T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUS TEŞHİSİNİ YENİ ALMIŞ NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI OLAN ERİŞKİN BİREYLERDE THIOREDOXIN1 VE THIOREDOXIN ETKİLEŞİMLİ PROTEİN DÜZEYLERİ İLE METABOLİK PARAMETRELER VE HEPATOSTEATOZ DERECESİ İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Can Yücelsen

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL | 2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUS TEŞHİSİNİ YENİ ALMIŞ NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI OLAN ERİŞKİN BİREYLERDE THIOREDOXIN1 VE THIOREDOXIN ETKİLEŞİMLİ PROTEİN DÜZEYLERİ İLE METABOLİK PARAMETRELER VE HEPATOSTEATOZ DERECESİ İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Can Yücelsen

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Engin Atay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL | 2023

TEŞEKKÜR

"Çağdaş bir uzmandı, ama eski zaman doktorlarının ilkelerine bağlı kalmıştı. İki zamanın da gücünü aldı." İlk kitabımı yazarken Türkçe sözlüğe ve dil bilgisine sadık, yalın ve akıcı, aynı zamanda modern ve kapsamlı özgün bir içerik yaratmaya gayret ettim; konuları bir harmoni içinde birbirine bağlamaya özen gösterdim.

Eğitim sorumlum Prof. Dr. Ahmet Engin Atay; beni yaratıcı ve yenilikçi araştırmaya yüreklendirip, bilimin derinliklerinde yüzdürerek, nazik teşviklerinizle yol haritama ilham verdiniz. Tez danışmanım olduğunuz için şanslı hissediyorum.

Hocam Prof. Dr. Numan Görgülü; İç Hastalıkları benim sevdam ve fedakarlıklarla inşa ettiğiniz bu prestijli ekolde öğrenciniz olmakla övünüyorum. Görevimi ifada mükemmelliği talep eden telkinlerinizi paylaştınız, şahsıma güvenip sorumluluk verdiniz. Üzerimdeki emeğiniz için zatıalinize şükranlarımı sunuyorum.

Saygıdeğer Prof. Dr. Elif Yorulmaz ve Uzm. Dr. Mürselin Güney; akademik serüvenimde bana cesaret veren cömert rehberliğiniz sayesinde donanımımı zenginleştirdim. Kıymetli Uzm. Dr. Aytekin Güven, Uzm. Dr. Cem Cemal Balaban, Uzm. Dr. Mevlüt Tamer Dinçer; bilgeliğiniz sayesinde ufkumu genişlettim. Gittiğim rotasyonlarda öğretilerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Yüksel Altuntaş, Prof. Dr. Cemal Bes, Prof. Dr. Sinem Sökücü, Doç. Dr. Osman Yokuş; paylaştığınız her bilgi ile mesleki gelişimime katkı sağladınız. Araştırmamın doğasını anlamama yardım eden Uzm. Dr. Suat Hayri Küçük; kılavuzluğunuz olmasaydı, bu tez mümkün olmazdı.

Sevgili eş kıdemlerim ve değerli çalışma arkadaşlarım, birlikte bir kolej takımı ruhuyla hareket edebildiğimiz günlerimiz için size minnettarım.

Hayatına yön veren sarsılmaz prensipleriyle rol modelim, bilim adamlığını öğrendiğim aslan babam; yaklaşık 40 yıl önce, digoksin zehirlenmesi üzerine tıpta uzmanlık tezini bir daktiloda, canım annemin yardımıyla yazdı. Dayanışmanızı düşünüp güçleniyorum. Anne; bugün bu tezi de beraber yazıyoruz. Kendini ailene adadığın için, oğlunu hep entelektüel uğraşlara yönlendirdiğin için, koşulsuz sevgin ve sonsuz desteğin için teşekkür ederim. Bu sizin için.

Can Yücelsen

İstanbul | 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 DİABETES MELLİTUS 2
2.1.1 Tanım 2
2.1.2 Tarihçe 2
2.1.3 Etimoloji 5
2.1.4 Epidemiyoloji 6
2.1.5 Etiyoloji 7
2.1.6 Fizyopatoloji 7
2.1.7 Fizik Teşhis 14
2.1.8 Biyokimya 15
2.1.9 Radyoloji 18
2.1.10 Endoskopi 18
2.1.11 Histopatoloji 18
2.1.12 Tedavi 19
2.1.13 Takipte Komplikasyonlar ve Prognoz 29
2.2 NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI 41

2.2.1 Tanım 41
2.2.2 Tarihçe 41
2.2.3 Etimoloji 43
2.2.4 Epidemiyoloji 43
2.2.5 Etiyoloji 44
2.2.6 Fizyopatoloji 46
2.2.7 Fizik Teşhis 50
2.2.8 Biyokimya 51
2.2.9 Radyoloji 52
2.2.10 Endoskopi 53
2.2.11 Histopatoloji 53
2.2.12 Takipte Komplikasyonlar ve Prognoz 54
2.2.13 Tedavi 55
2.3 THIOREDOXIN1 VE THIOREDOXIN ETKİLEŞİMLİ PROTEİN 59
2.3.1 Moleküler Yapı 59
2.3.2 Biyolojik İşlev 61
3. GEREÇ VE YÖNTEM 62
3.1 ÇALIŞMA TASARIMI 62
3.2 ÇALIŞMA KATILIMCILARI 62
3.3 ETİK DEĞERLENDİRMELER 63
3.4 GEREÇ TEKNİĞİ 63
3.5 İSTATİSTİK YÖNTEMİ 64
4. BULGULAR 65
5. TARTIŞMA 84
6. SONUÇ 92
KAYNAKLAR 93

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA: American Diabetes Association
ALT: Alanin Transaminaz
APG: Açlık Plazma Glukozu
AST: Aspartat Transaminaz
BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DM: Diabetes Mellitus
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
HbA1c: Glycated Hemoglobin
HCC: Hepatocellular Carcinoma
HDL-C: High-Density Lipoprotein Cholesterol
HS: Hepatosteatoz
IDF: International Diabetes Federation
IR: Insulin Resistance
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol
MASLD: Metabolism Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease
MHR: Monocyte / HDL-C Ratio
MODY: Maturity-Onset Diabetes of Young
MON: Monosit
MS: Metabolik Sendrom
NAFL: Non-Alkolik Fatty Liver
NASH: Non-Alkolik Steatohepatit
NAYKH: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NGT: Normal Glukoz Toleransı
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
ROS: Reactive Oxygen Species
TG: Trigliserid
TRX1: Thioredoxin1
TURDEP: Türkiye Diabetes Epidemiyoloji Çalışması
TXNIP: Thioredoxine Interacting Protein
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2-1 Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması 7

Tablo 2-2 Diabetes Mellitus Formları Karşılaştırması 13

Tablo 2-3 Diabetes ve Prediabetes Tanı Kriterleri 16

Tablo 2-4 Yağlı Karaciğer Hastalığı Etiyolojik Sınıflandırması 44

Tablo 2-5 MASLD Tanı Kriterleri 45

Tablo 2-6 Thioredoxin1'in Tanımlanmış İşlevleri 61

Tablo 4-1 Çalışma Katılımcılarının Metabolik Parametreler Ortalaması 65

Tablo 4-2 Çalışma Katılımcılarının HS Derecesi, TRX1 ve TXNIP Ortalaması..... 66

Tablo 4-3 DM Tespitinde TRX1 ve TXNIP Kesim Değeri..... 68

Tablo 4-4 TRX1 ve TXNIP ile HS ve Metabolik Parametreler İlişkisi 69

Tablo 4-5 İleri Derece HS Tespitinde TRX1 ve TXNIP Kesim Değeri 72

Tablo 4-6 Gruplarda TRX1 ve TXNIP ile HS ve Metabolik Parametreler İlişkisi 73

Tablo 4-7 Gruplarda MON/HDL-C Oranı ve Anlamı..... 76

Tablo 4-8 Gruplarda MON/HDL-C Oranı ile TRX1-TXNIP-HS İlişkisi 77

Tablo 4-9 DM Tespitinde MON/HDL-C Kesim Değeri 78

Tablo 4-10 İleri Derece HS Tespitinde MON/HDL-C Kesim Değeri..... 79

Tablo 4-11 Gruplarda HS-TRX1-TXNIP-MON/HDL-C İlişkisi..... 80

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2-1 Best ve Banting 4
Şekil 2-2 Diabetes Tedavi Formları 21
Şekil 2-3 Diabetes Kronik Komplikasyonları 37
Şekil 2-4 Diabetik Vaskülopati ve Nöropati 39
Şekil 2-5 Diabetik Nöropati ve Enfeksiyon 40
Şekil 2-6 Prof. Dr. Muzaffer Esat Güçhan 42
Şekil 2-7 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Aşamaları 46
Şekil 2-8 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Fizyopatolojisi 48
Şekil 2-9 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Doğal Seyri 49
Şekil 2-10 Thioredoxin1 Tersiyer Yapısı 59
Şekil 2-11 Redoksizom Şeması 60
Şekil 4-1 Çalışma Katılımcılarının TRX1 Ortalaması 66
Şekil 4-2 Çalışma Katılımcılarının TXNIP Ortalaması 67
Şekil 4-3 DM Tespitinde TRX1 Sensitivite ve Spesifite 67
Şekil 4-4 DM Tespitinde TXNIP Sensitivite ve Spesifite 68
Şekil 4-5 HS Derecelerinde TRX1 Düzeyi 70
Şekil 4-6 HS Derecelerinde TXNIP Düzeyi 70
Şekil 4-7 İleri Derece HS Tespitinde TRX1 Sensitivite ve Spesifite 71
Şekil 4-8 İleri Derece HS Tespitinde TXNIP Sensitivite ve Spesifite 72
Şekil 4-9 Nondiabetiklerde TRX1-HS İlişkisi 74
Şekil 4-10 Diabetiklerde TRX1-HS İlişkisi 75
Şekil 4-11 Nondiabetiklerde TXNIP-HS İlişkisi 75
Şekil 4-12 Diabetiklerde TXNIP-HS İlişkisi 76
Şekil 4-13 DM Tespitinde MON/HDL-C Sensitivite ve Spesifite 78
Şekil 4-14 İleri Derece HS Tespitinde MON/HDL-C Sensitivite ve Spesifite 79
Şekil 4-15 HS Derecelerinde TRX1 Düzeyi 81
Şekil 4-16 HS Derecelerinde TXNIP Düzeyi 81
Şekil 4-17 Nondiabetiklerde HS Derecelerinde TRX1 Düzeyi 82
Şekil 4-18 Diabetiklerde HS Derecelerinde TRX1 Düzeyi 82
Şekil 4-19 Nondiabetiklerde HS Derecelerinde TXNIP Düzeyi 83
Şekil 4-20 Diabetiklerde HS Derecelerinde TXNIP Düzeyi 83

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, İç Hastalıkları polikliniğine başvuran nondiabetik ve diabetik yağlı karaciğer hastalarında yağlanmanın derecesi, glukoz-lipid profili ve karaciğer fonksiyon testleri gibi metabolik parametreleri ve hastalığın patogenezindeki anahtar faktör olan redoks dengesinin indirekt göstergesi atfedilebilecek Thioredoxin1 (TRX) ve Thioredoxin Etkileşimli Protein (TXN1P) düzeyleri arasındaki ilişkiyi aydınlatarak metabolik bozukluk, oksidatif stres ve karaciğer patolojisi etkileşimini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, prospektif, kesitsel, gözlemsel nitelikte tasarlanmıştır. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğinde yürütülmüştür. Nondiabetik ve diabetik yağlı karaciğer hastalığı olan katılımcıların biyokimyasal ve hematolojik değişkenleri ile birlikte ultrasonografik hepatosteatoz (HS) dereceleri ile TRX1-TXNIP düzeyleri karşılaştırılmıştır. HS dereceleri ile TRX1-TXNIP düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Bulgular: Oksidatif stres için indirekt belirteç sayılabilecek TRX1 düzeyi ile Diabetes Mellitus (DM) arasında negatif korelasyon, TXNIP düzeyi ile DM arasında pozitif korelasyon bulduk. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) varlığında; HS derecesi ile TRX1 düzeyi arasında negatif korelasyon, HS derecesi ile TXNIP düzeyi arasında pozitif korelasyon saptadık. Ayrıca Monosit/HDL-C oranı (MHR) ile TRX1 düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon, MHR ile DM varlığı, HS şiddeti ve TXNIP düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon belirledik.

Sonuç: Çalışmamız, TRX1 ve TXNIP düzeylerinin, DM ve NAYKH şiddeti ile önemli ilişkisi olduğuna dair yeni kanıtlar sunmaktadır; verilerimiz, diabetik yağlı karaciğerin etkin bir şekilde değerlendirilmesi ve izlenmesi için önemli bir yol göstermektedir. Bu belirteçlerinin, DM ve NAYKH teşhisinde, tedavisinde, takibinde, özellikle oksidatif stres ve insülin direnci mekanizmaları göz önünde bulundurularak, klinik pratikte umut verici uygulamaları olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Diabetik, Yağlı Karaciğer, Thioredoxin

ABSTRACT

Investigation of the relationship between the grade of hepatosteatosis, metabolic parameters, thioredoxin1 and thioredoxin interacting protein levels in adults with non-alcoholic fatty liver disease recently diagnosed with diabetes mellitus

Aim: In this study, we aimed to reveal the interplay of metabolic disorder, oxidative stress and liver pathology by elucidating the correlation between the grade of hepatosteatosis, metabolic parameters, Thioredoxin1 (TRX) and Thioredoxin Interacting Protein (TXN1P) levels, attributed as indirect indicators of redox balance, a key factor in the pathogenesis of the disease, in nondiabetic and diabetic fatty liver patients admitted to the Internal Medicine outpatient clinic.

Material and Method: The proposed study was structured as a prospective, cross-sectional and observational analysis conducted at Bağcılar Training and Research Hospital Internal Medicine Outpatient Clinic. We enrolled participants with nondiabetic and diabetic fatty liver disease, comparing biochemical and hematological variables, ultrasonographic hepatosteatosis (HS) grades and TRX1-TXNIP levels. The correlation between HS grades and TRX1-TXNIP levels was examined.

Results: We found a negative correlation between TRX1 level and Diabetes Mellitus (DM), and a positive correlation between TXNIP level and DM. In the cases of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD); we found a negative correlation between HS grade and TRX1 level, and a positive correlation between HS grade and TXNIP level. Additionally, we found a significant negative correlation between Monocyte/HDL-C ratio (MHR) and TRX1 level and a significant positive correlation between MHR and the presence of DM, HS severity and TXNIP level.

Conclusion: Our study provides new evidence that TRX1 and TXNIP levels are significantly associated with the severity of DM and NAFLD; our data provide an efficient way to assess and monitor the occurrence of diabetic fatty liver. In clinical practice, TRX1 and TXNIP markers can be used in the diagnosis, treatment and prognosis of DM and NAFLD on the basis of oxidative stress and insulin resistance.

Keywords: Diabetes, Fatty Liver, Thioredoxin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus, insülin üretiminin, insülin etkisinin veya her ikisinin bozulması nedeniyle yüksek kan glukoz seviyeleriyle karakterize kronik bir metabolik hastalıktır; vücudun tüm sistemlerini etkileyebilecek uzun vadeli ölümcül komplikasyonlarla ve karaciğer yağlanmasıyla iyi tanımlanmış bir ilişkisi vardır[1].

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, alkol alımı öyküsü olmaksızın ve bilinen başka bir karaciğer hastalığı yokluğunda, hepatosteatoz ile karakterize edilen ve insülin direnciyle ilişkili metabolik düzensizliği yansıtan bir karaciğer hastalıkları spektrumudur[2].

Diabetes sıklığının artması ile önem kazanan insülin direnç sendromu, son yıllarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. Araştırmalar, ortak metabolik bozukluk zemininde bu iki hastalığın birbirlerini körüklediğini ortaya koymuştur. Diabetin artan/yeni komplikasyonu Diabetik Yağlı Karaciğer, tedavi hedeflerinde yerini almıştır ve spot ışıklarının altında endokrinoloji ve hepatoloji tarafından incelenmeyi beklemektedir. Terapötik algoritmasında ruhsat almış bir ilaç bulunmamaktadır.

Thioredoxin1 (TRX1), hücre içi yükseltgenme ve indirgenme tepkimelerindeki dengeyi koruyan, oksidatif stres yanıtında önemli işleve sahip bir antioksidan enzimdir. Thioredoxin Etkileşimli Protein (TXNIP) tarafından üretimi ve aktivitesi düzenlenir. Mevcut literatür, bu moleküler eksen ile patogenezleri iç içe geçmiş insülin direnci ve karaciğer yağlanmasının yakın ilişkide olduğuna işaret etmektedir[3]. İnsülin sinyalizasyonu bozukluğunda ve yağlı hepatitte serbest oksijen radikallerinin etkisi göz önünde bulundurulduğunda, TRX1'in baskılanmasını önleyip sentezini ve aktivitesini manipüle edebilirsek, metabolik hastalıkların ve komplikasyonlarının tedavisinde yeni ufuklar açabileceğimizi düşünmekteyiz.

Bu çalışmada, İç Hastalıkları polikliniğine başvuran nondiabetik ve diabetik yağlı karaciğer hastalarında yağlanmanın derecesi, metabolik parametreleri ve TRX1 ile TXNIP düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanım

Diabetes Mellitus (DM), insülinin salgılanmasında, insülinin etki göstermesinde ya da her ikisindeki bozukluğun bir sonucu olarak, hiperglisemi ile seyreden, buna bağlı karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki bozukluklarla karakterize, kronik bir hastalıktır[1].

2.1.2 Tarihçe

Diabetin en erken kaydı, milattan önce 1550 yıllarına dayanmakta olup, Eski Mısır uygarlığına aittir. Kaydın yer aldığı Ebers Papirüsü, Mısır'ın Teb kentindeki arkeolojik kazı çalışmalarında ortaya çıkarılmış ve 1873'te Alman asıllı Mısır bilimcisi Georg Ebers tarafından içeriği dünyaya duyurulmuştur. Bu papirüste hastalığın tabiatı, aşırı idrar çıkarma ile karakterize bir durum olarak tariflenmiştir[4].

Aynı dönemde Hint hekimleri de bu hastalığı tanımış ve diabetli insanların idrarının karıncaları çektiğini, bu durumun idrarda şeker bulunduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir.

Hastalığın, Roma İmparatorluğu döneminde nadir görüldüğü düşünülüyordu. Bergamalı hekim Galen, kariyeri boyunca sadece 2 vaka gördüğünü söylemiştir; bu, muhtemelen halkın beslenme ve yaşam tarzıyla alakalıydı ve hastalık, ileri evre semptomları ile kendini gösterene kadar tanınamıyordu.

Milattan sonra 2. yüzyılda, Anadolu'nun Kapadokya bölgesinde yaşamış olan Aretaeus, mistik bir hastalık zemininde, etin idrara eridiğini düşünmüş, idrarın tatlılığından bahsetmeden, sadece idrar fazlalığından bahsederek, hastalığın adını Diabetes koymuştur[5].

Bundan sonra hastalık, İslam hekimliğinde de *Diabitis* olarak anılmıştır. 11. yüzyılda İbn-i Sina, eserlerinde diabetli hastaların susuzluk çektiğinden ve diabetik ayak gangreni lezyonundan bahsetmektedir[4].

Diabetin patofizyolojisinde pankreasın yer alıyor olabileceğini literatürde ilk belirten, 1877'deki bir yazısında konuya yer veren Thomas Cawley'dir; diabetik bir hastanın otopsisinde saptadığı hasarlı pankreasa dikkat çekmiştir[6].

Dr. Bernard Naunyn'in laboratuvarında, klinisyen Joseph von Mering ve patofizyolog Oskar Minkowski, 1889'da pankreasları çıkarılan köpeklerin poliürik olduklarını ve idrarlarından glukoz çıkmaya başladığını gözlemleyerek, pankreasın diabetteki rolünü keşfetmişlerdir.

Eugene Lindsay Opie, 1901'de diabetes gelişiminin pankreasın hormonal sekresyonunu sağlayan Langerhans adacıkları harabiyeti ile ilgili olduğunu öne sürmüştür. Adacıklar, ilk defa tıbbi patoloji öğrencisi Paul Wilhelm Heinrich Langerhans tarafından fark edilmiş ve üzüm salkımına benzetilmiş, ancak bu dokulara kendisi tarafından herhangi bir isim verilmemiştir. 1894 yılında histopatolog Gustave Edouard Laguesse, ilk tanımlayan olduğu için bu adacıklara Langerhans'ın adını vererek onurlandırmayı seçmiştir.

Toronto Üniversitesi'nde biyokimya uzmanı olarak çalışan İskoç asıllı John Macleod'un laboratuvar lojistiği sağlaması sayesinde, Kanadalı cerrah Frederick Banting ve tıp fakültesi öğrencisi Charles Best'in çabalarıyla, 1921'de köpeklerin pankreaslarından başarıyla insülin çıkarılması gerçekleştirilmiştir. İnsülin, ilk olarak bir köpekte denenmiş (Şekil 2-1), hayvan deneyleri sonrasında ketoasidoz altında olan 14 yaşındaki Leonard Thompson'a enjekte edilerek kaşeksisi düzeltilmiş ve bu enjeksiyon, diabetin ilk başarılı tedavisinin tarihteki yerini perçinlemiş, hastalığın prognozunu dramatik bir şekilde çevirmiştir. James Bertram Collip'in uğraşları sayesinde insülin, kitlelere ulaştırılabilir bugünkü endüstriyel haline getirilmiştir. Diabetes, bu dönemin sonrasında ölümcül bir hastalıktan, yönetilebilir bir kronik duruma evrilmiştir[5].



Şekil 2-1 Best (solda) ve Banting (sağda)
*Mahon H. Thomas Fisher Nadir Kitaplar Kütüphanesi, Toronto Üniversitesi

Kendisi de bir diabetes hastası olan Dr. Robin Lawrence, bu dönemde insülin tedavisinden faydalanmıştır. Hem akademik çalışmaları hem klinik çalışmaları ile hayatını bu hastalığa adayarak diabetes tarihinde önemli bir yer kazanmıştır[5].

İnsülinle ilgili önemli araştırmalar, bilim insanlarına toplam 3 Nobel Ödülü'nü beraberinde getirmiştir. 1923'te insülinin keşfinde önemli rolü olan Banting ve Macleod ikilisine, modern tıp tarihinin en önemli buluşlarından biri adına Nobel Ödülü verilmiş, insülinin patenti de Toronto Üniversitesi'ne sembolik olarak 1 dolar karşılığında satılmıştır. 1958'de insülinin aminoasit dizilimini gösteren İngiliz asıllı moleküler biyolog Frederick Sanger, 1963'te insülinin 3 boyutlu yapısını gösteren Dorothy Crowfoot Hodgkin, Nobel Ödülü'ne layık görülmüşlerdir[6].

Yirminci yüzyılda diabete ait önemli buluşların arkası kesilmemiştir. İnsülinle hayatı kurtulan ama hastalığın komplikasyonları yüzünden ömrü kısa kalan hastalar üzerinde araştırmalar yapılmış, göz ve böbrek tutulumları Ballatyne, Loewenstein ve Lundbaek tarafından belgelenmiştir. Amerikan biyokimyager Donald Steiner tarafından, Proinsülin ve C-Peptid fragmanı gösterilmiştir. Güvenli ve doğal bir hormon olan insülinin hipoglisemik etkisi ve tekrarlayan enjeksiyonlara uyumun zorlaşması yüzünden, oral bir ajan ile alternatif tedavi ihtiyacı doğmuş, bu dönemde Marcel Janbon'un katkısıyla ilk oral antidiabetik olan sülfonilüre piyasaya çıkmıştır[5].

Uluslararası Diabetes Federasyonu (IDF) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), hastalığa yönelik farkındalığın artırılması için, insülini keşfedenlerden Banting'in doğum gününü referans alarak, 1991 yılından itibaren 14 Kasım tarihini Dünya Diabetes Günü olarak tanımıştır. Bu özel gün, 2006'da Birleşmiş Milletler'in takvimine girerek resmileşmiştir[6].

2.1.3 Etimoloji

Hastalığın ismini oluşturan iki ayrı kelimenin kökenleri bilinmektedir.

Diabetes kelimesi, Latince çıkışlıdır ve Grekçe bir kelime olan *Diabainein'den* türemiştir. Bu kelime bileşenlerine ayrıldığı zaman, *Dia* "içinden" anlamına gelirken, *Bainein* "ilerlemek" anlamına gelir. Oluşan kompozisyondaki *Diabainein'in* anlamı "içinden geçen"dir. Kastedilen, hipergliseminin yol açtığı osmotik diürezdir.

Diabetes kelimesini ilk olarak Kapadokyalı hekim Aretaeus, bu hastalarda aşırı miktarlarda idrar çıkışını gözlemledikten sonra kullanmıştır.

Mellitus kelimesi, Latince'de *Mel'den* türemiştir, bal anlamına gelir. Şeker kastedilir[7].

Mellitus kelimesini ilk olarak İngiliz hekim Thomas Willis, 1675'te idrarın şekerli tadını fark ettikten sonra hastalığın tanımını belirginleştirmek için, Diabetes kelimesinin yanına ekleyerek kullanmıştır[5].

2.1.4 Epidemiyoloji

Diabetes Mellitus, ülkemizde ve dünyada en sık görülen endokrinolojik hastalık olup, aynı zamanda sıklığı en hızlı artan kronik hastalıktır[8].

Geçtiğimiz yıl IDF tarafından yayımlanan verilerine göre, dünyada 20 – 79 yaş aralığında toplam 463 milyon diabetik birey sayısı olduğu görülmektedir. Bu sayının 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı, Avrupa'da ise 59 milyon olan diabetik birey sayısının, 2045'te 68 milyona yükseleceği düşünülmektedir.

Avrupa'daki ülkeler arasında Türkiye, yaşa göre düzeltilmiş en yüksek DM prevalansına %11 ile sahip olan ülkedir. Türkiye aynı zamanda, Avrupa kıtasında Almanya'dan ve Rusya'dan sonra en yüksek 3. diabetik hasta popülasyonuna sahip ülkedir[9].

Ülkemizde DM üzerine kesitsel ve toplum temelli araştırmaların ilki sayılan Türkiye Diabetes Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) 1998'de yapılmıştır. 2010'da bu çalışmanın tekrarı ve güncellenmesi niteliğinde, aynı yöntemler ve aynı merkezler üzerinden TURDEP-2 çalışması yapılmıştır.

İlk çalışmada, DM prevalansı %7.2 iken, TURDEP-2 çalışmasında bu oran %13.7'ye yükselmiştir. TURDEP'e kıyasla, TURDEP-2'de insidansın tırmanışı sürmüştür ve Türkiye'de DM sıklığı, aradan geçen 12 yılda %90 artmıştır[8].

Türkiye ayağı Metabolik Sendrom Derneği tarafından yürütülen Prospective Urban and Rural Epidemiology (PURE) çalışmasında, 2015 yılı için ülkemizdeki DM prevalansı %21 olarak daha da yüksek oranda tespit edilmiştir[10].

Bir başka çarpıcı veri olarak, TURDEP-2 çalışmasındaki DM tanısı olan 6.5 milyon kişinin %55'i bilinen tanı diabetes, %45'i yeni tanı diabetes olarak saptanmıştır; oranlar birbirine yakındır. TURDEP'te %10'un üzerindeki diabetes sıklığı, 45-49 yaş grubunda başlamakta iken, TURDEP-2'de %10'un üzerindeki diabetes sıklığı, 40-44 yaş aralığına kadar inmiştir. Bu kıyasa göre, DM'nin 1998 senesine göre yaklaşık 5 yaş daha erken başladığı görülmektedir[8].

2.1.5 Etiyoloji

Diabetes, altta yatan patolojik sebeplere göre American Diabetes Association (ADA) tarafından 4 ana grupta (Tablo 2-1) sınıflandırılır[1].

Tablo 2-1 Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması

I) Tip 1 Diabetes Mellitus (Mutlak İnsülinopeni) A. İmmün Kaynaklı, Tip 1a B. İdiyopatik, Tip 1b
II) Tip 2 Diabetes Mellitus (Kısmi İnsülinopeni)
III) Diğer özel tipler A. β hücresinde otozomal dominant genetik defekt B. İnsülin etkisinde genetik defekt (Tip A Direnç, Leprechaunizm, Rabson-Mendenhall) C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları (Fibrokalkül, Karsinom, Pankreatit, Hemokromatoz) D. Endokrinopatiler (Glukagonoma, Feokromasitoma, Akromegali, Cushing, Tirotoksikoz) E. İlaçlara-Kimyasallara bağlı diabetes (Glukokortikoid, Tiazid, Antipsikotik, Fenitoin, Statin) F. İnfeksiyonlar (Kızamıkçık, Kabakulak, Koksaki, Sitomegalovirüs) G. İmmün aracılı diabetin nadir formları H. Diabetes ile ilişkili genetik sendromlar (Down, Turner, Klinefelter, Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, Friedreich Ataksisi, Huntington Koresi, Porfiria) I. Neonatal Diabetes (Geçici, Kalıcı)
IV) Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gebelikle sınırlı İnsülinopeni)

2.1.6 Fizyopatoloji

Diabetin farklı etiyolojik tipleri, ortak ve nihai yolaklar dışında kendilerine özgü fizyopatolojilerden gelişir.

2.1.6.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM), pankreatik beta hücrelerinin ağırlıklı olarak otoimmün yıkımı, nadiren non-otoimmün yıkımı sonucu gelişen, insülin üretiminin tamamen yok olduğu bir endokrin bozukluktur. Bu patolojik süreç, persistan hiperglisemiye ve katabolizmaya yol açar. İnsülin yokluğunda, yağ metabolizmasında oluşan değişikliklerle, artan lipoliz sonucu keton cisimleri oluşmaya ve birikmeye başlar. Bazal koşullarda ketoza girmeye yatkınlık vardır, insülin yoksa bu hastalar hayatta kalamaz, bu yüzden bu DM tipi İnsüline Bağımlı Diabetes olarak da bilinir[11]. Genellikle 20 yaşın altında kendini sunar, bu yüzden eski yıllarda Juvenil DM adıyla anılmaktaydı. Vakaların sadece %25'i erişkin yaşta tanı alır[1].

Etiyolojiyi belirleyen patolojik faktörler arasında, T1DM tanılı hastaların %95'inde pozitif bulunan, 6. kromozomun kısa kolunda konumlanmış İnsan Lökosit Antijeni (HLA-DR3 ve/veya DR4) haplotipleri ile ilişkili genetik predispozisyon[12] ve otoimmüniteyi tetikleyebilecek kabakulak, kızamıkçık, koksaki virüsleri yer alır[11].

Güçlü kanıtlara göre, anne sütünün otoimmün hastalık riskini azaltabileceği ve ilk 6 ay anne sütü ile beslenmenin T1DM'ye karşı koruma geliştirdiği düşünülmüştür[13].

Hastaların %90'ında otoimmünite temelli, %10'unda idiyopatik süreçler, β-hücre yıkımı için suçlanmaktadır. İnsülin tedavisi başladıktan birkaç ay sonra, bu hücrelerin kısmi rejenerasyonuna bağlı olarak, Balayı Dönemi denen glukoz seviyesinin ılımlı seyrettiği dönem ortaya çıkar[11].

Tip 1 Diabetes tanısı alan hastaların, tanı esnasında beta hücre proteinlerine karşı gelişmiş otoantikorlar saptanır. Adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikoru (Anti-GAD), çinko transporter 8 antikoru (ZnT8) ve tirozin fosfataz antikoru başlıca olanlardır. Bu otoantikorlardan herhangi birinin, yeni tanı T1DM hastasında pozitif çıkma olasılığı %95'tir. Tanıdan ne kadar uzun süre sonra bakılırsa, düzeylerinin o derece azaldığı görülür.

Otoantikorların etkisiyle, özellikle sitotoksik T lenfositlerin yarattığı beta hücresi harabiyeti, T1DM ile sonuçlanır[14]. Teplizumab adlı anti-CD3 monoklonal antikor üzerine yapılan araştırmalarla, bu otoimmünitenin yarattığı tahribatın yavaşlatılması ve hastalığın başlangıcının geciktirilmesi üzerine çalışılmaktadır[15].

Tip 1 Diabetes fizyopatolojisinde, ilk aşamada beta hücre rezervleri tükenmektedir, ikinci aşamada asemptomatik hiperglisemi başlar, beta hücrelerde insülin rezervinin %10'un altına indiği üçüncü aşamada semptomlar ortaya çıkar. Eğer sıfırlanmış insülin depoları yerine dışarıdan insülin takviye verilmezse, bu zayıf kişiler genelde hayatı tehdit edebilecek diabetik ketoasidoz tablosu ile acil serviste tanı alır[16].

2.1.6.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), özellikle obezite zemininde, dokularda gelişen insülin direnci (IR) ve buna bağlı oluşan pankreatik beta hücre disfonksiyonu ile karakterize bir endokrin bozukluktur. Tip 1 Diabetten farklı olarak; insülinin kısmi eksikliği söz konusudur, genetik predispozisyon daha kuvvetlidir. T2DM hastalarının çoğunun soygeçmişinde aynı öyküye rastlanır. Birinci derece akrabasında T2DM öyküsü olan bireylerde, önemli oranda artmış riskten bahsedilir[11].

Tip 2 Diabetes hastalarının tanı anı kilosu çoğunlukla yüksektir. Birleşik Devletler'deki diabetes hastalarının %80'i T2DM'dir. Bu hastalar genellikle değişik derecelerde obezitesi olan, sedanter yaşam tarzı etkisi altındaki erişkinlerdir, ancak obezitenin sıklığı artmakta iken ve görüldüğü yaş aralığı aşağı indikçe, T2DM başlangıç yaşları da daha erken yaşlara kadar inmiştir, adölesanlarda ve çocuklarda bile saptanmaktadır[13].

Hastalığın gelişiminde kuvvetli bir faktör olarak sayılan santral obezitenin varlığında, zamanla genetik faktörlerin devreye girmesi ile, lipid yükü artarken, adiposit disfonksiyonu gelişir. Bu inflamasyon zemininde üretimi artan serbest yağ asitlerinin, adipokinlerin ve proinflamatuar sitokinlerin etkisiyle, adipositlerde, myositlerde ve hepatositlerde, insülin direnci denen, insüline doku yanıtında duyarlılığın azaldığı tablo gelişir. İnsülin direncinin bir sonucu olarak, karaciğerdeki glukoneogenez ve glikojenoliz artar, bu da hiperglisemiyi şiddetlendirir.

