

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOSTEATOZU OLAN TIP 2 DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA DİYET VE METFORMİN TEDAVİLERİNİN VÜCUT
AĞIRLIĞI VE OMENTİN DÜZEYİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim ARSLAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayşenur TORUN

Prof. Dr. Tefvik SABUNCU

ŞANLIURFA

2014

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOSTEATOZU OLAN TİP 2 DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA DİYET VE METFORMİN TEDAVİLERİNİN VÜCUT
AĞIRLIĞI VE OMENTİN DÜZEYİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim ARSLAN

DANIŞMANLAR

Doç. Dr. Ayşenur TORUN

Prof. Dr. Tefvik SABUNCU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğünün 12119 Proje numarasıyla desteklenmektedir.

ŞANLIURFA

2014

TEŞEKKÜR

Sonuna yaklaştığım uzmanlık eğitimimin bir parçası olan tezimin bu ilk sayfasında eğitimimde ve hayatımda benim için önemli olan kişilere teşekkür etmek istedim.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında desteğini her zaman gördüğüm ve yanımda hissettiğim, araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerinden her an istifade ettiğim saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Ayşenur TORUN, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tevfik SABUNCU ve Yrd. Doç. Dr Turgay ULAŞ' a

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım; Prof. Dr. Necati YENİCE, Prof. Dr. Mehmet HOROZ, Yrd. Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN, Yrd. Doç. Dr Fatih KURNAZ, Yrd Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU, Uzm. Dr. Mehmet Ali EREN, Uzm. Dr. Haşim NAR, Uzm. Dr. Mehmet Emin DEMİR, Uzm. Dr. Vehbi ERÇOLAK ve Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nurten AKSOY' a,

Klinikte birlikte görev aldığım değerli asistan arkadaşlarım ve tüm dahiliye servisi personeline,

Hayatım boyunca bana hep destek veren, yanımda olan, her zaman güven ve huzur içinde olmamı sağlayan aileme, Benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hayatımı paylaştığım sevgili eşim Hatice'ye ve varlığı ile hayatımıza hayat katan kızımız Bade Sena'ya en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İbrahim ARSLAN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
GRAFİK LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Tanı	4
2.1.3. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması	5
2.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Etyolojisi	5
2.1.5. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi	6
2.1.5.1. Beta Hücre Disfonksiyonu	7
2.1.5.2. İnsülin Direnci	8
2.1.6. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	11
2.1.7. Tip 2 Diabetes Mellitusun Önlenmesi Ve Tedavisi	11
2.1.7.1. Diyet ve Kilo Kaybı	11
2.1.7.2. Egzersiz	12
2.1.7.3. İlaç Tedavisi	13
2.1.7.3.1. Biguanidler	13
2.1.7.3.1.1. Klinik Farmakoloji	13
2.1.7.3.1.2. Etki Mekanizması	13
2.1.7.3.1.3. Glisemi Kontrolü	14
2.1.7.3.1.4. Doz Şeması ve Yan Etkiler	15
2.1.7.3.1.5. Kontrendikasyonları	15
2.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	15
2.2.1. Yağlı karaciğer hastalığının nedenleri	16

2.2.2. Epidemiyoloji	19
2.2.3. Patogenez	20
2.2.3.1. İlk Vurus: Yağlanma	20
2.2.3.2. İkinci vuruş: Sitokinler ve NAYKH	21
2.2.4. Obezite, insülin direnci ve NAYKH	22
2.2.5. Klinik ve laboratuvar bulgular	24
2.2.6. Görüntüleme	24
2.2.7. Tanı	25
2.2.8. Tedavi	25
2.3. Omentin	27
3. MATERYEL VE METOD	29
3.1.Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü	29
3.2.Yöntem ve Ölçümler	30
3.2.1.İnsülin Direncinin Hesaplanması	30
3.2.2.İstatistik	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR	45

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1. DM tanısı: Açlık plazma glukozu ve OGTT yorumu (ADA kriterleri)	5
Tablo 2. Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması	5
Tablo 3. NAYKH nedenleri	18
Tablo 4. Grupların tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri	33
Tablo 5. Grup 1 tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri	34
Tablo 6. Grup 2 tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri	34
Tablo 7. Grup 1 ve Grup 2 tedavi sonrası ortalama değerlerin yüzde (%) değişimlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 8. Her iki grup parametrelerinin omentin ve vücut ağırlığı ile korelasyon analizi	38

ŞEKİLLER

SAYFA NO

Şekil 1. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patogenezi

7

Şekil 2. İnsülin Sinyalinin İki Ana Yolu

9

GRAFİKLER

SAYFA NO

- Grafik 1.** Heriki grubun tedavi öncesi ve sonrası omentin düzeyleri 35
- Grafik 2.** Heriki grupta tedavi sonrası omentindeki değişim oranlarının karşılaştırılması 37

KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association
ALT	: Alanin Transaminaz
ANA	: Anti Nükleer Antikor
AST	: Aspartat Transaminaz,
ATP	: Adenozin Trifosfat
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKI	: Beden Kitle İndeksi
DM	: Diabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GDM	: Gestasyonel Diyabet Mellitus
GIP	: Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid
GLP	: Glukagon Benzeri Peptid
GLUT	: Glukoz Taşıyıcı Tip
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment İnsülin Resistans
HT	: Hipertansiyon
IFN-γ	: İnterferon- γ
IKK- β	: İnhibitor Kappa Kinaz Beta
İL-6	: İnterlökin-6
IR	: İnsülin Rezistansı
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat
LDL-K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
MAP	: Mitojen Aktiviteli Protein
MetS	: Metabolik Sendrom
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NAYKH	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PPAR-α	: Peroksizom-Proliferatör-Aktif-Reseptör α

PT	:Protrombin Time
SD	: Standart Sapma
TG	: Trigliserit
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
UDCA	: Ursodeoksikolik Asid
USG	: Ultrasonografi
VLDL-K	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterolü

ÖZET

Hepatosteatozu Olan Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Diyet ve Metformin Tedavilerinin Vücut Ağırlığı ve Omentin Düzeyi Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

Dr. İbrahim ARSLAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışmada hepatosteatozu olan tip 2 diyabetes mellitus' lu olgularda omentin düzeylerinin incelenmesi ve bu olguların tedavisinde her birinin ayrı yeri olan diyet ve diyet + metformin tedavilerinin omentin düzeyleri ve vücut ağırlığı üzerine olan etkilerini karşılaştırmak istedik

Yöntem: Çalışmaya alınan hepatosteatozu olan tip 2 diyabetes mellitus' lu 56 hasta iki gruba randomize edildiler. Birinci gruba sadece diyet, ikinci gruba ise diyet + metformin 3 ay boyunca verildi. Üç ay sonunda hastaların plazmalarında omentin düzeylerine ve vücut ağırlıklarına bakılarak her iki tedavi arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta da 3 aylık tedavi ile vücut ağırlığında anlamlı azalma sağlandı (her iki grup için $p < 0,01$). Her iki grubun omentin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (diyet grubu için $p < 0,05$, diyet + metformin grubu için $p < 0,01$). Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ve omentin düzeylerinde olan değişim oranları (Δ) karşılaştırıldığında iki grup arasında omentin düzeyi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0,032$), fakat vücut ağırlığı üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı değildi (Grup 1 ve 2'nin Δ Vücut Ağırlığı değerleri sırasıyla; $2,71 \pm 3,54$ 'e karşın $3,40 \pm 2,84$, $p > 0,05$; Δ Omentin değerleri sırasıyla; $21,98 \pm 34,12$ 'e karşın $38,92 \pm 21,84$, $p = 0,032$).

Sonuç: Diyet + metformin tedavisinin sadece diyet tedavisine göre omentin düzeyini düşürmede daha etkin olduğu bulunmuştur. Omentin düzeyindeki düşüşün, insülin direnci ve hepatosteatozun gidişinde yararı olabilir.

Anahtar kelimeler: diyet, metformin, omentin, steatohepatit, tip 2 diyabetes mellitus

ABSTRACT

Comparing the Effects of Treatments of Diet and Metformin on the Body Weight and Level of Omentin in Hepatosteatosıs Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

İbrahim ARSLAN, MD

Expertise Thesis, Department of Internal Medicine

Aim: We wanted to examine the level of omentin in type 2 diabetes mellitus patients with hepatosteatosıs and to compare the effects of treatments of diet and diet plus metformin which each one take important role in treatment of these events, on the body weight and level of omentin.

Method: Fifty six type 2 diabetic patients with hepatosteatosıs, who have taken into the study, were randomized in two groups. To the first group only diet and to the second group diet plus metformin were given for 3 months. At the end of 3 months, it was examined if there was any difference between two treatments on the plasma omentin levels and body weights of the patients.

Findings: In both groups, by 3 months of medication, significant decreases in body weights were ensured (for both groups $p < 0,01$). Omentin levels of both groups showed a statistically significant decrease (for diet group $p < 0,05$, for diet plus metformin group $p < 0,01$). When estimated change differences before and after treatment, both body weight and omentin levels more decreased, in group 2 when compared to group 1, however it was only significant for omentin level (Δ value for body weight: $\%2,71 \pm 3,54$ vs. $\%3,40 \pm 2,84$, $p > 0,05$; Δ value for omentin: $\%21,98 \pm 34,12$ vs. $\%38,92 \pm 21,84$, $p = 0,032$, respectively).

Result: It was found that diet plus metformin treatment was more efficient than the only diet treatment to decrease omentin level. Omentin decrease may be useful in the progress of insülin resistance and hepatosteatosıs.

Keywords: diet, metformin, omentin, steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol kullanımı olmaksızın gelişen karaciğer yağlanması, genel olarak nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olarak isimlendirilmekte olup, basit steatozdan, nonalkolik steatohepatit (NASH) ve karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (1) NAYKH sıklıkla obezite, hiperlipidemi, tip 2 diyabet ve insülin direnci gibi metabolik sendrom (MetS) unsurlarıyla birlikte bulunur (2, 3). Metabolik risk faktörlerinin sayısı ve ciddiyeti arttıkça metabolik sendrom görülme sıklığı da artar (4). Obezite derecesiyle NAYKH prevalansı ve ciddiyeti arasında doğru orantılı bir ilişki mevcuttur (5). Obezitenin derecesi ne olursa olsun tip 2 diabetes mellitus (Tip2DM) NAYKH prevalansını ve ciddiyetini artırmaktadır. Santral obezite, beden kitle indeksi (BKİ) normal olan bireylerde bile NASH için önemli bir risk faktörüdür (6). NASH saptanan kişilerin MetS açısından değerlendirilmesi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile glukoz intoleransının olup olmadığının araştırılması önerilmektedir (1) NAYKH gelişimini engelleyici ölçütlere ilişkin henüz bir veri yoktur. Bununla birlikte insülin direncinin gelişimini ve klinik bulgularının ortaya çıkmasını engelleyen girişimlerin NAYKH gelişimini de önlemesi beklenmektedir (7, 8). Pilot çalışmalarda denenen gemfibrozil, ursodeoksikolik asit, N-asetil sistein ve insülin duyarlılığını artıran ilaçlardan (tiyazolidinediyon, metformin) elde edilen sonuçlar umut vericidir (8, 9). NAYKH' nın patofizyolojisindeki temel olayın insülin direnci olduğu düşünülmektedir (10). NAYKH 'ında insülin direncinin anahtar rol oynadığına dair pek çok çalışma mevcuttur (11)

Tip 2 DM insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisinde defekt sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır (12). Metformin, bir oral antidiyabetik olup, hepatik glukoz üretiminde azalma ve iskelet kasında insüline bağlı glukoz alınımında artış yaparak kan şekerini düşürücü etki göstermektedir (13). İnsüline duyarlı olan dokularda insülin reseptör fosforilasyonunda ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde artış sağlayarak insülinin etkisini artırmaktadır (13). Kas ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu azaltmakta, aynı zamanda düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü (VLDL-K) azaltarak plazma lipid profili üzerine olumlu etkiler göstermektedir (13).

Omentin, selektif olarak visseral yağ dokusundan salgılanan bir adipokindir. Visseral obezite, insülin direnci, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde, subkutan obeziteden çok daha etkilidir (14).

Visseral yağ birikimi, kas ve yağ dokusunda trigliserid birikimi ile ilişkilidir (15, 16). Visseral yağ dokusundan açığa çıkan omentin, glukoz metabolizmasında insülinin etkinliğini artırmaktadır. Omentin, omental adipositlerde olduğu kadar subkutan adipositlerde de insülin ile uyarılmış glukoz transportunu artırmaktadır (16). Omentin, parakrin etki ile insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizmasını artırmaktadır. Böylece, viseral ve subkutan yağ depoları arasındaki vücut yağ dağılımını modüle etmektedir. Diğer taraftan, omentin, kan dolaşımı ile kas, karaciğer ve subkutan yağ dokusu gibi uzak mesafelerde de insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Bu şekilde, omentin besin depolanması ve kullanılmasında daha önemli bir rol oynamaktadır (17). Obezite ve insülin direncinde serum omentin düzeyinin azalmış olduğu bildirilmiştir (14). Aşırı kilolu ve obezlerde, plazma omentin düzeyleri zayıf bireylerden düşüktür. Obezitede, omentin gen ekspresyonu azalmıştır. Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Plazma omentin düzeyleri bel çevresi, BKİ ve HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen insülin direnci ile ters, plazma adiponektin ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile doğru orantılı bulunmuştur (18).

Steatohepatiti olan hastalarda omentin düzeyleri düşük bulunmuştur, fakat bir insülin duyarlaştırıcı olan metformin tedavisinin insülin duyarlılığı üzerine etkisi olan omentin düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili bir veri yoktur. Bu çalışmanın amacı hepatosteatozu olan tip 2 diyabetik olgularda omentin düzeylerinin incelenmesi ve bu olguların tedavisinde her birinin ayrı yeri olan diyet ve diyet + metformin tedavisinin omentin düzeyleri ve vücut ağırlığı üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), yaşam boyu süren, sürekli izlem ve tedavi gerektiren, akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan, morbiditesi, mortalitesi ve topluma ekonomik yükü yüksek kronik metabolik bir hastalıktır (19). Diabetes mellitus, insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisinde bozukluk sonucu ortaya çıkan; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozuklukların heterojen bir grubu olup hiperglisemi ile karakterizedir. DM'in seyri sırasında mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar sonucunda çeşitli organların, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarının hasarı, fonksiyon bozukluğu ve yetmezliği gelişebilmektedir (20-22). Belirgin hipergliseminin semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen de polifaji ve görme bozukluğunu içerir (21, 23). Diyabetin akut, yaşamı tehdit edici sonuçları arasında ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolarite görülürken, uzun dönem komplikasyonları sonucunda görme kaybı ile sonlanabilen retinopati; renal yetmezliğe gidebilen nefropati; ayak ülserleri ve amputasyonla sonuçlanan periferik nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlara ve seksüel disfonksiyona neden olan otonom nöropati görülebilir. Diyabetli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik vasküler ve serebrovasküler hastalık insidansında artış görülürken, diyabetin sosyal ve emosyonel etkisi bu hastalarda ve yakınlarında belirgin psikososyal disfonksiyona neden olabilir (23).

2.1.1. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Diyabet epidemiyolojisi, bir disiplin olarak oldukça yeni bir konudur. Araştırmacıların bu konu üzerinde ilk defa biraraya gelmeleri 1978 yılında olmuştur. 1979 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve daha sonra 1980'de, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diabetes Mellitus kriterleri ve sınıflandırmasının standardizasyonu toplantılarında epidemiyoloji üzerinde de durulmuştur. Dünyada en yüksek diyabet prevalansı Amerika'da yaşayan Pima Kızılderilileri'nde olup %55 civarındadır. Grönland ve Alaska Eskimoları'nda ise DM prevalansının çok düşük olduğu görülmüştür (23).

