

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HBeAg NEGATİF KRONİK HBV ENFEKSİYONU OLAN
(DOĞAL SEYİR FAZ 3) HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE
HBV DNA DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa Can ŞENOYMAK

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan ÖZKAN**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HBeAg NEGATİF KRONİK HBV ENFEKSİYONU OLAN
(DOĞAL SEYİR FAZ 3) HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE
HBV DNA DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa Can ŞENOYMAK

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan ÖZKAN**

**ANKARA
2020**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr. Mustafa Can Şenoymak
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Hasan Özkan
Sınav tarihi:	
21 / 01 / 2020	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu Olan (Doğal Seyir Faz 3) Hastalarda İnsülin Direnci ile HBV DNA Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	<input type="checkbox"/> Reddine
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu
ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>	

Prof. Dr. Hasan ÖZKAN

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı

Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

Jüri Üyesi

Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İbrahim DOĞAN

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu tezin seçiminden tamamlanmasına kadar her aşamada yardımlarını bilgi ve desteğini hissettiğim danışman hocam Prof. Dr. Hasan ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayat boyu hep yanımda olan en değerli destekçilerim sevgili annem Feyza ŞENOYMAK, babam Dr. Halil ŞENOYMAK'a kardeşlerim Yeşim ve Muzaffer ŞENOYMAK'a, varlıklarıyla mutluluk duyduğum Selin SAĞESEN, Mert Can ONGUN, Fatih Mehmet DOĞAN ve İrem AKMAN'a, diğer aile bireyelerine, çalışma arkadaşlarıma ve dostlarıma en içten duygularıyla sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hepatit B Virüsü.....	3
2.2. HBV Bulaşı ve Korunma	4
2.3. Patogenez.....	5
2.4. Akut Hepatit B Enfeksiyonu	5
2.5. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu	6
2.5.1. Klinik	6
2.5.2. Fazları	7
2.5.2.1. HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu.....	7
2.5.2.2 .HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B	7
2.5.2.3. HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu.....	8
2.5.2.4. HBeAg negatif Kronik Hepatit B.....	8
2.5.2.5. HBsAg negatif Faz.....	9
2.5.3. Komplikasyonlar.....	9
2.5.4. Tedavi	10
2.6. İnsülin Direnci	12
2.6.1. Patogenez ve Etyoloji	13
2.6.2. Sonuçları ve Kliniği.....	15
2.6.2.1. Yağ Dokusu Dağılımında Değişiklikler.....	15
2.6.2.2. Glukoz Homeostazında Bozukluklar	16
2.6.2.3. Metabolik Sendrom.....	16
2.6.2.4. Cilt Manifestasyonları	18
2.6.2.5. Hiperandrojenizm ve PKOS.....	19
2.6.2.6. Lineer Büyümede Değişiklikler	20

2.6.2.7. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	20
2.6.2.8. Obezite İlişkili Maligniteler	22
2.6.3. Ölçümü	22
2.6.4. Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Araştırma Protokolü	25
3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	25
3.3. Yöntem ve Veri Toplama	26
3.4. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	49
ÖZET.....	51
SUMMARY	53
KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AFP	: Alfa Fetoprotein
AKG	: Açlık Kan Glukozu
ALP	: Alkale Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: The Adult Treatment Panel
CRP	: C Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EASL	: European Association For The Study Of The Liver (Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği)
GFR	: Glomerular Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama-Glutamil Transpeptidaz
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HBeAg	: Hepatit B E Antijeni
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HDV	: Hepatit D Virüsü
HCC	: Hepatosellüler Karsinom

HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IGF	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-6	: İnterlökin 6
INR	: International Normalized Ratio
KHB	: Kronik Hepatit B
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NAYK	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
RNA	: Ribo Nükleik Asit
TG	: Trigliserit
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4.1. İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	30
Tablo 4.2. İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı	32
Tablo 4.3. İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında viral parametrelerinin dağılımı	34
Tablo 4.4. Bazı olası prediktörlerinin insülin direncini öngörmedeki bağımsız etkisi (Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi)	35
Tablo 4.5. HOMA-IR skoru ile bazı tanımlayıcı değerlerin ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki	37
Tablo 4.6. HBV-DNA değeri ile bazı tanımlayıcı değerlerin ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. İnsülin Direncine Göre USG'de Hepatosteatoz Durumunun Dağılımı	31
Şekil 4.2. USG'de Hepatosteatoz Durumuna Göre GGT Değeri	33
Şekil 4.3. İnsülin Direncine Göre HBsAg ve HBV-DNA değerlerinin dağılımı.....	35
Şekil 4.4. HOMA-IR değeri ile TG/HDL değeri arasındaki ilişki.....	38
Şekil 4.5. HBV-DNA değeri ile yaş, HBsAg ve Anti-HBs değerleri arasındaki ilişki.....	40



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B Virüsü (HBV) Enfeksiyonu; dünya çapında 240 milyon kişiyi etkileyen, karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser (HCC) risk artışına neden olan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1,2).

Kronik Hepatit B (KHB) Enfeksiyonu dinamik bir süreç olup EASL (European Association for the Study of the Liver) 2017 kılavuzuna göre HBeAg, HBV DNA, ALT düzeyi ve karaciğerdeki inflamasyon derecesine göre, ardışık olma zorunluluğu bulunmayan, 5 ayrı fazdan oluşmaktadır. Beş fazdan biri olan “HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu” (Faz 3); HBeAg’ye karşı antikor varlığı, 2000 IU/ml’den az HBV DNA düzeyi ve normal ALT değerleriyle karakterize olup mevcut fazda hastalar nadiren 2000 IU/ml’den fazla ancak 20000 IU/ml’den az HBV düzeyine ve normal ALT düzeyine sahiptirler. Bu fazda karaciğer biyopsisi elde edildiğinde nekroinflamatuvar aktivite ve fibrosis bulunmamakta veya minimal saptanmaktadır (1).

Konaktaki viral yükün belirteci olan HBV DNA düzeyi Kronik HBV Enfeksiyonu fazlarını ayırmada önemli bir belirteç olmasının yanısıra, belirli bir düzeyin üstünde antiviral tedavi endikasyonunu oluşturmakla, karaciğerde viral replikasyon ile inflamasyon ve fibrozisi arttırarak siroz patogenezi ve HCC karsinogeneziinde yer almakla da önem arz etmektedir. KHB ile takip edilen hastaların takiplerinde rutin bakılması önerilen HBV DNA düzeyi konak faktörlerinden etkilenen bir parametredir (1,3).

KHB tanısı konan hastaların non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı da dahil olmak üzere metabolik, otoimmün ve alkolik karaciğer hastalığı açısından sistematik olarak değerlendirilmesi ve bu hastalıkların dışlanması önerilmektedir (1). Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYK); çalışmalarda %6-%35 arası değişen prevalans değerlerinin belirtildiği, insülin direncinin patogeneziinde anahtar mekanizma olduğu ve %75’in üstünde pozitif saptandığı bir hastalıktır (4).

İnsülin direnci ise kabaca normal insülin konsantrasyonlarına subnormal biyolojik yanıt olarak tanımlanabilir. Alta yatan nedenlerin başında obezite, strese bağlı kontraregulator hormon dengesizliği, lipodistrofi ve çeşitli ilaçlar yer almaktadır. Sıklıla diyabet, metabolik sendrom ve NAYK'ye eşlik etmektedir (5). İnsülin direnci pratik olarak HOMA-IR skoru ile (homeostasis model assessment of insülin resistance) ölçülebilmektedir. Bu ölçümde açlık kan şekeri açlık insülin düzeyi ile çarpılmakta ve çıkan değer sabit bir değere bölünmektedir. Çalışmalarda farklı değerler de olsa 2.5 üstü değerler direnç lehine klinisyeni yönlendirmektedir (6).

Literatürde Kronik Hepatit C Enfeksiyonu'nun insülin direnci ile ilişkisi net olarak ortaya konmuş ve karaciğer fibrozisinde, interferon alfa temelli tedavide kalıcı yanıtın azalmasında ve HCC gelişiminde insülin direnci bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (7). Ne yazık ki Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu ile insülin direnci arasındaki ilişki Hepatit C Virüsü Enfeksiyonu'ndaki kadar net ortaya konamamıştır ve çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Metabolik sendromla HBV DNA düzeyi arasında pozitif korelasyon gösteren çalışmalar olduğu gibi insülin direnciyle hepatit B progresyonunda negatif korelasyon saptayan çalışmalar da literatürde mevcuttur (8).

Bu çalışmada bir konak faktörü olarak insülin direnci ile, tedavi endikasyonu oluşturmada inflamasyon ve fibroziste anahtar rol oynayan viral yük belirteci HBV DNA düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır. Çalışmada ayrıca hasta verileri detaylıca incelenerek insülin direnci olan ve olmayan KHB hastalarının, HBV DNA düzeylerinin yanısıra antropometrik ve demografik derğerleri, karaciğer hasar testleri, kolestaz ve koagülasyon parametreleri, lipid paneli, afp düzeyleri, diğer viral belirteçleri, radyolojik ve histopatolojik bulguları karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

HBV Hepadnaviridae ailesinden küçük, zarflı, hepatotropik bir DNA virüsüdür. Dane partikülü adı verilen virionu 42 nm çapında olup dış kılıf ve kor partikülünden oluşmaktadır (9) . Dış kılıfta yüzey antijeni (HBsAg) varken, kor partikülünde viral genom içeren nükleokapsit, DNA polimeraz, kor antijeni (HBcAg) ve çözünebilir e antijeni (HBeAg) vardır (10) . Yaklaşık 3,2 kilobazlık kısmi çift sarmallı gevşek siralıklar DNA genomu vardır ve bu genom 7 adet protein kodlar. Bunlar HBeAg, HBcAg, HBV Pol/RT (polimeraz ve reverse transkriptaz aktivitesi), PreS1/PreS2/HBsAg (büyük, orta ve küçük yüzey glikoproteinleri) , ve HBx olarak adlandırılır (11).

HBV yaşam siklusu; virüsün hepatosit membranı üzerindeki reseptörüne bağlanması ile başlar (9). Virüsün hücreye füzyonu sonrasında HBV DNA genomunu içeren nükleokapsit çekirdeğe ulaşır ve rcDNA (relaxed-circular DNA) salınımı olur. RcDNA viral transkripsiyon için kalıp olan cccDNA'ya (covalently closed circular DNA) dönüşür. Transkripsiyon sonucu oluşan RNA'lar hem translasyonla protein sentezinde görev alır hem de viral genom sentezi için kalıp görevi görerek kapsid içine alınır reverse transkriptaz ile tekrar rcDNA üretimi olur (10).

HBV'nin 10 ayrı genotipi ve çok sayıda subtipi belirlenmiştir. Bu genotipler immün yanıt, klinik seyir ve anti-viral tedavi yanıtında çeşitli farklılıklara yol açmaktadır. Türkiye'de en çok genotip D bulunmaktadır (12).

2.2. HBV Bulaşı ve Korunma

HBV kan, anne sütü, idrar, ter, vajinal sekresyon, semen ve tükürük gibi birçok vücut sıvısında bulunabilmektedir (13). Temel olarak aşağıda şekillerde bulaşmaktadır:

- Perinatal bulaş: HBsAg pozitif anneden bebeğe bulaş, inutero, doğum esnasında veya doğum sonrasında olabilir. İnfant dönemde virüsü alan aşı ve immunglobulin uygulanmamış bireylerde enfeksiyon riski %90'ları bulabilmektedir ve bu grupta kronikleşme daha sık gözükmetedir (14).

- Cinsel yolla bulaş: Iqbal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ABD'de bulaşların %35'i bu yolla gerçekleştiği saptanmıştır (15) . Homoseksüellerde, multipartner bireylerde ve seks işçilerinde risk artmaktadır (16).

- Perkütan -parenteral bulaş: Enfekte kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kutanöz temas sonrası bulaş olmasıdır. Hemodiyaliz hastaları, damar içi ilaç kullanıcıları, sağlık personeli, dövme yaptıranlarda artmış risk bulunmaktadır (13,17-19).

- Horizontal bulaş: kontamine materyallerin ortak kullanımı, enfekte hastalarla cinsel olmayan yakın temas sonucu bulaşı ifade eder (20).

Temas öncesi aşılama HBV'den korunma için en etkin yoldur. Ülkemizde de yenidoğan döneminde rutin aşılama uygulanmaktadır. Bunun dışında risk faktörleri bulunan bireylerin de (sağlık çalışanları, hemodiyaliz hastaları, HIV+ hastalar vb) aşılama önerilmektedir (21). Temas sonrası profilaksi ise daha önceden HBV'ye karşı immunitesi olmayan veya yetersiz immun yanıt düşünülen hastalara Hepatit B immunglobulini ve aşı ile uygulanmaktadır (22).

2.3. Patogenez

HBV sitopatik bir virüs değildir. Karaciğerdeki hasarın sebebi direkt hasardan ziyade, lokal immün yanıttır. Sitotoksik T hücreler yüzeylerinde HBV antijeni taşıyan enfekte hepatositleri tanıyıp öldürmeye başlar. Kronik inflamasyon fibrogenezisi tetikleyerek sirotik zemine ilerleyen kaskadı başlatır. (23)

HBV varyantları immunopatogenezde çeşitli mekanizmalarla farklılıklar ortaya koyarak değişken klinik tablolar ortaya çıkarabilir. Örneğin precore mutant veya core promoter mutant varyantların daha ciddi karaciğer hastalığı ve HCC ile ilişkisi gösterilmiştir (24,25).

2.4. Akut Hepatit B Enfeksiyonu

Hepatit B Virüsünün inkübasyon süresi 6 hafta ile 6 ay arasında değişmektedir. Serum hastalığı benzeri prodromal dönemden sonra konstitusyonel semptomlar ortaya çıkar. Ortalama 1-3 ay içinde semptomlar ve sarılık geriler. Akut hepatit %70 hastada subklinik anikterik formda gelişirken , %30 hastada ikter saptanmaktadır. Fulminan hepatit ise %0,1-1 arası değişmekte ve % 60 mortalite ile seyretmektedir. Laboratuvarda ALT ve AST değerlerinde ciddi yükseklik gözlenirken, prognozu tayin etmede protrombin zamanı daha değerlidir (26).

Akut Hepatit B tedavisi genellikle destekleyici tedavidir. Hastaların %95'inde herhangi bir tedavi verilmeksizin serokonversiyon gözlenecektir (1). Çoklu komorbiditeleri olan, koagülapti, ensefolapti ve ciddi sarılığı olan hastalar yatırılarak tedavi edilebilir. Nükleozid analoglarının akut hepatitteki yeri ise tartışmalıdır (27) . Ciddi koagüloptaisi (INR>1,5) persistan semptomları olan, immün sistemi baskılanmış veya hepatit C veya D ile koenfekte hastalarda verilebileceği belirtilmiştir (1).

6 aydan uzun süre karaciğer hasar testlerinde bozukluk kronikleşme göstergesidir. İmmunkompetan hastalarda kronikleşmenin en önemli belirleyicisi yaştır. Perinatal enfeksiyonlarda kronikleşme %90'lara kadar varırken erişkinlerde bu oran %5'in altındadır (14).

2.5. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu

Kronik HBV enfeksiyonu tanısı Hepatit B yüzey antijeninin (HbsAg) 6 aydan fazla serumda saptanması esasına dayanır. Epidemiyolojik çalışmalar KHB'nin aşılama, tedavi ve göç gibi faktörlerden etkilenmekle birlikte tüm dünyada yaklaşık 240 milyon kişiyi etkileyen siroz gelişimine ve hepatosellüler karsinoma da sebep olabilen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğunu göstermektedir (1). Dağılımı değişmekle beraber sıklığın %2'den az olduğu yerler düşük %8'den fazla olan yerler yükek endemik bölgeler olarak adlandırılmaktadır (2). 2013 yılında dünyada 686000 vaka HBV'ye bağlı siroz ve/veya HCC nedeniyle hayatını kaybetmiştir (28).

2.5.1. Klinik

Dekompanze siroz veya ekstrahepatik manifestasyon gibi komplikasyonlar gelişmediği müddetçe çoğu hasta asemptomatiktir. Hastaların fizik muayene bulgularında sarılık, eğer siroz eşlik ediyorsa buna ait bulgular gözlenebilir (asit, splenomegali vb). Laboratuvar bulgularında ise karaciğer hasar testlerinde ılımı yükseklik olabilir. Eşlik eden splenomegali durumunda sitopeniler, ekstrahepatik komplikasyon durumunda proteinüri gibi tablolar ile karşılaşılabilir. Ekstrahepatik komplikasyonların başlıcaları PAN ve glomerulonefritlerdir (29,30).

2.5.2. Fazları

Kronik Hepatit B Enfeksiyonu HBV replikasyonu ve konak immün yanıtı arasındaki ilişkiyle dinamik bir süreç olup EASL 2017 kılavuzuna göre HBeAg, HBV DNA, ALT düzeyi ve karaciğerdeki inflamasyon derecesine göre 5 ayrı fazdan oluşmaktadır ve bu fazlar ardışık olmak zorunda değildir. Bahsedilen fazların virüsün replike olup konak hasarına yol açtığı konak yaşıyla direkt olarak ilgisi vardır. Örneğin; çocukluk çağında hastalarda replike olan virüs sayısı çok olsa da aktif karaciğer hasarının saptanmadığı gösterilmiştir; bu nedenle bu döneme eski isimlendirme sisteminde immün toleran ismi verilmiştir (31).

