

Kronik viral Hepatit B tanısı olan hastalarda Diabetes Mellitus sıklığı ve karaciğer fibrozu üzerine etkisi

Frequency of diabetes mellitus in chronic hepatitis B patients and its impact on liver fibrosis

Cem AYGÜN¹, Nevzat GÖZEL², Mehmet YALNIZ¹, Halil İbrahim BAHÇECİOĞLU¹

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

Giriş: Diabetes mellitus'un kronik hepatit hastalarında daha sık görüldüğü, özellikle karaciğer yağlanması ve hepatit C enfeksiyonunda fibrozis artırdığı düşünülmektedir. Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilmekte olan kronik hepatit B hepatiti tanısı olan hastalarda diabetes mellitusun sıklığı ile karaciğer biyopsisinde saptanan fibrozis skoru ve histolojik aktivite indeksi üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. **Materyal-Metod:** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 2006-2008 yılları arasında kronik viral hepatit B tanısı ile takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan 138 hasta değerlendirildi. Tüm hastalarda hepatit belirteçleri, HBV DNA düzeyi, tam kan sayımı, glukoz ve biyokimya tetkikleri çalışıldı. Diabetes mellitus tanısı 2 defadan fazla açlık glukoz değerinin 126 mg/dl'den yüksek olması; OGTT'de 2. saat glukoz değerinin >200mg/dl olması veya hasta öyküsü ile konuldu. Karaciğer histopatolojisi histolojik aktivite indeksi ve fibrozis yönünden Knodell sınıflamasına göre değerlendirildi. **Bulgular:** Kronik HBV nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan 138 hastanın 18'inde (%13) Diabetes mellitus tanısı mevcuttu. Diabetes mellitus tanısı olan kronik HBV hastaları ile diabetes mellitus tanısı olmayan HBV hastaları arasında ALT, AST, Tbil, LDH, ALP, GGT, Tprot, kre, lökosit, Hb, Hct, PTZ, HbsAg titresi, HBV DNA düzeyi ve histolojik aktivite indeksi açısından anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte diabetes mellitus tanısı olan kronik HBV hastalarının diabetes mellitus tanısı olmayan HBV hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek fibrozis skoruna (sırasıyla 2.61±0.94 ile 2.15±1.01, p=0.032), düşük albumin düzeyine (sırasıyla 3.9±0.7 ile 4.2±0.5, p=0.035) ve düşük plt değerlerine (sırasıyla 174500±68900 ile 207240±67875, p=0.029) sahip oldukları görüldü. **Sonuçlar:** Diabetes mellitus, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda sıklıkla saptanmakta ve karaciğer üzerinde olumsuz etkiye sahip görünmektedir. Diabetes mellitus tanısı olan kronik viral hepatit B hastalarında saptanan yüksek fibrozis skoru, düşük albumin ve plt değerleri, HBV enfeksiyonunun etkilenen kişilerde daha ağır seyrettiği yönünde önemli bulgularlardır. Diabetes mellitus tanısı olan kronik HBV hastalarının daha yakından takip edilmesinin faydalı olacağını düşünülmektedir.

Background and Aims: Epidemiological data indicate that diabetes mellitus is seen frequently in chronic hepatitis patients and is associated with increased fibrosis, particularly in fatty liver disease and chronic hepatitis C patients. This study was performed to determine the frequency of diabetes mellitus among patients with chronic hepatitis B and to demonstrate the association of high serum glucose with biopsy-proven liver fibrosis and Histologic Activity Index. **Materials and Methods:** A group of 138 patients who had undergone liver biopsy for chronic hepatitis B between 2006 and 2008 were evaluated. In all cases, hepatitis markers, hepatitis B virus DNA level, complete blood count, serum fasting glucose, and basic biochemical tests were performed. Diabetes mellitus was diagnosed when fasting serum glucose was >126 mg/dl on two measurements or glucose level >200 mg/dl at the 2nd hour of oral glucose tolerance test or when there was a positive disease history. Histopathology of the liver was assessed by the Knodell classification. **Results:** Of 138 patients who underwent liver biopsy for chronic hepatitis B infection, 18 had diabetes mellitus. When the chronic hepatitis B patients with and without diabetes mellitus were compared, there was no significant difference between the groups in terms of ALT, AST, total bilirubin, LDH, ALP, GGT, total protein, PT, creatinine, WBC, Hct, Hb, HBsAg titer, HBV DNA level, and Histologic Activity Index. However, chronic hepatitis B patients with diabetes mellitus had significantly higher levels of fibrosis (2.61±0.94 and 2.15±1.01 respectively, p=0.032) with lower levels of albumin (3.9±0.7 and 4.2±0.5 respectively, p=0.035) and platelets (174500±68900 and 207240±67875, respectively, p=0.029). **Conclusions:** Diabetes mellitus is frequently seen amongst the patients with chronic hepatitis B and has a negative effect on liver histology. Higher fibrosis score and lower albumin levels and platelet counts of chronic hepatitis B patients with diabetes mellitus indicate a more severe form of liver disease. Screening for high blood glucose and close follow-up of patients are important to prevent diabetes mellitus-associated complications.

