

## 4 yıllık kronik karaciğer hastalıklı olgularımızda diyabetes mellitus ile birlikteliğin değerlendirilmesi

Four-year evaluation and association between chronic liver disease and diabetes mellitus in a patient

Özgür YILMAZ<sup>1</sup>, Elmas KASAP<sup>2</sup>, Hakan YÜCEYAR<sup>2</sup>

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Manisa

**Amaç:** Kronik karaciğer hastalıklarında glikoz metabolizma bozuklukları ve diyabetes mellitus sıklığı artmıştır. Diyabet, karaciğer sirozu olan hastaların morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Çalışmamızın amacı, kronik karaciğer hastalığında (kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser) diyabetes mellitus görülme sıklığı ile karaciğer hastalığı etiyojisi ve şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntem:** Yüz seksen altı kronik karaciğer hastası (90 kronik hepatit, 80 siroz ve 16 hepatosellüler kanser) retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların açlık kan şekeri değerlendirilerek, normoglisemi, bozulmuş açlık glikozu ve diyabetes mellitus durumları saptanmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, etyoloji (HBV, HCV, alkol ve kriptojenik) ve hastalık grubuna (kronik hepatit, karaciğer sirozu, hepatosellüler kanser) göre, siroz ve hepatosellüler kanser tanısı olan olgular ise ayrıca Child-Pugh ve MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoruna göre gruplandırılarak değerlendirilmiştir. **Sonuçlar:** Kronik karaciğer hastalarında diyabet ve bozulmuş açlık glikozu sıklıkları sırasıyla %28 ve %20.4 olduğu görüldü. Sirozlu olgularda diyabetes mellitus ve bozulmuş açlık glikozu sıklığı kronik hepatitlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.004$ ). Child A, B, C ve MELD skorunun 14 ve altı ile 15 ve üstü şeklinde gruplandırılan olguların normoglisemi, bozulmuş açlık glikozu ve diyabetes mellitus dağılımlarında istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p:0.781$ ,  $p=0.423$ ). Kriptojenik (%67.7), HCV (%56.8) ve alkolle bağlı karaciğer hastalarında (%60), HBV'li (%38.9) olgulara göre daha yüksek oranda bozulmuş açlık glikozu ve diyabetes mellitus saptandı ( $p=0.017$ ). **Tartışma:** Kronik karaciğer hastalarında diyabetin erken tanısı ve tedavisiyle morbidite ve mortalitenin azalması beklenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer hastalıkları, diyabetes mellitus, bozulmuş açlık glikozu, Child-Pugh skoru, MELD skoru

### GİRİŞ

Karaciğer; glikojen depolaması, glikojenoliz ile glikoz üretmesi ve postabsorbatif dönemde glukoneogenez yapması nedeniyle; glikoz homeostazında oldukça önemli bir rol oynar (1-3). Metabolik sendroma eşlik eden risk faktörleri (obezite ve hipertrigliseridemi) olmadan tip 2 diyabetes mellitus (DM)'un karaciğer hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde bir risk faktörü olup olmadığı hala tartışma konusudur (4,5). Yapılan çalışmalarda karaciğer hasa-

**Background and Aims:** Diabetes mellitus increases morbidity and mortality in patients with liver cirrhosis. The aim of this study was to investigate the rate of diabetes mellitus in chronic liver diseases (chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular cancer) and to evaluate the correlation of diabetes mellitus with the etiology and severity of liver disease. **Materials and Methods:** One hundred and eighty-six patients with chronic liver disease (90 chronic hepatitis, 80 cirrhosis and 16 hepatocellular carcinoma) were recruited retrospectively from January 2007 to July 2010. Based on fasting blood glucose levels, normoglycemia, impaired fasting glucose, and diabetes mellitus states among patients were determined. Patients were evaluated by classification in terms of age, gender, and etiology, and with a diagnosis of cirrhosis and hepatocellular cancer, were additionally classified in terms of Child-Pugh and MELD (Model for End-Stage Liver Disease) scores. **Results:** Rates of diabetes mellitus and impaired fasting glucose among chronic liver disease patients were determined as 28% and 20.4%, respectively. Normoglycemia was significantly higher in HBV patients than in HCV, alcohol-induced chronic liver disease and cryptogenic patients ( $p<0.05$ ). Impaired fasting glucose was significantly higher in alcohol-induced chronic liver disease patients than in HBV, HCV and cryptogenic patients ( $p<0.05$ ). Diabetes mellitus was significantly higher in HCV and cryptogenic patients than in HBV and alcohol-induced chronic liver disease patients ( $p<0.05$ ). Impaired fasting glucose + diabetes mellitus were significantly lower in HBV patients than in HCV, alcohol-induced chronic liver disease and cryptogenic patients ( $p<0.05$ ). **Conclusions:** With early diagnosis and treatment of diabetes mellitus in patients with chronic liver diseases, a decrease in morbidity and mortality may be expected.

