovasküler komplikasyonlar ile daha az ilişkilidir (15,16).

Tablo 2.7. HD ve Tip 2 DM özellikleri (17)

	Hepatogenöz Diabet	Tip 2 DM
Başlangıç	Siroz başladıktan sonra	Sirozdan önce
Prezentasyon	Subklinik (normal APG ve HbA1c, anormal OGTT)	Aşık DM (yüksek APG ve HbA1c)
Hipoglisemi ve MALA	Yüksek risk	Düşük risk
Transplantasyon	Tamamen geri dönme ya da düzelme	Devamlılık
DM için geleneksel risk faktörleri	Daha az	Daha sık
DM komplikasyonları	Düşük insidans	Yüksek insidans
Siroz komplikasyonları	Diyabetik olmayanlara göre daha fazla	Diyabetik olmayanlara göre daha fazla
Mortalite	Diyabetik olmayanlara göre daha fazla	Diyabetik olmayanlara göre daha fazla

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Kronik karaciğer hastalarındaki glukoz metabolizma bozukluklarını ortaya koymak amacıyla Mayıs 2017- Nisan 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Polikliniğine başvuran kronik karaciğer hastalığı olan hastaların verileri retrospektif olarak hastanenin bilgi işletim sistemi olan Mia-Med'den tarandı. Dosyasında eksik ve çelişkili bilgiler bulunan hastalar ile pankreas hastalığı olanlar, Tip 1 DM tanısı olanlar ve malignitesi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

Klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik yöntemlerle kronik karaciğer hastalığı tanısı alan hastaların karaciğer hastalığının etiyolojisi, HCC varlığı ve siroz hastalarında Child-Pugh ve MELD skorları ile glukoz metabolizması bozukluklarının ilişkisi araştırıldı. Hastaların demografik verileri, kronik karaciğer hastalığının etiyolojisi ve süresi, ailede DM öyküsünün varlığı, başvuru anında bilinen DM tanısının olup olmadığı, bilinen DM tanısı mevcut ise süresi, kullandığı anti-hiperglisemik tedavi ve diyabet komplikasyonlarının var olup olmadığı standart bir forma aktarıldı. Açlık glukozu, HbA1c ve yapılmış ise OGTT sonuçları ve kronik karaciğer hastalığı ile ilgili diğer verileri tarandı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS Statistics 23 paket programı üzerinden yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için sıklıklar (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum) verilmiştir. Analize girecek sayısal değişkenler için Kolmogorov Smirnov normallik testi uygulanmış ve değişkenlerin normal dağılmadıkları görülmüştür. Bu nedenle çalışmada parametrik olmayan istatistiksel yöntemlerden yararlanılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki farklılıklar Mann Whitney U testi ile incelenmiştir. İki bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişkilere ise Fisher's Exact analizi ile bakılmıştır. Analizler 0,05 anlamlılık %95 güven düzeyinde tamamlanmıştır.

3.2. Etik kurul

Bu çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına ilişkin Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Ek-1).



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 156 hastanın %47,4'ü erkek ve %52,6'sı kadındı. %25'i 45 ve altı yaş grubunda iken %22,4'ü 46-54 yaş, %32,1'i 55-64 yaş ve %20,5'i 65 ve üzeri yaş grubundaydı. Ayrıca hastaların yaş ortalaması 54,67 idi. Boy uzunluklarının ortalaması 165,7 cm, vücut ağırlıkları ortalaması 76,4 kg idi. VKİ ortalamaları ise 27,8'di. Demografik özellikler Tablo 4.1'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %49,4'ünün ailesinde DM öyküsü yok iken, %50,6'sının vardı.

Tablo 4.1. Demografik özellikler

(n=156)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş (Ort.=54,6±12,2)		
45 Yaş ve Altı	39	25,0
46-54 Yaş	35	22,4
55-64 Yaş	50	32,1
65 Yaş ve Üzeri	32	20,5
Cinsiyet		
Erkek	74	47,4
Kadın	82	52,6
BMİ (Ort.=27,7±5,3 kg/m²)		
20 Altı	8	5,1
20,0-25,0	35	22,4
25,1-30,0	71	45,5
30,1-35,0	27	17,3
35 Üzeri	15	9,6
Ailede DM öyküsü		
Yok	77	49,4
Var	79	50,6

Kronik karaciğer hastalığının dağılımına bakıldığında %34 (n=54) siroz, %52,5 (n=85) kronik B hepatit ve %11,5 (n=18)'inde ise kronik C hepatitinin olduğu görülmüştü. Bunların %10,8'inin hastalık süresi 1 yıldan az iken, %36,3'ünün 1-5 yıl, %18,6'sının 6-10 yıl ve %34,3'ünün ise 10 yıldan fazla idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kronik karaciğer hastalığı tipi ve süresi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hastalık Tipi		
Siroz	53	34,0
Kronik B Hepatit	85	54,5
Kronik C Hepatit	18	11,5
Hastalık Süresi		
1 Yıldan Az	11	10,8
1-5 Yıl	37	36,3
6-10 Yıl	19	18,6
10 Yıldan Fazla	35	34,3

Çalışmamızdaki 53 siroz hastasının, etiyolojisine göre dağılımına bakıldığında %13,2 (n=7) alkol, %20,8 (n=11) viral hepatit B, %9,4 (n=5) viral hepatit C, %17 (n=9) primer biliyer siroz, %7,5 (n=4) NAYKH, %1,9 (n=1) otoimmün hepatite bağlı siroz olduğu ve %30,2 (n=16)'sinde kriptojenik siroz yani etiyolojik nedenin belirlenemediği siroz vakası olduğu görülmüştü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Siroz tanılı hastaların etiyolojilerine göre dağılımı

Siroz etiyolojisi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Alkolik	7	13,2
Viral hepatit B	11	20,8
Viral hepatit C	5	9,4
Primer biliyer siroz	9	17,0
Kriptojenik	16	30,2
NAYKH	4	7,5
Otoimmün hepatit	1	1,9
Total	53	100,0

Çalışmaya alınan hastaların %23,1 (n=36)'inde bilinen DM var iken, %76,9 (n=120)'unda yoktu. Bilinen diyabeti olanların %22,9'unun DM süresi 1- 5 yıl iken, %37,1'inin 6- 10 yıl, %40'ının ise 10 yıldan fazlaydı. %51,6'sında diyabet komplikasyonu yok iken, %48,4'ünde vardı. Retinopati görülenlerin oranı %20

iken nefropati %13,3, nöropati %80 ve koroner arter hastalığı ise %26,7 idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Diyabete ilişkin özelliklere göre dağılımlar

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bilinen DM		
Var	36	23,1
Yok	120	76,9
DM Hastalık Süresi		
1-5 Yıl	8	22,9
6-10 Yıl	13	37,1
10 Yılden Fazla	14	40,0
DM Komplikasyon		
Yok	16	51,6
Var	15	48,4
Komplikasyonlar*		
Retinopati	3	20,0
Nefropati	2	13,3
Nöropati	12	80,0
KAH	4	26,7
PAH	0	0,0
SVO	0	0,0

**Bu değişkende birden fazla komplikasyon görülebileceği için her bir komplikasyon için oran verilmiştir. KAH: koroner arter hastalığı PAH: periferik arter hastalığı SVO: serebrovasküler olay*

Çalışmaya alınan toplam 156 hastadan 151 (%96,8)'inde HbA1c ve tamamında açlık glukozu çalışıldığı görüldü. Başvuru anında bilinen diyabet tanısı olmayan 120 hastanın 64 (%53,3)'üne OGTT yapıldığı ve 56 (%46,7)'sına yapılmadığı görüldü.

HbA1c ve OGTT sonuçlarına göre yeni tanı diyabet saptanan hastaların oranı %10,8 (n=13) idi (Tablo 4.5). Çalışmaya katılan hastaların %4,3 (n=5)'ünde HbA1c ile DM tanısı koyulmuştu (Tablo 4.6).