Key Words: Diabetes mellitus, chronic hepatitis B, liver fibrosis

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, kronik hepatit B, karaciğer fibrozu

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun başlıca nedeni olup, ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzde kullanılan yeni tani, aşı ve korunma yöntemlerine rağmen HBV enfeksiyo-

nu tüm dünyada yaklaşık 400 milyon kişiyi enfekte ederek hala önemini korumaktadır. Ülkemizde HBV enfeksiyonu oranı ortalama %5 olarak düşünülürse, yaklaşık 3 milyon kişinin bu virüsle kronik olarak enfekte olduğu

İletişim: Cem AYGÜN

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
Tel: +90 424 233 35 55/2406 • Faks: +90 424 238 80 96

Geliş Tarihi: 20.01.2010 • **Kabul Tarihi:** 01.07.2010

söylenbilir. HBV'nin geç dönem komplikasyonları açısından ülkemiz ve özellikle bu enfeksiyonun daha sık görüldüğü bilinen bölgemiz önemli riskler taşımaktadır (1).

Diabetes mellitus (DM), vücutta karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin ve çeşitli vasküler komplikasyonların eşlik ettiği kan glukozundaki artış ile karakterize bir hastalıktır. Diabet tek bir hastalık olmayıp nedenleri birbirleri ile ilişkili heterojen bir grup bozukluktur. Altta yatan hücresel veya moleküler bozukluklar birçok sistem üzerinde patofizyolojik sonuçlar doğurabilmektedir (2). Yapılan epidemiolojik çalışmalar göstermiştir ki DM'un ile kardiovasküler sistem, periferik vasküler sistem ve serebrovasküler sistem üzerine olumsuz etkisi vardır. Buna ek olarak DM hem hümorale hem de selüler immün sistem üzerinde olumsuz etki göstererek konak bağışıklık sistemini zayıflatmakta ve birçok enfeksiyonun prognozunu kötüleştirmektedir (3).

DM, günümüz toplumunda değişen yaşam şekli ve artan obezite nedeni ile sık görülen bir hastalık olmuştur. Rutin klinik çalışmalarda birçok hastalığa eşlik eden artmış kan glukozu ile oldukça sık karşılaşılmaktadır. Yapılan çalışmalarda siroz tanısı konulmuş hasta grubunda da normal popülasyona göre daha yüksek prevalanslarda DM bildirilmektedir (4, 5). Ayrıca alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması ve kronik hepatit C hastalarında artmış DM sıklığı gözlemlenmiştir (6, 7). Kronik hepatit B enfeksiyonunda DM sıklığı ve karaciğer fibrozu üzerine etkileri hakkında karaciğer yağlanması ve hepatit C enfeksiyonu kadar geniş bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışma ile kronik hepatit B tanısı almış hastalarımızda DM prevalansını saptamak ve DM'un karaciğer fibrozu üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca DM tanısı olan kronik hepatit B hastaları ile DM tanısı olmayan kronik hepatit B hastalarının demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde 2006-2008 yılları arasında kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan 138 hasta alınmıştır. Kronik HBV tanısı olan hastalardan diabet öyküsü olanlar, antidiyabetik ilaç kullananlar, 2 defa açlık kan glukozu ≥ 126 mg/dl ve/veya OGTT'de 2. saat değeri ≥ 200 mg/dl olanlar diyabetik kabul edildi. Tüm hastalarda biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri, total protein, albumin, total bilirubin, LDH, ALT, AST, ALP ve GGT olarak; Olympus AU 600 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokyo-Japan) otoanalizöründe Olympus marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Hema-

matolojik (hemogloblin, platelet) parametreler için CELL-DYN 3700, USA cihazı kullanılmıştır. Protrombin zamanı (PTZ), Clotting yöntemi ile STA Compact, France cihazında çalışılmıştır.

Serolojik tetkiklerden HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcAg markerlarına Makro Eliza (Abbott AXSYM SYSTEM Germany) yöntemi ile bakılmıştır. Virolojik tetkiklerden HBV DNA testi real time revers transcriptase PCR (ICycler IQ Real-Time PCR; BioRad, USA) metodu ile çalışılmıştır.