Tip 2 DM, dünya çapında diyabetin en sık görülen formudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre 2000 yılında 150 milyon olarak hesaplanan diyabetik hasta sayısının 2010 yılında 220 milyona, 2025 yılında ise 300 milyona yükseleceği öngörülmektedir (24, 25). Türkiye’de geniş çaplı ilk diyabet taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından 20 yaş ve üzeri 24788 kişi üzerinde yapılmış ve bu çalışmada diyabetin prevalansının 20-60 yaş arasındaki bireylerde %7.2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansının ise % 6,7 olduğu bildirilmiştir. TURDEP’in bu çalışmasında 2000 yılı nüfus sayımına göre 4,9 milyon diyabetli hasta bulunduğu ve her 3 diyabetliden birinin diyabetinin farkında olmadığı saptanmıştır. Her iki bozukluğun kadınlarda erkeklere göre ileri derecede anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu bu çalışmada; şehirlerde yaşayanlar arasında, kırsal kesim nüfusa göre diyabet ve bozulmuş glukoz toleransının anlamlı bir şekilde daha sık olarak görüldüğü tespit edilmiştir (26). Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yürütülen TURDEP-II çalışmasının ön raporuna göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığının %13.7’ye ulaştığı görülmüştür. Son 12 yılda tüm önlemlere rağmen ülkemizde DM prevalansının yaklaşık 2 kat arttığı görülmektedir (27).

2.1.2. Tanı

DM tanısı aşağıdaki 4 kriterden birisi ile konabilir (28):

1. En az 8 saat açlık sonrası plazma glukozunun iki kez ≥ 126 mg/dl olması
2. DM semptomları (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) ve beraberinde herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl bulunması
3. 75 gram glukoz ile yapılan OGTT'nin ikinci saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl bulunması
4. HbA1C \geq %6.5 olması

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kriterlerine göre, açlık plazma glukozu ve OGTT sonuçlarına göre; DM, bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanıları konulabilir (Tablo 1) (28). HbA1c'nin %5,7-6,4 arasında olması DM gelişimi açısından riskli olarak kabul görmektedir (prediyabet) (28).

Tablo 1: DM tanısı: Açlık plazma glukozu ve OGTT yorumu (ADA kriterleri)

	normal	BGT	BAG	DM
Açlık	<100	-	100-125	>126
120. dak	<140	140-199	-	>200

2.1.3. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) DM ile ilgili bir etyolojik sınıflama oluşturmuştur (28) (Tablo 2).

Tablo 2. Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 DM

- A- İmmün aracılıklı
- B- İdiyopatik

II. Tip 2 DM

(insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterize)

III. Diğer spesifik tipler

- A- Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt
- B- İnsülin etkisinde genetik defekt
- C- Ekzokrin pankreas hastalıkları
- D- Endokrinopatiler
- E- İlaç veya kimyasal ajanlar
- F- Enfeksiyonlar
- G- İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
- H- DM ile ilişkili diğer genetik bozukluklar

IV. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)

2.1.4. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Etyolojisi

Daha önceleri insüline bağlı olmayan diyabet olarak adlandırılan tip 2 DM; insülin direnci ve mutlak insülin eksikliğinden ziyade göreceli insülin eksikliği sonucu oluşan kronik bir hastalıktır. İnsülinin hedef dokulardaki etkilerinde yetersizlik sonucu karbohidrat, yağ ve protein metabolizması bozulmuştur (28).

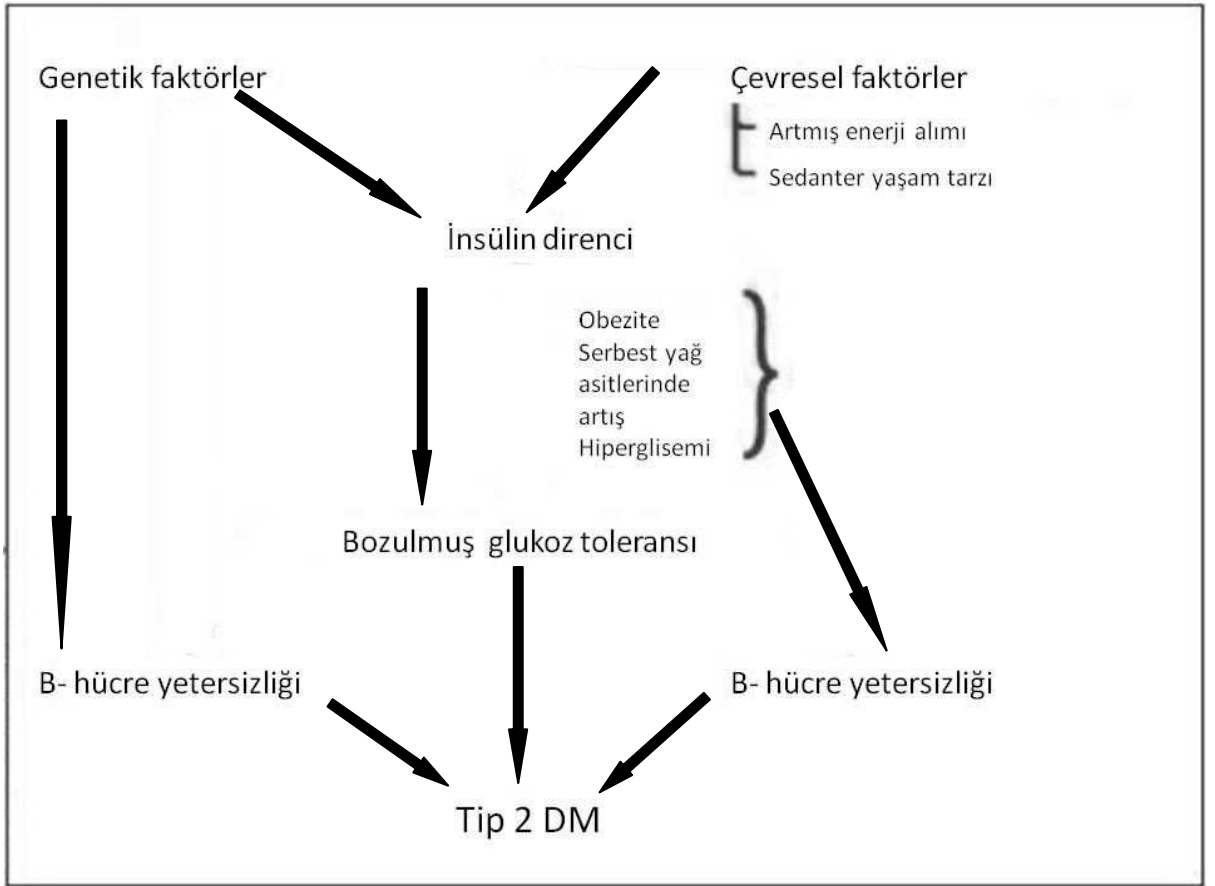
Tüm diyabetli hastaların %90- 95'ini oluşturur. Tip 2 DM gelişme riski; yaş, obezite ve fiziksel inaktivitenin artışı ile birlikte artar. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olan bireylerde tip 2 DM gelişme sıklığı artmıştır. Çeşitli ırk ve etnik gruplarda sıklığı değişkendir. Tip 1 DM'a oranla daha güçlü genetik predispozisyonla ilişkilidir ancak genetik özellikleri komplekstir ve açık olarak tanımlanamamıştır. Tip 2 diyabetli hastaların büyük bir çoğunluğunda obezite mevcuttur. Obezite olmayan hastaların bir kısmında da normal vücut yağ dağılımı bozukluğuna bağlı olarak abdominal bölgede yağ birikmiştir (abdominal obezite, santral obezite) (28).

Hipergliseminin tedricen gelişmesi ve hastalığın başlangıcında semptom oluşturacak derecede ciddi olmaması nedeniyle hastalar yıllarca tanısız ve asemptomatik kalabilirler. Bu nedenle; hastalar poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi diyabetin klasik semptomları ile başvurabilecekleri gibi hastaların bir bölümü tanı anında asemptomatik olabilir. Ketoasidoza meyilli değildir, fakat enfeksiyon gibi ciddi stres durumlarında ketoasidoz gelişebilir. Tip 2 DM hastalarında genellikle mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar birlikte bulunmaktadır (28).

2.1.5. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi

Tip 2 DM, çevresel ve genetik birçok faktörün etkisiyle insülin sekresyonunun bozulması ve insülinin hedef dokulardaki etkilerine karşı direnç gelişmesi sonucu oluşmaktadır (Şekil 1) (29).

Şekil 1. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patogenezi



2.1.5.1. Beta Hücre Disfonksiyonu

Tip 2 DM için karakteristik olan ilerleyici β -hücre yetmezliğinin patogenezinde ileri yaş önemli bir rol oynamaktadır. Birçok çalışmada β - hücre fonksiyonlarının ilerleyen yaşa bağlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Buna paralel olarak DM prevalansı da artmaktadır (30).

Tip 2 diyabetli ebeveynlerin birinci derece akrabaları ve ikizlerde yapılan çalışmalar, β -hücre disfonksiyonun genetik temellerinin olduğunu göstermiştir. Yağ dokusunda oluşan insülin direncine bağlı olarak insülinin antilipolitik etkisi azalır. Bunun sonucunda plazma serbest yağ asidi düzeyleri artar. Artan serbest yağ asitlerinin β -hücrelerinde birikmesi insülin sekresyonu bozmaktadır (lipotoksisite). Plazma glukoz seviyelerinin kronik olarak yüksek seyretmesinin β -hücre fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir (glukotoksisite). β hücrelerinden insülinle beraber 1:1 oranında adacık amiloid polipeptid salgılanır (30).

Tip 2 DM'da hiperinsülinemi ile beraber adacık amiloid polipeptid hipersekresyonu da gelişir ve bunun sonucunda amiloid birikimi tip 2 DM'da progresif β -hücre yetersizliğine katkıda bulunur (30). Glukoz, oral olarak alındığında intravenöz infüzyona göre daha fazla insülin cevabına yol açmaktadır. Bu farklılık inkretin etkisi olarak bilinmektedir. Inkretin etkisinin büyük bir kısmından ($> \%99$), ince barsak proksimal kısmında K hücrelerinde üretilen glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve ince barsak distal kısmındaki L hücrelerinde üretilen glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) sorumludur. GLP-1 ayrıca glukagon sekresyonunun potent bir inhibitörüdür ve hepatik glukoz üretiminin baskılanmasına katkıda bulunur. Tip 2 DM'da progresif β -hücre yetersizliği açısından inkretin aksındaki anormalliklerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (30).

2.1.5.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, kas ve yağ dokusu gibi periferik hedef organlarda ve karaciğer gibi santral hedef organlarda endojen ve ekzojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. Özellikle visceral veya santral obezitesi olan tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci oldukça yaygın olarak görülmektedir ve bu hastalarda DM gelişiminden yıllar öncesinde insülin direnci bulunmaktadır (12).

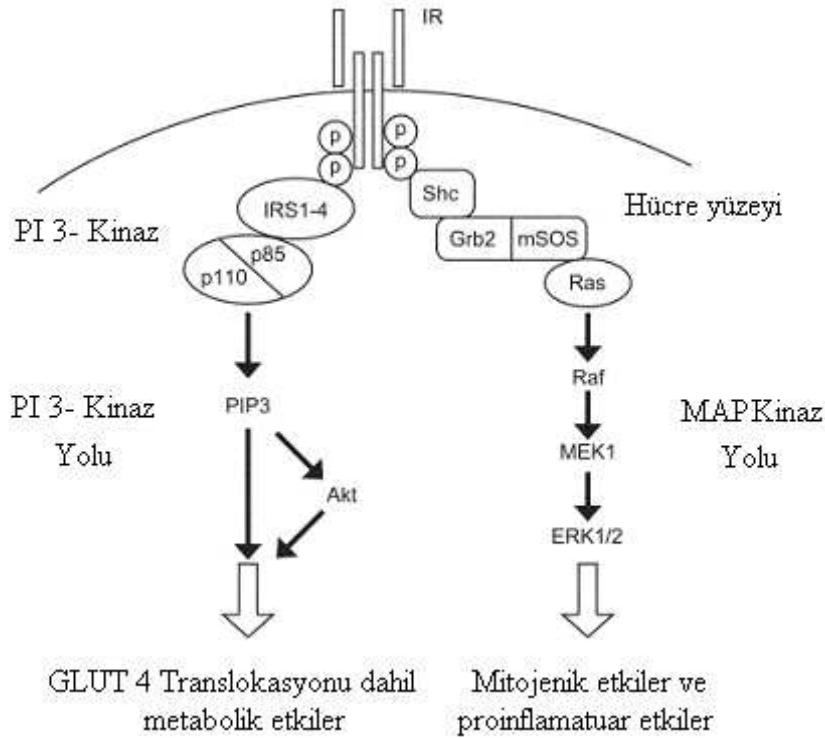
Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozun kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda tutulmasını ve kullanımını arttırarak kas dokusunda glikojen ve yağ dokusunda trigliserid olarak depolanmasını sağlar (31).

İnsülin direnci durumunda ise, gerek hepatik glukoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) gerekse kas ve yağ dokusu içine alınamayan glukoz (periferik insülin direnci) nedeniyle kanda hiperglisemi gelişmektedir (32). Tip 2 diyabetli hastalarda kas dokusunda bir çok intramiyosellüler defektler sonucunda insülinin etkisini gösterememesi nedeniyle glikojen sentezinde azalma, glukoz transportu, glukoz fosforilasyonu ve oksidasyonu bozulmaktadır. Artmış hepatik glukoz çıkışı; artmış glukagon düzeyleri, lipotoksisite ve glukotoksisite nedeniyle oluşmaktadır (30). Artmış olan hepatik glukoz çıkışı özellikle açlık hiperglisemi düzeyleri ile ilişkilidir. Azalmış periferik glukoz kullanımı ise postprandiyal hiperglisemiye neden olmaktadır. Normal glukoz toleransını devam ettirmek için beta hücresinden daha fazla

insülin salınımı gerçekleşmektedir. Beta hücresi fonksiyonlarını kaybetmeye başlayınca, insülin salınımında eksiklik ve bunun sonucunda da DM gelişmektedir (32).

İnsülin reseptörü tamamen hücre dışı yerleşimli olan α altbirim ve hücre membranından sitoplazmaya kadar uzanan ve hücre içi kısmında tirozin kinaz aktivitesine sahip β altbirimden oluşur. İnsülinin α altbirime bağlanması ile β altbirim kendisinin otofosforilasyonunu başlatır. Aktive olmuş β altbirim insülin reseptör substrat 1- 2 (IRS-1 ve IRS-2) ve diğer bazı substratları içeren protein komplekslerinin bir araya gelmesi ile metabolik yolların fosforile olmasını sağlar. Bu aktive olmuş substratlar genel olarak iki temel yolağı aktive eder. Mitojenik yolak insülinin büyüme etkilerine (mitojen aktiviteli protein kinaz (MAP kinaz)), metabolik yolak ise besin metabolizması üzerine etkilerine aracılık etmektedir (31) (Şekil 2).

Şekil 2. İnsülin Sinyalinin İki Ana Yolu



Metabolik sinyal yolağında fosfotidil inositol 3 kinazın (PI-3K) aktivasyonu glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) taşıyan veziküllerin hücre membranına hareketini başlatır. Glukozun hücre içine geçişi sağlanır. Glikojen ve lipid sentezini artırır ve diğer metabolik yolları uyarır (31).

Tip 2 DM'de IRS-1 aktivasyonunda ciddi bozulma olması nedeniyle hücre içine glukoz transportu bozulmakta sonuç olarak hiperglisemi oluşmaktadır. Oluşan hiperglisemi insülin sekresyonunu arttırmaktadır. Bununla beraber mitojenik yolağın (MAP kinaz yolları) insülin cevabı normaldir. Hiperinsülinemi nedeniyle mitojenik yolak uyarılır (30).

İnflamasyon, hücresel proliferasyon ve ateroskleroza içeren birçok intraselüler yolak aktifleşir. Bu durum, insülin direnci ile aterosklerotik kardivasküler hastalık arasındaki kuvvetli ilişkiyi açıklar (30).