2.5.2.1. HBeAg Pozitif Kronik HBV Enfeksiyonu

Eski adıyla immün toleran faz olarak bilinmektedir. Genellikle perinatal yolla HBV bulaşına maruz kalan hastalarda ilk fazdır. Serumda yüksek düzeyde HBV DNA, HBeAg saptamasına rağmen ALT düzeylerinin normal sınırlar içinde olduğu, karaciğer biyopsilerinde nekroinflamasyon ve fibrozisin olmadığı veya minimal olduğu gözlenmektedir (31,32). HBV'ye karşı immün yanıtta bir tolerans ve sitotoksik T hücrelerinde işlevsiz bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Süresi 10-30 yıl arası değişmektedir. Viral klirens 20 yılda %15 ile oldukça nadirdir (33).

2.5.2.2 .HBeAg Pozitif Kronik Hepatit B

HbeAg pozitifliği, yüksek HBV DNA düzeyi ve yüksek ALT düzeyleri ile karakterizedir. Karaciğer biyopsilerinde nekroinflamasyon ve fibrozisin arttığı gözlenmektedir (1). Faz 1 hastaları 2. veya 3. dekatta bu faza geçerlerken, yetişkinlikte enfekte olan hastaların geçişi daha hızlı olmaktadır. Yıllık %10-20 arası HBeAg serokonversiyon oranı mevcuttur (33). Çoğu hasta başarılı şekilde HBV DNA supresyonu yaparak HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu fazına geçer, bu

supresyonun yeterince olmadığı hastalar ise HBeAg negatif kronik hepatit olarak değerlendirilirler (1).

2.5.2.3. HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu

İnaktif taşıyıcılık fazı olarak da bilinir. Hastalarda anti-HBe gelişmiş, HBe Ag kaybolmuştur. ALT düzeyleri normal ve HBV DNA düzeyleri 2000 IU/ml altında saptanır (1). Bazı hastalar 2000 ile 20000 IU/ml arasında HBV DNA'ya sahip olmakla beraber bu hastaların ALT düzeyleri persistan normal, karaciğer biyopsilerinde ise nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis bulunmamakta veya minimal bulunmaktadır. Persistan ALT normalliği 1 yılın üzerindeki takipte en az 3 normal ALT değeri olarak tanımlanmıştır. Tayvan'da yapılan bir çalışmada ALT düzeyleri persistan normal olan 250 inaktif taşıyıcının %40 kadarında HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml üstünde bulunmuştur (34). Bu fazdaki hastaların karaciğer biyopsilerinde nekroinflamatuvar aktivitenin ve fibrozisin olmadığı veya minimal olduğu saptanmış olsa da bu konuda farklı görüş bildiren çalışmalar da mevcuttur (35). Örneğin Kumar M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada persistan normal ALT ve HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml altında olan inaktif taşıyıcıların biyopsilerinde %21 civarında aktif karaciğer hastalığı saptanmıştır (HAI ≥ 3 ve/veya fibrosis ≥ 2). (36). İnaktif taşıyıcılık fazındaki hastalar yıllık %1-3 hasta HBsAg kaybı yaşar (37). Bizim çalışmamızın hasta popülasyonu bu fazdaki hastalar oluşturmaktadır.

2.5.2.4. HBeAg negatif Kronik Hepatit B

Faz 3 hastalardan farklı hastaların persistan veya dalgalı yüksek HBV DNA düzeylerine sahip olması ve aktif karaciğer hastalığının devam etmesidir. Yine hastalar persistan veya dalgalı yüksek ALT düzeylerine sahiptirler. HBeAg bu hastalarda negatif ve Anti-HBe pozitif saptanmaktadır. Karaciğer biyopsilerinde nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis vardır (1). Bu fazdaki hastaların çoğu precore veya core promoter mutasyonuna sahiptir (38). Spontan remisyon nadir gözlenir (37).

2.5.2.5. HBsAg negatif Faz

Bu fazda hastalarda HBsAg kaybolmuş, Anti-HBc Ig gelişmiştir. KHB hastalarında yıllık HBsAg kaybı %0,1-2 arasında değişkenlik göstermekte ve Batı toplumlarında Asya toplumlarına göre daha sık gözlenmektedir (39). ALT düzeyleri normal olan hastaların kanlarında HBV DNA saptanamaz veya düşük düzeyde saptanırken karaciğer dokusunda saptanabilir (1). Bu nedenle bu faza okült hepatit de denmektedir. İmmün supresif tedavi durumunda rekativasyon riski bulunmaktadır (1).

2.5.3. Komplikasyonlar

KHB seyrinde olası komplikasyonlar siroz gelişimi ve takiben hepatik dekompanzasyon, hepatoselüler karsinom ve ekstrahepatik manefestasyonlardır.

HCC ve siroza ilerleme riski konağın immün yanıtı ile ilişkilidir (1) . İtalya'da yapılan KHB taşıyıcılarının 30 sene izlendiği bir çalışmada, bu hastaların klinik olarak anlamlı karaciğer hastalığı, siroz veya HCC gelişiminin kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır (40). Tedavisiz kronik HBV hastalarında 5 yıllık kümülatif siroz gelişimi %8-20 arasında değişmektedir (37). Siroz gelişen hastalada yıllık HCC gelişimi %2-5 arasında belirtilmiştir (41). HCC gelişimi tedavi edilen hasta grubunda veya siroz gelişmeyen hastalarda da saptanabilmektedir. HCC gelişiminde risk faktörleri siroz, kronik hepatik nekroinflamasyon, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, diğer hepatit virüsleriyle veya HIV ile koenfeksiyon , diyabet veya metabolik sendrom, aktif sigara kullanımı, pozitif aile öyküsü, yüksek HBV DNA düzeyi, genotip C ve spesifik mutasyonlar (core promotor vb) olarak sayılabilir (42,43).

2.5.4. Tedavi

KHB yönetiminde tedavi aşamasında net karar verebilmek için hastaların aile öykülerini de içeren detaylı anamnez, özellikle siroz bulguları açısından fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri önem arz etmektedir. Laboratuvarında karaciğer hasar ve kolestaz testlerinin yanında tam kan sayımı, protrombin zamanı ve HBV DNA düzeyi dahil viral belirteçler değerlendirilmelidir. HCC gelişimi açısından sonografik ve biyokimyasal değerlendirmenin yanında fibrozis derecesini araştırmak için non-invaziv yöntemler kullanılabilir. Karaciğer biyopsisi halen fibrozis ve inflamasyon tesbiti açısından altın standart yöntemdir. Kronik HBV tanısı konan bir hastanın, eşlik eden diğer viral, otoimmün ve metabolik karaciğer hastalıklarının araştırılması gereklidir (1, 44).

KHB tedavisindeki amaç EASL 2017 kılavuzuna göre; survey ve yaşam kalitesini arttırmak, hastalık progresyonunu ve siroz, HCC gibi komplikasyonları önlemektir. Tedavi hedefleri ise öncelikle hastalık progresyonundaki en önemli belirteç olan HBV DNA düzeyini uzun dönem baskılamak daha sonra ise HBeAg, HBsAg kaybını ve ALT normalizasyonu sağlamak olmalıdır (1).

KHB hastalarının hepsinde tedavi ihtiyacı bulunmamaktadır. Tedavi endikasyon olan hastalar şu şekilde özetlenebilir (1,44,45) :

- ALT düzeyinden bağımsız olarak siroz gelişmiş ve saptanabilir HBV DNA'sı olan hastalar,
- HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml'den yüksek, ALT değerleri yüksek ve biyopside en az orta dereceli nekroinflamasyon veya fibrozisi olan hastalar,
- HBV DNA >20000 olup ALT değerleri normalin 2 katından daha yüksek olan hastalar (biyopsi sonucundan bağımsız),

- 30 yaşından büyük HBeAg pozitif, yüksek HBV DNA düzeyine sahip hastalar,
- Aile öyküsünde HCC veya siroz olan ya da ekstra hepatik manifestasyonlara sahip hastalar
- İmmun supresif tedavi alacak kronik HBV hastaları
- Hepatoselüler karsinomlu hastalar
- Kronik zeminde gelişen akut karaciğer yetmezliği
- KHB nedeniyle nakil olan hastalar

Tedavide kullanılacak ajanlar interferon ve nükleoz(t)id analoglarıdır .

Interferonlar anti-viral, anti proliferatif ve immünmodulator ajanlardır. Tedavinin ömür boyu sürmemesi diğer tedavi seçeneği olan nükleoz(t)id analoglarına göre önemli bir avantajdır (46) . Bu nedenle genç hastalarda daha çok tercih edilir. Siroz gelişmiş hastalarda ve gebelerde kullanılmamalıdır. Genotip A'da başarısı daha belirgindir (46). Günümüzde kullanım kolaylığı nedeniyle pegile interferon konvansiyonel interferona tercih edilmektedir (47). 48 hafta boyunca haftada bir 180 mcg subkutan uygulanmakla beraber uyum sorununa yol açabilecek yan etki profili bulunmaktadır. Başlıca yan etkileri arasında konstitusyonel semptomlar, grip benzeri durum, kemik iliği baskılanması, alopesi ve tiroid disfonksiyonu sayılabilir (48).

Nükleoz(t)id analogları nükleik asit sentez inhibisyonuna neden olarak etkilerini gösterirler. Oral yoldan uygulanmaları bir avantajdır. Hepsinde renal doz ayarı mevcuttur. HBV direncine karşı düşük bariyerli (lamivudine, adefovir ve telbivudine ve HBV direncine karşı yüksek bariyerli (tenofovir ve entekavir) olarak iki gruba ayrılabilir (1,49).

- Lamivudine: Uzun yıllardır kullanılan maliyeti diğerlerine göre düşük bir nükleozid analogudur ;ancak ilaç direnci gelişimi söz konusudur. 100 mg/gün dozunda kullanılır (49).

- Adefovir: Bir nükleotid analogu olup, lamivudin dirençli hastalarda kullanılsa da uzun dönem takiplerinde direnç gelişimi saptanmıştır. 10 mg/gün dozunda kullanılır (1).

- Telbuvudine: Potent bir nükleozid analogu olmasına rağmen nöropati ve myopati yan etkileri mevcuttur, 600 mg dozunda kullanılır (1).

- Entekavir : 0.5 mg/gün dozunda kullanılan potent bir nükleozid analogudur. 5 yıllık takiplerinde %1 direnç saptanmıştır ancak lamivudine dirençli hastalarda bu oran artmaktadır (50).

- Tenofovir : Yüksek bariyer dirençli bir nükleotid analogudur. Takiplerinde ilaç direnci gelişmemiştir. Bu nedenle diğer tedaviler kullanmış, ilaç direnci yaşamış veya tedavi almamış hasta gurplarında kullanılabilir. Kemik kütlesi üzerine yan etkileri mevcuttur ve nefrotoksik bir ajandır. Tenofovir disoproksil fumarate (300 mg/gün dozunda kullanılır) ve tenofovir alafenamide (25 mg/gün dozunda kullanılır) olmak üzere iki formu vardır. Tenofovir alafenamide'nin etkinliğinin benzer ve özellikle kas iskelet sistemindeki yan etki profilin ise daha az olduğu saptanmıştır (51).

2.6. İnsülin Direnci

İnsülin direnci belirli bir insülin konstantrasyonuna (endojen veya ekzojen) normal altı biyolojik yanıt olarak tanımlanabilir (5). Çalışmalarda erişkin yaşta insülin direncinin prevalansı için oldukça farklı değerler vardır. Valmore Bermudez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prevalans %46,7 saptanmış ve obezite, ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek trigliserit düzeyi, alkol kullanımı, düşük HDL ve

disglisemiyle oranının arttığı gözlenmiştir (52). Dokuların insülin aracılı glukoz kullanımının azalması ve karaciğerden glukoz serbestleşmesinin artması şeklinde ortaya çıkan metabolik bozukluk insülin direncinin temelini oluşturur (53).

2.6.1. Patogenez ve Etiyoloji

İnsülin direncinin fizyolojik veya patolojik birçok farklı sebebi olabilir. Patogenezinde anahtar rol oynayan majör yapılar karaciğer ve iskelet kasıdır. İnsülinle uyarılmış glukoz alımı, oksidasyon ve depolanması kasta olurken, glukoz üretimi ise karaciğerde olur ve insülinin bu üretimi baskılaması beklenir. Bu iki mekanizma sayesinde kan glukozu belli seviyede tutulmaktadır.

Fizyolojik insülin aktivitesini etkileyen birçok moleküler mekanizma vardır. Bu mekanizmalar pre-reseptör, reseptör veya post-reseptör düzeyinde olabilir. Sıklıkla insülin sinyal yollarını etkileyen post reseptör düzeyindeki değişiklikler karşımıza çıkmaktadır. İnsülinin hedef dokularda glukozun hücre içine alımından sorumlu GLUT-4 translokasyonu için fosfatidilinozitol-3 kinaz yolağı önem arz etmektedir. Bu yolaktaki defektler insülin direncine sebep olmaktadır (54).

Genellikle insülin direncinin beraber görüldüğü klinik antitelerle neden sonuç ilişkisi net değildir. Örneğin insülin direncinin sık görüldüğü obezitenin; bir sonuç mu yoksa neden mi olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. İnsülin direnci obeziteyle yakından ilişkilidir. Temel mekanizmanın IGF-1 üzerinden olduğu düşünülmektedir. İnsülin hipersekresyonu hedef dokularda bulunan IGF-1 reseptörlerini aktive etmekte ve bu şekilde klinik etkiler ortaya çıkmaktadır (55). Obezitede insülinin serbest yağ asidi konstantrasyonunu baskılama işlevi azalmaktadır. Bu nedenle dolaşımda bulunan serbest yağ asitleri artmıştır. Hipertrigliseridemi sıklığı, insülin direncine bağlı hepatik TG yapımında artış ve obezitede trigliseridenden zengin lipoproteinlerin lipolizinde defekt olması nedeniyle artmaktadır (56) . Obeziteden bağımsız olarak da serbest yağ asitleri insülin direncine sebep olabilmektedir, bunun sebebinin ise insülin sinyal yolağını bozan diacilgliserol veya seramid gibi yapıların

olduğu öngörölmektedir (57). Yağ dokusundan salınan adipositokinler insülin direnci, endotelial disfonksiyon, hiperkoagülabite ve sistemik inflamasyon oluşumunda oldukça etkilidir (56). Azalmış adinopektin düzeyinin insülin direnci ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (58). Bunun yanında resistin, interlökin-6, tnf, retinol bağlaıcı protein 4 gibi adipokinler ise artmış insülin direncile ilişkili bulunmuştur. Bahsi geçen pro-inflamatuar sitokinler ve distopik yağ dokusunda adipositleri fagoiste etmeye çalışan makrofajlar inflamasyonu tetiklemektedir (59-61).

İnsülin normalde vazodilatör etkiye sahipken insülin direnci olduğunda sempatik sistem aktivasyonunda artışa, dolayısıyla vazokonstriksiyona böbreklerden su ve tuz reabsorpsiyonuna, endotel disfonksiyonuna ve damarlarda musküler hipertrofiye yol açarak hipertansiyon gibi hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır (56). Hiperglisemik, hiperinsülinemik durum, kanda dolaşan serbest yağ asitleri, adipokinler; kardiyovasküler hastalık riskini arttıran anormal lipid profili, artmış vasküler inflamasyon, hipertansiyon ,endotelial hasar ve disfonksiyon ile ilişkili olup insülin direncinin klinik antitelerini oluşturmaktadır (62).

Etyolojide yer aldığı düşünölen veya insülin direnci ile birlikteliği saptanan klinik durumlar řu şekilde özetlenebilir (53,63,64):

- Obezite (en sık)
- Stres ilişkili (glukoagon, epinefrin, kortizol gibi kontraregulatuar hormonların etkisi ile)
- İlaçlar (glukokortikoidler, HIV tedavisinde kullanılan anti-retroviraller, oral kontraseptif ajanlar)
- Gebelik (fizyolojik)
- Puberte (fizyolojik)
- İnsülin antikorları

- Lipodistrofi
- İnsülin sinyal mekanizmalarında genetik defektler
- İnsülin reseptörlerine karşı gelişen blokan antikorlar
- Üremi
- Siroz

2.6.2. Sonuçları ve Kliniği

İnsülin direncinin yağ ve protein metabolizması, kardiovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, adipoz doku, genitoüriner sistem, santral sinir sistemi gibi birçok farklı doku ve sistemde olumsuz etkileri mevcuttur.

Obezite ilişkili insülin direnciyle; insülin reseptör mutasyonu (tip A) veya anti-insülin reseptör antikorları (tip B) ile seyreden genetik sendrom ilişkili insülin direnci arasında klinik farklılıklar bulunabilir. Örneğin genetik sendrom ilişkili grupta akantozis nigrikans daha belirgin olabilir.

