

**TIP 2 DİYABET MELLİTUS HASTALARIN DA HEPATİK FİBROZİS SKORLARI
İLE SERUM FERRİTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN HEPATIC FIBROSIS SCORES AND SERUM
FERRITIN LEVEL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Esra Demir¹, Yıldız Okuturlar², Hanişe Özkan¹, Banu Büyük¹, Ömür Tabak¹

1: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

2: Acıbadem Üniversitesi, Atakent Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Yazışma adresi: Dr. Esra Demir, Ataköy 9. Kısım Hanımeli çiçeği sokak, B-28 Blok, Daire No: 50, Bakırköy / İstanbul

E.mail: esracokicli@hotmail.com

Geliş tarihi: 14.05.2018

Kabul Tarihi: 12.08.2018

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to investigate the association of hepatic fibrosis scores with serum ferritin levels in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: In 2017, 120 type 2 Diabetes Mellitus patients who were diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus or who were followed up with type 2 Diabetes Mellitus in their outpatient clinics were included in the study retrospectively. As fibrosis scoring formulas; FIB-4, AST-Platelet ratio index (APRI), AST / ALT ratio, GGT / Platelet ratio, S-index were used.

Spearman correlation analysis was used to determine the relationship between serum ferritin levels and fibrosis scores.

Results: There was a significant negative correlation between ferritin and AST / ALT ratio ($r = -0,250$, $p = 0,006$), There were significant positive correlations between and GGT / PLT ratio ($r = 0,427$; $p = 0,0001$) and S-index ($r = 0,419$; $p = 0,0001$) with ferritin. There were no correlation between FIB-4 and APRI with ferritin.

Conclusion: Serum ferritin levels in Type 2 DM patients seem to be associated with hepatic fibrosis scores. More prospective studies are needed in this regard.

Key words: Diabetes mellitus, Ferritin, Liver fibrosis

ÖZET

Amaç: Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında hepatic fibrozis skorlarının serum ferritin düzeyi ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Metodlar: 2017 yılında iç hastalıkları polikliniklerinde yeni tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı alan veya tip 2 Diyabetes Mellitus tanısıyla takip edilmekte olan 120 tip 2 Diyabetes Mellitus hastası retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Fibrozis skorlama formülleri olarak; FIB-4, AST- Trombosit oran indeksi (APRI), AST/ALT oranı, GGT/ Platelet oranı, S-index kullanıldı. Serum ferritin düzeyleri ile fibrozis skorları arasındaki ilişkinin belirlenmesinde spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Ferritin ile AST/ALT oranı ($r = -0,250$; $p = 0,006$) arasında anlamlı negatif korelasyon varken, ferritin ile GGT/PLT oranı ($r = 0,427$; $p = 0,0001$) ve S-İndex arasında

($r=0,419$; $p=0,0001$) anlamlı pozitif korelasyon saptandı. FIB-4 ve APRI ile ferritin arasında ise korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Tip 2 DM hastalarında serum ferritin düzeyi hepatik fibrozis skorları ile ilişkili gözükmemektedir. Bu konuda daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, Ferritin, Karaciğer fibrozisi

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM); günümüzde birçok komplikasyona yol açan, önemli mortalite ve morbidite nedeni olan kronik bir hastalıktır. Karaciğer de DM hastalarında olumsuz yönde etkilenen organlardan biridir. Tip 2 DM hastalarında karaciğerde; insülin direncinin sonucu olarak hepatosteatoz ve hepatik fibrozis riskinin arttığına dair veriler de bulunmaktadır (1,2). Karaciğer hücrelerinde demir iyonu fazlalığının oksidatif stres artışına yol açarak hepatik fibrozisi indüklediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3,4). Demir tarafından diyabetik hastalarda hepatik fibrozisin indüklenmesinde kesin bir mekanizma ortaya konulmamakla birlikte; Transforming Growth Factor- β (TGF- β) sinyal kaskadının DM hastalarında hepatik fibrozis patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (3,4) Bununla birlikte diyabet hastalarında serum ferritin düzeyi ile hepatik fibrozis riskini ortaya koyan yeterli veri bulunmamaktadır. Bu retrospektif çalışmada; Tip 2 DM hastalarında vücuttaki demir depolarının önemli bir göstergesi olan serum ferritin düzeyi ile hepatik fibrozis skorları arasındaki ilişki araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğinde yeni tip 2 DM tanısı alan veya tip 2 DM tanısıyla takip edilmekte olan 120 tip 2 DM hastası

retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. DM tanısı konulurken Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kriterleri kullanıldı (5).

Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak; Tip 1 DM tanısı olanlar, Anti HCV'si pozitif olanlar ya da bilinmeyenler, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan veya bilinmeyen hastalar, Ferritin düzeyi olmayan hastalar, anemisi olan hastalar (kadında hemoglobin <12 g/dL, erkekte <13 g/dL), kreatinin düzeyi $\geq 1,2$ mg/dL olanlar belirlendi.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (VKİ), bel çevresi değerleri kaydedildi.

Standart laboratuvar değerleri olarak; açlık plazma glukozu, HbA1c, kreatinin, ürik asit, lipid profili, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, kreatinin kinaz , total ve direkt bilirubin, total protein, albumin, C-Reaktif Protein (CRP), idrarda mikroalbumin, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin, hematokrit, trombosit, fibrinojen, ferritin, homosistein düzeyleri kaydedildi.

Fibrozis skorlama formülleri olarak; FIB-4, AST- Trombosit oran indeksi (APRI), AST/ALT oranı, GGT/Platelet oranı, S-index kullanıldı. Skorlamalar aşağıdaki formüllere göre hesaplandı (6-8).

$$\text{FIB-4} = (\text{Yaş} \times \text{AST}) / (\text{Platelet} \times \text{karekök ALT})$$

$$\text{APRI} = [(\text{AST}/40) / (\text{Platelets})] \times 100$$

$$\text{AAR} = \text{AST} / \text{ALT}$$

$$\text{GPR} = \text{GGT} / \text{PLT}$$

$$\text{S-index} = 1,000 \times \text{GGT} / (\text{PLT} \times \text{ALB}^2)$$

İstatistiksel Analiz

Veriler, Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) SPSS yazılım sürümü 20.0 ile analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama, en düşük, en yüksek ve standart sapma değerleri kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 120 hasta dahil edildi. Hastaların %62,5'i kadın, %51,7'si obez, %59,2'si hipertansif, %10'u kardiyovasküler hastalığa sahipti. %18,3 ü sigara ve % 61,7'si insülin kullanıyordu. Hastaların yaş ortalaması $53,74 \pm 10,61$ idi. Hastalara ait diyabetle ilgili laboratuvar parametreleri yanısıra hepatolojik, hematolojik parametreleri ile hepatik fibrozis skorları ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 1.de gösterildi.

Tablo 1. Hastalara ait klinik özellikler, laboratuvar paraemetreleri ve hepatik fibrozis skorları sonuçları

Klinik özellikler (n=120)	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (yıl)	53,74	10,61
BMI (kg/m ²)	31,19	5,34
Bel Çevresi (cm)	99,34	10,80
Diyabetik parametreler		
Glukoz (mg/dL)	184,50	76,60
HbA1c	8,3	1,67
Kreatinin (mg/dL)	0,77	0,18
Ürik Asit (mg/dL)	4,50	1,39
Sistatin C (mg/L)	1,00	0,21
Mikroalbümin (mg/dL)	6,55	13,87
GFR (ml /dakika)	91,74	18,71
Kolesterol (mg/dL)	205,27	83,78
Trigliserid (mg/dL)	188,16	127,84
HDL Kolesterol (mg/dL)	46,85	12,94
LDL Kolesterol (mg/dL)	114,95	37,63
Sedimentasyon (mm/saat)	18,42	15,08
CRP (mg/L)	5,67	6,74
Hepatolojik Parametreler		
AST (U/L)	21,28	9,39
ALT (U/L)	28,75	18,60
GGT (U/L)	36,95	61,14
ALP (U/L)	79,70	25,73
LDH (U/L)	184,16	30,13

