

Siroz Hastalarında Resistinin Hastalık Şiddeti, İnflamasyon ve İnsülin Direnci ile İlişkisi

The Relationship of Resistin with Disease Severity, Inflammation and Insulin Resistance in Cirrhosis Patients

Serdar Efe¹, Ayşegül Özakyol²

¹Eskişehir Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ABSTRACT

Introduction: Glucose intolerance has been shown to play an important role in the progression of early liver disease to cirrhosis. It has been suggested that insulin resistance is responsible for glucose intolerance in patients with chronic liver disease. It is thought that increased resistin through chronic inflammation in chronic liver disease may be responsible for insulin resistance. In our study, we aimed to evaluate the relationship of resistin which is released from adipose tissue with insulin resistance, inflammation markers and disease stage in patients with cirrhosis. **Methods:** Forty-six patients diagnosed with cirrhosis in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology between March 2008 and July 2009, and 19 healthy individuals as a control group were included in the study. Patients with a diagnosis of Diabetes Mellitus, other endocrine disease or Hepatocellular Carcinoma, with fasting blood glucose above 126 mg/dl and using drugs that may affect glucose metabolism were excluded from the study. Participants with obesity were determined by skinfold thickness (biceps, triceps, suprailliac and subscapular) measurement. Statistical analyzes were performed by excluding obese patients from the study and control groups. AssayMax Human Resistin ELISA Kit was used to determine serum resistin level. The "Homaostatic Model for Insulin Resistance" (HOMA-IR) formula was used to detect insulin resistance. The studied parameters were statistically compared between the study and control groups and also between the three groups (Child Pugh stage A, B and C) formed according to the disease stage in the study group.

Results: All laboratory parameters reflecting insulin resistance, inflammation markers and resistin levels were found to be significantly higher in the study group. As the Child Pugh stage advances, which is used to determine the severity and prognosis of the disease, resistin levels found higher, but it was observed that the rate of patients with decreased insulin resistance had lower levels in total fat ratio. No significant correlation was found between resistin and other markers of insulin resistance except fasting insulin level.

Conclusion: In the future metabolism studies which to be performed in patients with cirrhosis detection of skinfold thickness may be useful in determining body fat ratio. Insulin resistance markers are significantly higher in patients with cirrhosis, as disease severity advances resistin levels increases. We are in the opinion that resistin does not contribute to the development of insulin resistance, which occurs with different mechanisms in patients with cirrhosis.

Key words: cirrhosis, HOMA-IR, insulin resistance, resistin

ÖZET

Giriş: Glikoz intoleransının erken dönem karaciğer hastalığının siroz ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Kronik karaciğer hastalardaki glikoz intoleransından insülin direncinin sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Kronik karaciğer hastalığında kronik inflamasyon aracılığıyla artan resistinin insülin direncinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda siroz hastalığı olanlarda adipoz dokudan salınan resistinin, insülin direnci, inflamasyon belirteçleri ve hastalık evresi ile ilişkisini değerlendirilmeyi amaçladık.

Yöntemler: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Mart 2008 – Temmuz 2009 tarihleri arasında siroz tanısı alan 46 hasta ve kontrol grubu olarak 19 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Diabetes Mellitus, diğer endokrin hastalık veya Hepatocellüler Karsinoma tanılı, açlık kan glikozu 126 mg/dl nin üzerinde olan ve glikoz metabolizması üzerine etki edebilecek ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Deri kıvrım kalınlığı (biceps, triceps, suprailiyak ve subskapular) ölçümü yöntemiyle obezitesi olan katılımcılar belirlendi. Çalışma ve kontrol gruplarının obez hastalar dışlanarak istatistik incelemeler yapıldı. Serum resistin düzeyi tespitinde AssayMax Human Resistin ELISA Kiti kullanıldı. İnsülin direncini saptamak amacıyla "İnsülin Direnci için Homeostatik Model" (HOMA-IR) formülü kullanıldı. Çalışılan parametreler çalışma ve kontrol grupları arasında ayrıca çalışma grubunda hastalık evresine göre oluşturulan üç grup arasında (Child Pugh evre A, B ve C) istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: İnsülin direncini yansıtan tüm laboratuvar parametreleri, inflamasyon belirteçleri ve resistin düzeylerinin çalışma grubunda anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalık şiddet ve prognozunu belirlemede kullanılan Child Pugh evresi ilerledikçe resistin seviyelerinde artış olduğu ancak total yağ oranında azalmayla birlikte insülin direncine sahip hasta oranının da azaldığı gözlenmiştir. Resistinin açlık insülin düzeyi dışında insülin direncinin diğer belirteçleriyle arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Sirozlu hastalarda yapılacak metabolizma çalışmalarında vücut yağ oranının saptanmasında deri kıvrım kalınlığı tespiti faydalı olabilir. Siroz hastalarında insülin direnci belirteçleri anlamlı derecede yüksektir ve resistin düzeyleri hastalık şiddeti arttıkça artış gösterir. Siroz hastalarında değişik mekanizmalarla ortaya çıkan insülin direnci gelişiminde resistinin katkısının olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: HOMA-IR, insülin direnci, resistin, siroz

GİRİŞ

Karaciğer birçok hormonun metabolizma ve klirens yeridir, bununla birlikte karaciğerin birçok metabolik işlevi hormonlarla kontrol edilir. Bu nedenle kronik karaciğer (Kr. KC) hastalığında metabolik değişiklikler siktir ve glukoz intoleransı bu metabolik değişikliklerin en önemlilerinden biridir, Kr. KC hastalığında glukoz intoleransı sıklığı %60-80 civarındadır(1).

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) sıklığı sirozlu hastalarda normal popülasyondaki DM sıklığından daha fazla olup %15-30 oranındadır(2). Kronik karaciğer hastaları arasında DM, özellikle etiyolojinin hepatit C virüsü (HCV), etanol ve hemakromatozis olduğu hastalarda daha sık görülmektedir. Diabetes Mellitus varlığı sirozlu hastalarda uzun süreli yaşamda gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle risk oluştururken, glukoz intoleransının erken dönem KC hastalığının siroza ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı bazı araştırmalarda gösterilmiştir(2,3). Kronik karaciğer hastalarındaki glukoz intoleransından İnsülin Direnci (İD)'nin sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Adipositokin olarak adlandırılan interlökin 6, resistin, leptin, adiponektin, plazmojen aktivatör inhibitör tip 1 ve TNF-a yağ dokusunda sentezlenerek vücutta glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde aktif rol oynarlar(4). Yağ dokudan salınan bir polipeptit olan resistinin siroz hastalarında İD'den dolayısıyla DM gelişiminden sorumlu olabileceğini bildiren çalışmalar vardır(5-9). Hepatocellüler Karsinoma (HCC) hastalarında yapılan bir çalışmada "İnsülin Direnci için Homeostatik Model" (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance= HOMA-IR) değerlendirmesi ve resistin ortalama değerleri sirotik ancak HCC olmayan kontrol deneklerine göre daha yüksek olduğu; resistin> 12 ng/ml ve HOMA-IR>4 olan hastaların HCC'ye sahip olma olasılığı 1,6 kat daha fazla olduğu raporlanmıştır. HOMA-IR ve resistin, HCC gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmiştir(10).