İnsülin direnci nedeniyle, pankreasın beta hücreleri, hastalığın başlangıcında direnci yenip hiperglisemiyi kompanse etmek için insülin sekresyonunu artırarak yanıt verir. Bu sürekli artan talep, beta hücrelerinde yorar, disfonksiyona ve apoptoza yol açar, insülin üretimi aksar. İnflamatuar etki de beta hücre harabiyetini ilerletir. Olumsuz etkili bu yolakların altında, insülin rezervlerinin peyderpey tükenmesiyle, insülinin kısmi eksikliği oluşur. Hasta, zamanla insülin bağımlı vaziyete gelir.

İnsülin, tüm dokularda aynı dirençle karşılaşmaz, lokal etkenlere bağlı bir heterojenite vardır. Bu heterojenite, karaciğer yağlanması ve polikistik over sendromu gibi insülin direnci ile ilişkili ayrı hastalıkların oluşmasını açıklayabilir[17]. Aşırı yüksek insülin düzeyinin bir etkisi insülin direnci olan kadınlarda ovaryan hiler hücreleri üzerinde görülür. Bu hastalarda hiperandrojenizm ve hirsuitizm ile birlikte menstrüel düzensizlik, büyümüş kistik overler ve infertilite saptanır[16].

Metabolik Sendrom (MS) adı verilen, insülin direnci fizyopatolojisi zemininde oturan, bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon (HT), trigliserid (TG) yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) düşüklüğü ve santral obezite bileşenleri ile giden tablo, T2DM gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. 1988'deki Banting Kongresi'nde Amerikan endokrinolog Jerry Reaven tarafından MS bileşenlerinin birlikteliğine "Ölümcül Dörtlü" tanımlamasıyla işaret edilmiş ve yıllar içinde Sendrom X, Yeni Dünya Sendromu gibi adlandırmalar gelmiştir[18]. MS'de, geleneksel adıyla Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, modern adıyla Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı görülme sıklığı artar[19].

Metabolik Sendromun komponentleri, sedanter yaşam, prediabetes hali, soygeçmişte diabetes öyküsü, gestasyonel diabetes öyküsü, makrozomik bebek öyküsü, koroner arter hastalığı ve HIV, T2DM için risk faktörleridir[18].

Bir erişkinde 45 yaşından itibaren 3 yılda bir T2DM taraması ADA tarafından önerilirken, vücut kitle indeksi (VKİ) >25 kg/m² olan ve T2DM risk faktörlerinden birini ihtiva eden bireylerde bu taramaya daha erken ve daha sık başlanmalıdır[1]. Tip 2 Diabetes hastalarında hiperglisemi yavaş gelişir, hastalık yıllarca asemptomatik ilerleyebilir. Bu neticede, tanı konulduğu zaman diabete ait mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar oturmuş olabilir[20]. Dolayısıyla T2DM hastalarında tanı ile beraber, vakit kaybetmeden kronik komplikasyonların taranması gerekir.

2.1.6.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), graviditenin genelde 3. trimesterinde ortaya çıkan ve tipik olarak post partum süresinde düzelen, gebeliğe özgü bir glukoz intoleransı formudur[11].

Gebeliklerin %3'ünde DM görülür. Anne yaşının >40 olması, soyda DM varlığı, kortikosteroid ve antipsikotik kullanımı, obezite, Prediabetes, eski GDM Diabetes öyküsü veya makrozomik fetus öyküsü gibi faktörlerle ilişkilendirilmiştir[1].

Gestasyonel diabetes, T2DM için bir risk faktörüdür. İki yönlü işleyen bu ilişki gereği, bir GDM hastası T2DM için daha yüksek risk altındayken, IR yüksek olan birey de GDM için daha yüksek risk altındadır. GDM öyküsü olan kadınlar, post partum dönemde T2DM gelişimi açısından yakından takip edilmelidir, bu popülasyonda ileride T2DM gelişme riski yüksektir[16]. Doğumdan sonra birkaç ay boyunca ve 3 yılda 1 Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ile takip edilmeleri gerekir[1].

Gebelikte insan plasental laktojeni, kortizol, progesteron ve östrojen gibi insülin antagonisti hormonların sekresyonu artar, bu da diabetojenik bir ortam yaratır ve maternal dokularda insülin duyarlılığını gebelik öncesi değerin 1/3'üne kadar düşürür. Bu durum, pankreatik beta hücrelerinde artmış insülin sekresyonu ihtiyacını doğurur. GDM, pankreasın bu artan insülin ihtiyacına yetişemediği durumlarda meydana gelir[19].

Diabeti olmayan tüm gebelerde 24-28 haftaları arası 75 gr OGTT testi ile tarama önerilir. Kadının önceki gebeliğine dair GDM öyküsü varsa, takip ve tedavi için 24. hafta beklenmez. Açlık kan glukozu 90 mg/dl üzerinde çıkan bir gebede 24. hafta yine beklenmez[1]. Bebeği korumak adına, GDM'deki glukoz seviyesi hedefleri, T2DM'e göre daha serttir.

Tedavinin temel taşları, fiziksel aktivite ve medikal nütrisyon terapisidir. Güncel çalışmalara göre, toplam kalorinin %40'ının karbonhidrat formunda olması durumunda fetal makrozomi insidansı azalacaktır. Kalan kalorinin %20'si protein, kalan %40'ı ise yağ olmalıdır. Sık sık yemek yeme ile kan şekeri regülasyonu daha kolay olur.

Egzersiz ve diyetten sonuç alınamıyorsa, Kategori B sertifikalı insülin kalemleri (detemir, aspart, NPH, lispro, regüler), hatta oral antidiabetik ajan olarak metformin ve gliburid kullanılabilir. İnsülin tedavisi ile karşılaştırıldığında, oral hipoglisemiklerin kullanımında preeklampsi ve perinatal mortalite riski daha yüksektir.

Evde açlık ve her öğün sonrası 1. saat tokluk kan şekeri ölçümüyle yakından glukoz monitörizasyonu yapılmalıdır; bu takip ve insülin tedavisi ile perinatal mortalite belirgin azalır. Kontrol altına alınmayan GDM'de ise, fetal makrozomi, preeklampsi, artmış sezaryen oranı, neonatal hipoglisemi ve infantil solunum sıkıntısı sendromu gibi komplikasyonlar, modern obstetrikte hala bir sorun olmaya devam etmektedir. Fetal makrozomi, diabetin en önemli komplikasyonlarından biri olup, eylemde omuz distozisi ve sonrasında yeni doğanda Erb paralizine neden olması ile önem arz etmektedir[21].

2.1.6.4 Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diabetes

İngilizce terminolojide Maturity-Onset Diabetes of Young (MODY) olarak bilinen bu hastalık, otozomal dominant geçiş ile kuvvetli genetik etiyolojiye dayanan, kuşaklar boyu soygeçmiş öyküsü barındıran, adölesan çağda ortaya çıkan, monogenik bir diabetes formudur[20].

Özellikle Hepatosit Nükleer Faktör ve Glukokinaz gen mutasyonları ile ilişkilidir. Tanıda bu mutasyonların analizi önem arz eder. MODY vakalarının T1DM hastalarından ayrımında otoantikorların ölçümünden faydalanılır[1].

Hastaların beta hücre rezervleri iyi durumdadır, kiloları normaldir, belirgin bir IR yoktur. MODY'de asıl sorun, mutasyonlar neticesinde insülinin beta hücreden sekrete edilmesindeki bozukluktur. İnsülin sekresyonunu artıran Sülfonilüre grubu oral antidiabetik ilaçlara tedavide çok iyi yanıt verirler. Yaşı genç, IR'si düşük, sülfonilüreye fazla duyarlı hastalarda, MODY akla gelmelidir[17].

2.1.6.5 Erişkinin Latent Otoimmün Diabeti

İngilizce'de Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) olarak bilinen bu DM formu, erişkinlerde ortaya çıkıp yavaş ilerler, T1DM'nin otoimmün fizyopatolojisine ve genetik özelliklerine sahiptir[14].

Obez olmayan bireylerde, yavaş ilerleyen hiperglisemi ve insülin gereksiniminin gecikmeli olarak ortaya çıkması ile karakterize edilir. Semptomlar hafif seyirlidir. Tanı, bu klinik özelliklerin yanı sıra, otoantikorların varlığı ile desteklenir. T1DM hastalarında olduğu gibi, pankreatik beta hücrelerine karşı otoimmün reaksiyon var olup, LADA hastalarında da Anti-GAD, ICA gibi otoantikorlar pozitif saptanır[14]. Bu hastalar, >30 yaş olmalarına istinaden bazen yanlışlıkla T2DM teşhisi alır.

Hastalar, tanıdan 5 yıl sonra insülin tedavisine geçiş yapmak zorunda kalır.

2.1.6.6 Mitokondrial Diabetes Mellitus

Mitokondrial genler, spermde mitokondri olmadığı için yalnızca anneden çocuklara geçer. Bu DNA'da mutasyon olursa ve lösin amino asidinin mitokondrial proteinlere taşınması bozulursa, beta hücre işlevinin bozulacağı bir DM tipi tanımlanmıştır[20]. Japonya ve Kore popülasyonunda görülme sıklığı %2 olarak saptanmıştır. Asemptomatikten ağır vakalara uzanan bir klinik yelpazesine sahiptir, hastaların %63'ünde işitme kaybı vardır[1].

Diabetin sık görülen formları Tablo 2-2'de kıyaslanmıştır.

Tablo 2-2 Diabetes Mellitus Formları Karşılaştırması

Değişken	**T1DM**	**MODY**	**T2DM**	**LADA**
Yaş	Genç	Genç	Erişkin	Erişkin
Ailede Diabetes	Olabilir	Kuşaklar boyu	Var	Olabilir
Vücut kitle indeksi	Zayıf	Normal	Obez	Zayıf
C-Peptid düzeyi	Çok azalmış	Normal	Normal	Azalmış
Otoantikorlar	+	-	-	+

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus, **MODY:** Maturity-Onset Diabetes of Young, **T2DM:** Tip 2 Diabetes Mellitus, **LADA:** Latent Autoimmune Diabetes in Adults

2.1.7 Fizik Teşhis

Diabetik bir hasta, polikliniğe başvurduğunda sık idrara çıkma, çok su içme, zayıflama, ağız kuruluğu gibi belirtilerden bir veya birkaç tanesini anlatacaktır. Başarılı bir anamnez gereği; beslenmesi, tütün alışkanlıkları, özgeçmişte diabetik acil öyküsü, teşhis anındaki kilosu, insülin kullanıyorsa kaç yıldır kullandığı, soyundan kaç kuşakta DM görüldüğü, pulpit varlığı gibi detaylı sorulara cevap aranmalıdır.

Dikkatli bir fizik muayene ile boy, kilo, nabız ve kan basıncı ölçümleri sağlanmalıdır. Obezite varsa, jeneralize – santral ayrımı yapılmalıdır, bel-kalça oranı kaydedilmelidir. Periferik arter nabızları incelenip, karotiste üfürüm varlığı aranmalıdır. Tendon refleksleri test edilmeli, ekstremitelerde çorap/eldiven tarzı duyusal kayıp veya retinada neovaskülarizasyon gibi diabetle ilişkili anormallikler, nörolojik ve oftalmolojik muayene ile araştırılmalıdır[22].

Diabetin belirti ve bulguları şunlardır:

- **Poliüri:** Hiperglisemi nedeniyle oluşan osmotik diürez, idrar miktarında artırır.
- **Polidipsi:** Poliüri sonucunda oluşan dehidrasyon, şiddetli susuzluk hissine, aşırı sıvı alımına yönelmeye neden olur.
- **Polifaji:** Hücrelerin glukozu etkili bir şekilde kullanamaması sonucu oluşan enerji eksikliği, artmış açlık hissine yol açar.
- **Açıklanamayan kilo kaybı:** İnsülin eksikliğiyle glukozun hücrelerde kullanılamaması, yağ-kas dokusunun yıkımına yol açar. T2DM'de görülmez.
- **Yorgunluk ve halsizlik:** Hücrelerin enerji kaynağı olan glukozu yeterince kullanamaması, kronik yorgunluğa ve halsizliğe neden olur.
- **Bulanık görme:** Osmotik değişikliklerin lenste yol açtığı geçici refraktif değişiklikler, görme bulanıklığına yol açabilir.
- **Yavaş iyileşen yaralar ve enfeksiyonlara yatkınlık:** Diabetik immünopati ve vaskülopati ile ilişkilidir.
- **Genital enfeksiyonlar:** Özellikle kadınlarda, glukozun idrarda artmış konsantrasyonu, genital bölgede fungal enfeksiyonlarına yol açabilir.

Tip 1 Diabetes tanılı hastalarda semptomlar süratli ilerlerken, T2DM tanılı hastalarda başlangıç semptomları daha siliktir, daha yavaş ilerler[23].

2.1.8 Biyokimya

Diabetin varlığı belirtiler ve bulgularla desteklenir, kesin teşhis laboratuvar bulguları ile konur. Türkiye Endokrinoloji & Metabolizma Derneği (TEMD) teşhis kriterleri şöyledir[24]:

● **Açlık Plazma Glukoz (APG) Testi:** Hastanın en az 8 saat süren açlık periyodundan sonra periferik venöz örnekleme ile ölçülür. ≥126 mg/dL ise tanı konulur.

● **Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT):** 75 gram oral glukoz yüklemesini takiben 2 saat sonra yapılan glukoz ölçümünü içerir. ≥200 mg/dL ise tanı konulur.

● **Rastgele Plazma Glukoz Testi:** Yemeklerden bağımsız yapılan glukoz ölçümüdür. ≥200 mg/dL ölçülürse ve poliüri, polidipsi, kilo kaybı mevcutsa tanı konulur.

● **Glycated Hemoglobin (HbA1c) Testi:** Eritrositlerdeki hemoglobine non-enzimatik bağlanmış glukozun bir göstergesidir, son 3-4 ay içindeki ortalama glukoz düzeylerini yansıtır. ≥%6.5 olduğunda tanı koyulur.

Bu biyokimyasal testlerin sonuçları, hastanın klinik sunumu ve öyküsü ile birlikte değerlendirilir. Aşikar hiperglisemi veya hiperglisemik acil durum olmadıkça, sınırda veya çelişkili sonuçlar elde edildiğinde, testlerin başka bir gün tekrarlanması önerilir.

Kan glukozu, venöz veya kapiller örnekle ölçülebilir. Glikolize engel olunması için kan örneği, florid içeren tüpe alınmalıdır. Florid yokluğunda, glukozun ortamdan kaybolma hızı 10 mg/dL/saat idir. Ortamdaki lökosit sayısı arttıkça bu hız da artar ve ölçüm hatalı sonuç verir.

Eritrosit yaşam süresini kısaltan hemolitik anemi ve hemoglobinopati durumlarında, HbA1c yalancı düşüklük gösterir. Bu hastalarda Fruktozamin ve Glikozile Albümin ölçümü uygundur[25].

Prediabetes (PreDM), T2DM'nin öncülü olarak tanımlanan, normal glukoz toleransının (NGT) yitirildiği ve bozulmuş glukoz homeostazı ile karakterize edilen bir metabolik durumdur. Bozulmuş açlık glukozu (BAG veya IFG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT veya IGT) veya ikisinin birlikteliği ile şekillenir. PreDM tanısında kullanılan ana biyokimyasal testler ve kriterler şunlardır[24]:

- **BAG:** Açlık plazma glukoz ölçümünün 100 mg/dl ile 125 mg/dl arası olması,
- **BGT:** OGTT sırasında, 2. saat glukoz düzeyi 140 mg/dl ile 199 mg/dl arası olması,
- **HbA1c** ölçümünün %5.7 ile %6.4 arası olması, PreDM durumuna delalet eder.

Prediabetes tanısı alan bireylerde, T2DM gelişme riski artmıştır ve bu riski azaltmak için diyet, düzenli fiziksel aktivite ve gerekirse farmakoterapi önerilir. Erken müdahale, PreDM'nin DM'ye evrilmesini önleyebilir geciktirebilir (Tablo 2-3).

Tablo 2-3 Diabetes ve Prediabetes Tanı Kriterleri

Test	Normal Glukoz Tolerans	Prediabetes	Diabetes Mellitus
Açlık Glukozu (mg/dl)	<100	100-125	≥126
OGTT 2. Saat (mg/dl)	<140	140-199	≥200
HbA1c (%)	<5.7	5.7-6.4	≥6.5
Rastgele glukoz (mg/dl)	-	-	≥200

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, **HbA1c:** Glycated Hemoglobin

Tip 1 DM akut bir klinik ile başladığı için, tanı anında HbA1c henüz yüksek olmayabilir. Bu yüzden, tanı için APG yüksekliği esas alınmalıdır[25].

İnsülinin prekürsör molekülü olan Proinsülin, golgi aygıtında işlenirken reaksiyonun yan ürünü olarak ortaya çıkan ve beta hücre rezervini gösteren bir belirteç olan C-Peptid, DM tanısı konulurken ve T1DM, T2DM, MODY ayrımı yapılırken kullanılır. Toklukta insülin üretimi artacağı için, C-Peptid değeri de yükselir[26]. Normal C-Peptid düzeyi, açlıkta 0.9-1.8 ng/ml, toklukta 3-9 ng/ml arasındadır. Hem açlık hem tokluk C-Peptid >0.5 ng/ml olması T1DM'yi akla getirir. C-Peptid >1.8 ng/ml olması T1DM'den uzaklaştırır, T2DM düşündürür.

Diabetin biyokimya kolunda sık kullanılan tetkiklerden biri IR hesaplamasıdır. Açlık insülini, açlık glukozu, açlık C-Peptid parametrelerine bakılır. Alternatifi, insülin tolerans testidir. Altın standardı ise hiperinsülinemik öglisemik klemp testidir[25].

Teşhiste OGTT, 300 ml su içerisinde 75 gr glukoz yüklemesi ile yapılır. Saat başı glukoza bakılır. GDM taramasının yanında, BAG veya PreDM varlığında, soygeçmişinde DM öyküsü bulunanlarda da kullanılır. 3. saat plazma glukozunun 70 mg/dl altında ölçülmesi ile reaktif hipoglisemi tanısına yardımcı olur[24].

Hastalığın tiplendirilmesine en önemli otoantikor olan Anti-GAD, T1DM'nin tanı anında %80 sıklıkta pozitif saptanır, ancak hasta olmayan popülasyonda da %2 sıklığında pozitif çıkabilir. Teşhis sonrası hastalık süresi uzadıkça düzeyi azalır. Ancak tanıdan itibaren geçen 10 yılı aşkın vakalarda bile yüksek titrasyonda saptanabilir. Bu otoantikor, LADA vakalarının tespitinde de kullanılır.

Adacık hücre antikoru, T1DM hastalarında %90 sıklıkta pozitif saptanır. Yıllar içinde titrasyonu düşer, 10 yılı aşkın vakaların sadece %5'inde pozitif ölçülebilir.

İnsülin otoantikoru, yeni tanı T1DM hastalarının %70'inde, erişkin T1DM hastalarının %30'unda pozitiftir. Prediktif değeri, diğerlerinden düşüktür ve enjeksiyonla dışarıdan alınan insüline karşı da oluşabileceği için tek başına kullanılmaz, sadece tanıyı destekleyici bir parametre olarak ölçülür.

Çinko Transporter 8'in çalışması bozulduğunda insülin sekresyonunda aksamanın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Buraya karşı gelişen otoantikorlar, tanı anından kısa süre sonra kaybolmaktadır.

Otoimmün enterit ve tiroidit, T1DM'ye en sık eşlik eden bozukluklardır. Çölyak için Anti-Transglutaminaz, Anti-Endomisyum ve Anti-Gliadin ile Hashimoto için Tiroid Peroksidaz ile Tiroglobin otoantikorları ölçümleri istenir[26].

Diabetik ketoasidozda, kanda β-hidroksibütirat, idrarda aseton ve asetoasetat ölçümü, teşhiste yardımcı bir tetkiktir. Açlığa bağlı keton varlığı ekarte edilmelidir.

Kan glukozunun >180 mg/dL olduğu durumlarda, SGLT2i kullanımında ve GDM'de, idrar tetkikinde glukozüri saptanır. Kan glukozuyla asıl eşleşen tetkik için, sabah yapılan ilk idrardan yarım saat sonraki ikinci numune istenir. Nefropatinin tayininde spot idrarda albümin/kreatinin oranıyla proteinüri kantitatif tayini yapılır. <30 olması normaldir; <300 olması mikroalbüminüri, 300-3500 arası olması makroalbüminüri, >3500 olması nefrotik düzeyde proteinüriyi işaret eder[27].

2.1.9 Radyoloji

Diabete ait doğrudan teşhis değeri taşıyan bir radyolojik tetkik, pratikte yer almamaktadır. Ancak komplikasyonlar başlığında söz edilecek end-organ hasarlarının, görüntülemelerde saptanması mümkündür.

- Diabetik kardiyomyopati adına transtorasik ekokardiografi bulguları,
- Diabetik artropati adına düz grafide Charcot eklemi imajı,
- Diabetik retinopati adına fundus fluoresein anjiografisi ile oftalmik hasarı,
- Diabetik nefropati adına ultrasonografide (USG) küçülmüş böbrek boyutları,
- Diabetik vaskülopati adına tomografide (BT) alt ekstremite arterinde lümen darlığı görülebilir[28].

2.1.10 Endoskopi

Diabetin teşhis değeri taşıyan bir endoskopik incelemesi yoktur. Otonom sinir sistemi tutulumlarından biri olan diabetik gastroparezide, olası diğer ayırıcı tanıların ekarte edilmesi açısından gastroskopi önem arz etmektedir.

2.1.11 Histopatoloji

Tip 1 Diabette pankreatik adacık yapıları ve hasarlı beta hücreleri incelenirse, İnsülitis adlı sitotoksik lenfositlerin infiltrasyonu, doğal katil hücreler ve makrofajlardan oluşan inflamasyon sahası ile hyalinoz, fibroz gözlemlenebilir[17].

Komplikasyonlarının diabetik kökene dayandırılması için kullanılabilir. Bir emsal, diabetik nefropatinin kesin tanısı biyopsi ile konur[19]. Glomerüloskleroz ilk aşamasındaki Kimmelstiel-Wilson nodülleri, DM için hallmark nitelik olarak bilinir[20].

2.1.12 Tedavi

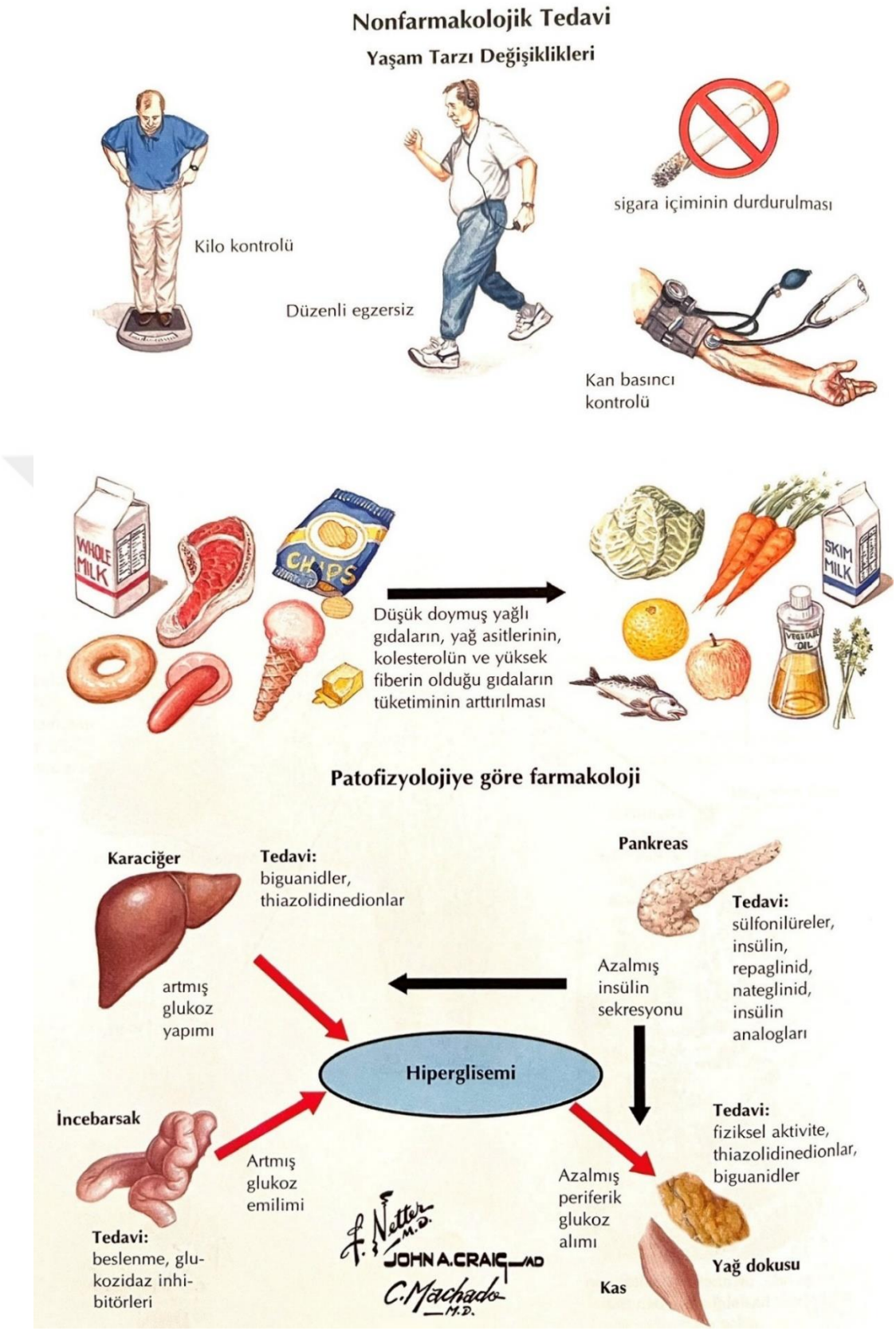
Hastanın eğitimi, beslenmesinin düzenlenmesi, fiziksel aktivite ve medikal terapiden oluşur. Motivasyon, tedavinin en önemli bileşenidir ve diri tutulması psikolojik destek gerektirir.

1) Karbonhidrat Sayımı ve Diyet Yönetimi: Diabetin hayat boyu süren kronik bir hastalık olması, eğitimi mühim kılar. T1DM hastaları, alınacak karbonhidrat miktarını hesaplayabilmeleri için ve bunu insülin dozlarıyla uyumlu hale getirmeleri için eğitilmelidir. 1 ekmek dilimi yaklaşık olarak 25 gramdır ve bunun yaklaşık 15 gramı karbonhidrattır, 2 ünite kısa etkili insülin ile glisemik artışı nötralize edilebilir. Diyet yönetimi, glisemik kontrolün iyileştirilmesinde ve diabetik komplikasyon risklerinin azaltılmasında kritik bir role sahiptir. Hastaların alması gereken günlük kalorinin %50'si karbonhidrat, %30'u yağ, %20'si protein bazlı paylaştırılmalıdır; 3 ana öğün ve 3 ara öğün önerilmektedir. 1 ayda kalorisi düşük diyet ile hastaların glisemik kontrollerinde dramatik düzelme olmasa bile TG seviyeleri düşer. Diabetik nefropatisi olan hastalarda yüksek proteinli diyet, progresyona neden olabileceği için protein alımının 0.8/kg/gün ile sınırlandırılması önerilir. Bunun yanında, yüksek çözünebilir lif içeriği olan ve glisemik indeksi düşük, fruktozdan fakir gıdaların tüketilmesi, çayda kesme şeker yerine Sakarin gibi tatlandırıcıların tercih edilmesi gibi özel önerilere rastlanılmaktadır. Diabetiklere, hastalıklarını etkili bir şekilde yönetebilmeleri için donanımlı bir hemşire tarafından kapsamlı bir diabetes eğitimi verilmelidir. Bu eğitim, insülin tedavisinin uygulanması, hipoglisemi ve hiperglisemi yönetimi ve diabetik acil durumlar için hazırlık konularını içerir. Vasküler komplikasyon riskini artıran sigaranın bırakılması için güçlü efor sarf edilmelidir[29].

2) Egzersiz: DM hastalarına, metabolik kontrolün sağlanması amacıyla hem aerobik egzersizi, hem direnç egzersizi önerilir. Düzenli egzersiz, insülin duyarlılığını arttırmakta adeta bir ilaç gibidir. İstemli egzersizin, basit kas kasılmasının ötesinde etkileri vardır. Serebral motor korteksine giden gönüllü çaba ve iskelet kasına giden nöral uyarılarla, kardiyovasküler, respirituar, metabolik ve endokrinal yanıtlara neden olur. Adipositlerde yağ asitleri mobilizasyonu artar, lipoprotein lipaz aktivitesinin artışıyla lipid düzeylerinde düzelme sağlanır. İleri düzeyde diabetik olan sıçanlarda

yapılan bir çalışmada, kontraksiyon aktivitesinin, kas tarafından glukoz alımını artırdığı ve bunu insülin sinyalizasyonundan bağımsız mekanizmalarla başardığı gösterilmiştir. Bu mekanizmaların en önemlisi, glukozu hücre içerisine sokmak için insülinin etkileştiği Glukoz Transporter Tip 4 (GLUT-4) proteininin artışıdır. Enerji yolaklarının aktivasyonu, T2DM hastalarında iskelet kasındaki insülin sinyalizasyonu bozukluklarını pas geçerek etki eder. Aerobik egzersiz, DNA metilasyonunu azaltır, kalp kası fonksiyonlarını iyileştirir, iskelet kası mitokondrial rejenerasyonu destekler. Direnç egzersizi ise, kas hipertrofisini teşvik eder ve daha güçlü kasılma sağlar. Aerobik ve direnç egzersizleri, iskelet kasında glukoz taşınması ve glikojen sentezi kapasitesini artırır, glikojen depolarını büyütür ve glisemik kontrolü iyileştirir. Gün içinde öğleden hemen sonra yapılan egzersizlerin, gece yapılana göre daha güçlü bir metabolik etkisine sahip olduğu, çalışmalarda gösterilmiştir. Egzersizin bir başka yararı öğün sonrası hiperglisemi ataklarını azaltmasıdır. Egzersiz planlaması, kan glukoz düzeylerini ve insülin dozlarını dikkate alarak yapılmalıdır. Egzersize dahil edilen kasa enjekte edilen insülin, kana çok daha hızlı karışır[1].

3) Medikal Tedavi: Ayrı fizyopatolojilerle gelişmiş olmalarına istinaden, farklı tedavilerden fayda gören T1DM ve T2DM için özelleşmiş medikal yaklaşımlar vardır. Bu yaklaşımlar alt başlıklarda incelenecektir (Şekil 2-2).



Şekil 2-2 Diabetes Tedavi Formları

*Netter FH, Craig JA, Machado CAG. Netter İç Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri; 2009:190.

2.1.12.1 Tip 1 Diabetes Tedavisi

Tip 1 Diabetes tek medikal tedavisi, insülindir. Oral antihiperglisemik ajanların tedavide yeri yoktur.

İnsülin, diabetes üzerindeki en etkili ilaçtır. HbA1c'yi düşürme açısından en etkili medikal tedavi seçeneğidir[29].

Temel insülin ihtiyacını karşılamak için uzun etkili bazal insülin preparatları ve öğünlerdeki insülin ihtiyacını karşılamak için de kısa etkili bolus insülin preparatları kullanılır, böylelikle fizyolojik insülin salınım paterni taklit edilir. İnsülinin dozajı, bireyin glisemik hedeflerine, beslenme alışkanlıklarına ve hayat tarzına göre modifiye edilir.

Sabah açlık ve tokluk 2. saati, öğlen açlık ve tokluk 2. saati, akşam açlık ve tokluk 2. saati, yatmadan hemen önce ve gece yarısı ile 1 günde 8 defa kan şekerinin detaylı ölçümleri yapılarak hastanın kan şekeri profili çıkarılabilir. Bu profilde sırasıyla, önce tehlike arz eden akut bir DM komplikasyonu olan hipoglisemi varlığı aranır, sonra açlık glukozu, en son tokluk glukozu ölçümleri değerlendirilir. Doz ayarlaması en düşük ölçümlere dayandırılmalıdır, belirlenen bu bazal seviyeye aykırı biçimde yüksek seyreden ölçümler, diyete uyulmayan anlara ait olabilir.

Hasta için en uygun insülin dozu;

- ✓ Kan şekeri dalgalanmalarının (Variability) en az olduğu,
- ✓ Hedef glukoz aralığında en çok vakit geçirdiği (Time in Range),
- ✓ Hipogliseminin görülmediği dozdur[29].

Tip 1 Diabetes tedavi başlangıcında, hastalar az sayıda beta hücre işlevlerini geri kazanır ve endojen insülin salgısındaki diriliş sayesinde eksojen insülin dozları geçici olarak düşürülebilir. 2 ay ile 2 yıl çerçevesinde beta hücre işlevleri tam olarak kaybolur, insülin rezervleri tamamen tükenir, bu Balayı Dönemi sona erer, hasta eksojen insüline tam bağımlı hale gelir[11].

İnsülin tedavisinden söz edilirken, hedef aralıkta geçirilen zaman kavramından bahsetmek gerekir.

Hedef Aralıkta Geçen Zaman (TiR), kan şekeri seviyelerinin belirli bir hedef aralıkta kaldığı sürenin yüzdesini ifade eder[30]. Bu aralık, T2DM için 70-180 mg/dl olarak kabul edilir. DM'de hipergliseminin yönetiminde kullanılan önemli bir kavramdır ve sürekli glukoz izleme (CGM) teknolojilerinin ortaya çıkışı ile daha da önem kazanmıştır.

İdeal olarak, kan şekeri seviyelerinin büyük bir kısmının bu hedef aralıkta olması hedeflenir. TiR yetersiz ise bu, yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması veya ilaç dozajının ayarlanması gerektiğine işaret eder. Uygun bir TiR seviyesini sürdürmek, diabetin kronik komplikasyonlarının riskini azaltır.

Hedef Aralıkta Geçen Zaman, HbA1c testi gibi geleneksel kan şekeri kontrol ölçümlerinin yanında ek bir araç olarak kullanılır. HbA1c, son 3 ayın ortalama kan şekeri seviyesini yansıtırken, TiR daha anlık ve detaylı bilgi sağlar. Bu, özellikle kan şekeri dalgalanmaları yaşayan hastalar için yararlı olabilir[30].

Sürekli Glukoz İzleme Cihazları, diabetes yönetiminde TiR izlemeyi kolaylaştırır çünkü bu cihazlar gün boyunca kan şekeri seviyelerini sürekli olarak takip eder. Bu sayede, hastalar ve sağlık bakım sağlayıcıları, kan şekeri kontrolü üzerinde daha iyi bir anlayış ve kontrol sahibi olabilirler[30].

Beslenme alışkanlıklarına dikkat etmeyen hastada, insülin doz artırımı gerekeceği için, hem insülinin etki süresi artar, hem farklı zamanlarda dalgalı glukoz değerleri oluşur. Bu iki tesir, diabetik komplikasyon gelişme riskini artırır.

