T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA SODYUM-GLUKOZ KOTRANSPORTER-2 (SGLT-2) İNHİBİTÖRLERİNİN NONİNVAZİV HEPATİK FİBROZİS SKORLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Raye Sevra Özmen

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA SODYUM-GLUKOZ KOTRANSPORTER-2 (SGLT-2) İNHİBİTÖRLERİNİN NONİNVAZİV HEPATİK FİBROZİS SKORLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Raye Sevra Özmen

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hande Peynirci

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her zaman destek olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar, Prof. Dr. Ömür Tabak ve Doç. Dr. Murat Akarsu'ya;

Tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim boyunca her an yanımda olan tez danışmanım kıymetli Doç. Dr. Hande Peynirci'ye;

Her konuda yol gösterici olan, kendisi ile çalışmaktan gurur duyduğum Doç. Dr. İskender Ekinci'ye;

Asistanlığım süresince hiçbir zaman desteklerini eksik etmeyen başta Uz. Dr. Yılmaz Önal olmak üzere tüm iç hastalıkları uzmanlarına;

Yardımlarını hiç esirgemeyen, eğitimimde çok büyük katkıları olan tüm yan dal uzmanlarına;

Asistanlık eğitimi vesilesiyle tanıştığım, zorları kolaylaştıran, her konuda güvendiğim canım arkadaşlarım Ayfer Memiş Yakışık ve Beyza Soylu Uslu'ya;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, aynı yolda çabaladığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve büyük bir ekibin kıymetli parçaları olan tüm hemşire, sekreter ve diğer çalışma arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemdeki en büyük pay sahipleri, fedakarlıkları ile yolumu aydınlatan en kıymetlilerim annem, babam ve kız kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iii**

TABLO/ ŞEKİL DİZİNİ ..... **v**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **ix**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1.DİABETES MELLİTUS **3**

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Tanı kriterleri 3

2.1.3. Diabetes mellitusun etyolojik sınıflandırması 3

2.1.4. Diyabetin akut komplikasyonları 5

2.1.5. Diyabetin kronik komplikasyonları 6

2.1.6. Diabetes mellitus tedavisi 8

2.2. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI **11**

2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji 11

2.2.2. Etyopatogenez 13

2.2.3. Tanı 15

2.2.4. Tedavi 17

3. GEREÇ VE YÖNTEM **22**

4. BULGULAR **25**

5. TARTIŞMA **38**

6. SONUÇ **45**

7. KAYNAKLAR **46**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-İ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ADA: American Diabetes Association

AKŞ: Açlık kan şekeri

ALBI skoru: Albumin-bilirubin skoru

ALT: Alanin aminotransferaz

AMA: Anti mitokondriyal antikor

AMP: Adenin monofosfat

ANA: Anti nükleer antikor

APRI skoru: AST to platelet rate index

ARB: Anjiotensin reseptör bloker

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

ASMA: Anti-düz kas antikor

AST: Aspartat aminotransferaz

CANVAS: Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study

CK: Sitokeratin

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DM: Diabetes mellitus

DPP-4 inhibitörleri: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri

EASL: European Association for the study of the liver

eGFR: Estimeated glomerular filtration rate

EMPA-REG: OUTCOME Empagliflozin, Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

FGF-21: Fibroblast büyüme faktörü

FIB-4 skoru: Fibrozis-4 skoru

FXR: Farnesoid X reseptörü

GGT: Gama glutamil transferaz

GLP-1 RA: Glukagon like peptid-1 reseptör agonistleri

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HHD: Hiperosmolar hiperglisemik durum

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFSO: Uluslararası Obezite Cerrahisi Derneği

IL-6: İnterlökin-6

IRS 1/2: İnsülin reseptör substrat 1/2

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

kPa: KiloPascal's

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LADA: Erişkin latent otoimmun diyabet

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results

LSM: Karaciğer sertlik ölçümü

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

MI: Miyokardiyal infarktüs

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

MRE: Manyetik rezonans elastografi

NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease

NAKYH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

NASH: Nonalkolik steatohepatit

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

OAD: Oral antidiyabetikler

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PKC: Protein kinaz C

PPAR: Peroksizom proliferasyon aktivatör reseptör

SGLT-2 inhibitörü: Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörü

SUSTAIN-6: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TNF: Tümör nekrozis faktör

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 2: Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitus farklılıkları

Tablo 3: Tip 3 veya diğer spesifik diyabet tiplerinin sınıflandırılması

Tablo 4: İnsülinler ve etki süreleri

Tablo 5: USG ile NAKYH değerlendirilmesi

Tablo 6: FIB-4 VE NAFLD skoru ile risk değerlendirmesi

Tablo 7: Uluslararası Obezite Cerrahisi Derneği'ne(IFSO) göre metabolik cerrahi endikasyonları

Tablo 8: Hastaların ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçların dağılımları

Tablo 9: Hastaların Cinsiyete Göre Laboratuvar Değerleri, FIB-4 Skoru, APRI Skoru ve NAFLD Skorunun Karşılaştırılması

Tablo 10: Hastaların VKİ değerlerine göre laboratuvar değerleri, FIB-4 skoru, APRI skoru ve NAFLD skorunun karşılaştırılması

Tablo 11: Hastaların VKİ değerlerine Göre Ek Hastalık Yönünden Karşılaştırılması

Tablo 12: Hastaların başlangıç ve 3. aydaki kilo, VKİ, laboratuvar değerleri, FIB-4 skoru, APRI skoru ve NAFLD skorunun karşılaştırılması

Tablo 13: APRI, FIB-4 ve NAFLD skorlarının kilo kaybı ile ilişkisi

Tablo 14: Hastaların HbA1c Değerlerindeki Değişime Göre Laboratuvar Değerleri, FIB-4 Skoru, APRI Skoru ve NAFLD Skorunun Karşılaştırılması

Tablo 15: Hastaların HbA1c Değerlerindeki Değişime Göre Ek Hastalık Yönünden Karşılaştırılması

Tablo 16: Başlangıç ve 3. aydaki FIB-4 skoru, APRI skoru ve NAFLD skorunun karşılaştırılması

Tablo 17: Görüntülemesi olan ve olmayan hastaların FIB-4, APRI ve NAFLD skorlarının karşılaştırılması

Şekil 1: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu

Şekil 2: NAKYH Etyopatogenezinde rol oynayan faktörler

ÖZET

Amaç: İnsülin direnci, metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet saptanan olgularda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gözlenme olasılığı genel popülasyona göre anlamlı olarak yüksektir. Özellikle Tip 2 Diabetes Mellitus(DM) ile NAYKH arasında sıkı bir ilişki vardır. Retinopati, nöropati ve nefropati görece iyi bilinen ve çoğu diyabetik bireyde araştırılan diyabet kronik komplikasyonları olmasına karşın; klinik uygulamalarda NAYKH sıklıkla göz ardı edilmektedir. NAYKH'nın yüksek prevalansı ve ilişkili komplikasyonlar ile Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere komorbiditeler, sağlık hizmetleri üzerinde büyük bir yüke, artan maliyetlere, yaşam kalitesinde azalmaya ve mortalite oranlarında artışa neden olur. NAYKH olgularında fibrozis riskinin ortaya konması için geliştirilen hem noninvaziv hem de daha ucuz skorlama yöntemleri bulunmaktadır. FIB-4 (Fibrozis-4) skoru, NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) skoru ve APRI (AST to platelet ratio index) skoru bu skorlama yöntemlerindendir.

Sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri insülinden bağımsız etkiye sahip yeni bir antidiyabetik ajan sınıfıdır. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen son bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin farklı görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği üzere yağlı karaciğer içeriğini azaltabildiğini ve Tip 2 DM''li hastalarda NAKYH'nın biyolojik belirteçlerini, özellikle serum karaciğer enzimlerini iyileştirebildiğini göstermiştir.

Çalışmamızda Tip 2 DM tanılı hastalarda tedavi sürecinde başlanan SGLT-2 inhibitörünün FIB-4, APRI ve NAFLD skoru üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız tür olarak tek merkezli, retrospektif gözlemsel klinik bir çalışmadır. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde sürdürülen çalışmanın hasta örneklemini Ocak 2017- Temmuz 2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvurmuş Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi sürecinde SGLT-2 inhibitörü başlanan ve en az 12 hafta kullanan hastalar oluşturdu. Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ değerleri kaydedildi. SGLT-2 inhibitörü başlamadan önce ve başladıktan 12 hafta sonra glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, sodyum, potasyum, albümin, lipid profili, glikozillenmiş hemoglobin(HbA1c), APRI skoru, NAFLD skoru ve FIB-4 skoru değerlendirildi. Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS

(Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi ve p değeri < 0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Tip 2 diyabet tanısı olan SGLT-2 inhibitörü başlanan ve en az 12 hafta kullanan 114 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56± 8,57 yıl, %55,3'ü(n=63) kadın, %44,7'si(n=51) erkek idi. Hastaların %65,8'inde(n=75) diyabete ek olarak başka bir kronik hastalığın olduğu ve %43'ünün(n=49) hipertansiyona sahip olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıçtaki ve 3. aydaki FIB-4, APRI ve NAFLD skorları benzer olarak saptandı (p>0.05). Hastaların 3. aydaki kilo, VKİ, glukoz ve HbA1c değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001). Albümin, hemoglobin ve hematokrit değerleri ise 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla; p<0,001, p=0,039, p<0,001).

Sonuç: Tip 2 DM tanılı hastalarda tedaviye eklenen SGLT-2 inhibitörlerinin kilo ve glisemik kontrol üzerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Noninvaziv fibrozis skorları üzerine etkisi incelendiğinde ise çalışmanın takip süresi, hasta sayısı, SGLT-2 inhibitörünün hangi alt gruba ait olduğu gibi değişkenler nedeniyle sonuçlar farklılık göstermektedir. Ayrıca dahil edilen hastaların başlangıçta NAKYH kabul edilme yöntemine (karaciğer enzim yüksekliği, USG, MR, biyopsi vb) bağlı olarak da değişiklikler gözlenmiştir. Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörlerinin çeşitli mekanizmalarla NAKYH tedavisi üzerinde etkisi olabileceği düşünülse de mekanizmaların belirlenmesi ve bu ilaç grubunun endikasyonunun genişletilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır

Anahtar kelimeler: APRI skoru, FIB-4 skoru, NAFLD skoru, Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, SGLT-2 inhibitörü

ABSTRACT

Aim: In cases with insulin resistance, metabolic syndrome, obesity, hypertension, dyslipidemia and diabetes, the probability of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significantly higher than the general population. In particular, there is a close relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (DM) and NAFLD. Although retinopathy, neuropathy and nephropathy are relatively well known and investigated in most diabetic individuals, chronic complications of diabetes are; NAFLD is often overlooked in clinical practice. The high prevalence of NAFLD and associated complications and comorbidities, including Type 2 DM and cardiovascular diseases, place a huge burden on healthcare, increased costs, reduced quality of life, and increased mortality rates. There are both noninvasive and cheaper scoring methods developed to reveal the risk of fibrosis in NAFLD cases. FIB-4 (Fibrosis-4) score, NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) score and APRI (AST to platelet ratio index) score are among these scoring methods.

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are a new class of antidiabetic agents with insulin-independent action. Recent findings from randomized controlled trials have shown that SGLT-2 inhibitors can reduce fatty liver content and improve biomarkers of NAFLD, particularly serum liver enzymes, in patients with Type 2 DM, as assessed by different imaging techniques.

In our study, we aimed to examine the effect of SGLT-2 inhibitor, which was started during the treatment process, on FIB-4, APRI and NAFLD scores in patients with Type 2 DM.

Materials and methods: Our study is a single-center, retrospective observational clinical study. The patient sample of the study, which was carried out at Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, consisted of patients with Type 2 diabetes who applied to the Internal Diseases, Endocrinology and Metabolism Diseases outpatient clinic between January 2017 and July 2022, who were started with SGLT-2 inhibitor during the treatment process and used at least 12 weeks. Gender, age, height, weight and BMI values of the patients were recorded. Glucose, urea, creatinine, AST, ALT, sodium, potassium, albumin, lipid profile, glycosylated hemoglobin (HbA1c), APRI score, NAFLD score, and FIB-4 score were evaluated before and 12 weeks after starting the SGLT-2 inhibitor. The data

obtained as a result of the research were analyzed in computer environment with the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 package program, and p value < 0,05 was considered significant.

Results: 114 patients diagnosed with type 2 diabetes, who were started on SGLT-2 inhibitor and used for at least 12 weeks, were included in the study. The mean age of the patients was 56±8,57 years, 55.3% (n=63) were female and 44,7% (n=51) were male. It was determined that 65,8% (n=75) of the patients had another chronic disease in addition to diabetes and 43% (n=49) had hypertension. The FIB-4, APRI and NAFLD scores of the patients included in the study at baseline and at 3 months were found to be similar (p>0,05). The patients' weight, BMI, glucose and HbA1c values at the 3rd month were found to be statistically significantly lower than the baseline (p values respectively; p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). Albumin, hemoglobin and hematocrit values were found to be statistically significantly higher at 3 months (p values respectively; p<0,001, p=0,039, p<0,001).

Conclusion: It has been observed that SGLT-2 inhibitors added to the treatment in patients with type 2 DM have an effect on weight and glycemic control. When the effect on noninvasive fibrosis scores is examined, the results differ due to variables such as the follow-up period of the study, the number of patients, and the subgroup of the SGLT-2 inhibitor. In addition, changes were observed depending on the initial admission method of NAFLD (liver enzyme elevation, USG, MRI, biopsy, etc.) of the included patients. Therefore, although it is thought that SGLT-2 inhibitors may have an effect on the treatment of NAFLD by various mechanisms, more studies are needed to determine the mechanisms and to expand the indications of this drug group.

Key words: APRI score, FIB-4 score, NAFLD score, Nonalcoholic fatty liver disease, SGLT-2 inhibitor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) aşırı alkol alımı veya ilaç kullanımı gibi hepatik steatozun diğer nedenlerinin yokluğunda görüntüleme veya histolojide hepatositlerin > %5'inde hücre içi yağ birikmesi ile tanımlanır. NAYKH, basit steatozdan, nonalkolik steatohepatit (NASH), fibrozis ve siroza ve/veya hepatosellüler karsinoma ilerleyebilen klinikopatolojik bir sendromdur (1).