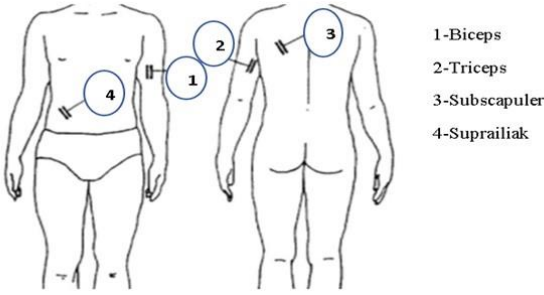
Resistin, İD'nin yanı sıra inflamasyonla da ilişkilendirilmektedir. Kronik karaciğer hastalığı sirozla sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalık olup inflamasyon aracılığıyla oluşan resistin artışının KC hastalığındaki İD'ne katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Kronik karaciğer hastalığında DM gelişim riskinin yüksek olduğu uzun yıllardır bilinmesine rağmen günümüzde halen bu hastalara yönelik etkin tedavi ajanları geliştirilememiştir. Bu hastalarda diyabet gelişimi etkili bir şekilde önlenemez ise hastalık progresyonu yavaşlatılabilir. Bu nedenle bu grup hastalarda İD gibi DM gelişimine neden olan mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda siroz hastalığı olanlarda adipoz dokudan salınan resistinin, insülin direnci, inflamasyon belirteçleri ve hastalık evresi ile ilişkisini değerlendirilmeyi amaçladık.

YÖNTEM

Çalışmamıza, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Mart 2008 – Temmuz 2009 tarihleri arasında takip edilen Kr. KC hastalığı (siroz) tanısı olan hastalar dahil edildi. Hastanemizin Yerel Etik Komitesi'nden 13 Mart 2008 gün ve 03 sayılı karar ile onay alındı. Hastalar, çalışmaya dahil edilmeden çalışmayla ilgili bilgilendirilerek onamları alındı. Diabetes mellitus veya diğer endokrin hastalık öyküsü olan, HCC tanılı, açlık kan glikozu 126 mg/dl nin üzerinde olan, glikoz metabolizması üzerine etki edebilecek ilaç kullanan, tetkikler esnasında Beta-bloker, interferon veya kortikosteroid tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Siroz tanısı koagülasyon uygun olanlarda KC biyopsisi ile histopatolojik olarak konuldu, koagülasyon bozukluğu olan, yoğun asit nedeniyle KC biyopsisi yapılamayan veya biyopsiyi kabul etmeyen hastalarda ise sirozla uyumlu klinik, fizik muayene, etiyolojik,

biyokimyasal ve ultrasonografik verilerin varlığı siroz tanısı için yeterli sayıldı.

Obez hastalarda daha kolay gelişen İD nedeniyle tip 2 DM gelişimi daha sıktır. Bu nedenle resistin yağ dokudan salınan bir adipositokin olduğundan obez hastalarda yağ doku fazlalığının resistin ve İD üzerindeki karıştırıcı etkisini ortadan kaldırmak amacıyla çalışma ve kontrol gruplarından obez hastalar dışlanarak istatistik incelemeler tekrarlandı. Hasta grubunda asitli hastalar olması nedeniyle vücut kitle indeksi (BMI) ölçümü ile bu hastalarda obezitenin saptanması mümkün olmadığı için hastaların deri kıvrım kalınlıkları (DKK) ölçülerek “vücut yağ oranları” tespit edildi. Vücut yağ oranı (%) saptanması için vücudun dört bölgesinden (biceps, triceps, suprailyak ve subskapular) DKK'ları (Şekil 1) harpenden tipi deri pergeli kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü.



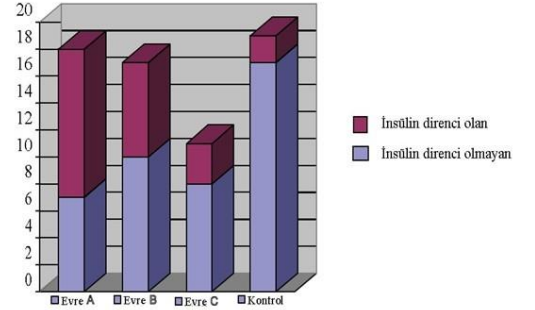
Şekil 1. Deri kıvrım kalınlığı ölçüm bölgeleri

Elde edilen sonuçlar yaş ve cinsiyet faktörlerine dayalı bir formül olan “Durnin ve Womersley formülü”ne (11) yerleştirilerek “vücut yoğunlukları” hesaplandı (Tablo 1). Vücut yoğunluğu ile deri altı yağ dokusu arasındaki ilişkinin doğrusal olmamasından dolayı bu formüllerde DKK toplamlarına logaritmik şekilde matematik bir değişim uygulandığı görülmektedir. Ayrıca hata payını azaltmak amacıyla yaş ve cinsiyet de bu formüllere katılmaktadır(12). Deri kıvrım kalınlıkları toplamlarından hesaplanan yağ miktarı ile BMI arasında ileri derecede

ilişki bulunduğu gösterilmiştir(13). Sonrasında elde edilen değerler “Siri'nin formülü” kullanılarak “vücut yağ oranları” hesaplandı(14).

$$\text{Yağ oranı (\%)} = (4.95 / \text{Vücut Yoğunluğu}) - 4.5 \times 100$$

Aşağıda yer alan tabloda Amerikan Egzersiz Konseyi tarafından belirlenen kriterlere göre hastalar obez, fazla kilolu ve normal kilolu olmak üzere üç gruba ayrıldı (Tablo 2); vücut yağ oranlarına göre kadınlarda %42, erkeklerde ise %38 ve üzeri yağ oranına sahip hastalar obez kabul edildi(15).