Hedef değer aralığında stabilitenin sağlanamadığı, glukoz değerlerinin çok dalgalı seyrettiği Oynak (Brittle) DM vakalarında, insülin pompası tercih edilebilir. Bu pompalarda kısa etkili insülin kullanılır[29].

Teknolojinin gücünü arkasına alan yeni nesil insülin kalemlerinin, DM tedavisine getirdiği dinamizm heyecan vericidir. Bu kalemler, diabetes yönetimini kolaylaştırmak ve daha etkili hale getirmek için tasarlanmıştır. Dozda hassas ayara olanak tanıması, son insülin dozunu ve zamanını hatırlaması, Bluetooth ile akıllı cihazlara bağlanarak dozları hekimle paylaşması, öne çıkan özellikleridir. Morbid obezite olmadığı sürece 4 milimetre iğne ucu ile kullanılır, enjeksiyon tuşuna basılıp 10 saniye boyunca cilt altında sabit tutulduktan sonra çıkarılır.

Kısa etkili insülinler; İnhaler, Glulisine, Aspart, Lispro ve regülerdir. Birkaç dakikaya etki gösterirler, birkaç saat etki gösterirler, pik süreleri 1. saattir. İnhaler form, bu sürelerin de altında en hızlı etki gösteren tiptir. Bunlar bolus uygulanır. İntravenöz kullanılabilirler. Mümkünse karın bölgesinden uygulanırlar. Hesaplanan toplam insülin ihtiyacının yarısı öğünlere paylaştırılır. Öğüne oturmadan kısa süre önce uygulanırlar. Ancak, diabetik gastroparezi gibi sindirim sisteminin motilitesinin yavaşladığı durumlarda, hipoglisemi oluşmaması için, bolus insülinlerin uygulanması da kasıtlı olarak geciktirilmelidir. Aksi halde, hasta hipoglisemi ve hiperglisemi dalgalanmaları yaşayacaktır.

Uzun etkili insülinler; Nötral Protamine Hagedorn (NPH), Detemir, Glargine U100-U300, Degludec ve Icodec'tir. Birkaç saate etki gösterirler, bir gün boyunca etki gösterirler, pik süreleri yoktur. Bunlar bazal uygulanır. İntravenöz kullanılamazlar. Mümkünse bacaktan veya kalçadan yapılırlar. Hesaplanan toplam insülin ihtiyacının yarısını oluşturur. Günün herhangi bir saatinde kullanılabilirler, önemli olan her gün aynı saatte kullanılmalarıdır. Hipoglisemi riskleri düşüktür.

NPH, yarı ömrünü uzatmak için regüler insüline protamine ve çinko eklenmesiyle elde edilmiş, stabilitesi en düşük bazaldir. İsim babası, Best ve Banting ikilisinden insülinin telif haklarını alan Danimarkalı farmakolog Hans Christian Hagedorn'dur. Partiküllü bir karışım ürününe dahil edilir, çalkalanarak günde 2 defa uygulanır. İnsülinin fizyolojik salınım paternini Bazal Bolus yöntemi kadar iyi taklit edemeyen NPH, daha az ölçüm ve daha az enjeksiyon gerektirdiği için; sadece sınırlı uyumda, sınırlı eğitimde, sınırlı motivasyonda tercih edilmelidir[29].

Degludec, Aspart ile aynı kalem içinde ko-formülasyon halde kullanılır. Bir başka ko-formülasyon örneği, Insulin Glargine ile Lixisenatide birlikteliğidir.

Icodec için, "haftalık insülin" sloganıyla tedavüle sokma hazırlıkları sürmektedir.

İnsülinin tedavide mutlak endikasyonları şunlardır[1]:

- T1DM ve LADA
- T2DM HbA1c ≥10, açlık plazma glukoz ≥250 veya tokluk plazma glukoz ≥300
- Gebelik ve Laktasyon
- Operasyon
- Diabetik Ketoasidoz, Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom, Laktik Asidoz
- Karaciğer, böbrek, kalp, akciğer gibi ağır organ yetersizlikleri ve Sepsis

Yan etkileri; kilo alımı ve sürekli aynı enjeksiyon alanında kullanıma bağlı lipohipertrofidir. Enjeksiyon yerlerinin abdomen rectus, triceps, vasteralis, gluteus kaslarında rotasyonuyla önlenebilir.

Gün içinde yetersiz insülin dozuna bağlı gelişen ertesi gün sabah hiperglisemisi, Şafak Fenomeni olarak tanımlanır. Hasta, gece yarısı normoglisemiktir, hem sabah hiperglisemiktir. Sebebi insüline dirençtir. Çözümü uygulama saatinin değiştirilmesidir.

Gün içinde fazla insülin dozuna bağlı gelişen ertesi gün sabah hiperglisemisi, Somogy Fenomeni olarak tanımlanır. Hasta, gece yarısı hipoglisemiktir, sabah hiperglisemiktir. Sebebi kontra-insülin hormonların hipoglisemiyi düzeltmek için devreye girmesidir. Çözümü dozun düşürülmesidir.

Bu iki senaryo haricinde, hem gece yarısı hiperglisemi, hem ertesi sabah hiperglisemi tecrübe eden hastada insülin yetersizliğinden bahsedilir. Çözümü dozun yükseltilmesidir[29].

İnsülinin, hiçbir kontrendikasyonu yoktur. Ancak bir hastada diabete bağlı kronik böbrek yetersizliği ilerlediği için insülinin eliminasyonu gecikiyorsa, dozun azaltılması gerekir.

Addison Hastalığında, kontra-insülin etki sahibi olan kortizol ve epinefrin üretiminin azalması yüzünden, yine dozun azaltılması gerekir.

Tip 1 Diabetes tedavisinde cerrahi bir yöntem olarak pankreatik adacık transplantasyonu da kendine yer bulmuştur[1].

2.1.12.2 Tip 2 Diabetes Tedavisi

Tip 2 Diabetes medikal tedavisinde insülin, oral ajanlar ve subkutan ilaçlar kullanılır. Monoterapiye kıyasla ajanların kombine kullanımı daha başarılıdır[1].

1) Biguanidler: (Metformin) İnsülin duyarlılığını artırır. AMP bağımlı protein kinaz yolu üzerinden karaciğere etki eder. Hepatik glukoneogenezi baskılayarak ve periferik glukoz alımını artırarak, insülin direncini azaltır. Adipositlerdeki leptin ve adiponektin gibi adipokin düzeylerini etkileyerek, insülin sensitivitesini iyileştirir. Kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltır. Etki göstermeye başlaması birkaç haftayı bulur, başlandığında dozaj peyderpey artırılmalıdır. Yan etkileri; gastrointestinal yakınmalar, vitamin B12 eksikliği ve nadiren laktik asidozdur. Asidozla sonuçlanabilecekleri için ağır organ yetersizliklerinde, kontrast madde kullanımında ve nükleer tıp görüntüleme arefesinde kullanılmamalıdır.

2) Thiazolidinedionlar: (Pioglitazon, Rosiglitazon) İnsülin duyarlılığını artırır. Peroksisom proliferatör-aktive reseptör-gama (PPAR-γ) aktivasyonu ile serbest yağ asidi (SYA) oksidasyonunu artırarak ve adipositlerde SYA depolanmasını teşvik ederek, lipid metabolizmasını düzenler. İnsülin duyarlılığını artırma sayesinde, lipid moleküllerini karaciğerden periferde subkutan dokuya mobilize ederek hepatosteatozu azaltır. Polikistik over sendromu tanılı hastalarda tedavide metformin ile beraber tercih edilebilir. Yan etkileri; sıvı retansiyonu, buna bağlı kilo alımı, ödemdir. Kalp yetersizliğine neden olmaz ancak varsa da başlanmaz. Hematürisi olan hastada, mesane neoplazisi riski gözetilerek başlanmaz. Osteoporotik kırık riski olan postmenopozal kadınlarda başlanmaz.

3) Sülfonilüreler: (Gliklazid, Gliburid) İnsülin sekretagog sınıfındadır. Adacık düzeyinde etki gösterir, beta hücrelerindeki ATP bağımlı potasyum kanallarını kapatarak insülin sekresyonunu artırır. Yemekten önce alınır. Uzun süreli etkileri sayesinde hem açlık hem tokluk glukozuna etki eder. HbA1c'yi en etkili düşüren oral antidiabetiktir. Gliburid, gebelerde kullanılabilir. Yan etkileri; hipoglisemi ve kilo alımıdır. Uzun süreli kullanım, beta hücrelerinin tükenmesine yol açabilir, bu yüzden sadece MODY vakalarında veya rezervleri iyi olan yeni tanı T2DM'de tercih edilmeleri uygun olur. İnsülin kullanmayı kabul eden bir hastaya, sülfonilüre kullandırılması önerilmez.

4) Meglitinidler: (Repaglinid, Nateglinid) İnsülin sekretagog sınıfındadır. Sülfonilürelerle benzer etki mekanizmaları vardır, ancak daha hızlı etki gösterirler, sadece tokluk glukozuna etki ederler. Açlık glukozu normal, tokluk glukozu yüksekse tercih edilir.

5) Alfa-Glukozidaz inhibitörleri: (Akarboz, Miglitol) Karbonhidrat absorbsiyon inhibitörleridir. İntestinal α-glukozidaz enzimlerini inhibe ederek, karbonhidrat polimerlerinin glukoz monomerine dönüşümünü yavaşlatır. Böylece postprandiyal kan şekerini düşük tutar. Reaktif hipoglisemi değerlendirmesinde ve hastanın diyete uyumluluğunun denetlenmesinde faydalıdır. HbA1c'yi en az düşüren oral antidiabetiktir. Yan etkileri; aşırı karbonhidrat tüketiminden vazgeçirecek bir dispepsi ve meteorizmdir. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında kullanılmazlar.

6) Glucagon Like Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1RA): (Exenatide, Lixisenatide, Liraglutide, Semaglutide) İntestine secreting insuline (İnkretin) etkisi vardır. GLP-1 reseptörlerini aktive ederek insülin salınımını artırır, glukagon salınımını azaltır ve beta hücre rejenerasyonunu teşvik eder. Serebral kortekste doyma merkezini uyararak iştahı azaltır, mide boşalma süresini uzatır, kilo kaybını destekler, obezite tedavisinde kullanılır. Kardiyak ve renal fonksiyonları koruyucu etkileri vardır. Bu kadar yönden faydalı görünen bir ilacın maliyeti de beraberinde yüksek olmaktadır. Exenatide, zehirli bir kertenkele olan Gila Canavarı'nın salyasından izole edilir, ilk ay 5 μg, tolerasyonda sorun yoksa sonraki aylarda 10 μg dozajla, kahvaltıdan ve akşam yemeğinden 1 saat önce subkutan uygulanır. Liraglutide, 0.6 μg/gün dozla başlanır, haftalık 0.6 μg artış ile 3 μg dozuna kadar çıkartılır. Yan etkileri; myalji, bulantı ve kusmadır. Pankreatit yatkınlığında ve tiroidin medüller malignitesinde kullanılmaz, başlamadan önce hepatobilier görüntüleme ile tedbirli olmak gerekir.

7) Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri (DPP-4i): (Vildagliptin, Linagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin) İntestine secreting insuline (İnkretin) etkisi vardır. DPP-4 enziminin aktivitesini inhibe ederek endojen inkretinler olan GLP-1'in ve GIP'nin yıkımını azaltıp ömrünü uzatır, bu da insülin salınımını artırır, glukagon salınımını azaltır. Güvenli profille geriatrik yaş grubu için rahatlıkla kullanılır. Yan etkileri; üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri semptomlardır. Saxagliptin, konjestif kalp yetersizliğinde kullanılmaz.

8) Sodium Glucose Cotransporter-2 İnhibitörleri (SGLT-2i): (Empagliflozin, Dapagliflozin) Osmotik diüretiktir. Renal proksimal tübüllerdeki SGLT-2'den glukoz ve sodyumun geri emilimini inhibe ederek, glukozun idrar yoluyla atılmasını sağlar. Glisemik kontrolü iyileştirir, diüretik etki sayesinde kan basıncını düşürür, kilo kaybı sağlar. Kardiyoprotektif ve nefroprotektif olumlu etkilere sahiptir. Myokard infarktüsünü engellemez ancak mortaliteyi azaltır, hiperglisemik bir kalp yetersizliği hastasında Empagliflozin ve Dapagliflozin mutlak endike sayılır. Pioglitazon'un konjesyon etkisi ile SGLT-2i'nin diürez etkisi bir araya gelince, bu iki ajanın birlikte kullanımında hem sıvı dengesinin korunacağı hem kardiyovasküler hastalık riskinin sinerjik etkiler daha da düşeceği gündeme gelmiştir. SGLT-2i, diabetik nefropati zeminindeki proteinürinin kontrol altına alınmasında, ACEi veya ARB ile beraber kullanılarak katkı verebilir. GLP-1 reseptör analog gibi, çok sayıda olumlu etkisi bu grubu popüler tutmaktadır. Yan etkileri; kadınlarda ürogenital infeksiyonlardır, daha da önemlisi, SGLT-2'nin inhibisyonunu pankreastaki alfa adacıklarında da yaptığı için, glukagon artışı neticesinde öglisemik diabetik ketoasidoza yol açar. Ketoza yatkınlığı olan, yaşlı dehidrate hastalarda kullanılmamalıdır[29].

Diabetes tedavisinde hedef biyokimyasal değerler;

- HbA1c için ≤%7
- Açlık plazma glukozu <130 mg/dL
- Tokluk plazma glukozu <180 mg/dL
- Kan basıncı <140/90 mmHg (Gençlerde ve artmış kardiyak riskte <130/80 mmHg)
- TG <200 mg/dL
- Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) <70 mg/dL olmalıdır.

Kırılgan yaşlı hastalara ait geriatrik popülasyonda HbA1c, açlık plazma glukozu ve tokluk plazma glukozu değerleri daha esnektir.

Gebelerde ise, HbA1c için <%6.5, açlık plazma glukozu için <95 mg/dL ve tokluk plazma glukozu için 1. saat <140 mg/dL ile 2. saat <120 mg/dL değerleri hedeflenerek, fetusu korumak adına, daha sert bir glisemik disiplin amaçlanır[1].

Burada bahsedilmesi gereken önemli bir başlık, hastaların biyolojik özelliklerine ve taşıdıkları risk faktörlerine göre DM tedavisinin şekillendirildiği Hassas Diabetes Tedavisi kavramıdır; diabetes yönetiminin geleceği olarak görülmektedir. Mantığında, hastalığın heterojen klinik fenotipi ve mevcut tedavilerin etki mekanizmalarının dinamikliği yatar. Semptoma değil, hastalığın altta yatan nedenine yönelik ve hasta merkezli yaklaşıma odaklanır. Hastaları gruplandırmak yerine, şahsi özelliklerine göre ayırarak diyetini, egzersizini, ilaçlarını dizayn etmeyi, TIR ve CGM çalışmalarının gücünü arkasına almayı, gelişen elektronik cihazlarla hastadan hekime anında veri akışıyla etkili takibi benimser[30].

2.1.13 Takipte Komplikasyonlar ve Prognoz

Diabetes hastalarının izleminde, istenmesi gerekli rutin laboratuvar testleri ve izlenme sıklıkları için algoritma şöyledir[1]:

- HbA1c, 3 ayda 1
- Açlık lipid profili, yılda 1
- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile idrarda albümin/kreatinin oranı
- Kan basıncı takibi, 3 ayda 1
- Göz muayenesi, yılda 1
- Nöropati değerlendirmesi, yılda 1
- Ayak muayenesi, yılda 1, hasta tarafından her gün
- Beslenme konusunda bilgilendirme, yılda 1

Diabette retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar rutinde nasıl taranıyorsa, diabetik yağlı karaciğer taraması da yılda 1 sıklıkta bu rutine dahil olmalıdır. Bunun yanında yağlı karaciğer saptanan hastalar da DM yönünden incelenmelidir.

Tip 1 Diabette tanıdan 5 yıl sonra, T2DM'de ise tanı konulduğu anda, komplikasyon taramaları başlamalıdır[1]. Çünkü, bir T1DM hastası insülin depoları sıfırlandığı an, diabetik acil ile tanıyı alacaktır ve bu evrede henüz bir kronik komplikasyon gelişmiş olma ihtimali çok düşüktür. Aksine, T2DM hastasında tanıyı alana kadar end-organ hasarı oturmuş olacaktır.

Hiperglisemi kontrol altında tutulmadığı takdirde; diabetik kardiyomyopati, diabetik vaskülopati, diabetik retinopati, diabetik nöropati, diabetik nefropati ve diabetik hepatosteatoz gibi tüm vücutta çeşitli komplikasyonlara yol açabilen DM, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olur, yaşam boyu izlem ve tedavi gerektirir. Uygun diabetik yönetim sağlandığı takdirde, bu ciddi komplikasyonlar önlenebilir veya geciktirilebilir.

2.1.13.1 Akut Komplikasyonlar

Üç farklı diabetik akut komplikasyona vurgu yapmak gerekir.

1) Diabetik Ketoasidoz, akut komplikasyondur. Genç T1DM hastalarında morbiditenin ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Ciddi enfeksiyonda, ağır hastalıkta, gebelikte, insülin dozu atlandığında, tetikleyici bir faktör varlığında, insülin eksikliği ve insülin karşıtı glukagonun baskınlığı sonucu gelişen hiperglisemi (glukoz 250-600 mg/dL), ketonemi (β-hidroksibütirat), ketonüri (aseton & asetoasetat) ve artmış anyon gap özellikte metabolik asidozla (pH<7.3, HCO_3<15meq/L) karakterize bir tablodur. Fizyopatolojinin birkaç saati, kliniğin oturması için yeterlidir. Kliniği bulantı, kusma, karın ağrısı, asidozun kompansasyonu için Kussmaul solunumu, ağızda çürük meyveyi anımsatan keton kokusu, poliüri, dehidratasyon, hipotansiyon, taşikardi oluşturur. Şuur bulanıklığı, letarji ve koma tabloya eklenebilir. Vasküler yatağın boşalması sonucu gelişen hipoperfüzyona bağlı hiperlaktatemi veya laktik asidoz eşlik edebilir. Poliüri ve glukozüri neticesinde pek çok elektrolit deposu boşalır. Hipergliseminin osmolarite artırıcı etkine bağlı olarak bu etkiyi düzeltmek için hücre içine girer ve yalancı bir sodyum düşüklüğü görülür. Tedavinin anahtarları, insülin infüzyonuyla katabolizmanın kırılması ve agresif izotonik replasmanıyla kaybedilen sıvının yerine konulmasıdır. Burada önemli diğer tedavi noktaları, insülin infüzyonu boyunca hipokalemi riskine karşı dikkat edilmesi ve potasyum replasmanı sağlanması, beyin ödemi riskine karşı hiperglisemin yavaş düzeltilmesi ve derin asidoz olmadığı sürece bikarbonat kullanımından kaçılması gerektiğidir. Ketoasidoz kontrol altına alınınca, en az 24 saat, daha da iyisi 48 saatlik insülin infüzyonu devamında, subkutan insülin uygulamasına geçilir ve oral alım başlatılır, 1 saat sonra infüzyon kesilir[31].

2) Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom, akut komplikasyondur. Yaşlı T2DM hastalarında görülür, diabetik ketoasidoza göre hiperosmolarite (330-380mOsm/kg), hiperglisemi (600-1000 mg/dL) ve masif su kaybı ile dehidratasyon daha şiddetlidir. Diabetik ketoasidozun aksine, fizyopatoloji günlerce sürer. Açlık ketozu hariç tutulursa, keton oluşmadığı için asidoz ve karın ağrısı da yoktur, bu yüzden sendromun varlığı geç fark edilir. Teşhis ve tedavideki bu gecikme ve özellikle ileri yaşı olanları etkilediği için, mortalite burada daha ağırdır. Dehidratasyona bağlı böbrek fonksiyon testleri bozulabilir[31].

3) Hipoglisemi, akut komplikasyondur. ADA tarafından DM kılavuzunda kan glukozunun <70 mg/dl olduğu durum olarak tanımlanır. Özellikle T1DM hastaları için önem arz eder, insülin ve sülfonilüre kullanımları görülebilmektedir. Öğün gecikmesi, alkol alımı ve olağandışı egzersizde hipoglisemik risk belirginleşir. Diabetin komplikasyonlarından gastroparezi varlığında mide boşalma hızının azalması ile kan şekerinin artışı gecikeceği için, insülin uygulanmasının bu gecikmeye paralel ertelenmemesi hipoglisemi riski oluşturur. Yine diabetin komplikasyonlarından nefropatinin ilerlemesinde ve akut böbrek yetersizliğinde insülin klirensi azalacağı için, dozu azaltılmayan insülin ile hipoglisemi riski artacaktır. Semptomlar önce hipoglisemiyi kompanse etmek için salgılanan epinefrin etkisi ile adrenerjik etki çerçevesinde titreme, terleme, çarpıntı, açlık hissi ile başlar, ardından tablo nöroglukopenik belirtiler ve bulgularla derinleşir. Koma ve ölümle sonuçlanabilir. Tekrarlayan hipoglisemi ataklarına zaman içinde bir adaptasyon gelişir ve kan glukoz seviyeleri daha fazla düşmeden otonomik semptomlar oluşmaz, bu nedenle genellikle ilk semptomlar nöroglukopeniye kayar. Sempatik sinir sisteminin hipoglisemik yanıtındaki bu başarısızlığına hipoglisemi farkındasızlığı denir. Her T1DM hastası mutlaka kas içine Glukagon uygulamasına ve İnsülin doz ayarlamasına dair eğitimle bilinçlendirilmelidir. 15 gram karbonhidrata tekabül eden, yanlarında bulunduracakları 4 adet kesme şeker alımı çoğu zaman hipoglisemiyi düzeltmek için yeterlidir. Oral alımın yetersiz kaldığı durumda, 125 ml %20 Dextroz ile müdahale edilir. Intravenöz tedavi yapılamıyorsa, subkutan 1 mg Glukagon verilir[31].

2.1.13.2 Kronik Komplikasyonlar

Diabete total ve global bir yaklaşım planı geliştirmede anahtar; kalp, beyin ve damar hastalıklarını kapsayan 3 makrovasküler komplikasyon ile, gözü, böbreği ve siniri kapsayan 3 mikrovasküler kronik komplikasyonu öğrenip anlamak ve kontrol etmektir.

1) Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonların patogenezinde, kronik hiperglisemi esastır. Sorbitol ve glikozilasyon son ürünlerinin birikimi, Fruktoz-6-Fosfat ile Hekzosamin yolağı aktivasyonu, Diaçilgliserol ile Protein Kinaz C yolağı aktivasyonu, oksidatif stres, proinflamatuar sitokinlerin artışı ve endotel disfonksiyonu gibi çeşitli mekanizmalara bağlıdır. Glisemik kontrol kadar, tansiyon kontrolü de mikrovasküler komplikasyonların kontrol altında tutulmasında elzemdir[29].

A) Diabetik Retinopati: Proliferatif retinopati, Birleşik Devletler'de körlüğün en sık nedenidir, diabetik yaşı >20 yıl olan hemen herkeste gelişir. Non-proliferatif ve proliferatif diabetik retinopati olmak üzere, iki evreye ayrılır. Non-proliferatif retinopati, diabetin neden olduğu oftalmik hastalığın erken safhasıdır, perisitlerin kaybıyla başlar, mikroanevrizmalar, noktasal hemorrajiler, eksüdalar ve körelmenin asıl sebebi olan maküler ödem gibi değişikliklerle devam eder. Proliferatif retinopati, non-proliferatif aşamanın ilerlemesiyle ortaya çıkar. Retina altında yeni, anormal damarlar oluşur. Bu damarlar genellikle zayıf duvarlı ve sızıntılıdır, görme keskinliğini ciddi şekilde etkileyebilir. Neovaskülarizasyonun yanında retina dekolmanı da görülebilir ve cerrahi müdahale gerektirir. Lenste sorbitol birikimiyle subkapsüler ve senil tip katarakta ve glokoma dönüşüm olabilir. Retinopatinin tedavisi üç stratejiden oluşur: Oluşumunu ve ilerlemesini engellemek için diabetin ve komplikasyonlarının sistemik kontrolü, görmeyi tehlikeye atan lezyonların tespiti ve erken girişime olanak sağlamak amacıyla için düzenli göz muayenesi, pars plana vitrektomi, anti-VEGF ve lazer fotokoagülasyonu içeren direkt oküler tedavi. Glisemisi yoğun olarak kontrol edilen hastalar, retinopati gelişmesinde %76 risk azalması ile, retinopatinin ilerlemesinde %63 azalma ile ve lazer tedavisine gereksinimde %56 azalma ile her

bakımdan daha fazla yarar görmüşlerdir. Agresif kan basıncı kontrolü, retinopati ilerleme riskini, lazer koagülasyon gereksinimini ve orta dereceli görme kaybını belirgin olarak azaltmıştır. TG düzeylerindeki artışın, retinada sert eksüda gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir, bu minvalde hastalar fibrat kullanımından fayda görmektedir[32].

B) Diabetik Nefropati: Kronik böbrek hastalığının en sık sebebidir. Hemen daima diabetik retinopati ile beraberdir. Glomerüler filtrasyon hızı azalırken, proteinürinin arttığı tek nefrotik hastalıktır. İlk bulgusu hiperfiltrasyon evresindeki proteinüridir. Tedaviyle geri döndürülebilir mikroalbüminüri, persistan albüminüri ve nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ile ilerler. Böbrek fonksiyonlarında bozulma ise mikroalbüminüri döneminde başlar, tabloya daha sonra ödem, hipertansiyon ve en sonda azotemi eklenir. Proteinüri, nefropatide hem bir sonuç bulgusudur, hem de şiddetlenerek sürdüğü takdirde kronik böbrek yetersizliği için bir risk faktörüdür. Kesin tanısı biyopsi ile konulup, histopatolojisinde bazal membran kalınlaşması, patognomik özellikte Kimmelstiel-Wilson lezyonuyla nodüler glomeruloskleroz, onun evrildiği diffüz glomeruloskleroz, afferent ve efferent arteriyolde hyalinoz saptanır[20]. Komplikasyon taraması gereği, hastanın 24 saatlik idrarında albümin/kreatinin oranı ile proteinüri yönünden yıllık aralıklarla değerlendirilir. Geçici proteinüri yapan ateş, egzersiz gibi nedenlere karşı ayırıcı tanı için, 3 ay sonra testin tekrarı gerekir. Proteinüri hala varsa, proteinden kısıtlı diyet, Renin Angiotensin Sistemi blokajı yapan antihipertansif ajanlarla beraber, antihiperglisemik ajanlardan proteinüriyi ve nefropati progresyonunu yavaşlatan SGLT2i ve GLP1RA değerlendirmeye alınır. Diabetik nefropatinin önlenmesi veya ilerlemesinin yavaşlatılmasında glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü çok önemlidir. Böbrek yetersizliği varlığında tansiyon hedefi <130/80 mmHg olarak tercih edilir. Dislipidemi varsa, Statin kullanılarak düzeltilmelidir. DM'de görülen diğer böbrek hastalıkları; papiller nekroz, renal arter stenozu, tip 4 renal tübüler asidozdur[31].

C) Diabetik Nöropati: DM'nin ilerleyen yıllarında hastaların %50'sinde ortaya çıkacak kadar sık görülür, en yaygın diabetik komplikasyonudur. Distal simetrik polinöropati, diabetik nöropatinin en sık rastlanan formudur; karıncalanma, uyuşma, yanma, ağrı ve güçsüzlük (diabetik amyotropi) ile klinikte kendini belli eder. El ve ayaklarda yaptığı eldiven-çorap tutulumu tipiktir. Derin tendon refleks kaybı gelişebilir. Mononöropati olarak, kranial sinirlerden en sık tutulan, 3. sinir olan okulomotor sinirdir, ışık refleksinin korunduğu diplopi kliniği gösterir. Mononöritis Multipleks adı altında, birden fazla mononöropati halinde gelişebilir. Radikülopati, sinir kök trasesinde şiddetli ağrı ile karakterizedir. Hastalar otonom nöropati ile ilgili belirti ve bulgular açısından da sorgulanmalıdır. Sudomotor nöropati sonucunda, katekolamin salınımında azalma sonucu hipogliseminin farkında olamama, ellerde hiperhidroz, ayaklarda anhidroz gelişir. Kuruyan ayak parlaklaşır, pretibial alanda hiperinsülinizme bağlı olarak atrofik özellikte hiperpigmente kahverengi lekeler geliştirir. Bu diabetik dermatopati zeminindeki callus lezyonunun küretajı yapılmalıdır, düzenli vazelin kullanımı ve ortopedik ayakkabı kullanımı önerilmektedir. Kardiyovasküler nöropati sonucunda, sessiz MI, parasempatik sistem tutulumunda istirahat taşikardisi, sempatik sistem tutulumunda ortostatik hipotansiyon gelişir. Gastrointestinal nöropati sonucunda, mide boşalmasının geciktiği diabetik gastroparezi, motilite bozukluğuna bağlı bulantı-kusma, erken doyma, şişkinlik ve konstipasyon gelişir, tedavide prokinetik ajanlardan Domperidon, Metoklopramid, Eritromisin kullanılabilir, mide boşalmasını yavaşlatan GLP1RA gibi ajanlardan kaçınılır. Ürogenital nöropati sonucunda, erektil disfonksiyon, enürezis noktürna, nörojenik mesane görülebilir. Diabetik nöropatinin tedavisinde vitamin B12 >200 mg/dl hedefiyle), magnezyum, alfa lipoat, gabapentin, pregabalin, duloksetin, venlafaksin, trisiklik antidepresanlar ve opioidler kullanılabilir[21].

2) Makrovasküler Komplikasyonlar

Diabetik makrovasküler komplikasyonlar, büyük ve orta çap arterlerin aterosklerotik tutulumu ile karakterize olup, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler sistemleri etkiler (Şekil 2-3).

Bu patolojilerin gelişiminde hasta yaşı ve diabetes yaşı önemli olduğu için, T2DM hastalarında T1DM'ye göre daha sık görülür.

A) Kardiyovasküler hastalıklar (KVH): Diabetik hastalarda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. Diabetes, koroner arterlerde aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırarak, koroner arter hastalığı ile myokard enfarktüsü (MI) riskini artırır. Bu infarktüslere bazen göğüs ağrısının eşlik etmediği bilinmektedir, Sessiz MI ile isimlendirilmişlerdir. Direkt myokard hasarı ve diabetik kardiomyopatiye yol açıp, kalp yetersizliği riskini de artırır. Ayrıca T2DM, MS zemininde HT ile sıklıkla birliktelik gösterir ve bu durum, kardiyovasküler hastalık riskini daha da artırır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın klinik uygulama kılavuzu, DM'yi koroner risk eşdeğeri kabul etmiştir ve Statin tedavisiyle LDL-C 70 mg/dl'ye düşürmeyi hedef olarak belirlemiştir. Kan basıncı hedefi <140/90 mmHg iken, gençlerde ve KVH riski olanlarda daha hassas bir kontrol sağlanmalı ve <130/80 mmHg hedeflenmelidir. Aspirin'in, MI öyküsü olan diabetiklerde kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi etkin şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörü olarak Empagliflozin, GLP-1 analogu olarak da Liraglutide ve Semaglutide, kardiyovasküler hastalıklara karşı yararları farklı çalışmalarla ispatlanmış antihiperglisemik ajanlardır. İyi bir glisemik kontrol altında KVH riski azalır[31].

B) Serebrovasküler Hastalıklar: Diabetes, serebral arterlerde ateroskleroz gelişimini hızlandırarak, inme ve geçici iskemik atak riskini artırır. Damar duvarında sebep olduğu dejeneratif değişikliklerle, hemorajik inme riskini de artırır. İnsülin direnci artış ile, inme ve ölüm riskinin yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır; bu güncel çalışmalarla inme için hipertansiyonun prognostik liderliğinin hemen altına hiperglisemi yerleşmiştir[31].

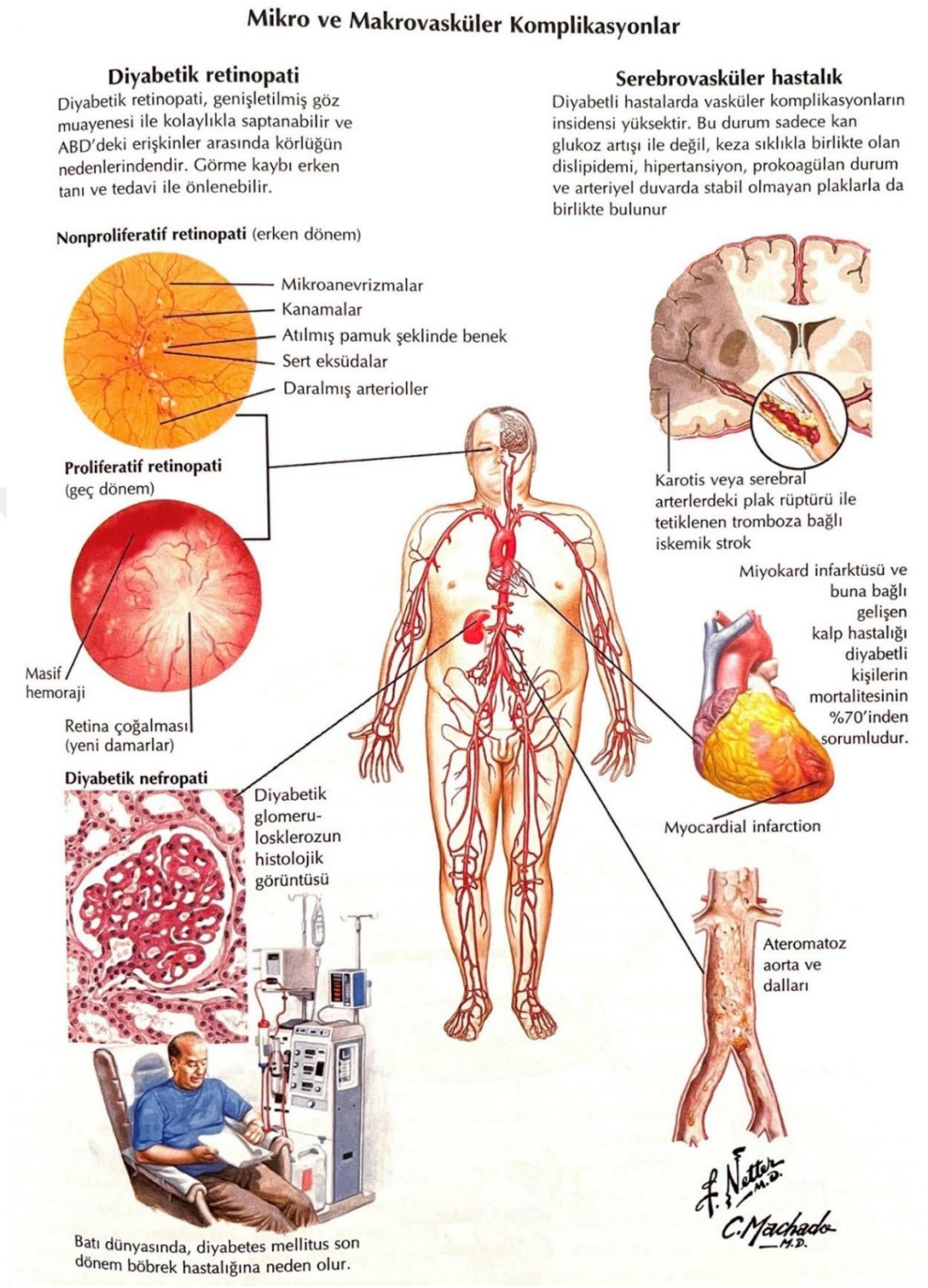
C) Periferik Vasküler Hastalık: DM hastalarında yaygın görülen bir komplikasyondur. Sigara kullanımıyla beraber en çok suçlanan patolojik etken, DM'dir. Diabetlilerde 6 kat daha sık görülür, daha erken yaşlarda görülür, daha hızlı ilerler. Özellikle alt ekstremiteleri sulayan arterlerin daha çok tutulduğu bilinmektedir. Klinik semptomları kladikasyo intermittans, alt ekstremitelerde iskemi ve intestinal anjinadır. Hastaların kol ve bacaktan ayrı bakılan tansiyon değerlerinde belirgin bir oran farklı oluşur. Hastanın yaşı ve diabetes yaşı, periferik vasküler tutulum riskini artırır. HbA1c değerindeki her %1 artışın, periferik vasküler hastalık riskini %28 artırdığı, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasının verilerinde belirtilmiştir[21]. Antiagregan ajanların kardiyovasküler hastalık üzerindeki olumlu etkisi göz önüne alınarak, periferik vasküler hastalıkta da kullanımı tavsiye edilmektedir[33]. Tanıda ve takipte renkli Doppler USG ve BT anjiografi kullanılırken, tedavide seçilmiş hastalarda endarterektomi ve bypass operasyonu ile periferik kan akımını artırmak mümkündür.