Viseral yağ dokusunun sistemik insülin direnci, insülin sekresyonu, hipertansiyon ve hiperlipidemi gelişimde aktif rol oynayan bir endokrin doku olduğu kabul edilmektedir. Adipositler insülin sekresyonunu, insülin etkisini ve vücut ağırlığını düzenleyen çok sayıda biyolojik ürün (TNF- α , serbest yağ asitleri, resistin, leptin, adiponektin, v.s) salgırlarlar (31,32). İnsülinin antilipolitik etkisine dirençli yağ hücreleri plazma serbest yağ asidi (SYA) düzeylerinin artışına neden olur. Kronik yüksek SYA düzeyleri bir taraftan glukoneogenezi arttırırken, diğer taraftan hepatik ve periferik insülin direncini arttırır. Pankreastan insülin sekresyonu bozular. Bu durum lipotoksisite olarak tanımlanır. Disfonksiyonel yağ hücrelerinde insülin direncini arttırıcı, inflamasyon ve ateroskleroza uyaran adipokinleri salınımı artarken, adiponektin gibi insülin duyarlaştırıcı sitokinlerin salınımı azalır (30).

Tip 2 diyabetli kişilerde pankreatik α hücrelerinden salgılanan glukagonun plazma düzeyleri artmıştır. Artan plazma glukagon düzeyleri hepatik glukoz üretimini arttırmaktadır. Somatostatin infüzyonu sonrası plazma glukagon düzeyinin % 44 düşürülmesi ile ilişkili olarak hepatik glukoz üretiminde % 58 düşüş izlenmiştir. Bu sonuçlar tip 2 diyabetli kişilerde açlık hiperglisemisinin patogenezinde hiperglukagoneminin kilit rol oynadığını göstermiştir. Tip 2 diyabetli kişilerde renal glukoz absorpsiyon kapasitesi de artmıştır. Bu durum hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır. Son olarak obez kişilerde glukoz yüklemesi sonrası hipotalamusun iştah kontrolünde anahtar merkezleri olan ventromedial ve paraventriküler çekirdeklerinde oluşması gereken inhibisyonun şiddetinin azaldığı ve maksimum inhibitör yanıtı ulaşma zamanının uzadığı gösterilmiştir. Bu durumun insülin direnci ve kilo alımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (30).

2.1.6. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diabetes mellitusun seyri sırasında görülebilen akut metabolik komplikasyonlar 4 grupta toplanmaktadır (33, 34). Bunlar;

1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)
2. Hiperosmolar hiperglisemik sendrom (HHS)
3. Laktik asidoz
4. Hipoglisemi

Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere 2 grup altında incelenir (33, 34).

a. Makrovasküler komplikasyonlar: Diyabetik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardır.

b. Mikrovasküler komplikasyonlar: Diyabetik nöropati, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopatidir.

2.1.7. Tip 2 Diabetes Mellitusun Önlenmesi Ve Tedavisi:

Tip 2 diyabetli hastaların çoğu iyi kontrol edilmezler. Pek çok klinik çalışma iyi glisemik kontrolün tip 2 diyabetli hastalarda kronik komplikasyonları önlediğini göstermiştir. Tip 2 diyabet tedavisinde köşe taşları; diyet, egzersiz ve yaşam stiline modifikasyonudur. Hastaların % 80'inde insülin direncine obezite eşlik eder. Android tarzdaki abdominal yağlanma tip 2 DM gelişmesindeki bağımsız risk faktörüdür (35).

2.1.7.1. Diyet ve Kilo Kaybı

Tip 1 ve tip 2 diyabetin diyetinin planlamasında uygun beslenmenin sağlanması, total kalenin belirlenmesi, gün içi kalori dağılımının sağlanması ve kaloriye katkıda bulunan diğer gıdaların belirlenmesi gerekir (36). Kalori kısıtlaması kilo kaybını sağlar ve insülin direncini azaltır. Kalori kısıtlanması aynı zamanda kilo kaybından bağımsız, glisemik kontrol sağlar. Ek olarak hepatik glukoz yapımını azaltarak insülinin etkilerinde düzelmeye ortaya çıkar ve insülin sekresyon bozukluğu düzelir (35). Enerji alımının azaltılmasının ve fiziksel aktiviteyi artırılmasının ardından BGT olan kişilerde metabolik parametrelerin düzelmesine yol açmakta ve bu da tip 2 diyabet insidansının azaltılma ihtimalini artırmaktadır (37).

Diyet regülasyonu tip 2 diyabet kontrolünde ilk tedavi seçeneğidir. Açlık plazma glukozu (APG) diyet tedavisini takiben 3-14 günde düşer. Kiloda olan %5' lik bir azalma glisemik kontrolü anlamlı bir şekilde düzeltir. Ancak hastaların yalnız % 15 i diyet tedavisiyle normal açlık plazma glukoz düzeylerine ulaşabilirler. Kalori alımının kısıtlanması dislipidemiye de olumlu etkiler (35, 38).

2.1.7.2. Egzersiz

Tip 2 DM'da, diyetle birlikte egzersiz tedavinin ilk basamağıdır. Tip 2 diyabetik hastalarda egzersizin glisemik kontrolü ve insülin hassasiyetini düzelttiği, açlık ve tokluk hiperglisemisini azalttığı, oral hipoglisemik ajan ve insülin ihtiyacını daha aza indirdiği gösterilmiştir. Bu hastalarda yapılan egzersiz çalışmalarının çoğunda bu etkiler görülmüş ve son egzersiz seansından 48 saat sonrasına kadar devam etmiştir. Obez diyabetik olmayan kişiler dinamik egzersizler ile kısa sürede düzelmiş insülin hassasiyeti ve glukoz toleransı gösterirler (39).

Düzenli fiziksel aktivite, GLUT 4'ün kas hücresi yüzeyine çıkışını artırarak glukozun hücre içine girişini kolaylaştırmaktadır. Bu etkisi ile glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerde bulunmaktadır. Kilo alımının önlenmesi için haftada 3-4 kez, düzenli olarak 45-60 dakika egzersiz yapılması önerilmektedir. Sedanter yaşamı olan kişilerin 6 ay boyunca düzenli olarak egzersiz yapmaları halinde kilo kaybı olmasa bile insülin duyarlılığında artış olduğu rapor edilmiştir (40).

Egzersiz kalori kısıtlanmasıyla birlikte kilo kaybını kolaylaştırır. Özellikle kardiyovasküler risk faktörü olan abdominal yağlanma üzerine etkilidir. Haftada 2 defa 2 ay süreyle egzersiz yapan tip 2 diyabetlilerde abdominal ve viseral vücut yağları azalır. Özellikle yaşlı hastalarda gençlere nazaran insülin sensitivitesinde artma saptanır. Düşük yağlı diyet ve egzersiz lipid profillerine önemli boyutlarda etkilidir. LDL kolesterol (LDL-K) aerobik egzersizde azalırken, HDL kolesterol (HDL-K) artar. Tip 2 diyabetliler ayrıca yaşam tarzlarını düzeltmeli, sigara içmemeli ve aşırı alkol tüketmemelidirler. Diyet ve egzersizin glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda oral hipoglisemik ilaçların kullanımına geçilmelidir (35, 38).

2.1.7.3. İlaç Tedavisi

Diyabetin tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için farmakolojik tedavi zorunludur. Günümüzde mevcut oral antidiyabetik ilaçlar tip 2 DM' nin patofizyolojik bozukluklarının bir veya daha fazlasında etkilidir. Oral antidiyabetik ilaçlar tek başlarına, birbirleriyle veya insülinle kombine olarak oral yoldan kullanılabilir (41, 44).

2.1.7.3.1. Biguanidler

Biguanidler diyabet tedavisinde 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Bunlardan metformin Dünya' nın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye' de de kullanımda bulunan tek biguanid' dir. Guanidlerin glikoz düşürücü potansiyeli ilk olarak ortaçağ döneminde, Galega ilaçlarının (sedefotu veya Fransız leylağı özlerinin) Avrupa' da diyabet tedavisinde kullanıldığı zaman tanımlanmıştır. 1957' de metformin(di metil biguanid) ve fenformin (fenetil biguanid) tip 2 diyabet tedavisinde kullanılacak ajanlar olarak tanıtılmıştır. Bununla birlikte laktik asidozla olan güçlü ilişkisi nedeniyle fenformin 1970' lerde ABD dahil olmak üzere çoğu ülkede kullanımdan kaldırılmıştır (45, 46).

2.1.7.3.1.1. Klinik Farmakoloji

Biguanidler birbirine bağlanmış iki guanidin molekülüdür. Biyoyararlılığı %50-60 kadar olup hızlı bir şekilde ince barsaklardan absorbe edilir (45, 47-49). Sağlam böbrek fonksiyonu güvenli tedavi için zorunludur. Potansiyel tehlike için 2 önemli hücrel mekanizma vardır. İlki, biguanidler hücrel solunumu inhibe ederler, ikincisi anaerobik glikolizi uyararak laktat oluşumunu uyarır. Bu durum kalp yetersizliği ve ileri ateroskleroz gibi özellikle hipoksik koşulların varlığında önem kazanır. Lipofilik membran elemanlarına bağlanma ve karaciğerde birikme, biguanidlerin toksisitesi için önemlidir (45).

2.1.7.3.1.2. Etki Mekanizması

Metforminin kan şekeri düşürücü etkisi yalnızca diyabetiklerde ortaya çıkar, bu yüzden bu ilaçlar antihyperglisemik ilaçlar olarak adlandırılırlar. Bu ilaçların etki mekanizması bugün bile tam anlamıyla açığa kavuşmamış olmakla beraber, multifaktoryel

etki tarzı gösterdikleri ve özellikle insülin direnci bulunan vakalarda tercih edilmeleri gerektiği ileri sürülmüştür. Metforminin esas olarak tip 2 diyabette artmış olan karaciğer glukoz üretimini baskılayarak etki gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glukoz tutulumunu ve insulin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Biguanidler intestinal glukoz emilimini geciktirirler ve dolayısıyla postprandiyal hiperglisemiye engellerler (45, 50).

Metformin kas ve yağ dokusundaki hücrelerde glukoz taşınması üzerine insülin etkisini güçlendirir. Dolayısıyla yeterli ölçüde insulinin bulunması etki göstermesi bakımından önemlidir. İnsülin sinyal transmisyonunun anahtar enzimi olan tirozin kinaz aktivitesi metformin uygulamasından sonra normalleşmektedir. Metformin hücresel düzeyde insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini düzeltir, GLUT4 taşıyıcılarının sayısını ve aktivitesini artırır (45, 46).

Metforminin beta hücreleri üzerine direkt etkisi yoktur. Metformin tedavisinden sonra glikozun uyardığı insülin sekresyonundaki hafif artışın, iyileşen glisemik kontrolün bir sonucu olarak beta hücrelerinde glikoz toksisitesinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Metforminin antihiperglisemik etkisinin bir bölümünün yağ dokusunda FFA salınımındaki azalmaya veya lipid oksidasyonundaki azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Tip 2 diyabette uygulanan diğer farmakolojik tedavilerin aksine metformin tedavisi kilo alımıyla ilişkili değildir. Tutarlı bir şekilde klinik çalışmalarda vücut ağırlığında küçük ama anlamlı bir azalma olduğu veya diğer tedavi şekillerine göre vücut ağırlığında anlamlı derecede daha az kilo alımı olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada metformin tedavisi sırasındaki kilo kaybının büyük oranda yağlı dokudaki azalmaya bağlı olduğu saptanmıştır. Bu durum metforminin yağlı doku ve kaslar üzerindeki farklı etkileriyle açıklanmıştır. Metformin kasta insülin duyarlılığını artırırken insülinin yağlı doku üzerindeki antilipolitik etkisini etkilememektedir. Bu durum Metformin' in vücut ağırlığı üzerindeki tüm etkisi enerji harcamasındaki artıştan ziyade kalori alımındaki azalmaya bağlanmaktadır. Vücut ağırlığındaki bu azalma insülin direncini azalttığından bu durum, metforminin insülin direncini iyileştirdiği bir mekanizmayı temsil ediyor olabilir (45, 46).

2.1.7.3.1.3. Glisemi Kontrolü

Etki mekanizması göz önüne alındığında metformin hemen hemen tüm Tip 2 diyabetiklerin özellikle erken dönemlerinde endikedir. Bu özellikle obez Tip 2 diyabetikler için daha da önemlidir. Ortalama açlık kan şekerini 60-70 mg/dl, ortalama HbA1c düzeyini ise kötü kontrollü diyabet hastalarında %1.5-2 düşürmektedir (45).

2.1.7.3.1.4. Doz Şeması ve Yan Etkiler

Metforminin başlangıç dozu günde 2 kez 500 mg' dır. Yan etkilerini azaltmak için 2 ana öğünde alınması yararlıdır. Dozaj istenen hedefe ulaşana kadar ya da 3000 mg/gün olana kadar her 1-2 haftada bir artırılmalıdır. Maksimal glukoz düşürücü etki hastaların %80-85 'inde 2000 mg/gün dozunda ortaya çıkar. Günlük maksimum dozu 3000 mg' dır. Gastrointestinal yakınmalar (bulantı, kusma, metalik tad ve diyare) olguların %20-30' unda ortaya çıkar. Hastaların %4-5' i metformini tolere edemez. Metforminin B12 vitamini emilimini etkilediği bilinse de klinik önemi yoktur. En önemli yan etkisi laktik asidozudur. Gerçekte bu tehlike abartılmıştır. Olgu sayısı her yıl 100.000 kişi için 3 olarak bildirilmiştir. Deri alerjileri, kan sayımı anormallikleri nadir olarak görülmektedir(45).

2.1.7.3.1.5. Kontrendikasyonları

Tüm hipoksik koşullarda (solunum yetersizliği, koroner yetersizlik, atherosklerotik, iskemik vasküler hastalıklar, anemiler), yaşlılarda ve multimorbid hastalarda kontrendikedir. Alkolizm, karaciğer hastalığı (yağlı karaciğer hariç), kalp yetmezliği, hamilelik, vitamin B12 yetmezliği ve renal fonksiyon bozuklukları da (serum kreatinin değeri erkeklerde>1.5 mg/dl' den, kadınlarda >1.4 mg/dl' den daha fazla ise) kontrendikasyon oluşturur (45).

2.2. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Anlamli alkol kullanımı olmayan (20 g/gün altında) hastalarda, alkole bağıli karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize, klinikopatolojik bir durumu tarif eder (51-54). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) geniş bir yelpaze içinde

tanımlanmaktadır; basit yağlanma, izole portal fibroz (zon 3 hepatoselüler hasar olmadan, yağlanma ile birlikte portal/periportal fibroz) ve steatohepatit. Nonalkolik steatohepatit (NASH) zemininde siroz ve hepatoselüler karsinom gelişebileceği bilinmektedir. Basit yağlanmanın selim seyirli olmasına karşın, NASH (zon 3 nekroinflamasyon ile birlikte yağlanma) siroza ilerlemektedir (55, 56).

1962 yılında Thaler çok az alkol kullanılmasına rağmen alkolik karaciğer hastalığı bulgularını taşıyan bir olguyu yayınlamış, 1979 yılında ise Miller ve arkadaşları alkolik hepatiti taklit eden bulgular gösteren bir olgu serisini bildirmişlerdir (56-58). Konuyu dikkat çeken bu iki çalışmanın ardından, 1980 yılında Ludwig ve arkadaşlarının alkolik hepatit bulgularına benzemesine rağmen alkol kullanmayan kişilerde görülen bir karaciğer hastalığını tanımlayıp buna 'Nonalcoholic steatohepatitis' ismini vermesi karaciğer yağlanması konusuna bugünkü bakışımızın başlangıcını teşkil etmiştir (59, 60).