Şekil 2. Çalışma grubu (Child Pugh evrelerine göre) ve Kontrol grubunda HOMA-IR indeksine göre insülin direnci olduğu kabul edilen hastaların sayısal olarak gösterilmesi

Kontrol grubunda da DKK yöntemiyle vücut yağ oranları hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 10 saatlik açlık sonrası sabah saat 08-09 arası ölçüm için kan örnekleri alındı. Kan tetkiklerinde hemogram, PT, PTT, INR, AST, ALT, ALP, GGT, glukoz, albumin, T.kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, total ve direkt bilirubin, alfa-fetoprotein, CA-19.9, hsCRP, insülin, C-peptid ve resistin düzeyleri çalışıldı. Etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik HBV belirteçleri, HBV DNA, anti-HCV, HCV RNA, otoantikolar, ferritin düzeyleri çalışıldı. Hasta grubunda batın ultrasonografisi (USG), özafagus varisi varlığı açısından üst gastrointestinal sistem endoskopisi

ve kontrendikasyon yoksa karaciğer biyopsisi yapıldı. Kontrol grubunda da hasta grubundan istenen tetkikler (Karaciğer biyopsisi, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve AFP, CA19,9 dışındakiler) çalışıldı. Serum resistin düzeyi ölçümleri için kan örnekleri yine 10 saatlik açlık sonrası sabah antekübital venden alındı. Alınan kan örnekleri kuru tüpe konularak 3000 devir ile 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan serum kısmı alınarak tekrar kuru tüpe konuldu. Serum örnekleri resistin ölçümleri yapılana dek -75°C'de dondurularak saklandı. Serum resistin düzeyi tespitinde ELISA yöntemi (AssayMax Human Resistin ELISA Kiti) kullanıldı, elde edilen sonuçlar noktadan noktaya eğrisi kullanarak resistin düzeyleri hesaplandı.

İnsülin direncinin saptanmasında öglisemik hiperinsülinemik klemp yöntemi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte; klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda uygulanması zor bir yöntem olduğundan, çalışmamızda İD'yi saptamak amacıyla Matthews ve ark.(16) tarafından geliştirilen HOMA-IR ve Katz ve ark.(17) tarafından geliştirilen QUICKI formülleri kullanıldı.

HOMA-IR indeksi: Açlık kan şekeri (mg/dl) X insülin (µU/ml) / 405

QUICKI indeksi: 1/ [log insülin(mU/l) + log glikoz (mg/dl)]

Ayrıca β-hücre fonksiyonunun göstergesi olarak HOMA-β %'leri hesaplanmıştır.

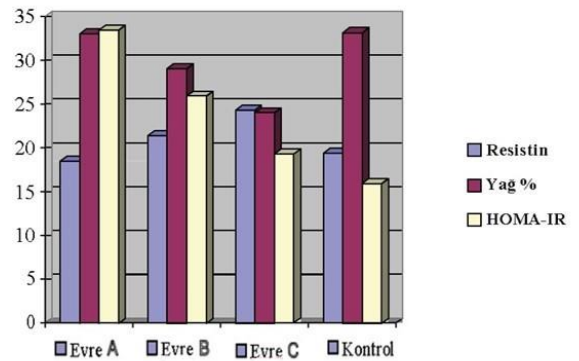
HOMA-IR β (%) = [açlık insülin (U/ml) 360] / [açlık glikoz (mg/dl) -63]

HOMA-IR indeksine göre 2,7'nin üzerindeki değerler, QUICKI'ye göre 0,320'nin altındaki değerler İD olarak kabul edildi. Çalışılan parametreler hasta ve kontrol grupları arasında aynı zamanda Kr. KC hastalığı

olanlarda ise hastalık evresine göre (Child Pugh evre A, B ve C) oluşturulan üç grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Her iki gruptan da obez hastalar dışlanarak resistin, HOMA-IR ve QUICKI indeksleri ayrıca tekrar hesaplanarak resistinin ile ilişkileri değerlendirildi.

İstatistik Analiz

Elde edilen tüm veriler SPSS for Windows 15,0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tüm parametreler yönünden çalışma ve kontrol grupları arasındaki farklılıklar değişkenlerin normalite dağılımları için Kolmogorov-Smirnov Testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenler T-testiyle, normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenler için ikiden fazla grup karşılaştırıldığında Varyans analizi, normal dağılmayanlarda ise Kruskal-Wallis Testi uygulandı. Çapraz tabloların değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Tüm veriler arasındaki bağlantı, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi, p<0.05 farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı, p<0,01 oldukça anlamlı ve p<0,001 olduğunda ise ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edildi.



Şekil 3. Hastalık evrelerine göre resistin, yağ % ve HOMA-IR indeks değerlerindeki değişimlerin gösterimi (HOMA-IR indeksi değerleri demonstratif olması açısından her grup 10 katsayısıyla çarpılarak şematize edilmiştir.)

Tablo 1. Durnin ve Womersley'in yaş ve cinsiyet bağımlı "Vücut Yoğunluğu" ölçümü tablosu

Yaş	ERKEK	KADIN
17-19	1.1620 – 0.0630 x L	1.1549 – 0.0678 x L
20-29	1.1631 – 0.0632 x L	1.1599 – 0.0717 x L
30-39	1.1422 – 0.0544 x L	1.1423 – 0.0632 x L
40-49	1.1620 – 0.0700 x L	1.1333 – 0.0612 x L
50>	1.1715 – 0.0779 x L	1.1339- 0.0645 x L

(L= suprailiak, subscapular, triceps ve biceps DKK değerlerinin toplamının logaritmasıdır)

BULGULAR

Çalışma ve kontrol gruplarından DKK yardımıyla hesaplanan vücut yağ yüzdesine göre obezitesi olan sekiz hastanın hepsi kadındı. Bunların dördü çalışma dördü ise kontrol grubuna dahildi. Vücut total yağ oranı açısından farklılık göstermeyen iki grup karşılaştırıldığında İD'yi yansıtan tüm parametrelerin çalışma grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. HOMA-IR indeksi 2,7'nin üzerinde olan ve İD olduğu kabul edilen hastaların çalışma grubunun %45'ini, kontrol grubunun ise %10'nu oluşturduğu saptanmıştır (Şekil 2). İnflamasyon belirteçleri olarak değerlendirilen hsCRP, resistin, sedimentasyon ve CRP değerleri çalışma grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Kan lipid düzeyleri ise çalışma grubunda HDL dışında anlamlı olarak düşük saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 2. Deri kıvrım kalınlığına göre hesaplanan total vücut yağ yüzdelere göre vücut kompozisyonu belirlenmesi

Sınıflandırma	Kadın	Erkek
Sağlıklı/ Kabul edilebilir	%21–24 / <%31	%14–17 / <%25
Fazla kilolu	%32-41	%26-37
Obez	%42+	%38+

Hastalık şiddet ve prognozunu belirlemede kullanılan Child Pugh Evrelemesi dikkate alındığında resistin ve total yağ oranının anlamlı farklılık gösterdiği ($P<0,01$) saptanmıştır. Evre ilerledikçe total yağ oranında azalma izlenmiş olup Child Pugh evre A ve C arasında bu fark istatistiksel olarak anlam bulmuştur ($P<0,01$). Bunun tersine evre artıkça resistin değerlerinde artış gözlenmiş olup istatistiksel olarak oldukça anlamlı olduğu görülmüştür ($P<0,01$) (Şekil 3). İnsülin direnci belirteçleri açısından hastalık evreleri arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo 5).