CK (U/L)	95,32	49,25
T.Bilirubin (mg/dL)	0,55	0,68
D.Bilirubin (mg/dL)	0,20	0,08
İ.Bilirubin (mg/dL)	0,30	0,21
T.Protein (g/dL)	7,88	6,15
Albümin (g/dL)	4,48	0,32
Hematolojik Parametreler		
WBC (10^3 /uL)	8,19	2,38
RBC (10^6 /uL)	4,87	0,51
HGB (g/dL)	13,98	1,45
HCT (%)	42,99	3,89
PLT (10^3 /uL)	292,21	103,91
MCV (fL)	86,29	6,66
MPV (fL)	9,77	1,67
APTT (sn)	25,91	3,31
INR	0,98	0,20
Fibrinojen (mg/dL)	315,64	83,32
Ferritin (ng/mL)	80,81	78,80
Homosistein (umol/L)	10,25	3,55
Fibrozis Skorları		
FIB4	0,821	0,368
APRI	0,196	0,101
AST/ ALT ORANI	0,839	0,245
GPR	0,133	0,233
S-index	6,538	11,008

Kısaltmalar; BMI; Vücut kütle indeksi, HbA1c; Hemogloblin A1c , GFR; Glomerüler Filtrasyon Hızı, HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein,LDL; Düşük dansiteli lipoprotein , CRP; C- Reaktif Protein , AST; Aspartat amino transfetaz, ALT; Alanin aminotransferaz, GGT; Gamma glutamil transferaz, ALP; Alkalen Fosfataz, LDH; Laktat Dehidrogenaz, CK; Kreatin Kinaz, WBC; Beyaz küre sayısı, RBC; Kırmızı küre sayısı, HB; Hemogloblin, HCT ; Hematokrit, PLT; Trombosit, MCV; Ortalama hücre hacmi, MPV; Ortalama trombosit sayısı, APTT; Aktivite parsiyel tromboplastin zamanı, INR; Uluslararası normalleştirilmiş oran, APRI; AST- Trombosit oran indeksi, GPR; GGT-Trombosit oranı

Hepatik fibrozis skorlarının diğer parametrelerle ilişkisi Tablo 2.de gösterildi. Ferritin ile AST/ALT oranı ($r=-0,250$; $p=0,006$) arasında anlamlı negatif korelasyon varken, GGT/PLT oranı ($r=0,427$; $p=0,0001$) ve S-İndex arasında ($r=0,419$; $p=0,0001$) anlamlı pozitif korelasyon saptandı. FIB-4 ve APRI ile ise korelasyon saptanmadı.

FIB-4 en güçlü GFR ile ($r=-0,437$; $p=0,0001$) negatif korelasyon gösteriyordu. APRI en güçlü ALT ile ($r=0,606$; $p=0,0001$) pozitif korelasyon gösteriyordu. AAR en güçlü GGT ile

($r=-0,394$; $p=0,0001$) negatif korelasyon gösteriyordu. GPR en güçlü ALT ($r=0,490$; $p=0,0001$) ve ferritin ile ($r=0,427$; $p=0,0001$) pozitif korelasyon gösteriyordu. S- İndex ise en güçlü ALT ($r=0,449$; $p=0,0001$) ve ferritin ile ($r=0,419$; $p=0,0001$) pozitif korelasyon gösteriyordu.