**Key words:** Liver disease, diabetes mellitus, impaired fasting glucose, Child-Pugh scores, MELD scores

rının derecesine ve tanı kriterlerine bağlı olarak, glikoz intoleransı %60-80 ve diyabet %20-60 arasında değiştiği gözlemlenmiştir (6-9). Diğer taraftan sirozun bir komplikasyonu olarak gelişen diyabet "hepatojenöz diyabet" olarak bilinir ve American Diabetes Association ve World Health Organization tarafından bağımsız spesifik bir oluş gibi kabul görmemektedir (7). Geçtiğimiz yüzyılda hepatojenöz diyabet tanımlaması yapıldığından beri, kronik

**İletişim:** Elmas KASAP

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,  
Manisa, Türkiye • Tel: + 90 236 233 01 15  
Fax: + 90 236 237 02 13 • E-mail: elmaskasap@yahoo.com

**Geliş Tarihi:** 18.01.2012 • **Kabul Tarihi:** 05.04.2012

karaciğer hastalığı ve bozulmuş glikoz metabolizması arasındaki ilişki bilinmektedir. Kronik hepatitin siroza ilerlemesi ile birlikte glikoz metabolizması daha da bozulmaktadır. Sirotik hastalarda bozulmuş glikoz toleransı yaklaşık %60-80 civarındadır (10,11) ve bunların yaklaşık %7-15'i açık bir şekilde diyabet hastasıdır. Diyabet klinik olarak karaciğer fonksiyonunun kötüleştiğini ortaya koyar. Nitekim hepatojenöz diyabet ilerlemiş karaciğer hastalığının göstergesi olarak değerlendirilebilir (12). Hepatojenöz diyabetin doğal gelişimi, mikroanjyopati ile daha az ilişkili olduğundan, kalıtsal tip 2 DM'den farklıdır. Bununla birlikte, siroz ve diyabetik olan hastalarda diyabetik olmayanlara göre mortal siroz komplikasyonları daha sık görülmektedir (4,5,9). Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmamızda kliniğimizde izlenen kronik karaciğer hastalarında (kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanser) diyabetes mellitus görülme sıklığı ile karaciğer hastalığı etiyojisi ve şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2007-Temmuz 2010 tarihleri arasında yatırılarak izlenmiş olan 186 hastanın [90 kronik hepatit, 80 karaciğer sirozu, 16 hepatosellüler kanser (HSK)] dosyaları ve epikrizleri retrospektif olarak incelenmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Öyküsünde diyabetes mellitus, pankreatik hastalık ve etiyojisinde otoimmün, biliyer ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hemokromatozis, Wilson ve diğer metabolik hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

186 hastanın açlık kan şekeri düzeyleri (en az 3 farklı zamanda bakılmış olan) normoglisemi (NG) (100 mg/dl'nin altında), bozulmuş açlık glikozu (BAG) (100 mg/dl ile 125 mg/dl arasında) ve DM (126 mg/dl ve üstü) açısından yaş, cinsiyet, etiyoji [hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), alkol ve kriptojenik]] ve hastalık grubuna (kronik hepatit, karaciğer sirozu, HSK) göre, sirozu ve HSK tanısı olan olgular ise ayrıca Child-Pugh ve MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoruna göre gruplandırılarak değerlendirilmiştir.