Tip 2 Diabetes Mellitus(DM) ile NAYKH arasında sıkı bir ilişki vardır. Retinopati, nöropati ve nefropati görece iyi bilinen ve çoğu diyabetik bireyde araştırılan diyabet kronik komplikasyonlar olmasına karşın; klinik uygulamalarda NAYKH sıklıkla göz ardı edilmektedir. EASL (European Association for the Study of the Liver- Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği) 2021 NAKYH Tedavi kılavuzu ve ADA (American Diabetes Association- Amerikan Diyabet Derneği) 2022 kılavuzu Tip 2 DM'li ve prediyabetik bireylerde NAKYH taramasını önermektedir. NAYKH' nın yüksek prevalansı ve ilişkili komplikasyonlar ile Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere komorbiditeler, sağlık hizmetleri üzerinde büyük bir yüke, artan maliyetlere, yaşam kalitesinde azalmaya ve mortalite oranlarında artışa neden olur(2, 3).

Nonalkolik steatohepatiti belirlemede altın standart karaciğer biyopsisi olmasına karşın, ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek, güvenli ve ucuzdur. Ultrason, NAKYH taranmasında ilk kullanılması gereken yöntemdir. Ayrıca NAYKH olgularında fibrozis riskinin ortaya konması için geliştirilen hem noninvaziv hem de daha ucuz skorlama yöntemleri bulunmaktadır. FIB-4 skoru, NAFLD skoru ve APRI skoru bu skorlama yöntemlerindendir. Orta ve şiddetli fibrozis (Evre 3-4 fibrozis) tanısı için en sık kullanılan ve geçerliliği onaylanmış skorlama sistemlerinden biri Fibrozis-4'tür (FIB-4). FIB-4 skorlamasında yaş, ALT, AST ve trombosit sayısı kullanılır. FIB-4 skorunun <1.3 (>65 yaşta <2) olmasının ileri fibrozis açısından negatif prediktif değeri % 90'dır, >2.67 olması durumunda ise fibrozis saptanması açısından özgünlük % 97, pozitif prediktif değer % 60-80

‘dir. Bu nedenle FIB-4 skorlaması birinci basamakta karaciğer fibrozisinin ilk değerlendirilmesinde basit, kullanışlı, ucuz bir testtir (4).

NAFLD skorlamasında ise yaş, vücut kitle indeksi, AST, ALT, platelet sayısı, albümin ve bozulmuş açlık glukozu/diyabet varlığı kullanılır. NAFLD skoru < -1.455 olması fibrozis evre 0-2, -1.455< NAFLD skoru< 0.675 olması belirsiz fibrozis, NAFLD skoru> 0.675 olması fibrozis evre 3-4 olarak değerlendirilir. NAFLD skoru % 93 negatif prediktif değere sahipken % 90 pozitif prediktif değere sahiptir (5).

APRI skorlamasında ise AST, ALT ve platelet sayısı kullanılmaktadır. 40 çalışmanın alındığı bir metaanalizde, APRI skorunun >1 olmasının siroz gelişmesi açısından duyarlılığının % 76 ve özgüllüğünün % 72 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, APRI skorunun > 0,7 olmasının hepatik fibrozis açısından duyarlılığının % 77 ve özgüllüğünün % 72 olduğu gösterilmiştir (6). Başka bir çalışmada sirozun saptanmasında, APRI cut-off skorunun > 2 olarak kullanılmasının özgünlüğü % 91 iken duyarlılığı % 46 olarak gösterilmiştir. APRI skorunun < 0.5 olması siroz açısından yüksek negatif prediktif değere sahipken APRI skorunun > 1.5 olması da yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Dolayısıyla APRI skoru tek başına karaciğer hastalığı ekarte etmek için duyarlı olmamakla beraber birden fazla indeksin bir arada kullanılması ile yüksek tanısal doğruluk sağlayabilir (7).

Tip 2 DM tanılı NAKYH tespit edilen hastalarda farmakolojik tedavi olarak kullanılan pioglitazon ve GLP-1 reseptör agonistleri NAKYH- NASH sürecinin çeşitli aşamalarında yarar sağlamış bazı farmakolojik tedavilerdir. Sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri ise insülinden bağımsız etkiye sahip yeni bir antidiyabetik ajan sınıfıdır. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen son bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin, farklı görüntüleme teknikleriyle değerlendirildiği üzere yağlı karaciğer içeriğini azaltabildiğini ve Tip 2 DM'li hastalarda NAKYH'nın biyolojik belirteçlerini, özellikle serum karaciğer enzimlerini iyileştirebildiğini göstermiştir (8, 9).

Çalışmamızda Tip 2 DM tanılı hastalarda tedavi sürecinde başlanan SGLT-2 inhibitörünün FIB-4, APRI ve NAFLD skoru üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DİABETES MELLİTUS

2.1.1.Tanım

Diyabet, rölatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda gelişen insülin direnci nedeniyle meydana gelen, multisistemik tutulum gösteren hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır (10).

2.1.2. Tanı Kriterleri

Diyabetik semptom varlığında açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/ dL, rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/ dL , 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaki 2. saat plazma glukoz ≥ 200 mg/ dL ve/veya HbA1c ≥ % 6,5 olması diabetes mellitus tanısı koydurur (11). Diğer glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri ise aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşikar DM	**İzole BAG**	**İzole BGT**	**BAG + BGT**	**YRG**
APG (≥ 8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1C	≥%6.5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

’Aşikar DM’ tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken ’İzole BAG’, ’İzole BGT’ ve ’BAG + BGT’ için her iki kriterin bulunması şarttır.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu

2.1.3. Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması

Etyopatogenezine göre DM 4 ana başlıkta sınıflandırılmıştır.

1- Tip 1 Diabetes Mellitus: Mutlak insülin eksikliği ile seyreden etyopatogenezinde pankreatik beta hücre harabiyeti mevcut olan tiptir. Nonotoimmun Tip 1 DM'de idiopatik olarak; otoimmun aracılı Tip 1 DM'de ise genetik yatkın kişilerde çevresel faktörlerin (virüsler, emosyonel stres, toksinler gibi) etkisi ile ilerleyici beta hücre hasarı gelişir. Bu tipte hiperglisemiye ilişkin semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Diyabetik ketoasidoza yatkınlık daha fazladır. Tip 1 DM' lilerde diğer otoimmun hastalıklar (Hashimato tiroiditi, Graves hastalığı, Çölyak hastalığı, otoimmun hepatit gibi) kliniğe eşlik edebilir (11).

2- Tip 2 Diabetes Mellitus: Tüm diyabetik bireylerin %90-95'ini oluşturan, etyopatogenezinde kısmi insülin eksikliği ve periferik insülin direnci varlığı mevcut olan tiptir. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, ağız kuruluğu diyabette sık görülen semptomlardır. Bu tipte hem hiperglisemi yavaş geliştiğinden hem de hastalık başlangıcında semptomlar belirgin olmadığından yıllarca teşhis edilemez (11). Bozulmuş glukoz toleransı veya BAG olanlar, gestasyonel diyabet tanılı hastalar, hipertansifler, vasküler hastalığı olanlar ve obezlerde Tip 2 DM gelişme riski artmaktadır (13). Tip 1 ve Tip 2 DM özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitus farklılıkları

Özellik	**Tip 1**	**Tip 2**
Başlangıç yaşı	Genellikle ≤ 30	Genellikle≥ 30
Başlangıç şekli	Genellikle akut, semptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik
Ketozis	Sıklıkla var	Sıklıkla yok
Başlangıç kilosu	Genellikle zayıf	Genellikle fazla kilolu/ obez
İnsülin direnci	Yok/ hafif	Var/ belirgin
Ailede diyabet yükü	Yok veya belirgin değil	Yoğun
C-peptid	Düşük	Normal/ yüksek/ düşük
Otoantikor	Genellikle pozitif	Negatif
Otoimmün hastalık birlikteliği	Var	Yok

3- Gestasyonel Diabetes Mellitus: İlk kez gebelik sırasında ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize tiptir. Gestasyonel diyabet prevalansı; obezite yanında tip 2 diyabet sıklığının artması, sedanter yaşam tarzının benimsenmesi ve ileri yaşta hamilelik nedeniyle artış göstermektedir (13).

4- Spesifik Diyabet Tipleri: Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel DM olarak tanımlanamayan diyabet tipleri aşağıdaki tabloda sınıflandırılmıştır (Tablo 3)

Tablo 3: Tip 3 veya diğer spesifik diyabet tiplerinin sınıflandırılması

Tip 3 alt grubu	Spesifik adlandırma	Bu grupta yer alan hastalıklar
Tip 3a	● Beta hücresinin genetik hasarına bağlı diyabet tipleri	- MODY formları, mitokondriyal diyabet
Tip 3b	● İnsülin etkisindeki genetik defektler sonucu gelişen diyabet tipleri	- Leprechaunism, lipoatrofik diyabet, Rabson-Mendenhall sendromu, Tip A insülin direnci
Tip 3c	● Pankreasın ekzokrin doku hastalıklarına bağlı olarak gelişen diyabet tipleri	- Fibrokalkulöz pankreatopati, hemokromatoz, kistik fibroz, neoplazi, pankreatit, travma/pankreatektomi
Tip 3d	● Diğer endokrin bozukluklulara bağlı	- Akromegali, aldosteronoma, Cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, hipertiroidi, somatostatinoma
Tip 3e	● İlaçlar ve kimyasal ajanlara bağlı	- Atipik antipsikotikler, antiviral ilaçlar, beta-adrenerjik agonistler, diazoksid, fenitoin, glukokortikoidler, alfa-interferon, nikotinik asit, pentamidin, proteaz inhibitörleri tiyazid grubu diüretikler, tiroid hormonu, vacor, statinler, posttransplant kullanılan ilaçlar
Tip 3f	● Enfeksiyonlara bağlı gelişen diyabet formları	- Konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki B, diğerleri (adenovirus, kabakulak)
Tip 3g	● Tip 1 diyabetin atipik formları	- Anti insülin-reseptör antikorları, Stiff-man sendromu
Tip 3h	● Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar	- Alström sendromu, Down sendromu, Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Klinefelter sendromu, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, porfiria, Prader-Willi sendromu, Turner sendromu, Wolfram (DIDMOAD) sendromu

2.1.4. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz ve hipoglisemi şeklinde 4 başlıkta altında incelenebilir.

1-Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum: Patogenezinde insülin eksikliği ile kontrregülatuvar hormon artışı olan iki önemli metabolik

durumdur. HHD'de dehidratasyon, DKA'da ise insülin eksikliği ön plandadır. DKA'da mutlak insülin eksikliğinden dolayı lipoliz baskılanamaz ve ketonüri ile ketonemi ortaya çıkar. HHD'de ise rölatif insülin eksikliğinden dolayı bulunan az miktarda insülin lipolizi baskılayabileceğinden keton ürünleri oluşmaz. Belirti ve bulgular iki durumda da benzerdir. Bulantı, kusma ve karın ağrısı HHD'de daha az görülürken nöbet ve fokal nörolojik bulgular daha sık görülür. Tedavi uyumsuzluğu, enfeksiyonlar, miyokardiyal infarktüs (MI), pankreatit, serebrovasküler olaylar ve ilaçlar DKA gelişmesine yol açan nedenlerdir. DKA'ya göre yavaş geliştiği için hastaneye ulaşımın daha geç olmasından ve daha ileri yaşlı hastalarda sık görülmesinden dolayı HHD'de mortalite riski artmıştır (14).

2-Laktik asidoz: Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda; dokularda oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan, kanda laktat konsantrasyonunun arttığı bir metabolik asidoz durumudur. Kronik böbrek hastalığı, metformin kullanımının kontraendike olduğu kontrolsüz konjestif kalp yetersizliği, ciddi karaciğer yetersizliği olan hastalar ile şok gibi ciddi durumlarda bulunan hastalar laktik asidozlu vakaların çoğunluğunu oluşturmaktadır (12).

3-Hipoglisemi: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA), Amerikan Endokrin Cemiyeti (The Endocrine Society) gibi bu konudaki yetkin kuruluşlar kan glukoz değerinin <70 mg/dL olmasını hipoglisemi olarak tanımlamaktadır. Hipoglisemide titreme, soğuk terleme, çarpıntı, acıkma gibi adrenerjik belirti/ bulgular ile baş dönmesi, baş ağrısı, konuşmada güçlük, konfüzyon gibi nöroglikopenik belirti/ bulgular görülür (12).

2.1.5. Diyabetin Kronik Komplikasyonlar

a. Mikrovasküler komplikasyonlar

Optimal glisemik kontrol ve optimum kan basıncı kontrolü mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskini ve progresyonunu azaltır (13-15).

1. Retinopati: Gelişmiş ülkelerde, 20- 74 yaş aralığında en önemli körlük sebebidir. Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 3- 5 yıl sonra başlayarak yılda bir kez; Tip 2

diyabetlilerde ise tanı anında yapılan taramada retinopati bulguları yoksa yine yılda bir kez kontrol edilmelidir. Tanı anında retinopati saptanması durumunda ise daha sık aralıklarla kontrol yapılmalıdır (15).

2. Nefropati: Diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetlilerde nefropati açısından tarama retinopati ile benzer zamanlarda yapılmalıdır. Nefropati taraması için albümin/ kreatinin oranı ve estimated glomerular filtration rate (eGFR) bakılması önerilir. Persistan albuminüri saptanması halinde, hipertansiyon olmasa bile, nefropati gelişmesini geciktirmek için anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ) veya anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) verilebilir. Diyabetik nefropatisi olan, eGFR $\geq$ 15 ml/dk/1.73 m^2 olan tip 2 diyabetli hastalarda nefropati progresyonunu yavaşlatmak amacıyla; SGLT-2 inhibitörlerinin de tedavide yeri vardır (16).