Tablo2. Hepatik Fibrozis skorlaması ile diğer parametreler arasındaki ilişki

	FIB4		APRI		AST/ALT		GPR		S-index	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
FIB4	1,000	.	,602**	0,000	,456**	0,000	0,146	0,125	0,147	0,123
APRI	,602**	0,000	1,000	.	-0,149	0,105	,491**	0,000	,461**	0,000
AST/ALT	,456**	0,000	-0,149	0,105	1,000	.	-,391**	0,000	-,347**	0,000
GPR	0,146	0,125	,491**	0,000	-,391**	0,000	1,000	.	,973**	0,000
S-index	0,147	0,123	,461**	0,000	-,347**	0,000	,973**	0,000	1,000	.
YAŞ	,530**	0,000	-0,116	0,207	,390**	0,000	-,274**	0,004	-,260**	0,006
BMI	0,028	0,771	0,094	0,319	-0,073	0,437	0,088	0,371	0,136	0,163
Bel Çevresi (cm)	0,118	0,231	0,124	0,207	-0,088	0,375	0,063	0,537	0,108	0,290
Glukoz (mg/dL)	-0,080	0,386	0,145	0,118	-,268**	0,003	0,126	0,190	0,130	0,175
Kreatinin (mg/dL)	0,113	0,221	0,017	0,858	-0,041	0,655	0,186	0,052	0,159	0,098
Ürik Asit (mg/dL)	0,084	0,366	0,087	0,349	-0,103	0,267	0,100	0,296	0,078	0,419
Kolesterol (mg/dL)	0,024	0,796	0,019	0,841	0,080	0,383	0,014	0,888	-0,013	0,896
Trigliserid (mg/dL)	-0,025	0,791	0,154	0,094	-0,172	0,060	,226*	0,017	,203*	0,033
HDL Kolesterol (mg/dL)	,181*	0,049	0,020	0,828	,189*	0,039	-0,124	0,196	-0,134	0,161
LDL Kolesterol (mg/dL)	0,035	0,708	-0,034	0,710	0,111	0,227	-0,015	0,876	-0,042	0,658
AST (U/L)	,257**	0,005	,754**	0,000	-0,172	0,060	,376**	0,000	,334**	0,000
ALT (U/L)	-0,100	0,281	,606**	0,000	-,699**	0,000	,490**	0,000	,449**	0,000
GGT (U/L)	-0,124	0,195	,290**	0,002	-,394**	0,000	,884**	0,000	,854**	0,000
ALP (U/L)	-0,098	0,339	0,014	0,893	-,210*	0,038	,228*	0,024	,226*	0,026
LDH (U/L)	,205*	0,047	,222*	0,032	0,045	0,666	0,161	0,122	0,196	0,058
CK (U/L)	0,104	0,319	0,135	0,195	-0,023	0,824	-0,046	0,664	-0,057	0,590
T.Bilirubin (mg/dL)	0,182	0,057	,193*	0,042	0,004	0,967	,246**	0,010	,190*	0,047
D.Bilirubin (mg/dL)	,292**	0,002	,306**	0,001	0,003	0,976	,297**	0,002	,263**	0,006
İ.Bilirubin (mg/dL)	0,126	0,186	0,137	0,151	-0,027	0,775	,232*	0,015	0,169	0,078
T.Protein (g/dL)	-0,004	0,964	0,055	0,562	-0,061	0,520	0,057	0,554	-0,044	0,646
Albümin (g/dL)	-0,005	0,958	0,179	0,054	-,191*	0,039	0,126	0,187	-0,062	0,520
CRP (mg/L)	-0,149	0,106	-0,070	0,449	0,015	0,870	0,072	0,450	0,101	0,294

Sistatin C (mg/L)	0,176	0,094	-0,199	0,057	,268**	0,010	-0,061	0,565	-0,050	0,635
Mikroalbümin (mg/dL)	0,102	0,327	0,128	0,217	0,063	0,542	0,089	0,394	0,064	0,540
Sedimentasyon (mm/saat)	0,146	0,114	-0,039	0,673	,303**	0,001	-0,151	0,113	-0,113	0,236
WBC (10 ³ /uL)	-,406**	0,000	-,297**	0,001	-0,142	0,124	-0,106	0,270	-0,080	0,402
RBC (10 ⁶ /uL)	-0,103	0,266	0,116	0,211	-,223*	0,015	,203*	0,033	0,128	0,182
HGB (g/dL)	-0,113	0,220	0,100	0,280	-,310**	0,001	,286**	0,002	,224*	0,018
HCT (%)	-0,044	0,634	0,169	0,066	-,275**	0,002	,328**	0,000	,256**	0,007
PLT (10 ³ /uL)	-,620**	0,000	-,555**	0,000	-0,012	0,900	-,372**	0,000	-,371**	0,000
MCV (fL)	0,072	0,438	0,038	0,684	0,057	0,539	0,082	0,391	0,086	0,371
MPV (fL)	,202*	0,028	0,141	0,129	0,047	0,613	0,009	0,926	-0,005	0,955
aPTT (sn)	-0,142	0,138	-,311**	0,001	,187*	0,048	-,249*	0,010	-,244*	0,012
INR	0,095	0,324	0,065	0,500	0,077	0,424	0,036	0,719	-0,007	0,944
Fibrinojen (mg/dL)	-0,052	0,602	-0,051	0,605	-0,006	0,956	-0,052	0,610	-0,007	0,947
Ferritin (ng/mL)	-0,072	0,437	0,104	0,262	-,250**	0,006	,427**	0,000	,419**	0,000
Beta-2 Mikroglobulin (mg/L)	,299**	0,006	0,002	0,987	,247*	0,025	-0,025	0,823	-0,002	0,983
HbA1c (%)	-0,095	0,305	0,055	0,551	-0,141	0,125	-0,013	0,890	0,015	0,875
Homosistein (µmol/L)	,281**	0,003	-0,010	0,919	,190*	0,050	-0,042	0,677	-0,038	0,707
GFR	-,437**	0,000	-0,021	0,831	-,240*	0,015	0,119	0,243	0,112	0,274