Hastaların karaciğer biyopsileri kronik hepatit B enfeksiyonu açısından Knodell sınıflaması kullanılarak değerlendirilmiştir. DM tespit edilen ve edilmeyen kronik hepatit B hastaları histolojik aktivite indeksleri (HAI) ve fibrozis skorları açısından karşılaştırılmıştır.

Hasta bilgileri SPSS 12.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir. DM'un gruplar içindeki prevalans hızları yüzde olarak ölçülmüş olup oluşturulan gruplar arasındaki farklılıklar ki-kare testi kullanılarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Kronik HBV nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan 138 hastanın 48'i (%35) kadın, 90'ı (%65) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 43.8 ± 12.7 olup yaş aralığı 18 ile 73 yıl arasında değişmekteydi. HbeAg pozitifliği 32 (%23) hastada, anti-HbeAg pozitifliği 106 (%77) hastada görüldü. İncelemeye alınan 138 kronik HBV hastasının 18'inde (%13) DM tanısı mevcuttu. DM tanısı konulan kronik HBV hastalarının yaş ortalaması DM tanısı olmayanlara göre daha yüksekti (sırasıyla 49.2 ± 8.5 ile 42.9 ± 13.1 , $p = 0.013$). DM tanısı olan kronik HBV hastaları ile DM tanısı olmayan HBV hastaları arasında ALT, AST, Tbil, LDH, ALP, GGT, Tprot, PTZ, kre, lökosit, hct, hb, HbsAg titresini ve HBV DNA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo-1). Çalışma grubundaki hastalar karaciğer biyopsi sonuçları açısından değerlendirildiğinde DM tanısı olan kronik HBV hastaları ile DM tanısı olmayan HBV hastaları arasında HAI açısından anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla 10.3 ± 2.3 ile 10.1 ± 2.4 , $p = 0.71$). Bununla birlikte DM tanısı olan kronik HBV hastalarının DM tanısı olmayan HBV hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek fibrozis skoruna (sırasıyla 2.61 ± 0.94 ile 2.15 ± 1.01 , $p = 0.032$), düşük albumin değerlerine (sırasıyla 3.9 ± 0.7 ile 4.2 ± 0.5 , $p = 0.035$) ve düşük plt değerlerine (sırasıyla 174500 ± 68900 ile 207240 ± 67875 , $p = 0.029$) sahip oldukları görüldü. Çalışmaya alınan hastaların kara-

Tablo 1. Diabetes mellitus tanısı olan ve olmayan hastaların demografik ve biyokimyasal sonuçlarının karşılaştırılması

	DM (-) Kronik HBV n=120	DM (+) Kronik HBV n=18	P
Yaş, yıl	42.9±13.1	49.2±8.5	0.013*
Cinsiyet (E/K), n	79/41	11/7	0.44
Glukoz, mg/dl	90.7 ±10.8	159.8±49.4	<0.001*
ALT, U/L	94.4±110.3	106.5±72.1	0.41
AST, U/L	63.7±46.5	75.8±48.9	0.06
Kreatinin, mg/dL	0.93±0.2	0.95±0.2	0.861
Total bilirubin, mg/dL	1.3±1.9	1.1±1.4	0.882
ALP, U/L	118.9±83.6	132.9±131.5	0.541
GGT, U/L	51.6±42.5	78.1±72.5	0.06
LDH, U/L	284.1±160.2	299.1±170.2	0.716
Total protein, g/dL	7.65±0.6	7.69±0.7	0.781
Albumin, g/dL	4.2±0.5	3.9±0.7	0.035*
PTZ, saniye	13.9±1.7	14.7±3.1	0.076
Lökosit, x10 ³ /dL	7.350±6.950	6.570±2.687	0.715
Hemoglobin, g/dL	14.7±1.87	14.6±2.6	0.711
Trombosit, x10 ³ /dL	207240±67875	174500±68900	0.029*
HbsAg titresi, mIU/mL	268.1±75.6	287.5±59.7	0.119
HBV DNA, kopya/ml	2.8x10 ⁸ ±2.1x10 ⁸	3.1x10 ⁸ ±1.8x10 ⁸	0.89

Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil-transpeptidaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, PTZ: Protrombin zamanı. DM tanısı olmayan ve olan hastalar: P* <0.05.

ciğer biyopsi sonuçları eşlik eden DM tanısı olup olmamasına göre Tablo-2'de karşılaştırılmıştır. Çalışma hastaları siroz açısından ele alındığında incelenen 138 hastanın 24'ünde siroz tanısı olduğu görüldü (%17.4). Siroz tanısı konulan 24 hastanın 6'sında DM tanısı mevcut iken, 18'inde DM mevcut değildi. DM tanısı konulan toplam 18 hasta ele alındığında bu hastaların 6'sında (%30) siroz görülürken DM tanısı olmayan 120 hastanın 18'inde (%15) siroz görülmekteydi, siroz sıklığı DM tanısı olan kronik HBV grubunda daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamaktaydı (p=0.064).