Hasta grubunda herhangi bir komplikasyona sahip hastalar komplikasyonsuz hastalarla ve asitli hastalar asitsiz olanlarla karşılaştırıldığında resistin düzeylerinde anlamlı fark olmadığı, ancak hepatik ensefalopati (HEP) komplikasyonu bulunan hastalarda resistinin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca total kolesterol düzeyleri ile resistinin korele olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Resistinin açlık insülin düzeyi ($p<0,001$) dışında İD belirteçleriyle arasında anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grubundan obezler dışlandığında İD'yi yansıtan HOMA-IR indeksi 2,7'nin üzerinde olan hastalarda resistin düzeyi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışma grubunda hastalar vücut yağ oranlarına göre üç gruba ayrıldığında fazla kilolu ve obez vakalarda HOMA-IR ortalamasının İD sınırı olan 2,7 değerinin üzerinde olduğu ve dört obez hastanın da İD'ye sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

TARTIŞMA

Siroz hastalarında İD üzerine yapılan kısıtlı sayıda çalışmada çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin BMI değerleri karşılaştırılmış ve buna göre istatistiksel çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan İD sıklığının daha fazla olduğu bilinen obezitesi olan hastaların sayısı hakkında yeterli bilgi verilmemiştir. Bununla birlikte vücut ağırlığı ölçümüne dayanan BMI

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Klinik Özellikler	Çalışma Grubu (n=46)	Kontrol Grubu (n=19)	p
Yaş	Ortalama	59,37	55,63	0,333
Cinsiyet	Erkek Kadın	24 22	10 9	0,973
Hastalık Şiddeti	Child Pugh evre A Child Pugh evre B Child Pugh evre C	18 17 11		
Etiyoloji	Hepatit B Hepatit C Hepatit B+C Kriptojenik Etanole bağlı Primer Bilier Siroz	13 12 2 14 3 2		
Komplikasyonlar	Asit varlığı ÖVK (Özefagus varis kanaması) HEP (Hepatik ensefalopati) SAE (Spontan asit enfeksiyonu) HRS (Hepatorenal sendrom) NVK (Nonvarisiel kanama)	25 7 5 6 1 1		

değerlendirmesinin asidi olan hastalarda obeziteyi ve vücut yağ oranını yansıması beklenemez. Ayrıca Kr. KC hastalarında yapılan çalışmalarda İD'yi etkileyen ilaç kullanımı hakkında kortikosteroid tedavisi dışında bilgi verilmemiştir. Özafagus varisli hastalarda kanama profilaksisi amacıyla kullanılan beta-blokerlerin glukoz metabolizmasını bozarak İD üzerine karıştırıcı etkiye neden olabileceği göz önünde bulundurulması gerekir. Selektif olmayan bir beta-bloker olan propranolol, İD'yi arttıran, trigliserid düzeylerini yükselten bir antihipertansiftir(18). Bu açılardan bakıldığında çalışmamız, siroz hastalarında glukoz metabolizması ve İD üzerine yapılan çalışmalar içinde yaş, cinsiyet, hastalık evresi gibi özellikler dışında İD'yi etkileyecek ilaç kullanımının ve obezitenin dışlandığı bir çalışma olarak öne çıkmaktadır.

Glukoz intoleransı sirozlu hastalarda sık rastlanan bir durum olmakla birlikte temel mekanizma halen net değildir. Sirozik hastalarda yapılan bir çalışmada İD'yi saptamada altın standart kabul edilen HECT yöntemiyle insülin duyarlılığında bir azalma olduğu gösterilmiştir(19). Sirozik hastalarda glukoz üretimindeki artıştan çok, kronik hiperinsülineminin insülin duyarlılığındaki azalmanın nedeni olduğu ileri sürülmektedir. İnsülinin karaciğerde metabolize edilmesine karşın C-peptidin metabolize edilmemesi gerçeğine dayanarak yapılan çalışmalarda C-peptid/insülin oranının düşük bulunması insülinin karaciğerde inaktivite gibi faktörler de sorumludur. Ayrıca Kr. klirensinin azaldığını düşündürmektedir(20). İnsülin direnci gelişiminden genetik nedenler, obezite ve fiziksel KC hastalığında gelişen portosistemik şantlarda hiperinsülinemiye

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubundan vücut yağ yüzdesine göre obezitesi olan hastalar dışlandığında değişkenlerin karşılaştırılması.

	Hasta Grubu (n:42) Ortalama	Kontrol Grubu (n:15) Ortalama	p değeri	p
Açlık Kan Şekeri	96,26	87,60	0,036	p<0,05
İnsülin, (mcU/mL)	15,73	6,76	0,013	p<0,05
C peptid, (ng/mL)	4,39	2,35	0,003	p<0,05
Glukoz/İnsülin(mg/dL)/(mu/mL)	11,52	20,18	0,017	p<0,01
HOMA-IR	3,74	1,50	0,006	p<0,05
QUICKi	0,33	0,38	0,003	p<0,05
HOMA-IR-B	207	114	0,111	AD
Resistin(ng/ml) *	20,87	17,24	0,055	p=0,05
HsCRP(mg/L)	16,5	2,7	0,029	p<0,05
Vücut yağ oranı(%)	28,56	30,5	0,357	AD
Biceps (mm)	9,75	12,53	0,031	p<0,05
Triceps (mm)	14,38	16,33	0,300	AD
Suprailiak (mm)	15,53	19,33	0,026	p<0,05
Subscapular (mm)	14,55	18,00	0,023	p<0,05
Triceps+scapular(mm)	28,60	34,33	0,059	AD
T.Kollesterol (mg/dL)	114	171	P<0,001	p<0,001
LDL (mg/dL)	65,39	106	P<0,001	p<0,001
HDL (mg/dL)	35	44	0,028	p<0,05
TG (mg/dL)	72	102	0,003	p<0,05
AST (U/L)	56	21	P<0,001	p<0,001
ALT (U/L)	55	22	P<0,001	p<0,001
T.Bilurubin (mg/dL)	2,10	0,51	P<0,001	p<0,001
PLT (x10-3/mcL)	109	236	P<0,001	p<0,001
Albumin (g/dL)	3,08	4,63	P<0,001	p<0,001
Sedimantasyon, (mm/hr)	25	10	P<0,001	P<0,001
CRP (mg/dL)	1,46	0,46	P=0,002	p<0,01
PT (sn)	15,3	10,7	P<0,001	p<0,001
Lökosit sayısı, (x10-3/mcL)	5400	7100	P<0,001	p<0,001

(AD)Anlamli değil; (*) Resistin varyasyon katsayısı %0,7-%6,9 ve resistin düzeyleri 1-26 ng/ml aralığında saptanmıştır.