Kısaltmalar: BMI; Vücut kütle indeksi, GFR; Glomerüler Filtrasyon Hızı, HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; Düşük dansiteli lipoprotein, CRP; C- Reaktif Protein, AST; Aspartat amino transferaz, ALT; Alanin aminotransferaz, GGT; Gamma glutamil transferaz, ALP; Alkalen Fosfataz, LDH; Laktat Dehidrogenaz, CK; Kreatin Kinaz, WBC; Beyaz küre sayısı, RBC; Kırmızı küre sayısı, HB; Hemogloblin, HCT; Hematokrit, PLT; Trombosit, MCV; Ortalama hücre hacmi, MPV; Ortalama trombosit sayısı, APTT; Aktivite parsiyel tromboplastin zamanı, INR; Uluslararası normalleştirilmiş oran, APRİ; AST- Trombosit oran indeksi, GPR; GGT-Trombosit oranı, HbA1c; Hemogloblin A1c

Tartışma

Bizim çalışmamız sonucunda; ferritin ile AST/ALT oranı arasında negatif korelasyon, GGT/PLT oranı ve S-Index arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanması yüksek demir depolarının fazlalığını gösteren serum ferritin düzeyinin hepatik fibrozis patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada demir iyonunun oksidatif stres artışına yol açarak hepatik fibrozisi indüklediği gösterilmiştir. Bu hepatik fibrozisin indüklenmesinde; Transforming Growth Factor-β sinyal kaskadının önemli rol oynadığı düşünülmektedir (3). Diğer taraftan demir iyonunun direkt kollajen sentezini indükleyerek

hepatik fibrozise katkıda bulunduğu da bilinmektedir (9). Demir iyonu karaciğer hücrelerinde direkt DNA hasarına yol açarak hepatik fibrozisin yanısıra hepatik karsinogenezde de rol oynuyor gözükmektedir (9,10) Bu bulgular bizim çalışmamız sonuçlarıyla da uyumlu gözükmektedir.

Ferritinin hepatik fibrogenezde rol oynadığı iyi bilinmektedir (9,11). Bu konuyla ilişkili olarak ferritinin ratlarda yapılan bir deneysel çalışmada proinflamatuvar sitokin sekresyonunu indüklediği ve karaciğer fibrozisi gelişmesinde önemli rol oynayan hepatik satellit hücrelerinin aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (12). Benzer şekilde, hepatik satellit hücrelerde yapılan bir diğer çalışmada ise ferritinin NF-kappa B yolağı aracılığıyla proinflamatuvar sitokin salınımına neden olarak hepatik fibrogenezde rol oynadığı gösterilmiştir (13). Buna paralel şekilde yapılan bir diğer çalışmada Non alkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda serum ferritin düzeyinin yağlanmanın histolojik ciddiyeti ve hepatik fibrozisin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (14). Tip 2 DM hastalarına genelde nonalkolik karaciğer yağlanması de eşlik ettiği için bizim çalışmamızın sonuçlarında bunu destekler niteliktedir. Bir başka çalışmada da hepatik demir fazlalığının özellikle hafif-orta dereceli hepatik fibrozisin eşlik ettiği hepatit C hastalarında insülin direnci ile ilişki olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (15). Benzer şekilde yapılan birkaç çalışmada serum ferritin düzeyinin insülin direnci ve diyabet riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (16-18). Bizim tip 2 DM hastalarında serum ferritin düzeyi ile hepatik fibrozis skorları arasında elde ettiğimiz pozitif korelasyon; diyabet hastalarında başta alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması olmak üzere karaciğer patolojilerinin gelişiminde ferritinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca; Ripoll C ve ark. siroz hastalarında yaptıkları bir çalışmada serum ferritin düzeyini karaciğer yetmezliği, inflamasyon ve dolaşım bozukluğuyla ilişkili bulmuşlardır (19). Benzer

şekilde karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalarda yüksek ferritin düzeylerinin mortaliteyle ilişkili olduğu bir diğer çalışmada gösterilmiştir (20). Bu veriler ferritinin hepatik hasar gelişiminde önemli rol oynadığını desteklemektedir. Dolayısıyla ferritin hepatosit hasarına yol açarak da karaciğer fibrozisi gelişimine katkıda bulunabilir.