3. Nöropati: Sensoriyal, otonomik ve motor aksonları etkileyen periferik sinir sisteminin dejeneratif bozukluğudur (17). Diyabetik hastaların %50'sinde hastalık sırasında semptomatik periferik nöropati gelişir. Nöropati gelişiminde hastalık süresi, glisemik kontrol düzeyi ve hasta yaşı önemli faktörlerdir (18). Nöropati taraması, yılda bir kez fizik muayeneye ek olarak basit klinik testlerle (monofilaman testi, diyapazon testi gibi) yapılabilir (13).

b. Makrovasküler komplikasyonlar

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık(ASKVH); akut koroner sendromlar, serebrovasküler olaylar ve periferik arteriyal hastalıkları içeren bir kavram olarak kullanılmaktadır. ASKVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olup maliyet açısından da yük oluşturmaktadır. Diyabet, koroner arter hastalığı yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri; sigara, hipertansiyon, obezite, aile öyküsü ve albuminüri varlığıdır. Bu hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolü ASKVH'yi önleme ve geciktirmede son derece önemlidir. Tip 2 diyabette primer ve sekonder ASKVH riskini azaltmak için;

- Yaşam tarzı değişikliği(sağlıklı beslenme, uygun kilo, düzenli fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması)

- Optimal glisemik kontrol
- Optimal kan basıncı kontrolü
- Risk değerlendirmesine göre statin tedavisi
- Endikasyon varsa anti-agregan kullanımı benimsenmelidir (2).

2.1.6. Diabetes Mellitus Tedavisi

a. Oral antidiyabetikler (OAD)

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan OAD'ler; biguanidler, sekretogoglar, tiazolidindionlar, alfa glukozidaz inhibitörleri, inkretin bazlı ilaçlar ve SGLT-2 inhibitörleridir.

1. Biguanidler: Bu grupta bulunan tek ilaç olan metformin, adenozin monofosfat (AMP) ile aracılı protein kinaz aktivasyonu ile karaciğer ve periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırır. Güvenirliliği, düşük maliyeti, hipoglisemi riskinin düşük olması, kardiyovasküler faydaları ve kilo yönünden nötr etkisi nedeniyle Tip 2 diyabette ilk tercihtir. Metforminin önemli yan etkileri; diyare, abdominal kramp, gaz, B12 eksikliği, laktik asidozdur. Karaciğer yetersizliği ve böbrek yetmezliğinde (eGFR <30 ml/dk) kontraendike olup eGFR 30 ile 60 ml/dk arasında olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (19).

2. Sekretogog (İnsülin salgılatıcı) ilaçlar: Bu grupta bulunan sülfonilüre ve glinidlerin etki mekanizması pankreas beta hücrelerini stimüle ederek endojen insülin sekresyonunu arttırmalarıdır (19). Sülfonilüre grubu ilaçlar (glipizid, gliklazid, glimepirid, glibenklamid) HbA1c üzerinde etkili düşüş sağlamaktadır. Sülfonilüreler, insülin dışı tedaviler arasında en yüksek hipoglisemi riskine sahip olan gruptur. HbA1c üzerinde etkisi daha az olan glinidlerin ise etki süresinin kısa olmasından dolayı hipoglisemi riski daha düşüktür (20).

3.Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar: Bu grupta bulunan pioglitazon ve rosiglitazon, nükleer transkripsiyon faktörü peroksizom proliferator aktive edici reseptör gamayı (PPAR-γ) aktive ederek insülin duyarlılığını artırırlar. Pioglitazon;

hipoglisemi riskinin düşük olması, HDL kolesterol seviyesini artırması, trigliserid düzeyini düşürmesi ve NASH tedavisindeki olumlu etkileri nedeniyle tercih edilirken yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır (10). Rosiglitazon için bazı metaanalizlerde kardiyovasküler olay riskinde artış riski belirlendiğinden ülkemizde kullanımdan kaldırılmıştır (12). Konjestif kalp yetersizliği, kilo artışı, sıvı retansiyonu (ödem), kırık ve mesane kanseri riskinde artış en önemli yan etkileridir (21).

4. Alfa glukozidaz inhibitörleri: Akarboz ve miglitol, intestinal alfa glukozidazı inhibe ederek karbonhidrat emiliminin gecikmesine neden olur. Kilo açısından nötr olması, hipoglisemi riskinin düşük olması ve tokluk kan şekerini düşürmesi başlıca avantajlarıdır. Günde 3 kez kullanımı ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle hasta uyumu düşüktür (19).

5.Dipeptidil peptidaz- 4 inhibitörleri (DPP4-İ): Dipeptidil peptidaz inhibisyonuyla postprandiyal inkretin (Glukogan like peptid (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GİP)) konsantrasyonunu ve glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır, glukagon sekresyonunu azaltırlar. Kilo açısından nötr etkili olması ve hipoglisemi riski olmamasına karşın diğer OAD'lere göre daha maliyetli ajanlardır. Eklem ağrısı, akut pankreatit gibi yan etkiler yönünden dikkatli olunmalı ve özellikle saksagliptin ile alogliptin için kalp yetmezliği olanlarda kullanımı kontraendike olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (21).

6.Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 Analogları): GLP-1 reseptörlerini aktive ederek glukoz bağımlı olarak alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar ve beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artırırlar (21). Eksenatid kısa etkili GLP-1 analogu iken liraglutid, semaglutid, dulaglutid, eksenatid XR uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleridir. Eksenatidin HbA1c düşürücü etkisi uzun etkili GLP-1 agonistlerine göre daha azdır. Hipoglisemi riski düşük, kilo kaybı etkisi olan bu grup ilaçlar subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır (semaglutidin oral formu mevcuttur). Bulantı, kusma, diyare şeklindeki gastrointestinal yan etkileri genellikle geçicidir. GLP-1 reseptör agonisti ilişkili pankreatit ve nadir olarak safra taşı oluşumu bildirilmiş olup bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Ayrıca ailede veya

kendisinde medüller tiroid kanseri veya Tip 2 Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) sendromu sahip olanlarda kontraendikedir (19). Özellikle liraglutid (LEADER çalışması (22)) ve semaglutidin (SUSTAIN-6 çalışması (23)) kanıtlanmış ASKVH olan hasta grubu ile kardiyovasküler hastalık yönünden yüksek riskli hasta grubunda kardiyovasküler yönden olumlu sonuçları bildirilmiştir (19).

7.Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT-2 İnhibitörleri): Böbrek proksimal tübülde SGLT-2 inhibisyonu sağlayarak böbrekten glukoz reabsorbsiyonunu azaltır ve böbrekten glukoz atılımı artırırlar. Hipoglisemi riski olmaması, kilo kaybı sağlaması ile kardiyovasküler olay ve renal hastalık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle tercih sebebidir (21). Genital ve üriner sistem enfeksiyonları, hipotansiyon, az miktarda LDL artışı, nadir de olsa hiperglisemi olmadan diyabetik ketoasidoz SGLT-2 inhibitörlerinin önemli yan etkileridir. Renal disfonksiyon ve loop diüretik kullanan yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Ciddi hastalık ve enfeksiyon durumları ile majör cerrahi öncesi kesilmesi önerilmektedir (19).

b. İnsülin tedavisi

İnsülin; insülin reseptörlerini aktive ederek glukozun hücre içine girişini sağlar, hepatik glukoz üretimini azaltır ve ketogenezisi baskılar. Tip 1 DM, LADA (Latent autoimmune diabetes in adults, erişkinde görülen latent otoimmun diyabet) ile Tip 2 DM tanılı hastalarda insülin dışı anti hiperglisemik ajanlarla glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlar, hiperglisemik aciller, gebelik, laktasyon vb. durumlarda insülin endikasyonu mevcuttur. HbA1c azalması üzerinde etkinliği yüksek olan insülinin hipoglisemi, kilo alma, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon gibi yan etkileri olup kardiyovasküler etki açısından nötral etkilidir (21). Tedavide kullanılan insülinlerin etki süreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4) .

Tablo 4. İnsülinler ve etki süreleri

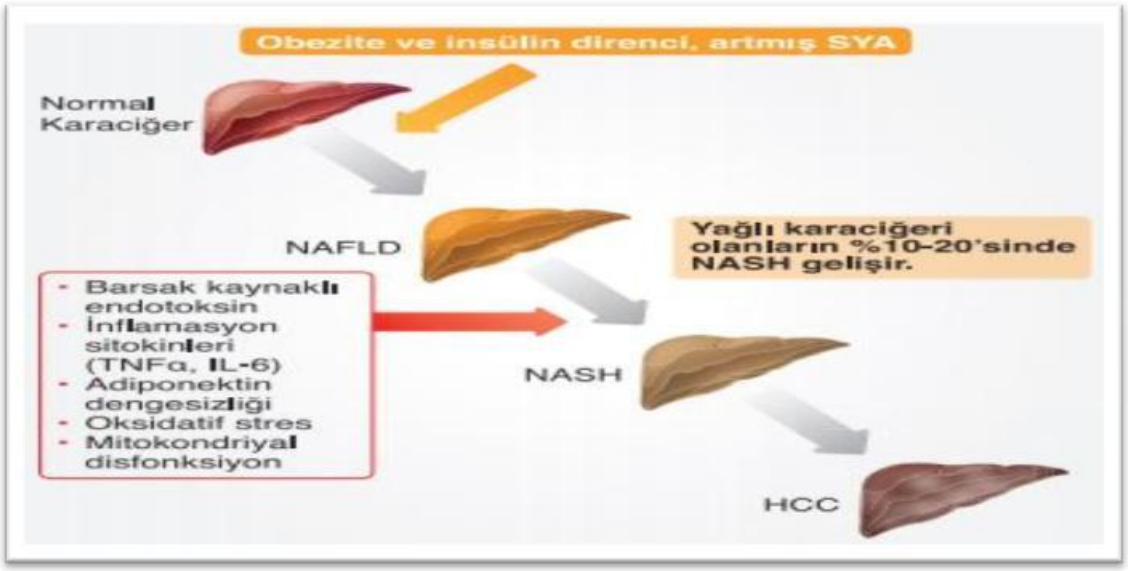
İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Çok hızlı, hızlı ve kısa etkili insülinler			
Çok hızlı etkili aspart	4 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Regüler inhaler	<5 dakika	20-40 dakika	3 saat
Glulisin	15-30 dakika	30-60 dakika	4 saat
Aspart	<15 dakika	1-3 saat	3-5 saat
Lispro U100	<15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Biyobenzer Lispro U100	<15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Lispro U200	<15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Regüler U100	30-60 dakika	2-4 saat	5-8 saat
Orta etkili insülinler			
Regüler U500	30 dakika	2-4 saat	<24 saat
NPH	1-2 saat	4-10 saat	>14 saat
Uzun etkili insülinler			
Detemir	3-4 saat	6-8 saat (doza bağlı pik)	20-24 saat
Glargin U100	90 dakika	Piksiz	24 saat
Biyobenzer Glargin U100	90 dakika	Piksiz	24 saat
Glargin U300	90 dakika	Piksiz	26 saat
Degludec U100, U200	30-60 dakika	Piksiz	>30 saat
Karışım insülinler			
NPH/Regüler 70/30	30 dakika	2-4 saat	14-24 saat
NPA/Aspart 70/30	6-12 dakika	1-4 saat	18-24 saat
NPA/Aspart 50/50	15-30 dakika	30-180 dakika	14-24 saat
NPA/Aspart 30/70	10-20 dakika	1.6-3.2 saat	14-24 saat
NPL/Lispro 75/25	15-30 dakika	30-150 dakika	14-24 saat
NPL/Lispro 50/50	15-30 dakika	30-180 dakika	14-24 saat
Degludec/Aspart 70/30	14-72 dakika	2-3 saat	>24 saat

2.2.NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAKYH)

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, ilaç kullanımı veya aşırı alkol alımı gibi hepatik steatozun diğer sebeplerinin yokluğunda görüntüleme veya histolojide hepatik steatozun > %5'inde hücre içi yağlanma olması ile tanımlanır. Basit steatozdan, NASH, fibrozis ve siroza ve/veya hepatosellüler karsinoma ilerleyebilen klinikopatolojik bir sendromdur (Şekil 1). Prevalansı, metabolik sendrom ve obezitenin artışına paralel olarak dünya nüfusunun % 25'inden fazla bir orana

ulaşmıştır (1). Tip 2 DM ve/veya metabolik sendrom tanılı hastalarda ise prevalans %58-80'lere ulaşmaktadır. Prevalans yaşla birlikte artış gösterirken erkeklerde kadınlara göre daha yüksek orandadır (24). NASH, Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer nakil sırasındakilerde etyolojik olarak HCV enfeksiyonundan sonra ikinci sıradadır.



Şekil 1: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu (SYA: Serbest yağ asidi, TNF- α: Tümör nekrozis faktör alfa, IL-6: interlökin 6)

Yapılan çalışmalarda; NAYKH'ın sadece karaciğer ile ilişkili morbidite/ mortalite riski artışıyla ilişkili olmadığı kardiyovasküler sistem gibi birçok sistemi etkileyen bir multisistemik hastalık olduğu gösterilmiştir. Basit yağlanma dahil tüm NAKYH aşamalarında KVH açısından risk artışı saptanmıştır (1).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve ilişkili komplikasyonlar, KVH ve Tip 2 DM dahil olmak üzere komorbiditelere; sağlık hizmetlerinde artan maliyetlere, hastaların yaşam kalitesinde azalmaya ve mortalite oranlarında artışa sebep olur. Dolayısıyla prediyabetli ve Tip 2 DM'li hastalarda NAKYH taraması önerilir (1).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına sahip hastalarda hepatik ve nonhepatik sonuçları belirleyen en önemli faktör karaciğer fibrozisidir. Klinik olarak ≥ evre 2 fibrozisli hastaların saptanması komplikasyon ve komorbiditeleri önlemek açısından gereklidir. Tip 2 DM'liler, rastgele saptanan hepatosteatozu mevcut ve

aminotransferaz düzeylerinde yükselme olanlar ile iki veya daha fazla metabolik risk faktörü olanlarda fibrozis gelişme olasılığı yüksektir. Bu hastaların, NAKYH yönünden taranması gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (3).

2.2.2. Etyopatogenez

Sağlıklı bir bireyde; karaciğerin lipid kaynakları;

- Besinsel lipidler,
- Adipositten lipoliz sonucu ortaya çıkan lipidler,
- Fruktoz/ glukozdan de novo lipogenez ile elde edilen lipidlerdir.