Tablo 5. Hasta grubundan vücut yağ yüzdesine göre obezitesi olan hastalar dışlandığında evrelere göre parametrelerin değerlendirilmesi.

	Child-Pugh evre A (n:15) ort.	Child-Pugh evre B (n:16) ort.	Child-Pugh evre C (n:11) ort.	p	Subgrup Analizi
Resistin	17,8	21,3	24,2	0,007	A/ C ye p<0,05
Yağ % si	% 30,9	% 29,2	% 24,3	0,366	AD
HOMA-IR	4,57	3,50	2,93	0,601	AD
HOMA-IR >2,7 (n=19)	8 hasta	6 hasta	3 hasta		
QUIKI	0,3209	0,3329	0,3487	0,400	AD
AKG	107,01	99,88	111,62	0,306	AD
İnsülin	18,7	16,1	11	0,466	AD
C- Peptit	4,2020	4,7331	4,1822	0,952	AD
Glukoz / insulin oranı	10,5	9,4	15,7	0,343	AD
HOMA-B	205	286	97	0,040	B / C ye p<0,05
HsCRP	13,3	20,1	15,9	0,476	AD
Triceps	16,93	13,31	12,47	0,106	AD
Triceps+scapula	35,40	24,94	24,64	0,002	p<0,01
Albumin	3,733	2,919	2,436	0,001	p<0,001
Kolesterol	122	115	103	0,462	AD
LDL	87,81	82,40	75,20	0,846	AD
HDL	39,33	38,62	23,82	0,034	p<0,05
TG	80,60	65,12	72,82	0,137	AD
LOKOSİT	4300	5100	7300	0,123	AD
AFP	5,8	4,8	16,0	0,670	AD
CA19,9	13,4	22,7	47,0	0,749	AD
PT	12,727	15,150	19,355	P<0,001	p<0,001

katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte sirozda somatotropin, glukagon ve serbest yağ asitleri gibi insülin antagonist etkili hormon veya ürünlerin miktarının artış göstermesi de İD'ye katkıda bulunabilir(21). Karaciğer transplantasyonu yapılan sirotik hastalarda transplantasyon sonrası altıncı ayda yapılan tetkiklerde transplantasyon öncesi tetkiklere göre glikoz toleransı ve insülin duyarlılığında düzelme saptanmıştır. Bu durum kronik hiperinsülineminin düzelmesine bağlanmıştır. Hiperinsülinemideki bu düzelme kas dokusundaki glikojen sentezinde

nonoksidatif glukoz kullanımındaki artışa bağlanmıştır. Bir başka deyişle insülin aracılı periferik glukoz kullanımında düzelme olmuştur(22). Sirotik hastalarda yapılan başka bir çalışmada oral glukoz yüklemesi sonrası hem periferik dokularda insüline bağımlı glikoz alımının azaldığı hem de intestinal sistemden karaciğere glikoz alımında azalma olduğunu gösterilmiştir. Bu durum sirozlu hastalardaki periferik ve hepatik düzeylerde mevcut olan İD ile açıklanabilir. Aynı çalışmada sirotik hastalarda İD gelişiminde reseptör ve post-reseptör düzeyindeki direnç mekanizmalarının

Tablo 6. Çalışma grubunda vücut kompozisyonuna göre parametrelerin değerlendirilmesi

	Yağ (%)	Resistin (Ort.)	HOMA-IR (Ort.)	HOMA-IR>2,7 Hasta sayısı	HsCRP (Ort.)	Yağ yüzdesi (Ort.)
Normal kilolu (n=17)	K< %32 E <%25	21,08	2,57	8	11,582	%21
Fazla kilolu (n=25)	K %32-41 E %26-37	20,2	4,08	10	20,011	%33
Obez (n=4)	K>%42 E>%38	21,4	3,93	--4	5,100	%43
p		p = 0,655			p=0,210	

etkin olduğunu bildirilmiştir (23) Sirozik hastalarda İD'nin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da İD'nin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden açlık insülini ($p<0.01$), glukoz/insülin oranı ($p<0.01$), HOMA-IR ($p<0.01$) ve QUICKI ($-p<0.01$) değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Siroz hastalarını metabolik olarak değerlendirirken göz ardı edilen bir diğer konu da hastalık evresi arttıkça protein enerji malnütrisyona bağlı olarak hastalarda meydana gelen yağ ve kas doku kaybıdır. Siroz vücut kas ağırlığı ve yağ kitlesinde azalmanın yanı sıra istirahat enerji tüketimi ve yağ oksidasyon hızında artışın izlendiği katabolik bir hastalıktır(19). Diyetle yetersiz alım, yakıt kaynaklarının kullanımındaki bozulma bu grup hastalardaki malnütrisyona primer nedenlerdir. Sirozlu hastalarda malnütrisyona survi üzerinde negatif bir etki göstermektedir(24). Sirozda protein enerji malnütrisyona (PEM) sıkıdır ve siroz PEM'in en iyi örneklerinden biridir. Hastalık ilerledikçe yağ ve kas dokusundaki kaybın glikoz metabolizmasını etkileyeceği unutulmamalıdır. Hastalık evrelerine göre parametrelerin karşılaştırılmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim çalışmamızda hastalık evresi ilerledikçe vücut yağ yüzdesinde azalma olduğu saptandı (Child-Pugh evre-A yağ yüzdesi: %33, evre-B: %29, evre-C: %24). Bu azalma istatistiksel olarak

anlamlıydı ($p<0.01$). HOMA-IR'ın hastalık evresi ilerledikçe vücut yağ yüzdesindeki azalmaya paralel olarak azaldığı gözlemlendi (Child-Pugh evre-A'da HOMA-IR: 4.45, evre-B:3.54 ve evre-C:2.93). Ancak HOMA-IR indeksindeki bu paralellik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.555$). Hasta grubunda İD göstergesi olarak kabul edilen HOMA-IR indeksi ortalamaları her üç evrede de 2.7'nin üzerinde saptanmıştır. Ayrıca gruplardan obezitesi olanlar dışlandığında yine tüm evrelerde HOMA-IR ortalamalarının 2.7 değerinin üstünde olması (Child-Pugh evre-A'da HOMA-IR:4,57, evre-B:3,50 ve evre-C:2,93), siroz hastalarında obeziteden bağımsız olarak İD'nin mevcudiyetini göstermektedir.