Bilindiği gibi hepatik fibrozis tanısında altın standart girişimsel bir işlem olan karaciğer biyopsisidir. Fakat herhangi bir girişimsel işlem yapmaksızın hesaplanan hepatik risk skorlarının diyabetik hastalarda alkolik olmayan karaciğer yağlanması ve bu hastalığın ilerleyen aşamalarında hepatik fibrozis riskini belirlemede iyi sonuçlar verdiği de gösterilmiştir (21,22). Bizim çalışmamız sonucunda; serum ferritin düzeyi ile FIB-4 ve APRİ arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuç; çalışmamızdaki hasta sayısının nisbeten az olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca bu hepatik risk skorlarının duyarlılık ve özgüllüklerinin oldukça değişken olduğu ve yapılan çalışmalarda hastalar oldukça geniş varyasyon gösterdikleri de bilinmelidir. Sonuç olarak; Tip 2 DM hastalarında serum ferritin düzeyi hepatik fibrozis skorları ile ilişkili gözükmemektedir. Bu konuda daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Chiang, D.J. Pritchard M.T., Nagy L.E. Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300(5): 697-702.
2. Bril, F. et al. Use of a metabolomic approach to non-invasively diagnose non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2018.

3. Mehta, K.J. et al. Iron Enhances Hepatic Fibrogenesis and Activates Transforming Growth Factor-beta Signaling in Murine Hepatic Stellate Cells. *Am J Med Sci* 2018. 355(2):183-90.
4. Liu D. et al. Mechanism of chronic dietary iron overload-induced liver damage in mice. *Mol Med Rep.* 2013;7(4):1173-9.
5. American Diabetes, A., 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, 2018;41(Suppl 1):13-27.
6. Lurie Y., et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015;21(41): 11567-83.
7. Sharma S., Khalili K., Nguyen G.C. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20(45):16820-30.
8. Basar, O. et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(2):152-8.
9. Husic-Selimovic A. et al. The role of nitric oxide and ferritin in the pathogenesis of alcoholic liver disease: a controlled clinical study. *Bosn J Basic Med Sci* 2009; 9(3):204-9.
10. Kim S. Ponka P. Role of nitric oxide in cellular iron metabolism. *Biometals* 2003;16(1):125-35.
11. Graudal N. et al. Distribution of liver haemosiderin iron in 187 patients with various types of hepatic diseases. *APMIS*, 1996;104(3):220-6.
12. Wang CM. et al. Transient knock down of Grp78 reveals roles in serum ferritin mediated pro-inflammatory cytokine secretion in rat primary activated hepatic stellate cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(2): 605-10.

13. Ruddell R.G. et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C zeta/nuclear factor kappaB-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2009;49(3):887-900.
14. Kowdley KV. et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55(1):77-85.
15. Lopez-Prieto J. et al. Iron and proinflammatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection. *Biol Trace Elem Res* 2013;155(1): 5-10.
16. Cho M.R. et al. Serum ferritin level is positively associated with insulin resistance and metabolic syndrome in postmenopausal women: A nationwide population-based study. *Maturitas* 2017;103: 3-7.
17. Soheilykhah S., Mojibian M., Jannati Moghadam M. Serum ferritin concentration in early pregnancy and risk of subsequent development of gestational diabetes: A prospective study. *Int J Reprod Biomed* 2017; 15(3):155-160.
18. Li J. et al. Independent relationship between serum ferritin levels and dyslipidemia in Chinese adults: A population study. *PLoS One* 2017;12(12):.
19. Ripoll C. et al. Serum Ferritin in Patients With Cirrhosis is Associated With Markers of Liver Insufficiency and Circulatory Dysfunction, but Not of Portal Hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(9):784-9.
20. Walker N.M.et al. Serum ferritin concentration predicts mortality in patients awaiting liver transplantation. *Hepatology* 2010;51(5):1683-91.
21. Singh A. et al. The utility of noninvasive scores in assessing the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in type 1 diabetic patients. *Hepatol Int* 2018;12(1):37-43.

22. Singh A. et al. The Utility of Noninvasive Scores in Assessing the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in Type 2 Diabetic Patients. J Clin Gastroenterol 2018;52(3):268-72.