Sağlıklı bireylerde, yağların bir kısmı VLDL (very low density lipoprotein, çok düşük yoğunluklu lipoprotein) içinde plazmaya verilerek bir kısmı da mitokondriyal β- oksidasyon ile metabolize edilerek hepatositlerden uzaklaştırılır ve karaciğer yağ miktarının %5'ini geçmesini engeller. Lipid detoksifikasyon mekanizmalarında patolojik bir durum varlığında hücre içinde serbest yağ asiti ve kolesterol birikimi olur. Birikimle beraber detoksifikasyonda rol alan endoplazmik retikulum ve mitokondri üzerindeki yükle organel stres artar. Hem organel stres hem de mitokondriyal oksidatif fosforilasyonla ile metabolizasyon sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri nekro/apoptozisi tetikler. Bu aşamada kuppfer hücrelerinin aktivasyonu sonucunda karaciğerde inflamatuvar olayların başlaması ve steatohepatit gelişmesi söz konusudur. İnflamasyon hem ekstrahepatik dokulardan hem de karaciğerden salgılanan proinflamatuvar faktörler sonucu gelişir ve fibrozis sürecini tetikler (28).

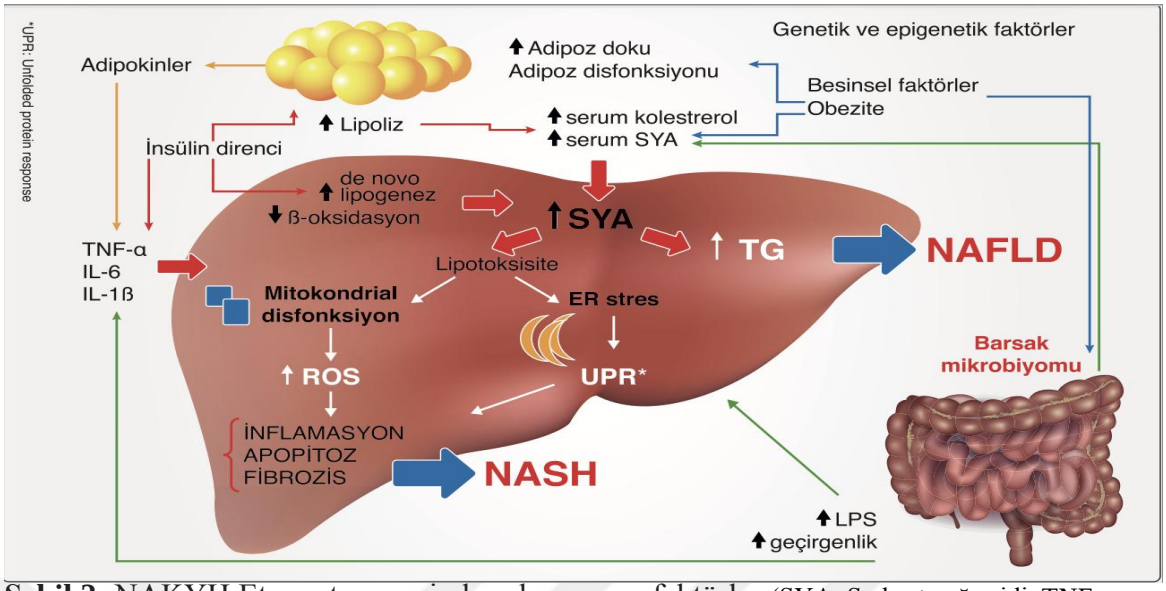
Etyopatogenezde, obezite nedeniyle adipoz dokuda artan lipidlerin adiposit disfonksiyonu gelişmesine ve anormal adipokin salınımına neden olması önem taşır. Adipokinler arasında interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), proinflamatuvar sitokinler ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 sayılabilir. Bu faktörler hem adipositte hem de hepatositte insülin direncine sebep olur. Bunun sonucunda insülin duyarlı lipaz aktivitesi artar ve kontrolsüz lipoliz sonucunda adiposit kaynaklı serbest yağ asidi artar (26).

Hepatosteatozun sebebi genellikle adiposit kaynaklı yağ asitleri olsa da bu sürece katkı sağlayan diğer etkenler besinsel yağ asitleri ve hepatositte artan de novo lipogenezdir.

Besinler ile alınan uzun zincirli yağ asitleri; intestinal hücrelerden lenfatik sisteme sonrasında ise subklaviyan vene dökülerek sistemik dolaşıma katılır. İnsülin direnci olmadığında uzun zincirli yağ asitleri lipoprotein lipazlar aracılığıyla adipositler içinde depolanırken, insülin direnci varlığında yağların adipositler içine alınması ve depolanması zorlaşır. Dolayısıyla karaciğere ulaşan şilomikron artıkları artar.

Hepatosteatoz patogenezindeki diğer bir mekanizma da de novo lipogenezdir. Diyetle alınan fazla fruktoz, hepatositlerde insülinden bağımsız bir şekilde metabolize edilip de novo lipogeneze neden olmasıyla hepatosteatozda önemli bir etkendir. Hiperinsülinizm varlığında hiperglisemi de novo lipogeneze katkıda bulunur (27).

Buna ek olarak karaciğerdeki insülin direnci de hepatosteatoz gelişimi açısından önemli bir sebeptir. Hepatositlerde serbest yağ asiti artışı, hücre içinde seramid ve diğer toksik yağ asitlerinin birikimine neden olur. Biriken yağ asiti metabolitleri, protein kinaz C-θ(PKC-θ) bağlanıp enzim aktivasyonu sağlar. PKC-θ' nın insülin reseptör substrat 1 ve 2'i(IRS-1/2) fosforile etmesi ve IRS-1/2' nin proteozomal degradasyona uğraması sonucunda hepatositte insülin direnci gelişir. İnsülin direnci, glukozun glikojen şeklinde depolanmasını azaltır ve glukoneogenezisi arttırır. Glukoz artışı da de novo lipogenezisi uyarır ve hepatosteatoza katkı sağlar (27). NAKYH etyopatogenezinde rol oynayan faktörler Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: NAKYH Etyopatogenezinde rol oynayan faktörler (SYA: Serbest yağ asidi, TNF-α: Tümör nekrozis faktör alfa, IL: interlökin, TG: trigliserid, ROS: reactive oxygen species, reaktif oksijen türleri)

2.2.3. Tanı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında kullanılabilecek testler açısından hastalarda dikkat edilmesi gerekenler (3):

- DM, HT, KVH vb. yönünden özgeçmiş ve soygeçmiş anamnezi
- VKİ, bel çevresi, kilo değişimi
- İlaç kullanımı
- Alkol kullanım öyküsü
- AST, ALT, GGT
- AKŞ, gerekliyse HbA1c, OGTT
- Hemogram, lipid profili, ürik asit
- Hepatit B -C infeksiyonu ve diğer karaciğer hastalıkları açısından testler [Anti-nükleer antikor (ANA), anti-mitokondriyal antikor (AMA), anti düz kas antikoru (ASMA), immunglobulinler, alfa-1 antitripsin, bakır düzeyleri vb]

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı taramasında kullanılması gereken ilk görüntüleme yöntemi radyasyon içermemesi ve erişimi kolay olması sebebiyle

USG'dir. USG'de NAKYH, dalak veya böbrek ile karşılaştırılıp karaciğer parankim ekojenitesine göre derecelendirilir (29) (Tablo 5)

Tablo 5: USG ile NAKYH değerlendirilmesi

Grade 1	Hafif diffüz ekojenite artışı
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı ile portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması
Grade 3	İleri derecede ekojenite artışı ile portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posterior kısmının görülememesi

Steatozun saptanmasında MR spektroskopi, fibrozisin saptanmasında ise MR elastografi (MRE) en güvenilir yöntemlerdir. FibroScan^{TM} (transient elastografi) ise steatoz ve fibrozis düzeylerinin saptanmasında son yıllarda artan kullanıma sahip ancak her merkezde olmaması sebebiyle ulaşımı zor bir yöntemdir.

Karaciğer biyopsisinin komplikasyonları nedeniyle biyopsi öncesinde hastalar noninvaziv yöntemlerle değerlendirilip fibrozis riskinin belirlenmesi ve riski yüksek olan hastalarda biyopsi yapılması önerilir. NAKYH olgularında fibrozis riskini belirlemek amacıyla çeşitli skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. FIB-4, NAFLD ve APRI skoru bu yöntemlerdendir.

FIB-4 skorlamasında yaş, AST, ALT ve trombosit sayısı kullanılır. FIB-4 skorunun <1.3 (>65 yaşta < 2) olmasının ileri fibrozis açısından negatif prediktif değeri % 90, > 2.67 olması durumunda ise fibrozis saptanması açısından özgünlük % 97, pozitif prediktif değer % 60- 80 olarak bildirilmiştir. FIB-4 skoru < 1.3 olan hastaların invaziv olmayan yöntemlerle 2- 3 yılda bir takip edilmesi, 1.3 < FIB-4 skoru < 2.67 olan orta riskli hastalarda ve FIB-4> 2.67 olan yüksek riskli hastalarda ise FibroScan^{TM} veya MRE ile karaciğer sertlik ölçümü (liver stiffness measurement, LSM) yapılması önerilmektedir (30).

NAFLD skorlamasında ise vücut kitle indeksi, yaş, ALT, AST, trombosit sayısı, albümin ve bozulmuş açlık glukozu/ diyabet varlığı kullanılır. NAFLD skoru

% 93 negatif prediktif değere sahipken % 90 pozitif prediktif değere sahiptir (5). FIB-4 ve NAFLD skoru risk değerlendirmesine ait parametreler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: FIB-4 ve NAFLD skoru ile risk değerlendirmesi (5,30)

Düşük risk	0 < FIB-4 skoru < 1.29	NAFLD skoru < -1.455
Belirsiz risk	1.3 < FIB-4 skoru < 2.67	-1.455< NAFLD skoru< 0.675
Yüksek risk	FIB-4 skoru > 2.67	NAFLD skoru> 0.675

APRI skorlaması; AST, ALT ve trombosit sayısı ile hesaplanır. Kırk çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde; APRI skorunun >1 olmasının siroz gelişmesi açısından duyarlılığının % 76 ve özgüllüğünün % 72 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, APRI skorunun> 0.7 olmasının hepatik fibrozis açısından duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla % 77 ve % 72 olduğu bildirilmiştir (6). Başka bir çalışmada da sirozun saptanmasında, APRI cut-off skorunun> 2 olarak kullanılmasının özgünlüğü % 91 iken duyarlılığı % 46 olarak gösterilmiştir. APRI skorunun< 0.5 olması siroz açısından yüksek negatif prediktif değere sahipken APRI skorunun> 1.5 olması da yüksek pozitif prediktif değere sahiptir (7). Dolayısıyla APRI skoru tek başına karaciğer hastalığı ekarte etmek için duyarlı olmamakla beraber birden fazla indeksin bir arada kullanılması ile yüksek tanısal doğruluk sağlayabilir.

Noninvaziv yöntemler sonrası ileri tetkik önerilen hastaları değerlendirmede; MRE göre ucuz olması nedeniyle ilk aşamada tercih edilen yöntem FibroScan^{TM}' dir. FibroScan değeri < 8 kiloPascal's (kPa) iken klinik önemli fibrozis dışlanabilirken skor > 12 kPa iken klinik önemli fibrozis için yüksek riskli grup olarak değerlendirilir. Skor 8-12 kPa arasında ise ileri tetkik için MRE veya karaciğer biyopsisi önerilir (31).

2.2.4.Tedavi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisinde; karaciğer hastalığının ilerleyişini durdurmak veya geriletmek, metabolik ve kardiyovasküler riski yönetmek

hedeflenir. Tedavi; yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi ve bariyatrik cerrahi olarak üç başlıkta toplanır.

1.Nonfarmakolojik tedavi: Hastalığın her evresinde hastalara yaşam tarzı değişikliği ve alkol, sigara kullanılmaması tavsiye edilir. Kilo fazlası olan hastalarda kilo kaybı için uygun bir tıbbi beslenme tedavisi önerilir. Kişinin diyet uyumu ve sosyokültürel alışkanlıkları göz önüne alınarak dengeli ve sürekli uygulanabilir diyetler(%45- 50 karbonhidrat, < % 35 yağ, kalanı protein) planlanmalıdır. Fazla fruktoz tüketiminden kaçınılmalıdır (3)

Fiziksel inaktivite; hastalık progresyonu ve komorbidite risklerini arttırdığından fiziksel aktivitenin artırılması (günlük adım> 10.000) önerilir. Haftada 2- 3 kez 20'şer dakika direnç egzersizi, minimum 150 dakika aerobik egzersiz uygulanabilir. İki egzersiz arası 48 saatten az olacak şekilde günde en az yarım saat şeklinde planlanabilir (3).

2.Farmakolojik tedavi: NAKYH multisistemik bir olayın karaciğerdeki yansıması olduğu için esas tedavi genel metabolik durumun düzeltilmesi üzerinedir. Buna ek olarak; tedavide karaciğer hastalığının ilerleyişinin durdurulması ya da düzeltildiğinin gösterilmesi gerekir ancak herhangi bir otorite tarafından NAKYH tedavisine özgü kullanılması onaylanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır (29).

Pioglitazon: NASH tedavisinde pioglitazon kullanımı ile ilgili iki önemli metaanaliz yayınlanmıştır. İlk metaanalizde; 8 randomize kontrollü çalışmada 6- 24 ay boyunca izlenen 516 hastada pioglitazon ve rosiglitazonun etkileri karaciğer biyopsisi ile histolojik veriler üzerinden kıyaslanmıştır. Hastalar diyabetik olmasa bile, pioglitazon kullanımının NASH'li hastalardaki fibrozisi düzelttiği gösterilmiştir (32). İkinci metaanalizde; diyabetli NAKYH'li hastalarda elafibranor, obetikolik asit, liraglutide, vitamin E ve pioglitazon gibi ilaçların çeşitli parametreler (fibrozis, steatoz, NASH rezolüsyonu, NAFLD skoru gibi) üzerindeki etkileri kıyaslanmıştır. Fibrozis dışındaki parametrelerde birçok ilaç etkili olmasına karşın fibrozisde sadece pioglitazon etkin bulunmuştur (31).

İnkretin bazlı tedaviler (GLP-1 RA): NAKYH hastalarında en çok semaglutide ve liraglutide araştırılmış olup liraglutidin hepatik steatoz düzelmesi, NASH

rezolüsyonu ve balonlaşmada olumlu etkileri görülmüş, fakat fibrozisi düzeltmediği bildirilmiştir (33). Semaglutide ile 320 hasta üzerinde yapılan ve karaciğer biyopsisi ile değerlendirilen faz 2 çalışmasında fibrozis skorları da dahil olmak üzere etkin sonuçlar elde edilmiştir (34).