TARTIŞMA

Diabetes mellitus, kronik hepatit B tanısı ile takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan hasta grubumuzun %13'ünde mevcuttu (Şekil-1). Ülkemiz genelinde yapılan geniş kapsamlı bir tarama çalışmasında DM prevalansının genel popülasyonda %7.2 bulunduğu göz önüne alınırsa kronik hepatit B enfeksiyonunda, DM prevalansının yaklaşık iki kat kadar arttığı düşünülebilir (8). DM risk faktörleri arasında ilerlemiş yaş, obezite, aile öyküsü sık bilinen faktörler olmakla birlikte kronik hepatit C, steatohepatit veya sirozun da DM gelişimi için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (4-7). Çalışmamız bütün bu risk faktörlerine ek olarak kronik hepatit B enfeksiyonunun da DM

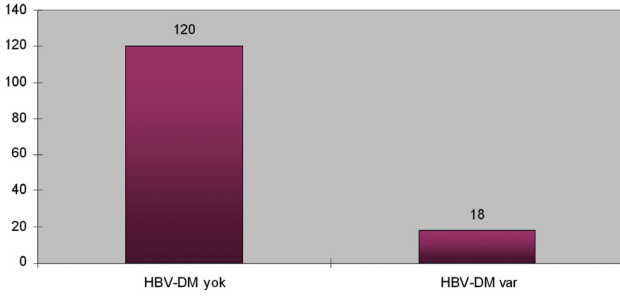
için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Karaciğer birçok metabolik fonksiyonunun yanı sıra endokrin sistem ile de yakından ilişkili görünmektedir. Bununla birlikte DM tanısı alan kronik HBV hastalarımızın yaş ortalamasının yüksek olması hem karaciğer fibrozu hem de DM açısından oldukça önemli olan yaş faktörünün dikkatle göz önüne alınmasını gerektirmektedir.

Kronik HBV ile DM arasındaki ilişki yeteri kadar araştırılmamıştır. Siroz ve hepatoselüler karsinom hastalarında yapılan çalışmalarda DM'un sık görüldüğü bildirilmiştir (7, 9, 10). Çalışmamızda kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı ile biyopsi yapılan hastalarımızda artmış DM sıklığı görülmüştür. Bizim çalışmamızın en önemli özelliği karaciğer biyopsisi ile histopatolojik olarak değerlendirilen kronik HBV hastalarında DM sıklığının araştırılmış olmasıdır. İnaktif HBV taşıyıcılarının çalışmamıza alınmamış olmasının nedeni karaciğerde inflamasyonu olan ve histopatolojik olarak değerlendirilme ihtiyacı görülen kronik

Tablo 2. Diabetes mellitus tanısı olan ve olmayan hastaların karaciğer biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

	DM (-) Kronik HBV n=120	DM (+) Kronik HBV n=18	P
HAI	10.07±2.41	10.27±2.24	0.723
FIB	2.15±1.01	2.61±0.94	0.032*

HAI: Histolojik aktivite indeksi, FIB: Fibrozis.



Şekil 1. Kronik hepatit B tanısı ile takip edilen hasta grubunda (n=138), DM görülme sıklığı (n=18).

HBV hastalarının, inaktif HBV taşıyıcılarına göre diabet açısından daha yüksek risk profiline sahip olmasıdır. Ayrıca histopatolojik inceleme, karaciğerdeki fibroz evrelemesi ve bu evrelemenin gruplar arasında karşılaştırılabilmesine imkan vermiştir.