2.1.13.3 Diabetik Artropati

Hiperglisemiye uzun süre maruz kalınmasına bağlı kollajen glikozilasyonunun bir sonucudur. Diabetik yaş ve periferik nöropati ile ilişkilidir. Belirgin duyu bozukluğu olan hastaların ekstremitelerinde ortopedik hasar gelişebilmektedir. Hastalar, diabetik cherioartropati, Dupuytren kontraktürü, donuk omuz, kalsifik tendinit, Charcot eklemi, diffüz idiopatik iskelet hiperosteozisi gibi deformiteler açısından mutlaka düzenli olarak muayene edilmelidir[31].

2.1.13.4 Erektil Disfonksiyon

Diabetes, mikrovaskülopati ve nöropati üzerinden, penil perfüzyonu bozarak ve sinirsel iletimi zayıflatarak erektil disfonksiyon riskini önemli ölçüde artırır[34]. Kronik hiperglisemi kontrol altına alınmadığı sürece bu hastalarda etkileri henüz iyi çalışılmamış oral farmakoterapiye yanıt alınamamaktadır.



Şekil 2-3 Diabetes Kronik Komplikasyonları

*Netter FH, Machado CAG. Netter İç Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri; 2009:189.

2.1.13.5 Diabetik Ayak

Travma dışı amputasyonların yarısının sebebidir[33]. DM'nin, alt extremitelerde doku ve organ kaybıyla sonuçlanan, hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen, morbidite ve mortalite üzerine etkili olan önemli bir komplikasyonudur[1]. İleri diabetes yaşı, diabetik nöropati ve periferik vasküler hastalık zemininde gelişir, erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır. Hastalar ağrılı uyaranları algılamadığından ve tekrarlayan travmalar söz konusu olduğundan, ayakların plantar metatarsal bölgesi belirgin derecede etkilenmektedir. Sonuç olarak ağrısız ülserler gelişmektedir[21]. Ülseratif lezyonlara, polimikrobiyal patojenlerin yerleşimiyle peydahlanır. Yüzeyel enfeksiyonlarından, osteomyelite ve gangrene kadar derinleşebilen lezyonlar, Wagner Sınıflandırması ile tayin edilir, antibiyoterapiyle ve plastik & rekonstrüktif cerrahiyle tedavi edilir (Şekil 2-4)(Şekil 2-5).

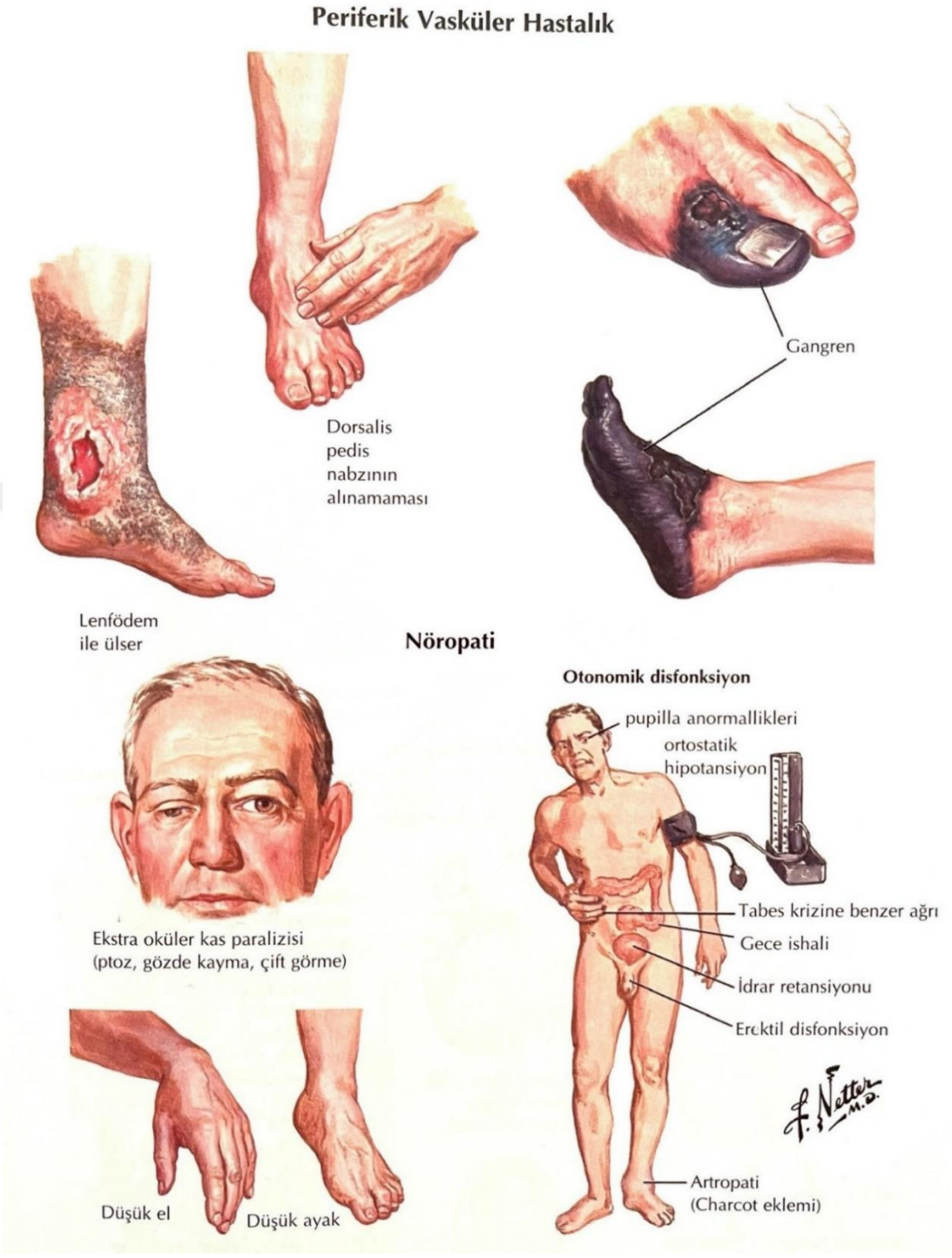
2.1.13.6 Diabetik Enfeksiyonlar

Diabetik immünopatiye bağlı olarak, genitoüriner, pulmoner, dermal enfeksiyonların sıklığı artmıştır. Enfeksiyona yatkınlık bağlamında, diabetik hastaların Hepatitis B, Influenza ve Pnömokok aşılarını yaptırması önerilir.

Rinoserebral mukormikozis, amfizematöz pyelonefrit, Clostridium ile gelişen amfizematöz kolesistit, Pseudomonas ile gelişen malign otit, sadece diabetik popülasyonda görülür. Kandidal vajinit, diabetin ilk bulgusu olabilir[31].

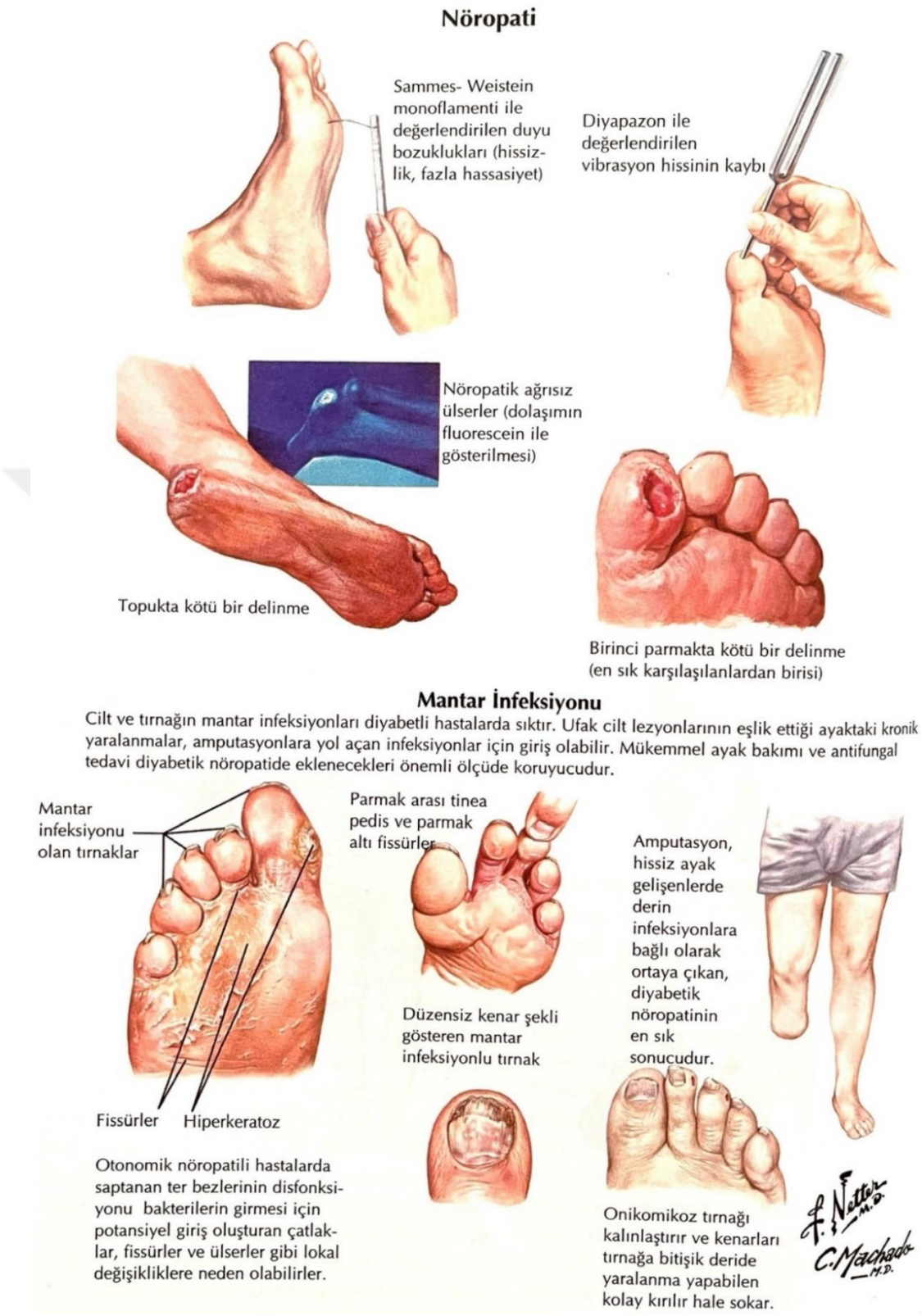
2.1.13.7 Diabetik Hepatopati

Diabetin kronik komplikasyonlarından en günceli olarak, insülin direncine bağlı hepatik lipid metabolizmasında bozulma sonucu ortaya çıkan ve hepatositlerde aşırı trigliserid birikimi ile karakterize edilen bir hepatopati formudur[33].



Şekil 2-4 Diabetik Vaskülopati ve Nöropati

*Netter FH. Netter İç Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri; 2009:187.



Şekil 2-5 Diabetik Nöropati ve Enfeksiyon

*Netter FH, Machado CAG. Netter İç Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevleri; 2009:188.

2.2 NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.2.1 Tanım

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), halen veya yakın geçmişte önemli miktarda alkol tüketimi olmaksızın, karaciğerin ağırlığının %5'inden fazlasının yağdan oluşması ve hepatositlerin histolojisinin %5'inden fazlasında lipid birikimi ile giden bir hastalıktır[2].

2.2.2 Tarihçe

Yağlı karaciğer, 19. yüzyıl ortalarına kadar alkolle ilişkilendirilmiş bir durum zannedilmiştir. Dönemin önemli bilim insanları George Budd ve Hans Chiari ile, sitopatolojinin babası kabul edilen Rudolph Virchow'un çalışmaları, hastalığın anlaşılması yoluna ışık tutmuştur.

Alman patolog Wilhelm Johannsen alkol ve karaciğer hasarı arasındaki bağlantıyı kurarken, İngiliz hekim Thomas Addison ise 1845'te karaciğer yağlanmasını alkolden bağımsız olarak metabolik faktörlerle beraber tanımlayan ilk bilim insanıdır.

Ülkemizde karaciğer hastalıkları üzerine basılmış ilk eser, Prof. Dr. Muzaffer Esat Güçhan'a aittir (Şekil 2-6). 1939'da yayımlanan bu ders notlarında, şu cümlelere rastlanır: "Karaciğer hücrelerinde yağa sık sık rast gelinir. Ufak ve büyük damlacıklar halinde bulunur. Büyük halinde bulunduğu şekilde karaciğer hücreleri vazifesinde bir teşevvüşle mütefarık değildir. Yağ, karaciğer hücresinin hayatına tesir etmeden toplanmıştır."



Şekil 2-6 Prof. Dr. Muzaffer Esat Güçhan
*Salt Galata Arşivi

Teyit edilmiş ilk diabetes ile ilişkili NAYKH vakası, 1952'de Dr. Samuel Zelman tarafından izlenmiştir. Zelman, günde yirmi şişeden fazla kola tüketen bir hastane çalışanında yağlı bir karaciğer gözlemledikten sonra konuya ilgi gösterip araştırmalarına başlamış, yağlı karaciğer hastalığı olan obez hastalar üzerine bir vaka serisi yayımlamıştır. Ulaştığı veriler, alkol tüketmeyen hastalarda diabetes, obezite ve karaciğer hastalığı arasında bir bağlantı olduğuna işaret etse de, o dönem bu bulgular tıp camiası tarafından rağbet görmemiştir.

Doktor Jurgen Ludwig ve meslektaşları, 1980'de Mayo kliniğindeki bir dizi hastada alkol kullanmadıkları halde, alkolik karaciğer hastalığına benzer karaciğer hasarı saptamıştır. Karşılaştıkları histolojik görüntüyü tariflemek için "alkol dışı yağlı hepatit" terimini kullanmıştır. Ludwig'in çalışmaları, hastalık adına köşe taşı kabul edilmektedir[2].

Geçen yıllar içerisinde, alkol dışı yağlı hepatit bulgularının tümünün gösterilemediği vakalar da dikkat çekmiş, isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için, daha kapsayıcı bir dile sahip olan "alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı" ifadesi benimsenmiştir.

2.2.3 Etimoloji

Hepatosteatoz **(HS)**, alkol kullanımı dahil, hangi nedene bağlı olursa olsun, mikroskopik olarak karaciğerde yağlanmanın saptandığı bütün tabloları tanımlar. Grekçe'de karaciğer anlamına gelen *hepar* kelimesiyle, yağ anlamına gelen *stear* kelimesinin sentezidir.

Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı **(AYKH)**, alkolik hepatosteatozis **(AHS)** ve alkolik steatohepatitis **(ASH)** alt gruplarını içerir.

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer **(NAFL)**, alkol kullanımı olmadan, hepatositlerde yağlanmanın görüldüğü ancak inflamasyonun ve zedelenmenin eşlik etmediği tabloyu tanımlar.

Non-Alkolik Steatohepatitis **(NASH)**, alkol kullanımı olmadan, hepatositlerde yağlanma ile beraber, inflamasyon, balonlaşma, megamitokondria, Mallory cisimcikleri, nekroz içeren, fibrozisin eşlik edebileceği tabloyu tanımlar.

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı **(NAYKH)**, NAFL ve NASH ikilisini barındıran bir üst kümedir[7].

2.2.4 Epidemiyoloji

Younossi ve ark. çalışmasına göre, tüm dünyada NAYKH'nin prevalansı %25'tir. Yükselişte olan bu prevalansa rağmen, farkındalık kısıtlıdır. NAYKH olan bireylerin sadece %4'ü hastalığından haberdardır[35]. İşbu uzmanlık tezinin gayelerinden biri, NAYKH ve NASH hakkında farkındalığı artırmak ve klinisyenlere yol gösterecek öneriler sunmaktır.

Obezite ve DM'nin bir arada görüldüğü bir sessiz NASH epidemisi yaklaşmaktadır. NASH'nin dünyada prevalansı %5, T2DM hastalarında prevalansı %37'dir. 2030 yılında, %63 prevalans artışı ile 27 milyon vakayla görüleceği düşünülmektedir. NASH'nin fibrozis hakimiyeti altındaki ilerlemiş evresinin %160 artış göstererek, 8 milyon vakayla görüleceği, bu sayının tüm NASH vakaları içinde %30'luk dilimi alacağı öngörülmektedir[36].

Türkiye'deki NAYKH prevalansı, Acıbadem çalışma grubunun yaptığı ve 2021 yılına ait bir çalışmada, nüfusun %48.3'ünü etkileyecek kadar yüksek saptanmıştır. Prevalans, 50 yaşın üzerindeki bireylerde, erkeklerde ve VKİ 25 kg/m²'den fazla olan bireylerde daha yüksektir. 2007'den 2016'ya kadar geçen 10 senede, ülkedeki NAYKH insidansı adına %22'lik bir artış gözlenmiştir, bu durum giderek artan bir halk sağlığı sorununa işaret etmektedir.

Türk Gastroenteroloji Derneği'nin 2018'de yaptığı Kapadokya çalışmasında, bölgenin toplumunu yansıtan kohort grup seçilmiştir. VKİ ortalaması 29.6 kg/m² olan ve sadece %5'i alkol tüketen bu kohorta uygulanan USG taramasında %60 oranında HS saptanmıştır.

Ülkemizde DM'li hastalarda NAYKH prevalansı yaklaşık %60'tır, MS'li hastalarda NAYKH prevalansı yaklaşık %70'tir. Diabetes ve obezite birlikteliğinde, ülkemizde NAYKH prevalansı %85'in üstündedir. Bu oranlar, NAYKH ile etiyolojisinde yatan metabolik sebepler arasındaki ilişkiyi gözler önüne sermektedir[36].

2.2.5 Etiyoloji

Karaciğerde akut yağlanmanın başlıca nedenleri; gebelik, ilaçlar, kimyasallar, Reye'dir. İlaçların içinde en önemlileri; Tetrasiklin, Amiodarone, Kortikosteroid, Metotreksat, Tamoksifen, Aspirin sayılır. Kimyasallar olarak pestisitler, herbisitler, ağır metaller, detoksifikasyon merkezi karaciğerde yağlanmaya sebep olur[37].

Kronik yağlanmada; genetik, metabolik, diyetetik, çevresel faktörler vardır (Tablo 2-4).

Tablo 2-4 Yağlı Karaciğer Hastalığı Etiyolojik Sınıflandırması

Faktör Türü	**Özel Faktörler**
Genetik	PNPLA3 gen mutasyonu
Metabolik	Dislipidemi, obezite, MS, DM
Diyetetik	Alkol, Omega-6 yağ asidi ve Fruktoz tüketimi
Çevresel	HCV, HIV

PNPLA3: Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, **MS:** Metabolik Sendrom, **DM:** Diabetes Mellitus, **HCV:** Hepatitis C Virus, **HIV:** Human Immunodeficiency Virus

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer etiyolojisinde mahşerin dört atlısı suçlanır: Dislipidemi, obezite, MS ve DM. Klinik pratikte NAYKH incelendiğinde, hastaların yaklaşık %90'unda bu dört durumdan birinin veya fazlasının mevcut olduğu görülür, hepsinin ortak noktası insülin direncidir[38]. Metabolik etiyolojiler bu kadar sık görülüyorken, hastalığın ismine güncelleme gelmiştir.

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MASLD), NAYKH'nin metabolik risk faktörleri ve metabolik sendrom ile olan yakın ilişkisi daha iyi anlaşıldıkça önerilmiş ve kabul görmüş modern bir terimdir[39].

Bir yanda NAYKH, yalın karaciğer odaklı bir tanıdır, yalın karaciğer odaklı komplikasyonlar açısından takip edilmektedir, hepatolog tarafınca yönetilmektedir. MASLD için, birden çok sistemi tutan bir hastalıkla karşı karşıya olunduğu fikrinden yola çıkılır, KVH gibi karaciğer dışı komplikasyonlar da radara girer ve hastalığın takibine endokrinolog, nefrolog, kardiyolog dahil olur.

Ancak MASLD, dışlama kriterleriyle hastaları damgalamaktan kaçınan, kendi pozitif kriterleriyle var olan bir tanımlamadır, bu tedavi stratejilerinin anlaşılmasını ve uyumunu olumlu etkiler. Alkolle ilgili olarak; öykünün güvenilmezliği, alım eşiğinin tam bir standardının olmaması, kullanımının güvenli bir sınırının olmaması, tamamen uzak duranlarda dahi endojen üretiminin olası rolü gibi sorunlu alanları aşan MASLD, paylaşılan genetik ve benzer fizyopatolojiler ışığında, metabolik anormalinin varlığı şartıyla alkol etiyolojisini de kapsar. HS varlığının tespiti, MASLD tanısı için temel taştır. HS'ye obezitenin veya T2DM'nin eşlik etmesi durumunda, MASLD tanısı konulur. Eşlik etmiyorsa, şu kriterlerden en az ikisi karşılanıyor olmalıdır (Tablo 2-5).

Tablo 2-5 MASLD Tanı Kriterleri

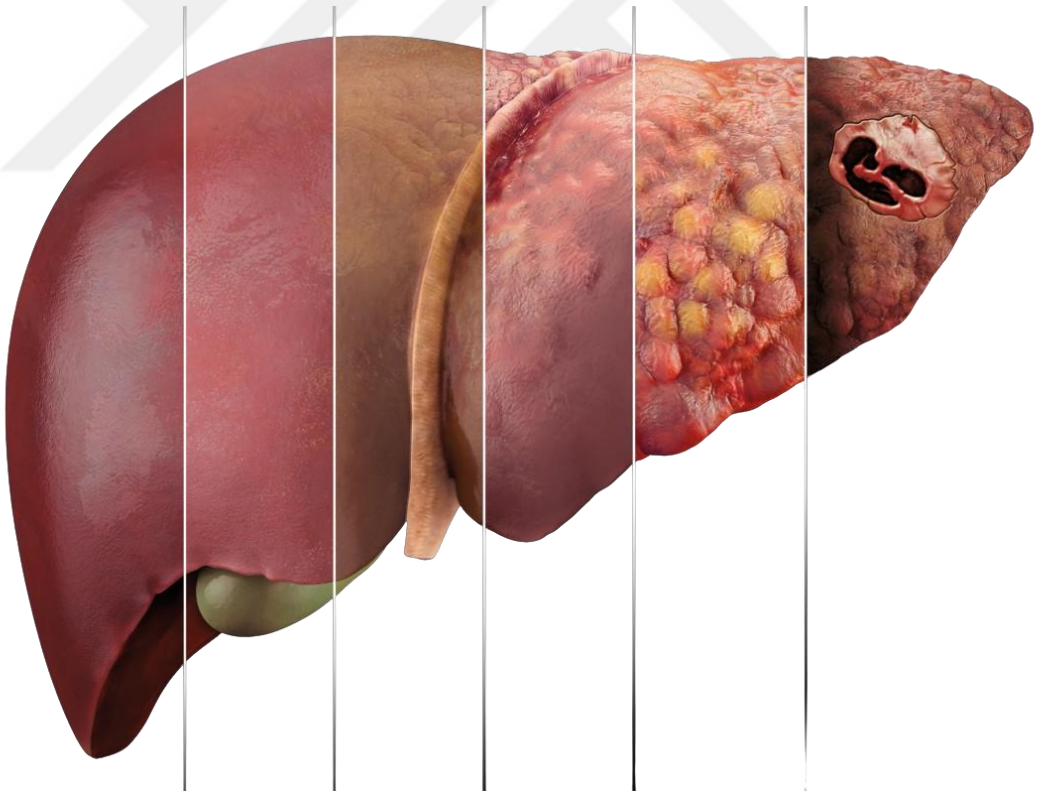
PreDM varlığı veya HOMA-IR skorunun ≥2.5 olması
Kan basıncının ≥130/85 mmHg olması
HDL-C kadında ≤40 mg/dl, erkekte ≤50 mg/dl olması
TG ≥ 150 mg/dl olması
Bel çevresi kadınlarda ≥80 cm, erkeklerde ≥94 cm olması
Plazma Yüksek Duyarlı CRP ≥ 2mg/dl olması

PreDM: Prediabetes, **HOMA-IR:** Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, **HDL-C:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, **TG:** Trigliserid, **CRP:** C Reaktif Protein

MASLD, ortak kriterlere sahip olduğu MS'nin hepatik tezahürüdür[39].

2.2.6 Fizyopatoloji

Sağlıklı karaciğer, düzgün bir görünüme ve yumuşak bir kıvama sahiptir. Zengin kan akımı sayesinde kırmızı-kahve rengindedir. Vasküler yapılar normal yerleşimlidir ve hücreler normal kordon yapısında dizilmiş olup düzenli görünümdedir[38]. Yağlanmanın başlamasıyla organ büyür ve sarımsı bir renge bürünür. Hücrelerdeki yağ birikimi, çekirdeği kenara iter. İltihabi tepkimelerin devreye girmesiyle hücreler genişler, yuvarlaklaşır ve berraklaşır. İltihap şiddetlendikçe yara onarımı yanıtı başlar ve yıkımdan arda kalan ölü dokuların yeri nedbe dokusu ile doldurulur. Sağlam kalabilen hücreler, bu nedbe bantlarının arasında yenilenerek sirozun karakteristik nodüllerini oluşturur. Bu nodüller, kansere ilerleyebilir (Şekil 2-7). Yitirilen işlev ve organın kanla sulanmasına gelişen direnç ile karaciğer yetersizliği, nihayetinde klinik belirtiler ve bulgularla kendini sunar[20].



Şekil 2-7 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Aşamaları
*Bilim İlaç'ın izniyle

Darmadağın olan bu hepatik mimarinin altında multifaktöryel bir fizyopatoloji vardır.

Genetik faktörlerden biri, Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) gen mutasyonudur. Stefano Romeo'nun 2008 yılında yayımladığı çalışmasına göre, bu varyanta sahip bireylerde NAYKH yatkınlığını artmıştır[40].

Diyetetik faktörlerden biri, aşırı Fruktoz tüketimidir. Fruktoz, insülinden bağımsız şekilde GLUT-5 ile karaciğere direkt girip metabolize edilir. De novo lipogenezi ve HS'yi en sık tetikleyen besindir. Açlık hissi yaratarak kilo alımına, obeziteye ve MS'nin diğer bileşenleri olan HL'ye, HT'ye, DM'ye yatkınlığı artırır. Glikoliz, glukoneogenez, lipogenez ve beta-oksidasyondan sorumlu genler üzerine etkilidir. NAYKH, bu poligenik zeminde fruktoz ile tetiklenir[41].

Metabolik faktörlerde "iki darbe" hipotezi, hepatosteatoz başlangıcını ve NASH'ye evrilmesini açıklamada kabul gören bir konsepttir.

Adipoz dokunun dışında organlarda yağ birikmesine ektopik yağlanma denir. Karaciğer yağlanması, bir ektopik yağlanmadır[38]. Hepatosteatozun tek sebebi DM değildir. Ancak HS, kesin olarak diabetik end-organ hasarlarından biridir. İki yönlü etkileşimleri, tavuk-yumurta ikilemini andırır. Adiponektin reseptörlerinin azalışı ile insülin direnci artışında, adipositlerde mitokondrial disfonksiyon varlığında lipolizle SYA üretimi ve salınımı artar, bu yapıtaşları karaciğere gider, TG'ye çevrilip birikir. Diyetle gelen fruktoz ile doymuş yağların bağırsaklardan emilen şilomikron yapıları, karaciğerdeki TG sentezini ve birikimini daha da şiddetlendirir. Son olarak, artmış insülin direnci ve azalmış insülin klirensi ortamındaki hiperinsülinemiye bağlı olarak de novo lipogenez reaksiyonları ile karaciğer, dışarıdan bir giriş olmadan da TG içeriği üretir. Fizyolojik şartlarda hepatik lipidlerinin %15 civarı TG iken, patolojik safhada payı %60'a yaklaşmıştır. Birinci darbe bu safi yağlanmadan ibarettir[16].

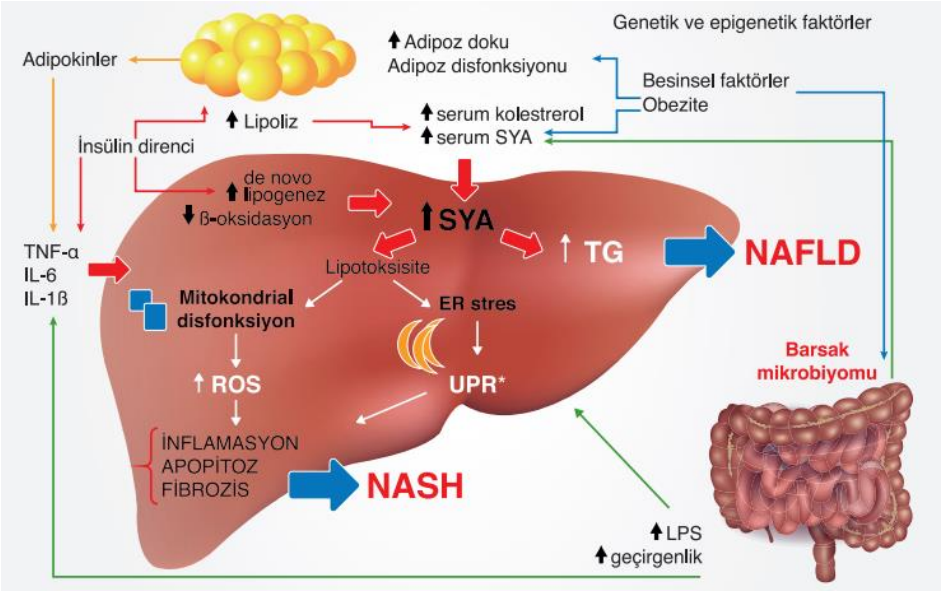
İkinci darbe, metabolik bozukluk zemine oturan fibroinflamasyon ile karakterizedir, birinci darbenin devamıdır. Biriken TG'nin karaciğerden ApoB100 ile VLDL-C'nin taşınmasında bozukluk ve peroksizomal oksidasyon reaksiyonları ile yok edilmesi aşamaları aksar. Bu esnada ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ve lipotoksisite ürünleri altında hepatositler inflame hale gelir. Hasarı büyüten oksidan

stresörlerinden biri de demir depolanmasıdır. Hasarlı hepatositlerden ve Kupffer hücrelerinden üretilen TNF-α, IL-6, IL-1β proinflamatuar sitokinleriyle bu inflamasyon körüklenir. Nekroinflamasyonun devamında apoptoz ağırlık kazanır, telafisi için Stellate hücrelerinde kollajen sentezi başlar, fibrozis sonucu karaciğer sertleşir. İkinci darbe ile Hepatosteatozis, Steatohepatitis formuna dönüşmüştür[20].

Obezite geninin bir ürünü olan adipoz doku çıkışlı Leptin'e direnç gelişiminin de NASH patofizyolojisine etki edip fibrozis yolağını hızlandırdığı düşünülmektedir[38].

Güncel araştırmalar aşırı fruktoz alımında ve DM'de bağırsak mikrobiyotasının değiştiğini, farklılaşan floranın, intestinal geçirgenlik artışı ve bağırsak-karaciğer ekseni üzerinden NAYKH progresyonunu ilerlettiğini göstermektedir[41].

Yağlanmanın sonucunda, oksidatif stres ürünleri, Diaçilgliserol ve Protein Kinaz C yolakları gibi birden çok etkenin altında reseptör sinyalizasyonu bozulan insüline karşı karaciğerde direnç oluşur, hepatik glukoneogenez ve glikojenoliz reaksiyonları çoğalır. Hiperglisemiyi düzeltmek ve artan dirence karşı koymak için çalışmayı artıran pankreatik beta hücreleri, bir noktadan sonra ihtiyacı karşılayamaz ve T2DM'nin fizyopatolojisi devreye girer[16]. Bu karşılıklı zıtlaşmada NAYKH zemininde T2DM gelişmiş veya ilerlemiştir (Şekil 2-8).