İnsülin direncinin klinik spektrumu aşağıdaki başlıklar altında özetlenebilir (63).

2.6.2.1. Yağ Dokusu Dağılımında Değişiklikler

İnsülin direncinde yağ dokusu dağılımındaki değişiklikler obezite veya genetik sendrom ilişkili olabilir. Obezite ile insülin direnci birlikteliği Kocelak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %70 saptanmıştır (65). Hastalarda genellikle santral veya abdominal obezite ismi verilen bel çevresi ya da bel/kalça oranının artmış olduğu obezite tipi gözlenir. Vücut kitle indeksi normal olan ancak abdominal yağ

birikimi olan hastaların da (non-obez) obez hastalar gibi artmış metabolik risk faktörlerine sahip olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (66).

Obezite ilişkili insülin direncinde de karaciğer kas gibi ektopik odaklarda yağ depolanması gözükse de genetik sendrom ilişkili insülin direncinde bu tablo daha belirgindir. Distopik yağ depolanmasının da eşlik edebildiği adipoz dokuda kısmi veya tam eksiklik (lipoatrofi), lipodistrofi tablosunu oluşturur (67). Lipodistrofik sendromlar konjenital veya edinsel olabilmektedir. Ayrıca HIV tedavisinde kullanılan anti-retroviral ilaçlarla edinsel lipodistrofi gelişebilir (68).

2.6.2.2. Glukoz Homeostazında Bozukluklar

Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 DM, hipoglisemi, insülin kullanan tip 1 veya tip 2 DM hastalarında insülin ihtiyacında artış karşılaşılabilecek tablolardır. Tüm bu durumlar altta yatan etyolojiye, insülin direncinin şiddetine ve hastanın beta hücre rezervine göre şekillenmektedir. Obezitede insülinin periferik dokudaki etkilerine direnç gelişmiştir. Henüz karbonhidrat metabolizması bozulmadan yıllar önce hiperglisemi (özellikle postprandial) ve hiperinsülinemi ortaya çıkar. Hastanın beta hücre rezervinin azalması ve karbonhidrat metabolizması bozukluğuya süreç prediyabet ve diyabet olarak devam eder (56).

2.6.2.3. Metabolik Sendrom

İnsülin direnci sendromu, Sendrom X, Obezite Dislipidemi Sendromu gibi isimleri de vardır. Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık için ortak metabolik risk faktörlerinin beraber bulunduğu bir durumdur.

Prevalansı çalışmalarda değişik sonuçlar olsa da 1988-1994 arası verilerim incelendiği NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)

araştırması sonucuna göre %22 civarında öngörülmektedir (69). Ancak yakın dönemli çalışmalar dikkate alındığında ve değişen toplum dinamikleriyle veriler güncellendikçe prevalansın giderek artacağı düşünülmektedir. NHANES 1999-2002 verileri incelendiğinde aynı tanı kriterleriyle prevalansın %34.5 olduğu saptanmıştır (70). Risk faktörleri, kilo, yaş, ırk (beyaz ırk) , sigara kullanımı, düşük hanehalkı geliri, post-menapozal durum, fiziksel inaktivite, yüksek karbonhidratlı diyet olarak belirlenmiştir (69) .

Hiperglisemik, hiperinsülinemik durum, kanda dolaşan serbest yağ asitleri, adipokinler, anormal lipid profili, artmış vasküler inflamasyon, hipertansiyon; endotelial hasar ve disfonksiyon ile ilişkilidir. Tüm bunlar metabolik sendromda proinflamatuvar durumun yanında aynı zamanda protrombotik bir durum da oluşturmakta ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (53,62). Yapılan çalışmalarda hastalarda crp, IL-6 PAI-1 gibi belirteçler yüksek saptanmıştır (71,72).

Tanısı ATP 3 kriterlerine göre konmaktadır, 5 özellikten 3'ünün olması gerekmektedir (73).

1) Abdominal obezite, bel çevresinin erkekte 102 cm veya daha üstünde kadında 88 cm veya daha üstünde olması

2) Serum trigliserit düzeyinin 150 mg/dl üzerinde olması veya trigliserit yüksekliği için ilaç kullanımı olması

3) Serum HDL düzeyinin erkekte 40, kadında 50 mg/dl altında olması veya HDL düşüklüğü nedeniyle ilaç kullanımı

4) Açlık kan şekerinin 100 mg/dl veya üzerinde olması veya kan şekeri yüksekliği için ilaç kullanımı

5) Kan basıncının 130/85 mmHg veya üzerinde olması ya da kan basıncı yüksekliği için ilaç kullanımı

Metabolik Sendromlu hastaların tip 2 DM için rölatif risk artışı 3,53-5,17 arasında saptanmıştır (74). Ancak mevcut risk artışının metabolik sendromun kendisinden mi prediyabet komponentinden mi olduğu net değildir (75). Gami ve arkadaşlarının metaanalizi; metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık için rölatif risk artışını 1.78 olarak göstermiştir (76). Metabolik sendromun bunun dışında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, obstruktif uyku apne sendromu, hiperürisemi, gut ve kronik böbrek hastalığına eşlik edebildiği bilinmektedir (56,77,78).

Metabolik Sendrom'un tedavisinde altta yatan nedenlerin düzeltilmesi, yaşam tarzı değişikliği ile özellikle kilo verme ve düzenli egzersiz ön plana çıkmaktadır. Kardiyovasküler risklere yönelik farmakolojik tedaviler de gündeme gelebilmektedir (79). Tip 2 DM önlenmesinde de düzenli egzersiz önerilmekle beraber farmakoterapinin yararı tartışmalıdır. İnsülin duyarlılaştırıcı ajan olarak metformin veya tiazolidinedionlar kullanılabilir (80). Yaşam tarzı değişikliğine rağmen halen hipertansif seyreden hastalarda anti-hipertansif farmakoterapi ya da hedef lipid değerlerine ulaşamamış hastalar için lipid düşürücü ajanlar önerilmektedir (81).

2.6.2.4. Cilt Manifestasyonları

İnsülin direnci olan bireylerde akantozis nigricans, alopesi ve skin tag olabilir.

Akantozis nigricans kahverengi hiperkeratotik plaklardır. Genellikle aksilla, boyun, kasık ve dirseklerde bulunurlar. Patogenezinde insülin direnci önemli yer tutar (82).

Alopesi ise bu hastalarda sıklıkla hiperandrojenizm zemininde ortaya çıkar.

2.6.2.5. Hiperandrojenizm ve PKOS

Hiperandrojenizm kadınlarda androjen artışı ile birlikte kliniğe hirsutizm, akne, androjenik alopesi, menstruel düzensizlikler ve buna bağlı infertilite olarak yansır. Vellüs kılların androjen bağımlı bölgelerde terminal kıllara dönüşmesiyle hirsutismus olur. Verteks veya lateral bölgelerden saç dökülmesi eşlik edebilir. Oligomenore, amneore menoraji ve metroraji gibi ovulatuvar disfonksiyonlar görülür (83).

Patogeneğinde birçok farklı mekanizma vardır. Ciddi insülin direnci sendromlarında teka hücrelerindeki insülin reseptörleri ve IGF-1 aracılığıyla overden androjen salgısı artar (84). Hiperinsülinemi varlığında seks hormon bağlayıcı globülin azalır, total testosteron düzeyi normal olsa bile serbest formu yüksek saptanabilir (85). İnsülinin post reseptör etkileri ve artmış serin fosforilasyonu etkisiyle insülin aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu saptanmıştır (86). Ayrıca obezitede de yağ dokusunda 5 alfa redüktaz ve aromataz enziminin artmasıyla lokal östrojen ve androjen düzeyi artar (83).

Polikistik Over Sendromu, androjen fazlalığı, polikistik overler ve ovulatuvar disfonksiyon ile karakterize bir sendromdur. PKOS hastalarında insülin direnci % 64 oranında görülmektedir (87). 2006'da "Androgen Excess and PCOS Society" tarafından tanı kriterleri güncellenmiş ve bu tanı kriterleriyle PKOS prevalansı %10 olarak belirtilmiştir (88). Bahsi geçen tanı kriterleri:

- 1) Hiperandrojenizm (hirsutismus ve/veya hiperandrojenemi)
- 2) Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over)

PKOS tip 2 DM için bağımsız bir risk faktörüdür. Bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM prevalansı %35 civarında seyretmektedir. Bunun dışında PKOS'un obezite ve kardiyovasküler hastalıklarla beraberliğini gösteren oldukça fazla çalışma vardır (89).

Tedavide obezite ve PKOS aracılı hiperandojenizmde yaşam tarzı değişikliği önemlidir. Özellikle beden ağırlığının %5-10 kaybı ve düzenli egzersiz önerilmektedir. Hirsutismus, alopesi için lokal tedaviler önerilebilir. Farmakoterapide hem menstruel siklus düzeni hem de hirsutismus yönetiminde oral kontraseptif ajanlar oldukça sık kullanılmaktadır. Bunun dışında hirsutismus için yararlanılabilecek ajanlar sprinolakton, siproteran asetat gibi anti-adrojenler, finasterid gibi 5 alfa redüktaz inhibitörleri, GnRH analogları ve menstruel siklus düzeni için preogestron preparatları olarak özetlenebilir (83). İnsülin duyarlılığını arttırıcı ajanlardan metforminin androjen düzeylerini azalttığı ve spontan ovulason hızında artma meydana getirdiği saptanmıştır (90). Hirsutizm tedavisine de katkı sağlayan bu ajanı yine de glisemik bozukluğu olmayan PKOS hastalarında güncel kılavuzlar ilk basamakta önermemektedir(91). Tiazolidinedionların ise benzer avantajları olmasına rağmen yan etki profiliyle nedeniyle hiperandojenizm tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (83,92-94).

2.6.2.6. Lineer Büyümede Değişiklikler

Ciddi insülin direnciyle giden pediatrik hasta grubunda gözlenen insülin reseptör geninde mutasyon sonucunda oluşan Leprechaunism ve Rabson-Mendenhall Sendromunda lineer büyüme bozulmuştur (95). Bu sendromlar dışında hiperinsülinemi, IGF- 1 üzerinden lineer büyümenin abartılı olduğu psödoakromegali tablosu da oluşturabilir (96).

2.6.2.7. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Karaciğer yağlanması sebep olacak alkol alımı gibi ikincil bir sebep olmadan histopatolojik bulgularının alkolik karaciğer hastalığına benzediği, karaciğer dokusundaki lipid oranının arttığı bir karaciğer hastalığıdır. Basit yağlanmadan, nekroinflamasyonun da görüldüğü steatohepatite ve ilerlemiş fibroz, siroza kadar geniş spektrumlu bir hastalıktır (97). Prevelansı çalışmalarda %10-46

arasında değişmekte olup biyopsi kanıtlı NASH prevelansının ise %3-5 arası olduğu öngörülmektedir (4). Metabolik sendromla doğrudan ilişkilidir ve kardiovasküler risk artışı için bağımsız bir faktördür (98,99)

Patogenezinde anahtar mekanizma insülin direncidir. İnsülin direncinde meydana gelen lipoliz, trigliserit sentezi ve karaciğerin serbest yağ asitlerini alımını arttırarak yağ depolanmasına neden olmaktadır (100). Yağ dokusundan salınan artmış leptin, resistin ve azalmış adiponektin düzeylerinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (101-103). Karaciğerde nekroinflamasyona yol açan faktörler ise henüz net ortaya konamamıştır; ancak konağın yapısı mitokondriyal defektler, serbest oksijen radikallerinin karaciğerde birikimi üzerinde durulan hipotezlerdir (104,105).

Hastalar genellikle asemptomatiktir ve rutin laboratuvar testleri sırasında tanı alırlar. Bazı hastalarda ise halsizlik veya dispeptik yakınmalar söz konusu olabilir. Serum aminotranseferaz düzeyleri yüksek bulunabilir ve buna alkalen fosfataz ve ferritin yüksekliği eşlik edebilir (106). Tanı hepatik steatozun görüntüleme ya da özellikle biyopsi ile gösterilmesi ve yağlanmaya neden olacak alkol kullanımı, diğer karaciğer hastalıklarının ve sirozun ekarte edilmesi ile konur (107). Görüntüleme olarak ultrasonografi, BT, MR veya transient elastografi kullanılabilir. Biyopside ise hepatositlerin %5'inden fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi tanı koydurucudur. İnflamasyon ve dejenerasyonunun eşlik etmesi durumunda non alkolik steatohepatit tanısı konur.

Tedavi yaklaşımlarında öncelikle hastaların karaciğer koruyucu önlemler almaları gerekmektedir. Alkol kullanımı kısıtlanmalı, hepatit A ve B'ye karşı aşılama yapılmalıdır. Artmış kardiyovasküler risk olması nedeniyle hastalar bu yönden incelenmelidir. BMI>25 olan hastaların %5-10 kilo kaybı yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz eşliğinde önerilmektedir. Kilo kaybı için farmakoterapi, bariatrik cerrahi de gündeme gelebilmektedir. Hiperlipidemisi olan hastalar lipid düşürücü ajanlarla tedavi edilmelidir. Diyabeti olmayan hastalarda günlük 800 IU E vitamininin, diyabeti olan hastalarda pioglitazon ve liraglutidin karaciğer histolojisinde iyileşmeye yol açtığı bazı çalışmalarda belirtilmiştir (107).

2.6.2.8. Obezite İlişkili Maligniteler

Obezite artmış kanser riski ile ilişkili bulunmuştur. Mekanizmadaki teoriler hiperinsülinemi ve insülin benzeri büyüme faktörleri üzerine yoğunlaşmıştır (108). Obezitenin riskini arttırdığı kanserler; menenjiom, HCC, RCC, multiple myeloma, over, endometrium, meme, pankreas, safra yolları, özefagus adenokarsinom, mide kardiyak tümörleri, kolon ve rektum kanserleri olarak özetlenebilir (109).

2.6.3. Ölçümü

İnsülin direnci doğrudan veya dolaylı yöntemlerle ölçülebilir. Dolaylı yöntemler genellikle açlık kan şekeri ve açlık insülini ölçümüyle yapılan matematiksel formüllere dayanır (örn: HOMA-IR, MATSUDA, QUICKI ölçümleri). Pratikte en sık kullanılan yöntemler olmalarına rağmen doğruluklarıyla ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Örneğin Ascaso ve arkadaşlarının yaptıkları, hastaların öglisemik klemp testiyle incelendiği çalışmada insülin direnci saptanan hastaların bazılarının indirekt yöntemlerle elde edilen değerlerinin insülin direnci ile uyumlu olmadığı gözlenmiştir (110).

HOMA-IR açlık kan şekeri ve açlık insülininin belirli bir sabite (405'e) bölünerek hesaplandığı ucuz, basit ve sık kullanılan bir yöntemdir. İnsülin ölçümlerinin standardizasyonunun olmaması, beta hücre fonksiyonlarının aynı kişide farklı zamanlarda değişiklik göstermesi gibi nedenlerden dolayı yöntem genellikle çalışmalarda kullanılmakta olup, hasta yönetimi için uygun görülmemektedir (53). Bonora ve arkadaşlarının yaptığı 115 hastanın dahil edildiği ve hastaların öglisemik hiperinsülinemik klemp testiyle HOMA-IR endekslerinin karşılaştırıldığı çalışmada yaş, cinsiyet, obezite, diyabet ve kan basıncından bağımsız olarak güçlü bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur (6).

Altın standart tanı testi hiperinsülinemik öglisemik klemp testidir. Bu testte hastaya aynı anda glukoz ve insülin infüzyonu verilir. Hastada verilen glukoz miktarı

bilindiğinden normoglisemiye sağlayan insülin dozu da hesaplanır ve bu nedenle insülin duyarlılığını doğrudan ölçer. Bu yöntem altın standart olmasına rağmen maliyet ekip ve zaman gibi nedenlerle uygulaması zordur, rutinde kullanılmaz. Benzer bir teknik olan çok örneklemlili intravenöz glukoz tolerans testinde ise hastaya glukoz infüzyonu verilirken belirli aralıklarda kan glukoz seviyesi ve insülin düzeyi ölçülerek hesaplama yapılır (53).

Bunun dışında insülin supresyon testi, oral glukoz tolerans testi insülin direnci tanısında kullanılabilecek diğeri yöntemlerdir. İnsülin supresyon testinde somatostatin infüzyonu ile endojen glukoz ve insülin salgılanması baskılanır daha sonra verilen glukoz infüzyonu ile ölçümler yapılır (53). Seks hormonu bağlayıcı globülin, trigliserit, HDL gibi markerlarla dolaylı insülin direnci ölçümü çalışmaları bulunmaktadır ancak bu konuda net bir veri elde edilememiştir (111,112).

Klinik pratikte metabolik sendromu olan hastaların herhangi bir ölçüm yapılmaksızın insülin direnci olduğu kabul edilmedilir (53).