Yeni tanı DM saptanan 13 hastanın tamamında HbA1c çalışılmıştı ve 5'inde HbA1c $\geq$ %6,5 iken, 8'inde HbA1c $<$ %6,5 idi. OGTT ise 9 hastada yapılmıştı. Bunlardan 1 hastada HbA1c $\geq$ %6,5 ve OGTT 0.saat 126 olması ile hem HbA1c

hem de OGTT ile tanı konmuştu. Diğer 8 hastada ise OGTT ile DM tanı kriterlerini karşılıyor iken HbA1c < %6,5 olarak saptanmıştı.

Tablo 4.5. HbA1c ve OGTT sonuçlarına göre yeni tanı DM ve prediyabet saptananlar

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yeni Tanı DM		
Yok	107	89,2
Var	13	10,8
Prediyabet		
Yok	32	58,2
Var	23	41,8

Tablo 4.6. HbA1c ile tanı koyulan vakaların dağılımı

(n=116)	Sayı (n)	Yüzde (%)
HbA1c %		
< 6,5	111	95,7
≥ 6,5	5	4,3

OGTT yapılan tüm hastaların 1 (%1,6)'inde 0. saat ≥ 126 ve 8 (%12,7)'inde 2. saat ≥ 200 olduğu görülmüş ve yeni tanı DM saptanmıştı. DM kriterlerini karşılamayan diğer 55 hastanın 23 (%41,8)'ünde prediyabet tespit edilmişti. Prediyabet saptananların dağılımına bakıldığında BAG %25,5 (n=14), BGT %9,1 (n=5) ve BAG+BGT %7,3 (n=4) oranında görülmüştü (Tablo 4.5, Tablo 4.7 ve Tablo 4.8).

Tablo 4.7. OGTT sonuçları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
OGTT 0. Saat		
<126	63	98,4
≥ 126	1	1,6
OGTT 2. Saat		
<200	55	87,3
≥ 200	8	12,7

Tablo 4.8. Prediyabet dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
BAG		
Var	14	25,5
Yok	41	74,5
BGT		
Var	5	9,1
Yok	50	90,9
BAG+BGT		
Var	4	7,3
Yok	51	92,7

OGTT ve HbA1c'nin her ikisinin de bulunduğu hastaların sonuçlarına göre yapılan istatistiksel analiz sonucunda HbA1c'ye göre %1,6'sına DM tanısı koyulmuş iken, OGTT'ye göre tanı koyulanların oranı %14,3'tü. Uygulanan MC Nemar analizi sonucunda OGTT'ye göre tanı koyulan hastaların oranı (%14,3) HbA1c'ye göre tanı koyulanların oranından (%1,6) anlamlı derecede daha fazlaydı ($p=0,008$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. OGTT ve HbA1c tablosu

			HbA1c		Toplam
			Yok	Var	
OGTT	Yok	Sayı	54	0	54
		Yüzde	85,7	0,0	85,7
	Var	Sayı	8	1	9
		Yüzde	12,7	1,6	14,3
Toplam	Sayı	62	1	63	
	Yüzde	98,4	1,6	100,0	

$p:0,008$

Kronik karaciğer hastalığı tipi siroz olanlarda bilinen DM tanısı olanların oranı %34 iken, aynı oran kronik B hepatit olanlarda %12,9, kronik C hepatit olanlarda %38,9'du. Uygulanan Fisher's Exact analizi sonucunda kronik karaciğer hastalığı tipi ile bilinen DM tanısı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

bulunmaktaydı ($p<0,05$). Buna göre kronik karaciğer hastalığı siroz ve kronik C hepatit olanlarda bilinen DM tanısı olanların oranı, kronik B hepatit olanlardaki bilinen DM tanısı olanların oranından anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kronik karaciğer hastalık tipi ile bilinen DM varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Kronik Hastalık Tipi				Fisher's Exact	p	
		Siroz	Kronik B Hepatit	Kronik C Hepatit	Toplam			
Bilinen DM	Yok	Sayı	35a	74b	11a	120	11,190	0,003*
		Yüzde	66,0	87,1	61,1	76,9		
	Var	Sayı	18a	11b	7a	36		
		Yüzde	34,0	12,9	38,9	23,1		
Toplam	Sayı	53	85	18	156			
	Yüzde	100,0	100,0	100,0	100,0			

*: $p<0,05$ (İstatistiksel olarak anlamlı)

Kronik karaciğer hastalığı tipi siroz olanlarda saptanan yeni tanı DM oranı %20 iken, aynı oran kronik B hepatit olanlarda %6,8, kronik C hepatit olanlarda %9,1'di. Uygulanan Fisher's Exact analizi sonucunda kronik karaciğer hastalığı tipi ile yeni tanı DM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ($p=0,08$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Kronik karaciğer hastalığı tipi ile yeni tanı DM arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Kronik Hastalık Tipi				Fisher's Exact	p	
		Siroz	Kronik B Hepatit	Kronik C Hepatit	Toplam			
Yeni Tanı DM	Yok	Sayı	28	69	10	107	4,124	0,086
		Yüzde	80,0	93,2	90,9	89,2		
	Var	Sayı	7	5	1	13		
		Yüzde	20,0	6,8	9,1	10,8		
Toplam		Sayı	35	74	11	120		
		Yüzde	100,0	100,0	100,0	100,0		

Kronik karaciğer hastalığı tipi siroz olup prediyabet saptananların oranı %45,5 iken, aynı oran kronik B hepatit olanlarda %41, kronik C hepatit olanlarda %40'tı. Uygulanan Fisher's Exact analizi sonucunda kronik karaciğer hastalığı tipi ile prediyabet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Kronik karaciğer hastalığı tipi ile prediyabet arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Kronik Hastalık Tipi				Fisher's Exact	P	
		Siroz	Kronik B Hepatit	Kronik C Hepatit	Toplam			
Prediyabet	Yok	Sayı	6	23	3	32	0,230	1,000
		Yüzde	54,5	59,0	60,0	58,2		
	Var	Sayı	5	16	2	23		
		Yüzde	45,5	41,0	40,0	41,8		
Toplam		Sayı	11	39	5	55		
		Yüzde	100,0	100,0	100,0	100,0		

Uygulanan Fisher's Exact analizi sonucunda siroz etiyolojisi ile bilinen DM varlığı, yeni tanı DM ve prediyabet saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Siroz etiyolojisi ile bilinen DM, yeni tanı DM ve prediyabet arasındaki ilişkilerin incelenmesi

		Kriptojenik		V.Hepatit B		Pr. Biliyer Siroz		Alkolik		Diğer*		Fisher's Exact	p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Bilinen DM													
Yok	9	56,3	9	81,8	8	88,9	4	57,1	5	50,0		5,313	0,259
Var	7	43,8	2	18,2	1	11,1	3	42,9	5	50,0			
Yeni Tanı DM													
Yok	9	100,0	7	77,8	7	87,5	3	75,0	2	40,0		6,803	0,085
Var	0	0,0	2	22,2	1	12,5	1	25,0	3	60,0			
Prediyabet													
Yok	1	50,0	1	100,0	2	50,0	2	66,7	0	0,0		2,551	1,000
Var	1	50,0	0	0,0	2	50,0	1	33,3	1	100,0			

* HCV, otoimmün hepatit ve NAYKH grubunda hasta sayısı az olduğu için birleştirilerek analiz edilmiş ve tabloda 'diğer' grubu olarak verilmiştir

Çalışmaya alınan hastaların HbA1c düzeyleri ortalaması %6 iken, 0. saat OGTT 97, 1. saat OGTT 168 ve 2. saat OGTT düzeyleri ise 134'tü. Kronik karaciğer hastalık tipleri arasında HbA1c düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