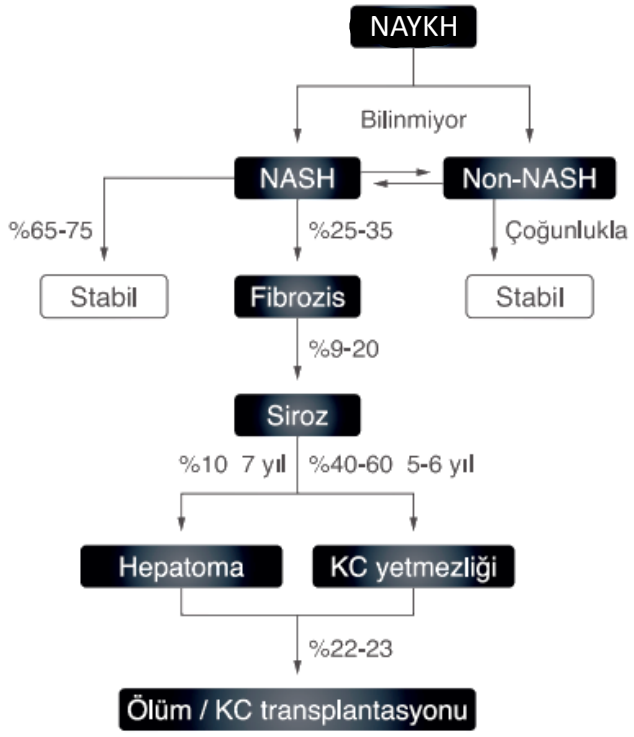


Şekil 2-8 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Fizyopatolojisi
*NASH Çalıştay Sonuç Raporu. Türkiye Diyabet Vakfı; 2018:34

Diabetes varlığında, Metiyonin amino asit metabolizmasının bozulması ve MicroRNA-34a'nın üretiminin artması ile NAFL'nin gelişimi ve NASH fibrozisine ilerleme olasılığı %20 olarak artmıştır[20]. DM zemininde hem ileri fibrozis riski artmıştır, hem hepatosellüler karsinoma (HCC) 3 kat daha fazla rastlanmaktadır[36].

Burada NAFL ile NASH arasında progresyon-regresyon ilişkisi vardır. NASH'de metabolik profil, morbidite ve mortalite daha vahimdir. Fibroziste bir evre progresyonu NAFL'de 14 yıl sürerken, NASH'de sadece 7 yılda gelişir[36].

Yağlanmanın histolojik spektrumu NAFL'den başlayarak sırasıyla NASH'ye, siroza uzanabilir, çalışmalar kriptojenik sirozun önemli bir nedeninin aslında NAYKH olduğuna işaret etmiştir. Sirotik karaciğer dekompanse olabilir, HCC gelişebilir[42]. Bu dramatik süreç ya transplantasyon, ya exitus ile sonuçlanır (Şekil 2-9).



Şekil 2-9 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Doğal Seyri
*NASH Çalıştay Sonuç Raporu. Türkiye Diyabet Vakfı; 2018:39

2.2.7 Fizik Teşhis

Artan obezite ve DM trendine bağlı olarak NAYKH, en sık görülen kronik karaciğer hastalığı konumuna gelmiştir. Tüm dünyada karaciğer transplantasyonunun ve HCC'nin en sık nedenidir[43]. Bu minvalde, NAYKH'nin tanınması ve önlenmesi önem arz etmektedir. Erken teşhis ve tedavi, hastalığın ilerlemeden önlenmesine olanak sağlar.

Tüm nüfusun NAYKH için taranmasına gerek yoktur. Araştırılması gereken, MS ve DM gruplarıdır.

Ayırıcı tanıda Alkolik Hepatit, Viral Hepatit, Otoimmün Hepatit, Toksik Hepatit, Hemokromatozis, Wilson Hastalığı, α-1 Antitripsin Eksikliği, Primer Bilier Kolanjit, Protein Kalori Malnutrisyonu, Çölyak Enteropatisi, Wilson Hastalığı, Jejunoileal Bypass ekarte edilmelidir.

Anamnezde ilaç ve alkol kullanımı sorgulanmalıdır. NAYKH tanısının geçerliliği için, sorun oluşturmayacak alkol miktarının ne olduğu üzerine kesin bir uzlaşı yoktur; değişik kaynaklarda istenen kriterler hiç alkol almıyor olmaktan, haftada 210 gram almaya kadar değişmektedir. Haftada 140 gram alkol kullanımı NAYKH için üst sınır kabul edilebilir. Günlük olarak da kadınlarda 20 gram, erkeklerde 30 gram alkol tüketiminin altı olması istenir. Ancak bu eşik değerlerin altında alınan etil alkolün bile fizyopatolojiyi tetikleyici rolü olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Etanol kullanım öyküsü şaibeliyse, 6 ay kullanmayıp geri gelmesi istenir[22].

Hastalar genelde asemptomatiktir. Glisson kapsülünün gerilmesine neden olan hepatomegali varsa, sağ üst kadran ağrısı ve dolgunluk hissi tarifleyebilir. Fizik muayenede kot altında karaciğer ele gelebilir. Siroza kadar ilerleyen olgularda dekompanse karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyon bulguları seçilebilir, bu hastaların teşhisi acil servislerde konur[44].

Tanı için girişimsel olmayan/olan yöntemler mevcuttur.

2.2.8 Biyokimya

Yağlı karaciğer teşhisi çoğunlukla başka nedenlerden dolayı tetkik edilen hastalarda tesadüf ortaya çıkan anormal karaciğer laboratuvar bulgularından sonra konulur[43]. NAYKH yönetiminde AST to Platelet Ratio Index (APRI) ve Fibrozis-4 (FiB-4) adlı skor hesaplamaları kullanılır. Yaş, Aspartat Transaminaz (AST) ve Alanin Transaminaz (ALT) seviyesi, platelet sayısı ile hesaplanır; siroz riskinin tahmininde ve biyopsi ihtiyacının belirlenmesinde kullanılır.

- FiB-4 <1.3 ise, fibrozis olasılığı düşüktür. Yalın takiple 3 yıl sonra test tekrarlanır.
- FiB-4 1.3-2.67 arası ise, belirsiz riskte fibrozisten söz edilir. FibroScan'e geçilir.
- FiB-4 >2.67 ise, fibroz-siroz için yüksek risk vardır. Hepatolojiye yönlendirilir.

Skorda FiB-4'ün <1.45 olmasının ileri fibroz adına negatif prediktif değeri %90'dır, >3.25 olması durumunda özgünlüğü %96, pozitif prediktif değeri %65'tir[45].

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer için AST/ALT oranı (Fernando De Ritis Oranı) <1'dir. NAYKH'yi AHS, ASH ve sirozdan ayırmada bu oran kullanılır, çünkü ALT sentezi için gerekli olan Vitamin B6 seviyeleri, etanol tüketiminde azalır, aynı zeminde mitokondrial izoenzim AST de yükselir[37].

Karaciğer Fonksiyon Testleri (KCFT) olarak AST, ALT ve ALP, GGT seviyeleri 2-5 kat civarı yükselebilir, bunun üzerindeki seviyelerde bir hepatotoksin olan alkol tüketimi akla gelmelidir. Desialylated / total transferrin orantısının >0.013 olması, AYKH/NAYKH ayrımında en iyi gösterge olarak AYKH lehinedir[37].

Ayrıca AST ve ALT bazen NAFL'de bile yüksekken, bazen NASH son evresinde bile normaldir. Yani transaminaz seviyelerinin normal seyretmesi, histopatolojinin düzeldiğini göstermez[27].

Oranda AST/ALT >1 ve Platelet (PLT) <150.000/µl varlığında, aksi ispatlanana kadar hasta siroz kabul edilebilir, trombositopeninin eşlik ettiği böyle bir vakada fibrozis evresini tayin etmede laboratuvar bulguları kâfidir[45].

International Normalized Ratio (INR), Bilirubin ve Albümin, siroz yoksa normal değerdedir[43].

Hastalar metabolik bozukluklar açısından da araştırılmalıdır, açlık glukozu ve HOMA-IR ölçülmelidir. Hastalığın metabolik tabiatı gereği, özellikle MS ve DM varlığında dislipidemik bulgular olarak TG yüksek, HDL-C düşük saptanabilir.

Fibrozisin bileşenlerinden tip 3 kollajen için bir biyobelirteç olarak tanımlanan PRO-C3, NASH teşhisinde son yıllarda gündeme gelmiştir. >20 ng/ml ölçülmesi NASH'yi gösterir[46].

Sitokeratin-18 molekülü, bir hepatosit apoptoz göstergesi olup, NAFL-NASH ayrımında şu ana kadar keşfedilen en potansiyelli biyobelirteçtir[46].

Ayırıcı tanıda NAYKH dışı steatoz sebepleri için viral seroloji, immünglobinler, demir belirteçleri, bakır ve seruloplazmin tetkikleriyle beraber, Anti Nükleer Antikor, Anti Mitokondrial Antikor, Anti Düz Kas Antikor istenmelidir[47].

2.2.9 Radyoloji

Karaciğerin %12 ve üzerindeki oranda yağlanması USG'de kolaylıkla saptanabilir, böbreğe kıyasla daha parlak görünür. Ekojenite artışına göre HS derecesi, az parlak, orta parlak, çok parlak olarak radyoloji uzmanının kendi yorumuyla Grade I-II-III ile raporlanır, bu yüzden USG'deki subjektif derecelendirmenin prognostik bir değeri yoktur. Derece I, hafif parlaklık artışını gösterir. Derece II, orta parlaklık artışını ve damar duvar görüntüsünde hafif silinmeyi gösterir. Derece III, ilerlemiş parlaklık artışını, damar duvarlarında belirgin silinmeyi ve sağ lob arkasında akustik zayıflamayı gösterir. İnflamasyonu ve hasarı yansıtamaması, bundan mütevellit NAFL-NASH ayrımını yapamaması, handikaplarıdır. Doppler USG'de portal ven çapının >11 mm olması, portal hipertansiyona işaret eder[48].

Bilgisayarlı tomografide karaciğer dansitesinde azalma ve dalakla kıyasla dansite farkında belirginleşme saptanır.

Faz kontrast MR, yağlanmanın derecesiyle en iyi uyumu gösteren görüntülemedir[49].

Fibrozisin neden olduğu karaciğerdeki sertliğin ölçümü, titreşim kontrollü geçici elastografi yöntemi olarak FibroScan ile yapılabilir. Girişimsel olmayan, ancak maliyeti yüksek bir görüntüleme yöntemidir. Cihaz, karaciğerden geçen bir enerji dalgası gönderir ve bu dalganın hızını ölçer. Dalga ne kadar hızlı seyahat ederse, karaciğer dokusu o kadar serttir, bu da NASH tedavisinde ve prognozunda anahtar roldeki fibrozis evresinin bir belirtisidir[36]. FibroScan, 4 ayrı sertlik evresi belirler.

F0-F1: <7 kiloPascal (kPa), fibrozis yoktur veya minimaldir.

F2: 7-9 kPa, fibrozis seviyesi anlamlı evrededir.

F3: 9-14 kPa, fibrozis ileri evrededir.

F4: >14 kPa, siroza evrilmiş olarak fibrozis en son evrededir.

2.2.10 Endoskopi

Bu hastalığın tanısında standart bir rolü olmayan endoskopik inceleme, yine de bize önemli bilgiler sunabilir. NAYKH'nin sonraki aşaması kabul edilen siroz ve sirotik zeminde gelişmiş olabilecek hepatoma değerlendirmesinde Endoskopik Ultrasonografi (EUS) kullanılabilir. Ayrıca ileri evre fibrozis ile giden NASH ve siroz vakalarında endoskopi ile portal hipertansif gastropati bulguları ve özefagus varisleri gösterilebilir[50].

2.2.11 Histopatoloji

Girişimsel yöntem olarak iğne biyopsi, NAYKH'de kesin tanıyı sağlayan altın standarttır, NASH histopatolojik bir tanıdır[51]. Ancak hastanın ikna edilmesini gerektirdiği için ve kanama komplikasyonu riski ihtiva ettiği için rutin değildir. İşlemden önce antiagregan ve antikoagülan tedaviler kesilmelidir. Protrombin Zamanı ≥4 saniye veya PLT <600.000/µl halinde, biyopsi kontrendikedir.

Yıllardır metabolik sendromu olan ya da FiB-4 ve FibroScan skoru yüksek gelen hastalara biyopsi endikedir. Otoimmün hepatitin ekarte edilemediği vakalarda da biyopsiden faydalanılır[36].

Diabetes tanısı olan, ALT'si yüksek, USG'de HS saptanmışsa biyopside çoğunlukla olasılık NASH çıkar.

Yağlanmaya ait vakuoller, mikroskop altında salt makroveziküler tip veya daha sık görülen karışık tip formatındadır. Karışık tipte makroveziküller ve mikroveziküller bir aradadır, ağırlık makroveziküllerdedir[52].

Hepatositlerde lobüler inflamasyon, balonlaşma, Mallory cisimcikleri, megamitokondria, nekroz, perisinüzoidal fibroz ve köprüleşme fibrozu en çok Zon 3'te görülmektedir[51].

Venooklüzyon, epiteloid granülom, kronik kolestaz bulguları, portal inflamasyonun lobüler inflamasyondan fazla olması, tanıyı NAYKH'den uzaklaştıran histopatoloji bulgularıdır[20].

2.2.12 Takipte Komplikasyonlar ve Prognoz

Salt yağlanma olgularının selim seyirli ilerlediği ve karaciğer yetersizliğine dönüşmediği kabul edilir. Öte yandan, NASH hastaları, genel popülasyona göre artmış ölüm riski altındadır. Bu risk hem hepatik, hem ekstrahepatik komplikasyonlardan ileri gelir. Fizyopatolojideki tüm etkenler sonucu, hepatik tutulumda siroz ve hepatoma, pankreatik tutulumda T2DM, serebral tutulumda iskemik inme, renal steatoz ile böbrekler tutulursa KBH, kardiyovasküler tutulumda aterogenez, koroner arter hastalığı, aritmi, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş diastolik disfonksiyonlu kalp yetersizliği gibi multisistemik komplikasyonlar gelişir[50].

Hepatik fibrozis evresi belirlenirse, hepatik prognoz da bilinir. NAYKH hastalarında ileri fibrozisin en önemli prediktörü açık ara farkla DM'dir, ardından obezite gelir. T2DM varlığı, VKİ >40 kg/m² olması, yaşın >50 olması, PNPLA3 gen mutasyonu varlığı gibi faktörlerde siroza ilerleme riski ve hepatik mortalite artar[37].

Siroza ilerleme riskinin tüm yağlı karaciğerleri kapsadığını düşünmek yanıltıcıdır. Ekseriyetle yaşanan bu yanılgının temelinde, son derece yaygın görülmeye başlanan bu hastalığı yeni bir tüketim alanı haline getirmek isteyen ilaç sanayisinin yönlendirmeleri önemli rol oynadığı iddiası ortaya atılmıştır. Bildirilmiş 257 NAYKH

vakasının, 4-11 yıllık takip müddeti içerisinde, 54 hastaya kontrol amaçlı biyopsi yapılmış, bu hastaların %28'inde hasar ileri fibroz ve siroza ilerlemiş, %59'unda değişmemiş, %13'ünde ise iyileşme görülmüştür[2].

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun (OSAS), yarattığı hepatik hipoksik ortam ile HS'de hücre hasarını tetiklediği ve NAYKH seyrinde kötü prognoz faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir.

Mortalitenin ana sebebi hepatik komplikasyon değil, KVH'dir[37].

İnsülin direnci artışı ve insülin klirensi azalışına bağlı hiperinsülinemi, Glukoneogenez artışına bağlı T2DM, Hiperglisemi, hiperlipidemi ve proinflamatuar sitokinlerin artışına bağlı aterogenez, Myokard-Perikard steatozuna bağlı otonomik disfonksiyon ve elektriksel remodeling, KVH için bağımsız bir risk faktörü olan NAYKH'nin patofizyolojisinde yer tutar[50].

Hepatik steatoz ve fibroz şiddeti ile KVH riski ilişkilidir. NAYKH ileri aşaması olan NASH'nin karotis intima-media plak oluşumunu ve damar duvarı kalınlığını artırdığı, bununla beraber koroner arterlerde plak oluşumunu ve daralmayı artırdığı, epikardiyal adipoz dokuyu büyüttüğü gösterilmiştir.

Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (EASL), NAYKH varlığında KVH taramasını önerir. 34000 hastalık bir meta-analizde, NAYKH varlığında KVH gelişme riskinin %65 arttığı saptanmıştır.

2.2.13 Tedavi

Tedavide hedefler, NASH'yi tersine döndürebilen ajanlarla glisemik kontrol sağlamak, metabolik riskleri yönetmek, fibrozisi ve KVH'yi önlemek veya geciktirmektir. Yol haritası, etiyolojik faktörlere ve histolojik şiddete göre şekillendirilir. İdeal yaklaşım, etkisi hakkında yeterli kanıt bulunmayan ajanları kullanmak değil, diyet ve egzersiz ile hastalarda VKİ'yi normal aralığa indirmek ve metabolik hastalıklarını iyileştirmektir. Bir başka deyişle, kişinin yaşam tarzı değişikliği ile kendi kendini iyileştirmesi tek tedavidir.

2.2.13.1 İlaç Dışı Tedavi

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı için tıbbi beslenmede, glisemik yükün azaltıldığı, şekerle işlenmiş gıdalara karşı doğal karbonhidratların, sebzelerin, baklagillerin, balığın, zeytinyağının, lifli gıdaların yer tuttuğu Akdeniz diyeti önerilir. 500-1000 kcal/gün açığı olan bu diyette şekersiz kahvede kısıtlama yoktur, hatta fayda vardır. Fruktoz, sigara ve alkol tüketiminden kaçınılmalıdır. Günlük ≥10000 adım ve öğünlerden 2 saat sonra olacak şekilde günde en az yarım saat egzersiz, 150 dk/hafta aerobik egzersiz ile sedanter yaşamdan uzaklaşılması ile, 1 kg/hafta olacak şekilde, hedef kilo kaybı toplam vücut ağırlığının %10 veya fazlasıdır. Kilo kaybı ne kadar fazla olursa, karaciğerin enzim seviyeleri ve histolojisi ile kardiyometabolik bulgular o kadar iyi düzelir. DiRECT çalışması, obez bireylerde yoğun kilo kaybının T2DM remisyonu sağlayabileceğini, pankreatik dokuların restorasyonu dahil olmak üzere birçok başka fayda getirebileceğini göstermiştir. Retune çalışmasında ise, VKİ normal olan kişilerde kilo kaybının etkisi araştırılmıştır ve sonuçlar, vücut ağırlığının %10'unu kaybetmenin, karaciğer ve pankreasta yağlanmayı azaltacağını T2DM remisyonu yapabileceğini ve pankreastaki insülin üreten beta hücrelerin aktivitesinin geri kazanıldığını ortaya koymuştur. Burada T2DM'nin fizyopatolojisi bir kez daha sahneye çıkmaktadır. DM'nin, genel obeziteden değil, santral obeziteden, yani karaciğer ve pankreasta ektopik yağlanmadan kaynaklandığını vurgulanmalıdır. Pankreastaki yağlanma, beta hücrelerin insülin üretmesini, karaciğerdeki yağlanma ise insülinin normal çalışmasını engellemektedir. T2DM varsa, özellikle KC ve pankreasta yağ birikimi vardır. Şayet birey diyetini aksatıp tekrar kilo alırsa, glisemik değerleri bozulacak ve DM geri dönecektir.[53]

2.2.13.2 Probiyotik Tedavi

Diabette ve aşırı fruktoz alımında bozulduğu için NAYKH gelişiminde rol aldığı inanılan mikrobiyotanın, probiyotik ve prebiyotik kullanımıyla düzeltildiği takdirde, sadece karaciğer yağlanmasının değil, başka hastalıkların da önlenebileceğine dair görüşler ve çalışmalar literatürde yer almaktadır.[41]

2.2.13.3 Cerrahi Tedavi

Bariatrik cerrahi, NAYKH için çok başarılı bir tedavi olarak değerlendirilir. VKİ>40 kg/m² olan ya da >35 kg/m² iken komorbiditesi olan[36], ilaç dışı tedaviden ve farmakoterapiden fayda görmeyen, postoperatif dönemde yeterli motivasyonla süreci iyi yönetebileceğine inanılan NAYKH vakalarını tedavi etmek ve kardiyometabolik sağlığı iyileştirmek için gündeme alınır[36]. Obezite ve NAYKH sıkı birlikteliği göz önüne alındığında, operasyon esnasında NASH varlığı ve şiddeti araştırması için biyopsi düşünülmelidir. Bu hastalarda, kompanse olduğu için henüz hasta ve hekim tarafından bilinmeyen sessiz siroza rastlamak bile mümkündür. Otopsi raporlarına göre, belirgin obez hastalarda NASH oranı %20, siroz oranı %13.8'dir. Anesteziyoloji & Reanimasyon incelemesinde, hastanın komorbiditelerinin dikkatle değerlendirilmesi gerekir. 1 yıllık bir meta-analizde, bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybının hastaların %85'inde NASH bulgularını düzelttiği, %35'inde fibroziste iyileşme sağladığı gösterilmiştir[36].

2.2.13.4 Farmakolojik Tedavi

Non-Alkolik Steatohepatitis tedavisinde ruhsatlandırılmış FDA onaylı ilaç bulunmamaktadır ancak kullanılması önerilen ajanlar vardır. Klinisyenler, NAYKH bireyleri obezite, MS, PreDM, DM, dislipidemi, HT ve KVH açısından mevcut tedavi standartlarına göre değerlendirmelidir[37].

1) Pioglitazon: Hücre çekirdeğinde yer alan PPAR-γ aktivasyonu ile etki gösterir. Fizyopatolojik etkileri ile, kas ve yağ doku dahil birçok dokuya dokunuşu vardır. Adiponektin'i artırır, böylece adipositlerde lipolizi ve SYA serbestleşmesini azaltır, karaciğere gidecek SYA çıkışını azaltmış olur. Karaciğer başta olmak üzere, visseral yağlanmayı azaltıp subkutan yağlanmayı artırır; santralden alıp perifere taşır. PROactive, CHICAGO, IRIS ve PiVEN çalışmaları ile ispatlanmış olmak üzere; hepatositte inflamasyona, balonlaşmaya, fibrozise ve NASH rezolüsyonuna karşı, önlemede ve iyileştirmede en etkili farmakolojik ilaçtır. Hepatik iyileşme yanında, IR'yi düşürerek DM'de glisemik kontrolü sağlar, dislipidemiyi ve aterogenezi engelleyerek KVH'de risk azalmasını sağlar.

2) GLP1RA: Obezite ve DM varlığında, umut veren bir ilaç grubudur. Liraglutide ve Semaglutide, hepatositte yağlanmayı ve balonlaşmayı düzeltir. Glisemik kontrol ve kilo kaybı sağlar. KVH riskini azaltır. Fibrozise etkisi henüz gösterilememiştir.

3) SGLT2i: Kardiyak, metabolik, renal olumlu etkileri ile son yıllarda revaçta olan bu grup, histolojik son nokta çalışmaları tamamlanırsa, NAYKH tedavisinde kılavuzlara girmek üzere yeni bir hepatoprotektif adaydır. Hepatosteatozu ve fibrozu azaltıp, aminotransferaz enzim seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır.

4) Vitamin E: IR'yi artırdığı için, DM'nin olmadığını NASH'de kullanılır. Visseral adipoz dokuyu azaltır. Hepatositte yağlanmayı, inflamasyonu ve aminotransferaz seviyelerini düşürür. Fibrozise etkisi yoktur. Dekompansasyon riskini azaltır. Yüksek dozunun uzun süreli kullanımında "tüm nedenlere bağlı mortalite artışı" ve 50 yaş üzeri erkeklerde prostat kanseri artışı yapabildiğine dair bazı analizler mevcuttur[53].

5**) Obetikolik Asit, Efruxifermin ve Resmetirom:** Faz 3 aşamasında olup FDA onayı bekleyen, fibrozisi en az 1 evre gerilettiği gösterilen ajanlardır[43].

Tedavide yararı gösterilememiş ajanlar UDKA, Fibrat, Orlistat, Metformin, Statin'dir.

2.2.13.5 Yeni Bir Umut

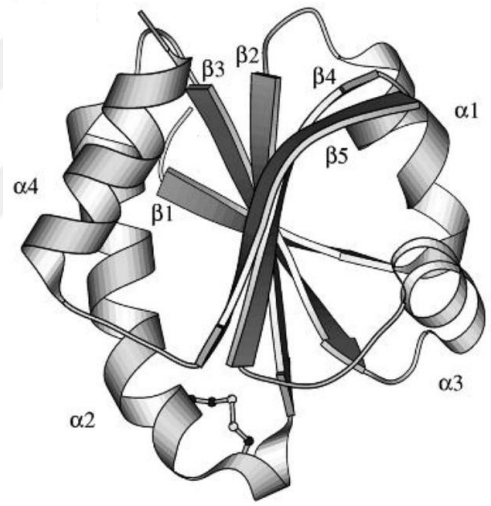
Metabolizma Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı ile diabetes ikilisinin tedavisinde, antioksidan savunmanın güçlendirilmesi, insülin üretiminin desteklenmesi ve insülin hassasiyetinin yükseltilmesi triadı üzerine yeni bir terapötik hedef ortaya çıkmıştır. Bu hedefin çekirdeğinde, Thioredoxin1 ve Thioredoxin Etkileşimli Protein aksı yer almaktadır. İlgili çalışmalarda elde edilen bulgularla, bu moleküllerin aktivasyonu ve inhibisyonu neticesinde, diabetik yağlı karaciğerin önlenmesinin yanında tersine çevrilmesi yönündeki genetik ve farmakosötik konseptte gelişmelere zemin müsaittir.

2.3 THIOREDOXIN1 VE THIOREDOXIN ETKİLEŞİMLİ PROTEİN

2.3.1 Moleküler Yapı

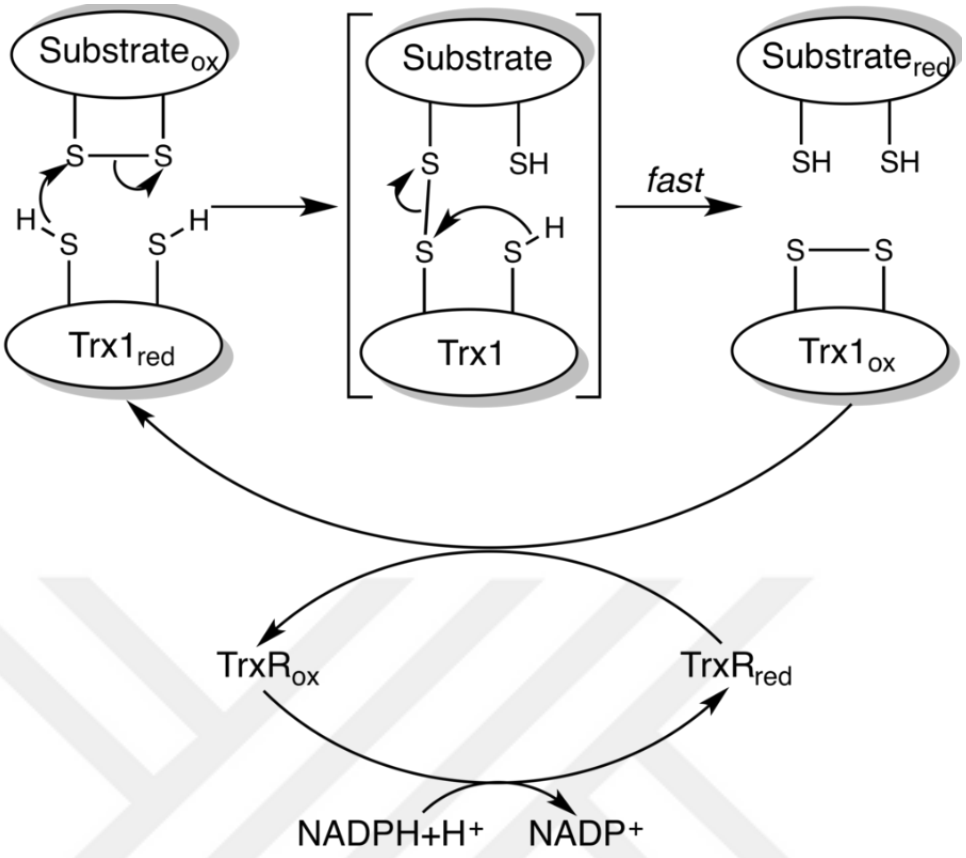
Thioredoxin1 (TRX1), insanda Kromozom 9'daki geni tarafından kodlanan, primer yapısı 105 amino asitten oluşan, 12 kilodalton (kDa) ağırlığında bir proteindir[3]. Bu küçük yapısı, hücre içindeki birçok farklı öğe ile etkileşimde bulunmasını sağlar.

Sekonder yapıda 5 adet beta-yaprak ve onları ortaya alıp sandviç gibi kapatan 4 adet alfa-sarmal, karakteristik bir katlanmaya sahiptir[54]. TRX1'in üç boyutlu yapısını oluşturan bu katlanma, yapısal bütünlüğünü ve işlevsel çeşitliliğini sağlar (Şekil 2-10).



Şekil 2-10 Thioredoxin1 Tersiyer Yapısı
*Protein Data Bank

Alfa-sarmal N terminalinde Sistein-Glisin-Prolin-Sistein amino asitleri dizisinden oluşan bir ditiyol/disülfit motifi içerir. Burası TRX1'in redoks reaksiyonları için reaktif bölgesidir. İndirgenmiş orijinal halinde Sistein rezidüleri arası iki adet tiyol vardır. Kendi yükseltgenirken, etkileşimde bulunduğu enzimlere elektron verip disülfit bağlarını indirgeyerek aktivitelerini düzenler. Yükseltgenmiş yeni halinde artık Sistein rezidüleri arası disülfit bağı vardır. Selenyum içerikli flavoenzim grubundan Thioredoxin Redüktaz sayesinde, NADPH'den gelen elektronu alıp yeniden kullanım için hazır hale gelir[55]. İki hali arası sürekli bir döngü gerçekleşir (Şekil 2-11).



Şekil 2-11 Redoksizom Şeması

S: Sülfür, **H:** Hidrojen, **TrxR:** Thioredoxin Redüktaz, **NADP:** Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

*Vasilews, CC BY-SA 4.0, via Wikimedia Commons

Thioredoxin Etkileşimli Protein (TXNIP), insanda Kromozom 1'deki geni tarafından kodlanan, primer yapısı 391 amino asitten oluşan, 46 kDa ağırlığında, α-Arrestin ailesi mensubu bir proteindir. Vitamin D tarafından üretimi artar[56].

Sekonder ve tersiyer yapısının özgüllüğü sayesinde bağlandığı TRX1'in reaktif bölgesine bağlanabildiği özel bir hidrofobik bölgeye sahiptir[57].

Normalde pankreatik beta hücrelerinin çekirdeğinde, glukoza hassas bir transkripsiyon faktörü olan MondoA'ya bağlı bulunur[58]. Bu bağlantı TXNIP'yi TRX1'ten uzak tutar ve TRX1'in fonksiyonlarını yürütebilmesini sağlar[59]. Hiperglisemi anında, TXNIP hızla MondoA'dan ayrılıp çekirdekten sitoplazmaya sıçrar, yüksek afinite ile TRX1'in indirgenmiş vaziyetine bağlanır[60].

2.3.2 Biyolojik İşlev

Thioredoxin1, her zaman ve tüm canlı hücrelerin sitoplazmasında yer alan, "ubiquitous" bir proteindir[61]. Tanımlanmış önemli işlevleri vardır (Tablo 2-6).

Tablo 2-6 Thioredoxin1'in Tanımlanmış İşlevleri

İşlevleri	Mekanizması
Antioksidan	TRX1, reaktif bölgesi sayesinde hücreleri oksidatif stresten koruyan önemli bir antioksidandır. Reaktif oksijen türlerini nötralize eder, hedef proteinleri indirgeyerek redoks dengesini korur[62].
Antiapoptotik	TRX1, ASK1 gibi proteinlerle etkileşime girerek apoptozu inhibe edebilir. Bu özellik, özellikle neoplazi hücrelerinin hayatta kalmasında önemli bir rol oynar[62].
Proliferatör	TRX1, NF-kB ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin çalışmalarına etki ederek, hücre döngüsünün düzenlenmesine ve hayatta kalma süreçlerine katkıda bulunur[62].
İmmünmodülatör	TRX1, sitokin üretimini etkileyip immün hücrelerin aktivasyonuna katkıda bulunarak immün yanıtı düzenler[62].
Onarıcı	TRX1, hücrelerin DNA sentezi ve tamiri süreçlerinde de yer alır, genomik istikrarın korunmasına yardımcı olur[62].

TRX1: Thioredoxin1, **ASK1:** Apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1, **AP-1:** Activating Protein-1,
NF-kB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, **DNA:** Deoksiribonükleik Asit

Thioredoxin1-TXNIP etkileşimi, TRX1'in etkili olduğu tüm biyolojik işlevleri engeller. Antioksidan etkinin bozulmasıyla hücre içi reaktif oksijen türü (ROS) birikimi, pankreatik beta hücresinde sinyal değişikliklerine yol açıp, hücreyi olası bir apoptoza götürebilir. Bu mekanizma, diabetik komplikasyonlarda anahtar rolü olan glukoz kaynaklı oksidatif stres bağlamında, metabolik regülasyon için hayati öneme sahiptir[63]. İşte bu TRX1-TXNIP etkileşiminin düzensizliği, çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir[64]. TRX1-TXNIP aksını hedef almak, DM ve NAYKH patogenezinde bozulan redoks dengesini geri getirmeye yardımcı olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma, prospektif, kesitsel, gözlemsel nitelikte tasarlanmıştır. STROBE kontrol listesi kriterlerine uygun yazılmıştır[65]. Akademik amaçla ve ulusal kapsamda, Uzmanlık Tezi bağlamında ifa edilmiştir. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğinde yürütülmüştür. 11.02.2023 tarihinde başlayıp, 21.06.2023 tarihine dek sürmüştür. Nondiabetik ve diabetik yağlı karaciğer hastalığı olan katılımcıları incelemiştir. Yağlanma derecesi ile TRX1-TXNIP düzeyleri arasındaki ilişkiyi aydınlatmayı hedeflemiştir.

3.2 ÇALIŞMA KATILIMCILARI

Yaş ve cinsiyet verileri kimlik bilgileri ile doğrulanmıştır. İkamet yeri, memleketi, mesleği, sigara ve alkol kullanımı kaydedilmiştir. Olgu Rapor Formu ile demografik verileri ve komorbiditeleri, hasta ve yakınlarıyla görüşülerek ve tıbbi kayıtları incelenerek teyit edilmiş ve 2 grup halinde veri tabanına işlenmiştir.

Araştırma: Diabetik non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan kadın-erkek erişkinler
Kontrol: Nondiabetik non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan kadın-erkek erişkinler

Her 2 grup için tümü karşılanması gereken çalışmaya dahil olma kriterleri;
-18-65 yaş aralığında olması,
-Alkol kullanmaması,
-VKİ <30 kg/m² olması,
-Özgeçmişinde önemli kronik hastalık öyküsü ve düzenli ilaç kullanımı olmamasıdır.