NAYKH gittikçe daha iyi tanınan bir durumdur. incelenen toplum ve çalışmalara dahil edilen hastaların özelliklerine göre değişik serilerde prevalans % 6-40 arasında bildirilmiştir. Ultrasonografi yada tomografi ile yapılan tarama çalışmalarında bu prevalans % 16-23, kaza sonucu ölenlerin postmortem karaciğer biyopsilerinde steatoza rastlama sıklığı %20, NASH sıklığı % 3'tür. Tip 2 diyabet ve obezitesi olup transaminazları yüksek hastalarda prevalans % 18-36 olarak bildirilmiştir (61).

NAYKH, son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilir. Patolojik görüntü, alkolle indüklenen karaciğer hasarına benzer fakat aşırı alkol kullanmayanlarda görülür (59). Bu hastalığı ifade etmek için çeşitli terimler kullanılmıştır: Yağlı karaciğer hepatiti, nonalkolik Laennec hastalığı, diyabet hepatiti, alkol benzeri karaciğer hastalığı, nonalkolik steatohepatit. NAYKH giderek daha çok tercih edilen isim haline gelmektedir. Bu terim basit steatozdan steatohepatite, ileri fibroza ve siroza kadar geniş bir karaciğer hastalığı spektrumuna karşılık gelmektedir. Steatohepatit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı içinde sadece bir evredir. NAYKH'nın klinik önemi, genel popülasyonda sık görülmesinden, siroza ve karaciğer yetmezliğine ilerleme ihtimalinden kaynaklanmaktadır. NAYKH, sekonder sebeplere bağlı steatozdan (hepatitle birlikte veya tek başına) ayırt edilmelidir, çünkü bu durumların patogenezi ve prognozları birbirinden oldukça farklıdır (59).

2.2.1. Yağlı karaciğer hastalığının nedenleri

NAYKH birçok klinik durum ve/veya hastalıklarla ilişkili olabilir. Bu nedenle hastalığı birincil (primer) ve ikincil (sekonder) olarak ikiye ayırmak mümkündür (Tablo 3) (62, 63).

Tablo 3: NAYKH nedenleri

BİRİNCİL	İKİNCİL	
İnsülin direnci sendromu ile birlikte olan durumlar Diabetes mellitus tip II Şişmanlık Hiperlipidemi Metabolik sendrom Leptin eksikliği veya direnci(lipodistrofiler, ailesel sendromlar,insülin reseptör mutasyonları)	İlaçlar Steroidler Sentetik östrojen Aspirin Amiodaron Perheksilin Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, diltiazem) Tetrasiklin Tamoksifen Methotreksat Bleomisin L-asparaginaz Warfarin Klorokin Antiviral ilaçlar Valproik asit Kokain alışkanlığı Genetik Abeta-hipobetalipoproteinemi Ailesel hipobetalipoproteinemi Cerrahi nedenler Aşırı ince barsak rezeksiyon Gastropleksi Jejunuileal by-pass Biliopankreatik diversiyon	Metabolik hastalık Wilson hastalığı Tip I Glikojen depo hastalığı Galaktozemi Tirozinemi Fruktoz intoleransı Sistinüri Sandhoff hastalığı Sistemik hastalık Kaşeksi Isı çarpması İnflamatuvar barsak hast. Weber-Christian hast. Kistik fibrozis HBV,HCV Besinsel TPN Protein kalori malnütr. Schwachman sendromu Açlık, bulimia Çöliak hastalığı Diğer Alkolik yağlı karaciğer hastalığı Hepatik iskemi İnce barsak divertikülozisi ve bakteriyel aşırı çoğalma Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Hızlı kilo verme Demir depolama bozuklukları Çevresel toksinler (fosfor,organik çözücüler,dimethylformamide,toksik yağ sendromu,mantarlar) Bacillus cereus toksini

Obezite, NASH ile birlikteliği en sık bildirilen durumdur. NASH' lı vakaların %40 100' ünde obezite, obez vakaların % 9-26'sında NASH saptanmıştır. NHANES III' te şişman kadınların % 30' unda NAYKH bulunmuştur. Wanless ve Lentz NASH' ın sıklığını % 2.7, obezlerde % 18.5 olarak açıklamışlardır.

Obezite; diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili bir risk faktörüdür (62, 63). Vücut yağı dağılımı da hepatik steatoz gelişmesi için önemlidir. Bel-kalça oranı ile yağlanma derecesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Karın içi veya visseral yağ, yağlı karaciğer için belirteçtir (64).

İtalya' daki bir çalışmada şişmanlığın steatoz için alkol alımından daha büyük bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çünkü steatoz görülmesi içki içmeyen şişman hastalarda içki içen şişman olmayan hastalardan 1.6 kat daha fazladır. USG verilerine göre alkol kullanan şişmanlarda NAYKH % 95 iken şişman olmayanlarda % 46' dır (65).

NASH'lı vakaların % 20-70'inde tip 2 DM ve BGT tarif edilmiştir. Tip 2 DM öyküsü NASH sıklığında 2-6 kat artma ile birlikte. DM, NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi için güçlü bağımsız bir göstergedir(63,64).

Yayınlanmış serilerde AOS ile hiperlipidemi birlikteliği %20-81 oranında tespit edilmiştir. Serum trigliserid ve/veya total kolesterol yükseklikleri görülse de sadece trigliserid yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Hiperlipidemili hastalarda NAYKH normal popülasyona göre 5-6 kat artmıştır (64, 66).

2.2.2. Epidemiyoloji

Vakaların çoğu asemptomatik olduğundan gerçek prevalans bilinmemektedir. NAYKH 50-60 yaşlarında ve bayan hastalarda daha sık görülür. Obezite, tip 2 DM ve hiperlipidemi prevalansları sırasıyla % 30-100, % 10-75, % 20-95 arasında değişmektedir. Günümüzde NAYKH lipid ve glukoz metabolizmalarında anormallik bulunmayan normal kilolu erkek hastaları ve çocukları içine alan geniş spektrumlu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (67, 71).

NAYKH, obez olmayan hastalarda görülebilse de olguların çoğu obez ve tip 2 diyabetiklerdir. Bu hastaların çoğunda NAYKH gelişir, fakat NAYKH gelişen olguların yaklaşık % 10-15'i gerçek NASH'dir. NASH olgularının % 20- 30'unda ilerleyici fibrozis ve siroz gelişmektedir. Toplumun yaklaşık % 20'sinde NAYKH, % 2-3'ünde NASH görülmektedir (69- 74).

NAYKH, kan verenlerde anormal karaciğer enzim sonuçlarını çok sayıda vakada açıklar. Karaciğer hastalığının diğer sebepleri dışlandıktan sonra aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik yükselme vakalarının % 90'ının sebebidir (75). NAYKH, ABD'deki erişkinlerde anormal karaciğer testi sonuçlarının en sık nedenidir (76).

2.2.3. Patogenez

1998'de Day tarafından ortaya atılan iki darbeli nonalkolik steatohepatit modeli halen patogenezde en çok kabul edilen modeli oluşturur (77). Son zamanlarda hangi faktörlerin rol oynadığı net olarak ifade edilmemiş olsa da 'three/four hit' ile de siroz ve hepatosellüler kanserin geliştiği ileri sürülmektedir (78). İlk önce karaciğerde hepatositlerde yağlanma oluşur ve yağlı hepatositler hasar yapabilecek diğer etkenlere karşı duyarlı hale gelir. Yağlanma en yaygın 3. zonda olmak üzere makrovezikülerdir, hastalığın şiddetli formlarında steatozis diffüz de olabilir (53, 79). Sonrasında ikinci vuruş gerçekleşir ve hepatosit hasarı, inflamasyon sonunda da karaciğerde fibroz gelişir (51, 52, 54, 80). NASH teşhisini koymak için gerekli unsur inflamasyon varlığıdır. Sentrlobüler yerleşimlidir. Portal ve periportal inflamasyon yoktur. Ciddi portal inflamasyon varlığı alternatif tanıları düşündürmelidir (79).

2.2.3.1. İlk Vurus: Yağlanma

Yapılan çalışmalarda yağlanmanın derecesi steatohepatit, fibroz ve siroza ilerleme riski ile kuvvetli ilişkili bulunması, yağlanmanın masum bir olay olmadığını, NAYKH sürecinde ilk basamak olduğunu düşündürmektedir (51). Normalde karaciğerdeki lipidlerin % 15'ini oluşturan trigliseridler yağlanma ile beraber % 50'ye çıkar. Kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipidlerdeki artış daha geri plandadır (54). Karaciğerdeki bu yağ birikimini dört esas süreçten herhangi birindeki bozukluğa bağlamak mümkündür.

1. Karaciğere gelen yağ asid miktarındaki artış; obezite, açlık
2. Karaciğerde yağ asid sentezinin artışı; aşırı karbonhidrat alımı (diyetle veya total parenteral beslenme)
3. Yağ asidlerinin β oksidasyonunun azalması; karnitin eksikliği, mitokondriyal disfonksiyonu
4. VLDL sentezinin veya salınımının bozulması; apoprotein sentezinde bozukluk, protein malnütrisyonu (52, 54, 79).

Normal koşullar altında memeliler ATP üretmek için karbonhidratları kullanırlar. ihtiyaç fazlası olan karbonhidratlar yağ asitlerine dönüştürüldükten sonra triaçilgliserol şeklinde yağ dokusunda depolanırlar. Uzamış aşırı enerji tüketimi veya bozulmuş yağ asid metabolizması varlığında karaciğerde de önemli miktarda yağ depolanabilir. Bunun sonucu olarak, karaciğer parankim hücrelerinde yağlı değişimler oluşur (51, 52).

Açlıkta veya glikoz kullanılmadığında yağ dokusunda bulunan triaçilgliseroller serbest yağ asitlerine yıkılırlar ve seruma geçerek karaciğere ulaşır. Burada enerji için kullanılmak üzere keton cisimlerine dönüştürülür. Karaciğer hücresinde, diyetle alınan veya yağ dokusundan hidrolize olan ve karaciğere ulaşan serbest yağ asitleri ile birlikte de-nova sentezlenen serbest yağ asitlerinin fazlalığı yağlanmaya neden olur. Hepatositlerin yağ metabolizmasında önemli rolleri bulunmaktadır. Yağ asitleri, hepatositte mitokondriyumlarda ve ekstra-mitokondriyal sistemlerle okside olur (51,52). Uzun zincirli ve orta zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu mitokondriyal β oksidasyonu ile olmaktadır. Çok uzun zincirli yağ asitleri ise peroksizomlarda β oksidasyona uğrarlar. Bazı uzun zincirli ve çok uzun zincirli yağ asitleri mikrozomal sitokrom P450 4A ile yıkılırlar. Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu azalması ve lipid metaboizmasında bozulma karaciğer yağlanmasına neden olur. Peroksizom-proliferatör-aktif-reseptör α (PPAR α) karaciğerde mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunu düzenler. Bu aşamadaki herhangi bir defekt, enerji metabolizmasını etkileyerek yağlanmanın derecesini belirlemektedir. Yağ hücrelerinde lipolizi aktifleyerek karaciğere gelen serbest yağ asitlerini artırırken, hepatositte serbest yağ asitleri sentezini uyarmakta aynı zamanda hepatositlerde yağ asidi oksidasyonunu da inhibe etmektedir (51). Böylece karaciğer hücresi içinde serbest yağ asitlerinin yoğunluğu artar ve hücre içinde trigliserid şeklinde depolanır (51, 52, 54, 79).

2.2.3.2. İkinci vuruş: Sitokinler ve NAYKH

Basit yağlanmadan steatohepatite geçişte veya hepatositlerde biriken serbest yağ asitleri mitokondri, mikrozom veya peroksizomlarda okside olurlar. Serbest yağ asitleri lipid peroksidasyonunu katalize eden sitokrom P 4502E1 (CYP2E2)'nin da up regülasyonunu sağlar (81, 82). CYP 2E1'in artmış ekspresyonu süperhidroksit, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin üretiminden sorumludur (54, 79). NASH gelişiminde lipid peroksidasyonuna aracılık eden reaktif oksijen radikalleri önemli rol oynamaktadır. Plazma ve intrasellüler membranların peroksidasyonu, doğrudan hücre nekrozuna ve/veya apopitozuna ve

megamitokondriye neden olarak hücre ölümüne yol açmaktadır. Lipid peroksidasyonunu son ürünlerinden olan 4-hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehit (MDA) karaciğer proteinlerine kovalan bağlanarak hasar yapıcı immun yanıtı başlatır. Aynı zamanda hepatik stallet hücreleri de ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezini uyarır ve fibroz gelişir (51, 52). Bu arada nötrofil kemotaksisinin uyarılması hücre infiltrasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonu derecesi ile yağlanma derecesi arasında ilişki bulunmaktadır.

NASH patogenezinde serbest yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunun artışı önemlidir (51, 52).

Herhangi sebepten dolayı örneğin portal endotoksemi gibi tümör nekrotizan faktör α (TNF α) artışı da mitokondriyal serbest oksijen radikalleri üzerinden patogenezde rol oynar (51). TNF α oksidatif stres veya endotoksin gibi bir uyarı sonrasında makrofajlar tarafından üretilir. Endotel hücrelerini uyararak çeşitli adezyon moleküllerinin salınmasını sağlar. Doku içine lökosit göçünü kolaylaştırır. Hasarlı dokuya göç eden lökositleri uyararak onların yeni sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri salgılamalarına neden olarak akut faz yanıtının alevlenmesini sağlar. Hücre apoptozunu da tetiklemektedir (52). NAYKH'ndaki inflamasyon ve fibrozis artışı TNF α düzeyi artışı ile paralellik gösterir (51).

Oksidatif stresi arttıran faktörlerden biri de hepatositlerde demir birikimidir. Serbest yağ asitlerinin peroksizomal β oksidasyonu ile hidrojen peroksid açığa çıkar. Eğer ortamda demir var ise hidrojen radikalleri oluşur (51, 52). Aşırı reaktif oksijen bileşiklerinin açığa çıkması, hücre membranında lipid peroksidasyonunu tetikleyerek TNF α ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Sitokinler aracılığıyla olan nötrofil kemotaksisini, hücre apoptozisi ve fibrozis izler. Obezitede kupffer hücre fonksiyonlarında çeşitli bozukluklar tarif edilmiştir. Kupffer hücreleri normalde; interferon γ , TNF α , interlökin 10, interlökin 12, prostaglandin E2, süperoksit, hidrojen peroksit gibi TNF α aktivitesini düzenleyen sitokinleri sekrete ederler. IFN γ ve IL 6 proinflamatuvar, IL 10 antiinflamatuvar sitokindir (51).

2.2.4. Obezite, insülin direnci ve NAYKH

Oksidatif stres, TNF α ve stresli durumlarda artan ATP ihtiyacı, karaciğeri olası hasarlara karşı duyarlı hale getirir. Son çalışmalar, NAYKH olan hastaların hepsinde insülin direnci olduğunun söylenebileceğini göstermektedir. Bu çalışmalar NAYKH veya NASH'ın

metabolik sendrom veya insülin direncinin karaciğer bulgusu olarak ortaya çıktığını düşündürür (51).

Obezite, insülin direnci ve NAYKH gelişimindeki ilişki, yağ dokusundan zengin serbest yağ asitlerinin salınmasının artmasıyla açıklanabilir (51, 79). İnsülin normalde yağlı dokuda lipoliz yapar, insüline duyarlı kişilerde açlıkta serbest yağ asitleri salınırken yemek sonrası depolanır. Bu durum insülin direncinde bozulmuştur ve yemek sonrasında da serbest yağ asit salınımı devam eder. Aynı zamanda yağ dokusundaki depolar arttığında serumda da serbest yağ asidi artar (51).