Metformin: Diyabet dışı NAKYH'li hastalarda tedavide önerilmez. Yapılan çalışmalarda hepatik steatoz üzerinde yararlı etkileri gözlense de karaciğer fibrozisi ve NASH rezolüsyonu üzerinde bir etkisi saptanmamıştır (34).

Obetikolik Asit: Farnesoid X reseptör (FXR) ligandı üzerinde agonistik etkili sentetik safra asitleridir. Histolojik olarak NASH üzerinde düzelme sağladığı bildirilmesine rağmen uzun süreli yarar ve güvenirliği konusundaki veriler net değildir (35). İlacın esas endikasyonu primer biliyer kolanjit olup NAKYH'da kullanım endikasyonu şu an için bulunmamaktadır.

Elafibranor: PPAR- alfa/ delta agonisti olan bu ajan NASH rezolüsyonununda etkisiz bulunmuştur (36).

SGLT-2 inhibitörleri: Hiperglisemi tedavisinde idrardan glukoz atılımı ve insülin rezistansını azaltarak etkili olurlar. NAKYH tanılı hastalarda uzun süreli empagliflozin tedavisinin hepatik inflamasyon ve fibrozis üzerindeki etkisini inceleyen retrospektif bir çalışmada; kilo, VKİ, transaminazlar, insülin direnci ve HbA1c' de önemli ölçüde azalma gözlenirken bir hepatik fonksiyon markerı olarak albümin- bilirubin skoru (ALBI skoru) ile hepatik fibrozis markerı olarak FIB-4 skoru ve Mac-2 Bağlayıcı Protein Glukozilasyon İzomerinde iyileşme gözlemlenmiştir (37).

Tip 2 DM hastalarında empagliflozin tedavisinin karaciğer yağlanmasını azalttığı bazı küçük kohort çalışmalarında gösterilmiştir. Yapılan bir EMPA-REG OUTCOME post-hoc analizinde ise; empagliflozinin NAKYH'ye bağlı steatoz ve fibrozis riski üzerindeki etkileri izlenmiştir. Ayrıca risk kategorileri ile kardiyorenal sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Empagliflozinle yüksek steatoz riskine sahip kişilerin yüzdesi azalırken plaseboya kıyasla yüksek fibrozis riskine sahip kişilerin yüzdesinde iyileşme olmadığı gösterilmiştir. Başlangıçta yüksek fibrozis riskli olarak değerlendirilen hastaların kardiyovasküler olaylar için daha yüksek riskli

olduğu bulunmuştur. Empagliflozinin kardiyorenal ve tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki etkisi steatoz ve fibrozis gruplarında benzer olarak sonuçlanmıştır (38).

Tek başına ve/ veya kombine olarak dapagliflozin ile omega-3 etkilerinin araştırılması amacıyla yapılan plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada; primer sonlanım noktası karaciğer yağ içeriğine (MRI ile proton yoğunluğu yağ fraksiyonu-PDFF) ek olarak toplam karaciğer volümü ile hepatosit hasarı ve oksidatif stres biyomarkerları değerlendirilmiştir. Tüm aktif tedavilerin (dapagliflozin, omega-3, omega-3+ dapagliflozin) sırasıyla % 13, % 15 ve % 21 oranında karaciğer PDFF'sinde başlangıca göre azalma sağladığı gösterilmiştir. Dapagliflozin monoterapisinde ALT, AST, GGT, sitokeratin (CK) 18-M30, CK 18-M65 ve plazma fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) içeren hepatosit hasarı biyomarkerlarında azalma sağlanmıştır (8).

SGLT-2 inhibitörlerinin NAKYH tedavisi üzerindeki etkinliğini inceleyen çok az çalışmada komplikasyon riski gibi sebeplerle karaciğer biyopsisi kullanılmış ve benzer nedenlerle çalışmalara az sayıda katılımcı alınmıştır. Tip 2 DM tanılı NAKYH hastalarında SGLT-2 inhibitörü (kanagliflozin 100 mg) etkinliğini değerlendirmek için yapılan 5 hasta içeren prospektif bir çalışmada; başlangıçta ve 24 haftalık tedavi sonunda histopatolojik komponentler ve klinik parametreler değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda NAFLD skoru, hepatik fibrozis ve histopatolojik incelemede anlamlı iyileşme izlenmiştir. Dört hastada NASH'tan sınırda hastalık düzeyine, bir hastada ise sınırda hastalık düzeyinden NASH olmayan hastalık düzeyine iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (9).

Başka bir çalışmada; biyopsi ile kanıtlı dokuz NASH tanısı olan Tip 2 DM'li hasta 24 haftalık empagliflozin tedavisi sonrası histolojik olarak yeniden değerlendirilmiştir. Bir hasta dışındaki tüm hastalarda tüm histolojik komponentlerde (steatoz, balonlaşma, fibrozis) önemli ölçüde iyileşme gözlemlenmiştir (39).

Diyabetli hastalarda tedaviye eklenmesinin; kilo kontrolü, kardiyovasküler ve renoprotektif yararları nedeniyle faydalı olacağı düşünülmektedir. Nondiyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörleri NAKYH yönünden araştırılmamıştır.

3.Bariyatrik Cerrahi: NAKYH gelişiminde en büyük risk faktörü olan obezite ile mücadelede ilk tercih egzersiz ve diyet uygulamalarıdır. Yanıt alınamayan hastalarda medikal tedavi seçenekleri de mevcuttur. Bariyatrik cerrahi ise bu aşamalar

sonrasında tercih edilebilecek, uzun dönemde sürdürülebilir kilo kaybı için en etkili tedavi yöntemidir (40-41). Bariyatrik cerrahi endikasyonları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Uluslararası Obezite Cerrahisi Derneği'ne (IFSO) göre metabolik cerrahi endikasyonları

Hastanın cinsiyetine ve boyuna göre hesaplanmış ideal vücut ağırlığından 45 kg daha fazla olması
Ek hastalık olmaksızın VKİ> 40 kg/m^2
VKİ> 35 kg/m^2 olması ve birlikte NAKYH'nın içinde bulunduğu obezite ilişkili eşlik eden hastalıklardan en az birisinin olması
Komorbid hastalıklar dikkate alınarak VKİ 30- 35 kg/m^2 aralığına esnetilebilir: • 18-65 yaş aralığı • Psikiyatrik durumun uygun olması • İlaç bağımlılığının olmaması • Hastanın ameliyatla ilgili riskleri ve ameliyattan sonra yapması gerekenleri anlama kapasitesine sahip olması

Medikal tedavi ile yeterli yanıt alınamayan VKİ> 35 kg/m^2 olan ve Tip 2 DM tanılı olgularda bariyatrik cerrahinin, kilo kaybından bağımsız, diyabette remisyon sağladığı, metabolik yararlı etkilerinin olduğu ve KVH riskini azalttığı bildirilmiştir (40-41).

Yapılan bir çalışmada, NAKYH tanılı obez hastalarda bariyatrik cerrahi sonrasında 6. ay kontrolünde ortalama % 55 kilo kaybının olduğu ve MR takiplerinde % 84 steatozda, % 50 fibroziste gerileme olduğu gösterilmiştir (42).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.07.2022 tarih ve 2022.07.170 nolu tıbbi araştırma onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak planlanmıştır. Çalışmamız tek merkezli, retrospektif gözlemsel klinik bir çalışmadır. Çalışma, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde sürdürülmüş olup hasta örneklemini İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvurmuş hastalar oluşturmuştur.

3.1.HASTA SEÇİMİ

Çalışmamızda Ocak 2017- Temmuz 2022 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma kliniğine başvuran ya da takipte olan, Tip 2 DM tanısı olan ve en az 3 ay SGLT-2 inhibitörü kullanan 18 yaş üstü ve 70 yaş altı kadın ve erkek hastalar dahil edildi. 750 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı hastalar
- 70 yaş üstü hastalar
- Tip 1 DM tanısı olanlar
- Gebeler ve emzirenler
- Malignite tanısı olanlar
- Kronik Karaciğer hastalığı (Hepatit B, C, alkol vb.nedenli) olanlar
- Kronik Böbrek Hastalığı olanlar (eGFR< 60 mL/ min/ 1.73 m^2)
- NAKYH tedavisinde etkili ilaç kullananlar (Pioglitazon,GLP-1 analogları vb.)
- Akut ve kronik inflamatuar hastalığı olanlar
- Kemik iliği veya karaciğeri etkileyen ilaç kullananlar
- Akut enfeksiyon tablosunda olanlar

Kriterler uygulanıp hasta kayıtlarında eksik verisi mevcut olan hastalar çıkarıldıktan sonra çalışmaya 114 hasta dahil edildi.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Başlangıçta hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, boy ve tedavi öncesi/sonrası kiloları not edilmiştir. Daha sonra SGLT-2 inhibitörü başlanmadan önce glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, sodyum, potasyum, albümin, lipid profili, HbA1c değerlendirilmiştir. AST, ALT, platelet kullanarak APRI skoru; yaş, vücut kitle indeksi, diyabet varlığı, AST, ALT, platelet, albümin kullanarak NAFLD skoru; yaş, AST, ALT, platelet kullanarak FIB-4 skoru hesaplanmıştır. 12 hafta sonra hastalar aynı parametreler ile değerlendirilmiş ve skorlar yeniden hesaplanmıştır. Karaciğer görüntülemesine (USG, MR vb.) ulaşılabilen hastalar NAKYH yönünden değerlendirilmiştir.

3.2.İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama± standart sapma kullanılarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ($\square^2$) testi ve Fisher'ın kesin Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımlı iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Paired Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Wilcoxon işaretli sıra testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı İndependent Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İkiden fazla grupta normal dağılıma uyan sayısal verilerin analizi One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA testi anlamlı bulunan değişkenler için Tukey veya Tamhane Post Hoc analizi kullanıldı. İkiden fazla grupta sayısal verilerin normal dağılmadığı durumda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi anlamlı bulunan değişkenler için Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak Post Hoc analizi yapıldı. Normal dağılan sayısal veriler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon analizi, normal dağılmayan sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri: r= 0,05-0,30 ise düşük veya önemsiz korelasyon, r= 0,30-0,40 ise düşük-orta derecede korelasyon, r= 0,40-0,60 ise orta derecede korelasyon, r= 0,60-0,70 ise iyi derecede korelasyon, r= 0,70-0,75 ise çok iyi derecede korelasyon, r= 0,75-1,00

ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Glukoz ve HbA1c düzeylerinin ilaç kombinasyon gruplarında zamana göre değişimi Repeated Measure ANOVA testi ile değerlendirildi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p< 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Retrospektif tipteki bu çalışmaya Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, Tip 2 diyabet tanılı SGLT-2 inhibitörü başlanan ve en az 12 hafta kullanan 114 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş aralığı 18- 70 yaş iken ortalaması 56,00± 8,57 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 55,3'ü (n=63) kadın % 44,7'si (n=51) erkektir. Çalışmaya alınan hastaların % 65,8'inde (n=75) diyabete ek olarak başka bir kronik hastalığın olduğu ve % 43'ünün (n=49) hipertansiyona sahip olduğu saptanmıştır. Hastaların ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8: Hastaların Ek Hastalıkları ve Kullandıkları İlaçların Dağılımları

		n (%)
Ek hastalık	Yok	39 (34,2)
	HT	49 (43,0)
	Hiperlipidemi	27 (23,0)
	İskemik Kalp Hastalığı	18 (15,8)
	Hipotiroidi	10 (8,8)
	Astım-KOAH	5 (4,4)
Kullanılan ek ilaçlar	Metformin	95 (82,5)
	ACE İnhibitörleri	26 (22,8)
	Diüretik grubu ilaçlar	20 (17,5)
	DPP-4 inhibitörleri	41 (36,0)
	Gliklazid	23 (20,2)
	Beta blokör grubu ilaçlar	21 (18,4)
	İnsülin	20 (17,5)
	Statin grubu ilaçlar	25 (21,9)
	ARB	12 (10,5)
	Levotiroksin	10 (8,8)
	Kalsiyum Kanal Blokörü	15 (13,2)
	Fenofibrat	9 (7,9)
	Antiagregan- antikoagülan	16 (14,0)

İlaç kombinasyonları(SGLT-2 inhibitörüne ek)	Metformin	46 (40,4)
	Metformin+ DPP4 inhibitörleri	24 (21,1)
	Metformin+ insülin	9 (7,9)
	Metformin+ Gliklazid	7 (6,1)
	Metformin+ insülin+ DPP4 inhibitörleri	9 (7,9)
	Diğer	19 (16,7)

Cinsiyete göre; başlangıç ve 3. aydaki glukoz, HbA1c, FIB-4 skoru, APRI skoru ve NAFLD skoru Tablo 9'da karşılaştırılmıştır. Her iki cinsiyette de glukoz ve HbA1c düzeyleri 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Tablo 9: Hastaların Cinsiyete Göre Laboratuvar Değerleri, FIB-4 Skoru, APRI Skoru ve NAFLD Skorunun Karşılaştırılması

		Erkek (n=51) Ortalama± SS	**Kadın (n=63) Ortalama± SS**	**Grup p**	**Time p**
Glukoz	Başlangıç	184,86±48,03	184,65±58,44	0,983	**<0,001**[a]
	3.ay kontrol	152,84±41,14	153,15±50,74	0,971	**<0,001**[b]
HbA1c	Başlangıç	8,53±1,17	8,76±1,38	0,343	**<0,001**[a]
	3.ay kontrol	7,51±1,23	7,76±1,57	0,350	**<0,001**[b]
FIB-4 skoru	Başlangıç	0,85±0,35	0,87±0,39	0,726	0,449[a]
	3.ay kontrol	0,87±0,38	0,88±0,38	0,980	0,848[b]
APRI skoru	Başlangıç	0,29±0,14	0,24±0,13	0,089	0,386[a]
	3.ay kontrol	0,27±0,14	0,24±0,12	0,302	0,782[b]
NAFLD skoru	Başlangıç	-1,82±1,22	-1,43±1,33	0,108	0,321[a]
	3.ay kontrol	-1,71±1,38	-1,49±1,45	0,419	0,610[b]

P^a = Erkek

P^b= Kadın

Hastaların VKİ değerlerine göre; başlangıç ve 3. aydaki laboratuvar değerleri, FIB-4 skoru, APRI skoru ve NAFLD skoru Tablo 10'da karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da glukoz ve HbA1c değerleri 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. VKİ≥ 30 kg/m^2 olan hasta grubunda üre, kreatinin, albümin, hematokrit düzeyleri 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. VKİ< 30 kg/m^2 olan hasta grubunda trigliserid, platelet, lenfosit düzeylerinde 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma, hematokrit düzeyinde ise anlamlı artma tespit edilmiştir. VKİ< 30 kg/m^2 olan hasta grubunda başlangıç kreatinin, total kolesterol, hemoglobin, hematokrit düzeyi ve 3. aydaki hemoglobin ve hematokrit düzeyleri VKİ≥ 30 kg/m^2 olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. NAFLD skorları başlangıç ve 3. ayda VKİ< 30 kg/m^2 olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır.