Her 2 grup için herhangi birinin varlığında çalışmadan dışlanma kriterleri;
-Yaşın <18 veya >65 olması,
-Alkol kullanımı,
-Morbid obezite varlığı,
-NAYKH etiyolojisi haricinde karaciğer yağlanmasını, fonksiyon testlerini ve metabolik parametreleri etkileyecek hastalık olması, buna yönelik ilaç kullanımıdır.

3.3 ETİK DEĞERLENDİRMELER

Tez konusu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanlığı Akademik Kurulu tarafından, 08.02.2023 tarihinde yapılan toplantının 151 numaralı kararı (EK 1) ile onaylanmıştır. Araştırma protokolü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 10.02.2023 tarihinde yapılan toplantının 38 numaralı kararı (EK 2) ile onaylanmıştır. Finansal desteği, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından, döner sermaye araştırma harcamaları bütçesi ile sağlanmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalınarak, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri esas alınarak yürütülmüştür. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ile bireylere çalışmanın amacı ve ilerleyişi anlatılmış, katkı vermek isteyenlerden ıslak imza ile onay alınmıştır. Bu formu imzalamak istemeyenler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4 GEREÇ TEKNİĞİ

Tüm kan numuneleri, asgari 8 saatlik açlıktan sonra, sabah 8'de, antekübital venden alınmıştır. Analizi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır. Hemogram ve HbA1c için Becton Dickinson firmasına ait EDTA içeren tüp kullanılmış, Hemogram CAL 6000 cihazında (Mindray Diagnostics, Çin), HbA1c HPLC yöntemiyle Adams A1c HA-8180 analizöründe (ARKRAY Healthcare, Japonya) çalışılmıştır. Hormon testleri ECLIA yöntemiyle, Glukoz, AST, ALT, ALP, GGT, ALB, HDL-C, LDL-C, TG metabolik parametreleri fotometrik yöntemle olmak üzere, Becton Dickinson firmasına ait jel ayıraçlı tüp kullanılmış, pıhtılaşmayı takiben 4000 G'de 10 dakikada santrifüj edilerek serum elde edilmiş, 3 saat içinde Modular Analytics Cobas 8000 Immunoassay analizöründe (Roche Diagnostics, Almanya) çalışılmıştır. Protrombin Zamanı (INR) için Becton Dickinson firmasına ait %2.8 Sodyum Sitrat koagülasyon tüp kullanılmış, 2000 G'de 15 dakika santrifüj edilerek plazma ayrılmış, STA Compact Max 3 koagülasyon analizöründe (Stato Diagnostic, Fransa) çalışılmıştır. TRX1-TXNIP düzey ölçümü için jel ayıraçlı tüp kullanılmış, 20 dakika içinde 3000 G'de santrifüj edilmiş, -80°C'de

derin dondurucuda saklanmış, ELISA yöntemi ile (Sunred Biotechnology Company, Çin, CV<%10 her iki parametre için, double-antibody sandviç tekniği; TRX1 ölçüm menzili, 15-4000 ng/mL, hassasiyet 14.5 ng/mL; TXNIP ölçüm menzili, 0.1-30.0 ng/mL, hassasiyet 0.115 ng/mL) manuel olarak KCjunior programıyla ELx800 cihazında (BioTek, ABD) çalışılmıştır.

Tüm karaciğer yağlanmaları, hasta supin pozisyondayken, subkostal inceleme ile aynı radyoloji uzmanı tarafından gösterilmiştir; Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyodiagnostik Kliniğinde, V8 Renkli Doppler USG cihazı (Samsung, Güney Kore) ve merkez frekansı 3.5 MHz olan multifrekans konveks batın probe kullanılmıştır. Sonografik değerlendirme kriterlerine göre; Derece 1 parankim ekojenitesinin homojen diffüz artışı, Derece 2 derin planlarda akustik atenüasyon varlığı, Derece 3 atenüasyon artışı posterior yapıların görülememesi ile belirlenmiştir.

Diabetiklerde tetkiklerin antidiabetik ilaçlardan etkilenmemesi için, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2023 kriterleriyle DM teşhisini yeni almış olmalarına özen gösterilmiştir.

3.5 İSTATİSTİK YÖNTEMİ

İstatistikte anlamlılık yakalamak için araştırmaya alınması gereken katılımcı sayısını belirlemek amacıyla, literatürden yararlanıldı. Güç analizi ile, 50 diabetik araştırma grubu hastası ve 50 nondiabetik kontrol grubu hastası olmak üzere, toplam 100 hasta ile çalışmanın yapılması planlandı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Alt grup analizlerinde bağımsız grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığında bağımsız iki grupta Mann Whitney U Testi, ikiden çok grupta Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ve sayısal değişkenler ile ordinal değişken ilişkileri parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Kesim değeri incelemeleri ROC Curve Analizi ile yapıldı. Değişkenleri belirleyici faktörler için Lineer Regresyon Analizleri ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Diabetik grup 34 kadın, 17 erkekten oluşuyordu, yaş ortalaması 46.3'tü. Nondiabetik grup 22 kadın, 28 erkekten oluşuyordu, yaş ortalaması 43.4'tü. **Diabetik** hasta grubunun **HGB, PLT, ALB, HDL-C** düzeyleri, **nondiabetik** hastalara göre istatistiksel olarak **anlamlı düşüktü**; **MON, GLU, HbA1c, AST, ALT, ALP, GGT, LDL-C, TG** düzeyleri istatistiksel olarak **anlamlı yüksekti** (Tablo 4-1).

Tablo 4-1 Çalışma Katılımcılarının Metabolik Parametreler Ortalaması

	Nondiabetik	**Diabetik**	
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	p
HGB (g/dL)	13,5±1,3 10,9-16,2 (13,3)	12,7±1,0 11,1-15,5 (12,6)	0,001
PLT (10^3/µL)	273,9±40,1 219-399 (265)	253,3±30,2 176-311 (253)	0,021
MON (10^3/µL)	0,51±0,20 0,12-1,12 (0,51)	0,77±0,18 0,41-1,14 (0,74)	<0,001*
GLU (mg/dL)	94,6±10,4 68-123 (93,5)	175,9±50,6 127-390 (162)	<0,001
HbA1c (%)	5,45±0,31 4,80-6,30 (5,40)	8,08±1,73 6,50-13,10 (7,40)	<0,001
AST (U/L)	30,8±20,0 10-97 (25,5)	43,4±34,2 10-172 (30)	0,111
ALT (U/L)	40,9±23,5 15-106 (35)	58,6±36,0 18-186 (43)	0,008
ALP (U/L)	81,7±22,9 44-169 (82,5)	96,4±21,6 66-176 (93)	<0,001
GGT (U/L)	27,2±11,1 11-52 (26,5)	36,6±23,5 10-150 (35)	0,021
ALB (g/L)	45,4±4,1 37-53 (45)	40,8±2,6 35-47 (41)	<0,001
HDL-C (mg/dL)	51,4±7,4 35-72 (50)	39,8±6,1 29-52 (41)	<0,001*
LDL-C (mg/dL)	89,7±20,0 61-172 (86)	102,6±22,6 78-182 (96)	<0,001
TG (mg/dL)	194,1±48,4 89-330 (187,5)	249,0±66,4 151-476 (231)	<0,001

*Student t Testi **Mann Whitney U testi
HGB: Hemoglobin, **PLT:** Platelet, **MON:** Monosit, **GLU:** Glukoz, **HbA1c:** Glycated Hemoglobin, **AST:** Aspartat Transaminaz, **ALT:** Alanin Transaminaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **GGT:** γ-Glutamil Transferaz, **INR:** International Normalized Ratio, **ALB:** Albümin, **HDL-C:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, **LDL-C:** Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, **TG:** Trigliserid, **SD:** Standart Sapma

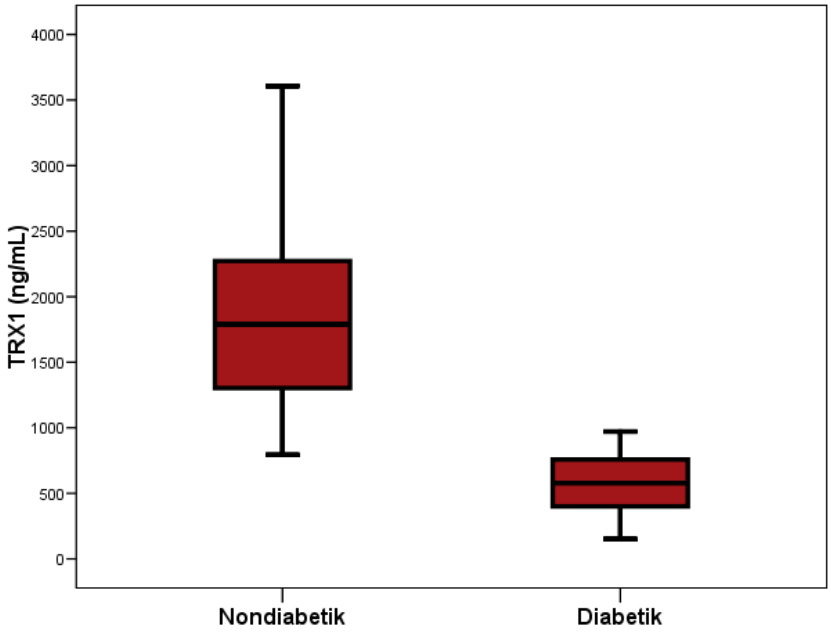
Grupların **karaciğer yağlanma derecelerinde** istatistiksel olarak **anlamlı fark** vardı (p=0,028). **Diabetik** hasta grubunun **ileri derece yağlanma** oranı, **nondiabetik** hasta grubuna göre **yüksekti**. **Diabetik** hasta grubunun **TRX1** düzeyi, **nondiabetik** hasta grubuna göre istatistiksel olarak **anlamlı düşüktü**; **TXNIP** düzeyi istatistiksel olarak **anlamlı yüksekti** (her ikisi için p<0,001)(Tablo 4-2)(Şekil 4-1)(Şekil 4-2).

Tablo 4-2 Çalışma Katılımcılarının HS Derecesi, TRX1 ve TXNIP Ortalaması

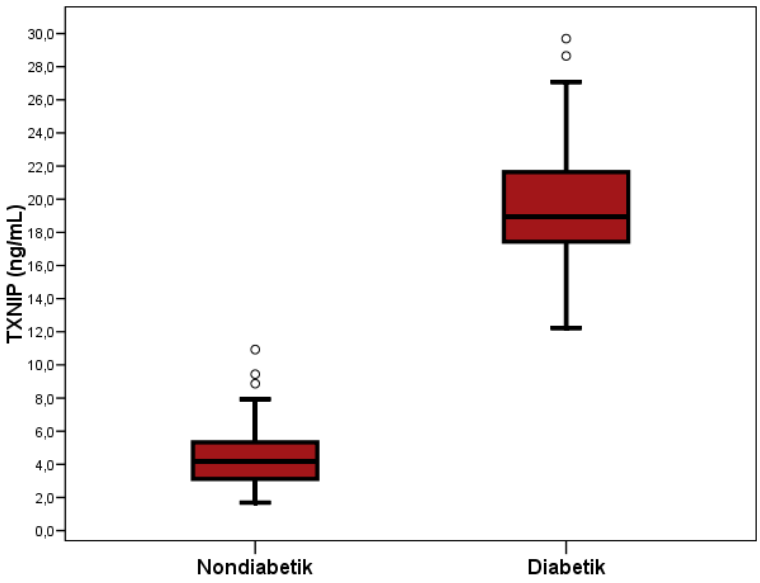
		Nondiabetik	**Diabetik**	
		Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	p
TRX1 (ng/mL)		1852,8±690,4 794-3607 (1787)	572,5±241,8 151-971 (579)	<0,001**
TXNIP (ng/mL)		4,52±1,97 1,69-10,93 (4,175)	19,76±3,95 12,23-29,69 (18,95)	<0,001**
Hepatosteatoz	Hafif	25 (50,0)	19 (37,3)	0,028#
n(%)	Orta	23 (46,0)	21 (41,2)	
	İleri	2 (4,0)	11 (21,6)	

**Mann Whitney U testi #Ki kare Testi

TRX1: Thioredoxin1, **TXNIP:** Thioredoxin Etkileşimli Protein, **SD:** Standart Sapma

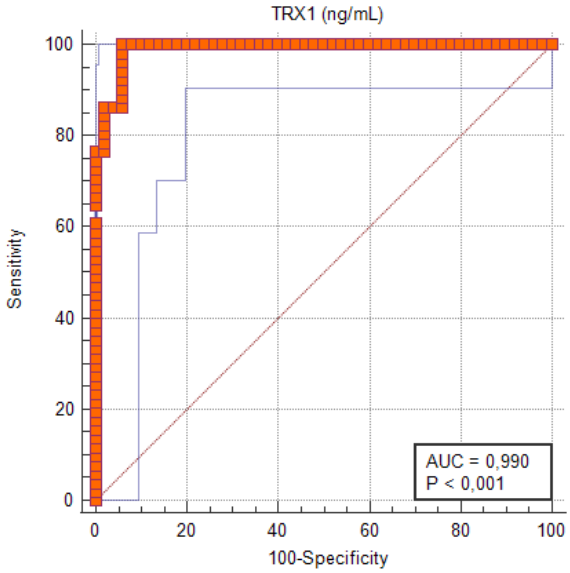


Şekil 4-1 Çalışma Katılımcılarının TRX1 Ortalaması

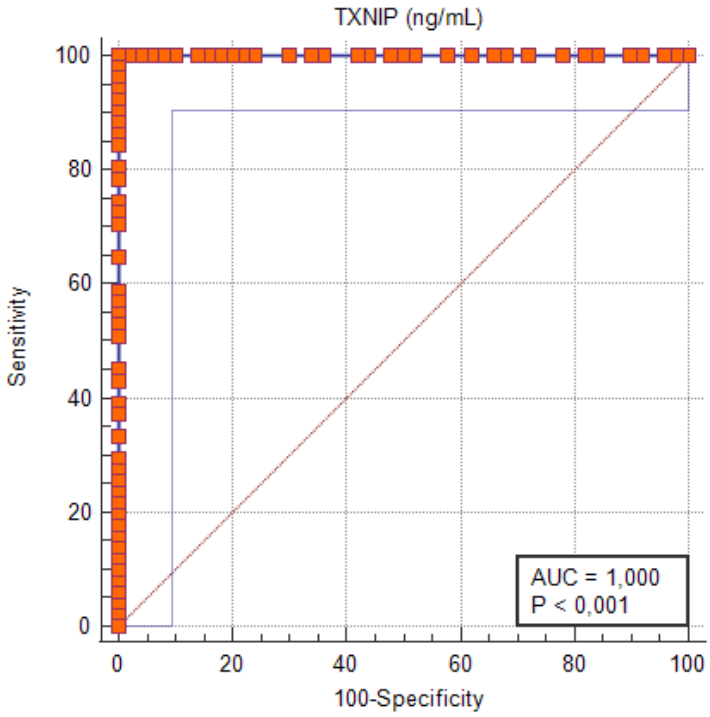


Şekil 4-2 Çalışma Katılımcılarının TXNIP Ortalaması

Diabetik hastaları tespit etmede TRX1 için %100 sensitivite, %94 spesifite ile ≤971 ng/mL, TXNIP için %100 sensitivite, %100 spesifite ile >10,9 ng/mL kesim değerleri olarak saptandı (Şekil 4-3)(Şekil 4-4)(Tablo 4-3).



Şekil 4-3 DM Tespitinde TRX1 Sensitivite ve Spesifite



Şekil 4-4 DM Tespitinde TXNIP Sensitivite ve Spesifite

Tablo 4-3 DM Tespitinde TRX1 ve TXNIP Kesim Değeri

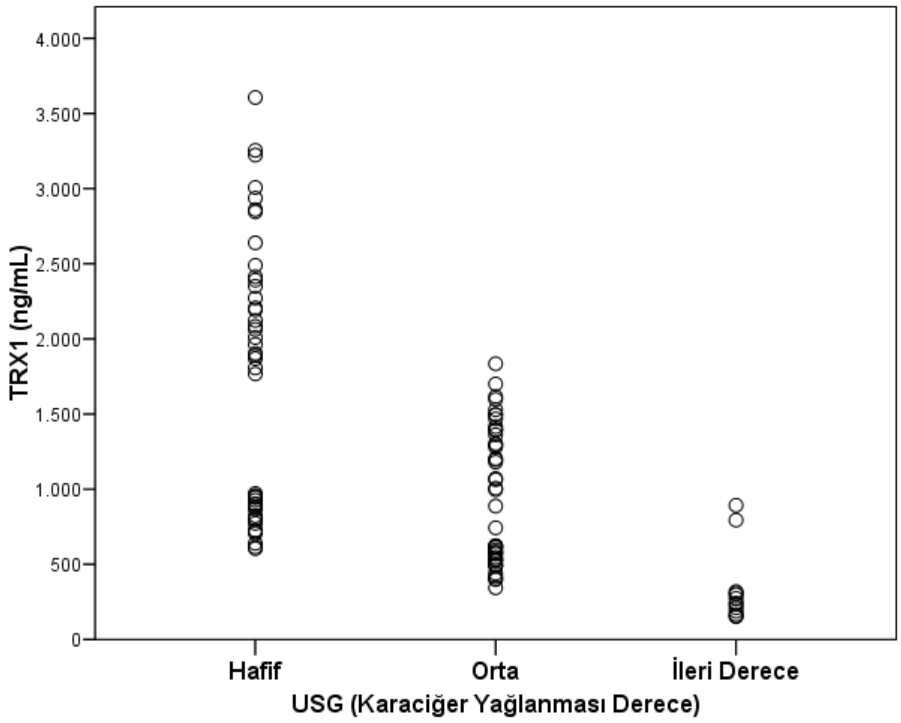
	TRX1 (ng/mL)	**TXNIP (ng/mL)**
Area under the ROC curve (AUC)	0,990	1,000
Standard Error [a]	0,00683	0,000
95% Confidence interval [b]	0,976 to 1,000	1,000 to 1,000
z statistic	71,708	
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001	<0,0001
Youden index J	0,9400	1,0000
Associated criterion	**≤971**	**>10,9**
Sensitivity	100,00	100,00
Specificity	94,00	100,00

Thioredoxin1 ve **TXNIP** düzeyleri, karaciğer **yağlanma derecesi**, **hematolojik** ve **metabolik parametreler** arasında istatistiksel olarak **anlamlı ilişki** saptandı. Ultrasonografik **HS derecesinin**, **TRX1** düzeyiyle **anlamlı negatif**, **TXNIP** düzeyiyle **anlamlı pozitif ilişkisi** mevcuttu (Tablo 4-4)(Şekil 4-5)(Şekil 4-6).

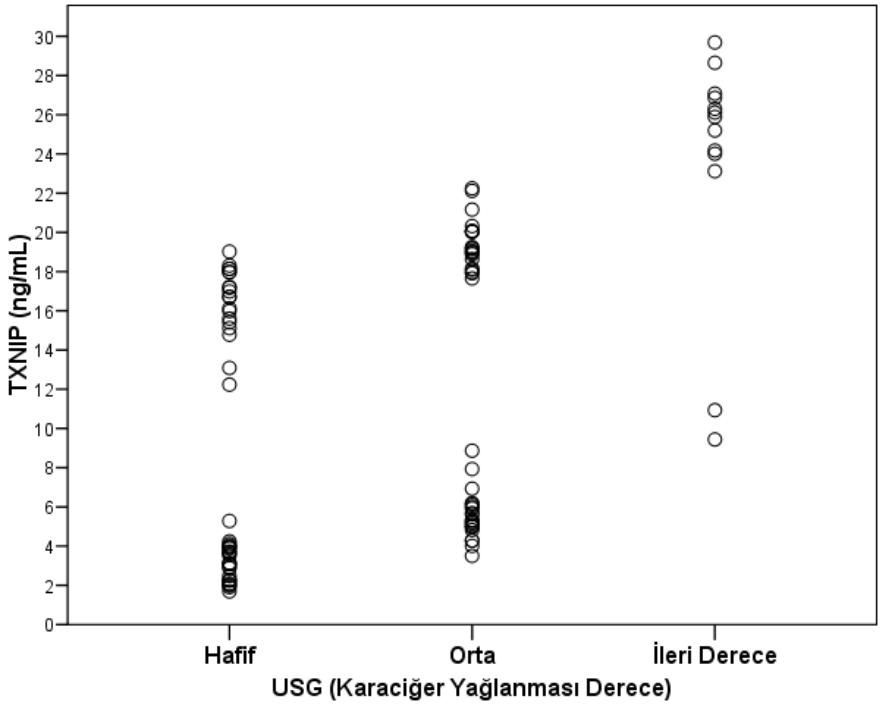
Tablo 4-4 TRX1 ve TXNIP ile HS ve Metabolik Parametreler İlişkisi

	TRX1 (ng/mL)		**TXNIP (ng/mL)**	
	r	p	r	p
USG (Karaciğer Yağlanması Derece)	-0,629	<0,001	0,588	<0,001
Yaş	-0,248	0,012	0,232	0,019
Hemogram	.	.	.	.
HGB (g/dL)	0,531	<0,001	-0,503	<0,001
PLT (10^3/µL)	0,451	<0,001	-0,429	<0,001
MON (10^3/µL)	-0,844	<0,001	0,821	<0,001
Metabolik Parametreler	.	.	.	.
GLU (mg/dL)	-0,954	<0,001	0,938	<0,001
HbA1c (%)	-0,949	<0,001	0,953	<0,001
AST (U/L)	-0,377	<0,001	0,353	<0,001
ALT (U/L)	-0,462	<0,001	0,439	<0,001
ALP (U/L)	-0,594	<0,001	0,600	<0,001
GGT (U/L)	-0,544	<0,001	0,523	<0,001
INR	-0,574	<0,001	0,530	<0,001
ALB (g/L)	0,684	<0,001	-0,686	<0,001
HDL-C (mg/dL)	0,926	<0,001	-0,890	<0,001
LDL-C (mg/dL)	-0,676	<0,001	0,611	<0,001
TG (mg/dL)	-0,728	<0,001	0,708	<0,001

TRX1: Thioredoxin1, **TXNIP:** Thioredoxin Etkileşimli Protein, **USG:** Ultrasonografi,
HGB: Hemoglobin, **PLT:** Platelet, **MON:** Monosit, **GLU:** Glukoz, **HbA1c:** Glycated Hemoglobin,
AST: Aspartat Transaminaz, **ALT:** Alanin Transaminaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **GGT:** γ-Glutamil Transferaz,
INR: International Normalized Ratio, **ALB:** Albümin, **HDL-C:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol,
LDL-C: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, **TG:** Trigliserid

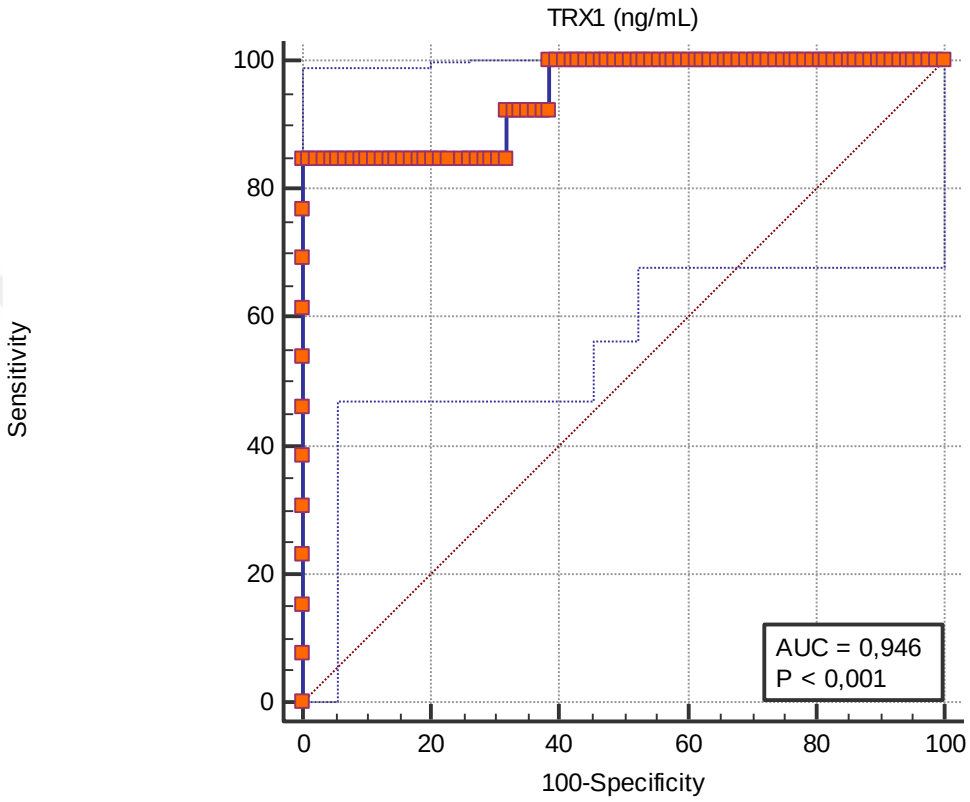


Şekil 4-5 HS Derecelerinde TRX1 Düzeyi

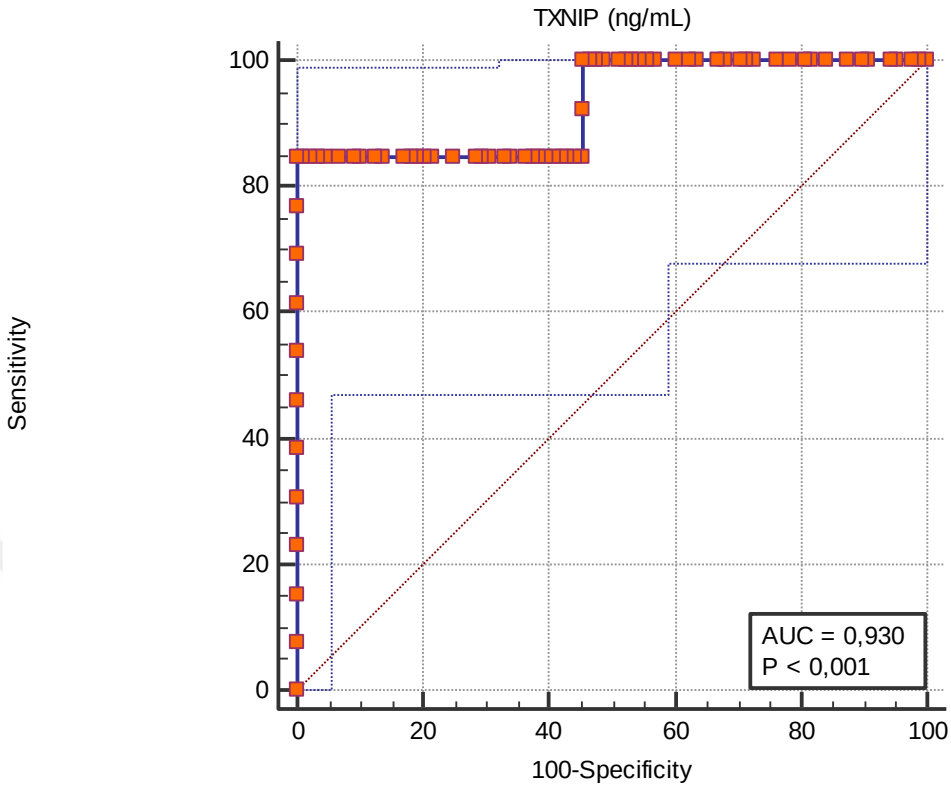


Şekil 4-6 HS Derecelerinde TXNIP Düzeyi

İleri derece yağlanmayı tespit etmede TRX1 için %84,6 sensitivite, %100 spesifite ile ≤318 ng/mL, TXNIP için %84,6 sensitivite, %100 spesifite ile >22,3 ng/mL kesim değerleri olarak saptandı (Şekil 4-7)(Şekil 4-8)(Tablo 4-5).



Şekil 4-7 İleri Derece HS Tespitinde TRX1 Sensitivite ve Spesifite



Şekil 4-8 İleri Derece HS Tespitinde TXNIP Sensitivite ve Spesifite

Tablo 4-5 İleri Derece HS Tespitinde TRX1 ve TXNIP Kesim Değeri

İleri Derece Yağlanma	**TRX1 (ng/mL)**	**TXNIP (ng/mL)**
Area under the ROC curve (AUC)	0,946	0,930
Standard Error [a]	0,0366	0,0465
95% Confidence interval [b]	0,874 to 1,000	0,839 to 1,000
z statistic	12,181	9,245
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001	<0,0001
Youden index J	0,8462	0,8462
Associated criterion	**≤318**	**>22,3**
Sensitivity	84,62	84,62
Specificity	100,00	100,00

Nondiabetik grupta **TRX1** ile **karaciğer yağlanma derecesi, hematolojik ve AST-ALT hariç metabolik parametreleri** arasında istatistiksel olarak **anlamlı ilişki** saptandı. **Nondiabetik** grupta **TXNIP** ile **karaciğer yağlanma derecesi, hematolojik ve yaş-AST-ALT hariç metabolik parametreleri** arasında istatistiksel olarak **anlamlı ilişki** saptandı. **Diabetik** grupta **TRX1** ile **yaş hariç karaciğer yağlanma derecesi, tüm hematolojik ve metabolik parametreleri** arasında istatistiksel olarak **anlamlı ilişki** saptandı. **Diabetik** grupta **TXNIP** ile **yaş hariç karaciğer yağlanma derecesi, tüm hematolojik ve metabolik parametreleri** arasında istatistiksel olarak **anlamlı ilişki** saptandı (Tablo 4-6)(Şekil 4-9)(Şekil 4-10)(Şekil 4-11)(Şekil 4-12).

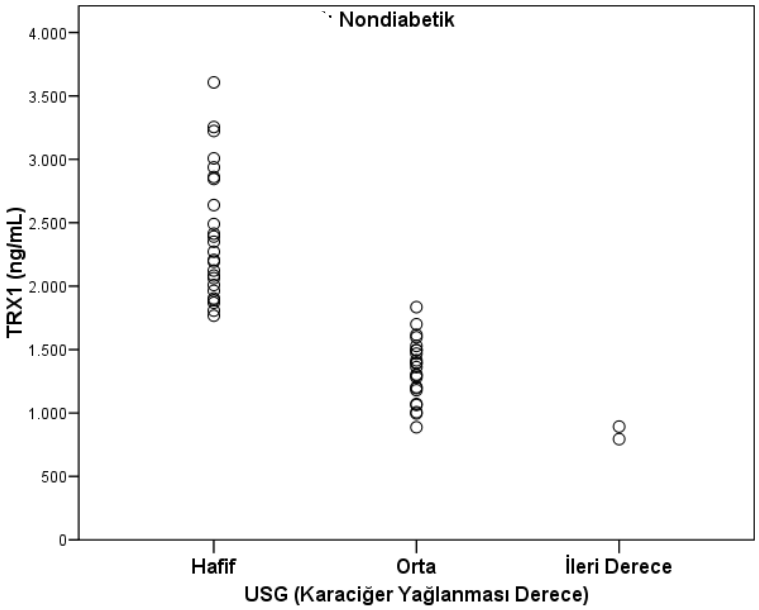
Tablo 4-6 Gruplarda TRX1 ve TXNIP ile HS ve Metabolik Parametreler İlişkisi

		TRX1 (ng/mL)		**TXNIP (ng/mL)**	
		r	p	r	p
Nondiabetik	**USG (Karaciğer Yağlanması Derece)**	-0,875	<0,001	0,819	<0,001
	Yaş	-0,308	0,030	0,274	0,054
	Hemogram	.	.	.	.
	HGB (g/dL)	0,478	<0,001	-0,459	0,001
	PLT (10^3/µL)	0,418	0,003	-0,438	0,001
	MON (10^3/µL)	-0,830	<0,001	0,840	<0,001
	Metabolik Parametreler	.	.	.	.
	GLU (mg/dL)	-0,770	<0,001	0,687	<0,001
	HbA1c (%)	-0,666	<0,001	0,712	<0,001
	AST (U/L)	-0,184	0,200	0,206	0,151
	ALT (U/L)	-0,202	0,158	0,211	0,141
	ALP (U/L)	-0,521	<0,001	0,607	<0,001
	GGT (U/L)	-0,695	<0,001	0,706	<0,001
	INR	-0,630	<0,001	0,598	<0,001
	ALB (g/L)	0,556	<0,001	-0,621	<0,001
	HDL-C (mg/dL)	0,892	<0,001	-0,785	<0,001
	LDL-C (mg/dL)	-0,772	<0,001	0,631	<0,001
	TG (mg/dL)	-0,703	<0,001	0,706	<0,001

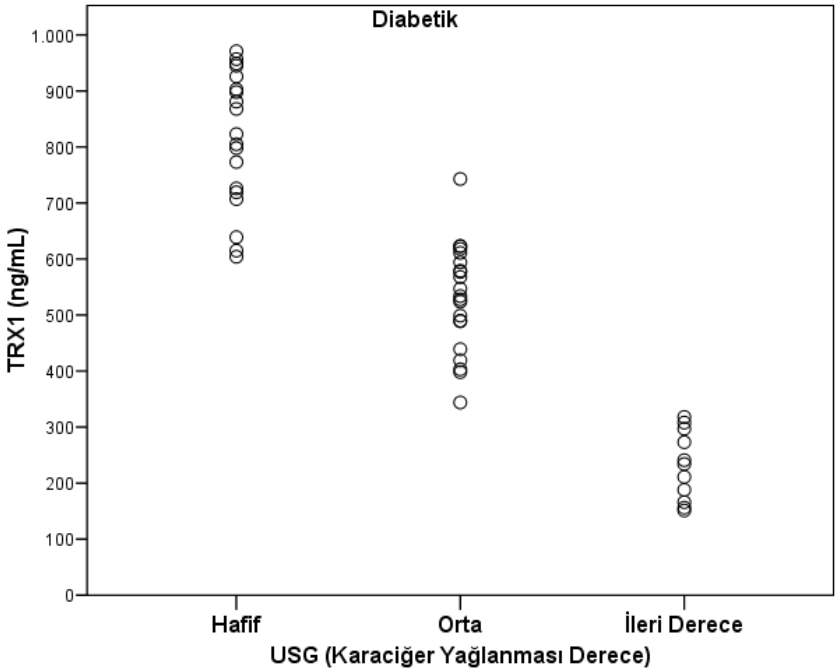
TRX1: Thioredoxin1, **TXNIP:** Thioredoxin Etkileşimli Protein, **USG:** Ultrasonografi, **HGB:** Hemoglobin, **PLT:** Platelet, **MON:** Monosit, **GLU:** Glukoz, **HbA1c:** Glycated Hemoglobin, **AST:** Aspartat Transaminaz, **ALT:** Alanin Transaminaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **GGT:** γ-Glutamil Transferaz, **INR:** International Normalized Ratio, **ALB:** Albümin, **HDL-C:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, **LDL-C:** Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, **TG:** Trigliserid, **SD:** Standart Sapma