Doku spesifik insülin reseptörlerinin yok edildiği fare çalışmalarından elde edilen veriler tip 2 DM oluşumu sürecinde kas, yağ ve karaciğer gibi dokuların yanı sıra beta hücresindeki insülin reseptörlerindeki direncin de patogeneizde etkili olduğunu göstermiştir(25). Çalışmamızda hasta grubunda evrelere göre beta hücre yüzdeleri Child Pugh evre A'da %149,5, evre-B'de %165,6, evre-C'de %105,5 hesaplanmıştır ($P=0,05$). Child Pugh evre C hastalarda gözlenen İD oranındaki azalma bu hastalarda gözlenen pankreas beta hücre yüzdesindeki azalmaya ikincil hiperinsülineminin gerilemesine bağlı olabilir (evrelere göre ortalama insülin değerleri; Child Pugh evre A: 18,2 mU/ml, evre-B: 16 mU/ml, evre-C: 11 mU/ml). Tüm bu

Tablo 7. Eldib A ve ark. yaptığı çalışmada oluşturdukları çalışma grupları ve resistin düzeyleri

Çalışma Grupları	DM	Karaciğer Hastalığı	Resistin Düzeyi (ng/ml)
Grup 1 (n:15)	Tip 2 DM var	Kompanse, Kr HCV, Child Pugh P Evre A	15.68±3.42
Grup 2 (n:15)	Tip 2 DM var	Dekompanse, Kr HCV, Child Pugh Evre C	19.20±3.19 ng/ml (p<0.01)
Grup 3 (n:15)	Tip 2 DM var	KC hastalığı yok	15.29±3.04
Grup 4 (n:15)	DM yok	KC hastalığı yok	5.09±2.00

sonuçlar Kr. KC hasta grubunda İD ve DM gelişiminde hiperinsülineminin katkısının önemini ortaya koymaktadır.

Sirozik hastalarda etiyoloji HCV olduğunda DM gelişim riski diğer etiyolojilere göre daha fazladır. Bizim çalışmamızda siroz etiyolojisi ile HOMA-IR indeksi arasındaki korelasyon incelendiğinde, diğer etiyolojilerde anlamlı korelasyon yok iken HCV etiyolojili hasta grubunda HOMA-IR indeksi ile korelasyonun $p=0,05$ saptanması dikkat çekiciydi.

Kronik karaciğer hastalığı sirozla sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalık olup inflamasyon aracılığıyla oluşan resistin artışının karaciğer hastalığındaki İD'ye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Resistin, antidiyabetik ilaç olan tiazolidindionların mekanizması araştırılırken saptanan yağ dokudan salınan adipositokinlerden biri olup in vivo ve in vitro uygulanması ile İD oluşturur(26). Resistinin adipoz dokularda, iskelet kasında ve hepatositlerde insülin kaynaklı glukoz alımını suprese ettiği, bu şekilde özellikle açlık durumlarında kan şekerinin aşırı düşmesini engellediği ve hepatik glukoneogenezi aktive ettiği bildirilmektedir. Bazı araştırmalarda resistin düzeyinin obezlerde ve DM'de arttığı gösterilmiştir(27). Sirotik hastalarda ise resistinin İD ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma mevcut olup elde edilen sonuçlar çelişkilidir.

Bahr ve ark. sirotik hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, transplantasyon yapılan hastalarda postoperatif resistin seviyelerinde azalma olmaksızın insülin rezistansında belirgin azalma olduğunu gözlemlemişlerdir(7). Aynı çalışmada resistinin proinflamatuvar durum belirteçleri ve hepatik glikoz metabolizmasıyla korele olduğu, öte yandan resistinin İD ile ilişkisiz olduğu sonucuna varmıştır. Resistin düzeyindeki artışın hastalığın doğasında olan kronik inflamatuvar sürece sekonder sitokin salınımının sonucu geliştiğini ve İD gelişiminde esas faktör olmayabileceğini düşünmüşlerdir. Kakizaki ve ark.'nın sirozlu hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada resistin düzeylerinin HOMA-IR ile pozitif, QUICKI ile negatif korele bulduklarını belirtmişlerdir(6). Ancak çalışma incelendiğinde Çalışma grubundaki HOMA-IR indeksi ile resistin korelasyonuna bakıldığında anlamlı ilişki kurulamadığı gözlenmektedir. Yağmur ve ark. siroz hastalarını altı yıl takip ettikleri prospektif çalışmada resistin ve İD arasında anlamlı ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir(5). Ancak bu çalışmanın da sonuçlarını incelediğinde hastalık evresi arttıkça bizim verilerimizdeki gibi HOMA-IR indeksinde azalma olduğu, HOMA-IR ve resistin arasında pozitif korelasyon olmadığı görülmektedir. Bahsi geçen çalışmada aslında resistinle İD arasında negatif bir korelasyon ($r=-0.29$, $p=0,008$) söz konusudur.

Resistindeki anlamlı artış HOMA-IR değerindeki azalma ile koreledir, bir başka deyişle resistin İD ile değil insülin duyarlılığı ile koreledir.

Plazma resistin seviyeleri bahsi geçen üç çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da siroz hastalığı grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Siroz hastalığının evresi arttıkça resistin seviyesinde de ($p=0,007$) artış gözlenmiştir (Child-Pugh evre-A ortalama 18,48 ng/mL, evre- B de 21.34 ng/mL ve evre-C de 24.28 ng/mL). Child Pugh evre A ve C grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$) düzeydedir. Çalışma grubunda HOMA-IR indeksine göre İD olduğu kabul hastalarda resistin düzeyleri ile İD arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Aynı zamanda İD'nin en yoğun olduğu Child Pugh evre A'da (%62) resistin seviyesi en düşük düzeydeydi (evre-A: 18.48 ng/ml, evre-B:21.34 ng/ml, evre-C: 24.28 ng/ml).