Obez kişilerde ani kilo kaybı veya insülin direnci ile lipolizin artması NAYKH gelişme riskini arttırmaktadır (51). Çalışmaların çoğu santral obezitenin NAYKH gelişiminde periferik obeziteden daha fazla risk faktörü olduğunu göstermiştir. Visseral yağlar periferik yağlardan daha fazla lipolize olurlar. Santral yağ dokusundan serbestleşen yağ asitleri portal ven ile karaciğere gider (51, 79). Obezlerde yağ dokusundaki TNF α mRNA ekspresyonu ve serum TNF α düzeylerindeki artış vücut kitle oranı ile ilişkilidir (51). Hepatosit veya yağ hücresinde inhibitör kappa kinaz beta (IKK β)'nın TNF α ile aktivasyonu, normalde insülin reseptörüne bağlanmayı sağlayan insülin reseptör substrat 1 ve 2'nin tirozin fosforilasyonunu azaltır. Böylece insülinin yağ dokusundaki antilipolitik etkisi bozulur ve serbest yağ asitleri artar (51, 52). Karaciğerde TNF α 'nın artışı, solunum zincirinde elektron akışını bozacak mitokondriyal serbest yağ asidi oksidasyonu sırasında oksidatif stresin artmasına ve ATP miktarında azalmaya neden olur. NASH'te IKK- β 'in aktivasyonu, serbest yağ asitlerinin neden olduğu oksidatif stres, karaciğerde TNF α ekspresyonuna katkıda bulunur ve insülin direncinin artmasına neden olur (51, 52). Özellikle santral obezitenin varlığında yağ dokusunda serbest yağ asidi salınımı artmaktadır. TNF α ekspresyonunun artışı, yağ dokusunda IKK- β aracılığı ile insülin direncine neden olurken, lipolizi de arttırmaktadır. Bu dönemde, serbest yağ asitleri hala insüline duyarlı karaciğerde esterifiye olarak depolanır (ilk vuruş). Yağlanmanın şiddetinin artması ile lipotoksisite gelişir, bu durum karaciğerde insülin direncinin oluşmasını sağlar. Gelen serbest yağ asitleri, mitokondriye giderek PPAR- γ aktivasyonu sonucu up regüle olan gen ürünleri enzimler ile okside olur. Sonuç olarak oksidatif stres artar. Yağlanma varlığında oksidatif stresin oluşması lipid peroksidasyonuna neden olur. Zaman içinde artan serbest oksijen radikalleri, TNF α ekspresyonu ve inflamasyona bağlı hepatit gelişir (51).

2.2.5. Klinik ve laboratuvar bulgular

Hastaların % 45-100'ü asemptomatiktir. Bazı hasta gruplarında ve özellikle çocuklarda sağ üst kadranda ağrı, dolgunluk, karında rahatsızlık hissi, yorgunluk ve halsizlik olabilir (55, 67, 83). Hastalık genelde hasta başka nedenlerden dolayı tetkik edilirken saptanır. Hepatomegali % 12-75 oranında görülür (83). Ciddi karaciğer hasarı olan az bir grup hastada kaşıntı, anoreksi ve bulantı olabilir. Asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati dekompanse sirozu düşündürür. Sarılık geç evrede olur ve ilerlemiş karaciğer yetmezliğini gösterir (56). ALT ve AST yüksekliği; 2-5 kattır, bazı vakalarda 10-15 kat yüksek bildirilmiştir (67, 83).

AST/ALT oranı <1; NAYKH'da % 65-90 görülür. AST/ALT oranı >1; ilerlemiş NASH vakalarında görülebilir, fakat sirozda bile AST/ALT oranı asla 2'yi geçmez. AST/ALT >2 olması alkolik karaciğer hastalığını destekler (67, 83). ALP ve GGT; % 50 oranında 2-5 kat artmıştır. Serum bilirubin ve albumin seviyeleri nadiren anormaldir. Diyabetik kişilerde izole hipoalbuminemi olabilir ve diyabetik nefropatiye bağlıdır (56, 83). PT uzaması ilerlememiş hastalıkta beklenmez, bir çalışmada artmış bulunmuştur (72). ANA pozitifliği, hastaların azında düşük titrelerde bildirilmiştir (84).

2.2.6. Görüntüleme

Ultrasonografi: Karaciğerde diffüz yağlı değişikliklerin 4 sonografik bulgusu vardır (56): Ekojenitede diffüz artış, böbrekle karşılaştırıldığında artmış karaciğer ekojenitesi, vasküler yapılarda silinme, arka segmentlerde zayıflamış atenuasyon. Yağlı infiltrasyonda gradeleme görünüm derecesine göre 3'e ayrılır.

Grade 1 (Hafif derecedeki vakalar): Hepatik ekojenitede minimal diffüz bir artış vardır. İntrahepatik damar sınırları ve diyafragma net bir şekilde izlenir.

Grade 2 (Orta derecedeki vakalar): Hepatik ekojenitede orta derecede diffüz bir artış vardır. İntrahepatik damarların ve diyafragmanın görünümleri hafif derecede bozulmuştur.

Grade 3 (Şiddetli derecedeki vakalar): Hepatik ekojenite belirgin derecede artmıştır. Karaciğer sağ lob posterior segmenti, intrahepatik damarlar ve diyafragma ya hiç görülmez ya da net olamayan bir şekilde görülebilir (97).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Kontrastsız BT hepatik steatozu tespit etmede en doğru BT tekniği olmuştur. Kontrastlı BT, yağlı karaciğer için daha düşük duyarlılığa sahiptir (56, 85).

Manyetik rezonans incelenmesi (MRI): Proton manyetik rezonans spektroskopisi (PMRS), karaciğer yağ miktarını hesaplamada güvenilirdir. MRI incelemesinde hepatik trigliserid içeriği hesaplanmış ve karaciğer biyopsisiyle uyumlu bulunmuştur (68).

2.2.7. Tanı

Aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik yükselme, yağlı karaciğere ait radyolojik bulguları ve açıklanamayan inatçı hepatomegalisi olan kişilerde NAYKH tanısından şüphelenilir (86).

NAYKH tanısı koyabilmek için karaciğer hastalığının sebebinin aşırı alkol tüketimi olmadığını ortaya koymak gerekir. Kadınlarda günde 20 g, erkeklerde günde 30 g kadar düşük dozlar alkolle indüklenen karaciğer hastalığı oluşturmak için yeterli olabilir. Diğer sebepler de (virusler, otoimmün cevaplar, metabolik veya kalıtsal faktörler, ilaçlar veya toksinler) dışlanmalıdır. Serolojik testlerin ne dereceye kadar yapılacağına hastaya göre karar verilmelidir. Klinik olarak NAYKH'nın şiddetinin ortaya konulması için karaciğer biyopsisine ihtiyaç vardır. Obezite, diyabet, hiperlipidemi, 45 yaş üzerinde olmak ve ALT/AST oranının 1'in üzerinde olması hastalığın progresyonu için risk faktörleri olduğu bilinmektedir (54, 80). Biyopsi her hastaya olmasa bile bu riski taşıyan hastalara yapılabilir (54).

2.2.8. Tedavi

NAYKH, son dönem karaciğer hastalığına ilerleyerek portal hipertansiyon ve karaciğer yetersizliği yapabilir. Bazı hastalarda ise selim bir seyir gösterir ve steatoz yıllarca stabil kalır, bazılarında hiç ilerlemez. Dolayısıyla medikal tedavinin kararı hastalığın ilerlemesini durdurmayı amaçlamalı ve ileri karaciğer hastalığı gelişme riski olan hastaları kapsamalıdır. NAYKH'nda doğal seyir bilinmediğinden ve hastalık için risk faktörleri tam tanımlanamadığından dolayı tedavi kararı klinisyene bağlıdır. Patogenezi de tam aydınlatılmadığı için tedavisi empiriktir. Genelde eşlik eden hastalıkları kontrol etmek ve hepatotoksik ajanlardan kaçınma esasına dayanır (56, 67, 87, 89).

1. Eşlik Eden Durumların Tedavisi: Klinik ve epidemiyolojik bilgiler, obezite ve tip 2 diyabetin major birlikte görülen hastalıklar ve hastalık sürecine zemin hazırlayan durumlar olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla bunların önlenmesi ve uygun tedavileri de iyileşmeye veya hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcıdır (56, 89). Kilo kaybı eğer yavaş ve aşamalı ise histopatolojide düzelme sağlanabilir. Karaciğer histolojisini normale döndürmek için gerekli kilo kaybı derecesi tanımlanmamıştır. Yüksek derece yağlı infiltrasyonu olan hastalarda hızlı kilo kaybı ve belirgin yağ azalması portal inflamasyon ve fibrozisi artırır (67). Benzer olarak uzun süren açlık da perisellüler ve portal fibrozis, safra stazı ve fokal nekroz yapabilir. Bu paradoksal etki, yağ mobilizasyonuna sekonder artmış serbest yağ asidi seviyelerine bağlı olabilir.

Aşamalı kilo kaybı ortalama 0.45-0.9 kg/hafta olmalı ve toplamda ilk başta normalin % 30 üstünde olanlar için % 10 kilo kaybı hedeflenmelidir (89, 90). Tip 2 diyabetli ve/veya obez hastalar diyet ve egzersiz programına alınmalıdır. Diyabetiklerde HbA1c mutlaka <7 olmalıdır. Hiperlipidemi kontrol altına alınmalıdır. Klofibrat, gemfibrozil ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kullanılmıştır. Amaç trigliserid içindeki yağ oranının azaltmaktır. Antihiperlipidemiklerle az sayıda çalışma vardır. Çalışmalarda kişi sayısı, takip ve biyopsi kontrolleri yetersizdir. Klofibrat çalışmalarda başarılı bulunmazken, gemfibrozil ve HMG CoA redüktaz inhibitörleri ile olumlu sonuçlar alınmıştır (91-94). Obezite için gastrik ve intestinal by-pass cerrahisi ciddi yan etkileri nedeniyle önerilmez (72, 89). İnsülin direncini düzeltmek için biguanidler ve tiazolidinedionlar kullanılabilir (56). Metforminin mekanizması tam bilinmemekle beraber serum aminotransferazlarda düzelme yaptığı gösterilmiştir, fakat histolojik çalışmalar azdır (88, 98). Tiazolidinedionlar, PPAR γ reseptörüne etki ederek insülin duyarlılığını artırır. Biyokimyasal ve histolojik iyileşme görülmüştür (89, 90).

2. Hepatosit koruyucu ajanlar: NAYKH'nda bazı ajanlar kullanılmış ve olumlu bulunmalarından dolayı hepatik koruyucu etkileri olduğuna inanılmıştır. Bunlar ursodeoksikolik asid (UDCA), N-asetilsistein, betain, vitamin E, vitamin C, lesitin, beta-karoten ve selenyumdur (89). UDCA, hepatotoksik endojen safra asitlerini hepatotoksik olmayanlarla değiştirir, ayrıca membran koruyucu, sitoprotektif ve immünolojik etkileri de vardır. NASH olan hastalarda UDCA tedavisi ile serum aminotransferaz, alkalen fosfataz, GGT seviyelerinin düzeldiği, hepatik steatozun gerilediği gösterilmiş fakat inflamasyon ve

fibroziste düzelme olmamıştır (95). Betain, S-adenosin metiyonin seviyelerini arttırarak etanole bağılı trigliserid depolanmasını engeller. N-asetilsistein hepatositlerde glutatyon seviyelerini arttırarak oksidatif stresi önler. NASH'li hastalarda serum aminotransferaz ve GGT seviyelerinde önemli oranda düşme olmuştur (96). Vitamin E membran lipid peroksidasyonunu engelleyen ve sitokinleri baskılayan güçlü bir antioksidandır. ALT seviyeleri yüksek obez hastalarda, ALT seviyeleri normal olanlar ile karşılaştırıldığında serum alfa-tokoferol (vitamin E), askorbik asit ve beta karoten (vitamin A) seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (99). TNF- α üretiminin veya aktivitesinin engellenmesi ile NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi gelişiminin önlenebileceği düşünülmektedir.

Anti TNF- α etkisi olan pentoksifilin akut alkolik hepatitte yararlı olduğu görülmüştür (100-102).

3. Karaciğer Transplantasyonu: NASH karaciğer transplantasyonu gereken siroza ilerleyebilir. NASH transplantasyon sonrası sıklıkla tekrar eder. Karaciğer transplantasyonu, NASH oluşumuna neden olan metabolizma bozukluğunu düzeltmediği için bu hastalarda kilo verme, hipergliseminin ve hiperlipideminin düzeltilmesi çok önemlidir (89).

2.3. Omentin

Matür omentin, 295 aminoasitten oluşan, N-terminalinde oligosakkarit bağılı, sekretuar bir glikoproteindir. Temel yapısal ünitesi, 40 kD' lik polipeptidlerin disülfid bağı ile bağlandığı, 120 kD bir homotrimerdir. Rekombinant omentin, Cys-31 ve Cys-48 arası disülfid bağı ve Asn-163 N- glikozile edilmiş bir trimerdir. Omentin, insan omental yağ dokusunda fazla, azalan yoğunlukla ince bağırsak, akciğer, kalpte, kas ve böbrekte gösterilmiştir. Ayrıca, enterosit fırçamsı hücrelerinde bulunan intestinal laktoferin reseptörleri ile özdeş olduğu bilinmektedir (18).

Omentin, galaktofuranozu tanıyan yeni tip bir lektindir. Böylece, hastalardaki bakteri özellikli komponentlerin tanınmasında önemli bir rol oynamaktadır (18).

Viseral obezite, insülin direnci, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde, subkutan obeziteden çok daha etkilidir. Viseral yağ birikimi, kas ve yağ dokusunda trigliserid birikimi ile ilişkilidir. Visseral yağ dokusundan açığa çıkan omentin, glikoz metabolizmasında

insülin etkinliğini artırmaktadır. Omentin, omental adipositlerde olduğu kadar subkutan adipositlerde de insülin ile uyarılmış glikoz transportunu artırmaktadır (16).

Omentin, parakrin etki ile insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Böylece, visseral ve subkutan yağ depoları arasındaki vücut yağ dağılımını modüle etmektedir. Diğer taraftan, omentin, kan dolaşımı ile kas, karaciğer ve subkutan yağ dokusu gibi uzak mesafelerde de insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Bu şekilde, omentin besin depolanması ve kullanılmasında daha önemli bir rol oynamaktadır (17).

Aşırı kilolu ve obezlerde, plazma omentin düzeyleri zayıf bireylerden düşüktür. Plazma omentin düzeyleri bel çevresi, BKİ ve HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen insülin direnci ile ters, plazma adiponektin ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile doğru orantılı bulunmuştur (18). Obezitede, omentin gen ekspresyonu azalmıştır. Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, omentin düzeyleri obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve ko-morbiditelerde belirteç olarak kullanılabilir (18).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji ve Gastroenteroloji Polikliniklerine başvuran, tip 2 DM ile beraber hepatosteatozu olan, sadece diyet veya diyetle beraber metformin tedavisi endikasyonlarına uygun toplam 27 kadın, 27 erkek olmak üzere toplam 54 hasta yazılı ve sözlü onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Harran Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Hastalar yaş, beden kitle indeksi (BKI) ve cinsiyet açısından benzer iki gruba randomize edildi. Randomizasyon sonucunda 12 kadın ve 13 erkek hastadan oluşan toplam 25 kişilik birinci gruba (Grup 1) 3 ay boyunca diyet tedavisi verildi. Onbeş kadın ve 14 erkek hastayı içeren toplam 29 hastadan oluşan ikinci gruba (Grup 2) ise metformin+diyet 3 ay verildi.

Gebelik, HbA1c \geq 8, insülin ya da insülin sekretogogu başlanması gereken hastalar, metformin başlanması için kontrendikasyon (Diyabetik ketoasidoz da dahil olmak üzere akut veya kronik metabolik asidoz, böbrek fonksiyon yetersizliği (kreatinin $>$ 1.2 mg/dL), karaciğer yetmezliği, ilaç tedavisi gerektiren konjestif kalp yetmezliği, kronik karaciğer hastalıkları, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü, akut veya kronik alkolizm, hipoksemi, şok veya solunum yetmezliği gibi laktik asidoz yaratabilecek durumlarda, önceden laktik asidoz görülen kimselerde, ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyeti olanlar) bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma başlangıcında tüm hastaların başvuru anında ayrıntılı öykü, fizik muayene ile demografik bilgiler alındı. Hastalarda Endokrinoloji ve Gastroenteroloji poliklinikleri tarafından düzenli olarak değerlendirilen metabolik (açlık glukoz, insülin, lipid profili), biyokimyasal (üre, kreatinin, AST, ALT, TSH, ALP, GGT), kan sayımı, HbA1c ve radyolojik (hepatobiliyer ultrasonografisi) ve klinik (boy, kilo, bel ve kalça çevresi, vücut yağ oranı) parametrelerinin ölçümü yapıldı. Tip 2 DM tanısı ADA 2012 kriterlerine, steatoz tanısı hepatobiliyer USG bulgularına göre konuldu.