Bilinen DM tanısı olan hastalarda HbA1c düzeyi ortalaması %7,3 iken, minimum değer 5,4 ve maksimum değer 10,7 olarak görülmüştü. Uygulanan Mann Whitney U analizi sonucunda bilinen DM tanısı olan hastalarda HbA1c düzeyi, bilinen DM olmayanlardan anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Bilinen DM durumlarına göre HbA1c farklılıklarının incelenmesi

Bilinen DM	HbA1c						Z	p
	Sayı	Ort.	S.S.	Medyan	Minimum	Maksimum		
Yok	120	5,59	0,83	5,50	4,50	9,90	-7,473	0,000*
Var	36	7,37	1,36	7,10	5,40	10,70		

*: $p<0,05$ (İstatistiksel olarak anlamlı) Z:Mann Whitney U Testi

Çalışmaya katılan bilinen DM tanısı olan hastaların %38,2'sinde tek ilaç kullanımı var iken, %61,8'inde çoklu ilaç kullanımı vardı. Sadece insülin kullananların oranı %44,1 iken, sadece oral antidiyabetik kullananların oranı %47,1 ve oral andiyabetik + insülin kullananların oranı %8,8'di. Metformin kullananların oranı %41,2 iken sulfonilüre kullananların oranı %20,6 idi (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Bilinen DM tanılı hastalarda ilaç kullanımına ilişkin özellikler

	Var		Yok	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tek ilaç	13	38,2	21	61,8
Çoklu ilaç	21	61,8	13	38,2
İnsülin	15	44,1	19	55,9
Oral Antidiyabetik	16	47,1	18	52,9
İnsülin+OAD	3	8,8	31	91,2
Metformin	14	41,2	20	58,8
Sulfonilüre	7	20,6	27	79,4
DPP4 inhibitörü	3	8,8	31	91,2

OAD: Oral antidiyabetik

DM komplikasyonu olanlarda HbA1c düzeyi ortalama 7,52 iken, olmayanlarda ise ortalama 7,51'di. DM komplikasyonu olan ve olmayanlarda HbA1c düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

Kronik karaciğer hastalığı tipi siroz olanlarda DM komplikasyonu mevcut olanların oranı %53,3 iken, aynı oran kronik B hepatit olanlarda %30, kronik C hepatit olanlarda %66,7 idi. Hastalarda kronik karaciğer hastalığı tipi ile DM komplikasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

55 yaş altı grubundaki hastalarda bilinen DM olanların oranı %12,2 iken, aynı oran 55-64 yaş grubundakilerde %28 ve 65 ve üzeri yaş grubundakilerde ise %40,6 idi. Ailede DM öyküsü olanlarda bilinen DM olanların oranı %69,6 iken, olmayanlarda %30,4'tü. Uygulanan Fisher's Exact analizi sonucunda bilinen DM durumu ile yaş ve ailede DM öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ($p<0,05$). Buna göre 55 yaş altı grubundaki hastalarda bilinen DM varlığı 65 ve üzeri yaş grubundan anlamlı derecede daha düşüktü. Ailede DM öyküsü olanlarda bilinen DM olanların oranı, ailede DM öyküsü olmayanlardan anlamlı derecede daha fazlaydı. Bilinen DM durumu ile cinsiyet, BMİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Bilinen DM varlığı ile demografik özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

	Bilinen DM				Fisher's Exact	p
	Yok Sayı (n)	Yüzde (%)	Var Sayı (n)	Yüzde (%)		
Yaş						
55 Yaş Altı	65 _a	87,8	9 _a	12,2	11,207	0,000*
55-64 Yaş	36 _{a,b}	72,0	14 _{a,b}	28,0		
65 Yaş ve Üzeri	19 _b	59,4	13 _b	40,6		
Cinsiyet						
Erkek	60	81,1	14	18,9	1,371	0,260
Kadın	60	73,2	22	26,8		
BMI						
20 Altı	6	75,0	2	25,0	8,307	0,069
20,0-25,0	32	91,4	3	8,6		
25,1-30,0	51	71,8	20	28,2		
30,1-35,0	22	81,5	5	18,5		
35 Üzeri	9	60,0	6	40,0		
Ailede DM						
Yok	65	84,4	12	15,6	4,808	0,028*
Var	55	69,6	24	30,4		

*:p<0,05 (İstatistiksel olarak anlamlı)

Uygulanan Fisher's Exact analizi sonucunda yeni tanı DM ile ailede DM öyküsü arasında ve prediyabet varlığı ile ailede DM öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktaydı (p>0,05) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Yeni tanı DM ve prediyabet varlığı ile aile öyküsü arasındaki ilişkilerin incelenmesi

	Yeni Tanı DM				Fisher's Exact	p
	Yok Sayı (n)	Yüzde (%)	Var Sayı (n)	Yüzde (%)		
Ailede DM						
Yok	59	90,8	6	9,2	0,376	0,569
Var	48	87,3	7	12,7		
Prediyabet						
	Yok Sayı (n)	Yüzde (%)	Var Sayı (n)	Yüzde (%)	Fisher's Exact	p
	Yok Sayı (n)	Yüzde (%)	Var Sayı (n)	Yüzde (%)		
Ailede DM						
Yok	20	60,6	13	39,4	0,199	0,782
Var	12	54,5	10	45,5		

DM olan ve olmayanlarda biyopsi skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Ek olarak DM ile HBV DNA ve HCV RNA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Child skoru A olan siroz hastalarında bilinen DM tanısı olanları oranı %36,6 iken aynı oran Child B-C olanlarda ise %25'ti. Yapılan analiz sonucunda bilinen DM varlığı ile Child skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

Bilinen DM tanısı olan siroz hastalarında MELD skoru ortalama 10,67 iken, DM tanısı olmayan hastalarda ise 10,23'tü. Bilinen DM tanısı olan ve olmayan hastalarda MELD skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

HCC olan hastaların %38,9'unda bilinen DM tanısı var iken, HCC olmayan hastaların %21'inde bilinen DM tanısı vardı. DM varlığı ile HCC varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Bizim araştırmamızdaki hastaların %23,1'inde bilinen DM tanısı saptanmıştı. Açlık plazma glukozu, HbA1c ve OGTT sonuçları taranarak bilinen diyabeti olmayan hasta grubunda çalışmamız ile saptanan yeni tanı DM oranı %10,8 idi. Diyabet tanı kriterlerini karşılamayan 55 hastanın OGTT sonucuna göre %41,8 (n=23)'inde prediyabet saptanmıştı. Bulgular literatür ile uyumlu idi.

Kronik karaciğer hastalarında bildirilen glukoz metabolizma bozukluğu sıklıkları oldukça değişkendir. Bunda etiyoloji ve karaciğer hasarının derecesine bağlı olarak meydana gelen değişkenliğin katkısı olduğu gibi tanı yöntemlerinden (plazma açlık glukozu, HbA1c ve OGTT) hangisi/hangilerinin kullanıldığı da önemi vardır. Çalışmalarda %17 ile %55 arasında değişen oranlarda DM sıklığı bildirilmiştir (104,116,130,131,132). Bu oran normal popülasyondaki diyabet sıklığından fazladır. Bizim çalışmamızda DM sıklığı %23,1 saptanmıştı ve TURDEP-II çalışmasına göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığı olan %13,7'den fazladır (22).

Jeon ve arkadaşları 2013'te 169 hastada OGTT ile yaptığı çalışmada HD %55,4 ve BGT %31,3 oranında saptanmıştır (131). Garcia ve arkadaşlarının 2014'teki 100 hastanın OGTT ile değerlendirildiği çalışmasında HD %17,3 ve BGT %29,3 olarak bildirilmiştir (116). Marselli ve arkadaşları karaciğer transplant listesindeki 300 hasta ile yapılan çalışmalarında DM %35 ve prediyabet (BAG, BGT, BAG+BGT) %12 olarak saptamışlardır (132).