2.6.4. Tedavi

İnsülin direncinde esas tedavi kilo kontrolü ve fiziksel aktivitenin artırılmasını hedefleyen yaşam tarzı değişikliğidir. Bu kapsamda bireyselleştirilmiş bir beslenme tedavisi, düzenli egzersiz, uyku düzenine dikkat edilmesi, sigara kullanımının bırakılması uygun görülmektedir (53,79). Farmakolojik tedavi prensipleri ise esas olarak altta yatan hastalığa göre düzenlenmelidir. Prediyabeti bulunan veya PKOS'u olan hastalarda metformin bir seçenek olabilir (80). NAYK için yaşam tarzı değişikliğinin yanı sıra pioglitazonun olumlu katkılarının olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Aynı zamanda pioglitazonun diyabetik olmayan yüksek kardiyovasküler riski bulunan hastalarda, kardiyovasküler riski azalttığı gözlenmiştir (113). Komorbiditelere göre hipertansiyonu bulunan hastalara başta ACE inhibitörü veya ARB olmak üzere anti-hipertansif ajanlar, hiperlipidemik hastalara statin ve/veya fibrat grubu ilaçlar obezitesi olan hastalara orlistat veya

liraglutid önerilebilir (53,81). Gerek farmakolojik gerekse non farmakolojik tedavide amaç kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Protokolü

Araştırmamız tek merkezli retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19-1281-18 karar numarası ile 26/11/2018 tarihinde onay alınmıştır. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı Cebeci Hastanesi Polikliniği'ne 01/06/2017 - 01/10/2019 ayaktan başvuran hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmaya dahil etme kriterleri şu şekildedir:

- 18 yaşından büyük hastalar
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde düzenli kontrolü olan hastalar
- Başvuruda HBV DNA, açlık kan şekeri ve açlık insülini başta olmak üzere laboratuvar verileri mevcut olan hastalar
- EASL 2017 kılavuzuna göre "HbeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu" kriterlerini karşılayan; HbeAg'ye karşı antikoru olan, HBV DNA düzeyi 2000 IU/ml'den az ve ALT değeri normal olan veya ALT değeri normal HBV DNA düzeyi 2000-20000 IU/ml arasında olan, karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite ve fibrosis bulunmayan veya minimal bulunan hastalar

Araştırmanın dışlama kriterleri şu şekildedir:

- 18 yaş altı hastalar
- Sirozu olan hastalar (histolojik tanısı veya fizik muayene, laboratuvar veya ultrasonografide karakteristik siroz bulguları olan hastalar)
- Aktif malignensisi olan hastalar
- Antiviral tedavi kullanmış hastalar
- İnsülin direncini etkileyecek ilaç kullanan (oral anti-diyabetik, insülin, steroid vb ilaçlar) hastalar
- Günlük 20 gramın üzerinde alkol kullanan hastalar
- Eş zamanlı anti-hcv ve/veya anti-hiv pozitifliği olan hastalar
- Gebeler
- Evre 3 ve üzeri kronik böbrek hastalığı olanlar ($gfr < 60$)
- Wilson, herediter hemakromatozis, biyopsi kanıtlı otoimmün hepatit tanıları olan hastalar
- Labaratuvar verilerine ulaşılamayan hastalar

3.3. Yöntem ve Veri Toplama

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Cebeci Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği “Karaciğer İzlem Polikliniği” adı altında faaliyetlerini yürütmekte ve her gün ortalama 50 hastaya ayaktan poliklinik hizmeti

vermektedir. Başvuran hastaların karaciğer ile ilgili izlem gerektiren hastalıkları varsa dosya açılmakta ve rutin takip, tedavi planı çizilmektedir. Mevcut dosyalarda hastanın demografik verileri, fizik muayene bulguları laboratuvar ve radyoloji sonuçları ve hekimin muayene notları yer almaktadır.

Karaciğer İzlem Polikliniği'nde Kronik Hepatit B tanısı konan hastalar EASL 2017 kılavuzunda da önerildiği üzere steatoz ve steatohepatit de dahil viral, metabolik, otoimmün ve alkolik karaciğer hastalığı açısından sistematik olarak değerlendirilmektedir. Hastalardan alkol ve ilaç kullanımının da sorgulandığı detaylı anamnez alınmakta, radyolojik değerlendirme yapılmaktadır. Hastalara; eşlik eden hastalıkların dışlanması, karaciğer hasarının ve viral yükün derecesini değerlendirmek, olası malign süreçlere erken tanı konmak için detaylı laboratuvar tetkiki yapılmaktadır. Eşlik eden NAYK açısından hastalardan boy kilo bilgileri, lipid profili, insülin direnci hakkında bilgi sahibi olmak için açlık kan şekeri ve açlık insülini ve ilk basamakta hepatobiliyer ultrasonografi istenen tetkikler arasındadır.

Çalışmaya Karaciğer İzlem Polikliniği'nde Haziran 2017 - Ekim 2019 tarihleri arasında takip edilmiş, düzenli takipleri olan ve çalışma için gerekli verileri bulunan dahil etme kriterlerine sahip hastalar alınmıştır. Yukarıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra 146 hasta çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Bu hastaların dosyaları geriye yönelik incelenmiş, aynı zamanda protokol numaraları ile hastane elektronik kayıtlarının bulunduğu veritabanı (Avicenna) üzerinden verileri araştırılmıştır.

Hastalarda bu incelemeler kapsamında değerlendirilen parametreler; yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, yapıldıysa karaciğer biyopsi, hepatobiliyer ultrasonografi, açlık kan glukozu, açlık insülini, ürik asit, total protein, albümin, total ve direkt billürubin, ast, alt, ggt, alp, ldh, lipid profili (total kolesterol, ldl, hdl, vldl, trigliserit, trigliserid hdl oranı), HBV DNA düzeyi, HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HDV, afp ve INR olarak sıralanabilir. Kilogram cinsinden vücut ağırlığı, metre cinsinden boy değerinin karesine bölünerek hastaların vücut kitle indeksi hesaplanmıştır. İnsülin direnci HOMA-IR skoru ile hesaplanmış, mg/dl cinsinden açlık kan glukozu değeri uIU/mL cinsinden açlık insülini değeri ile

çarpılıp, çıkan değer 405 sabitine bölünmüştür. HOMA-IR skoru 2,5 ve üstündeki değerler insülin direnci pozitif, 2,5'in altındaki değerler insülin direnci negatif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar insülin direnci pozitif olanlar ve negatif olanlar olarak iki gruba ayrılmış ve bu gruplar çalışma grupları olarak değerlendirilmiştir. Her iki grup arasında hastalardan insülin direnci tetkikleri ile eş veya yakın zamanlı (en fazla 6 ay) bakılan HBV DNA düzeyi arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırılmış, aynı zamanda HBV DNA düzeyi ile insülin direnci arasında korelasyon olup olmadığı incelenmiştir. Gruplar arasında yukarıda belirtilen tüm parametreler ayrıca çalışılmış ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı ve insülin direnci ile ilişkisi araştırılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler medyan (IQR), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0.25 arası zayıf ilişki, 0.26-0.50 arası orta derecede ilişki, 0.51-0.75 arası güçlü düzeyde ilişki, 0.76-1.00 arası ise çok güçlü düzeyde ilişki olarak değerlendirildi. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak insülin direncini öngörmede bağımsız prediktörleri Lojistik Regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında 146 hasta incelendi. İncelenen hastaların yaş ortancası 52 (41.8-57.0) olup %63'ü kadın %37'si erkekti. Boy uzunlukları ve vücut ağırlıklarına ulaşılabilen 134 hastanın vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların VKİ ortancası 27.6 (24.1-30.1) kg/m²'ydi. Biyopsi alınan 34 hastanın %8.9'u grade I-evre 0, %35.4'ü grade II-evre 0, %20.6'sı grade III-evre 0, %17.6'sı grade IV-evre 0, %5.9'u grade II-evre I, %5.9'u grade III-evre I, yine %5.9'u steatohepatit olup, %2.9'unun biyopsi sonucu normaldi. Ultrasonografi (USG) sonucuna bakılacak olursa; incelenen 138 hastanın %57.2'sinde hepatosteatoz mevcuttu. Hastalarının ultrasonografi sonucu % 42,8 normal, % 32.6 grade 1 hepatosteatoz, %22.5 grade 2 hepatosteatoz, %2.2 grade 3 hepatosteatoz şeklindeydi (**Tablo 4.1**).

Araştırma kapsamında incelenen hastaların 77'sinde (%52.7) insülin direnci mevcut iken geriye kalan 69'unda (%47.3) mevcut değildi ve bunlar çalışma grupları olarak kabul edildi. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı **Tablo 4.1**'de sunulmuştur.

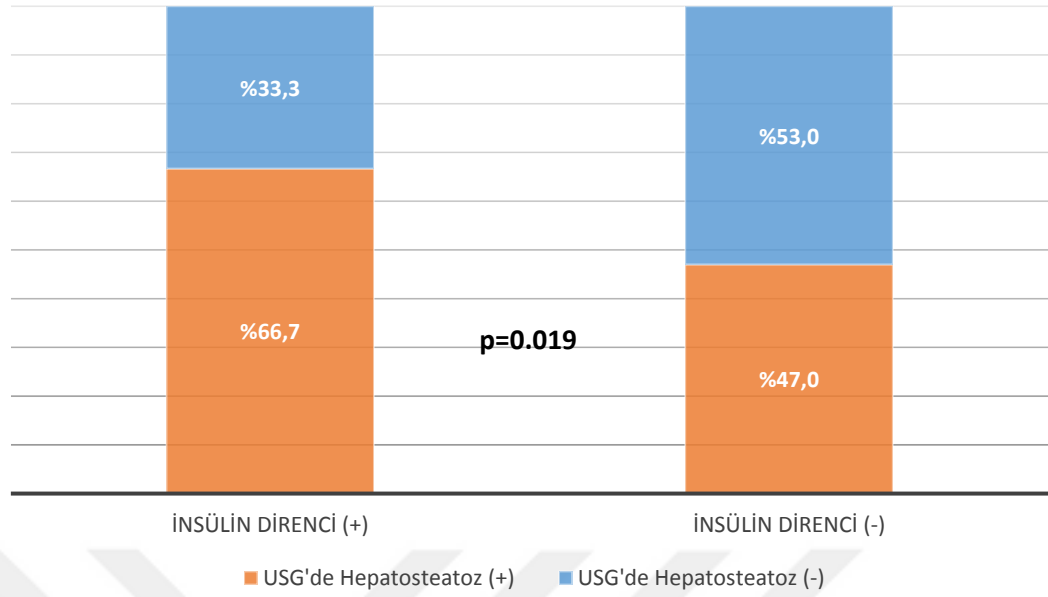
Çalışma grupları arasında VKİ ve USG'de hepatosteatoz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0.027; p=0.019). İnsülin direnci olan hastaların VKİ değeri (ortanca 28.2), olmayanlardan (ortanca 26.3) anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca insülin direnci olan hastalar içinde USG'de hepatosteatoz saptananların yüzdesi (%66.7) insülin direnci olmayanlardan (%47) anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.1**; **Şekil 4.1**).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet ve biyopsi sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	n	Toplam	İnsülin Direnci				P
			n	Pozitif	n	Negatif	
Yaş (yıl), medyan (IQR)	146	52 (41.8-57.0)	77	50 (41-57)	69	52 (43.5-59.0)	0.275
Cinsiyet, n (%)	146		77		69		
Erkek		54 (37.0)		29 (37.7)		25 (36.2)	0.858
Kadın		92 (63.0)		48 (62.3)		44 (63.8)	
VKİ (kg/m²), medyan (IQR)	134	27.6 (24.1-30.1)	73	28.2 (24.8-30.9)	61	26.3 (23.5-28.9)	0.027*
Biyopsi Sonucu, n (%)	34		17		17		
Grade I, Evre 0		3 (8.9)		0		3 (17.6)	
Grade II, Evre 0		11 (35.4)		6 (35.2)		5 (29.4)	
Grade II, Evre I		2 (5.9)		2 (11.8)		0	
Grade III, Evre 0		7 (20.6)		4 (23.5)		3 (17.6)	-----
Grade III, Evre 1		2 (5.9)		1 (5.9)		1 (5.9)	
Grade IV, Evre 0		6 (17.6)		3 (17.6)		3 (17.6)	
Normal		1 (2.9)		0		1 (5.9)	
Steatohepatit		2 (5.9)		1 (5.9)		1 (5.9)	
USG Sonucu, n (%)	138		72		66		
Grade I HS		45 (32.6)		27 (37.5)		18 (27.3)	0.101
Grade II HS		31 (22.5)		18 (25.0)		13 (19.7)	
Grade III HS		3 (2.2)		3 (4.2)		0	
Normal		59 (42.8)		24 (33.3)		35 (53.0)	
USG'de Hepatosteatoz, n (%)	138		72		66		
Var		79 (57.2)		48 (66.7)		31 (47.0)	0.019*
Yok		59 (42.8)		24 (33.3)		35 (53.0)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Interquartile range (%25-%75); VKİ: Vücut kitle indeksi; USG: Ultrasonografi; HS; hepatosteatoz *p<0.05



Şekil 4.1. İnsülin Direncine Göre USG'de Hepatosteatoz Durumunun Dağılımı

İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı **Tablo 4.2'**de sunulmuştur.

İnsülin direnci olan ve olmayan hastaların açlık kan glukozu, ürik asit, total protein, GGT, açlık insülini, HDL, VLDL, trigliserid (TG) düzeylerinde TG/HDL oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). İnsülin direnci olan hastaların AKG, ürik asit, total protein, GGT, açlık insülin, VLDL, TG ve TG/HDL değerleri insülin direnci olmayan hastalardan anlamlı olarak yüksek iken HDL değeri anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.2**).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında albümin, total bilirübin, direkt bilirübin, ALT, AST, LDH, ALP, INR, AFP, total kolesterol ve LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı

	n	Toplam medyan (IQR)	İnsülin Direnci				p
			Pozitif		Negatif		
			n	medyan (IQR)	n	medyan (IQR)	
AKG	146	89 (83.8-95.0)	77	92 (86-97.5)	69	86 (82-90.5)	<0.001**
Ürik Asit	143	4.9 (4.2-5.6)	75	5.2 (4.5-6.1)	68	4.7 (4.0-5.1)	0.006**
Total Protein	145	73.3 (70.2-75.6)	77	74.9 (72.1-76.3)	68	71.8 (69.7-74.2)	<0.001**
Albümin	145	43.7 (42.1-45.2)	77	43.9 (42.1-45.8)	68	43.2 (41.8-44.4)	0.088
Total Bilirübin	146	0.60 (0.48-0.78)	77	0.60 (0.48-0.79)	69	0.59 (0.47-0.78)	0.838
Direkt Bilirübin	146	0.11 (0.09-0.15)	77	0.11 (0.09-0.14)	69	0.11 (0.10-0.15)	0.415
ALT	146	19 (15-25)	77	19 (16-26)	69	18 (15-24)	0.347
AST	146	20 (18-23)	77	20 (17-22)	69	21 (18-26)	0.302
GGT	146	18 (14-25)	77	21 (14-31)	69	16 (14-20)	0.002**
LDH	146	183 (160-209)	77	185 (160-211)	69	181 (157-203)	0.248
ALP	146	73 (62-86)	77	76 (64-87)	69	68 (57-84)	0.163
Açlık İnsülin	146	11.6 (8.6-15.7)	77	15.6 (12.9-20.5)	69	8.4 (7.0-9.8)	<0.001**
INR	143	1.01 (0.97-1.05)	75	1.00 (0.96-1.06)	68	1.02 (0.97-1.04)	0.529
AFP	146	2.75 (1.72-4.77)	77	2.49 (1.66-3.97)	69	3.26 (2.00-4.90)	0.122
Total Kolesterol	131	206 (174-237)	69	211 (194-232)	62	201 (159-241)	0.155
HDL	131	50 (43-58)	69	48 (40-56)	62	53 (47-63)	0.004**
LDL	131	130 (106-153)	69	134 (111-154)	62	120 (96-152)	0.117
VLDL	131	24 (15-33)	69	29 (18-35)	62	20 (13-28)	0.002**
TG	131	118 (77-160)	69	143 (90-175)	62	100 (63-139)	0.001**
TG/HDL	131	2.32 (1.45-3.59)	69	2.74 (1.65-4.25)	62	1.80 (1.05-3.07)	<0.001**

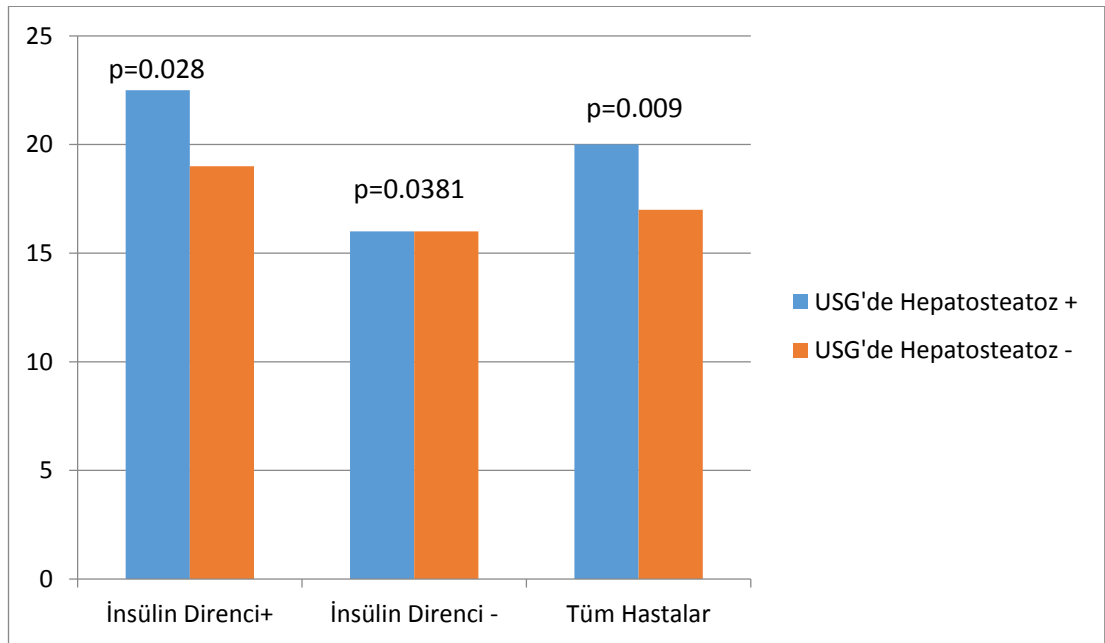
n: Hasta sayısı; IQR: Interquartile range (%25-%75); p<0.05; **p<0.01; AKG: açlık kan glukozu; ALT: Alanin Aminotransferaz; AST: Aspartat Aminotransferaz; GGT: Gama-glutamil Transpeptidaz; LDH: Laktat Dehidrogenaz; ALP: Alkalen Fosfataz; INR: International Normalized Ratio; AFP: Alfa Fetoprotein; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; VLDL: Very Low Density Lipoprotein; TG: Trigliserid

İnsülin direnci saptanan hastaların TG/HDL ortancası 2,74 (1,65-4,25), insülin direnci saptanmayan hastaların TG/HDL ortancası 1,80 (1,05-3,07) olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). USG’de hepatosteatozu olan ve TG/HDL verisi bulunan 75 hastanın TG/HDL değeri ortancası 2.88 (IQR:1.70-3.80) iken USG’de hepatosteatozu olmayan ve TG/HDL verisi bulunan 50 hastanın TG/HDL değeri ortancası 1.69 (IQR:1.05-3.07) idi. USG’de hepatosteatozu olan hastaların TG/HDL değeri olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (p=0.001).