Diabetik	**USG (Karaciğer Yağlanması Derece)**	-0,907	<0,001	0,879	<0,001
	Yaş	-0,045	0,751	-0,047	0,744
	Hemogram	.	.	.	.
	HGB (g/dL)	0,515	<0,001	-0,459	0,001
	PLT (10^3/µL)	0,591	<0,001	-0,541	<0,001
	MON (10^3/µL)	-0,863	<0,001	0,788	<0,001
	Metabolik Parametreler	.	.	.	.
	GLU (mg/dL)	-0,880	<0,001	0,814	<0,001
	HbA1c (%)	-0,945	<0,001	0,906	<0,001
	AST (U/L)	-0,682	<0,001	0,626	<0,001
	ALT (U/L)	-0,677	<0,001	0,637	<0,001
	ALP (U/L)	-0,636	<0,001	0,615	<0,001
	GGT (U/L)	-0,693	<0,001	0,646	<0,001
	INR	-0,616	<0,001	0,528	<0,001
	ALB (g/L)	0,452	0,001	-0,430	0,002
	HDL-C (mg/dL)	0,895	<0,001	-0,828	<0,001
	LDL-C (mg/dL)	-0,722	<0,001	0,661	<0,001
	TG (mg/dL)	-0,736	<0,001	0,709	<0,001

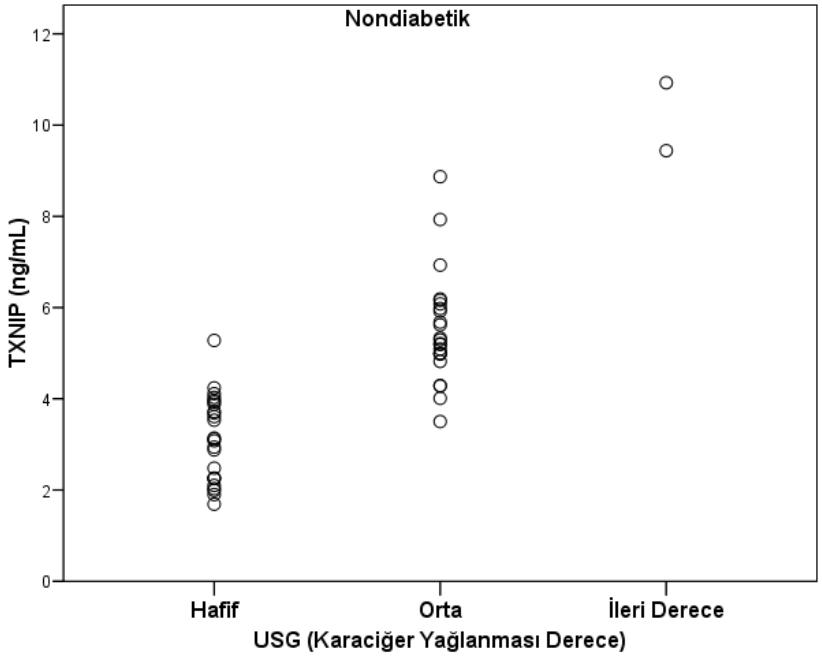
TRX1: Thioredoxin1, **TXNIP:** Thioredoxin Etkileşimli Protein, **USG:** Ultrasonografi, **HGB:** Hemoglobin, **PLT:** Platelet, **MON:** Monosit, **GLU:** Glukoz, **HbA1c:** Glycated Hemoglobin, **AST:** Aspartat Transaminaz, **ALT:** Alanin Transaminaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **GGT:** γ-Glutamil Transferaz, **INR:** International Normalized Ratio, **ALB:** Albümin, **HDL-C:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, **LDL-C:** Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, **TG:** Trigliserid, **SD:** Standart Sapma



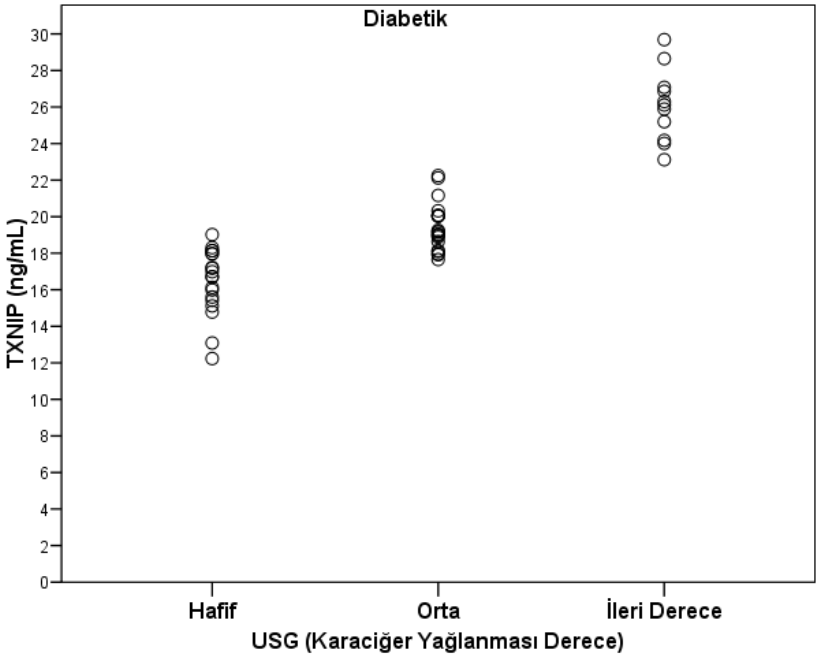
Şekil 4-9 Nondiabetiklerde TRX1-HS İlişkisi



Şekil 4-10 Diabetiklerde TRX1-HS İlişkisi



Şekil 4-11 Nondiabetiklerde TXNIP-HS İlişkisi



Şekil 4-12 Diabetiklerde TXNIP-HS İlişkisi

Diabetik hasta grubunun MON/HDL-C oranı **(MHR)**, **nondiabetik** hasta grubuna göre istatistiksel olarak **anlamlı yüksekti** (p<0,001)(Tablo 4-7).

Tablo 4-7 Gruplarda MON/HDL-C Oranı ve Anlamı

	MON/HDL-C		
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
Nondiabetik	0,011±0,006	0,002-0,032 (0,011)	<0,001
Diabetik	0,020±0,008	0,008-0,037 (0,018)	

MON: Monosit, **HDL-C:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, **SD:** Standart Sapma

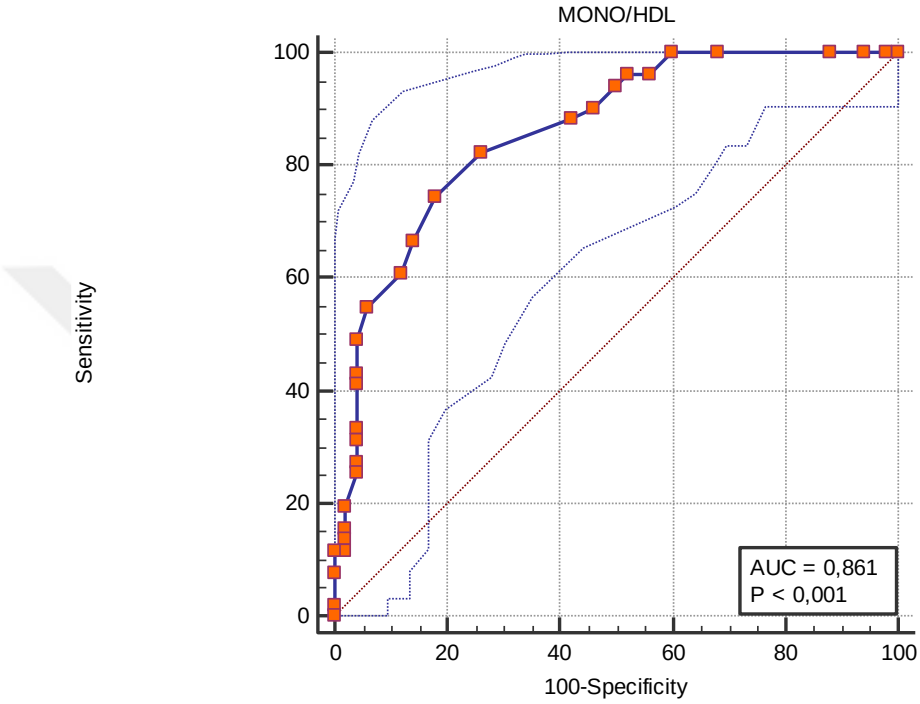
Ayrıca **MHR**, **TRX1** ile iyi derecede **negatif yönde**, **TXNIP** ve **USG** Karaciğer Yağlanması Derecesi ile **pozitif yönde** istatistiksel olarak **anlamlı ilişkiliydi** (Tablo 4-8).

Tablo 4-8 Gruplarda MON/HDL-C Oranı ile TRX1-TXNIP-HS İlişkisi

	MON/HDL-C	
	r	p
Tüm Grup		
TRX1 (ng/mL)	-0,890	<0,001
TXNIP (ng/mL)	0,864	<0,001
USG (Karaciğer Yağlanması Derece)	0,764	<0,001
Nondiabetik		
TRX1 (ng/mL)	-0,884	<0,001
TXNIP (ng/mL)	0,862	<0,001
USG (Karaciğer Yağlanması Derece)	0,835	<0,001
Diabetik		
TRX1 (ng/mL)	-0,903	<0,001
TXNIP (ng/mL)	0,834	<0,001
USG (Karaciğer Yağlanması Derece)	0,868	<0,001

MON: Monosit, **HDL-C:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol,
TRX1: Thioredoxin1, **TXNIP:** Thioredoxin Etkileşimli Protein, **USG:** Ultrasonografi

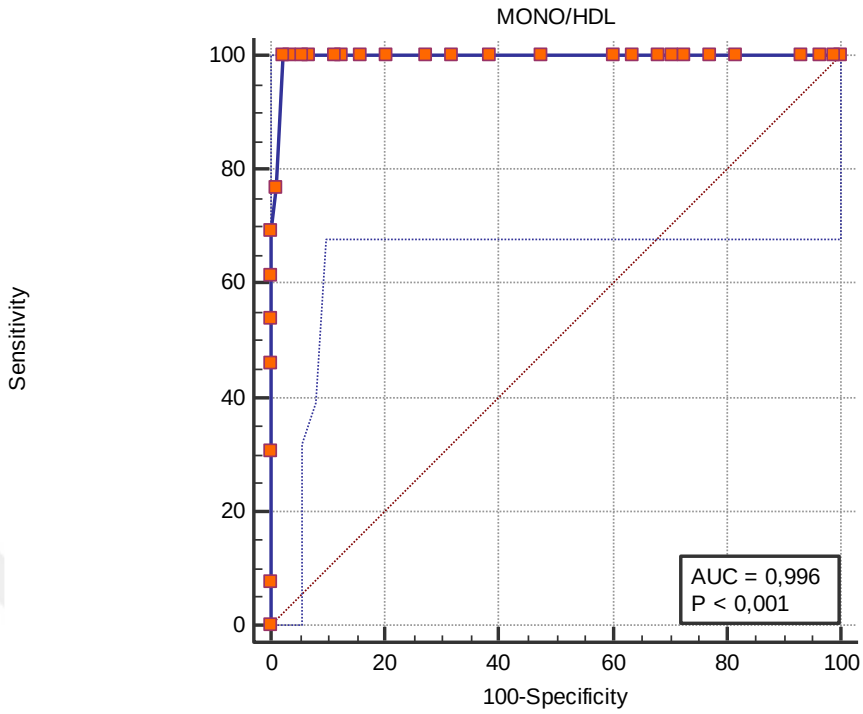
Diabetik hastaları tespit etmede MON/HDL-C için %74,51 sensitivite, %82 spesifite ile >0,014 kesim değeri olarak saptandı. İleri derece yağlanmayı tespit etmede MON/HDL-C için %100 sensitivite, %97,7 spesifite ile >0,026, kesim değeri olarak saptandı (Şekil 4-13)(Tablo 4-9)(Şekil 4-14)(Tablo 4-10).



Şekil 4-13 DM Tespitinde MON/HDL-C Sensitivite ve Spesifite

Tablo 4-9 DM Tespitinde MON/HDL-C Kesim Değeri

	MON/HDL-C
Area under the ROC curve (AUC)	0,861
Standard Error [a]	0,0361
95% Confidence interval [b]	0,791 to 0,932
z statistic	10,004
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,5651
Associated criterion	**>0,014**
Sensitivity	74,51
Specificity	82,00



Şekil 4-14 İleri Derece HS Tespitinde MON/HDL-C Sensitivite ve Spesifite

Tablo 4-10 İleri Derece HS Tespitinde MON/HDL-C Kesim Değeri

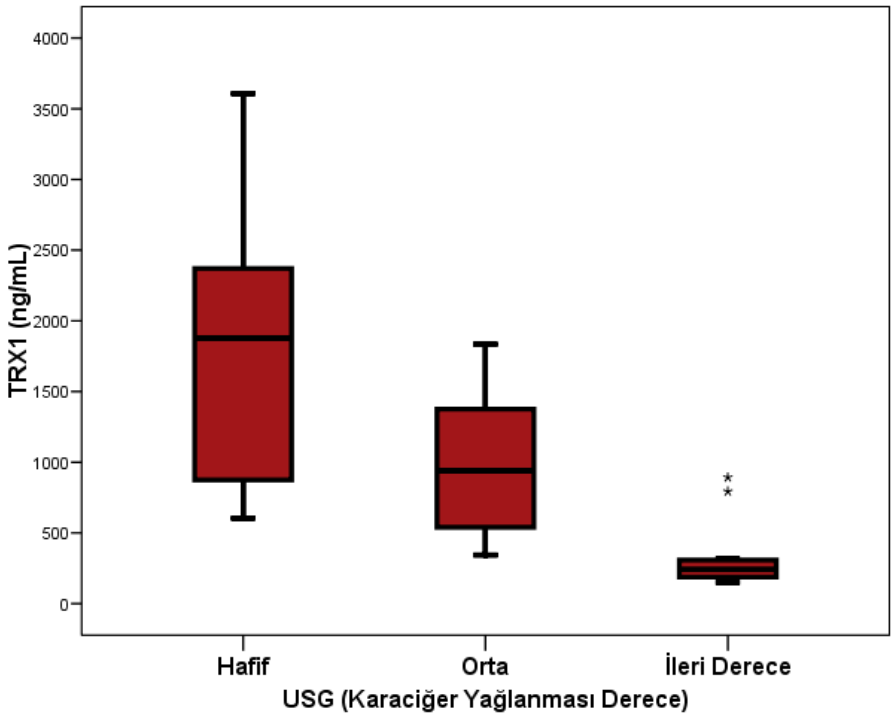
İLERİ DERECE YAĞLANMA	MON/HDL-C
Area under the ROC curve (AUC)	0,996
Standard Error [a]	0,00430
95% Confidence interval [b]	0,987 to 1,000
z statistic	115,215
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,9773
Associated criterion	**>0,026**
Sensitivity	100,00
Specificity	97,73

Farklı yağlanma derecelerinde, TRX1-TXNIP düzeyleri ile MHR'de istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Tüm gruplar arasında farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4-11)(Şekil 4-15)(Şekil 4-16)(Şekil 4-17)(Şekil 4-18)(Şekil 4-19)(Şekil 4-20).

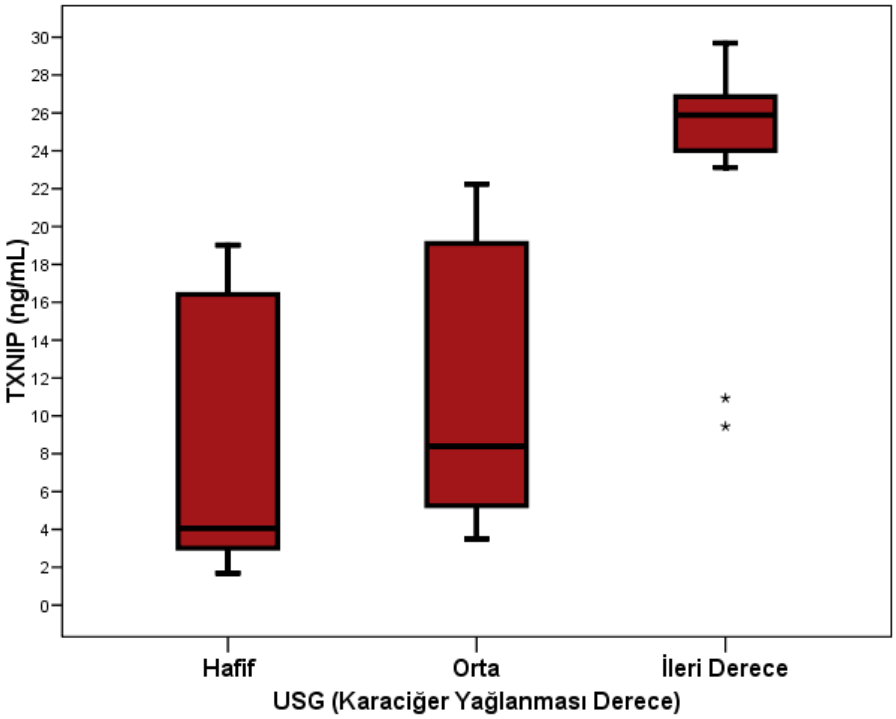
Tablo 4-11 Gruplarda HS-TRX1-TXNIP-MON/HDL-C İlişkisi

	USG (Karaciğer Yağlanması Derece)	Ort	SD	Min	Max	Median	p
TÜM GRUP							
TRX1 (ng/mL)	Hafif	1719,9	887,2	604,0	3607,0	1879,5	<0,001
	Orta	953,0	447,8	344,0	1835,0	941,5	
	İleri Derece	325,4	237,6	151,0	893,0	241,0	
TXNIP (ng/mL)	Hafif	8,9	6,8	1,7	19,0	4,1	<0,001
	Orta	12,2	7,1	3,5	22,3	8,4	
	İleri Derece	23,7	6,2	9,4	29,7	25,9	
MON/HDL-C	Hafif	0,009	0,004	0,002	0,018	0,008	<0,001
	Orta	0,017	0,005	0,009	0,028	0,016	
	İleri Derece	0,032	0,004	0,027	0,037	0,032	
NONDİABETİK							
TRX1 (ng/mL)	Hafif	2406,8	511,2	1767,0	3607,0	2272,0	<0,001
	Orta	1338,4	241,7	887,0	1835,0	1362,0	
	İleri Derece*	843,5	70,0	794,0	893,0	843,5	
TXNIP (ng/mL)	Hafif	3,1	0,9	1,7	5,3	3,1	<0,001
	Orta	5,5	1,2	3,5	8,9	5,3	
	İleri Derece*	10,2	1,1	9,4	10,9	10,2	
MON/HDL-C	Hafif	0,006	0,002	0,002	0,014	0,006	<0,001
	Orta	0,014	0,002	0,009	0,018	0,013	
	İleri Derece*	0,029	0,004	0,027	0,032	0,029	
DİABETİK							
TRX1 (ng/mL)	Hafif	816,2	120,2	604,0	971,0	823,0	<0,001
	Orta	531,0	95,0	344,0	743,0	534,0	
	İleri Derece	231,2	61,8	151,0	318,0	234,0	
TXNIP (ng/mL)	Hafif	16,5	1,8	12,2	19,0	16,7	<0,001
	Orta	19,4	1,3	17,7	22,3	19,2	
	İleri Derece	26,1	2,0	23,1	29,7	26,1	
MON/HDL-C	Hafif	0,013	0,003	0,008	0,018	0,014	<0,001
	Orta	0,021	0,004	0,014	0,028	0,020	
	İleri Derece	0,032	0,004	0,027	0,037	0,034	

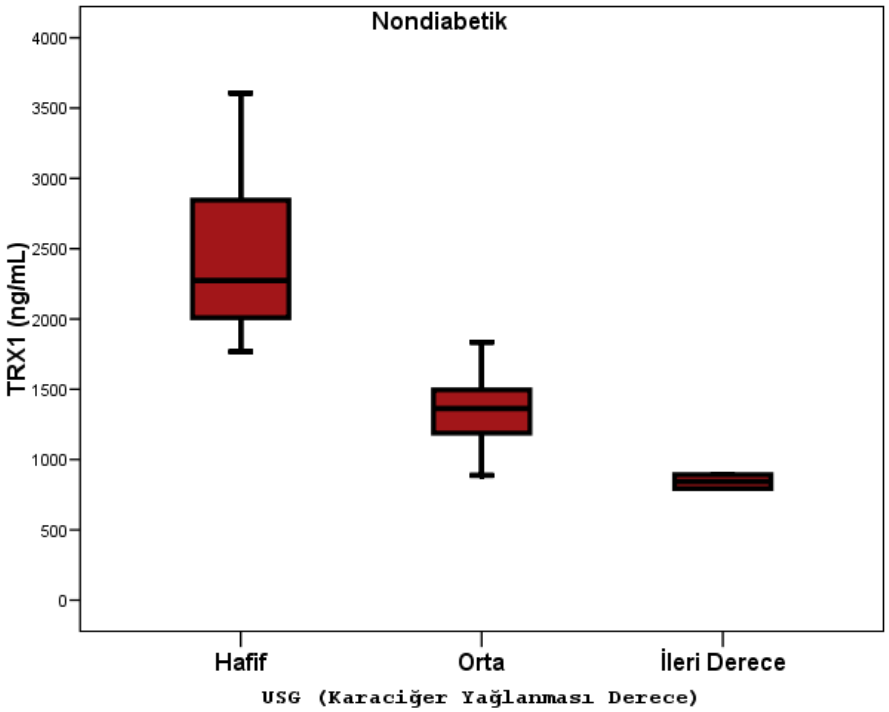
***Yetersiz örneklem sayısı analize dahil edilmedi**
MON: Monosit, **HDL-C:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol,
TRX1: Thioredoxin1, **TXNIP:** Thioredoxin Etkileşimli Protein, **USG:** Ultrasonografi, **SD:** Standart Sapma



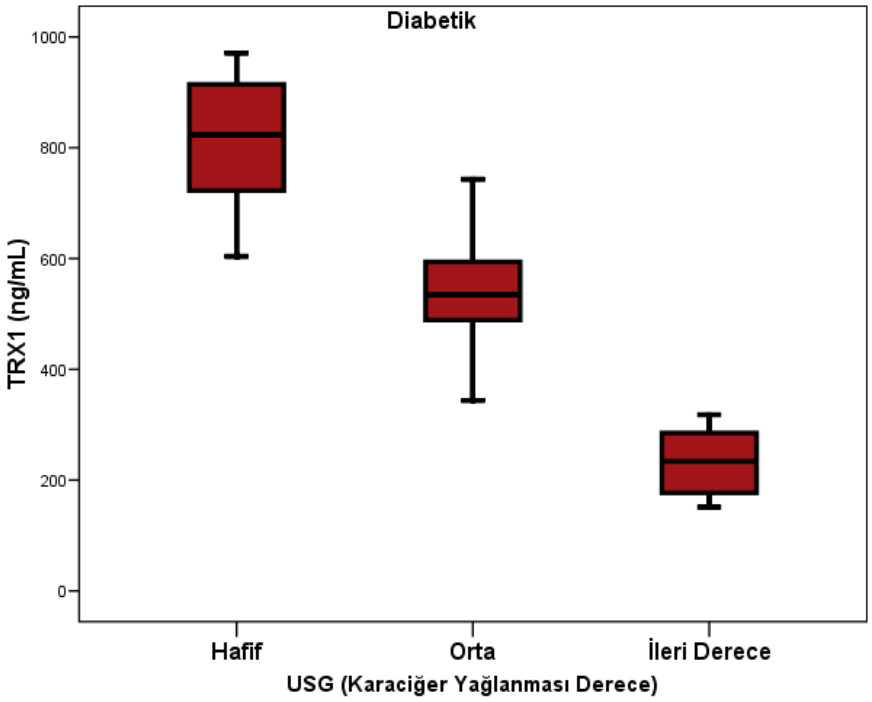
Şekil 4-15 HS Derecelerinde TRX1 Düzeyi



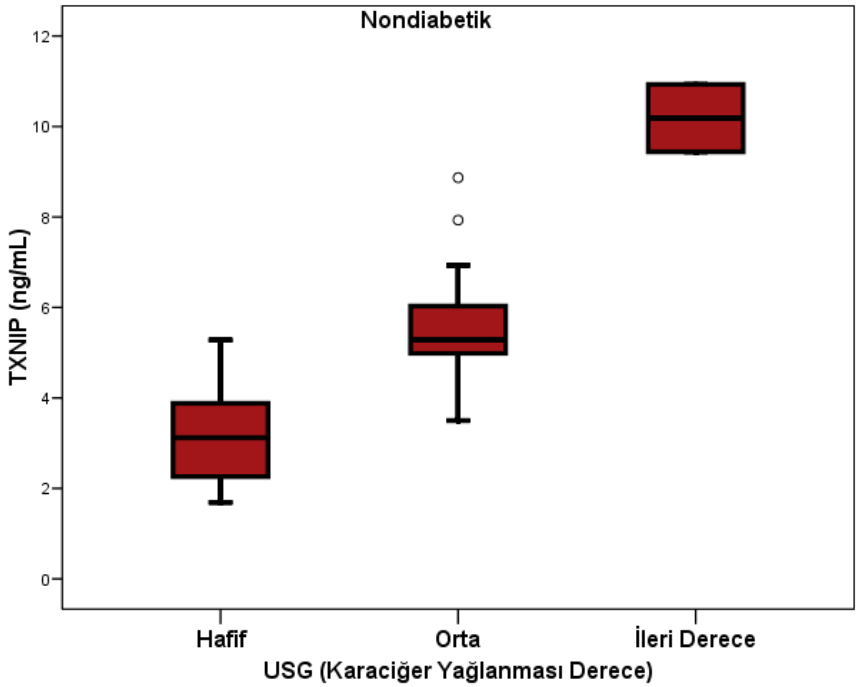
Şekil 4-16 HS Derecelerinde TXNIP Düzeyi



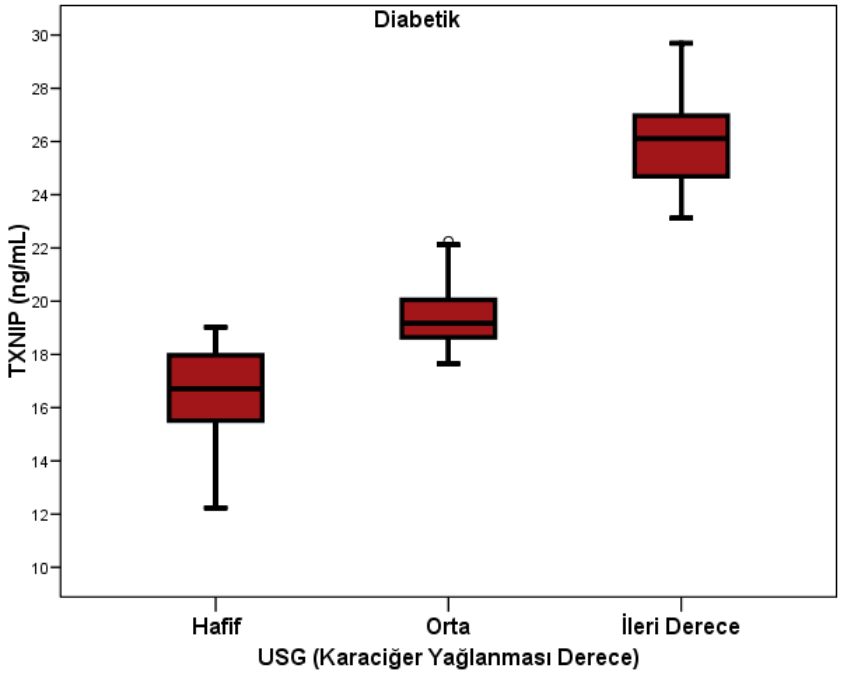
Şekil 4-17 Nondiabetiklerde HS Derecelerinde TRX1 Düzeyi



Şekil 4-18 Diabetiklerde HS Derecelerinde TRX1 Düzeyi



Şekil 4-19 Nondiabetiklerde HS Derecelerinde TXNIP Düzeyi



Şekil 4-20 Diabetiklerde HS Derecelerinde TXNIP Düzeyi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda nondiabetik ve diabetik bireylerdeki karaciğer yağlanma derecesi ile, oksidatif stresin indirekt göstergesi olarak atfedilebilecek TRX1-TXNIP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bulgularımızdan gelen en önemli sonuç, diabetik hasta grubunda antioksidan molekül TRX1 düzeyinin anlamlı düşüşü, TRX1'i inhibe edebilen molekül TXNIP düzeyinin anlamlı yükselişi, HS derecesi ilerledikçe bu kontrastın şiddetlenmesi ve HS'nin diabetik bireylerde daha ileri derecede seyretmesidir.

Diabetes, kronik karaciğer hastalığının en sık sebebi olarak sayılan yağlı karaciğer gelişimi için önemli bir risk faktörüdür; DM varlığında NAYKH daha sık görülür, daha şiddetli seyreder, sirotik sürece daha hızlı ilerler. Younossi ve ark. çalışmasında, 20 ayrı ülkede yapılan 80 farklı araştırma incelenmiş ve T2DM tanısı olan 50000 bireyde NAYKH prevalansı ortalaması %55.5, NASH prevalansı ortalaması %37.3, ileri evre NASH prevalansı ortalaması %17.0 olarak saptanmıştır[35]. Ji Min Han ve ark. çalışmasında, 1798 bireyde Abdomen BT ile karaciğer yağlanması varlığı ile şiddeti taranmış ve Hafif Derece HS varlığında T2DM insidansı %9.0, Orta-İleri HS varlığında T2DM insidansı %17.3 olarak saptanmıştır[66]. DM varlığı ile HS sıklığı-şiddeti arasındaki pozitif ilişkiyi ortaya koyan başka araştırmalar da vardır. Poustchi ve ark. çalışmasında, diabetik ve nondiabetik gruplar kıyaslanmış ve FibroScan ile tespit edilen fibrozisin diabetik grupta belirgin olarak daha yüksek çıktığı saptanmıştır. Diabetik bireylerin %50'inde İleri Derece HS görülmüştür, nondiabetiklerde bu oran %31.6'da kalmıştır. Diabetik ileri evre fibrozis sahibi bireylerin VKİ değerleri, fibrozisi olmayanlara göre belirgin daha yüksek saptanmıştır [67]. Seeberg ve ark. çalışmasında, metabolik sendrom kriterlerine sahip bireylerde obezite, DM ve HS arasındaki ilişki incelenmiş, obezite varlığında hepatik insülin direncine bağlı HS'nin, DM varlığında daha şiddetli olduğu saptanmıştır [68]. Bizim çalışmamızda, nondiabetik bireylerde İleri Derece HS oranı %4 iken, diabetik bireylerde %21.6 idi. Biz kendi çalışmamızda, DM varlığı ile HS şiddeti arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduk. Sonucumuz, diğer çalışma sonuçlarına benzerdi.

Hepatosit hasarını değerlendirmede kullanılan enzim düzeylerinin NAYKH'de yükselebildiği bilinmektedir. HS şiddeti ve DM varlığının bu düzeylerle nasıl bir ilişki içinde olduğunu gösteren araştırmalar yapılmıştır. Cruz ve ark. çalışmasında, nondiabetik 800 hasta USG ile HS için taranmış, 119'unda Hafif Derece, 94'ünde Orta Derece, 20'sinde İleri Derece HS görülmüş, bu spektrumda yağlanma arttıkça ALT, AST, GGT düzeylerinin yükseldiği ve HOMA-IR değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. AST düzeylerinin (p=0.0001), ALT düzeylerine kıyasla (p=0.001) HS şiddetiyle daha güçlü bir ilişkisi olduğu düşünülmüştür[69]. Chen ve ark. çalışmasında, bu sefer araştırmanın içine diabetes dahil edilmiş, T2DM varlığındaki HS'de KCFT düzeylerine dair eski araştırmalar arasındaki çelişkiye işaret edilmiş, bu minvalde inceledikleri popülasyonda diabetik olan hastaların karaciğer yağlanmasına ve ALT, AST, ALP, GGT düzeylerinin yükselmesine daha yatkın oldukları saptanmıştır, bu enzimlerin DM için bağımsız prediktör olabilecekleri belirtilmiştir. ALP yükselişinin altında diabette görülen renal hiperfiltrasyonun yatıyor olabileceği vurgulanmıştır. Aynı diabetik hastalarda, VKİ değerleri daha fazla, TG düzeyi de daha yüksek, HDL-C düzeyi daha düşük bulunmuştur[70]. Karimabad ve ark. çalışmasında, Rafsanjan Kohort Çalışması verileri kullanılarak, ALT, AST, ALP, GGT düzeyleri artışının DM gelişme olasılığıyla bağlantılı olduğu, normal aralıkta kalacak şekilde artmaları halinde bile DM gelişimi ile aralarında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ve KCFT yüksekliğinin DM varlığı için belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir[71]. Mandal ve ark. çalışmasında, T2DM tanılı hastalara USG taramasıyla NAYKH taranmış, bu bireylerde KCFT ve lipid belirteçleri ölçülmüş, NAYKH varlığında ALT'nin belirgin daha yüksek olduğu (p<0.001) saptanmıştır. AST, ALP ve GGT için böyle bir pozitif korelasyon bulunmamıştır[72]. Bizim çalışmamızda, diabetik NAYKH bireylerinin ALT, AST, ALP, GGT, TG düzeyleri, nondiabetik NAYKH bireylerine göre anlamlı yüksek, HDL-C düzeyi anlamlı düşük idi. Biz kendi çalışmamızda HS şiddeti ile KCFT yüksekliği arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduk. Sonucumuz, diğer çalışma sonuçlarına benzerdi. Lipidlerin karaciğerde kümülasyonuyla inflamasyonun sinerjisinin, HS şiddeti ve KCFT yüksekliğini körüklediği açıktır. İleri karaciğer yetersizliğini göstermede kullanılan INR değeri yükselişinin ve ALB düzeyi düşüşünün, presirotik evre harici görülmediği kaynak kitaplarında belirtilir[43]. Çalışmamızda bu iki parametrenin diabetik grupta değiştiği seyrettiğini bulduk.