Araştırmanın analizleri SPSS for Windows 15.0 istatistik programında değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare analizi kullanılmıştır. Sürekli değişken olarak yer alan yaş değerlerinin hastalık durumuna farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi varyans analizi (ANOVA) kullanılarak belirlenmiştir.  $p < 0.05$  anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışma ile ilgili etik kurul onayı Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 12/11/2010 tarihli 073 sayılı onayı ile gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

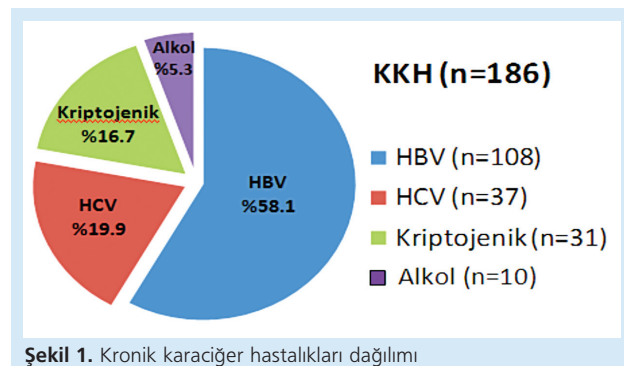
Kronik karaciğer hastalarında etiyojilerin dağılımına bakıldığında %58.1 (n=108) HBV, %19.9 (n=37) HCV, %5.3 (n=10) alkolün etken olduğu, %16.7 (n=31) hastada ise herhangi bir etiyoji saptanamadığı (kriptojenik) görülmüştür (Şekil 1).

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve etiyojik dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Kronik hepatit, siroz ve HSK hastalarının yaş ortalamaları sırasıyla  $47.37 \pm 15.64$ ,  $60.15 \pm 11.88$ ,  $61.50 \pm 11.51$  olarak bulundu ve kronik hepatitlerde siroz ve HSK'lı olgulara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p < 0.05$ ). Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Etiyojik dağılım açısından HBV'li olguların kronik hepatit ve HSK'lı olgularda sirozlu olgulardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu ( $p < 0.05$ ) görülmüştür.

Kronik karaciğer hastalıkları (KKH) ve kan şekeri sonuçları Tablo 2'de verilmiş ve üç grup arasında NG, BAG ve DM arasında fark tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ).

KKH etiyojilerinin kan şekeri düzeyleri Tablo 3'te verilmiştir. HBV'li olgularda HCV, alkol, kriptojenik olan olgulara göre NG'nin görülmesi, alkole bağlı KKH'da HBV, HCV, kriptojenik olan olgularda göre BAG görülme oranı, HCV'li ve kriptojenik olgularda HBV ve alkole bağlı KKH'lı olgularda göre DM'un görülmesi anlamlı olarak yüksek iken, HBV'li olgularda HCV, alkol, kriptojenik olan olgulara göre BAG+DM anlamlı derecede düşük idi.

Siroz ve HSK'lı olgularda Child-Pugh skorlamasına (Tablo 4) göre evre A, B ve C olan hastaların dağılımı ve MELD skoruna göre 14 puan ve altı ile 15 puan ve üstü olan hastaların dağılımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildi ( $p > 0.05$ ).



Şekil 1. Kronik karaciğer hastalıkları dağılımı

**Tablo 1.** Olguların demografik ve etiyolojik bulguları

	Kronik hepatit (n=90)	Siroz (n=80)	HSK (n=16)	P
Yaş	47.37±15.64	60.15±11.88	61.50±11.51	P<0.05
Erkek	%62.2 (n=56)	%62.5 (n=50)	%81.3 (n=13)	p>0.005
Kadın	%37.8 (n=34)	%37.5 (n=30)	%18.7 (n=3)	p>0.005
HBV	%76.7 (n=69)	%33.7 (n=27)	%75.0 (n=12)	P<0.005
HCV	%23.3 (n=21)	%16.3 (n=13)	%18.8 (n=3)	p>0.005
Alkol	-	%11.3 (n=9)	%6.2 (n=1)	p>0.005
Kriptojenik	-	%38.7 (n=31)	-	

HSK: Hepatosellüler kanser

**Tablo 2.** Kronik karaciğer hastalıkları ve kan şekeri sonuçları

	Kronik Hepatit (n=90)	Siroz (n=80)	HSK (n=16)	p
NG	%62.2 (n=56)	%40 (n=32)	%50 (n=8)	p>0.005
BAG	%17.8 (n=16)	%23.8 (n=19)	%18.8 (n=3)	p>0.005
DM	%20 (n=18)	%36.2 (n=29)	%31.2 (n=5)	p>0.005