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan USG’de hepatosteatoz saptanan 79’unun GGT ortancası 20 (15-29) iken hepatosteatoz saptanmayan 59’unun ortancası 17 (13-21) idi. Hepatosteatoz saptanan ve saptanmayan hastalar arasında GGT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.009$). USG’de hepatosteatoz saptanan hastaların GGT değeri saptanmayanlardan anlamlı olarak yüksekti.

İnsülin direnci saptanan hastalardan USG’de hepatosteatoz saptanan 48’inin GGT ortancası 22.5 (17.0-35.0) iken insülin direnci olup USG’de hepatosteatoz saptanmayan 24 hastanın GGT ortancası 19 (13-24.5) idi. İnsülin direnci mevcut olan hastalar içinde USG’de hepatosteatoz saptananların GGT değeri saptanmayanlardan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.028$). İnsülin direnci saptanmayan hastalara bakıldığında ise; USG’de hepatosteatoz saptanan 31’inin GGT ortancası 16 (15-22) iken insülin direnci olmayıp USG’de de hepatosteatoz saptanmayan 35 hastanın GGT ortancası 16 (13-20) idi. İnsülin direnci mevcut olmayıp USG’de hepatosteatoz saptanan ve saptanmayan hastalar arasında GGT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.381$).

USG’de Hepatosteatoz Durumuna Göre GGT Değeri



Şekil 4.2. USG’de Hepatosteatoz Durumuna Göre GGT Değeri

İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında viral parametrelerinin dağılımı **Tablo 4.3**'te sunulmuştur.

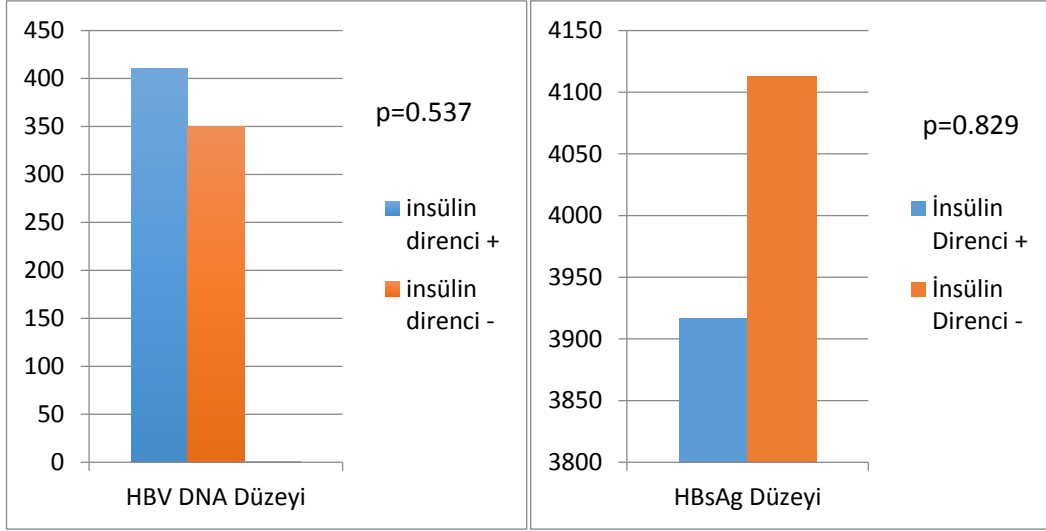
Araştırma kapsamında incelenen 146 hastanın HBsAg ortancası 4044 (1094-4794), Anti-HBs ortancası 1.22 (0.28-3.49) iken HBeAg ortancası 0.33 (0.29-0.37), Anti-HBe ortancası 0.01 (0.01-0.02) idi. Hastaların %2.1'inde (3 hastada) Anti-HDV pozitifliği saptandı. Hastaların HBV-DNA ortancası 366 (43-1400) idi (**Tablo 4.3**).

Çalışma grupları arasında HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe değerleri, Anti-HDV ve HBV-DNA pozitiflikleri ile HBV-DNA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.3**; ; **Şekil 4.3**).

Tablo 4.3. İnsülin direnci olan ve olmayan hastalar arasında viral parametrelerinin dağılımı

	Toplam (n=146)	İnsülin Direnci		p
		Pozitif (n=77)	Negatif (n=69)	
HBsAg , medyan (IQR)	4044 (1094-4794)	3917 (555-5018)	4113 (2065-4730)	0.829
Anti-HBs , medyan (IQR)	1.22 (0.28-3.49)	1.42 (0.38-3.93)	1.02 (0.24-2.83)	0.441
HBeAg , medyan (IQR)	0.33 (0.29-0.37)	0.33 (0.29-0.37)	0.33 (0.30-0.37)	0.808
Anti-HBe , medyan (IQR)	0.01 (0.01-0.02)	0.01 (0.01-0.02)	0.01 (0.01-0.02)	0.380
Anti-HDV Pozitifliği , n (%)	3 (2.1)	1 (1.3)	2 (2.9)	0.603#
HBV-DNA , medyan (IQR)	366 (43-1400)	410 (42-1950)	350 (46-1200)	0.537

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Interquartile range (%25-%75); #Fisher'in Kesin Testi; HBsAg: Hepatit B Surface Antigen; Ani-HBs: HBsAg'e karşı antikor; HBeAg: Hepatit B E Antijeni; Anti-HBe: HBeAg'e karşı antikor; HDV:Hepatit D Virüsü; HBV: Hepatit B Virüsü; ; DNA: Deoksiribo Nükleik Asit



Şekil 4.3. İnsülin Direncine Göre HBsAg ve HBV-DNA değerlerinin dağılımı

Yukarıda yapılan univariate analizler sonucu belirlenen bazı olası prediktörlerinin insülin direncini öngörmedeki bağımsız etkisi Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirildi. İnsülin direnci mevcut olma durumu bağımlı değişken olarak VKİ, ürik asit, total protein, GGT, VLDL, TG/HDL ve USG'de hepatosteatoz varlığı bağımsız değişkenler olarak analize dahil edildi. Buna göre; TG/HDL oranının insülin direncini öngörmede bağımsız etkisinin olduğu ($p=0.043$) diğer tüm değişkenlerin ise olmadığı saptandı ($p>0.05$). TG/HDL oranındaki bir birim artış insülin direnci gelişme riskini 2.1 kat artırıyordu (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. Bazı olası prediktörlerinin insülin direncini öngörmedeki bağımsız etkisi (Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi)

	B	SE	Wald χ^2	sd	OR (%95 GA)	p
VKİ	0.071	0.056	1.61	1	1.07 (0.96-1.20)	0.204
Ürik Asit	0.227	0.195	1.35	1	1.25 (0.86-1.84)	0.246
Total Protein	0.046	0.029	2.56	1	1.05 (0.99-1.11)	0.109
GGT	0.022	0.019	1.36	1	1.02 (0.98-1.06)	0.244
VLDL	-0.059	0.045	1.69	1	0.94 (0.86-1.03)	0.194
TG/HDL	0.741	0.367	4.08	1	2.10 (1.02-4.31)	0.043*
USG'de Hepatosteatoz	0.232	0.495	0.22	1	1.26 (0.48-3.33)	0.639

B: Regresyon katsayısı; SE: Standart hata; sd: Serbestlik derecesi; OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı; * $p<0.05$; Cox&Snell R: 0.19; Nagelkerke R: 0.26; Hosmer&Lemeshow χ^2 : 7.74, p :0.460; VKİ: Vücut Kitle İndeksi GGT: Gama-glutamil Transpeptidaz ; VLDL: Very Low Density Lipoprotein; HDL: High Density Lipoprotein; TG: Trigliserid; USG: Ultrasonografi

HOMA-IR skoru ile bazı tanımlayıcı değerlerin ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki **Tablo 4.5**'te sunulmuştur. İncelenen tüm hastaların HOMA-IR skoru ile VKİ ($r=0.32$), ürik asit ($r=0.26$), total protein ($r=0.26$), GGT ($r=0.32$), VLDL ($r=0.33$), TG ($r=0.35$) ve TG/HDL ($r=0.36$) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, ALT ($r=0.21$), ALP ($r=0.20$), total kolesterol ($r=0.20$) ve LDL ($r=0.21$) değerleri arasında pozitif yönde, zayıf düzeyde, HDL ($r= -0.26$) değeri arasında negatif yönde, orta düzeyde ve AFP ($r= -0.20$) değeri arasında negatif yönde, zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$), HOMA-IR değeri ile yaş ve diğer tüm laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.5; Şekil 4.4**).

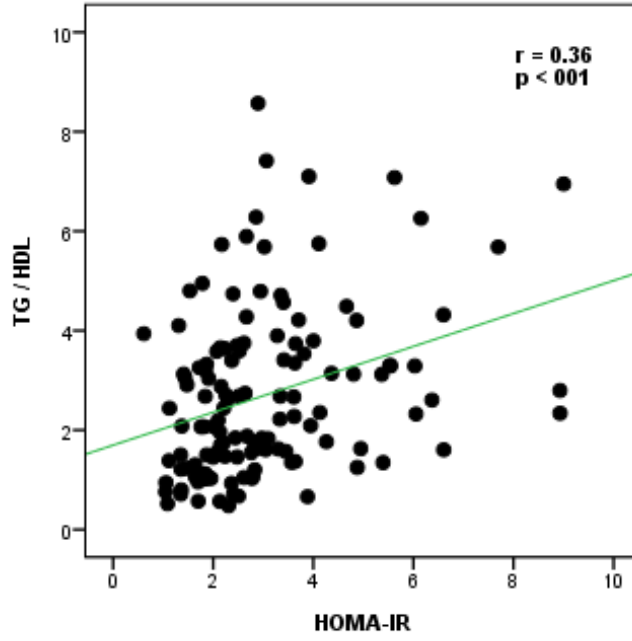
Çalışma gruplarına göre ayrı ayrı bakacak olursak; insülin direnci olan hastaların HOMA-IR değeri ile VKİ ($r=0.36$) ve ALT ($r=0.36$) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, total kolesterol ($r=0.24$), değeri arasında pozitif yönde, zayıf düzeyde, albümin ($r= -0.27$) değeri arasında negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$), insülin direnci olan hastaların HOMA-IR değeri ile yaş ve diğer tüm laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.5**).

İnsülin direnci olmayan hastaların ise HOMA-IR değeri ile sadece VKİ ($r=0.27$) değeri arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$), yaş ve diğer tüm laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5. HOMA-IR skoru ile bazı tanımlayıcı değerlerin ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki

	HOMA-IR					
	Toplam		İnsülin Direnci (+)		İnsülin Direnci (-)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0.050	0.549	-0.087	0.453	0.228	0.060
VKİ	0.320	<0.001**	0.360	0.002**	0.270	0.036*
Ürik Asit	0.261	0.002**	0.028	0.809	0.228	0.061
Total Protein	0.255	0.002**	-0.038	0.745	0.104	0.400
Albümin	0.062	0.458	-0.267	0.019*	0.094	0.447
Total Bilirübin	-0.006	0.940	-0.101	0.381	0.034	0.781
D. Bilirübin	-0.083	0.319	-0.159	0.167	0.081	0.508
ALT	0.206	0.013*	0.355	0.002**	0.172	0.158
AST	0.006	0.941	0.152	0.187	0.157	0.198
GGT	0.318	<0.001**	0.214	0.062	0.109	0.371
LDH	0.138	0.097	0.105	0.364	0.121	0.321
ALP	0.197	0.017*	0.217	0.058	0.141	0.248
INR	-0.077	0.362	-0.121	0.303	0.007	0.956
AFP	-0.199	0.016*	-0.165	0.151	-0.187	0.124
T.Kolesterol	0.204	0.020*	0.242	0.045*	0.155	0.230
HDL	-0.259	0.003**	-0.120	0.327	-0.038	0.772
LDL	0.213	0.014*	0.229	0.058	0.159	0.217
VLDL	0.329	<0.001**	0.233	0.054	0.159	0.218
TG	0.349	<0.001**	0.225	0.063	0.187	0.146
TG/HDL	0.362	<0.001**	0.191	0.116	0.165	0.201
HBsAg	-0.027	0.747	-0.006	0.959	-0.052	0.674
Anti-HBs	0.038	0.648	-0.219	0.055	0.218	0.071
HBV-DNA	0.053	0.528	0.047	0.683	-0.034	0.783

r: Spearman korelasyon katsayısı; *p<0.05; **p<0.01 VKİ: Vücut Kitle İndeksi ; ALT: Alanin Aminotransferaz; AST: Aspartat Aminotransferaz; GGT: Gama-glutamil Transpeptidaz; LDH: Laktat Dehidrogenaz; ALP: Alkalen Fosfataz; INR: International Normalized Ratio; AFP: Alfa Fetoprotein; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; VLDL: Very Low Density Lipoprotein; TG: Trigliserid; HBsAg: Hepatit B Surface Antigen; Ani-HBs: HBsAg'e karşı antikor; HBV: Hepatit B Virüsü; DNA: Deoksiribo Nükleik Asit



Şekil 4.4. HOMA-IR değeri ile TG/HDL değeri arasındaki ilişki

HBV-DNA değeri ile bazı tanımlayıcı değerlerin ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki **Tablo 4.6'**da sunulmuştur.

İncelenen tüm hastaların HBV-DNA değeri ile HBsAg ($r=0.45$) değeri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, yaş ($r= -0.25$) arasında negatif yönde, orta düzeyde ve Anti-HBs ($r= -0.17$) değeri arasında negatif yönde, zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$), HBV-DNA değeri ile VKİ değeri ve diğer tüm laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.6; Şekil 4.5**).

Çalışma gruplarına göre ayrı ayrı bakılacak olursa; insülin direnci olan hastaların HBV-DNA değeri ile HBsAg ($r=0.56$) değeri arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve yaş ($r= -0.26$) arasında negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$), insülin direnci olan hastaların HBV-DNA değeri ile VKİ değeri ve diğer tüm laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.6**).