Çalışmamızda resistin düzeyinin yaş ve cinsiyet açısından fark göstermediğini saptadık. Mariadi ve ark. sirotik hastalarda resistin seviyesinin akut inflamasyonun belirteçleri olan CRP ve IL-6 seviyesiyle korele olduğunu bildirmişlerdir(28). Bizim çalışmamızda da resistinin inflamasyon ile ilişkisini değerlendirdiğimizde, inflamasyon belirteçleri olarak kullanılan akut faz reaktanlarından sedimentasyon ($p<0,001$), CRP ($p<0,01$), hsCRP ($p<0,05$) değerlerinin çalışma grubunda anlamlı oranda daha yüksek olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda özafagus varis kanaması (ÖVK), spontan asit enfeksiyonu (SAE), HEP gibi akut faz yanıtını etkileyecek siroz komplikasyonu bulunan hastaların mevcudiyeti bu konuda yorum yapmamızı kısıtlamaktadır. Utzschneider ve ark. 177 diyabetik olmayan metabolik sendromlu hastada yaptıkları çalışmada resistin düzeyinin BMI ve subkutan yağ dokusuyla ilişkili ancak intra-abdominal yağ ve İD ile bağlantısının olmadığını, resistinin metabolik etkisinden daha çok inflamatuvar bir rol aldığını belirtmişlerdir(29).

Bizim çalışmamızda da resistin ile CRP arasında anlamlı korelasyon olduğu ($p=0,038$) saptanmıştır. Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada serum resistin konsantrasyonu, antiviral tedavi gören kronik hepatit B'li hastalarda karaciğerdeki fibrozisin şiddetiyle korele olduğu ve bu açıdan potansiyel noninvaziv biyobelirteç kullanılabileceği sonucuna varmışlardır(30).

Resistinin insanda İD üzerindeki etkisi ve olası diğer fizyolojik etkileri halen tartışmalıdır. Resistin ismi "resistance to insulin" teriminden köken almaktadır. Adipositlerde salgılanan bu protein, İD'ye ve adipozitlerde yağ depolanmasına neden olmaktadır(31). Bazı çalışmalarda resistinin, doğrudan adipositlerden salınmadığı, daha çok yağ dokuyu süzen enflamatuvar hücrelerden kaynaklandığı tartışılmaktadır(32,33). Adipoz dokudaki inflamasyonun mu İD'ye yol açtığı yoksa İD'nin kendisinin mi adipoz doku inflamasyonuna neden olduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Adipoz dokuda artan makrofaj infiltrasyonu ve sitokin salınımı sonucunda sürekli ilerlemeye devam eden bir inflamatuvar sürecin başladığı düşünülmektedir(34). Resistin aynı zamanda inflamasyonda da artış göstermektedir. Resistinin mononükleer lökositlerde, doku makrofajlarında ve inflamasyonlu bölgede eksprese olduğu gösterilmiş olup, bu bulgu resistinin proinflamatuvar özelliği olabileceğini veya inflamatuvar mediatörler tarafından regüle edilebileceğini desteklemektedir. Bir araştırmada proinflamatuvar sitokinlerden IL-1, IL-6 ve TNF-alfa'nın resistin ekspresyonunu arttırdıkları tespit edilmiştir(5). İnflamasyonun yoğun olarak gözlemlendiği siroz hastalarında resistinin İD üzerine olası etkisinin değerlendirilmesi çok daha karmaşıktır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler sonucunda sirozda hastalık evresi dolayısıyla inflamasyon düzeyi arttıkça resistin düzeyinin de artış gösterdiği izlenmiştir. Bununla birlikte, resistin artışının İD ile korele olmadığı net bir şekilde görülmüştür. Yakın dönemde sonlanan bir

çalışmada Tip II DM ye sahip ve sirotik hastalarda İD ve resistinin birlikte yüksek saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada beklenen bir durumun tespiti yapılmış DM mevcut hastalarda İD saptanmış, aynı zamanda sirotik hasta grubunda da İD ve resistin seviyeleri yüksek saptanmıştır. Resistinin sirotik hasta grubunda pozitif olması İD' nin nedeni olduğunu varsayılmış ancak çalışma bulguları incelendiğinde bu varsayımı destekleyen bir neden sonuç ilişkisi kurulamadığı görülmüştür. Bu çalışmada hastalar Tablo 7'de gösterildiği gibi 4 gruba ayrılmış 3. grupta siroz olmadan DM'ye sahip hastalarda da resistin yüksekliği İD belirteci olan HOMA-IR ile korele bulunmuştur. Grup 2'deki resistin seviyesi diğer gruplara göre anlamlı ölçüde yüksektir(35). Bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalık progresyonu ile ilişkili olarak resistin düzeyinde artış olduğu izlenmektedir.

Yine yakın zamanda raporlanan bir çalışmada Kr. Viral Hepatit C' ye sahip 40 hasta (20'si yeni tanı ve 20'si antiviral tedaviye dirençli), 10 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Yeniden antiviral tedavi verilmeden ve verildikten sonra resistin ve HOMA-IR düzeyleri çalışılmış. Antiviral tedavi sonrası her iki parametrede de anlamlı gerileme saptanmıştır. Ayrıca antiviral tedavi öncesi bazal resistin seviyelerinin HOMA-IR seviyeleri ile korele olduğu ve resistin, kronik HCV hastaları arasında İD'nin taranması için bir biyobelirteç olma potansiyelinden bahsedilmiştir. Kronik HCV hastalarında resistinin İD tahmininde %93,5 duyarlılık, %33,3 özgüllük, %82,9 pozitif öngörücü değere ve %62,4'lük genel doğrulukla %60 negatif öngörücü değere sahip olduğu bildirilmiştir(9). Bilindiği üzere Kr. KC hastalığı etiyojisi HCV olan hastalarda İD sıklığı artmıştır ayrıca fibrozis skorları yüksek hastalarda resistin artışı inflamasyona sekonder beklenen bir durumdur. Çalışılan bu iki parametrenin birlikte yüksek ve korele olmaları ve İD'nin resistin yüksekliğine bağlı olduğunu açıklamaktan uzaktır.