Her hastadan 7'şer cc venöz kan örneği alınıp biyokimya tüpüne konuldu. Venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve serum örnekleri özel kutulara konularak çalışma zamanına kadar -80 °C'de derhal saklandı.

Daha sonra hastalara birinci gruba diyet, ikinci gruba da metformin oral 2x1000 mg tb verildi. Hastaların tedavi ve takibe uyumunu arttırmak için her kontrolde ilaçları yeniden gözden geçirilip dozları ve kullanım şekilleri hatırlatıldı ve yan etkiler açısından değerlendirmeler yapıldı. Hastaların ilaçları 3 ay boyunca aralıksız kullanmaları sağlandı. Üçüncü ayın sonunda hastalar yeniden çağrılıp gece en az 8 saatlik açlığı takiben venöz kan örneği alınıp tedavi öncesi bakılan parametrelere tekrar bakıldı ve birer venöz kan örnekleri de 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı ve serum örnekleri çalışma zamanına kadar -80 °C'de derhal saklandı.

3.2.Yöntem ve Ölçümler

Hastaların omentin düzeyleri Biovendor marka Human Omentin ELISA (Cat. No.: RD191100200R) ölçüm kiti ile ölçülmüştür. Sonuçlar kalite kontrol serumları ve kontrollere göre oluşturulmuş kalibrasyon eğrisine göre hesaplanmıştır. Omentin düzeyleri ng/mL olarak ifade edilmiştir

Glukoz, Üre, Kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, Trigliserit (TG), Total Kolesterol, HDL-Kolesterol (HDL-K), LDL-Kolesterol (LDL-K), TSH, HbA1c gibi diğer biyokimyasal parametreler Roche marka ticari ölçüm kitler ile yine Roche Cobas Integra 800 otoanalizör cihazında ölçülmüştür.

Vücut yağ oranı ölçümü, Omron BF 510 (Kyoto, Japan) dijital vücut analiz cihazı kullanılarak biyoimpedans (BIA) metodu ile ölçüldü.

3.2.1.İnsülin Direncinin Hesaplanması

HOMA-IR, olguların insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanıldı. HOMA-IR: [Açlık serum glukozu (mg/dL) x açlık serum insülin (µIU/mL)] / 405 formülü ile hesaplandı.

3.2.2. İstatistik

Bütün istatistiksel analizler için SPSS 20,0 (Illniosis, Chigago, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için One Sample Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verildi. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi uygulandı. Parametrik sayısal verilerin analizi için Independent Sample T test, non-parametrik dağılım gösterenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Grupların tedavi öncesi ve sonrası kilo ve omentin düzeylerinin değişiminin diğer parametrelerle ilişkisi için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon analizinde r (Pearson korelasyon katsayısı) değeri 0,000-0,49 aralığı zayıf ilişki, 0,50-0,69 aralığı orta ilişki, $\geq 0,70$ olanlar güçlü ilişki olarak kabul edildi. Tüm sonuçlar için iki yönlü p değerinin < 0.05 ' in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan hepatosteatozu olan 54 tip 2 diyabetli hasta değerlendirmeye alındı. Diyet grubunda (Grup 1) (n=25) hastaların yaş ortalaması $38,36 \pm 10,14$, Metformin + Diyet grubunda (Grup 2) (n=29) hastaların yaş ortalaması $39,53 \pm 10,58$ idi. Başlangıç BKİ değerleri grup 1'de $33,08 \pm 4,86$ grup 2'de $34,19 \pm 5,73$ idi. Cinsiyet olarak grup 1'de 13 erkek (%52) ve 12 kadın (%48), grup 2'de 14 erkek (%48) ve 15 kadın (%52) hasta vardı.

Çalışmaya alınan iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, BKİ, bel ve kalça çevresi, vücut yağ oranı (%), glukoz, kreatinin, GGT, ALP, trigliserit, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, Total-Kolesterol, HbA1c, hemoglobin, TSH, HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grubun tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Grupların tedavi öncesi demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	Diyet (grup 1) N=26	Diyet + metformin (grup 2) N=30	P değeri
Yaş (yıl)	38,36±10,14	39,53±10,58	0,683 ^a
Cinsiyet (K/E)	12/13	15/14	AD
Vücut Ağırlığı (kg)	86,86±11,55	90,94±15,82	0,291 ^a
BKI (kg/m ²)	33,08±4,86	34,19±5,73	0,448 ^a
Bel çevresi (cm)	107,48±9,34	106,72±10,63	0,784 ^a
Kalça çevresi (cm)	111,80±10,25	112,89±12,39	0,727 ^a
Vücut yağ oranı (%)	38,36±10,14	39,53±10,58	0,683 ^a
Glukoz (mg/dL)	132,48±35,93	140,24±42,12	0,358 ^b
Kreatinin (mg/dL)	0,74±0,12	0,76±0,22	0,568 ^a
AST (U/L)	28,40±25,18	32,34±21,34	0,027 ^b
ALT (U/L)	34,84±34,13	45,68±38,25	0,046 ^b
ALP (U/L)	84,80±31,46	85,13±29,61	0,968 ^a
GGT (U/L)	46,04±70,44	47,06±28,74	0,083 ^b
Total Kolesterol (mg/dL)	217,04±43,97	198,68±39,81	0,114 ^a
LDL-Kolesterol (mg/dL)	132,44±40,41	114,37±32,89	0,076 ^a
HDL-Kolesterol (mg/dL)	41,64±9,12	43,44±10,65	0,510 ^a
Trigliserit (mg/dL)	211,28±107,75	207,58±122,90	0,908 ^a
Hemoglobin (g/dL)	14,11±1,52	13,69±1,79	0,364 ^a
HbA1c (%)	6,36±0,67	6,55±0,52	0,258 ^a
Omentin (ng/mL)	5,37±1,31	6,96±2,10	0,002 ^a
TSH (mIU/L)	2,07±1,76	1,65±1,15	0,404 ^b
HOMA-IR	6,54±4,78	6,52±3,92	0,987 ^a

BKI: Beden Kitle İndeksi, AD: Anlamli değil, HOMA-IR: Homeostasis model assessment insülin resistans, TK: Total Kolesterol HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG:Trigliserid, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, Independent sample t test^a, mann-whitney U^b test kullanılmıştır.

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri değerlendirildiğinde grup 1’de vücut ağırlığı, HOMA-IR, BKI, bel ve kalça çevresi, vücut yağ oranı (%), HbA1c, glukoz ve omentin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken, trigliserit, LDL Kolesterol, HDL-Kolesterol ve Total Kolesterol değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 5). Grup 2’de ise vücut ağırlığı, BKI, bel ve kalça çevresi, vücut yağ oranı (%), glukoz, trigliserit, HOMA-IR ve omentin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, Total Kolesterol ve HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR, vücut ağırlığı, BKI, bel ve kalça çevresi, vücut yağ oranı, glukoz ve omentin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşme vardı (Tablo 5, 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri ve p değeri Tablo 5 ve 6’da gösterilmiştir.

Grup 1’de tedavi öncesi ortalama omentin düzeyi $5,37\pm 1,31$ ng/mL iken tedavi sonrası anlamlı olarak $4,00\pm 1,46$ ng/mL’ ye azaldığı görüldü ($p=0,001$, Tablo 5). Grup 2’ de de tedavi öncesi ortalama omentin düzeyi $6,96\pm 2,10$ ng/mL iken tedavi sonrası anlamlı olarak $3,92\pm 0,89$ ng/mL’ ye azaldığı görüldü ($p<0,001$) (Tablo 6). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası omentin değerleri Grafik 1’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Grup 1 tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

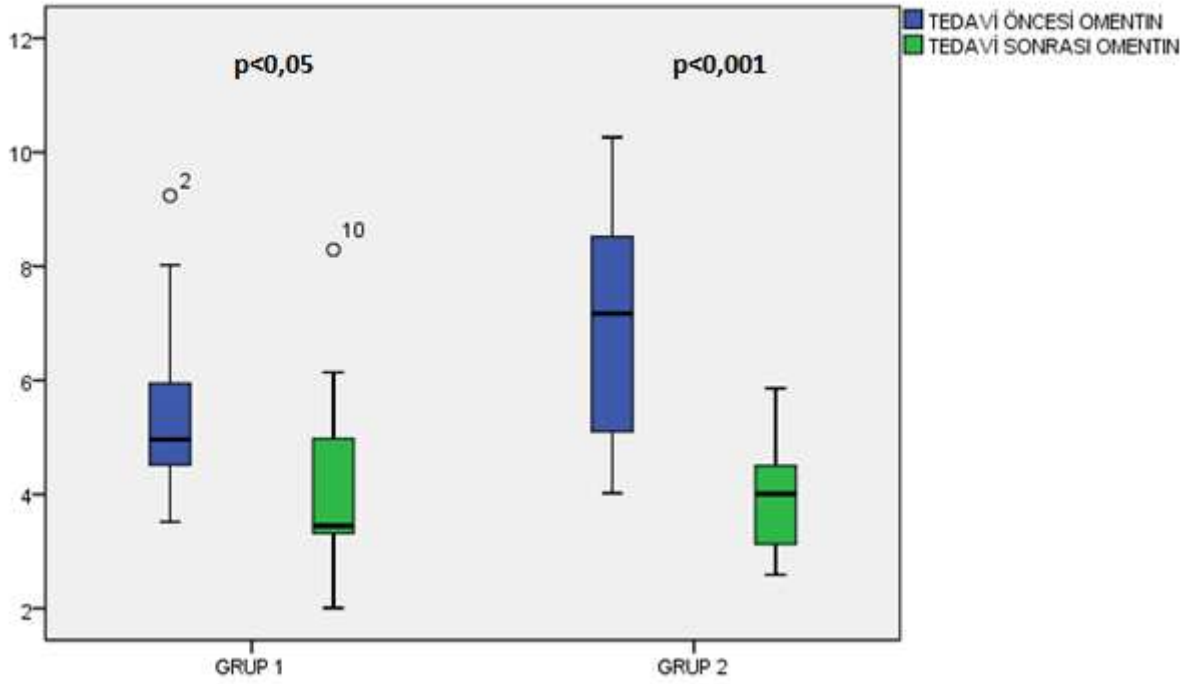
Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Vücut Ağırlığı (kg)	$86,86\pm 11,55$	$84,45\pm 11,19$	$0,001^a$
BKI (kg/m^2)	$33,08\pm 4,86$	$32,15\pm 5,12$	$0,001^a$
Bel çevresi (cm)	$107,48\pm 9,34$	$105,08\pm 9,01$	$0,002^a$
Kalça çevresi (cm)	$111,80\pm 10,25$	$109,08\pm 9,90$	$0,001^a$
Vücut yağ oranı (%)	$38,36\pm 10,14$	$35,60\pm 9,57$	$0,008^a$
Glukoz (mg/dL)	$132,48\pm 35,93$	$116,20\pm 28,10$	$0,008^b$
Total Kolesterol (mg/dL)	$217,04\pm 43,97$	$204,96\pm 45,82$	$0,104^a$
LDL-Kolesterol (mg/dL)	$132,44\pm 40,41$	$128,28\pm 45,26$	$0,483^a$
HDL-Kolesterol (mg/dL)	$41,64\pm 9,12$	$40,88\pm 7,04$	$0,559^a$
Trigliserit (mg/dL)	$211,28\pm 107,75$	$177,40\pm 78,27$	$0,085^a$
Hba1c (%)	$6,36\pm 0,67$	$6,15\pm 0,53$	$0,027^a$
Omentin (ng/mL)	$5,37\pm 1,31$	$4,00\pm 1,46$	$0,001^a$
HOMA-IR	$6,54\pm 4,78$	$3,49\pm 3,37$	$<0,001^b$

BKI: Beden Kitle İndeksi, HOMA-IR: Homeostasis model assessment insülin resistans, Wilcoxon signed ranks test^b, Paired samples test^a

Tablo 6. Grup 2 tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Vücut Ağırlığı (kg)	$90,94\pm 15,82$	$87,79\pm 15,37$	$<0,001^a$
BKI (kg/m^2)	$34,19\pm 5,73$	$32,99\pm 5,70$	$<0,001^a$
Bel çevresi (cm)	$106,72\pm 10,63$	$100,89\pm 16,74$	$0,036^a$
Kalça çevresi (cm)	$112,89\pm 12,39$	$109,41\pm 12,40$	$<0,001^a$
Vücut yağ oranı (%)	$39,53\pm 10,58$	$36,01\pm 10,22$	$<0,001^a$
Glukoz (mg/dL)	$140,24\pm 42,12$	$123,51\pm 32,17$	$0,038^b$
Total Kolesterol (mg/dL)	$198,68\pm 39,81$	$189,68\pm 37,06$	$0,219^a$
LDL-Kolesterol (mg/dL)	$114,37\pm 32,89$	$114,24\pm 34,22$	$0,984^a$
HDL-Kolesterol (mg/dL)	$43,44\pm 10,65$	$41,86\pm 8,67$	$0,292^a$
Trigliserit (mg/dL)	$207,58\pm 122,90$	$170,82\pm 91,50$	$0,034^a$
Hba1c (%)	$6,55\pm 0,52$	$6,24\pm 0,24$	$0,073^a$
Omentin (ng/mL)	$6,96\pm 2,10$	$3,92\pm 0,89$	$<0,001^a$
HOMA-IR	$6,52\pm 3,92$	$4,00\pm 3,80$	$0,001^b$

BKI: Beden Kitle İndeksi, HOMA-IR: Homeostasis model assessment insülin resistans, Wilcoxon signed ranks test^b, Paired samples test^a



Grafik 1. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası omentin düzeyleri

(Grup 1 de; 2. hastanın tedavi öncesi omentin düzeyi 9,24 ng/mL, 10 hastanın tedavi sonrası omentin düzeyi 8,29 ng/mL)