HSK: Hepatosellüler kanser, NG: Normoglisemi, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, DM: Diyabetes mellitus

**Tablo 3.** Kronik karaciğer hastalıkları etiyolojilerinin kan şekeri düzeyleri

	HBV (n=108)	HCV (n=37)	Alkol (n=10)	Kriptojenik (n=31)	p
NG	%61.1 (n=66)	%43.2 (n=16)	%40 (n=4)	%32.3 (n=10)	P<0.05*
BAG	%16.7 (n=18)	%18.9 (n=7)	%40 (n=4)	%29 (n=9)	P<0.05 <sup>§</sup>
DM	%22.2 (n=24)	%37.9 (n=14)	%20 (n=2)	%38.7 (n=12)	P<0.05 <sup>®</sup>
BAG + DM	%38.9 (n=42)	%56.8 (n=21)	%60 (n=6)	%67.7 (n=21)	P<0.05 <sup>¥</sup>

NG: Normoglisemi, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, DM: Diyabetes mellitus

\*HBV'li olgularda HCV, alkol, kriptojenik olan olgulara göre anlamlı yüksek

§Alkole bağlı KKH'larda HBV, HCV, kriptojenik olan olgulara göre anlamlı yüksek

®HCV'li ve kriptojenik olgularda HBV ve alkole bağlı KKH'li olgulara göre anlamlı yüksek

¥HBV'li olgularda HCV, alkol, kriptojenik olan olgulara göre anlamlı düşük

HBV: Hepatit B, HCV: Hepatit C, KKH: Kronik karaciğer hastalığı

Child Pugh değerleri ve kan şekeri (Tablo 5) değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

MELD skoruna göre kan şekeri (Tablo 6) sonuçlarını değerlendirildiğimizde ise istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi (p>0.05).

## TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalıklarında (KKH) glikoz metabolizmasında çeşitli bozukluklar tarif edilmiş olup, özellikle DM görülme sıklığının KKH'da genel popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkolik siroz, kronik hepatit C ve hemokromatozis, diğer KKH'na göre DM ile daha sık beraberlik gösterdiği belirtilmektedir (13). Sirozun komplikasyonu olarak gelişen DM "hepatojenez diyabet" olarak bilinmektedir, ancak hastaların birçoğunda, KKH'nın erken

**Tablo 4.** Hastalıkların Child ve MELD skoruna göre dağılımı

	Siroz (n=80)	HSK (n=16)	p
Child A	%20 (n=16)	%18.8 (n=3)	p>0.005
Child B	%43.8 (n=35)	%31.2 (n=5)	p>0.005
Child C	%36.2 (n=29)	%50 (n=8)	p>0.005
MELD ≤14	%55 (n=44)	%37.5 (n=6)	P<0.005
MELD ≥15	%45 (n=36)	%62.5 (n=10)	P<0.005

HSK: Hepatosellüler kanser

evrelerinden itibaren insülin direnci ve glikoz intoleransı görülmektedir (14,15).

Diyabetes mellitus, karaciğer sirozu olan hastaların morbidite ve mortalitesini artırır, ancak tip 2 diyabet ve hepatojenez diyabetin siroz ve HSK'in kliniğine etkisini değerlendiren az sayıda çalışma yapılmıştır (7,16-18). Karaciğer transplantasyonu için sırada bekleyen, siroz ve di rençli asitli hastalarda yapılan bir çalışmada, HSK ve DM'nin, Child-Pugh değeri dışında, tahmini bağımsız bir

**Tablo 5.** Child Pugh değerleri ve kan şekeri düzeyi

	Child A (n=19)	Child B (n=40)	Child C (n=37)	p
NG	%42.1 (n=8)	%45.0 (n=18)	%37.8 (n=14)	p>0.005
BAG	%31.6 (n=6)	%20.0 (n=8)	%21.6 (n=8)	p>0.005
DM	%26.3 (n=5)	%35.0 (n=14)	%40.5 (n=15)	p>0.005

NG: Normoglisemi, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, DM: Diyabetes mellitus

**Tablo 6.** MELD skoruna göre kan şekeri düzeyi

	MELD ≤14 (n=50)	MELD ≥15 (n=46)	p
NG	%42 (n=21)	%41.3 (n=19)	p>0.005
BAG	%18 (n=9)	%28.3 (n=13)	p>0.005
DM	%40 (n=20)	%30.4 (n=14)	p>0.005