Tablo 10: Hastaların VKİ Değerlerine Göre Laboratuvar Değerleri, FIB-4 Skoru, APRI Skoru ve NAFLD Skorunun Karşılaştırılması

		VKİ< 30 (n=61) Ortalama± SS	**VKİ≥ 30 (n=53) Ortalama± SS**	**Grup p**	**Time P**
Glukoz	Başlangıç	190,85±56,50	177,71±50,12	0,191	**<0,001**[a]
	3.ay kontrol	151,59±46,63	154,66±46,72	0,727	**0,002**[b]
Üre	Başlangıç	29,70±8,86	27,58±8,16	0,187	0,920[a]
	3.ay kontrol	30,59±10,00	29,86±9,22	0,689	**0,007**[b]
Kreatinin	Başlangıç	0,79±0,17	0,71±0,18	**0,027**	0,609[a]
	3.ay kontrol	0,78±0,17	0,76±0,17	0,675	**0,004**[b]
AST	Başlangıç	23,31±11,83	21,81±7,78	0,433	0,543[a]
	3.ay kontrol	21,39±9,26	20,84±7,20	0,725	0,765[b]
ALT	Başlangıç	31,88±26,35	26,15±14,23	0,160	0,050[a]

	3.ay kontrol	27,60±24,98	24,60±11,03	0,399	0,567 [b]
Sodyum	Başlangıç	139,26±2,97	138,86±2,91	0,477	0,703 [a]
	3.ay	139,67±2,79	139,88±2,47	0,664	0,054
	kontrol				
Potasyum	Başlangıç	4,52±0,39	4,44±0,43	0,325	0,561 [a]
	3.ay	4,50±0,44	4,53±0,44	0,728	0,062 [b]
	kontrol				
Albümin	Başlangıç	4,49±0,31	4,40±0,30	0,133	0,186 [a]
	3.ay	4,53±0,33	4,57±0,27	0,531	**<0,001** [b]
	kontrol				
Total	Başlangıç	200,14±46,06	182,37±42,81	**0,035**	0,092 [a]
kolesterol	3.ay	193,96±43,57	182,21±47,79	0,182	0,622 [b]
	kontrol				
LDL	Başlangıç	114,89±39,19	102,01±36,48	0,074	0,302 [a]
kolesterol	3.ay	112,91±38,58	104,09±43,87	0,273	0,731 [b]
	kontrol				
Trigliserid	Başlangıç	233,85±228,57	179,77±91,45	0,110	**0,019** [a]
	3.ay	201,65±185,35	180,76±92,38	0,445	0,996 [b]
	kontrol				
HDL	Başlangıç	43,34±11,16	45,73±12,42	0,285	0,849 [a]
kolesterol	3.ay	43,68±12,02	44,96±11,88	0,576	0,319 [b]
	kontrol				
Hemoglobin	Başlangıç	14,06±1,59	13,24±1,35	**0,004**	0,083 [a]
	3.ay	14,26±1,52	13,39±1,58	**0,004**	0,235 [b]
	kontrol				
Hematokrit	Başlangıç	42,55±4,27	40,94±3,48	**0,028**	**<0,001** [a]
	3.ay	44,03±3,97	41,84±4,12	**0,005**	**0,017** [b]
	kontrol				
Platelet	Başlangıç	297,34±64,93	288,26±81,04	0,515	**0,016** [a]
	3.ay	286,57±71,78	286,24±82,27	0,982	0,894 [b]
	kontrol				

Beyaz küre	Başlangıç	8,66±2,27	8,68±2,18	0,964	0,513 [a]
	3.ay kontrol	8,58±2,29	8,76±2,45	0,693	0,826 [b]
Lenfosit	Başlangıç	2,91±0,81	2,80±0,83	0,485	**0,003** [a]
	3.ay kontrol	2,72±0,87	2,75±0,81	0,865	0,440 [b]
HbA1c	Başlangıç	8,68±1,34	8,62±1,24	0,787	**<0,001** [a]
	3.ay kontrol	7,67±1,52	7,62±1,32	0,859	**<0,001** [b]
FIB-4 skoru	Başlangıç	0,82±0,32	0,91±0,42	0,206	0,068 [a]
	3.ay kontrol	0,86±0,37	0,89±0,39	0,688	0,929 [b]
APRI skoru	Başlangıç	0,26±0,14	0,26±0,14	0,840	0,489 [a]
	3.ay kontrol	0,26±0,14	0,25±0,13	0,878	0,915 [b]
NAFLD skoru	Başlangıç	-2,03±1,10	-1,12±1,34	**<0,001**	0,239 [a]
	3.ay kontrol	-1,89±1,35	-1,24±1,42	**0,014**	0,077 [b]

P^a = VKİ<30

P^b=VKİ≥30

Çalışmaya dahil edilen hastalar başlangıçtaki VKİ değerlerine göre ek hastalık yönünden benzer olarak saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların VKİ'lerine Göre Ek Hastalık Yönünden Karşılaştırılması

	VKİ< 30 kg/m^2 **n (%)**	**VKİ≥ 30 kg/m^2** **n (%)**	**□^{2}**	**p**
Ek hastalık				
Yok	24 (39,3)	15 (28,3)	1,536	0,215
Var	37 (60,7)	38 (71,7)		
HT				
Yok	41 (67,2)	24 (45,3)	5,565	0,018
Var	20 (32,8)	29 (54,7)		
Hiperlipidemi				
Yok	45 (73,8)	42 (79,2)	0,470	0,493
Var	16 (26,2)	11 (20,8)		
İskemik Kalp Hastalığı				
Yok	48 (78,7)	48 (90,6)	3,009	0,083
Var	13 (21,3)	5 (9,4)		
Hipotiroidi				
Yok	58 (95,1)	46 (86,8)	2,435	0,119
Var	3 (4,9)	7 (13,2)		
Astım-KOAH				
Yok	60 (98,4)	49 (92,5)	2,360	0,182
Var	1 (1,6)	4 (7,5)		

Hastaların başlangıç ve 3. aydaki kilo, VKİ, laboratuvar değerleri, FIB-4 skoru, APRI skoru ve NAFLD skoru Tablo 12'de karşılaştırılmıştır. Hastaların 3. aydaki kilo, VKİ, glukoz, lenfosit ve HbA1c değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Albümin, hemoglobin ve hematokrit değerleri ise 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Tablo 12: Hastaların Başlangıç ve 3. Aydaki Kilo, VKİ, Laboratuvar Değerleri, FIB-4 Skoru, APRI Skoru ve NAFLD Skorunun Karşılaştırılması

	Başlangıç Ortalama± SS	**3.ay Ortalama± SS**	**P**
Kilo (kg)	83,50±12,85	81,87±12,80	**<0,001**
VKİ (kg/m^2)	30,15±4,75	29,56±4,74	**<0,001**
Glukoz	184,74±53,80	153,01±46,49	**<0,001**
Üre	28,71±8,57	30,25±9,61	0,085
Kreatinin	0,75±0,18	0,77±0,17	0,105
AST	22,61±10,13	21,14±8,33	0,114
ALT	29,21±21,68	26,21±19,74	0,065
Sodyum	139,07±2,94	139,77±2,63	0,103
Potasyum	4,49±0,41	4,51±0,44	0,427
Albümin	4,45±0,31	4,55±0,30	**<0,001**
Total kolesterol	192,22±44,54	188,56±45,72	0,356
LDL kolesterol	109,33±37,72	108,39±41,23	0,787
Trigliserid	209,80±181,73	192,05±149,72	0,072
HDL kolesterol	44,49±11,84	44,27±11,92	0,741
Hemoglobin	13,68±1,53	13,85±1,60	**0,039**
Hematokrit	41,80±3,99	43,01±4,17	**<0,001**
Platelet	293,12±72,67	286,42±76,49	0,059
Beyaz küre	8,66±2,35	8,67±2,22	0,975
Lenfosit	2,87±0,81	2,74±0,84	**0,008**
HbA1c	8,65±1,29	7,65±1,42	**<0,001**
FIB-4 skoru	0,86±0,37	0,88±0,38	0,494
APRI skoru	0,26±0,14	0,26±0,13	0,624
NAFLD skoru	-1,61±1,30	-1,59±1,42	0,831

Çalışmaya dahil edilen hastaların APRI, FIB-4 ve NAFLD skoru ile tedavi sonrası kilo kaybı arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13: APRI, FIB-4 ve NAFLD Skorlarının Kilo Kaybı ile İlişkisi

Değişkenler		**r**	**P**
FIB-4 Skoru	Kilo kaybı	0,012	0,897
FIB-4 Skoru (3. ay)	Kilo kaybı	-0,071	0,454
APRI Skoru	Kilo kaybı	0,045	0,633
APRI Skoru (3. ay)	Kilo kaybı	-0,083	0,381
NAFLD Skoru	Kilo kaybı	0,008	0,929
NAFLD Skoru (3. ay)	Kilo kaybı	-0,098	0,300

Hastaların HbA1c değerindeki değişime göre; başlangıç ve 3. aydaki laboratuvar değerleri, FIB-4 skoru, APRI skoru ve NAFLD skoru Tablo 14'te karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da albümin ve hematokrit düzeyleri 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. HbA1c düzeyinde ≥ % 1'den düşüş olan hasta grubunda ALT, platelet, HbA1c düzeyleri 3. ayda başlangıca göre anlamlı düşük saptanmıştır.

Tablo 14: Hastaların HbA1c Değerindeki Değişime Göre Laboratuvar Değerleri, FIB-4 Skoru, APRI Skoru ve NAFLD Skorunun Karşılaştırılması

		≥ %1'den düşüş (n=55) Ortalama±SS	**<%1'den az düşüş (n=59) Ortalama±SS**	**Grup p**	**Time p**
Glukoz	Başlangıç	194,14±56,18	175,98±50,39	0,073	**<0,001**[a]
	3.ay kontrol	140,03±37,50	165,11±50,93	**0,004**	0,066[b]
Üre	Başlangıç	29,09±8,19	28,37±8,96	0,656	0,085[a]
	3.ay	30,85±7,86	29,69±11,03	0,518	0,360[b]

	kontrol				
Kreatinin	Başlangıç	0,76±0,19	0,74±0,17	0,637	0,236 [a]
	3.ay	0,78±0,18	0,76±0,17	0,636	0,269 [b]
	kontrol				
AST	Başlangıç	21,98±9,53	23,20±10,71	0,521	0,057 [a]
	3.ay	19,76±5,97	22,42±9,93	0,089	0,590 [b]
	kontrol				
ALT	Başlangıç	26,03±15,30	32,18±26,06	0,125	**0,035** [a]
	3.ay	22,25±9,18	29,89±25,53	**0,038**	0,231 [b]
	kontrol				
Sodyum	Başlangıç	138,69±3,19	139,44±2,66	0,178	0,064 [a]
	3.ay	139,70±2,73	139,89±2,56	0,808	0,374 [b]
	kontrol				
Potasyum	Başlangıç	4,48±0,41	4,49±0,41	0,903	0,999 [a]
	3.ay	4,48±0,42	4,54±0,45	0,444	0,241 [b]
	kontrol				
Albümin	Başlangıç	4,44±0,31	4,46±0,31	0,751	**0,020** [a]
	3.ay	4,56±0,34	4,54±0,27	0,760	**0,008** [b]
	kontrol				
Total	Başlangıç	188,81±47,21	194,74±43,59	0,489	0,232 [a]
kolesterol	3.ay	183,78±41,64	192,77±49,00	0,298	0,754 [b]
	kontrol				
LDL	Başlangıç	106,24±39,21	111,10±37,67	0,506	0,585 [a]
kolesterol	3.ay	109,70±40,50	107,89±42,17	0,820	0,448 [b]
	kontrol				
Trigliserid	Başlangıç	211,27±216,98	206,32±138,32	0,886	0,077 [a]
	3.ay	165,23±108,51	215,69±175,91	0,076	0,672 [b]
	kontrol				
HDL	Başlangıç	44,09±11,08	44,79±12,47	0,750	0,524 [a]
kolesterol	3.ay	44,78±11,69	43,81±12,20	0,668	0,296 [b]
	kontrol				
Hemoglobin	Başlangıç	13,61±1,48	13,74±1,59	0,659	0,262 [a]

	3.ay kontrol	13,76±1,49	13,94±1,71	0,538	0,077 [b]
Hematokrit	Başlangıç	41,65±3,71	41,94±4,26	0,694	**0,003** [a]
	3.ay kontrol	42,92±3,80	43,10±4,51	0,824	**0,001** [b]
Platelet	Başlangıç	292,20±70,33	293,98±75,39	0,896	**0,012** [a]
	3.ay kontrol	278,00±74,22	294,27±78,35	0,257	0,967 [b]
Beyaz küre	Başlangıç	8,50±2,17	8,82±2,27	0,440	0,724 [a]
	3.ay kontrol	8,60±2,25	8,72±2,46	0,799	0,549 [b]
Lenfosit	Başlangıç	2,79±0,83	2,93±0,81	0,375	0,115 [a]
	3.ay kontrol	2,63±0,75	2,84±0,91	0,180	0,164 [b]
HbA1c	Başlangıç	9,03±1,18	8,30±1,30	**0,002**	**<0,001** [a]
	3.ay kontrol	7,04±0,92	8,21±1,58	**<0,001**	0,318 [b]
FIB-4 skoru	Başlangıç	0,89±0,39	0,83±0,35	0,393	0,442 [a]
	3.ay kontrol	0,92±0,39	0,83±0,35	0,221	0,919 [b]
APRI skoru	Başlangıç	0,25±0,13	0,27±0,15	0,584	0,928 [a]
	3.ay kontrol	0,25±0,12	0,26±0,14	0,740	0,630 [b]
NAFLD skoru	Başlangıç	-1,49±1,30	-1,72±1,29	0,360	0,585 [a]
	3.ay kontrol	-1,42±1,46	-1,75±1,37	0,217	0,742 [b]