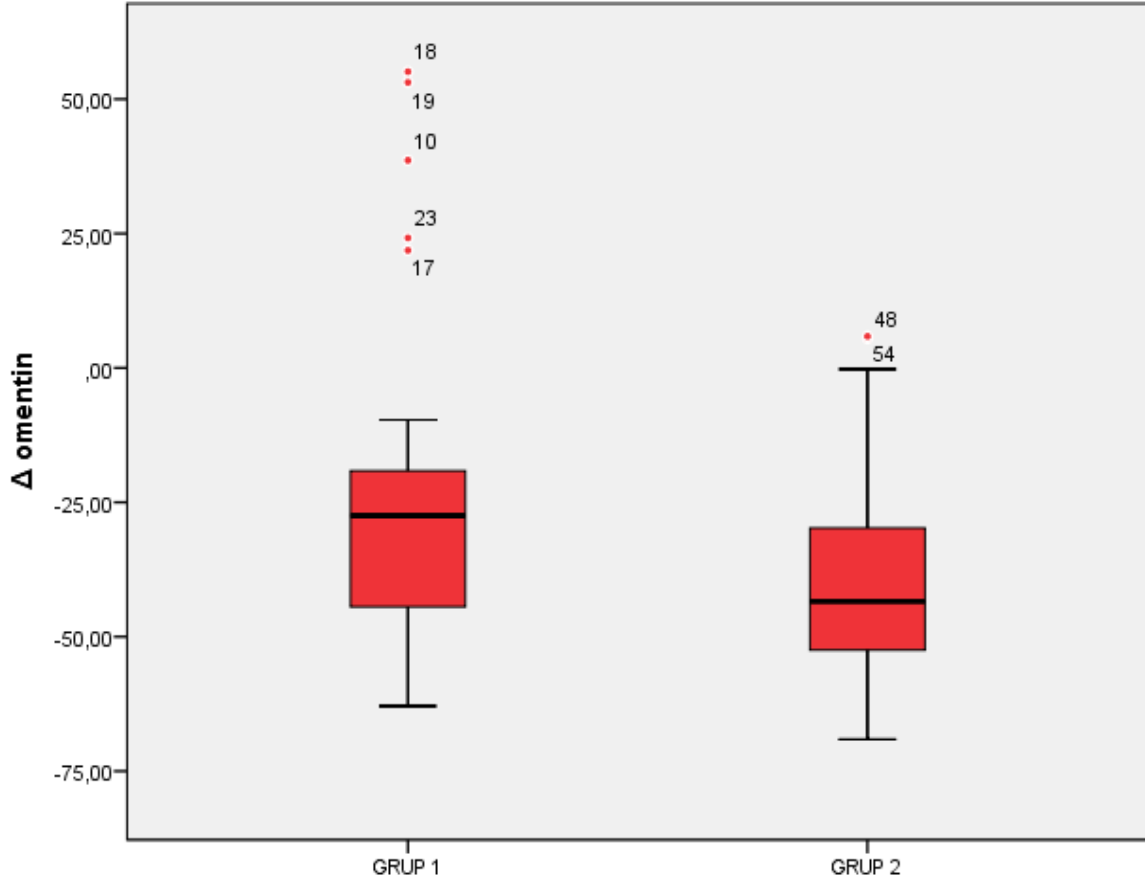
Her iki grupta tedavi sonrası yüzde değişim oranlarının ortalaması alındı. Grup 1’de glukoz $9,57 \pm 19,94$, HbA1c $2,88 \pm 6,19$, TG $4,46 \pm 36,45$, vücut ağırlığı $2,71 \pm 3,54$, omentin $21,98 \pm 34,12$, BKİ $2,88 \pm 3,99$ ’ lik bir azalma görüldü. Grup 2 ’de glukoz $8,06 \pm 23,47$, HbA1c $4,49 \pm 12,53$, TG $10,06 \pm 34,39$, vücut ağırlığı $3,40 \pm 2,84$, omentin $38,92 \pm 21,84$, BKİ $3,50 \pm 3,79$ ’ lik bir azalma görüldü. Her iki grubun tedavi sonrası yüzde değişim oranlarının karşılaştırılması tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grup 1 ve Grup 2 tedavi sonrası ortalama değerlerin yüzde (%) değişimlerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1 (%)	Grup 2 (%)	P değeri
Omentin	-21,98±34,12	-38,92±21,84	0,032
Vücut Ağırlığı	-2,71±3,54	-3,40±2,84	0,426
BKI	-2,88±3,99	-3,50±3,79	0,559
Vücut yağ oranı	-6,31±12,36	-8,22±14,38	0,607
Plazma glukoz	-9,57±19,94	-8,06±23,47	0,801
Total kolesterol	-4,25±16,42	-2,60±19,35	0,739
Trigliserit	-4,46±36,45	-10,06±34,39	0,564
LDL-Kolesterol	-1,32±22,88	3,63±29,90	0,502
HDL-Kolesterol	0,03±14,68	-1,15±18,22	0,795
HbA1c	-2,88±6,19	-4,49±12,53	0,562
Bel çevresi	-2,17±3,26	-5,32±12,71	0,367 ^b
Kalça çevresi	-2,36±3,26	-3,07±2,67	0,382
HOMA-IR	-46,22±24,80	-28,06±52,14	0,302 ^b

Mann Whitney U Test^b

Her iki grubun değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında omentin değerinin 2. grupta daha fazla azalmış olduğu görüldü (p=0,032). Omentin düzeyindeki değişim oranlarının karşılaştırılması grafik 2 de gösterilmiştir.



Grafik 2. Heriki grupta tedavi sonrası omentindeki değişim oranlarının

karşılaştırılması (Δ : % değişim. 10, 17, 18, 19, 23, 48 ve 54. hastaların omentindeki yaklaşık değişim yüzdeleri sırasıyla %,38, %21, %55, %53, %24, %5, %6)

Çalışmaya katılan tüm hastalar göz önüne alındığında korelasyon analizinde grup 1’de Δ omentine etki eden faktörlerin Δ glukoz ve Δ HOMA-IR düşüşü olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,011$, $r=-0,500$ ve $p=0,039$, $r=-0,414$), Δ vücut ağırlığına etki eden tek faktörün Δ HOMA-IR olduğu görüldü ($p=0,045$, $r=0,404$). Grupta 2’de ise bakılan parametrelerden hiçbiri Δ omentine etki etmemiş, Δ vücut ağırlığına sadece Δ vücut yağ oranı düşüşü etki etmişti ($p=0,013$, $r=0,455$). Her iki grubun parametrelerinin korelasyon analizleri tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Her iki grup parametrelerinin omentin ve vücut ağırlığı değişim oranları ile korelasyon analizi

Parametre		Grup 1		Grup 2	
		Δ Omentin	Δ Vücut Ağırlığı	Δ Omentin	Δ Vücut Ağırlığı
Δ Vücut Ağırlığı	r	-0,037	1	0,106	1
	p	0,862	-	0,585	-
Δ BKI	r	-0,058	0,920	0,197	0,820
	p	0,783	0,000	0,305	0,000
Δ Bel çevresi	r	0,042	0,725	0,242	0,238
	p	0,843	0,000	0,207	0,214
Δ Vücut yağ oranı	r	-0,109	0,308	-0,184	0,455
	p	0,603	0,134	0,339	0,013
Δ Plazma glukoz	r	-0,500	0,220	0,098	0,331
	p	0,011	0,291	0,614	0,080
Δ HOMA-IR	r	-0,414	0,404	0,152	0,213
	p	0,039	0,045	0,431	0,267
Δ Total Kolesterol	r	-0,221	-0,008	0,060	0,097
	p	0,288	0,970	0,758	0,617
Δ LDL-Kolesterol	r	-0,068	-0,111	-0,081	0,049
	p	0,746	0,597	0,678	0,801
Δ HDL-Kolesterol	r	0,016	0,094	0,047	0,084
	p	0,955	0,653	0,810	0,664
Δ Trigliserit	r	-0,261	0,208	0,161	-0,082
	p	0,208	0,320	0,403	0,671
Δ HbA1c	r	0,010	0,067	-0,275	0,134
	p	0,961	0,750	0,150	0,490
Δ Omentin	r	1	-0,037	1	0,106
	p	-	0,862	-	0,585

(Δ : % değişim)

5. TARTIŞMA

Bu çalışma hepatosteatozu olan Tip 2 DM 'lu hastalarda diyet tedavisi ile diyet + metformin tedavisinin vücut ağırlığı ve omentin düzeylerine etkisini gösteren bilgilerimize göre ilk çalışmadır. Diyet + metformin tedavisinin sadece diyet tedavisine göre daha etkin olduğu bulunmuştur.

Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Hızlı nüfus artışı, nüfusun yaşlanması, şehirleşme, fiziksel inaktivite ve obezite prevalansının artması nedeniyle diyabetik kişilerin sayısı giderek artmaktadır (103). Tip 2 DM, çevresel ve genetik birçok faktörün etkisiyle insülin sekresyonunun bozulması ve insülinin hedef dokulardaki etkilerine karşı direnç gelişmesi sonucu oluşmaktadır (29). Alkol dışı karaciğer yağlanması sıklığı, karaciğer yetmezliğine ilerleme potansiyeli ve de insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite ve koroner arter hastalığı ile birlikteliği nedeni ile metabolik sendromun komponenti olarak kabul görmesi ile günümüzde daha çok dikkati çeken bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte NAYKH'nın tüm dünya popülasyonunun %10-39'unu etkilediği ve ortalama insidansının %20 olduğu öne sürülmektedir. Obez kişilerde prevalansın %57 ile %74 arasında olduğunun hesaplanması, NAYKH'nı ABD'de yükselmiş karaciğer enzimlerinin en sık rastlanan nedeni haline getirmektedir (104). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patofizyolojisindeki temel olayın insülin direnci olduğu düşünülmektedir (10).

Tip 2 diyabetli hastalarda insülin direnci oldukça yaygın olarak görülmektedir ve bu hastalarda diyabet gelişiminden yıllar öncesinde insülin direnci bulunmaktadır (12). Günümüzde insülin direncini hedef alan iki ilaç grubu vardır. Bunlar biguanidler ve tiazolidinedionlardır. Biguanid grubundan metformin, 30 yılı aşkın süredir güvenle kullanılmaktadır (29). UKPDS çalışmasında kullanılan ajanlar içinde myokard infarktüsü ve diyabete bağlı ölümleri belirgin olarak azaltan tek ajandır (31, 32).

Yapılan birçok çalışmada metforminin vücut ağırlığında artışa sebep olmadığı ve bazı çalışmalarda hafif kilo kaybına yol açtığı, BKİ'ni azalttığı gösterilmiştir (13).

Gliklazid, metformin ve pioglitazon başlanan 1 yıl takip edilen ve 3700 tip 2 diyabetli hastanın yer aldığı 4 çalışmanın verilerinin değerlendirildiği bir metaanalizde metformin 2.5 kg kadar kilo kaybına yol açarken, pioglitazon ve gliklazidin birbirine benzer olarak 1.9 kg kadar kilo artışına sebep oldukları gösterilmiştir (105). Diyet regülasyonu tip 2 diyabet kontrolünde ilk tedavi seçeneğidir. Açlık plazma glukozu (APG) diyet tedavisini takiben 3-14 günde düşer. Kiloda olan %5' lik bir azalma glisemik kontrolü anlamlı bir şekilde düzeltir. (35, 38)

Plazma glukozunu normale döndürmek, öğün sonrası kan şekeri oynamalarını baskılamak, obeziteyi azaltma, kan basıncını normale veya normale yakın seviyede kalmasını sağlamak ve korumak, lipid ve protein metabolizmasını düzenlemek amacıyla gerçekleştirilen tıbbi beslenme tedavisi son derece önemlidir. Toplam kalorinin %12-15'i protein, %50-60'ı karbonhidrat ve %30'u yağlardan oluşan (doymuş yağ asitleri %7'den az olacak) bir diyet önerilir. Hasta obez ise 20 kcal/kg'lık bir diyet ile kademeli kilo vermesi sağlanır. Android tarzdaki abdominal yağlanma Tip 2 DM gelişmesinde bağımsız risk faktörüdür. Kilo kaybı ile insülin rezistansı azalır. Ayrıca kalori kısıtlaması hepatik glukoz yapımını azaltır ve insülinin etkilerinde düzelme ortaya çıkar. Hepatik glukoz yapımındaki azalma açlık plazma glukozunu düşürür ve uzun dönemde metabolik kontrolde etkili olur (106, 107). Bizim çalışmamızda grup 1' de 3. ayın sonunda vücut ağırlığında yaklaşık %3, bel çevresinde %2, kalça çevresinde %2, vücut yağ oranında da %6' lık anlamlı azalma saptandı. Grup 2'de literatür ile uyumlu olarak 3. ayın sonunda vücut ağırlığında yaklaşık %3,5, bel çevresinde %5, kalça çevresinde %3, vücut yağ oranında da %8' lık anlamlı azalma saptandı. Heriki grubun vücut ağırlığı, BKI, vücut yağ oranı, bel ve kalça çevresi yüzde değişim oranları birbiriyle karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Üç aylık tedavi sonrasında plazma HbA1c düzeylerinde grup 1'de yaklaşık %3, grup 2'de de %4' lük bir düşüş görüldü. Her iki grubun HbA1c düşüş farkları birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Omentin, insan visseral omental yağ dokusunda fazla miktarda bulunmaktadır. Zayıf insanlarda, aşırı kilolu ve obezlere göre daha fazla plazma omentin düzeyleri belirlenmiştir. Böylece, omentinin obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve ko-morbiditelerde bir belirteç olarak kullanılabilmesi öngörülmüştür (18). Plazma omentin düzeylerinin bel çevresi, BKİ ve HOMA-IR indeksi ile negatif, plazma adiponektin ve HDL-K düzeyleri ile pozitif korele olduğu bildirilmiştir (18). Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda da insülin direncinin daha fazla düştüğü 1. grupta insülin direnci ile omentin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık ($r=-0,414$, $p=0,039$). İkinci grupta bu ilişkiyi bulamadık. Bunun kesin nedeni bilinmemekle birlikte HOMA-IR' daki daha hafif azalmanın etkisi olabilir. Omentin, glukoz metabolizmasında, insülin etkinliğini artırmaktadır, hem parakrin etki ile visseral ve subkutan yağ depoları arasındaki vücut yağ dağılımını modüle ederek, hem de kan dolaşımı ile kas, karaciğer ve subkutan yağ dokusunda insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını arttırmaktadır. Böylece omentin, vücutta yağ ve karbonhidrat depolanmasında önemli bir rol oynamaktadır (16).

Literatürde genel olarak omentin düzeyleri DM, metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkili hastalıklarda düşük bulunmuş ve tedavi ile bu değerlerde yükselme tespit edilmiş. Sınırlı sayıda çalışmada ise omentin düzeylerinde tedavi ile düşme görülmüş. Shibata ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada check-up amaçlı hastaneye başvuran, daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan 201 japon hastanın omentin sonuçlarının, dislipidemi, glukoz intoleransı gibi metabolik risk faktörleriyle ters ilişkili olduğu görülmüş (108). El-Mesallamy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 75 Tip2 DM 'li hasta, 15 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmış Tip 2 DM olan hastalarda omentin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmış (109). TAN ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada omentin düzeyleri Tip1 DM'li hastalarında düşük bulunmuş (110). Yan P ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 35 Tip2 DM, 35 BAG ve 35 normal glukoz toleranslı hastada omentin bakılmış, DM ve BAG olan hastalarda omentin düşük bulunmuş. Omentinin IR ve DM gelişiminde önemli rol oynuyor olabileceği savunulmuş (111). Moreno-Navarrete ve arkadaşlarının 35 obez (18 erkek, 17 kadın) hastada yaptığı bir çalışmada, hipokalorik diyet sonrası kilo veren hastaların başlangıç ve diyet sonrası omentin düzeyleri karşılaştırılmış ve kilo verme sonrası omentin düzeyinde artış olduğu görülmüş. Bu artış BKİ 'nin ve insülin direncinin azalması ve insülin duyarlılığının artışıyla ilişkili bulunmuş (112). Sabrina ve ark yaptığı bir çalışmada 78 DM li hasta grubunun bir kısmına pioglitazon diğer kısmına metformin verilmiş. 6 aylık takip

sonrası kontrollerde iki grup arasında glisemik kontrol açısından fark bulunmamış. Pioglitazon grubunda omentin değerinde anlamlı artış olmuş fakat metformin grubunda omentin değerinde artma olmamış (113).

PAN ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; bozulmuş glukoz regülasyonlu 46 hasta, yenitani tedavisiz 55 Tip 2 DM'li hasta ve 50 normal glukoz toleranslı hastanın açlık ve glukoz verme sonrası 2. saat omentin düzeylerine bakılmış. Bozulmuş glukoz regülasyonlu ve Tip 2 DM 'li hastalarda omentin düzeyleri diğer gruba göre düşük bulunmuş fakat glukoz verme öncesi ve sonrası 2. saat omentin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamış. Omentin düzeyi BKI, HOMA-IR, açlık insülin ve plazma glukozu ile negatif korele bulunmuş. Sonuç olarak omentin düzeyinin insülin direnci ve DM 'ye katkıda bulunabileceği savunulmuş (114). Literatürde, etyolojisinde insülin direnci olan PCOS lu hastalarda yapılan çalışmalarda ise metformin ile tedavi sonrası omentin düzeyinde artış olduğu görülmüş. Tan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 21 PCOS lu hastaya günde 2 defa 850 mg metformin vererek hastaların tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrası omentin düzeyleri karşılaştırılmış. Tedavi sonrası omentin düzeylerinde artış saptanmış (115). Shaker ve ark yaptığı bir çalışmada 60 PCOS lu hastaya 850 mg metformin başlanmış. 3 ay sonra bakılan parametrelerden omentin seviyesinde artış saptanmış (116).