Kanda ve arkadaşları siroz ve diyabeti olan hastalarda HbA1c düzeylerinin, hipersplenizme bağlı olarak artan eritrosit turnoverı nedeniyle diğer tip 2 diyabetli hastalardakinden daha düşük olduğunu bildirmiştir (133). Bir diğer çalışmada da diyabetli siroz hastalarında HbA1c'nin daha düşük olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (134). HbA1c sirozlu hastalarda diyabet tanısı için iyi bir belirteç değildir ve ADA, artmış eritrosit turnoverı ile ilişkili durumları olan hastalarda diyabeti teşhis etmek için sadece kan glukoz kriterlerinin kullanılmasını önermektedir (135).

Garcia ve arkadaşları 2012'de yaptıkları çalışmada 130 hastayı açlık plazma glukozu ile değerlendirdiklerinde DM %27,6, BGT %10,7 ve normal %61,7

olarak saptamışlar, açlık plazma glukozu normal olanlara OGTT yapıldığında ise bu hastaların %13,4'ünde DM, %27,6'sında BGT ve %20,7 normoglisemi saptamışlardır (130). Grancini ve arkadaşları 2015'te APG ve HbA1c kullanıldığında DM %27,4 ve BAG %3,4 oranında saptanan hasta grubunda APG, HbA1c ve OGTT'nin üçünü de kullandıkları zaman DM %59,6 ve BAG+BGT %28,7 oranına çıktığını saptamışlardır (104).

Bizim çalışmamızda hastaların %4,3 (n=5)'ünde HbA1c ile DM tanısı koyulmuştu. Yeni tanı DM saptanan 13 hastanın tamamında HbA1c çalışılmıştı ve 5'inde HbA1c $\geq$ %6,5 iken, 8'inde HbA1c $<$ %6,5 idi. OGTT ise 9 hastada yapılmıştı. Bunlardan 1 hastada HbA1c $\geq$ %6,5 ve OGTT 0. saat 126 olması ile hem HbA1c hem de OGTT ile tanı konmuştu. Diğer 8 hastada ise OGTT ile DM tanı kriterlerini karşılıyor iken, HbA1c $<$ %6,5 olarak saptanmıştı. OGTT ve HbA1c'nin her ikisinin de bulunduğu hastaların sonuçlarına göre yapılan istatistiksel analiz sonucunda HbA1c'ye göre %1,6'sına DM tanısı koyulmuş iken, OGTT'ye göre tanı koyulanların oranı %14,3'tü. Uygulanan MC Nemar analizi sonucunda OGTT'ye göre tanı koyulan hastaların oranı (%14,3) HbA1c'ye göre tanı koyulanların oranından (%1,6) anlamlı derecede daha fazlaydı ($p < 0,05$). Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da bu hasta grubuna DM tanısı konmasında OGTT daha ön plana çıkmaktaydı.

DM hepatit C virüsü (HCV), alkolik ve kriptojenik sebepli kronik karaciğer hastalığı olanlarda daha sık görülür (5). Zein ve arkadaşlarının 2000 yılında karaciğer transplant listesindeki hastalarda yaptığı çalışmada HCV ve alkolik etiyojiye bağlı sirozda DM prevalansı, kolestatik karaciğer hastalığına bağlı sirozdakine göre daha yüksek bildirilmiştir (136). Thuluvath ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları vaka kontrol çalışmasında HCV'ye bağlı siroz hastalarında, diğer etiyojilere bağlı siroz hastalarına göre daha yüksek oranda DM prevalansı saptamışlardır (137). Düşük diyabet riski taşıyan nüfus hakkında yapılan geniş bir çalışma, HBV ve HCV enfeksiyonun serolojik kanıtlarının diyabet prevalansı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (138).

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak kronik karaciğer hastalığı tipi siroz olanlarda bilinen DM tanısı olanların oranı %34 iken, aynı oran kronik C hepatit olanlarda %38,9 ve kronik B hepatit olanlarda %12,9'du. Buna göre siroz

ve kronik C hepatit hastalarında, kronik B hepatit hastalarına göre daha fazla DM tanısı bulunmaktaydı ($p < 0,05$).

Kronik hepatit C ile DM birlikteliğinin patogenezi aydınlatmaya yönelik pek çok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda HCV'nin proinflatuar sitokin seviyelerini artırarak insülin rezistansına neden olduğu (86,89) ve HCV core proteininin direkt olarak insülin sinyalizasyon yolunu etkilediği (90,91,139) ortaya konmuştur. Ülkemizde de Yazıcıoğlu ve arkadaşları öglisemik klempteğini kullanarak yaptıkları çalışmada, karaciğer sirozu gelişmeden önce HCV enfeksiyonunun erken evrelerinde insülin rezistansının bulunduğunu göstermişlerdir (140).

Çalışmamızda saptanan yeni tanı DM oranı siroz hastalarında %20 iken, aynı oran kronik C hepatit olanlarda %9,1 ve kronik B hepatit olanlarda %6,8'dir. Siroz hastalarında diğerlerine göre daha yüksek oranda yeni tanı DM saptanmasına karşın bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,08$). Prediyabet saptanan hastaların etiyolojik dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sonuçlar daha ileri seviyedeki karaciğer hastalığında glukoz metabolizmasının daha fazla bozulmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hepatogenöz diabet, tip 2 DM'ye kıyasla, diyabetik mikro/makrovasküler komplikasyonlar ile daha az ilişkilidir. Bu durum, karaciğer hastalığı komplikasyonları nedeniyle artan mortalitenin sonucu olarak diyabetik komplikasyon gelişmesi için yeterli süre sağkalım görülmediğinden olabilir. Ayrıca kolesterol, kan basıncı seviyelerinde azalma ve pıhtılaşma bozukluğu gibi karaciğer yetmezliğinin olası koruyucu etkisine bağlı olabilir (6,15,16,17,18,19). Bizim çalışmamızda bilinen DM tanısı olan hastaların %48,4'ünde diyabet komplikasyonu vardı. En sık saptanan komplikasyon %80 oranı ile nöropati olurken PAH ve SVO ise hiç yoktu.

Hepatogenöz diabet, tip 2 DM'e kıyasla aile öyküsü, yaş ve vücut kitle indeksi gibi geleneksel risk faktörleri ile daha az ilişkilidir (6,15,16,17,18,19). Çalışmamızda bilinen DM tanısı olanlar ile aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p < 0,05$). Yeni tanı DM ve prediyabet saptanan hastalar ile aile öyküsü arasında ise ilişki saptanmadı. Bu durum literatürde

belirtilen hepatogenöz diyabette daha az aile öyküsü bulunması bulgusu ile uyumluydu.

Veriler sirozlu hastalarda diyabet varlığının sağkalımın azalması, karaciğer sirozu komplikasyon oranının artması ve HCC riskinin artması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Nishida ve arkadaşlarının siroz hastalarında prospektif ve OGTT kullanarak yaptıkları çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları NGT grubunda %94,7; BGT grubunda %68,8; DM grubunda %56,6 olarak saptamışlar ve diyabetik sirozlu hastaların sağkalım oranlarının normoglisemik olanlardan anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir (15). Başka bir çalışmada ise kompanse siroz hastalarında BGT olanların 5 yıllık kümülatif sağkalımı NGT olanlara göre daha düşük bulunmuştur (%31,7 ve %71,6, $p= 0.02$) (116). Siroz hastalarında DM; hepatik ensefalopati, varis kanaması, enfeksiyon, spontan bakteriyel peritonit ve böbrek yetmezliği ile ilişkilidir (119,120,141). HCV hastaları ile yapılan bir çalışmada ve anket yoluyla diyabet verileri elde edilen büyük bir Avrupa kohortunda DM ve glukoz intoleransı, HCC ve safra yolu kanseri gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (142,143). Yang ve arkadaşları son zamanlarda yapılan bir çalışmada, diyabetin HCV olmayan siroz hastalarında HCC riskini arttırdığını bulmuşlardır (144). Bizim çalışmamızda DM varlığı ile HCC arasında anlamlı ilişki yoktu. Diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında Child-Pugh ve MELD skorları, karaciğer biyopsi skorları ve HBV DNA ile HCV RNA düzeyleri açısından farklılık saptanmadı. Bu durum hasta sayısının az olması ve retrospektif bir çalışma olması ile ilişkili olabilir.