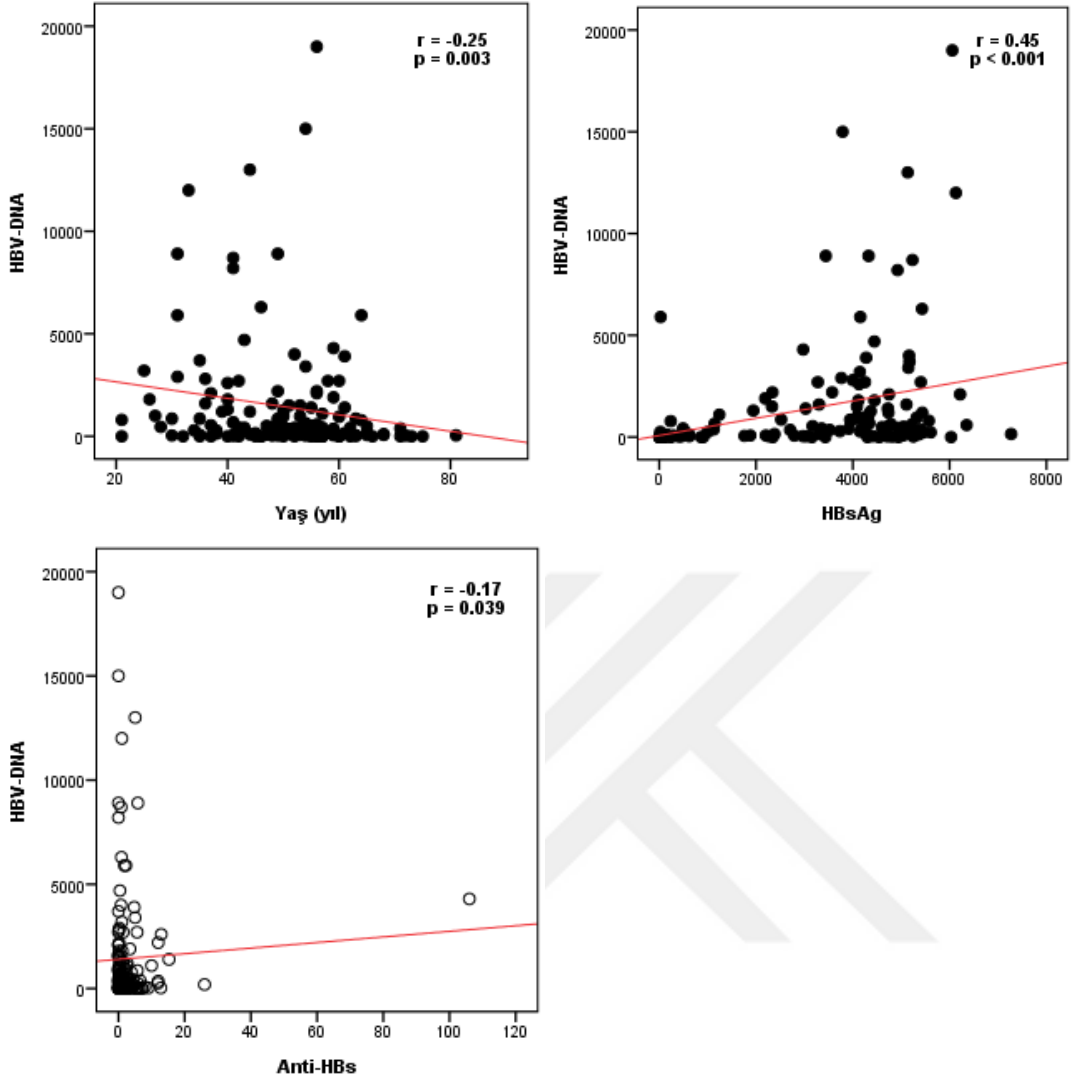
İnsülin direnci olmayan hastaların HBV-DNA değeri ile HBsAg ($r=0.28$) değeri arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve Anti-HBs ($r= -0.32$) ve AFP ($r= -0.30$)

değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$), insülin direnci olmayan hastaların HBV-DNA değeri ile yaş, VKİ değeri ve diğer tüm laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6. HBV-DNA değeri ile bazı tanımlayıcı değerlerin ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki

	HBV-DNA					
	Toplam		İnsülin Direnci (+)		İnsülin Direnci (-)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0.247	0.003**	-0.265	0.020*	-0.226	0.062
VKİ	-0.024	0.785	-0.141	0.233	0.117	0.370
Ürik Asit	-0.132	0.117	-0.175	0.133	-0.122	0.320
T. Protein	-0.037	0.657	-0.122	0.291	-0.001	0.993
Albümin	0.061	0.470	0.159	0.169	-0.081	0.511
T. Bilirübin	-0.027	0.746	0.060	0.604	-0.156	0.200
D. Bilirübin	-0.034	0.682	0.053	0.650	-0.136	0.265
ALT	0.112	0.179	0.035	0.765	0.210	0.084
AST	0.075	0.368	0.161	0.162	-0.010	0.937
GGT	-0.013	0.873	-0.082	0.480	0.056	0.645
LDH	-0.038	0.647	-0.092	0.424	-0.011	0.929
ALP	-0.154	0.063	-0.130	0.260	-0.179	0.140
INR	-0.054	0.523	-0.005	0.969	-0.125	0.309
AFP	-0.103	0.215	0.083	0.474	-0.301	0.012*
T.Kolesterol	0.001	0.999	0.083	0.498	-0.112	0.386
HDL	-0.041	0.645	-0.071	0.563	-0.008	0.952
LDL	0.053	0.547	0.145	0.234	-0.055	0.670
VLDL	0.003	0.970	0.018	0.880	-0.030	0.814
TG	0.020	0.822	0.017	0.887	0.001	0.999
TG/HDL	0.041	0.642	0.067	0.583	0.012	0.928
HBsAg	0.446	<0.001**	0.563	<0.001**	0.277	0.021*
Anti-HBs	-0.171	0.039*	-0.061	0.598	-0.324	0.007**
HBeAg	-0.023	0.780	0.073	0.525	-0.155	0.202
Anti-HBe	-0.079	0.345	-0.145	0.209	-0.012	0.924

r: Spearman korelasyon katsayısı; * $p<0.05$; ** $p<0.0$; VKİ: Vücut Kitle İndeksi; ALT: Alanin Aminotransferaz; AST: Aspartat Aminotransferaz; GGT: Gama-glutamil Transpeptidaz; LDH: Laktat Dehidrogenaz; ALP: Alkalen Fosfataz; INR: International Normalized Ratio; AFP: Alfa Fetoprotein; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; VLDL: Very Low Density Lipoprotein; TG: Trigliserid; HBsAg: Hepatit B Surface Antigen; Ani-HBs: HBsAg'e karşı antikor; HBeAg: Hepatit B E Antijeni; Anti-HBe: HBeAg'e karşı antikor;



Şekil 4.5. HBV-DNA değeri ile yaş, HBsAg ve Anti-HBs değerleri arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu tanılı 146 hasta dahil edildi ve hastalar HOMA skorlarına göre iki gruba ayrıldı. Bu iki grup HBV DNA düzeyi ve diğer laboratuvar, radyolojik, histopatolojik, demografik ve antropometrik veriler açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Sonuçta bu hasta grubunda insülin direnciyle HBV DNA düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamız insülin direncinin çeşitli parametrelerle ilişkisini özellikle spesifik bir hasta grubu olan inaktif taşıyıcılarda çalışması bakımından önem arz etmektedir.

İnsülin direnci prevalansı için çalışmalarda oldukça farklı değerler göze çarpmaktadır. Türkiye verileriyle güncel bir prevalans literatürde bizim bilgimize göre bulunmasa da örneğin Valmore Bermudez ve arkadaşları erişkin dönemde insülin direnci prevalansını %46,7 olarak saptamışlardır (52). Bir diğer çalışmada erkeklerde %25.1 kadınlarda %21.5 olarak saptanmıştır (114). Bizim çalışmamızda inaktif HBV taşıyıcılarında insülin direnci sıklığı %52,7 olarak saptanmış ve bu genel popülasyona göre yüksek bulunmuştur.

KHB'nin insülin direnciyle ilişkisini incelendiği Lee ve arkadaşlarının 7880 non-diyabetik hastanın alındığı çalışmasında; kronik viral hepatit B hastalarının daha yüksek HOMA-IR değeri olduğu ve KHB'nin insülin direnci ile ilişkili olduğu ve insülin direnci için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (115). Çalışmamızla da benzer olan sonucun HbX proteininin insülin sinyal yolağını bozarak hepatik steatoz ve inflamasyonda belirgin rol üstlenebileceği teorisine dayandırılmıştır (116). Bunun yanısıra literatürde patogenezinde insülin direncinin anahtar mekanizma olduğu bir diğer adı insülin direnci sendromu olan metabolik sendrom ve KHB ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar vardır. Wang ve arkadaşlarının 4 çalışmalı metaanalizinde metabolik sendromun HBV hastalarında daha az gözlendiği bildirilmiş; ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve metabolik sendrom HBV ilişkisi sonuçsuz olarak değerlendirilmiştir (8). 13 çalışmanın alındığı bir başka metaanalizde ise KHB'nin %17 azalmış metabolik sendrom riskiyle beraber olduğu vurgulanmıştır (117). Bu 13 çalışmadan sadece Zhou ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı başlangıçta

metabolik sendromu olmayan 480 tedavi almamış KHB ve 496 kontrol grubunun 20 yıllık retrospektif izlemelerini içeren çalışma HBV ve metabolik sendromun pozitif ilişkisi olduğunu belirtmiştir (118). Tüm bu veriler incelendiğinde; insülin direnci ile istatistiksel anlamlı birlikteliği olan, interferon tedavisine yanıtızlıkta, karaciğer fibrozisinde ve HCC gelişiminde insülin direncinin bir risk faktörü olduğu kronik HCV enfeksiyonunun aksine, HBV insülin direnci veya metabolik sendrom ilişkisi halen net değildir ve patogenezi de içeren çalışmalarla aydınlatılmaya muhtaç bir konu olarak gözükmektedir.

KHB ile metabolik sendromun veya insülin direncinin eş zamanlı bulunması HCC ve siroz gelişimini arttırmaktadır. (8,119-121). Hatta inaktif HBV taşıyıcılarının fibroz gelişimlerinin incelendiği bir çalışma santral obezitenin, yüksek açlık kan glukozu, yüksek trigliserit ve düşük HDL seviyelerinin fibrozis açısından anlamlı olduğunu ve metabolik sendrom varlığının transient elastografiyle tespit edilen fibrozisi %69 pozitif prediktif değer ile öngördüğünü belirtmiştir (122). Tüm bu nedenlerle ve çalışmamız doğrultusunda KHB ile takipli hastaların insülin direnci veya metabolik sendrom komponentleri açısından değerlendirilmesi uygun gözükmektedir.

Çalışmamızda USG ile değerlendirilen hastaların %57.2'sinde hepatosteatoz saptanmıştır. NAYK kesin tanısı biyopsi ile konulmakta ve çok sayıda farklı laboratuvar parametresi, transient elastografinin de içinde bulunduğu görüntüleme metodları ve bunların kombinasyonu ile non-invazif tanı arayışları gastroenterolojin güncel araştırma konularındandır. Ultrasonografi öznel bir değerlendirme olmakla beraber pratikte oldukça sık kullanılmakta klinisyeni NAYK açısından yönlendirmektedir (8,107). Metabolik sendromun hepatik manifestasyonu olarak görülen NAYK prevelansı çalışmalarda değişkenlik göstermekle beraber %10-46 arası değişmektedir (4). Literatür verileri incelendiğinde KHB hastalarında NAYK prevelansının toplumdan farklı olmadığını belirten çalışmalar da olmakla beraber Tayvan'da yapılan 33439 hastalık bir çalışmada %43.9 ve 38.9 oranlarıyla HBV enfeksiyonunda NAYK sıklığının anlamlı olarak az olduğu belirtilmiştir (8,123).

İnsülin direnci olan hastalar içinde USG'de hepatosteatoz saptananların yüzdesi (%66.7) insülin direnci olmayanlardan (%47) anlamlı olarak yüksekti. Isokuortti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HOMA-IR skoruyla MR spektroskopiyile bakılan karaciğerdeki yağlanma oranının pozitif korele olduğu ve NAYK için çalışma popülasyonundaki cut off HOMA-IR değerinin 1.9 olduğu saptanmıştır (124). Yine çalışmamızla benzer şekilde Yun ve arkadaşlarının yaptığı tedavi almamış 86 KHB hastasının biyopsiyile incelendiği çalışmada %51.2 hastada steatoz saptandığı ve steatoz olan grupta HOMA-IR, TG ve insülin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiş, HOMA-IR ve TG düzeylerinin steatoz için bağımsız birer risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (125). Tüm bu çalışmalar ışığında HOMA-IR değerleri yüksek veya klinik olarak insülin direnci düşünülen inaktif KHB taşıyıcılarında da NAYK açısından dikkatli olunmalıdır yorumu yapılabilir.

Çalışmamızda insülin direnci saptanan hastaların yüksek VKİ, açlık kan glukozu, ürik asit, total protein, GGT, açlık insülini, VLDL, TG, TG/HDL oranına ve düşük HDL düzeyine sahip oldukları saptandı. Mevcut bulgular insülin direncinin hem genel popülasyonda hemde KHB hastalarında incelendiği çalışmalarla uyumludur (115,126). Pais ve arkadaşlarının çalışması HOMA-IR skoru 2.7'nin üzerinde olan KHB hastalarının daha yüksek VKİ, steatoz ve trigliserit seviyeleri olduğunu ortaya koymuştur (126). İnsülin direnci obezite birlikteliği %70 saptanmıştır ve bu iki durum arasında çift yönlü ilişki mevcuttur. (65). Bir hastada abdominal obezite olması herhangi bir laboratuvar inceleme olmaksızın insülin direnci tanısını koydurabilmektedir (53). Bu nedenle VKİ indeksinin insülin direnci olan grupta yüksek olması literatür ile uyumludur.

İnsülin direnci çalışmamızda HOMA-IR skoru ile hesaplanmış olup mevcut yöntem klinik pratikte ve çalışmalarda oldukça yaygın biçimde kullanılmaktadır ve insülin direnci tanısının altın standart yöntemi hiperinsülinemik öglisemik klemp testiyle korele olduğu bilinmektedir (6). İnsülin direnci olan grupta açlık kan glukozu ve açlık insülinin bu açıdan yüksek olması beklenen bir bulgu olmakla beraber ggt, ürik asit ve lipid profilindeki farklar literatürle uyumlu bulunmuştur. Trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü insülin direnci sendromu tanı kriterleri arasında yer

almaktadır. KHB ve lipoprotein metabolizması ilişkisi halen tartışmaya açıktır. Trigliserid seviyeleri ile KHB'nin ters ilişkili olduğunu belirten yayınlar oldukça çoktur (117). Metabolik sendrom ve HBsAg'nin incelendiği 30 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde HBsAg ile metabolik sendromun ters ilişkili olduğu metabolik sendromun komponentleri incelendiğinde ise TG seviyesi ile ters ilişki en belirgin olanı olarak saptanmıştır (127). Bunun olası mekanizmaları HBV'nin konak gen ekspresyonlarını etkilemesi, hepatosit metabolizmasında ve bir metabolovirus olarak lipid ve glukoz metabolizmasında değişikliklere yol açmasıdır. HBV'nin karaciğer safra asit geri alım ve yapımını etkileyerek kolesterol metabolizmasını değiştirdiği, apolipoprotein sentezini azalttığı, hepatic TG birikiminin artmasına ve serum TG seviyelerinin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülinemik durumda hepatic trigliserid yapımında artış olmakta hem de kısır döngüyle diaçilgliserol ve seramid gibi yapılar da insülin direncini arttırmaktadır (56,57,73,117,128-131). Diğer bir olası mekanizmada ise adiponektinin insülin direncini anti inflamatuvar etkisiyle azalttığı düşünülmektedir. Viral yükü beraber artan adiponektinin serum trigliserid seviyesinin üzerine negatif etkisi saptanmıştır (132,133).

Serum ürik asit seviyesi birçok çalışmada metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Nejatinamini ve arkadaşlarının çalışmasında metabolik sendromu olanlarda ürik asit seviyesinin yüksek olmasının yanı sıra 1 mg/dl artışın metabolik sendrom riskinde 2 kat artışa yol açtığı ve yüksek TG ve düşük HDL ile korele olduğu belirtilmiştir (134). Altta yatan mekanizmaların ürik asitin endotelial nitrik oksit seviyesini azaltması ve perfüzyonun bozulması veya hiperinsülinemik durumun ürik asit ekskresyonunu tübülopati ile bozması olduğu düşünülmektedir (135,136). Lipid profili üzerinde etkilerinin ise insülin direnci üzerinden veya trigliseritlerin fosforibozil prifosfat üzerinden ürik asit sentezini arttırmaları olarak görülmüştür (137).