NG: Normoglisemi, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, DM: Diyabetes mellitus

mortalite faktörü olduğu gözlenmiştir (19). Başka bir çalışmada DM ve glikoz intoleranslı sirozlularda, glikoz intoleransı bulunmayan sirozlu olgulardan önemli ölçüde yüksek mortalite oranı (sırasıyla %44, %32 ve %5) saptanmıştır (9). Ayrıca tip 2 DM, HSK oluşumu için bir risk faktörü olarak kabul görmektedir. HBV, HCV ve alkole bağlı karaciğer sirozu ile gelişen hepatojenez diyabet HSK riskini 10 kat artırmaktadır (4,20). HSK ve DM'li hastalarda mortalite riski DM'siz HSK hastalarından daha fazladır (21).

KKH'da etioloji, karaciğer hasarının derecesi ve tanı kriterlerine bağlı olarak, rapor edilmiş glikoz intoleransı %60-80 ve diyabet %20-60 arasında değişmektedir (6-9). Bizim çalışmamızda tüm karaciğer hastalarında diyabet sıklığının %28 ve BAG sıklığının %20.4 olduğu görülmüştür. Türkiye diyabet epidemiyolojisi çalışmasında (TUR-DEP) ülkemizde diyabet ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) prevalansının sırasıyla %7.2 ve %6.7 olduğu düşünüürse, karaciğer hastalığı ile glikoz metabolizma bozukluğu birlikteliğinin oldukça yüksek olduğu görülmektedir (22).

Diyabet kronik karaciğer hastalarında klinik olarak karaciğer fonksiyonunun kötüleştiğini ortaya koyar, nitekim hepatojenez diyabet ilerlemiş karaciğer hastalığının göstergesi olarak değerlendirilebilir (12). İlerlemiş karaciğer hastalığı bulguları olan, dekompanse veya ileri evre sirozlu olgularda glikoz metabolizma bozukluğu ve DM'ye daha sık rastlanmaktadır (12). Yapılan bir çalışmada 465 HSK'lı olgu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HSK ile DM birlikteliği yüksek olarak bulunmuştur (23). Bizim çalışmamızda kronik hepatit, siroz ve HSK tanılı olgularda normal, BAG ve DM dağılımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmamakla birlikte siroz ve HSK'lı olgularda kro-

nik hepatitlere kıyasla DM daha yüksek oranda saptandı (p<0.05). Ayrıca yapılan ikili analizlerde sirozlu olgularda kronik hepatitlere göre DM ve BAG'nin birlikteliği istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü (p<0.05). Bu noktada özellikle sirozlu ve HSK'lı olgularda daha sık görülen diyabetin erken tanı ve tedavisi, karaciğer fonksiyonlarının daha da kötüleşmemesi, komplikasyonların önlenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli olabilir.

Child-Pugh ve MELD skorlamalarının her ikisi de sirotik hastalarda kısa ya da uzun dönemde morbidite, mortalite ve prognozu gösteren, albümin, bilirubin, kreatinin, protrombin zamanı, asit, ensefalopati ve yaş gibi parametreleri içerirken, DM ya da glikoz intoleransını içermezler (24,25). Diğer taraftan ileri evre sirozlu olgularda diyabet prevalansının yüksek olduğu bilinmekte olup, dolayısıyla Child ve MELD skorlarına göre ileri evre olgularda da DM ve glikoz metabolizma bozukluğu prevalansının da artabileceği akla gelmektedir.

Çalışmamızda siroz ve HSK'lı olgular arasında Child A, B, C ve MELD skorunun 14 ve altı ile 15 ve üstü dağılımları arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Child skorlamasına göre A, B ve C skorlu olguların açlık kan şekeri düzeylerine göre NG, BAG ve DM dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05). Aynı şekilde MELD skoruna göre 14 ve altı ile 15 ve üstü olguların NG, BAG ve DM'ye göre dağılımı açısından da fark saptanmadı (p>0.05). MELD skoru cut-off değeri 20 alınırsa, bu değerinin altı ve üstündeki olgular karşılaştırıldığında da bir fark görülmedi. Bu noktada ilerlemiş karaciğer hastalığı olan olgularda normal kan şekeri düzeyleri olsa da oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile muhtemel glikoz metabolizma bozukluklarının ortaya konulmasıyla ve ayrıca hasta sayısını artırarak yapılacak geniş ölçekli çalışmalar sonucunda, ilerlemiş karaciğer hastalığı göstergeleri (Child-Pugh ve MELD skorlamaları) ile diyabet arasındaki ilişki daha açık şekilde ortaya konulabilir.