Yağmur ve ark. sirotik hastalarda bazal resistin seviyesi yüksek olan hastalarda altı yıllık takip sonrasında ölüm oranının daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir(5). Aynı çalışmada asit varlığı, özafagus varisi varlığı ve HEP gibi dekompanzasyon bulguları olan hastalarda resistin konsantrasyonu da anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda resistin düzeyi hastalık evresi ilerledikçe artış göstermekte aynı zamanda KC sentez fonksiyonunun göstergesi olan albümin değeri ile belirgin olarak negatif korelasyon, PT değeriyle pozitif korelasyon göstermektedir. Bizim hasta popülasyonumuz komplikasyonların değerlendirilmesi açısından sayısal olarak daha kısıtlı olmakla birlikte HEP' i olan hastalarda anlamlı farklılık saptadık ($p<0,05$). Obez hastalar dışlandığında ise asidi olan ve ÖVK'lı hastalarda anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

SONUÇ

Siroz hastaları üzerine yapılan metabolizma çalışmalarında vücut kompozisyonun belirlenmesi kritik öneme sahip olmasına rağmen klinik çalışmalarda sıklıkla ihmal edilmekte ve verileri yorumlanmasında neden olabileceği olumsuzluklar göz ardı edilmektedir. Sirozlu hastalarda yapılacak glikoz metabolizma çalışmalarında BMI yerine vücut kompozisyonunu belirleyen yöntemlere yer verilmesinin faydalı olacağı düşüncesindeyiz. Siroz hastalarında insülin direnci belirteçleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ve resistin düzeyleri hastalık şiddeti arttıkça artış gösterir. Resistin, karaciğer sentez fonksiyonunun göstergeleri olan albümin değeriyle negatif, PT değeriyle pozitif korelasyon gösterir. Siroz hastalarında resistin artışının, karaciğer yetmezliğine ikincil inflamasyon sonucu geliştiği ve bu hastalarda değişik mekanizmalarla ortaya çıkan insülin direnci gelişiminde katkısının olmadığı görüşündeyiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir fon alınmamıştır.

Teşekkür: Çalışmamız için çalışma grubu hastalarının belirlenmesi aşamasındaki destekleri için Doç. Dr. Tuncer TEMEL'e ve istatistik analizlerin yapılmasındaki katkıları için Öğretim Görevlisi Ahmet MUSMUL'a teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus in Cirrhosis. *Hepatology* 1994;19(3):616-27.
2. Bianchi G, Wchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic Significance of Diabetes in Patients with Cirrhosis. *Hepatology* 1994;20(1):119-24.
3. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005;54:1003-8.
4. Paschke R, Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003;46: 1594-603.
5. Yagmur E, Trautwein C, Gressner AM, Tacke F. Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity, clinical complications, and prognosis in patients with chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101(6):1244-52.
6. Kakizaki S, Sohara N, Yamazaki Y et al. Elevated plasma resistin concentrations in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(1):73-7.
7. Bahr MJ, Ockenga J, Boker KHW, Manns MP, Tietge UJF. Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not with insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291(2):199-206.
8. Eldib AE, Makboul KM, Mahdy MM, Zaky DZ, Seddik ME. Resistin Hormone A Possible Marker of Insulin resistance in chronic HCV and Type 2 Diabetic patients. *jabs.fums.ac.ir* 2018;11(12):1097-8135.
9. Isaac A, Hamdy Abd El-Mageed K, Haroun Kaiser H et al. Assessment of serum Resistin in detecting Insulin Resistance and their impact on response to direct acting antiviral in chronic viral hepatitis C patients. *Egypt Liver J* 2021; 11(1): 1-9.
10. Elsayed EY, Mosalam NA, Mohamed NR. Resistin and Insulin Resistance: A Link Between Inflammation and

Hepatocarcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(16):7139-42.

11. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 Years. *Br J Nutr* 1974;32(1):77-97.
12. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr* 1978;40: 497-507.
13. Bray GA, Greenway FL, Molitch ME, Dahms WT, Atkinson RL, Hamilton K. Use of anthropometric measures to assess weight loss. *Am J Clin Nutr* 1978;31(5):769-73.
14. Siri WE, Brozek J and Henschel A. Techniques for Measuring Body Compositions, *Natl Acad Sci* 1961; 223-224.
15. The American Council on Exercise. Body fat percentages. Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/Body_fat_percentage. Accessed November 06,2009.
16. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-19.
17. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2402-10.
18. Weidmann P, Uehlinger DE, Gerber A. Antihypertensive treatment and serum lipoproteins. *J Hypertens* 1985; 3(4): 297-306.
19. Müller MJ, Böker KHW, Selberg O. Metabolism of energy-yielding substrates in patients with liver cirrhosis. *Clin Investig* 1994;72(8):568-79.
20. Wong F, Logan A, Blendis L. Hyperinsulinemia in preascitic cirrhosis: Effects on systemic and renal hemodynamics, sodium homeostasis, forearm blood flow, and sympathetic nervous activity. *Hepatology* 1996;23(3):414-22.
21. Cavallo-Perin P, Cassader M, Bozzo C, et al. Mechanism of Insulin Resistance in Human Liver Cirrhosis Evidence of a Combined Receptor and Postreceptor Defect. *J Clin Invest* 1985;75(5):1659-65.
22. Merli M, Leonetti F, Riggio O, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999;30(3): 649-54.
23. Cousin B, Munoz O, Andre M, et al. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J* 1999; 13(2):305-12.

24. Periyalwar P and Srinivasan D. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis* 2012;16(1):95-131.
25. Saltiel AR, and Kahn R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* (13 December) 2001; 414(6865): 799-806.
26. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(1):18-23.
27. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(6818):307–12.
28. Mariadi K, Koncoro H, Wibawa IDN. C-Reactive Protein and Interleukin-6 Correlated with Resistin Level in Liver Cirrhosis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy* 2020;21(1):17-21.
29. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J, et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia* 2005;48: 2330–3.
30. Custovic N, Rasic S. Relationship Of Serum Adiponectin And Resistin Levels With Theseverity Of Liver Fibrosis In Patients With Chronic Hepatitis B. *J Med Biochem* 2022; 41: 1 –9.
31. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-56.
32. Wasim H, Al-Daghri NM, Chetty R, Mcternan PG, Barnett AH, Kumar S. Cardiovascular Diabetology Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in south-Asians. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5(10): 1-5.
33. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006;74: 443-77.
34. Chandalia M, Abate N. Metabolic complications of obesity: inflated or inflamed? *Journal of Diabetes and its Complications. J Diabetes Complications* 2007;21(2):128-36.
35. Eldib A, Makboul K, Mahdy M, Zaky D, Seddik ME. Resistin Hormone A Possible Marker of Insulin resistance in chronic HCV and Type 2 Diabetic patients. *Life Sci J* 2014;11(12): 78-84.

Cite as: Efe S, Ozakyol A. The Relationship of Resistin with Disease Severity, Inflammation and Insulin Resistance in Cirrhosis Patients. *Eskisehir Med J.* 2022; 3 (2): 184-197.