Thioredoxin1'in hangi hastalıkların hangi evrelerinde nasıl seyrettiğine dair yapılan çalışmalardan farklı neticeler elde edilmiştir. DM fizyopatolojisinde artan oksidatif stres yükünü TRX1'in nereye kadar karşılayabildiği dikkat çekicidir. Venojarvi ve ark. çalışmasında, BGT ve yeni teşhis T2DM olmak üzere iki grupta lateral vastus iskelet kasından alınan örneklerle TRX1 düzeyi kıyaslamış, T2DM grubunda %36.1 ile belirgin daha düşük seyrettiği ($p=0.031$) saptanmıştır[73]. Miyazaki ve ark. çalışmasında, β-hücre fonksiyonlarının değerlendirmesi amacıyla NGT ve BGT tanılı bireylere 75 gr OGTT uygulanmış, TRX1 düzeyleri ölçülmüştür. Yarım saatte bir yapılan ölçümlerin sonucunda, TRX1 seviyelerinin postprandiyal düşüşü gösterilmiştir. Oral glukoz alımıyla gelişen ve tekrarlayan hipergliseminin TRX1 düzeyini düşürerek ROS denetimini ve β-hücre işlevlerini bozduğu, T2DM ve vasküler komplikasyonlarının gelişimini tetikliyor olabileceği belirtilmiştir[74]. Hotta ve ark. çalışmasında, TRX1 düzeyi ile DM varlığı arasındaki negatif ilişkiyi gösteren önemli bir bulgu edilmiştir, β-hücrelerinde antiapoptotik ve antioksidan görevlerini yürütebilecek kadar TRX1 üretiminin artışını sağlayacak genetik müdahale alan farelerde T1DM insidansı belirgin düşmüştür[75]. Öte yandan, hiperglisemiye artan TRX1 cevabını gösteren çalışmalar vardır. Miyamoto ve ark. çalışmasında, Koroner Arter Hastalığı olan bireyler NTG, BGT ve DM hastaları olarak gruplandırılmış, hastalara 75 gr OGTT yapılmış ve DM ile BGT gruplarındaki bireylerin tokluk TRX1 seviyelerinin açlık düzeylerine göre arttığı saptanmıştır. Bu hastalarda koroner arter hastalığı varlığının TRX1 düzeyini yükselttiği düşünülmüştür[76]. Bizim çalışmamızda, diabetik bireylerin TRX1 düzeyi ortalama 579 ng/mL, nondiabetiklere göre ortalama 1787 ng/mL ile anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Biz kendi çalışmamızda DM ile TRX1 düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon bulduk. Bu bulgumuz, literatürdeki bazı çalışmalarla benzer, bazılarıyla farklı görüntüdedir. Hasta yaşı ve diabetes yaşının TRX1 düzey değişimlerinde etkisi olabilir. BGT varlığında, yani T2DM tablosunun henüz oturmadığı durumlarda, artan oksidatif stresin kompansasyon aşamasında, ROS düzeyinin artması endojen antioksidan TRX1 sentezini artırıyorken, zaman geçtikçe kontrolden çıkan ROS yükünü karşılamada yetersiz kalan TRX1 düzeyi, TXNIP'nin etkisiyle de düşüyor olabilir.

Thioredoxin Etkileşimli Protein, hiperglisemi varlığında β-hücrelerinde en fazla üretimi uyarılan protein olarak tespit edilmiştir[60]. Endojen bir negatif regülatör gibi, TRX1'in aktif bölgesini kapatıp işlevlerini inhibe ederek, oksidatif stresin ve insülin direncinin şiddetlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir. Nishiyama ve ark. çalışmasında, in vitro ve in vivo ortamda TRX1-TXNIP ilişkisi incelenmiş, bu ortamlarda TXNIP üretimini artıran vektör kullanılmış ve TXNIP varlığında TRX1'in hem üretiminin hem aktivitesinin azaldığı saptanmıştır[77]. Gateva ve ark. çalışmasında, PreDM hasta grubu ile NGT obez hasta grubu arasındaki TXNIP düzeyleri kıyaslanmış, PreDM grubunun TXNIP düzeyinin NGT obez gruptan belirgin daha yüksek ($p=0.03$) olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada TXNIP düzeyinin düşükten yükseğe düzey sıralaması NGT < BAG/BGT < BAG+BGT olarak belirlenmiştir[78]. Schulze ve ark. çalışmasında, hiperglisemik ortamda TRX1-TXNIP etkileşiminin gözlemlenmesi için aort düz kas hücreleri kullanılmış, diabetik farelerin TRX1 seviyesi düşerken TXNIP düzeyinin ve ROS düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. TXNIP geni susturulduğunda, TRX1 aktivitesi düzelmiş ve ROS düzeyi hiperglisemik şarta rağmen düşmüştür[79]. Minn ve ark. çalışmasında, TXNIP üretimini fazlalaştırılan bir β-hücre ortamı yaratılmış, burada TXNIP düzeyindeki yüksekliğinin proapoptotik etkilerle pankreatik adacıklarda yıkıma yol açarak, fareleri diabetik veya insülin direnci yüksek hale getirdiği saptanmıştır[60]. Omar ve ark. çalışmasında, T1DM ve nondiabetik bireylerin kan numunelerinde Vitamin D ve onunla sentezi artan TXNIP düzeyi ölçülmüş, diabetik grupta her ikisinin düzeyi daha düşük saptanmıştır[80]. Diğer DM-TXNIP çalışmalarından farklı bir sonuç sunması, araştırmanın popülasyon yetersizliğine ve β-hücre yıkımı çoktan sona ermiş olduğu için TXNIP'nin de üretiminin azalmış olabileceğine bağlanmıştır. Hatta TXNIP'nin bir ikili ajan gibi davranarak farklı dokularda antioksidan etki bile gösterebiliyor olduğuna dair çalışmaları referans göstererek bu olası paradoksu savunmuştur[81]. Farklı dokularda ve hücre içi ile hücre dışı ölçümlerde ortaya çıkan bu farklılığın daha net anlaşılabilmesi, gelecekte yürütülebilecek bir başka araştırma konusudur. Bizim çalışmamızda, diabetik gruptaki TXNIP düzeyi ortalaması 18,95 ng/mL iken, nondiabetiklerin ortalaması 4,175 ng/mL idi, yükseklik anlamlıydı ($p<0.001$). Biz kendi çalışmamızda DM ile TXNIP düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduk. Sonucumuz, diğer çalışma sonuçlarına benzerdi.

Karaciğer yağlanma patofizyolojisinde, tıpkı DM'de olduğu gibi, ROS ve IR önemli bir yer tutar ve buna yönelik olarak belli çalışmalarla bu popülasyonda TRX1 ile TXNIP düzeyleri araştırılmıştır. Sumida ve ark. çalışmasında, 17 sağlıklı birey, 15 NAFL tanılı birey ve 25 NASH tanılı birey, TRX1 ölçümü için incelenmiştir. Histopatolojik evreleme için karaciğer biyopsisi uygulanmıştır. Buna göre, fibrozis arttıkça TRX1 düzeyinin de yükseldiği saptanmıştır, histopatolojik bozukluk ile TRX1 düzeyi arasında pozitif ilişki olduğu düşünülmüştür[82]. Ancak bu çalışma, yağlanmanın derecesi ile TRX1 düzeyi arasındaki ilişkiye dair bulgu vermemiştir. Bizim çalışmamız, HS derecesi üzerine odaklanmış ve FibroScan veya karaciğer biyopsisi kullanılmadan sadece USG ile görüntüleme yapıldığı için, katılımcılarımızda NAFL/NASH ayrımı yapılamamıştır. TRX1 düzeyi ile HS derecesi arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon ($p<0.001$) bulduk, bu veri antioksidan moleküllerin hepatosteatoz gelişimindeki rolüne işaret etmektedir. Bulduğumuz negatif ilişki, DM ve NAYKH varlığında TXNIP seviyesinin yükselmesi ile de açıklanabilir.

Literatürde NAYKH ile TXNIP arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardan, Ahsan ve ark. çalışmasında, TXNIP geni susturulmuş fareler ile normal fareler, 10 hafta boyunca Metiyonin-kolinden fakir diyetle beslenerek takip edilmiş, TXNIP üretimi olmayan farelerde NAFL gelişimi daha fazla olsa da, bu farelerin normal farelere göre NASH'den korunduğu saptanmıştır. TXNIP yokluğunda TRX1 inhibe olmadığı için ve antioksidan sistem daha fazla çalışabildiği için, bu farelerin karaciğeri NAYKH fizyopatolojisinin birinci darbesi olan yağlanmadan nasibini alsa da, ikinci darbesi olan inflamasyon ve oksidatif stresten korumuştur. Ayrıca TXNIP geni kapalı farelerde Leptin, PPAR-γ üretiminin arttığı saptanmıştır. Çalışma, TXNIP'yi inhibe edebilecek ajanların, NASH gelişimini engelleyebileceğini savunmuştur[83]. Mohamed ve ark. çalışmasında, TXNIP geni kapatılmış fareler ile normal fareler, 8 hafta boyunca yüksek yağ içerikli diyetle beslenerek takip edilmiş, TXNIP üretimi olmayan farelerin karaciğerlerinin diyet yağlanmasından çok daha iyi korunduğu görülmüş, histolojik incelemede istatistiksel anlamlı olarak daha düşük derece steatoz ve daha düşük evre fibroz saptanmıştır[84]. Guo ve ark. çalışmasında, T2DM için yeni tanı almış 110 birey, HS'nin derecelendirmesi için MR ile taranmış, 41'inde yağlanma yok kabul edilmiş, 34'ünde hafif derece, 35'inde orta-ileri derece yağlanma belirlenmiştir ve bireyler bu

3 gruba ayrılmıştır. Gruplarda TXNIP düzeyi ve metabolik parametreler ölçülmüştür. Gruplardaki HS derecesi arttıkça TXNIP düzeyinin pozitif ilişki içinde anlamlı yükseldiği ($p<0.001$), aynı zamanda yine HS şiddetlendikçe ALT, AST, TG düzeylerinin arttığı, HDL-C düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Hem katılımcı tasarımı, hem elde edilen bulgular, hastanemizde yürüttüğümüz çalışmamızda saptadıklarımıza çok benzer niteliktedir[85]. Biz kendi çalışmamızda, NAYKH'deki HS derecesi ile TXNIP düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p<0.001$) bulduk. Sonucumuz, Guo ve ark. çalışması sonucuna benzerdi. DM varlığında TXNIP düzeyinin yükselişi sonucu bu bireylerin oksidatif strese daha fazla maruz kalması, hepatik lipid sentezi ve depolanmasının artması, fibroinflamasyon oluşması, insülin direncinin yükselmesi yolları ile karaciğerdeki yağlanmanın şiddetlenmesi açıklanabilir.

İnflamasyon ve lipid birikimi, kronik bir hastalık sayılan aterosklerozun patofizyolojisinde tipik özellikler arasındadır. İnflamasyon, sadece yerel bir yanıt olmakla kalmaz, aynı zamanda inflamatuar moleküllerin artışı ile birlikte büyüyen sistemik bir süreç olarak da düşünülebilir. Monositler, aterogenez sırasında proinflamatuar sitokinlerin başlıca kaynağıdır. Aterosklerozda, LDL-C makrofajlar tarafından alınır, damar duvarına çekilir ve inflamatuar sitokinlerin salınmasını indükler. Böylece, kolesterol yüklü plaklar oluşur. HDL-C, makrofajların göçünü ve LDL-C oksidasyonunu inhibe etmenin yanı sıra, bu hücrelerden kolesterolün atılımını sağlayıp, monositlerin proinflamatuar ve prooksidan etkilerini nötralize ederek antiaterosklerotik etkiler sergiler. Ayrıca HDL-C, monositlerin aktivasyonunu baskılamada rol oynar. Buna göre, monositlerin birikimi ve HDL-C'nin azalması, ateroskleroz ve KVH'yi ilerletebilir. İnflamatuar hastalıklarda yüksek monosit sayısı ve düşük HDL-C düzeyleri daha önceki çalışmalarda bildirildiği için[86], DM ve NAYKH patofizyolojilerinde tam olarak bu inflamatuar süreçler rol aldığı için, çalışmamızda MON/HDL-C orantısı (MHR) ile DM varlığı, HS şiddeti ve TRX-TXNIP ilişkisi de araştırılmıştır. Özer ve ark. çalışmasında, 152 kişilik DM tanılı bir araştırma grubu diabetik nefropati varlığına göre ikiye ayrılmış, nefropatisi olanların MHR'sinin, nefropatisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırma ayrıca MHR'nin albüminüri, kreatinin, HbA1c ile pozitif ilişkili olduğunu, albüminüri ve MHR'nin DM prediktörleri olduğunu belirlemiştir[87]. Wang ve ark. çalışmasında, hem monositlerin hem HDL-C'nin NAYKH

gelişimindeki rolleri göz önüne alınarak, 1703 katılımcı FibroScan ile karaciğer fibroz evrelemesine göre sınıflara ayrılmış, MHR ile hem erkek hem kadın katılımcıların NAYKH riski arasında ve MHR ile sadece kadın katılımcıların NASH evresi arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır[88]. Avcı ve ark. çalışmasında, yaşlı diabetik hasta grubunda MHR anlamlı yüksek ($p<0,001$) saptanmıştır. Ayrıca MHR ve HbA1c arasında orta güçte bir ilişki saptanmıştır[89]. Yiğit ve ark. çalışmasında, MHR'nin NAYKH varlığını ve HS derecesini tahmin etmede rolü araştırılmış, katılımcılar yağlanma derecesine göre HS saptanamamasından en ileri derece HS'ye kadar toplam 4 gruba ayrılmış, metabolik parametrelere ve MHR'ye bakılmıştır. HS olmayan gruba göre, HS olan gruplarda MHR anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu gruplar içinde de yağlanma arttıkça MHR anlamlı artmış, HDL-C düzeyi anlamlı düşmüştür[90]. Huang ve ark. çalışmasında, Çinli katılımcılarda USG ile NAYKH varlığı aranmış ve metabolik parametreler araştırılmıştır. Sağlıklı gruba kıyasla, NAYKH olan grupta ALT, AST, TG, HbA1c seviyeleri anlamlı yüksek, HDL-C seviyesi anlamlı düşük saptanmıştır. MHR, NAYKH grubunda, sağlıklı gruba göre anlamlı yükseklikte ($p<0.001$) saptanmıştır, MHR yüksekliği ve NAYKH riski arasında pozitif ilişki bulunmuştur[91]. Jia ve ark. çalışmasında, DM teşhisi olan 1051 katılımcı, tanımlanan kriterlerine göre MASLD tanısı olan ve olmayan şeklinde 2 gruba ayrılmıştır, MHR, MASLD tanısı olan grupta, olmayan gruba göre anlamlı daha yüksek ($p<0.005$) saptanmıştır. MHR için kesim değeri 0.388 olarak ölçülmüş, sensitivitesi %61.74, spesifitesi %56.54 olarak belirlenmiştir[92]. Literatürde MHR ile TRX1-TXNIP düzeylerini kıyaslayan yeterli araştırma yoktur. Bizim çalışmamızda, diabetik grubun MHR'si, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek idi ($p<0.001$). Biz kendi çalışmamızda DM varlığı ile MHR arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık. Çalışmamızda MHR, TRX1 düzeyi ile negatif yönde, TXNIP düzeyi ve HS derecesi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi. Diabetik hastaları tespit etmede MHR için %74,51 sensitivite, %82 spesifite ile >0,014 kesim değeri olarak saptadık. İleri derece yağlanmayı tespit etmede MHR için %100 sensitivite, %97,7 spesifite ile >0,026, kesim değeri olarak saptadık. Farklı HS derecelerinde TRX1, TXNIP, MHR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. MHR pratik bir inflamatuar parametre olarak, DM hastalarında MASLD varlığını değerlendirmede kullanılabilir.

Çalışmamızda birkaç kısıtlılık bulunmaktadır. Örnek sayısının göreceli olarak az olmasının sonuçlarımız üzerine etkisi olabileceğini düşünüyoruz, sıkı dışlanma kriterlerimiz nedeniyle grup başına vaka sayımız 50 hasta idi. TRX1 ve TXNIP düzeylerinin tek sefer ölçümü de sonuçların anlamlılığını etkilemiş olabilir. TRX1-TXNIP aksının gelecekte daha fazla aydınlatılması ve neden-sonuç ilişkileri hakkında daha kesin veriler alınması için, daha büyük ölçekli bir çalışma popülasyonu uzun vadede araştırılarak, yaşam tarzı değişiklikleri ve antidiabetik ilaç kullanımı sonrası bu molekül düzeylerinin tekrarlı ölçümleri ile diyagnoz ve prognoz için kesim değerlerinin netleştirilmesi, oksidatif stres değerlendirmesi için ROS seviyelerinin tayini, NAFL/NASH ayrımı ve fibrozis evrelemesi için karaciğerin biyopsi ile patohistolojik incelemesi veya FibroScan ile radyolojik incelemesi, Redoksizom sistemi ile MASLD etiyolojisinde genetik faktör olarak sayılan PNPLA3 mutasyonu arasındaki ilişkinin incelenmesi önerilir.

6. SONUÇ

Çalışmamız TRX1 ve TXNIP düzeylerinin, DM ve NAYKH şiddeti ile önemli ilişkisi olduğuna dair yeni kanıtlar sunmaktadır; verilerimiz diabetik yağlı karaciğerin etkin bir şekilde değerlendirilmesi ve izlenmesi için önemli bir yol göstermektedir. Klinik pratikte TRX1 ve TXNIP belirteçlerinin DM ve NAYKH teşhisinde, tedavisinde, takibinde kullanılabileceğini düşünüyoruz. Bunun da ötesinde, gelecek araştırmalar ile TXNIP inhibitörleri veya TRX1 aktivitesini doğrudan artıracak ajanları geliştirilebilirse, antioksidan sistemin restorasyonu sayesinde pankreatik ve hepatik dokularda oksidatif stres, inflamasyon ve insülin direnci azaltılarak bu hastalıkların gelişimi engellenebilir veya geciktirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Masharani U, German MS. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 10th ed. McGraw Hill LANGE; 2022:587-652.

2. Sonsuz A. Karaciğer Yağlanması ve Nonalkolik Steatohepatit. In: Altıparmak MR, Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A, eds. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları*. Vol 2. 3rd ed. İstanbul Tıp Kitabevleri; 2016:920-926.

3. Kaimul AM, Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. Thioredoxin and thioredoxin-binding protein-2 in cancer and metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(6):861-868. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.032

4. Bayat AH. Mısır Medeniyetinde Tıp, İslam ve Türk Medeniyetlerinde Tababet. In: *Tıp Tarihi*. 1st ed. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2003:48-189.

5. Bloom A, Ireland J. History. In: *A Colour Atlas of Diabetes*. 1st ed. Wolfe Publishing; 1992:9-13.

6. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. *Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus*. 2015;(1).

7. Jablonski S, ed. *Dorland's Dictionary of Medical Acronyms and Abbreviations*. 7th ed. Elsevier; 2016.

8. Satman I, Bayirlioglu S, Okumus F, et al. Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Turkiye. *Eur J Epidemiol*. 2023;38(3):313-323. doi:10.1007/S10654-022-00960-8/FIGURES/1

9. Statistics About Diabetes | ADA. Published 2023. Accessed January 4, 2024. https://diabetes.org/about-diabetes/statistics/about-diabetes

10. Oğuz A, Çaklili ÖT, Çalik BT. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2018;46(7):613-623. doi:10.5543/tkda.2018.32967

11. Hall JE, Hall ME. Insulin, Glucagon, and Diabetes Mellitus. In: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Elsevier; 2021:973-989.

12. Willer CJ, Abecasis GR. Complex Inheritance of Common Multifactorial Disorders. In: Cohn RD, Scherer SW, Hamosh A, eds. *Thompson & Thompson Genetics and Genomics in Medicine*. 9th ed. Elsevier; 2024:149-173.

13. Thibodeau GA, Patton KT. Physiology of the Digestive System. In: *Anatomy & Physiology*. 11th ed. Elsevier; 2022:944-949.

14. Lichtman AH, Pillai S. Immunologic Tolerance and Autoimmunity: Self–Nonself Discrimination in the Immune System and Its Failure. In: Abbas AK, ed. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 7th ed. Elsevier; 2024:187-203.

15. Evans-Molina C, Oram RA. Teplizumab approval for type 1 diabetes in the USA. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):76-77. doi:10.1016/S2213-8587(22)00390-4

16. Mukhtar NA, Khalili M, Funk JL. Liver Disease, Disorders of the Endocrine Pancreas. In: Hammer GD, McPhee SJ, Ganong WF, eds. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. 8th ed. McGraw Hill LANGE; 2020.

17. Eroschenko VP. Digestive System Part IV: Accessory Digestive Organs (Liver and Pancreas). In: *Atlas of Histology with Functional Correlations*. 13th ed. Wolters Kluwer; 2017.

18. Reaven GM. Syndrome X. In: Lavin N, ed. *Manual of Endocrinology and Metabolism*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2018:621-629.

19. Kierszenbaum AL, Tres LL. Digestive Glands. In: *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. 5th ed. Elsevier; 2020:575-605.

20. Maitra A, Gill RM, Kakar S. The Pancreas, Liver and Gallbladder. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, eds. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Elsevier; 2021:823-894.

21. Buse JB. Prevention and Treatment of Complications of Diabetes. In: Runge MS, Greganti MA, eds. *Netter's Internal Medicine*. 2nd ed. Elsevier; 2009:291-303.

22. Abaoğlu Cihat, Aliksanyan V. *Semptomdan Teşhise*. Vol 2. 10th ed. Filiz Kitabevi; 2000.

23. Bickley LS. *Bates' Guide to Physical Examination and History Taking*. 13th ed. Wolters Kluwer; 2022.

24. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Tanı Kriterleri, Semptomlar ve Sınıflama. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 2022;(15):15-20. Accessed January 4, 2024. www.bayt.com.tr

25. Adam B, Ardıçoğlu NY. *Klinik Biyokimya Analiz Metodları*. 1st ed. Atlas; 2002.

26. Bender DA. Clinical Biochemistry. In: Kennelly PJ, Botham KM, McGuinness OP, Rodwell VW, Weil PA, eds. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 32nd ed. McGraw Hill LANGE; 2023:560-567.

27. Mehmetoğlu İ. Fonksiyon Testleri ve İdrar Analizleri. In: *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. 2nd ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2019:165-184.

28. Spratt J. Technical aspects and applications of diagnostic radiology. In: Standring S, ed. *Gray's Anatomy*. 5th ed. Elsevier; 2022:1464-1465.

29. Powers AC, Fowler MJ, Rickels MR. Diabetes Mellitus: Management and Therapies. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 2. 21st ed. McGraw Hill; 2022:1903-1987.

30. Wettergreen S, Trujillo JM. Identifying and Overcoming Barriers to Achieving Glucose Control and Continuous Glucose Monitoring Interpretation: Practice Cases. In: McDermott MT, ed. *Diabetes Secrets*. 1st ed. Elsevier; 2022:170-174.

31. Brownlee M, Aiello LP, Sun JK, et al. Complications of Diabetes Mellitus. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th ed. Elsevier; 2020:1438-1524.

32. Mangione S, Sullivan PD, Wagner MS. The Eye. In: *Physical Diagnosis Secrets*. 3rd ed. Elsevier; 2021:100-132.

33. Brutsaert EF. Complications of Diabetes Mellitus. In: Porter RS, ed. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 20th ed. Merck Publishing; 2018:1274-1293.

34. Slater TA, Waduud MA, Ahmed N. Erectile dysfunction. In: Taşçıoğlu C, ed. *Ayırıcı Tanı El Kitabı*. 5th ed. İstanbul Tıp Kitabevleri; 2022:121-124.

35. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021

36. Bayraktar F, Dağdelen S, İlkova H, Tetiker T, Sezgin O. Yağlı Karaciğer. In: Demir T, Tütüncü NB, eds. *Ektopik Yağlanma ve Metabolik Etkileri*. Türkiye Diyabet Vakfı; 2023:78-100.

37. Chalasani NP, Maher J. Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. In: Goldman L, ed. *Goldman-Cecil Medicine*. Vol 2. 21st ed. Elsevier; 2022:1031-1034.

38. Hall JE, Hall ME. The Liver. In: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Elsevier; 2021:871-876.

39. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-1986. doi:10.1097/HEP.0000000000000520

40. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40(12):1461-1465. doi:10.1038/ng.257

41. Jensen T, Lindsay M, Wieland A, Folz E. Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: McDermott MT, ed. *Diabetes Secrets*. 1st ed. Elsevier; 2022:46-51.

42. Sonsuz A. Yağlı Karaciğer Hastalığı. In: Yurdakul İ, Şentürk H, Tuncer M, Göksoy E, eds. *Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım*. 1st ed. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi Kurulu; 2004:171-179.

43. Talwalkar JA. Nonalcoholic Steatohepatitis. In: Hauser SC, ed. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*. 6th ed. Oxford University Press; 2024:409-412.

44. Swartz MH. The Abdomen. In: *Textbook of Physical Diagnosis: History and Examination*. 8th ed. Elsevier; 2021:354-379.

45. Rao L V., Snyder LM. *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests*. 11th ed. Wolters Kluwer; 2023.

46. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 8th ed. Macmillan Higher Education; 2021.

47. Eckardstein A von. Laboratory Parameters. In: *Siegenthaler's Differential Diagnosis in Internal Medicine: From Symptom to Diagnosis*. 1st ed. Thieme; 2009:1017-1066.

48. Savcı G. Sindirim Sistemi Radyolojisi. In: Memik F, ed. *Klinik Gastroenteroloji*. 1st ed. Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri; 2005:321-346.

49. Caserta MP, Chaudhry F, Bechtold RE. Liver and Biliary Tract. In: Chen MYM, Pope TL, Ott DJ, eds. *Basic Radiology*. 2nd ed. McGraw Hill LANGE; 2011:340-353.

50. Lim JK, Kowdley K V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis. In: *Netter's Gastroenterology*. 3rd ed. Elsevier; 2020:548-550.

51. O'Dowd G, Bell S, Wright S. Liver and pancreaticobiliary system. In: *Wheater's Pathology: A Text, Atlas, and Review of Histopathology*. 6th ed. Elsevier; 2020:276-287.

52. Mescher AL. Organs Associated with the Digestive Tract. In: Junqueira LC, ed. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 17th ed. McGraw Hill LANGE; 2023:328-344.

53. Richard J, Lingvay I. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(3):321-328. doi:10.1586/erc.11.15

54. Chen Z, Yoshihara E, Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. TXN (thioredoxin). Department of Biological Responses, Institute for Virus Research, Kyoto University, Shogoin, Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, Japan. Published 2009. Accessed January 4, 2024. https://atlasgeneticsoncology.org/gene/44354/txn-(thioredoxin)

55. Arnér ESJ, Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem*. 2000;267(20):6102-6109. doi:10.1046/j.1432-1327.2000.01701.x

56. Choi EH, Park SJ. TXNIP: A key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target. *Exp Mol Med*. 2023;55(7):1348-1356. doi:10.1038/s12276-023-01019-8

57. Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med*. 2014;66:75-87. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.036

58. Yamamoto M, Yamato E, Shu-Ichi T, et al. Transgenic Expression of Antioxidant Protein Thioredoxin in Pancreatic β-Cells Prevents Progression of Type 2 Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(1):43-50. doi:10.1089/ars.2007.1586

59. Thielen L, Shalev A. Diabetes pathogenic mechanisms and potential new therapies based upon a novel target called TXNIP. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(2):75-80. doi:10.1097/MED.0000000000000391

60. Minn AH, Hafele C, Shalev A. Thioredoxin-Interacting Protein Is Stimulated by Glucose through a Carbohydrate Response Element and Induces β-Cell Apoptosis. *Endocrinology*. 2005;146(5):2397-2405. doi:10.1210/en.2004-1378

61. Cooper G, Adams K. The Chemistry of Cells. In: *The Cell: A Molecular Approach*. 9th ed. Sinauer Associates; 2022:61-62.

62. Watanabe R, Nakamura H, Masutani H, Yodoi J. Anti-oxidative, anti-cancer and anti-inflammatory actions by thioredoxin 1 and thioredoxin-binding protein-2. *Pharmacol Ther*. 2010;127(3):261-270. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.04.004

63. Park MJ, Kim DI, Lim SK, et al. Thioredoxin-interacting protein mediates hepatic lipogenesis and inflammation via PRMT1 and PGC-1α regulation in vitro and in vivo. *J Hepatol*. 2014;61(5):1151-1157. doi:10.1016/j.jhep.2014.06.032

64. Wondafrash DZ, Nire'a AT, Tafere GG, Desta DM, Berhe DA, Zewdie KA. Thioredoxin-Interacting Protein as a Novel Potential Therapeutic Target in Diabetes Mellitus and Its Underlying Complications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;Volume 13:43-51. doi:10.2147/DMSO.S232221

65. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):573. doi:10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010

66. Han JM, Cho JH, Kim HI, et al. Greater Severity of Steatosis Is Associated with a Higher Risk of Incident Diabetes: A Retrospective Longitudinal Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2023;38(4):418-425. doi:10.3803/EnM.2023.1729

67. Poustchi H, Alaei-Shahmiri F, Aghili R, Nobarani S, Malek M, Khamseh ME. Hepatic Steatosis and Fibrosis in Type 2 Diabetes: A Risk-Based Approach to Targeted Screening. *Arch Iran Med*. 2021;24(3):177-186. doi:10.34172/aim.2021.28

68. Seeberg KA, Hofsø D, Borgeraas H, et al. Association between hepatic steatosis and fibrosis with measures of insulin sensitivity in patients with severe obesity and type 2 diabetes - a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):448. doi:10.1186/s12876-022-02550-0

69. Cruz MAF, Cruz JF, Macena LB, et al. Association of the Nonalcoholic Hepatic Steatosis and Its Degrees With the Values of Liver Enzymes and Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Index. *Gastroenterology Res*. 2015;8(5):260-264. doi:10.14740/gr685w

70. Chen SCC, Tsai SP, Jhao JY, Jiang WK, Tsao CK, Chang LY. Liver Fat, Hepatic Enzymes, Alkaline Phosphatase and the Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 132,377 Adults. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-04631-7

71. Noroozi Karimabad M, Khalili P, Ayoobi F, Esmaeili-Nadimi A, La Vecchia C, Jamali Z. Serum liver enzymes and diabetes from the Rafsanjan cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):127. doi:10.1186/s12902-022-01042-2

72. Mandal A, Bhattarai B, Kafle P, et al. Elevated Liver Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2018;10(11):e3626. doi:10.7759/cureus.3626

73. Venojärvi M, Korkmaz A, Aunola S, et al. Decreased thioredoxin-1 and increased HSP90 expression in skeletal muscle in subjects with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Biomed Res Int*. 2014;2014:386351. doi:10.1155/2014/386351

74. Miyazaki Y, Kawano H, Yoshida T, et al. Pancreatic B-cell function is altered by oxidative stress induced by acute hyperglycaemia. *Diabetic Medicine*. 2007;24(2):154-160. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02058.x

75. Hotta M, Tashiro F, Ikegami H, et al. Pancreatic β Cell–specific Expression of Thioredoxin, an Antioxidative and Antiapoptotic Protein, Prevents Autoimmune and Streptozotocin-induced Diabetes. *J Exp Med*. 1998;188(8):1445-1451. doi:10.1084/jem.188.8.1445

76. MIYAMOTO S, KAWANO H, HOKAMAKI J, et al. Increased Plasma Levels of Thioredoxin in Patients with Glucose Intolerance. *Internal Medicine*. 2005;44(11):1127-1132. doi:10.2169/internalmedicine.44.1127

77. Nishiyama A, Matsui M, Iwata S, et al. Identification of Thioredoxin-binding Protein-2/Vitamin D3 Up-regulated Protein 1 as a Negative Regulator of Thioredoxin Function and Expression. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(31):21645-21650. doi:10.1074/jbc.274.31.21645

78. Gateva AT, Assyov YS, Velikova T, Kamenov ZA. Higher levels of thioredoxin interacting protein (TXNIP) in patients with prediabetes compared to obese normoglycemic subjects. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(1):734-737. doi:10.1016/j.dsx.2018.11.056

79. Schulze PC, Yoshioka J, Takahashi T, He Z, King GL, Lee RT. Hyperglycemia Promotes Oxidative Stress through Inhibition of Thioredoxin Function by Thioredoxin-interacting Protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(29):30369-30374. doi:10.1074/jbc.M400549200

80. Omar DF, Kamal MM, El-Hefnawy MH, EL-Mesallamy HO. Serum Vitamin D and Its Upregulated Protein, Thioredoxin Interacting Protein, Are Associated With Beta-Cell Dysfunction in Adult Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018;42(6):588-594. doi:10.1016/j.jcjd.2018.02.012

81. Pan M, Zhang F, Qu K, Liu C, Zhang J. TXNIP: A Double-Edged Sword in Disease and Therapeutic Outlook. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:1-14. doi:10.1155/2022/7805115

82. Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2003;38(1):32-38. doi:10.1016/S0168-8278(02)00331-8

83. Ahsan MK, Okuyama H, Hoshino Y, et al. Thioredoxin-binding protein-2 deficiency enhances methionine-choline deficient diet-induced hepatic steatosis but inhibits steatohepatitis in mice. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(10):2573-2584. doi:10.1089/ars.2009.2385

84. Mohamed IN, Sarhan NR, Eladl MA, El-Remessy AB, El-Sherbiny M. Deletion of Thioredoxin-interacting protein ameliorates high fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis through modulation of Toll-like receptor 2-NLRP3-inflammasome axis: Histological and immunohistochemical study. *Acta Histochem*. 2018;120(3):242-254. doi:10.1016/j.acthis.2018.02.006

85. Guo Y, Chen J, Liu N, Liu Z, Shi B, Sun H. Association of Circulating TXNIP Levels with Fatty Liver in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;Volume 15:225-233. doi:10.2147/DMSO.S349153

86. Ganjali S, Gotto AM, Ruscica M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9237-9246. doi:10.1002/jcp.27028

87. OZER H, ZEYBEK AYDOĞAN K, ÖZTÜRK Y, YÖNET F, BALOĞLU İ. Monocyte-HDL Ratio: Can It Be Included in the Follow-Up of Diabetes Mellitus and Diagnosis of Diabetic Nephropathy? *Genel Tıp Dergisi*. 2023;33(4):384-389. doi:10.54005/geneltip.1206894

88. Wang L, Dong J, Xu M, Li L, Yang N, Qian G. Association Between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:898931. doi:10.3389/fmed.2022.898931

89. Ulugerger Avcı G, Argun D, Can G, Kılıçlı M. EVALUATION OF MONOCYTE TO HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL RATIO AS A PREDICTIVE MARKER OF DIABETES MELLITUS SEVERITY IN OLDER PATIENTS. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine / İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2023;0(0):0-0. doi:10.26650/IUITFD.1295132

90. Sayar İ, Yiğit E. Can the Monocyte/HDL Ratio be used as A Marker to Predict Fatty Liver and Its Stages? *J Eur Int Med Prof*. 2023;1(3). doi:10.5281/ZENODO.8134906

91. Huang H, Wang Q, Shi X, et al. Association between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:1-7. doi:10.1155/2021/6642246

92. Jia J, Liu R, Wei W, et al. Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio at the Nexus of Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Front Physiol*. 2021;12. doi:10.3389/fphys.2021.762242