DM'un kronik karaciğer hastalığını negatif yönde etkileyip etkilemediği halen net olarak anlaşılamamıştır. DM steatohepatitte olduğu gibi kronik karaciğer hastalığı gelişmeden önce ortaya çıkabilir, ilerleyen yıllar içinde karaciğerde yağlanmaya ve fibroza zemin hazırlayabilir (11). Serumdaki yüksek glukozun ortaya çıkardığı insülin direnci yağ asitlerinin fazla miktarda oksidasyonuna yol açmakta ve hepatositlerdeki oksidatif stres artmaktadır, ayrıca bağ dokusunda doku büyüme faktörü düzeylerinde de artış görülmektedir (12). Bununla birlikte bazı hastalarda zeminde karaciğer hastalığı olup daha sonradan DM gelişimi de görülebilir, yani karaciğer fibrozu da DM için predispozan bir faktör olarak ileri sürülebilir (9). Bu görüş en çok kronik hepatit C enfeksiyonu olup fibroz gelişen hastalarda DM sıklığının artmasından kaynaklanmaktadır (7). Günümüzde kronik viral hepatit hastalarında diabetin karaciğer hastalıklarından önce mi geliştiği yoksa karaciğer hastalığının ilerlemesi ile mi ortaya çıktığı he-

nüz açıklanamamıştır. Ancak hepatit C'de viral nedenlerin DM gelişimini tetiklediği bilinmektedir.

Karaciğerde fibroz gelişimi kronik viral hepatitlerde istenmeyen ancak oldukça sık karşılaşılan bir durumdur (13). Ayrıca kronik hepatit hastalarında görülen mortalite hemen hemen her zaman ilerlemiş fibroza veya siroza ya da siroz komplikasyonlarına bağlıdır (14-16). Kronik HBV'de fibrozun en uygun yöntemlerle tespit edilmesi, yakından takip edilmesi ve ilerlemesini engelleyici tedbirlerin alınması önemlidir, çünkü günümüzdeki gelişmelerle artık fibrozun ilerlemesi durdurulabilmekte veya yavaşlatılabilmektedir. Bu amaçla antiviral ilaçlar, alkolün azaltılması, ursodeoksikolik asit gibi tedavileri faydalı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (17-19).

Çalışma sonuçlarımıza bakarak diabetin kronik HBV enfeksiyonunda direk olarak fibrozu kötüleştirici bir etkisi olduğunu söylemek zordur. Ancak DM'un kronik HBV hastalarında normal popülasyondan daha sık görüldüğü ve DM grubunda daha yüksek fibroz skoru olduğu görülmüştür. Yaş, hem diabet kronik HBV'de karaciğer fibrozu için önemli faktörlerdendir. Bununla beraber diabet yaşının da karaciğer hastalığı üzerinde önemli bir rolü olabilir. Bizim çalışmamızda kesitsel olarak hepatit hastaları incelendiği ve bazı hastalarda diabet tanısı yeni konulduğu için, diabet hastalığının veya yaşının karaciğer hasarı üzerindeki etkisinin ayrı ayrı değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Ancak DM tanısı olan kronik viral hepatit B hastalarında saptanan yüksek fibrozis skoru, düşük albumin ve plt değerleri, HBV enfeksiyonunun diabetten etkilenen kişilerde daha ağır seyrettiği yönünde önemli bulgulardır. Bu nedenle DM tanısı olan kronik HBV hastalarının daha yakından takip edilmesinin ve kan şekeri regülasyonunun, tedavisi güç ve uzun süren bu hasta grubunda, faydalı olacağı düşünülebilir. Bu konuda yapılacak geniş çaplı ve uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Mistik R, Balık İ. Türkiye'de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojik Analizi. Tekeli E, Balık İ. (Eds), Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul 2003: 9-55.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-53.
- Skyler JS. Diabetic complications: The importance of glucose control. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25: 243-54.
- Han SH, Martin P. Diabetes mellitus: a predictor of cirrhosis in chronic viral hepatitis. J Clin Gastroenterol 2000; 30: 227-28.
- Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. Hepatology 1994;19: 616-27.
- James OF, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. J Hepatol 1998; 29: 495-01.
- Mason AL, Lau JY, Hoang N et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 1999; 75: 355-59.
- Satman I, Yılmaz T, Sengul A et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-56.
- Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol or cholestatic disease. J Hepatol 2000; 32: 209-17.
- El-Srag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;126: 460-68.

11. Clark JM, Brancati EL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-57.
12. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001; 34: 738-44.
13. Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis: mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993; 328: 1828-35.
14. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349: 825-32.
15. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, et al. Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1970-1989: age-period-cohort analysis and changing alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 100-9.
16. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 493-96.
17. Lai CL, Chien RN, Leung N, et al. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: a 12 month doubleblind, placebo-controlled multicentre study. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-8.
18. Leifman H, Romelsjo A. The effect of changes in alcohol consumption on mortality and admissions with alcohol-related diagnoses in Stockholm County. A time series analysis. *Addiction* 1997; 92:1523-36.
19. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32:1196-99.