Kronik karaciğer hastalığının etiyojisi, hepatojenez diyabet gelişiminde çok önemli olup özellikle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol, HCV ve hemokromatozise bağlı karaciğer hastalıklarıyla DM birlikteliğinin daha sık olduğu bilinmektedir (6,20,26,27). Tip 2

DM, NAYKH gelişimi için belirgin bir risk faktörü olup, diyabetiklerde non-diyabetik hastalara göre NAYKH ve HSK gelişme riski önemli ölçüde daha fazladır. Yağlı karaciğer; sıklıkla obezite, tip 2 DM ve dislipidemi ile oluşan metabolik sendromun bir parçası olarak meydana gelen insülin direnci varlığında, başlıca karaciğer hücrelerinde trigliserid ve yağ birikimi sonucu oluşur (28). NAYKH'nın ciddi bir sonucu olan non-alkolik steatohepatitli (NASH) hastaların %30-45'inde tip 2 DM varlığı şaşırtıcı değildir; sadece steatoza değil, doku enflamasyonuna, hücre hasarına ve fibrozise sebep olur (28). NASH prevalansı %2-3 olarak tahmin edilmekte olup, siroz ve HSK gelişimine neden olabilmektedir. Günümüzde kriptojenik sirozun en önemli sebebi olarak düşünülmektedir (29,30). Bu noktada DM ile ilişkisi çok belirgin olarak ortaya konmuş olan ve KKH'na yol açan etiyolojik nedenlerden NAYKH, hemakromatozis gibi hastalıklara bağlı gelişen karaciğer hastaları çalışmamıza alınmadılar.

Bazı çalışmalarda kronik HBV enfeksiyonu ile DM arasında artmış birliktelik saptanırken, bazılarında ise böyle bir ilişki gözlenmemiştir (26,31). Kronik HCV'li hastalarda, yaklaşık olarak %40'ın üzerinde glikoz intoleransı ve %17'den fazla DM gibi metabolik anormallikler gösterilmiştir (26,32-34). Ayrıca kronik HCV'li olguların %30-70'inde yağlı karaciğer görülmüştür (35). The National Health and Nutrition Examination Survey'de (NHANES III), 40 yaşın üzerinde kronik HCV'li hastalarda non-C kronik hepatitli hastalara oranla 3 kat daha fazla DM riski tanımlanmıştır (36). Bizim çalışmamızda kriptojenik (%67.7), HCV (%56.8) ve alkole (%60) bağlı karaciğer hastalarında, HBV'li (%38.9) olgulara göre daha yüksek oranda BAG ve DM saptandı. Herhangi bir etiyolojik neden saptanamayan ve kriptojenik

olarak nitelendirilen olgularımızda, glikoz metabolizma bozukluklarının (BAG veya DM) daha fazla görülmesinin; bu olguların pek çoğundan NASH ve otoimmünitenin sorumlu olabileceği ve bu patolojilerin DM ile yüksek birliktelik göstermesinden kaynaklanabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca literatürle uyumlu şekilde, HCV'li olgularda HBV'lilere göre daha yüksek oranda BAG veya DM saptanmasına karşın, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Alkolik karaciğer hastalığında diyabet riski artmıştır (37). Etanol diyabetojenik etkisini hem karaciğerde hem de diğer periferik dokularda insülin rezistansına yol açarak göstermektedir (38,39). Öte yandan kronik alkolik hastalarda çoğunlukla DM ile sonuçlanan kronik pankreatik hasar ve pankreatik adacık,  $\beta$ -hücrelerinde tahribat görülür (20). Bizim çalışmamızda alkolik karaciğer hastalarının %60'ında BAG veya DM bulunmasına rağmen, olgu sayısının çok az olması bu durumun anlamlılık düzeyini azaltmaktadır.