Oral hipoglisemik ajanların çoğu karaciğerden metabolize edilmektedir ve diyabet tanısı alan hastalar genelde ileri derecede karaciğer yetmezliğine sahiptir. Aynı zamanda bu hastalarda genellikle malnutrisyon ve hipoalbuminemi de yaygındır. Tüm bu nedenlerle siroz hastalarında diyabet tedavisi zordur. Muhtemelen bu sebeplerden dolayı birkaç çalışmada hastaların sadece üçte birinde yeterli hiperglisemi kontrolü sağlanabildiği bildirilmiştir (145,146). Sirozlu hastalar için ideal antidiyabetik ajanın karaciğer metabolizması çok az olmalı, plazma proteinine düşük bağlanmalı, karaciğer dışı eliminasyon yolu olmalı, hipoglisemi veya hepatoksisite riski olmamalıdır.

Hekimlerin çoğunluğu sirotik hastalarda laktik asidoz riskinin artması konusundaki endişeleri nedeniyle metformin önermek konusunda endişe yaşarlar. 194 karşılaştırmalı çalışmanın sistematik derlemesi ve meta-analizinde, metformin grubunda, metformin olmayanlara göre anlamlı bir laktik asidoz riski olmadığı gösterilmiştir (147). Bir başka çalışma, siroz tanısı konduktan sonra metformine devam eden diyabetik hastaların hiçbirinin laktik asidoz olmadığını ortaya koymuştur (148). İnsülin tedavisinin, kronik karaciğer hastalarında en güvenli ve etkili tedavi olduğuna inanılmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı ve diyabet birlikteliğinin tedavisi ile ilgili literatür yetersiz olmasına rağmen genel yaklaşım, oral antidiyabetik ajan ile başlanıp hedef kan şekeri düzeyine ulaşılamazsa veya karaciğer hastalığı kötüleşirse insüline geçilmesi şeklindedir. İnsülin kullanımı esnasında, fonksiyonel karaciğer dokusu az olduğu için ve bu grupta portal HT nedeniyle eş zamanlı beta blokör kullanımı sık olduğu için hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır.

Bizim çalışmamızda bilinen DM tanısı olan hastalarda HbA1c düzeyi ortalaması %7,37 iken, minimum değer %5,40 ve maksimum değer %10,7 olduğu görüldü. Hastaların %38,2'sinde tek ilaç kullanımı var iken, %61,8'inde çoklu ilaç kullanımı vardı. Sadece insülin kullananların oranı %44,1 iken, sadece oral antidiyabetik kullananların oranı %47,1 idi. Metformin kullananların oranı %41,2 olarak saptandı.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri retrospektif olması, hasta sayılarının az olması ve OGTT yapılma oranının düşük olmasıydı. Ancak mevcut kısıtlılıklara rağmen kronik karaciğer hastalığı ve glukoz metabolizma bozuklukları birlikteliği ile ilgili literatürle uyumlu önemli veriler elde edilmiştir. Bu alanda daha geniş popülasyonda yapılacak APG, HbA1C ve OGTT'nin her üçünün de birlikte değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalarda;

- 1) Kronik karaciğer hastalarında hepatogenöz diyabet ve tip 2 DM'nin etkisinin ortaya konması,
- 2) OGTT'nin erken tanıdaki öneminin vurgulanması,
- 3) Diyabet kontrolünün karaciğer hastalığının ve komplikasyonlarının seyri üzerine etkisinin belirtilmesi ve

- 4) Bu gruptaki kan şekeri hedefleri, takipte kullanılacak yöntemler ve tedavide seçilecek ajanlar açısından bir kılavuz oluşturulması hedeflenmelidir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalarında normal popülasyona göre glukoz metabolizma bozukluklarının prevalansının artmış olduğu, diyabet tanısında standart yöntemler olan açlık plazma glukozu ve HbA1c kullanıldığında hastaların bir kısmında tanı konulamadığı görüldü. Ek olarak OGTT yapılan hastalarda glukoz metabolizma bozukluklarının daha erken evrede saptanabildiği gösterildi. Ayrıca karaciğer hastalığı etiyolojisi siroz ve kronik hepatit C olan hastalarda DM görülme sıklığının, kronik hepatit B olanlara göre daha fazla olduğu saptandı.



7. ÖZET

Kronik Karaciğer Hastalığı İle Takipli Hastalarımızda Prediyabet, Diabetes Mellitus Sıklığı Ve İlişkili Durumlar

Kronik karaciğer hastalarında diyabet prevalansı normal popülasyona göre artmıştır. Siroz hastalarında iki tip diyabet görülebilir; birincisi tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM), ikincisi siroza sekonder gelişen diyabettir ve 'hepatogenöz diabet (HD)' olarak bilinir. Siroz hastalarında DM görülme sıklığı bazı etiyolojik nedenler ile daha fazla ilişkilidir. Diyabet, sirozu olan hastaların morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Ek olarak sirozu olan diyabetik hastaların tedavisi karmaşık ve zordur. Biz de kronik karaciğer hastalarındaki glukoz metabolizma bozukluklarını ortaya koymak amacıyla çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğinde kronik karaciğer hastalığı tanısı ile takipli hastalarda prediyabet, diabetes mellitus sıklığı ve ilişkili durumların değerlendirilmesini hedefledik.

Mayıs 2017 - Nisan 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Polikliniğine başvuran hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik yöntemlerle kronik karaciğer hastalığı tanısı alan hastaların karaciğer hastalığıyla ilgili verileri ile açlık plazma glukozu (APG), HbA1c ve yapılmış ise OGTT sonuçları tarandı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 156 hastanın %34 (n=54)'ünde siroz, %52,5 (n=85)'inde kronik B hepatit ve %11,5 (n=18)'inde ise kronik C hepatit tanısı mevcuttu. Hastaların %23,1 (n=36)'inde bilinen DM var iken, %76,9 (n:120)'unda yoktu. 156 hastadan 151 (n=96,8)'inde HbA1c çalışıldığı ve bilinen diyabet tanısı olmayan 120 hastanın 64 (%53,3)'üne OGTT yapıldığı görüldü. APG, HbA1c ve OGTT sonuçları taranarak bilinen diyabeti olmayan hasta grubunda saptanan yeni tanı DM oranı %10,8 (n=13) idi. Bunların %4,3 (n=5)'ünde HbA1c ile DM tanısı koyulmuştu. Yeni tanı DM saptanan 13 hastanın 9'unda OGTT yapılmıştı. Bunlardan 1 hastada HbA1c $\geq$ %6,5 ve OGTT 0. saat 126 olması ile hem HbA1c hem de OGTT ile tanı konmuştu. Diğer 8 hastada ise

OGTT ile DM tanı kriterlerini karşılıyor iken, HbA1c < %6,5 olarak saptanmıştı. OGTT ve HbA1c'nin her ikisinin de bulunduğu hastaların sonuçlarına göre yapılan istatistiksel analiz sonucunda HbA1c'ye göre %1,6'sına DM tanısı koyulmuş iken, OGTT'ye göre tanı koyulanların oranı %14,3'tü. Uygulanan MC Nemar analizi sonucunda OGTT'ye göre tanı koyulan hastaların oranı (%14,3) HbA1c'ye göre tanı koyulanların oranından (%1,6) anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0,05$). Diyabet tanı kriterlerini karşılamayan 55 hastanın OGTT sonucuna göre %41,8 ($n=23$)'inde prediyabet saptanmıştı. Kronik karaciğer hastalığı tipi siroz olanlarda bilinen DM tanısı olanların oranı %34 iken, aynı oran kronik C hepatit olanlarda %38,9 ve kronik B hepatit olanlarda %12,9'du. Buna göre siroz ve kronik C hepatit hastalarında, kronik B hepatit hastalarına göre daha fazla DM tanısı bulunmaktaydı ($p<0,05$).