Omentin düzeylerinin düştüğünü gösteren Shaker ve arkadaşlarının ve Esteghamati ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında ise yeni tanı Tip 2 DM li hastalara metformin veya pioglitazon verilmiş ve 3 aylık tedavi sonrası omentin düzeylerinde azalma görülmüş. (116, 117). Hastalara hipoglisemik ajanlar verildiğinde bağımsız moleküler yollardan (3-kinase, protein kinaz b veya S 160) insülin direnci azaltılıp insülin duyarlılığı arttırılmaktadır. İnsülin duyarlılaştırıcı ajanlar bağımsız yollardan insülin direncini azalttığından, ortamda omentine gerek kalmamakta ve omentin negatif feedback mekanizma ile azalmaktadır. Diğer taraftan yükselmiş omentin düzeylerinin NASH ile ilişkili olduğu ve hepatosit balonlaşmasının bağımsız belirleyicisi olduğu görülmüştür. Metformin hepatik glukoz çıkışını azaltarak insülin duyarlılığını geliştirir. Hepatik insülin rezistansının azalmasında, metforminin omentin düzeyini azaltmasının kısmen de olsa rolü olabilir (117). Bizim çalışmamızda da 3 aylık tedavi sonrası heriki grupta da yaklaşık %3' lük bir vücut ağırlığı değişimi görüldü ve heriki grup için bu vücut ağırlığı azalması anlamlıydı. Bu konuda iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında, iki grubun vücut ağırlığı üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda plazma omentin düzeyi ise literatüre benzer olarak 3 aylık tedavi

sonrası grup 1' de yaklaşık %21, grup 2' de de %38' lik bir omentin azalması görüldü ve heriki grup için bu omentin azalması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İki grubun omentin değişimleri birbirleriyle karşılaştırıldığında, iki grubun omentin düzeyi üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayımızın eksikliğidir. İzlem ve takip süresinin daha uzun ve sonuçlarımız sağlıklı hastalar ile karşılaştırma yapılabilse idi çalışmamızın değeri daha da artabilirdi. Rastlantısal olarak diyet + metformin grubunun omentin düzeylerinin daha yüksek olması da çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır, tedavilerin başlangıcında omentin düzeyleri benzer oranlarda olsa idi tedavilerin etkinliğini daha iyi gösterebilirdi.

6. SONUÇ:

Her ne kadar sonuçlarımızdan diyet ve diyet + metformin tedavisinin BKI üzerine olan etkileri literatur ile uyumlu fakat omentin düzeylerine etkisi uyumsuz olsada çalışmamızın ilk olması nedeniyle önemli olduğunu düşündürmektedir ve omentin düzeyleri ile ilgili daha fazla sayıda özellikle randomize multicentre prospektif çalışmalar yapılması gerekliliğini doğurmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Sargin M, Bayramiçli OU, Sargin H, Orbay E, Yayla A. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37; 399-402.
2. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease: Quadrennial review. *The Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002; 17 Suppl. 186- 90.
3. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Lango D, Jameson JL. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Medical Publishing Division. Sixteenth Edition. 2005; 1869-70.
4. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes U.K. Diabetic Medicine*, 2005; 22 (9); 1129-33.
5. Sheth SG, Gordon F, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Annals of Internal Medicine*, 15 January 1997; 126 (2); 137-45.
6. Kral JG, Schaffner F, Pierson RN, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism*, May 1993; 42 (5); 548- 51.
7. Angulo P. GI epidemiology: Nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007; 25 (8); 883-9.
8. Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of hepatology*, 2002; 1 (1); 12-9.
9. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician*. 2006 Jun 1; 73 (11); 1961-8.
10. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*, 2005; November (5); 987-1000.
11. Haque M, Sanjal AJ. The metabolic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 2002; Vol 16, No 5; 709-31.
12. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2010; 33 (1); 64 – 9.
13. Scarpello John HB, Howlett Harry CS: Metformin therapy and clinical uses. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2008; 5 (3); 157-67,
14. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99; 87-92.

15. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buleon M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008; 8; 437-45.
16. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot specific adipokine in human adipose tissue: Possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290; 1253-61.
17. De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56; 1655-61.
18. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: Ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57; 801-8.
19. Alper G. Diyabet. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (editörler). *İnsan Biyokimyası*. 2. baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006; 280-90.
20. Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (1); 5-20.
21. Altuntaş Y. Diabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. Yenigün M (editör). Her yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000; 51-62.
22. Bennett PH, Knowler WC. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. Khan CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (editors). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott William and Wilkins, 2005; 333-9.
23. Arslan M. Diabetes mellitusta tanı ve sınıflandırma. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). *İç Hastalıkları. Öncü Basımevi*, Ankara 2005; 2. Baskı; 2279-95.
24. Yılmaz MT. Diabetes mellitus'un tanı kriterleri ve sınıflaması. Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükbese MA (editörler). *Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi*. 1. baskı, İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık, 2003; 1-9.
25. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus. In *Williams Textbook of Endocrinology*. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). 10th edition. Philadelphia. Elsevier Science 2003; 1427-85.
26. Satman I, Yılmaz MT, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. The TURDEP Group: Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Result of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25; 1551-6.

27. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N, Boztepe H, Genç S, Çakır B, Tuomilehto J, Gedik S, Türker F, Canbaz B, Dinççağ N, Karşıdağ K, Telci A, Yılmaz T, Keskinliç B, İmamecioğlu R, Yardım N: TURDEP-II Sonuçlarının özeti. Çalışma Grubu adına, Prof. Dr. İlhan Satman, 2010
28. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012; 35 (supp 1); 64-71.
29. Alice YY, Cheng I, Fantus G: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 2005; 172 (2); 213-26.
30. DeFronzo RA: From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009; 58; 773-95.
31. Gardner DG, Shoback D: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Eighth edition, McGraw-Hill Companies, 2004; 661-747.
32. Jameson JL: Harrison's Endocrinology, Dragonfly Media Group, Pennsylvania, 2006; 283-331.
33. Baskal N. Diabetes mellitusta akut metabolik dekompanseyonlar. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2005; 2311-21.
34. Gedik O. Diabetes mellitus'un komplikasyonları Erdoğan G (editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı, Ankara: MN Medical & Nobel, 2005; 367- 83.
35. Gedik O. Diabetes mellitus tedavisi. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2005; 2301-11.
36. Çorakçı A. Diabetes mellitus tedavisi. Erdoğan G (editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı, Ankara: MN Medical & Nobel, 2005; 384- 448.
37. Toeller M, Mann J. Tip 2 diyabet yönetimi ve etiyojisinde beslenmenin yeri. Tip 2 Diyabet. Goldstain BJ, Wieland DM (editors). Cengiz Akman A(çeviri editörü). 1. baskı, İstanbul: And Danışmanlık Yayıncılık, 2004; 171-81.
38. Halifeoğlu D, Karatas F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10 (3); 117-22.
39. Topuz O. Diabetes mellitus ve egzersiz. Yenigün M (editör). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 285-97.
40. Duncan GE, Peri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003; 26; 557-62.

41. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet med* 1999; 16; 716-30.
42. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352; 837-52.
43. Temelkova Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M, Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or Hba1c level. *Diabetes Care* 2000; 23; 1830-4.
44. Standl E, fuchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion egent in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl 1); 30-6.
45. Bahçeli M. Oral antidiyabetik ilaçlar ve yeni uygulamalar, Diabetes mellitusun modern tedavisi, Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükbeşe MA, 1. Baskı, Türk Diyabet Vakfı, İstanbul, 2003; (2); 35-54.
46. Stumvoll M, Haring H, Matthaei S, Metformin, Textbook of Type 2 Diabetes 2003, Goldstein B, Müller-Wieland D 1. baskı çevirisi, Tip 2 Diyabet, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Akman A, 2004; 87-97.
47. Satman İ, Salman S, Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavi, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, Yenigün M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 2001; 933-50.
48. Bailey, CJ, Turner, RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334 (9); 574-9.
49. Schafer, G. Biguanides. A review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diabetes Metab* 1983; 9; 148-9.
50. Schwartz A,. Sellmeyer D, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold K, Strotmeyer E,. Resnick H, Carbone L, Beamer B, Park S, Lane N,. Haris T, and Cummings S, Thiazolidinedione (TZD) Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 September; 91 (9); 3349–54.

51. Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenezi. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Besisik F.. istanbul Medikal Yayıncılık 2004; 90-9.
52. Tözün N. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2003. Ed: Kaymakoğlu S.. Arset Matbaacılık istanbul 2003; 241-6.
53. Beşışık F. Soliter Hepatomegaliler; Steatohepatit. Gastroenteroloji. Ed: Ökten A. Nobel Tıp Kitabevi 2001; 483-5.
54. Şentürk Ö. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH). Folia 2004; 1: 12-7.
55. Alba ML, Lindor K. Review article: Non-alcoholic fatty liver diseases. Alimentary Pharmacology And Therapeutics 2003; 17; 977-86.
56. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver diseases. Gastroenterology 2002; 123: 1705-25.
57. Thaler H: Die fetteleber und ihre pathogenetische beziehung zur leberzirrhose. Virchows Arc. 1962; 335; 180-8.
58. Miller DJ, Isimaru H, Klatskin G: Nonalcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis. Gastroenterology 1979; 77; 27-8.
59. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55; 434-8.
60. Sonsuz A, Uraz S. Karaciğer yağlanması ve nonalkolik steatohepatit. Göksoy E (ed) Aktuel gastroenteroloji ve hepatoloji-1. 2. baskı, istanbul, Bilimsel Medikal yayıncılık, 2003; 131-46.
61. Younossi ZM, Matteoni CA, Gramlich T, et. Patient characteristics cirrhosis and death in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1998; 28; 303-4.
62. Abdelmalek MF, Diehl AM: Nonalcoholic Fatty liver disease as a complication of insulin resistance. Med Clin North Am. 2007; 91 (6); 1125-49.
63. Xiong MA, Zhiping LI: Sisheanseghai Branch Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Chinese Journal of Digestive Diseases 2006; 7; 7-11.
64. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2001; 121; 710-23.
65. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ: The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease, Gastroenterology. 2002; 123 (3); 745-50.
66. Clark JM: Weight Loss as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Gastroenterol. 2006; 39-43.
67. Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver diseases. Journal Of Clinical Gastroenterology 2002; 34 (3); 255-62.

68. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122; 1649-57.
69. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346 (16); 1221-31.
70. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K. The frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transplantation* 2001; 7; 608-14.
71. Clark JM, Diehl AM. Defining nonalcoholic fatty liver diseases: implications for epidemiologic studies. *Gastroenterology* 2003; 124; 248-50.
72. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2004; 24; 3-20.
73. Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK. The metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Archives Of Internal Medicine* 2004; 164; 2169-75.
74. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S. Nonalcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *Journal Of Gastroenterology & Hepatology* 2004; 19; 854-8.
75. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94; 3010-14
76. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98; 960-7.
77. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114; 842-5
78. Ratziu V., Bonyhay L., Di Martino V., et al. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35; 1485-93
79. Beyler A.R, Aytac S. Nonalkolik Steatohepatitis. *Gastroenteroloji*. Ed:Özden A. Sahin B., Yılmaz U., Soykan. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbaacılık 2002; 593-600
80. Akyüz F. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Çapa Gastroenteroloji Günleri* 2004. Ed: Besisik F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004; 95-9
81. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989; 24; 275-302
82. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N England J Med* 1999; 341; 556-62.
83. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars In Liver Disease*. 2001; 21 (1); 17-26.

- 84.** Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Digestive Diseases And Sciences* 2003; 48; 2173-81.
- 85.** Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123; 745-50.
- 86.** Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989; 111; 473-8
- 87.** Harrison SA, Bisceglie AMD. Advances in understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003; 63 (22); 2379-94.
- 88.** Bruce R.B., Mohammad J.F., Christine G.J. Nonalcoholic steatohepatitis: An Expanded Clinical Entity. *Hepatology*, 1993; Volume 18; 174-5.
- 89.** Siebler J, Gale PR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (14); 2161-7.
- 90.** Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-54.
- 91.** Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001; 120; 544-5.
- 92.** Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR. Probuco in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Journal Of Hepatology* 2003; 38; 414-8.
- 93.** Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I. The efficacy of omega 3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in nonalcoholic fatty liver disease with. *Indian Journal Of Gastroenterology* 2004; 23; 131-4
- 94.** Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004; 174 (1); 193-6.
- 95.** Lindor KD, Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39; 770-8.
- 96.** Gulbahar O, Karasu ZA, Erson G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118; 1444-5.
- 97.** Mert A., Kılıç _ . Karaciger Ultrasonografisi, Yağlı Karaciger. *Ultrasonografiye Giriş Cilt 1. Eksen Matbaacılık _stanbul* 1997; 202-4.
- 98.** Reaven G, Strom T. *Tip 2 Diyabet – Sorular ve Cevaplar*, 2003; 6-19
- 99.** Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P. Vitamin E and C treatment improves fibrosis in patients. *American Journal Of Gastroenterology* 2003; 98; 2485-90.

- 100.** Li Z, Yang S, Lin H, Huang J. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2003; 37; 343-50.
- 101.** Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Sakhuja P. The beneficial effects of tumor necrosis factor alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemi. *American Journal Of Gastroenterology* 2004; 99; 1946-52.
- 102.** Nitecki J, Jackson FW, Alton M. Effect of phlebotomy on nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000; 118; 147-8.
- 103.** Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5): 1047-1053, 2004.
- 104.** Neuschwander-Tetri, B.A., Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*, 2005; 330 (6); 326-35.
- 105.** Belcher I, Lambert C, Edwards G, Urquhart R, Matthews D R: Safety and tolerability of pioglitazone, metformin, and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2005; 70; 53-62.
- 106.** İç Hastalıkları, İliçin G, Biberoglu K, Süleymanler G, Ünal S, Güneş kitapevi, 2003; 2279-91.
- 107.** TİP 2 diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik sendrom: Birinci basamak Tanı ve tedavi Rehberi, 2005; 41-54.
- 108.** Shibata et al.: Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012; 4; 37-8.
- 109.** El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM: Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med* 2011; 28 (10); 1194-200.
- 110.** Tan BK, Pua S, Syed F, Lewandowski KC, O'Hare JP, Randeve HS. Decreased plasma omentin-1 levels in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008; 25; 1254–5.
- 111.** Yan P, Liu D, Long M, Ren Y, Pang J, Li R: Changes of serum omentin levels and relationship between omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119 (4); 257-63.
- 112.** Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F, Gomez-Ambrosi J, Ricart W, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7; 27-8.
- 113.** Sabrina et al.: Cardioprotective Properties of Omentin-1 in Type 2 Diabetes: Evidence from Clinical and In Vitro Studies. *PLoS One*. 2013; 8 (3), e59697. doi:10.1371/journal.pone.0059697

- 114.** Pan HY, Guo L, Li Q: Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88 (1); 29-33.
- 115.** Bee K. Tan, Metformin Treatment May Increase Omentin-1 Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome, *Diabetes* 2010; 59; 3023–31.
- 116.** Shaker M, Mashhadani ZI, Mehdi AA. Effect of Treatment with Metformin on Omentin-1, Ghrelin and other Biochemical, Clinical Features in PCOS Patients. *Oman Med J* 2010; 25; 289-93.
- 117.** Esteghamati A, Noshad S, Rabizadeh S, et al. Comparative effects of metformin and pioglitazone on omentin and leptin concentrations in patients with newly diagnosed diabetes: A randomized clinical trial. *Regul Pept* 2013; 182; 1-6.