Sonuç olarak; yapılacak daha geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalar ile I) kronik karaciğer hastalığının kökeninde izole tip 2 DM'nin rolü; II) sirotik hastaların doğal geçmişinde hepatojenöz diyabetin etkisi; III) hepatojenöz diyabetin erken teşhis ve tedavisinin (OGTT ile); mortaliteyi azaltmada etkisi; IV) karaciğer sirozu komplikasyonlarının yönetiminde DM kontrolünün yararları; V) sirotik hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran DM mekanizmaları ve bu mekanizmaların yönetiminin hastalar üzerindeki etkisi; VI) sirozlu hastada diyabet yönetimi için daha net kılavuz ilkeler oluşturulması; VII) sirotik ve HSK'lı hastalarda şu anda kullanılan değerler (Child-Pugh ve MELD değerleri) ile DM kombinasyonunun yapılmasıyla morbidite ve mortalite oranlarının tahmininde özgünlük ve hassasiyetin daha da artırılması sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Spolarics Z, Otlakan A, Lang CH, Spitzer JJ. Kupffer cells play a major role in insulin-mediated hepatic glucose uptake in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186:455-60.
2. Kolaczynski JW, Carter R, Soprano KJ, et al. Insulin binding and degradation by rat liver Kupffer and endothelial cells. *Metabolism* 1993;42:477-81.
3. Casteleijn E, Kuiper J, van Rooij HCJ, et al. Hormonal control of glycogenolysis in parenchymal liver cells by Kupffer and endothelial liver cells. *J Biol Chem* 1988;263:2699-703.
4. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.
5. El-Serag HB, Everhart JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:1822-8.
6. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, et al. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007;30:734-43.
7. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, et al. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:677-81.
8. Merli M, Leonetti F, Riggio O, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999;30:649-54.
9. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:70-5.
10. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31:694-703.
11. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable longterm course after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10: 1030-40.

12. Del Vecchio Blanco C, Gentile S, Marmo R, et al. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;8:29-36.
13. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol.* 2009;15:280-8.
14. Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110:1107-19.
15. Buzzelli G, Chiarantini E, Cotrozzi G, et al. Estimate of prevalence of glucose intolerance in chronic liver disease. Degree of agreement among some diagnostic criteria. *Liver* 1988;8:354-9.
16. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:68-76.
17. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22:756-61.
18. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:119-25.
19. Moreau R, Deleque P, Pessione F, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004;24:457-64.
20. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 2007;120:829-34.
21. Amarapurkar DN, Patel ND, Kamani PM. Impact of diabetes mellitus on outcome of HCC. *Ann Hepatol* 2008;7:148-51.
22. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al. The TURDEP Group: Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Result of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
23. Balbi M, Donadon V, Ghersetti M, et al. Alcohol and HCV Chronic Infection Are Risk Cofactors of Type 2 Diabetes Mellitus for Hepatocellular Carcinoma in Italy. *Int J Environ Res Public Health.* 2010; 7:1366-78.
24. Flores-Rendon AR, Gonzalez-Gonzalez JA, Garcia-Compean D, et al. Model for end stage of liver disease (MELD) is better than the Child-Pugh score for predicting in-hospital mortality related to esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol* 2008;7:230-4.
25. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42 Suppl:5100-7.
26. Custro N, Carroccio A, Ganci A, et al. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab* 2001;27: 476-81.
27. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, et al. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care* 2004;27:1171-5.
28. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:883-9.
29. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
30. Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4771-5.
31. Fraser GM, Harman I, Meller N, et al. Diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C but not chronic hepatitis B infection. *Isr J Med Sci* 1996;32:526-30.
32. Lecube A, Hernández C, Genesca J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: A case-control study. *Diabetes Care* 2006;29:1096-101.
33. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, 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.
34. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003;125:1695-1704.
35. Anty R, Gelsi E, Giudicelli J, et al. Glucose intolerance and hypoadiponectinemia are already present in lean patients with chronic hepatitis C infected with genotype non-3 viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:671-7.
36. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-9.
37. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with endstage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000;32:209-17.
38. Patel BC, D'Arville C, Iwahashi M, Simon FR. Impairment of hepatic insulin receptors during chronic ethanol administration. *Am J Physiol* 1991;261:199-205.
39. Onishi Y, Honda M, Ogihara T, et al. Ethanol feeding induces insulin resistance with enhanced PI 3-kinase activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303:788-94.