Çalışmamızda insülin direnci olan KHB hasta grubunda GGT düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı. Eş zamanlı olarak çalışmamızda ultrasonografide gradeden bağımsız hepatosteatoz bulunan hastalarda GGT seviyesi yüksek bulundu. Literatürde buna uyumlu olarak GGT ile HOMA skoru korelasyonunu kanıtlayan

oldukça fazla çalışma vardır. Japonyada yapılan bir çalışmaya göre antropometrik ve metabolik ölçümler yapılan ve HOMA-IR değerleri saptanan 208 hastada ALT ve GGT değerinin insülin direnciyle korele olduğu ve GGT'nin TG, LDL ve ürik asit seviyesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (138). Lee ve arkadaşlarının yaptığı 3508 hastalık çalışmada da HOMA-IR skoruyla GGT düzeylerinin korele olduğu saptanmıştır (139). Yine KHB hastalarında yapılan Çin'den bir çalışmada da AST,ALP ve GGT'nin HOMA-IR skoruyla korele biçimde arttığını ve NAYK eşlik eden olgularda ALP ve GGT'nin daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada bulgularımıza benzer olarak AST, ALT, GGT ve HOMA-IR hepatosteatoz derecesiyle korele saptanmıştır (140). Bazı çalışmalarda ilişkilendirilen HOMA-IR ALT ilişkisi ise çalışmamızda bulunamamıştır. GGT insülin direnci arasındaki ilişki temel olarak 2 mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlardan bir tanesi GGT yüksekliğinin karaciğerde bulunan fazla yağ depoanmasının bir göstergesi olması ve karaciğerdeki fazla yağ dokusunun önce hepatik insülin direncine daha sonra da sistemik insülin direncine yol açmasıdır. Bu nedenle GGT arttıkça plazma insülin düzeyi de artmaktadır. Bir diğer mekanizma ise GGT'nin glutatyon metabolizmasına katılmasından dolayı oksidasyonda önemli bir rol almasından ileri gelmektedir. Yüksek GGT seviyesi hücrenin antioksidasyona olan ihtiyacının indirekt bir göstergesidir (141-143).

Çalışmamızda TG/HDL oranı insülin direnci olan grupta yüksek saptandı. Bu oran aynı zamanda ultrasonografide hepatosteatozu olan hasta grubunda da olmayan hasta grubuna yüksek saptandı. Bulgularımıza göre TG/HDL oranının insülin direncini öngörmeye bağımsız bir etkisinin olduğu ve TG/HDL oranında 1 birim artışın insülin direnci gelişme olasılığını 2,1 kat arttırdığı görüldü. Güncel literatür incelendiğinde NHANES 2019 çalışması da dahil olmak üzere birçok çalışmada TG/HDL oranının insülin direncini göstermede HOMA-IR skoruyla korele olduğu gözlenmiştir (144-146). TG/HDL oranı tekrar edilebilir, güçlü ve ucuz bir yöntem olarak metabolik sendrom riski için veya insülin direnci hesaplama için kullanılabilir ve öglisemik klemp testiyle uyumlu sonuçları kanıtlanmıştır (112), ancak NAYK'taki yeri bilinmemektedir ve bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır. İnsülin direncini göstermede eşik değeri konusunda genellikle 1,7-3.5 arasında farklı

görüşler olmakla beraber cut off değerinin etnisiteye göre belirlenmesi mantıklı görünmektedir (145,147). TG/HDL oranının artışı;TG ve HDL'nin tek başına değişimlerinden daha az etkilenmesinden, aterojenik ve koruyucu lipid oranını ortaya koymasından ve de oldukça aterojenik olarak bilinen küçük boyutlu yoğun LDL düzeyi ile paralellik göstermesinden dolayı kardiyovasküler riski artışıyla ilişkilendirilmektedir (148,149). İnsülin direncinde ile plazmada artan insülin ve serbest yağ asidi sonucu hepatik TG yapımı artar, artan TG düzeyi ile HDL'nin ters ilişkilidir ;ancak patofizyolojiyi aydınlatacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (56). Bizim bilgilerimize göre literatürde inaktif KHB hastalarında TG/HDL inceleyen ilk çalışma niteliğini taşımaktayız.

Viral parametreler ve insülin direnci ilişkisi incelendiğinde 3 hastada anti-HDV pozitifliği saptandı. Bu hastalardan gönderilen HDV RNA değerleri negatif olup, herhangi bir tedavi almamışlardı. Kronik HBV hastalarında viral yükün en önemli belirteci olan HBV DNA ortancasının 366 olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı ortaya çıktı. Literatürde bu konuda çelişkili sonuçlar olmakla beraber çoğunlukla insülin direnci, metabolik sendrom veya hepatosteatozla HBV DNA düzeyi arasında, çalışmamızda da sunulduğu gibi, bir ilişki saptanamamıştır. Türkiye'den 88 KHB hastasının biyopsi sonucuna göre nash olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldığı çalışmada HOMA-IR'nin steatozu belirlemede bağımsız bir değişken olduğu ve viral yükün gruplar arasında anlamlı farka sahip olmadığı saptanmıştır (150). Pais ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer biçimde steatozun HBV DNA düzeyiyle ilişksiz olduğu belirtilmiştir (126). Çin'de Dai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHB hastalarının %44.2'sinin insülin direncine sahip olduğu ve insülin direnci olan KHB hastalarının daha yüksek VKI ve ALT değerleri olduğu ancak HBV DNA düzeylerinde farklılık olmadığı saptanmıştır (151). Wong ve arkadaşlarının çalışmasında ise çalışmamızla uyumlu olarak 91 HBV hastasında HBV DNA düzeyinin NAYK ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı kanıtlanmıştır (152). Benzer biçimde steatohepatit ile HBV DNA düzeyi arasında ilişki olmadığını belirten başka çalışmalar da vardır (125,153,154). Buna karşın Janicko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendromlu bireylerde anlamlı HBV DNA yüksekliği saptanmış ancak hasta sayısı 55 ile sınırlı kalmış (155).

Jarcuska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendromun eşlik ettiği HBV hastalarında HBV DNA'nın metabolik sendromu olmayan gruba göre yüksek olduğu saptanmıştır (156). Patofizyolojide glukoneogenezden sorumlu gen fosfoenolpirüvat karboksikinaz ve HBV promotor kompleks aktivasyonuna benzer faktörler neden olduğu öne sürülmektedir (129). Aynı zamanda insülin direncinde yüksek olan resistin ve düşük olan adiponektin nedeniyle hepatik glukoz üretimi artmakta ve HBV gen replikasyonu bu yolakla artmaktadır (157). Tam tersi HbeAg negatif kronik hepatit B'li hastaların incelendiği Çinden bir çalışmada ise histoloji kanıtlı steatozu olan hastaların VKİ, AKG, açlık insülini, HOMA-IR, total kolesterol, TG ve ALP değerlerinin daha yüksek olduğu HBV DNA, AST ve ALT değerlerinin de düşük olduğu saptanmıştır (158). Bunu da 1997 yılında hücre kültürlerinde insülinin HBV gen ekspresyonunu baskıladığı ispat edilen çalışmaya dayandırmışlardır (159). Özetlenecek olursa HBV DNA insülin direnci ilişkisi çelişkili olarak gözükmekte ve bu sonuçsuzlukta vireminin HbeAg negatif hastalarda dalgalar halinde görülmesi nedeniyle olabilir ve bu esnada yapılan ölçümlerin tüm tabloyu görmede yanıltıcı olması olabilir (158,160) .

HBV DNA ile parametrelerin ilişkisi incelendiğinde HBsAg ile pozitif ve buna karşı oluşan antikör olan Anti-HBs ile ve yaş ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır. HBV DNA ile HBsAg ilişkisi literatür ile uyumludur (161). Hatta viral yük olarak HBV DNA'nın negatifleşmesinin yanında HBsAg kabının da tedavi hedefleri arasında olduğu belirtilmektedir (1). Çalışmada kullandığımız HBsAg yöntemi kantitatif olmamakla beraber, kantitatif ölçümlerle ilgili de güncel çalışmalar yürütülmektedir (160). Yaşla beraber HBV DNA düzeyinin azalması faz 3 hastalarda görülen yıllık %1-3 spontan HBsAg kaybı ya da serokonversiyon ile ilişkili olabileceği gibi bu yorum için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (1). Subgrup analizinde saptanan insülin direnci olmayan hastalarda HBV DNA düzeyi ile AFP ilişkisi literatürle ilişkilendirilememiştir. Literatürde bunun yanısıra HBV DNA obezite ile ilişkilendirilmiştir. HBV DNA düzeyi ile metabolik faktörlerin ilişkisini inceleyen Chiang ve arkadaşlarının çalışmasında obezite ve insülin direncinin birlikte bulunduğu grubun yüksek HBV DNA düzeyine sahip olma riskleri artmakta ancak obez olmayan grupta insülin direncinin ek risk artışı bulunmamaktaydı (162). Bir

başka çalışmada ise HbeAg negatif hastalarda TG ile HBV DNA ters ilişkili saptanmıştır (163). Çin’de yapılan bir çalışmada adiponektinin HBV DNA düzeyiyle korele olduğu ve insülin direnci ve hepatosteatozu olan hastalarda adiponektinin düşük gözlendiği saptanmış ancak viral yükün insülin direnciyle doğrudan ilişkisi saptanmamıştır (133).

Çalışmanın eksik yanları mevcuttur. Bunlar değerlendirildiğinde en önemlisi insülin direncinin HOMA-IR yöntemi ile ölçülmesi ve kısa süreli egzersiz ve beslenmeden etkilenebilen bu yöntemin tek seferlik ölçümle çalışmaya dahil edilmesidir. Hasta sayısının inaktif taşıyıcı prevalansı göz önüne alındığında, temsil gücünün yetersiz kalabileceği söylenebilir. Hepatosteatoz tanısının öznel bir yöntem olan ultrasonografi ile konulması yerine histolojik değerlendirme bilimsel açıdan daha güvenilir olabilirdi. Biyopsi yapılan hasta sayısı arttıkça histopatolojik bulgularla incelenen tüm diğer parametrelerin ilişkisi daha net biçimde ortaya konulabilirdi. Çalışma retrospektif kesitsel olarak planlanmış olup, prospektif çalışmaların neden sonuç ilişkisini daha net inceleyebilirdi.

Çalışmamızın güçlü yanları değerlendirildiğinde ise HBV DNA düzeyini primer olarak etkileyecek anti-viral tedavi almamış bir grupta insülin direncinin çalışılması ve bu sayede ilişkinin daha güvenilir olarak incelenebilmesi göze çarpmaktadır. TG/HDL oranının KHB hastalarında incelemesi ayrıca önem arz etmektedir. Aynı zamanda bizim bilgimize ve incelemelerimize göre çalışma dizaynı gereği sadece inaktif HBV taşıyıcısı hastalarının insülin direncine göre gruplandırılarak incelendiği literatürdeki tek çalışmadır.

6. SONUÇLAR

Kronik Hepatit B Enfeksiyonu karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatosellüler karsinom risk artışıyla tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik Hepatit B hastalarında viral yük HBV DNA ile ölçülmektedir (1). Biz bu çalışmada Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun doğal seyrindeki fazlardan biri olan eski adıyla “Faz 3” ya da “İnaktif Taşıyıcılık” olarak bilinen “HBeAg Negatif Kronik Hepatit B Enfeksiyonu” fazındaki 146 hastanın HOMA-IR değerlerini hesapladık ve buna göre insülin direnci olan ve olmayan iki grup oluşturduk. Bu iki grubun demografik, antropometrik, laboratuvar, radyolojik ve histolojik değerlendirmelerini yaptık. Bu kapsamda bulduğumuz sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Hastaların %52.7'sinde HOMA-IR skoru 2.5 ve üzerinde bulunmuş olup insülin direnci saptandı. Bu değer toplum ortalamasında göre yüksek bulundu.
2. Hastaların %57.2'sinde ultrasonografik olarak hepatosteatoz mevcuttu. İnsülin direnci bulunun grupta sonografik hepatosteatoz daha sıklı.
3. İnsülin direnci olan grupta VKİ, AKG, açlık insülini, ürik asit, total protein, GGT, VLDL, TG, TG/HDL oranı değerleri daha yüksek; HDL değeri daha düşüktü.
4. Ultrasonografide hepatosteatozu olan hastaların TG/HDL oranı ve GGT değerleri ultrasonografide hepatosteatozu olmayan hastalardan yüksekti.
5. HBV DNA düzeyi ve diğer viral parametreler insülin direnci olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık göstermedi.
6. TG/HDL oranı insülin direncini öngörmeye bağımsız bir etken olarak saptandı. TG/HDL oranındaki 1 birim artışın insülin direnci gelişme riskini 2.1 kat arttırdığı tespit edildi.

7. HOMA-IR skoruyula VKİ, ürik asit, total protein, GGT, total kolesterol, LDL, VLDL, TG, TG/HDL oranı, ALT, ALP düzeyi arasında pozitif yönde, HDL ve afp düzeyi arasında negatif yönde ilişki saptandı. Viral parametrelerle herhangi bir ilişki saptanmadı

8. HBV DNA düzeyi ile HBsAg düzeyi arasında pozitif yönde; Anti-HBs ve yaş ile negatif yönde ilişki saptandı.

ÖZET

HBeAg Negatif Kronik HBV Enfeksiyonu Olan (Doğal Seyir Faz 3) Hastalarda İnsülin Direnci ile HBV DNA Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Kronik Hepatit B (KHB) Enfeksiyonu; karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser risk artışıyla tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Konaktaki viral yükün belirteci olan HBV DNA düzeyi konak faktörlerinden etkilenen bir parametredir. Bu çalışmada bir konak faktörü olarak insülin direnci ile, HBV DNA düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir.

Materyal ve Metod: Çalışma kapsamında EASL 2017 kılavuzuna göre “HBeAg negatif kronik HBV Enfeksiyonu” (doğal seyir faz 3, inaktif taşıyıcı) tanılı 146 hasta geriye yönelik incelenmiş olup hastaların demografik, antropometrik, histopatolojik, radyolojik ve laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Hastaların HOMA-IR düzeyleri hesaplanmış ve buna göre hastalar insülin direnci olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında başta HBV DNA olmak üzere belirtilen tüm parametreler karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: 77 hastada (%52,7) HOMA-IR 2.5 ve üzerinde olup insülin direnci pozitif bulunmuş kalan 69 hastada (%47.3) bu değer 2,5’in altında olup insülin direnci negatif bulunmuştur. HBV DNA ortanca değeri insülin direnci olan grupta 410 iken insülin direnci olmayan grupta 350 saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel anlam bulunmamıştır (p:0,537). HBV DNA düzeyi sadece HBsAg ile pozitif yönde yaş ve Anti-HBs düzeyi ile negatif yönde ilişkili saptanmıştır (p < 0.005). İnsülin direnci olan grupta vücut kitle indeksi, ultrasonografide hepatosteatoz varlığı, açlık kan glukozu, açlık insülini, total protein, ggt, trigliserid (TG), vldl, ürik asit düzeyi, trigliserit/hdl oranı insülin direnci olmayan gruba göre yüksek ve hdl düzeyi düşük bulunmuştur (p < 0.005). Ultrasonografide hepatosteatoz saptanan hastaların, saptanmayanlara göre GGT düzeyi ve TG/HDL oranı yüksek bulunmuştur (p < 0.005). TG/HDL oranının insülin direncini öngörmede bağımsız bir etken olduğu ve bu oranda her 1 birimlik artılım insülin direnci gelişme riskini 2.1 kat arttırdığı saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada inaktif HBV taşıyıcılarında insülin direnci ile HBV DNA düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Ayrıca insülin direncinin bu hastalarda genel topluma göre daha sık gözleendiği, yüksek VKİ, hepatosteatoz oranı, VLDL, TG, GGT, total protein, ürik asit, TG/HDL oranı ve düşük HDL ile ilişkili olduğu bulunmuştur. TG/HDL oranının insülin direncini öngörmeye başarılı olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, HBV DNA, HOMA, insülin direnci, viral yük



SUMMARY

Evaluation of the Relationship Between Insulin Resistance And HBV DNA Level in Patients With HBeAg Negative Chronic HBV Infection (NATURAL Course Phase 3)

Background and Aims: Chronic Hepatitis B Infection is an important cause of morbidity and mortality worldwide with an increased risk of liver failure, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. HBV DNA level, which is a marker of viral load in the host, is a parameter affected by host factors. In this study, we investigate the relationship between HBV DNA level and insulin resistance as a host factor.

Methods: In this study, 146 patients diagnosed with “HBeAg negative chronic HBV infection” (natural course phase 3, inactive carrier) according to EASL 2017 guidelines were retrospectively analyzed and demographic, anthropometric, histopathological, radiological and laboratory data of the patients were recorded. HOMA-IR levels of the patients were calculated and according to the value, the patients were divided into two groups as insulin resistant and non-insulin resistant. All parameters, especially HBV DNA, were evaluated and compared between the two groups.

Results: 77 patients (52.7%) were insulin resistant with the HOMA-IR value of 2.5 or more. In the remaining 69 patients (47.3%) whose HOMA-IR value less than 2.5 were non-insulin resistant. The median HBV DNA was 410 in the insulin resistant group and 350 in the non-insulin resistant group, and there was no statistical significance between the two groups ($p: 0.537$). HBV DNA level was only positive correlated with HBsAg level and negatively correlated with Anti-Hbs level and age ($p < 0.005$). Compared to the non-insulin resistant group body mass index, presence of hepatosteatosis on ultrasonography, fasting blood glucose, fasting insulin, total protein, ggt, triglyceride (TG), vldl, uric acid level, triglyceride / hdl ratio were significantly higher and hdl levels were significantly lower in the insulin resistant group ($p < 0.005$). GGT levels and TG / HDL ratio were found to be higher in patients with hepatosteatosis on ultrasonography than the patients without

hepatosteatozis ($p < 0.005$). TG / HDL ratio was found to be an independent factor in predicting insulin resistance and every 1 unit increase at this ratio increases the risk of developing insulin resistance 2.1 times.