P^a = ≥%1'den düşüş

P^b= <%1'den az düşüş

Çalışmaya dahil edilen hastalar HbA1c değerlerindeki değişime göre ek hastalık yönünden benzer olarak saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların HbA1c Değerlerindeki Değişime Göre Ek Hastalık Yönünden Karşılaştırılması

	≥%1'den düşüş (n=55) n (%)	**<%1'den az düşüş (n=59) n (%)**	**χ^2**	**p**
Ek hastalık				
Yok	18 (32,7)	21 (35,6)	0,104	0,747
Var	37 (67,3)	38 (64,4)		
HT				
Yok	28 (50,9)	37 (62,7)	1,618	0,203
Var	27 (49,1)	22 (37,3)		
Hiperlipidemi				
Yok	45 (81,8)	42 (71,2)	1,780	0,182
Var	10 (18,2)	17 (28,8)		
İskemik Kalp Hastalığı				
Yok	47 (85,5)	49 (83,1)	0,124	0,725
Var	8 (14,5)	10 (16,9)		
Hipotiroidi				
Yok	51 (92,7)	53 (89,8)	0,298	0,744
Var	4 (7,3)	6 (10,2)		
Astım-KOAH				
Yok	54 (98,2)	55 (93,2)	1,671	0,365
Var	1 (1,8)	4 (6,8)		

Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıçtaki ve 3. Aydaki FIB-4, APRI ve NAFLD skorları benzer olarak saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Başlangıç ve 3. Aydaki FIB-4, APRI ve NAFLD Skorlarının Karşılaştırılması

	Başlangıç n (%)	**3.ay n (%)**	**χ^2**	**P**
FIB-4 Skoru				
Düşük risk	100 (87,7)	97 (85,1)	0,336	0,562
Belirsiz risk	14 (12,3)	17 (14,9)		
Yüksek risk	-	-		
NAFLD Skoru				
Fibrozis 0-2	64 (56,1)	60 (52,6)	0,299	0,861
Belirsiz fibrozis	45 (39,5)	49 (43,0)		
Fibrozis 3-4	5 (4,4)	5 (4,4)		
APRI Skoru				
<0,5	105 (92,1)	106 (93,0)		
0,5-0,7	7 (6,1)	6 (5,3)	0,064	0,801
>0,7	2 (1,8)	2 (1,8)		

Çalışmaya dahil edilen hastaların görüntüleme yapılma durumlarına göre; başlangıç ve 3. aydaki FIB-4, APRI ve NAFLD skorları Tablo 17'de karşılaştırılmıştır. Görüntülemesi olmayan grupta FIB-4 skoru 3. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Tablo 17: Görüntülemesi olan ve olmayan hastaların FIB-4, APRI ve NAFLD Skorlarının Karşılaştırılması

		Görüntüleme yok (n=65) Ortalama±SS	**Görüntüleme var (n=49) Ortalama±SS**	**Grup p**	**Time P**
FIB-4 skoru	Başlangıç	0,81±0,34	0,92±0,41	0,121	**0,021[a]**
	3.ay kontrol	0,86±0,39	0,89±0,35	0,722	0,763[b]
APRI skoru	Başlangıç	0,23±0,10	0,30±0,17	0,008	0,187[a]
	3.ay kontrol	0,24±0,12	0,27±0,15	0,323	0,448[b]
NAFLD skoru	Başlangıç	-1,72±1,17	-1,46±1,45	0,300	0,637[a]
	3.ay kontrol	-1,67±1,47	-1,48±1,35	0,471	0,303[b]

P[a] = Görüntüleme yok

P[b]= Görüntüleme var

5.TARTIŞMA

Dünyadaki prevalansı % 25 olan NAKYH'nin önümüzdeki 20 yıl içinde karaciğer transplantasyonunun en önemli nedeni olacağı tahmin edilmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde HCC'ye bağlı karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların etyolojisinde NAKYH'a sekonder gelişen siroz prevalansı artış göstermektedir. Ülkemizde ise yapılan tarama çalışmalarında sıklığı % 48- 60 olarak saptanmıştır (53). Karaciğer fibrozisinin tespiti bu hastalarda uzun vadeli sonuçlarda en güçlü belirleyici olarak değerlendirilir (59). Biyopsi altın standart olmasına rağmen komplikasyon riski, deneyimli iş gücü ihtiyacı ve maliyet gibi sebepler tıp dünyasını noninvaziv olan çeşitli skorlama sistemlerine yönlendirmiştir (43).

Biz de bu çalışmada, Tip 2 DM tanılı hastalarda mevcut tedaviye eklenen SGLT-2 inhibitörlerinin fibrozis skorları olan FIB-4, APRI VE NAFLD skoru üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda, hastaların yaş ortalaması 56,00± 8,57 yıl iken % 55,3'ünün (n=63) kadın, % 44,7'sinin (n=51) erkek olduğu saptanmıştır. Lee PCH ve ark.'nın yaptığı 115 hastanın dahil edildiği tek merkezli, retrospektif gözlemsel bir çalışmada; SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin ve empagliflozin) ile altı aylık tedavi sonrasında hepatik disfonksiyonla bazı metabolik parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması çalışmamıza benzer şekilde 56,3± 11,1 yıl olarak bulunmuştur (50). Tip 2 DM, daha çok orta ve ileri yaş hastalığı olarak kabul edildiğinden başka çalışmalarda da yaş ortalamaları benzer saptanmıştır. Hastalar cinsiyet yönünden incelendiğinde; diyabetin cinsiyet açısından her iki cinste eşit olduğu varsayılmakla beraber NHANES-III çalışmasında bizim çalışmamız ile uyumlu şekilde yeni tanı diyabetlilerin % 55'inin kadın, % 45'inin erkek olduğu gösterilmiştir. Ancak Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerinde diyabet prevalansı erkeklere göre kadınlarda biraz daha düşük saptanmıştır (% 10.2-10.8) (44).

Çalışmamızda, hastaların %65,8'inde (n=75) diyabete ek kronik bir hastalığın olduğu ve bu hastalıkların %42,1'inin (n=48) hipertansiyon, %23'ünün (n=27)

hiperlipidemi, %15.,8'inin (n=18) iskemik kalp hastalığı olduğu saptanmıştır. Literatürde benzer çalışmalarda da diyabet dışındaki kronik hastalıklardan hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkların ön planda olduğu gözlemlenmiştir (37,38). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da diyabete eşlik eden hipertansiyon prevalansının % 50- 87 olduğu rapor edilmiştir. Diyabet tanılı 4756 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise eşlik eden koroner arter hastalığı prevalansı % 21 olarak saptanmıştır (45).

Hastalarımız tedavi modaliteleri açısından değerlendirildiğinde en sık kullanılan ilacın metformin olduğu ve bunu DPP-4 inhibitörünün takip edildiği görülmüştür. Ulusal ve uluslararası diyabet tedavi kılavuzlarında da Tip 2 DM'li hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak ilk basamakta metformin önerilir. Bu tedaviye rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamaması halinde tedaviye hastanın komorbiditeleri göz önüne alınarak yeni ilaç/ilaçlar eklenir (12,21). Önerilere uygun olarak; çalışmamızda da en sık kullanılan ilacın metformin olduğu gözlenmiştir. Ayrıca klinik pratikte DPP-4 inhibitörleri, her ne kadar maliyeti yüksek olsa da hipoglisemi riskinin daha az olmasından dolayı sülfonilürelere göre tercih sebebi olmuştur.

Her iki cinsiyette de glukoz ve HbA1c düzeyleri 3. ayda başlangıç düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde tedavinin 3. ayında HbA1c ve noninvaziv fibrozis skorlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İncelendiği kadarıyla literatürde cinsiyete göre bu parametrelerin karşılaştırıldığı bir çalışmaya ait veriye rastlanılmamıştır.

Hastalar VKİ değerlerine göre; başlangıç ve tedavi sonrası noninvaziv fibrozis skorları açısından karşılaştırılmıştır. NAFLD skoru VKİ< 30 kg/m^2 olan hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası diğer gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar; ön planda NAFLD skoru hesaplanırken VKİ değerinin kullanılmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda; hastaların 3. aydaki kilo, VKİ, glukoz ve HbA1c değerleri başlangıçtaki değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Literatür incelendiğinde; 7020 hasta bulunan plasebo kontrollü EMPA-REG

OUTCOME çalışmasında empagliflozin kullanımında VKİ ve HbA1c değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir (46). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü 4330 hasta katılımlı CANVAS çalışmasında da kanagliflozin ile plasebo arasında kilo ve HbA1c değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (47). Bu iki geniş katılımlı çalışmada gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da SGLT-2 inhibitörlerinin kilo, VKİ, glukoz ve HbA1c üzerindeki olumlu etkileri benzerdir. Hastalarımızda SGLT-2 inhibitörü ile tedavi sonrası 3. ayda yaklaşık 2 kg kaybı (1,63± 0,05) mevcuttur. Benzer şekilde tasarlanan çalışmalarda da kilo kaybının -1,6 olduğu bildirilmiştir (50).

Kilo kaybının APRI, FIB-4 ve NAFLD skorları ile korelasyonu saptanmamıştır. Musso G. ve ark.'nın NAKYH tanılı hastaları içeren 78 randomize çalışmayı dahil ettiği analizde; çalışmaların çoğunluğunda metabolik parametreler ve yarısına yakınında histolojik veriler mevcuttur. Mevcut veriler çeşitli tedavi gruplarında değerlendirilmiştir. Bu metaanalizde; ≥ % 5 kilo kaybının hepatosteatozu iyileştirdiği, ≥ % 7 kilo kaybının ise fibrozis değişmemiş olmasına rağmen nonalkolik steatohepatiti iyileştirdiği gösterilmiştir. Kilo kaybı % 10'u geçince nonalkolik steatohepatitte etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak antidiyabetik olarak metformin, tiazolidindionların da olduğu beş grupta tedavi sonrasında vücut ağırlığında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu yüzden bu ajanlarla tedavide NASH'deki iyileşmenin kilo kaybından bağımsız olabileceği düşünülmüştür (47). Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi ve sonrası kilolar değerlendirildiğinde SGLT-2 inhibitörü sonrası iyileşmenin kilo kaybından bağımsız olabileceği düşünülebilir.

Laboratuvar verileri incelendiğinde çalışmamızda albümin, hemoglobin ve hematokrit değerleri tedavi sonrası anlamlı yüksek bulunmuştur. Shinozaki S. ve ark.'nın; NAKYH ile komplike Tip 2 DM tanılı 24 hasta ile yaptığı retrospektif gözlemsel çalışmada 1 yıllık empagliflozin tedavisi ile metabolik parametreler ve fibrozis skorları arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada ve farklı SGLT-2 inhibitörü ile 6 aylık takip süreli yapılan başka bir çalışmada albümin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bildirilmiştir (37, 50). Bir EMPA-REG OUTCOME çalışmasının posthoc analizinde de empagliflozinle tedavi sonrasında albümin, hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde plaseboya göre yükselme bildirilmiştir (54).

SGLT-2 inhibitörleri glukozürik, diüretik ve natriüretik özelliklerinden dolayı volüm ve sodyum azalmasına neden olur. Bu nedenle artışın plazma volüm kontraksiyonu ile ilgili hemodinamik değişiklikleri yansıttığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda ALT ve AST düzeylerinde istatiksel olarak anlamlı olmasa da bir miktar azalma saptanmıştır. Lee PCH ve ark.'nın yaptığı çalışmada ALT (-11,3 U/L) ve AST (-5,3 U/L) düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır (50). Tip 2 DM ve NAKYH tanısı olan 50 hasta ile yapılan randomize kontrollü başka bir çalışmada tedaviye empagliflozin eklenmiştir. Empagliflozin ile tedavi sonrası AST'de 44,6 U/L'den 36.2 U/L'ye azalma ve ALT'de 64,3 U/L'den 49,7 U/L'ye azalma saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, AST'deki azalma istatiksel olarak anlamlı değilken ALT düzeyindeki azalma anlamlı olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda serum aminotransferazlarındaki değişim ile NAKYH'nın histolojik dereceleri arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Araştırmacılar bu yüzden daha çok histopatolojik çalışmalara ihtiyaç olduğuna kanaat getirmişlerdir (56).

Raj H. ve ark.'nın yaptığı NAKYH tanılı 214 Tip 2 DM hastası içeren bir sistemik incelemede (dört randomize kontrollü çalışma ve dört gözlemsel çalışma) SGLT-2 inhibitörlerinin karaciğer enzimleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu metaanalize dahil edilen 6 çalışmada lipid profiline ait değişiklikler de değerlendirilmiştir. İki çalışmada trigliseridlerde anlamlı bir azalma, üç çalışmada HDL seviyelerinde bir artış gözlenmiştir. Çalışmaların çoğunda ise LDL seviyelerinde değişiklik gösterilmemiştir (57). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada trigliserid ve LDL seviyelerinde azalma; total kolesterol ve HDL seviyelerinde ise artma saptanmıştır. Ancak sadece HDL seviyesindeki artış istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (50). EMPA-REG OUTCOME çalışmasının posthoc analizinde ise sadece trigliserid düzeyinde azalma, diğer kolesterol türlerinde artma bildirilmiştir (54). Bizim çalışmamızda; HDL hariç diğer kolesterol türlerinde azalma görülse de bu durum istatiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin lipid profili üzerindeki etkisi net olarak belirlenmemiştir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

HbA1c düzeyinde ≥ % 1'den fazla düşüş olan hasta grubunda; ALT düzeyi tedavi sonrası başlangıca göre anlamlı düşük saptanmıştır. Leiter LA ve ark.ları Tip 2 DM'li hastalarda kanagliflozinin karaciğer fonksiyon testleri üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla bir metaanaliz yayınlamıştır. Dört plasebo kontrollü 26 haftalık ve iki sitagliptin karşılaştırmalı 52 haftalık takip süresi içeren çalışma dahil edilmiştir. Her iki popülasyonda da serum aminotransferaz seviyelerindeki azalma, HbA1c ve vücut ağırlığındaki azalmalarla açıklanmıştır (52). Bu sonuçlar, SGLT-2 inhibitörlerinin NAKYH tedavisinde potansiyel bir rolü olduğunu ve endikasyonun genişletilmesi için daha fazla çalışmanın gerekli olduğunu düşündürtmektedir.