Çalışmamız ile kronik karaciğer hastalarında normal popülasyona göre glukoz metabolizma bozukluklarının prevalansının artmış olduğu saptandı. Diyabet tanısında standart yöntemler olan açlık plazma glukozu ve HbA1c kullanıldığında hastaların bir kısmında tanı konulamadığı görüldü. Ek olarak OGTT yapılan hastalarda glukoz metabolizma bozukluklarının daha erken evrede saptanabildiği gösterildi. Ayrıca karaciğer hastalığı etiyolojisi siroz ve kronik hepatit C olan hastalarda DM görülme sıklığının, kronik hepatit B olanlara göre daha fazla olduğu saptandı.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, Prediyabet, Hepatogenöz, Siroz, Hepatit

8. ABSTRACT

Prediabetes, Diabetes Mellitus Frequency and Associated Conditions in Patients Under Follow-Up for Chronic Liver Disease

The prevalence of diabetes in patients with chronic liver disease is higher compared to normal populations. Cirrhosis patients may have two different types of diabetes; first, type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) and second is diabetes known as, hepatogenous diabetes (HD) which is developed secondary to cirrhosis. The incidence of DM in patients with cirrhosis is much more associated with some etiological factors. Diabetes is associated with increased morbidity and mortality in patients with cirrhosis. Additionally, the treatment of diabetic patients with cirrhosis is complex and difficult. In this study, we aimed to evaluate the incidence of diabetes mellitus and prediabetes in patients with chronic liver disease follow-up in the outpatient clinic of Gastroenterology of Akdeniz University Faculty of Medicine.

The medical registry of the patients who applied to the Gastroenterology and Hepatology outpatient clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine between May 2017 and April 2018 were retrospectively reviewed. Fasting plasma glucose (FPG), HbA1c and OGTT results and, data related to liver disease were examined for the patients who were diagnosed with chronic liver disease by using clinical, laboratory, radiological and pathological methods.

Of the 156 patients included in the study, 34% (n= 54) had cirrhosis, 52.5% (n= 85) had chronic B hepatitis and 11.5% (n= 18) had chronic C hepatitis. While 23.1% (n= 36) of the patients had DM, 76.9% (n: 120) did not. Of the 156 patients, 151 (n= 96.8) were seen to have HbA1c results and 120 (53.3%) patients without diabetes diagnosis had OGTT results. The FPG, HbA1c and OGTT results were screened and the percentage of novel DM diagnosis was obtained as 10.8% (n= 13). Of these, 4.3% (n= 5) had a diagnosis of DM by using HbA1c. Nine of 13 patients with novel DM diagnosis had OGTT data. One of these patients was diagnosed via both HbA1c and OGTT with the values $HbA1c \geq 6.5\%$ and $OGTT = 126$ at 0 h. For other 8 patients, while OGTT met the diagnostic

criteria of DM, HbA1c was found to be $<6.5\%$. According to the medical data of the patients having both OGTT and HbA1c values, 1.6% of patients were diagnosed as DM according to HbA1c and 14.3% of patients were diagnosed according to OGTT results. As a result of Mc Nemar analysis, the ratio of patients diagnosed with OGTT (14.3%) was significantly higher than the ratio of patients diagnosed with HbA1c (1.6%) ($p < 0.05$). According to the OGTT results of 55 patients who did not meet the diagnostic criteria of diabetes, 41.8% ($n = 23$) had prediabetes. The percentage of DM diagnosis was 34% among patients having cirrhosis while that percentage was 38.9% for patients with chronic hepatitis C and 12.9% for patients with chronic hepatitis B. Accordingly, the incidence of DM was higher in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C than in patients with chronic hepatitis B ($p < 0.05$).

In our study, prevalence of glucose metabolism disorders were found to be increased in patients with chronic liver diseases compared to normal population. When FPG and HbA1c levels were used as standard methods for diabetes diagnosis, some DM patients were noticed to be undiagnosed. In addition, glucose metabolism disorders were shown to be possibly detected at an earlier stage in patients who underwent OGTT. Furthermore, the incidence of DM in patients having liver disease with cirrhosis and chronic hepatitis C etiology was higher than in patients with chronic hepatitis B.

Key Words: Diabetes, Prediabetes, Hepatogenous, Cirrhosis, Hepatitis

9. KAYNAKLAR

1. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 2007; 120: 829-34.
2. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: A review and update. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 560-78.
3. Blendea MC, Thompson MJ, Malkani S. Diabetes and chronic liver disease: Etiology and pitfalls in monitoring. *Clin Diabetes* 2010; 28: 139-44.
4. Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ* 2010; 182: 526-31.
5. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Maldonado-Garza HJ. Hepatogenous diabetes: current views of an ancient problem. *Ann Hepatol* 2009; 8: 13-20.
6. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts EH. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 677-81. PMID: 12100613 DOI:10.1046/j.1440-1746.2002.02755.x
7. Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, Galati G, Fiori E, Spataro S, Afeltra A. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 274-83.
8. Nielsen MF, Caumo A, Aagaard NK, Chandramouli V, Schumann WC, et al. Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: assessment during physiological glucose and insulin concentrations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288(6): 1135-43.
9. World Health Organization (2016). Global report on diabetes. World Health Organization. Publication Date: Mar, 2016
<http://www.who.int/iris/handle/10665/204871>

10. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41 (Suppl 1) S7-S27 <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
11. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998; 28: 141-9. PMID: 9657106 DOI: 10.1002/hep.510280119
12. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 616–27.
13. Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sakata M, Sumie S, Sata M. Insulin resistance and chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3: 99–107.
14. Letiexhe MR, Scheen AJ, Gérard PL, Bastense BH, Pirotte J, Belaiche J, et al. Insulin secretion, clearance, and action on glucose metabolism in cirrhotic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(5): 1263–8.
15. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(1): 70–5.
16. Del Holstehio Blanco C, Gentile S, Marmo R, Carbone L, Coltorti M. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 8: 29–36.
17. Orsi E, Grancini V, Menini S, Aghemo A, Pugliese G. Hepatogenous diabetes: Is it time to separate it from type 2 diabetes? *Liver International* 2016; 37(7). DOI: 10.1111/liv.13337
18. García-Compeán D, González-González JA, Lavallo-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Hepatogenous diabetes: is it a neglected condition in chronic liver disease? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2869–74.
19. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Maldonado-Garza HJ. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors,

- pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 280–8.
20. Hamed AE, Abas B, Shaltout I, Esmt G, Gomez R. Managing diabetes and liver disease association, guidelines (consensus) development. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 3: 1-19.
 21. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 734-43.
 22. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II, Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. *Eur J Epidemiol.* 2013 Feb;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5. Epub 2013 Feb 14.
 23. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2018. Satman İ, Salman S, Deyneli O, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S ve ark. 10. baskı Ankara Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2018 S15-S35.
 24. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, İç Hastalıkları, Diabetes Mellitus Patogenezi, Editörler: Aktürk M, Ayvaz G, 3.baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2012, S2098-S2102
 25. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition, Diabetes Mellitus, Editör: Powers AC, 17.baskı, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2013, S2275-S2302.
 26. (ZfA) İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, İç Hastalıkları, Kronik Hepatitler, Editör: Bayraktar Y, 3.baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2012, S1514-S1519.
 27. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition, Kronik

Hepatit, Editör: Dienstag, 17.baskı, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2013, S1955-S1968

28. Türkiye Viral Hepatitler Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2017 (online) , Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2017, <http://www.tasl.org.tr/upload/content/files/turkiye-viral-hepatit-klavuzu-2017-15-6.pdf>
29. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, March 2015. Geneva: World Health Organization; 2015 Mar. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.
30. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med 1975; 292: 771.
31. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. J Infect Dis 1982; 146(2): 198-204.
32. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Vincelot P, Sarr M, Diouf C, et al. Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). J Med Virol 1987; 22(1): 1-5.
33. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. Gastroenterology 1987; 92(6): 1844-50.
34. Lok A and Esteban R (ed.). Hepatitis B virus: Clinical manifestations and natural history (online), UpToDate, Jan 2019 <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-clinical-manifestations-and-natural-history>
35. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II. Kronik Hepatit B ve C. Prof. Dr. Abdullah Sonsuz Sempozyum Dizisi No:58 I Kasım 2007; 79-90.
36. Lok AS, McMahon B. Chronic Hepatitis B Update 2009. Hepatology 2009; 50(3): 661-2.

37. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):261-83. doi: 10.1002/hep.28156. Epub 2015 Nov 13
38. Lok A and Esteban R (ed.). Hepatitis B virus: Overview of management (online), UpToDate, Jan 2019, www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management
39. WHO. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Geneva: World Health Organization; 2014 Apr. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.
40. Chopra S and Bisceglie A (ed.). Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection (online), UpToDate, Jan 2019, www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection
41. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med* 2015, 9(2): 187–219. DOI 10.1007/s11684-015-0386-y
42. Heneghan M and Chopra S (ed.). Overview of autoimmune hepatitis (online), UpToDate, Jan 2019, <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis>
43. Kaymakoglu S. Otoimmun Hepatit Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2006; 2(16): 48-53.
44. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit, *Güncel Gastroenteroloji* 2001; 15(2): 98-106.
45. Sgeth S and Lindor K (Ed.). Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults (online), UpToDate, Jan 2019, <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults>
46. İzmir Güner Ş, Kubat Üzüm A, Niyazoğlu M. Nonalkolik steatohepatit, *T Klin Gastroenterohepatoloji* 2003, 14: 54-60.

47. Hashimoto E, Tokushige K, Ludwig J. Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges. *Hepatology Research* 2015; 45: 20–28 doi: 10.1111/hepr.12333
48. Jinjuvadia R, Liangpunsakul S. Translational Research and Evolving Alcoholic Hepatitis Treatment Consortium. Trends in Alcoholic Hepatitis-related Hospitalizations, Financial Burden, and Mortality in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 506.
49. Fedeli U, Avossa F, Guzzinati S, Bovo E, Saugo M. Trends in mortality from chronic liver disease. *Ann Epidemiol* 2014; 24(7): 522-6.
50. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition, Alkolik Karaciğer Hastalığı, Editörler: Mailliard ME, Sorrell MF, 17.baskı, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2013, S1969-S1970
51. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 1993; 17(4): 564-76.
52. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25(1):108-11.
53. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69(1):154-81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>
54. Akdoğan M. Alkolik Hepatit. *Türkiye Klinikleri. J Int Med Sci* 2006; 2(16): 70-8.
55. Köker G, Şahintürk Y, Çekin AH. Alkolik Karaciğer Hastalıkları. *Güncel Gastroenteroloji*, Haziran 2015; 19/2: 104-11.
56. Goldberg E and Chopra (ed.). *Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis* (online), UpToDate, Jan 2019,

<https://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-etiological-clinical-manifestations-and-diagnosis>

57. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Harrison's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition, Siroz ve Komplikasyonları, Editör: Bacon BR, 17.baskı, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2013, S1971-S1979
58. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis, World J Gastroenterol 2014; 20(23): 7312–24. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312)
59. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. Lancet 2008; 371(9615): 838-51. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9
60. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. Br J Surg 1973; 60(8): 646-9.
61. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. Hepatology 1987; 7(4): 660-4.
62. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003; 124(1): 91-6.
63. Wiesner RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy Liver Transpl 2005; 11: 261-3.
64. Sherman M, Klein A. AASLD single-topic research conference on hepatocellular carcinoma: conference proceedings. Hepatology 2004; 40: 1465-73.
65. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. Hepatology 2002; 36: 74-83.
66. Conn HO, Schreiber W, Elkington SG, Johnson TR. Cirrhosis and diabetes. I. Increased incidence of diabetes in patients with Laennec's cirrhosis. Am J Dig Dis 1969; 14: 837-52 PMID: 5361079 DOI: 10.1007/BF02233205

67. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31(3): 694-703.
68. Shmueli E, Walker M, Alberti G, Record CO. Normal splanchnic but impaired peripheral insulin-stimulated glucose uptake in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 86-95.
69. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 68-76.
70. Hashimoto N, Ashida H, Kotoura Y, Nishioka A, Nishiwaki M, Utsunomiya J. Analysis of hepatic encephalopathy after distal splenorenal shunt-PTP image and pancreatic hormone kinetics. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 360-4.
71. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol* 1989; 8: 107-14.
72. Petrides AS, De Fronzo RA. Failure of glucagon to stimulate hepatic glycogenolysis in well-nourished patients with mild cirrhosis. *Metabolism* 1994; 43: 85-9.
73. Greco AV, Mingrone G, Mari A, Capristo E, Manco M, Gasbarrini G. Mechanisms of hyperinsulinaemia in Child's disease grade B liver cirrhosis investigated in free living conditions. *Gut* 2002; 51: 870-5.
74. Saitoh M. Studies on histopathology of pancreas in portal hypertension. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1984; 81: 1444-52.
75. Mandler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117(5): 1155-63.
76. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 2005; 6: 13-21.

77. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333–6.
78. 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.
79. Nagle CA, Klett EL, Coleman RA. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J Lipid Res* 2009; 50(Suppl.): 74–9.
80. Kumar R. Hepatogenous diabetes: An underestimated problem of liver cirrhosis. *Indian J Endocr Metab* 2018; 22: 552-9.
81. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2016; 64(2): 399–408.
82. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2298–306.
83. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara zP, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1695–704.
84. Konrad T, Zeuzem S, Toffolo G, et al. Severity of HCV-induced liver damage alters glucose homeostasis in noncirrhotic patients with chronic HCV infection. *Digestion* 2000; 62: 52–9.
85. D’Souza R, Sabin A, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1509–15.
86. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* 2012; 56(Suppl.1): 56–65.
87. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126(3): 840–8.

88. Fabris C, Soardo G, Falletti E, Toniutto P, Vitulli D, Federico E, et al. Relationship among hepatic inflammatory changes, circulating levels of cytokines, and response to IFN-alpha in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18(9): 705–9.
89. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Care* 2006; 29: 1140–9.
90. García-Monzón C, Lo Iacono O, Mayoral R, Gonzales-Rodriguez A, Miquilena-Colina ME, et al. Hepatic insulin resistance is associated with increased apoptosis and fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011; 54(1): 142–52.
91. Bose SK, Shrivastava S, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus activates the mTOR/S6K1 signaling pathway in inhibiting IRS-1 function for insulin resistance. *J Virol* 2012; 86: 6315–22.
92. Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, et al. Involvement of the PA28gamma-dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein. *J Virol* 2007; 81: 1727–35.
93. Bernsmeier C, Duong FH, Christen V, Pugnale P, Negro F, Terraciano L, et al. Virus-induced over-expression of protein phosphatase 2A inhibits insulin signaling in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 49(3): 429–40.
94. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and hepatitis C: a two-way association. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 134. doi: 10.3389/fendo.2015.00134. eCollection 2015.
95. Ueki K, Kondo T, Tseng YH, Kahn CR. Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10422–7.
96. Yamaguchi A, Tazuma S, Nishioka T, Ohishi W, Hyogo H, Nomura S, et al. Hepatitis C virus core protein modulates fatty acid metabolism and thereby causes lipid accumulation in the liver. *Dig Dis Sci* 2005; 50(7): 1361–71.

97. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, Chretien Y, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J* 2002; 16(2): 185–94.
98. Kruszynska YT, Goulas S, Wollen N, McIntyre N. Insulin secretory capacity and the regulation of glucagon secretion in diabetic and non-diabetic alcoholic cirrhotic patients. *J Hepatol* 1998; 28: 280–91.
99. Rahier J, Loozen S, Goebbels RM, Abraham M. The haemochromatotic human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. *Diabetologia* 1987; 30: 5–12.
100. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(Suppl.1): 119–24.
101. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic β -cell dysfunction. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 940–1.
102. Nocente R, Ceccanti M, Bertazzoni G, Cammarota G, Silveri NG, Gasbarrini G. HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1149–54.
103. Betterle C, Fabris P, Zanchetta R, Pedini B, Tositti G, Bosi E, et al. Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1177–81.
104. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME, Zimbalatti D, Boselli ML, Gatti S, et al. Contribution of β -cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: role of severity of liver disease. *J Hepatol* 2015; 63(6): 1484–90.
105. Sebeková K, Kupcová V, Schinzel R, Heidland A. Markedly elevated levels of plasma advanced glycation end products in patients with liver cirrhosis—amelioration by liver transplantation. *J Hepatol* 2002; 36: 66–71.

106. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep* 2014; 14: 453.
107. Nath B, Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. *Hepatology* 2012; 55: 622–33.
108. Cheng K, Ho K, Stokes R, Scott C, Lau SM, Hawthorne WJ, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates beta cell function in mouse and human islets. *J Clin Invest* 2010; 120(6): 2171–83.
109. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747–58.
110. Arias-Loste MT, García-Unzueta MT, Llerena S, Iruzueta P, Cabezas J, Alonso C, et al. Plasma betatrophin levels in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(37): 10662–8.
111. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 119–25.
112. Moreau R, Delege P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrech D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004; 24(5): 457–64.
113. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; 60(3): 823–31.
114. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43(6): 1303–10.
115. Quintana JOJ, García-Compean D, González JAG, Perez JZV, Gonzalez FJL, Espinosa LEM, et al. The impact of diabetes mellitus in mortality of patients with compensated liver cirrhosis- a prospective study. *Ann Hepatol* 2011; 10: 56–62.

116. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Lavalle-González FJ, González-González JA, Muñoz-Espinosa LE, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Subclinical abnormal glucose tolerance is a predictor of death in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(22): 7011-8. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.7011
117. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 756–61.
118. Diaz J, Monge E, Roman R, Ulloa V. Diabetes as a risk factor for infections in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1): 248. PMID: 18184135 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01562_9.x
119. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1490-6. PMID:16863551 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00649.x
120. Huo TI, Hsu CY, Huang YH, Hsia CY, Lin HC, Lee PC, et al. Diabetes mellitus as an independent prognostic predictor and its association with renal dysfunction in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2010; 30: 198-207. PMID: 19849777 DOI: 10.1111/j.1478-3231.x
121. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 416-23. PMID: 18164296 DOI:10.1053/j.gastro.2007.11.010
122. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology* 2001; 34: 889-95. PMID: 11679959 DOI:10.1053/jhep.2001.29134
123. Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, Kalwaney S, Clement S, Henry L, Frost S, Hunt S. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 686-94 PMID:25040315 DOI: 10.1111/apt.12881

124. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005; 54: 533–9.
125. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2008; 47(6): 1856–62.
126. Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qui W, Chen Y, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012; 130(7): 1639–48.
127. Konishi I, Hiasa Y, Shigematsu S, Hirooka M, Furukawa S, Abe M, et al. Diabetes pattern on the 75 g oral glucose tolerance test is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus. *Liver Int* 2009; 29: 1194-201. PMID: 19422477 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02043.x
128. He G, Yu GY, Temkin V, Ogata H, Kuntzen C, Sakurai T, et al. Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress-driven STAT3 activation. *Cancer Cell* 2010; 17: 286-97. PMID: 20227042 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.048
129. Imano E, Nishida T, Shibata M, Kanda T. Significance of oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Intern Med* 1999; 38(11): 918.
130. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Lavallo-González FJ, Reyes-Cabello E, González-González JA, Muñoz-Espinosa LE, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis. A prospective study. *Ann Hepatol* 2012; 11: 240-8.
131. Jeon HK, Kim MY, Baik SK, Park HJ, Choi H, Park SY, et al. Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3335-41.

132. Marselli L, De Simone P, Morganti R, Coletti L, Carrai P, Catalano G, et al. Frequency and characteristics of diabetes in 300 pre-liver transplant patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 441–2.
133. Kanda T, Nakamura M, Iwasaki M, Wada M, Kurotobi M, Shimizu Y. Clinical significance of HbA1c, serum fructosamine and 1, 5-AG in diabetic patients complicated with liver cirrhosis. *J Jpn Diabetes Soc* 1993; 36: 847–54.
134. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 1982; 59(6): 1348–50.
135. Nishida T. Diagnosis and Clinical Implications of Diabetes in Liver Cirrhosis: A Focus on the Oral Glucose Tolerance Test. *Journal of the Endocrine Society* July 2017; 1(7): 886-96. doi: 10.1210/js.2017-00183
136. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J of Hepatology* 2000 ISSN 01684278
137. Thuluvath PJ, John PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race. a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 438-41.
138. Hong YS, Chang Y, Ryu S, Cainzos-Achirica M, Kwon MJ, Zhang Y, et al. Hepatitis B and C virus infection and diabetes mellitus: A cohort study. *Sci Rep* 2017; 7(1): 4606. doi: 10.1038/s41598-017-04206-6
139. Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. *J Virol* 2008; 82: 2606–12.
140. Yazicioglu G, Isitan F, Altunbas HA, Suleymanlar I, Ozdogan M, Balci MK, Karayalcın U. Insulin resistance in chronic hepatitis. *Int J Clin Pract* 2004; 58(11): 1020-2.
141. Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Curvers J, Schoon EJ, Friederich P, Twisk JW, et al. Diabetes mellitus at the time of diagnosis of cirrhosis is

associated with higher incidence of spontaneous bacterial peritonitis, but not with increased mortality. Clin Sci (Lond) 2013; 125: 341-8.

142. Sumie S, Kawaguchi T, Komuta M, Kuromatsu R, Itano S, Okuda K, et al. Significance of glucose intolerance and SHIP2 expression in hepatocellular carcinoma patients with HCV infection. Oncol Rep 2007; 18: 545-52. PMID: 17671700 DOI: 10.3892/or.18.3.545
143. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Fedirko V, Trepo E, et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. Ann Oncol 2013; 24: 2449-55 PMID: 23720454 DOI: 10.1093/annonc/mdt204
144. Yang JD, Mohamed HA, Cvinar JL, Gores GJ, Roberts LR, Kim WR. Diabetes mellitus heightens the risk of hepatocellular carcinoma except in patients with hepatitis C cirrhosis. Am J Gastroenterol 2016; 111: 1573-80.
145. Gundling F, Seidl H, Strassen I, Haller B, Siegmund T, Umgelter A, Pehl C, et al. Clinical manifestations and treatment options in patients with cirrhosis and diabetes mellitus. Digestion 2013; 87: 75-84. PMID: 23306648 DOI:10.1159/000343458
146. Kwon SY, Kim SS, Kwon OS, Kwon KA, Chung MG, Park DK, et al. Prognostic significance of glycaemic control in patients with HBV and HCV related cirrhosis and diabetes mellitus. Diabet Med 2005; 22: 1530-5 PMID: 16241918 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01687.x
147. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2003; 163: 2594-602.
148. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. Hepatol 2014; 60: 2008-16.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2018

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Hasan Ali ALTUNBAŞ
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kronik Karaciğer Hastalığı ile Takipli Hastalarımızda Prediabet, Diabetes Mellitus Sıklığı ve İlişkili Durumlar
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 384	Tarih: 30.05.2018
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Özkan İNAN
Üye

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye (Katılmadı)

Prof.Dr.Bülent KARBEK
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr.Cengiz DURSUN
Üye

Doç.Dr.Özlem ÖZGE BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KIPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet TÜRKAY
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)