Conclusion: In this study, no significant relationship was found between insulin resistance and HBV DNA levels in chronic inactive HBV carriers. In addition, insulin resistance was observed more frequently in these patients compared to the general population, and it was found to be associated with high BMI, hepatosteatozis rate, VLDL, TG, GGT, total protein, uric acid, TG / HDL ratio and low HDL. TG / HDL ratio was found to be successful in predicting insulin resistance.

Keywords: Chronic Hepatitis B, HBV DNA, HOMA, insulin resistance, viral load

KAYNAKLAR

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; EuropeanAssociationfortheStudy of the Liver. EASL 2017 ClinicalPracticeGuidelines on themanagement of hepatitis B virusinfection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-398.
2. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015;386:1546–1555.
3. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295:65.
4. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:274.
5. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. N Engl J Med 1991; 325:938.
6. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MA, Monauni T, Muggeo M: Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. Diabetes Care 23:57–63, 2000
7. Desbois AC, Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: a contemporary review. World J. Gastroenterology 2017; 23:1697-1711.
8. Wang CC, Tseng TC, Kao JH. Hepatitis B virus infection and metabolic syndrome: fact or fiction? J Gastroenterol Hepatol. 2015 Jan;30(1):14-20.
9. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus. Baillieres Clin Gastroenterol 1996; 10:207.
10. Bell TG, Kramvis A. The Study of Hepatitis B Virus Using Bioinformatics. Bioinformatics - Updated Features and Applications, July 2016 Chapter 8

11. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology* 2015;479–480:672–686.
12. Sunbul M. Hepatitis B Virus Genotypes: Global Distribution and Clinical Importance. *World Journal of Gastroenterology* 2014 May 14; 20(18): 5427–5434.
13. Bond WW, Petersen NJ, Favero MS. Viral hepatitis B: aspects of environmental control, *Health Lab Sci* , 1977, vol. 14 (pg. 235-52)
14. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292:771.
15. Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, et al. Epidemiology of Acute Hepatitis B in the United States From Population-Based Surveillance, 2006-2011. *Clin Infect Dis* 2015; 61:584.
16. Dietzman DE, Harnisch JP, Ray CG, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to HBsAg: prevalence in homosexual and heterosexual men, *JAMA* , 1977, vol. 238 (pg. 2625-6)
17. Limentani AE, Elliott LM, Noah ND, et al. An outbreak of hepatitis B from tattooing, *Lancet* , 1979, vol. 2 (pg. 86-8)
18. Hadler SC, Doto IL, Maynard JE, et al. Occupational risk of hepatitis B infection in hospital workers, *Infect Control* , 1985, vol. 6 (pg. 24-31)
19. Levine OS, Vlahov D, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis B virus infections among injecting drug users: seroprevalence, risk factors, and viral interactions, *Epidemiol Rev* , 1994, vol. 16 (pg. 418-36)
20. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus, *Lancet* , 1989, vol. 1 (pg. 889-93)
21. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018; 67:1.

22. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62:1..
23. Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver Int* 2015; 35 Suppl 1:121.
24. Fang ZL, Ling R, Wang SS, et al. HBV core promoter mutations prevail in patients with hepatocellular carcinoma from Guangxi, China. *J Med Virol* 1998; 56:18.
25. Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, et al. Relationship between the development of precore and core promoter mutations and hepatitis B e antigen seroconversion in patients with chronic hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2002; 186:1335.
26. Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver Int.* 2013 Feb;33 Suppl 1:164-75
27. Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:97.
28. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet* 2016;388:1081–1088.
29. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:238.
30. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37:663.
31. Bertolotti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016;64:S71–S83.
32. Andreani T, Serfaty L, Mohand D, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:636.

33. Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92:1839..
34. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:535.
35. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 57:196.
36. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134:1376.
37. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
38. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994; 68:8102.
39. Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010; 139:474.
40. Manno M, Cammà C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127:756.
41. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and metaanalysis. *Liver Int* 2016;36:1239–1251

42. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956–967.
43. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:319–326.
44. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67:1560.
45. Yuan P, Chen P, Qian Y. Evaluation of Antiviral Therapy Performed after Curative Therapy in Patients with HBV-Related Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016:5234969.
46. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008; 135:459.
47. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25:472.
48. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996; 24:38.
49. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284–306.
50. A. Ono, F. Suzuki, Y. Kawamura, H. Sezaki, T. Hosaka, N. Akuta, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients *J Hepatol*, 57 (2012), pp. 508-514
51. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:196.

52. Valmore B, Juan S, Martinez MS, et al Prevalence and Associated Factors of Insulin Resistance in Adults from Maracaibo City, Venezuela. *Adv Prev Med.* 2016; 2016: 9405105.
53. Türkiye Diyabet Vakfı, "İnsülin Direnci ve Tanı Yöntemleri" İnsülin Direnci Çalıştayı Sonuç Raporu 2019. İstanbul: AdrH Pozitif Yayınları, Mart 2019.
54. Crandall J and Shamon H (2016) Diabetes Mellitus, Goldman-Cecil Medicine 25th edition (s:1553), USA 2016
55. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. *Adv Endocrinol Metab* 1995; 6:193.
56. TEMD Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu, " Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar" Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. Ankara: Bayt Yayınları,2019.
57. Jensen D.M (2016) Obesity, Goldman-Cecil Medicine 25th edition (s:1462), USA 2016
58. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
59. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: Implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:3176-88.
60. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-9.
61. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adiposederived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003;111:225-30.
62. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173.

63. UpToDate,"Insulin resistance: Definition and Clinical Spectrum",erişim: 30/05/2019, <https://www.uptodate.com/contents/insulin-resistance-definition-and-clinical-spectrum>
64. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev* 2011; 32:498.
65. Kocełak P, Chudek J, Olszanecka-Glinianowicz M. Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese women according to the different diagnostic criteria. *Minerva Endocrinol.* 2012 Sep;37(3):247-54.
66. Richelsen B, Pedersen SB. Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19:169.
67. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:137.
68. Martinez E, Mocroft A, García-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357:592.
69. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356.
70. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28:2745.
71. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51:1131.
72. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1978.

73. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735.
74. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008; 31:1898.
75. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, et al. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study. *J Intern Med* 2008; 264:177.
76. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:403.
77. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167.
78. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120:442.
79. Bassi N, Karagodin I, Wang S, et al. Lifestyle modification for metabolic syndrome: a systematic review. *Am J Med* 2014; 127:1242.e1.
80. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:611.
81. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106:388.
82. Rogers DL. Acanthosis nigricans. *Semin Dermatol* 1991; 10:160.
83. TEMD Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu, "Hiperandrojenemili Olguya Yaklaşım; Hirsutizmli Hasta Yönetimi" Adrenal Ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Ankara: Bayt Yayınları, 2019.

84. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988; 50:197.
85. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:83.
86. Dunaif A, Xia J, Book CB, et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96:801.
87. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005; 83:1454.
88. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016; 31:2841.
89. TEMD Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu, "Polikistik Over Sendromu Tanı ve Tedavisi" Adrenal Ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Ankara: Bayt Yayınları, 2019.
90. Yang PK, Hsu CY, Chen MJ, et al. The Efficacy of 24-Month Metformin for Improving Menses, Hormones, and Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:890.
91. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73:1149.
92. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3299.
93. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565.

94. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018; 110:364.
95. Elders MJ, Schedewie HK, Olefsky J, et al. Endocrine-metabolic relationships in patients with leprechaunism. *J Natl Med Assoc* 1982; 74:1195.
96. Flier JS, Moller DE, Moses AC, et al. Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterization of a syndrome of selective insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1533.
97. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 40:578.
98. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:646.
99. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917.
100. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120:1183.
101. Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112:91.
102. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274:1185.
103. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, et al. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest* 2004; 114:224.
104. Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Biochem* 2007; 40:776.

105. Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 38:244.
106. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103.
107. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67:328.
108. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev* 2015; 95:727.
109. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 356:j477.
110. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, et al. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26:3320.
111. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:321.
112. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139:802.
113. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-1331.
114. Do HD, Lohsoonthorn V, Jiamjarasrangsi W, Prevalence of insulin resistance and its relationship with cardiovascular disease risk factors among Thai adults over 35 years old. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Sep; 89(3): 303–308.
115. Lee GJ, Lee S, Kim YJ, et al. Association of chronic viral hepatitis B with insulin resistance. *World J Gastroenterol* 2012 November 14; 18(42): 6120-6126.

116. Kim K, Kim KH, Cheong J. Hepatitis B virus X protein impairs hepatic insulin signaling through degradation of IRS1 and induction of SOCS3. *PLoS One* 2010; 5: e8649
117. Razi B, Alizadeh S, Omidkhoda A et al. Association of chronic hepatitis B infection with metabolic syndrome and its components: Meta-analysis of observational studies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 11S (2017) S939–S947.
118. Zhou Y, Cui Y, Deng H, Yu J. Association between hepatitis B virus infection and metabolic syndrome: a retrospective cohort study in Shanghai, China. *BMC Public Health* 2014;14:516.
119. Wong GL, Chan HL, Yu Z et al. Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B—a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39: 883–93.
120. Jung HK, Dong HS, Geum YG et al. Insulin resistance and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 32(5), 1100-1106
121. Ming WY, Chih LL, Chun JL et al. Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study. *Gastroenterology* 2017;153:1006–1017
122. Álvaro Mena, José D Pedreira, Ángeles Castro et al. Metabolic Syndrome Association With Fibrosis Development in Chronic Hepatitis B Virus Inactive Carriers. *Journal of Gastroenterology Hepatology* Jan 2014,29 (1), 173-8
123. Cheng YL, Wang YJ, Kao WY, Chen PH, Huo TI, Huang YH, Lan KH, Su CW, Chan WL, Lin HC, Lee FY, Wu JC. Inverse association between hepatitis B virus infection and fatty liver disease: a large scale study in populations seeking for check-up. *PLoS One* 2013; 8:e72049
124. Elina Isokuortti, You Zhou, Markku Peltonen et al. Use of HOMA-IR to Diagnose Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based and Inter-Laboratory Study *Diabetologia* Oct 2017 ,60 (10), 1873-1882

125. Yun WJ, Yong KC, Jung HP et al. Hepatic steatosis and fibrosis in young men with treatment naive chronic hepatitis B *Liver International*, 29 (6), 878-83
126. Pais R, Rusu E, Zilisteanu D et al. Prevalence of steatosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis B compared with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Internal Medicine* 26 (2015) 30–36.
127. Li Y, Zhao Y, Wu J et al. Serum HBV surface antigen positivity is associated with low prevalence of metabolic syndrome: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 May 15;12(5):e0177713.
128. Jarcusca P, Draziova S, Fedacko J et al. Association between hepatitis B and metabolic syndrome: Current state of the art. *World J Gastroenterol* 2016 January 7; 22(1): 155-164
129. Shlomai A, Shaul Y. The "metabolovirus" model of hepatitis B virus suggests nutritional therapy as an effective anti-viral weapon. *Med Hypotheses*. 2008; 71(1):53±7.
130. 49. Kim KH, Shin HJ, Kim K, Choi HM, Rhee SH, Moon HB, et al. Hepatitis B virus X protein induces hepatic steatosis via transcriptional activation of SREBP1 and PPARgamma. *Gastroenterology*. 2007; 132(5):1955±67.
131. Chiang CH, Huang KC. Association between metabolic factors and chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23):7213±6.
132. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes*. 2008; 57(7):1824±33.
133. Wong VW, Wong GL, Yu J, Choi PC, Chan AW, Chan HY, et al. Interaction of adipokines and hepatitis B virus on histological liver injury in the Chinese. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(1):132±8.
134. Sara Nejatnamini, Asal Ataie-Jafari, Mostafa Qorbani et al. Association Between Serum Uric Acid Level and Metabolic Syndrome Components. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2015; 14: 70.

135. Gersch C, Palii SP, Kim M, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:967–978.
136. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2006;73:1059–1064
137. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. 1998;47:929–933.
138. Koike T, Miyamoto M, Oshida Y. Alanine aminotransferase and γ -glutamyltransferase as markers for elevated insulin resistance-associated metabolic abnormalities in obese Japanese men younger than 30 years of age. *Obes Res Clin Pract*. 2010 Jan-Mar;4(1):e1-e82.
139. Lee MY, Koh SB, Koh JH et al Relationship between gamma-glutamyltransferase and metabolic syndrome in a Korean population. *Diabet Med*. 2008 Apr;25(4):469-75.
140. Cruz MA, Cruz JF, Macena LB et al. Association of the Nonalcoholic Hepatic Steatosis and Its Degrees With the Values of Liver Enzymes and Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Index. *Gastroenterology Res*. 2015 Oct;8(5):260-264.
141. Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J. Nutr*. 2003;133(Suppl. 3):S933–S940.
142. Kunutsor SK, Apekey TA, Seddoh D. Gamma glutamyltransferase and metabolic syndrome risk: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2015;69:136-44.
143. Liu DF, Chen Z, Zeng YL et al. Difference of Liver Enzymes in Different Metabolism States of Chronic Hepatitis B. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017 Jul;48(4):570-574.

144. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes* 2001; 50: 1844–50.
145. Yeh WC, Tsao YC, Li WC et al. Elevated triglyceride-to-HDL cholesterol ratio is an indicator for insulin resistance in middle-aged and elderly Taiwanese population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2019 Oct 11;18(1):176
146. Caporaso NE, Jones RR, Stolzenberg-Solomon RZ et al. Insulin Resistance in healthy US adults: findings from the National Health and Nutrition Survey (NHANES). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Oct 22
147. Giannini C, Santoro N, Caprio S et al. The triglyceride-to- HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care* 2011; 34: 1869–1874.
148. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in nondiabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(3):186-91. doi: 10.5551/jat.10.186
149. Tracey McLaughlin, Gerald Reaven, Fahim Abbasi et al. Is There a Simple Way to Identify Insulin-Resistant Individuals at Increased Risk of Cardiovascular Disease? *Am J Cardiol.* 2005 Aug 1;96(3):399-404.
150. Yilmaz B, Koklu S, Buyukbayram H et al. Chronic hepatitis B associated with hepatic steatosis, insulin resistance, necroinflammation and fibrosis. *Afri Health Sci.* 2015;15(3):714-8.
151. Dai FH, Zeng WQ, Jiang CY. Assessment of the factors associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis B infection. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2012 Jul;20(7):517-21
152. Wong VW, Wong GL, Chu WC et al. Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population. *J Hepatol.* 2012 Mar;56(3):533-40.
153. Rastogi A, Sakhuja P, Kumar A, Hissar S, Jain A, Gondal R, Sarin SK. Steatosis in chronic hepatitis B: prevalence and correlation with biochemical, histologic, viral, and metabolic parameters. *Indian J Pathol Microbiol* 2011; 54: 454-459

154. Charatcharoenwitthaya P, Pongpaibul A, Kaosombatwattana U. The prevalence of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients and its impact on disease severity and treatment response. *Liver Int.* 2017 Apr;37(4):542-551
155. Martin Janičko, Gabriela Senajová, Sylvia Dražilová et al. Association Between Metabolic Syndrome And Hepatitis B Virus Infection In The Roma Population In Eastern Slovakia: A Population-Based Study. *Cent Eur J Public Health, Supplement* 2014; 22: S37–S42
156. Jarčuška P, Janičko M, Kružliak P et al. Hepatitis B virus infection in patients with metabolic syndrome: a complicated relationship. Results of a population based study. *Eur J Intern Med.* 2014 Mar;25(3):286-91.
157. Andreelli F, Foretz M, Knauf C, Cani PD, Perrin C, Iglesias MA, et al. Liver adenosine monophosphate-activated kinase- α 2 catalytic subunit is a key target for the control of hepatic glucose production by adiponectin and leptin but not insulin. *Endocrinology* 2006;147:2432—41.
158. Rui-dan Zheng, Cheng-run Xu, Li Jiang et al. Predictors of hepatic steatosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients and their diagnostic values in hepatic fibrosis. *International Journal of Medical Sciences* 2010; 7(5):272-277
159. Chen MF, Lin HM, Chou CK. Insulin dominantly suppresses hepatitis B virus gene expression in cultured human hepatoma cells. *J Biomed Sci* 1997;4:295—9.
160. Hadziyannis E, Laras A. Viral Biomarkers in Chronic HBeAg Negative HBV Infection. *Genes (Basel)*. 2018 Sep 27;9(10)
161. Zhu HY, Zhang XS et al. Relationship between HBV DNA load and levels of serum HBsAg in patients with chronic hepatitis B. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 May;20(10):2061-4.
162. Chiang CH, Lai JS, Sheu JC et al. The risky body mass index ranges for significant hepatitis B viral load: A campus-based study. *Obes Res Clin Pract.* 2012 Jan-Mar;6(1):e1-e90.

163. Chiang CH, Yang HI, Jen CL, Lu SN, Wang LY, You SL, Su J, Iloeje UH, Chen CJ. Association between obesity, hypertriglyceridemia and low hepatitis B viral load. *Int J Obes (Lond)* 2013