SGLT-2 inhibitörlerinden biri olan empagliflozinin tedavi başlangıcına göre 3. aydaki APRI, FIB-4 ve NAFLD skorları üzerindeki etkisi istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. NAKYH'nin eşlik ettiği veya etmediği Tip 2 DM'li hastalarda bu ilaç grubunun etkinliği farklı noninvaziv skorlama yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Bellanti F. ve ark.'nın NAKYH hastalarıyla yaptığı çalışmada; sadece metformin monoterapisi alan, kötü glisemik kontrole sahip 52 hastadan bir gruba SGLT-2 inhibitörü (dapagliflozin, empagliflozin ya da kanagliflozin) (n=26) diğer gruba (n=26) ise başka OAD ekleyerek 6 ay takip etmişlerdir. SGLT-2 inhibitörü tedavisiyle diğer gruba göre APRI skorunda daha fazla düzelme görülmesine rağmen istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sadece ileri derecede fibrozis alt grubu değerlendirildiğinde; NAFLD ve FIB-4 skorunun aynı grupta anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada steatoz, inflamasyon ve fibrozis karaciğer biyopsisi ile desteklenmemiştir (51). Satoshi S. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise empagliflozin tedavisi ile NAFLD skorunda istatiksel olarak anlamlı azalma bildirilmemiş olup FIB-4 skorundaki 6 ve 12. aylardaki azalma anlamlı saptanmıştır (37). Ohki T. ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada; inkretin bazlı tedaviye yanıt vermeyen NAKYH' nin eşlik ettiği Tip 2 DM'li hastalara ikinci basamak tedavi olarak ipragliflozin eklenmiştir. Ortalama 320 günlük takip sonrası FIB-4 skorunda anlamlı azalma gözlenmiştir (49). NAKYH tanısının MR'da hepatik yağ fraksiyonu ölçümü ile konulduğu diğer bir çalışmaya 20 hasta dahil edilmiştir. Kanagliflozin ile tedavi sonrası 6. ve 12. ayda hem NAFLD hem FIB-4 skorunda anlamlı azalma bulunmamıştır (55). Literatürde tedaviye SGLT-2 inhibitörü eklenmesinin noninvaziv fibrozis skorları üzerindeki etkileri ile ilgili veriler tartışmalıdır.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının, takip süresinin, NAKYH tanısının konulmasında kullanılan yöntemlerin (karaciğer enzim yüksekliği, USG, MR, biyopsi vb) bu farklılıkları açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Buna ek olarak; noninvaziv fibrozis skorlama sisteminden hangisinin tercih edildiği ve tedavi öncesi fibrozis derecesinin de etkili olabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca, bu konudaki çelişkili veriler göz önüne alındığında, iyileşme derecesinin grup etkisinden bağımsız olarak seçilen SGLT-2 inhibitörüne göre mi değiştiği sorusu da akla gelmektedir.

Literatürde Park SH ve ark. hepatik fibrozis taramasından en fazla fayda sağlayacak popülasyonu belirlemek amacıyla bir çalışma planlamışlardır. FIB-4 ve NAFLD skorunun tanısal performansını belirlemek için beş grup karşılaştırılmıştır. Bu gruplar; USG tanılı NAKYH, yüksek karaciğer enzimi, metabolik sendrom, bozulmuş açlık glukozu ve NAKYH'den bağımsız Tip 2 DM sahip kişiler olarak belirlenmiştir. Diyabet grubu, gruplar arasında hem FIB-4 hem de NAFLD skoru için en iyi pozitif prediktif değeri göstermiştir. Diyabetli hastalarda anlamlı fibrozisi belirleme açısından iki skorunda sensivitesi düşük olarak saptanmıştır. Diyabet grubunda FIB-4 skoru % 17,7 gerçek pozitiflik oranı, % 82,3 yanlış pozitiflik oranı göstermiştir ve bu oranların USG ile NAKYH tanısı olan gruba göre daha iyi olduğu görülmüştür. Diyabet grubu, geniş bir olasılık eşiği aralığında önemli fibrozisin saptanması için en yüksek faydayı göstermiştir. Bu grupta; FIB-4 skoru hepatik fibrozisi değerlendirmek için NAFLD skorundan daha iyi sonuçlar göstermiştir (58). Literatürde görüntülemesi olan ve olmayan grupların karşılaştırıldığı çok fazla çalışma olmasa da Park SH ve ark. larının yaptığı çalışma noninvaziv fibrozis skorlarının birinci basamakta NAKYH'den bağımsız Tip 2 DM hastalarında kullanılmasının büyük fayda sağlayacağını göstermiştir. Çalışmamızda ise her hasta laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile NAKYH tanısı olup olmadığı hususunda değerlendirilmemiştir. Zaten bu çalışmadaki amaç NAKYH tanısı olan hastalarda değil, tanıdan bağımsız SGLT-2 inhibitörünün etkisini incelemektir. Ancak görüntüleme yöntemleri ile NAKYH tespit edilen veya edilemeyen hastalar alt gruplar olarak değerlendirilmiştir. FIB-4 skoru görüntülemesi olmayan grupta 3. ay kontrolünde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Sonucun görüntülemesi olmayan gruptaki hastaların NAKYH tanısının olup olmaması, olması halinde ise histolojik derecesi gibi değişkenlere bağlı olabileceği

düşünülmüştür. Noninvaziv fibrozis skorlarının ilk basamakta NAKYH şüpheli hastaları takip veya ileri tetkike yönlendirmede yararlı olduğu birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu skorların hangi hasta gruplarında daha iyi korelasyon göstereceği ve tedavi sonrası takip gibi durumlarda kullanılabilirliği konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu da bir gerçektir.

6.SONUÇLAR

Tip 2 DM tanılı hastalarda tedaviye eklenen SGLT-2 inhibitörlerinin kilo ve glisemik kontrol üzerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Noninvaziv fibrozis skorları üzerine etkisi incelendiğinde ise çalışmanın takip süresi, hasta sayısı, SGLT-2 inhibitörünün hangi alt gruba ait olduğu gibi değişkenler nedeniyle sonuçlar farklılık göstermektedir. Ayrıca dahil edilen hastaların başlangıçta NAKYH kabul edilme yöntemine (karaciğer enzim yüksekliği, USG, MR, biyopsi vb) bağlı olarak da değişiklikler gözlenmiştir. Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörlerinin çeşitli mekanizmalarla NAKYH tedavisi üzerinde etkisi olabileceği düşünülse de mekanizmaların belirlenmesi ve bu ilaç grubunun endikasyonunun genişletilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı mevcuttur. Bu kontrol grubu olmayan retrospektif bir çalışmadır. Hastaların çoğunluğunun hepatosteatozu görüntüleme yöntemleri ile tespit edilse de karaciğer fibrozisi belirlemede daha güvenilir olan FibroScan^{TM} veya biyopsi ile NAKYH tanısı desteklenememiştir. Ayrıca hastalar 3 aylık bir takip sonrasında değerlendirilmiştir. Dolayısıyla daha uzun takip süreli ve karaciğer fibrozisinin güvenilir bir yöntemle desteklendiği plasebo kontrollü bir çalışma tasarlanması daha sağlıklı sonuçlar ortaya çıkarabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ruissen, M. M., Mak, A. L., Beuers, U., Tushuizen, M. E., & Holleboom, A. G. (2020). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Non-alcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach towards a cardiometabolic liver disease. *European Journal of Endocrinology*, *183*(3), R57-R73.

2. American Diabetes Association Professional Practice Committee, & American Diabetes Association Professional Practice Committee:. (2022). 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, *45*(Supplement_1), S144-S174.

3. European Association for the Study of The Liver, & European Association for the Study of Diabetes (EASD. (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*, *9*(2), 65-90.

4. Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., & Montaner, J. (2006). S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, *43*(6), 1317-25.

5. Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., ... & Day, C. P. (2007). The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, *45*(4), 846-854.

6. Lin, Z. H., Xin, Y. N., Dong, Q. J., Wang, Q., Jiang, X. J., Zhan, S. H., ... & Xuan, S. Y. (2011). Performance of the aspartate aminotransferase- to- platelet ratio index for the staging of hepatitis C- related fibrosis: an updated meta- analysis. *Hepatology*, *53*(3), 726-736.

7. Chou, R., & Wasson, N. (2013). Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Annals of internal medicine*, *158*(11), 807-820.

8. Eriksson, J. W., Lundkvist, P., Jansson, P. A., Johansson, L., Kvarnström, M., Moris, L., ... & Oscarsson, J. (2018). Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*, *61*, 1923-1934.

9. Akuta, N., Watanabe, C., Kawamura, Y., Arase, Y., Saitoh, S., Fujiyama, S., ... & Kumada, H. (2017). Effects of a sodium- glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatology communications*, *1*(1), 46-52.

10. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.(1997). *Diabetes care*, *20*(7),1183–1197. https://doi.org/10.2337/diacare.20.7.1183

11. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S17–S38. https://doi.org/10.2337/dc22-S002

12. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği(TEMD) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022 [İnternet] https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf

13. Diabetes mellitusun tanı, tedavi ve izlemi- Uludağ Üniversitesi [İnternet] http://hdl.handle.net/11452/30068

14. Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M., & Fisher, J. N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care*, *32*(7), 1335-1343.

15. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S185–S194. https://doi.org/10.2337/dc22-S012

16. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022). 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes care*, *45*(Suppl 1), S175–S184. https://doi.org/10.2337/dc22-S011

17. Volmer-Thole, M., & Lobmann, R. (2016). Neuropathy and diabetic foot syndrome. *International journal of molecular sciences*, *17*(6), 917.

18. Pop-Busui, R., Boulton, A. J., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., Sosenko, J. M., & Ziegler, D. (2017). Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, *40*(1), 136–154. https://doi.org/10.2337/dc16-2042

19. Lipscombe, L., Booth, G., Butalia, S., Dasgupta, K., Eurich, D. T., Goldenberg, R., ... & Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. (2018). Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Canadian journal of diabetes*, *42*, S88-S103.

20. Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., Blonde, L., Bloomgarden, Z. T., Bush, M. A., Dagogo-Jack, S., DeFronzo, R. A., Einhorn, D., Fonseca, V. A., Garber, J. R., Garvey, W. T., Grunberger, G., Handelsman, Y., Hirsch, I. B., Jellinger, P. S., McGill, J. B., Mechanick, J. I., Rosenblit, P. D., & Umpierrez, G. E. (2018). CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES

MANAGEMENT ALGORITHM - 2018 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, *24*(1), 91–120. https://doi.org/10.4158/CS-2017-0153

21. American Diabetes Association; 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. *Diabetes Care* 1 January 2018; 41 (Supplement_1): S73–S85. https://doi.org/10.2337/dc18-S008

22. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., ... & Buse, J. B. (2016). Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, *375*(4), 311-322.

23. Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., ... & Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, *375*, 1834-1844.

24. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta- analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, *64*(1), 73-84.

25. KAYA, A., BAYRAKTAR, F., BAŞÇIL TÜTÜNCÜ, N. E. S. L. İ. H. A. N., DAĞDELEN, S., GÜLLÜ, S., & OŞAR SİVA, Z. E. Y. N. E. P. (2018). NASH ÇALIŞTAYI SONUÇ RAPORU.

26. Basaranoglu, M., Basaranoglu, G., & Sentürk, H. (2013). From fatty liver to fibrosis: a tale of "second hit". *World journal of gastroenterology: WJG*, *19*(8), 1158.

27. Choudhury, J., & Sanyal, A. J. (2004). Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*, *8*(3), 575-594.

28. Nassir, F., & Ibdah, J. A. (2014). Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. International journal of molecular sciences, 15(5), 8713-8742.

29. ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI(NAFLD) KLİNİK REHBERİ, TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ,ANKARA 2021 [İnternet] https://www.tkad.org.tr/2021/07/nafld-klinik-rehberi-2021.pdf

30. Colosimo, S., Ravaioli, F., Petroni, M. L., Brodosi, L., Marchignoli, F., Barbanti, F. A., ... & Pironi, L. (2021). Effects of antidiabetic agents on steatosis and fibrosis biomarkers in type 2 diabetes: A real- world data analysis. *Liver International*, *41*(4), 731-742.

31. Bril, F., & Cusi, K. (2017). Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a call to action. *Diabetes care*, *40*(3), 419-430.

32. Musso, G., Cassader, M., Paschetta, E., & Gambino, R. (2017). Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA internal medicine*, *177*(5), 633-640.

33. Armstrong, M. J., Gaunt, P., Aithal, G. P., Barton, D., Hull, D., Parker, R., Hazlehurst, J. M., Guo, K., LEAN trial team, Abouda, G., Aldersley, M. A., Stocken, D., Gough, S. C., Tomlinson, J. W., Brown, R. M., Hübscher, S. G., & Newsome, P. N. (2016). Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet (London, England)*, *387*(10019), 679–690. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X

34. Diyabete bağlı nonalkolik yalı karaciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi- Türk Diyabet Vakfı 2022

35. Younossi, Z. M., Stepanova, M., Nader, F., Loomba, R., Anstee, Q. M., Ratziu, V., ... & Phase, R. G. (2022). Obeticholic acid impact on quality of life in patients with nonalcoholic steatohepatitis: REGENERATE 18-month interim analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *20*(9), 2050-2058.

*36.*Sumida, Y., & Yoneda, M. (2018). Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *Journal of gastroenterology*, *53*, 362-376.

37. Shinozaki, S., Tahara, T., Lefor, A. K., & Ogura, M. (2020). Long-term empagliflozin therapy improves levels of hepatic fibrosis marker in patients with non-alcoholic fatty liver disease complicated by type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Medical Investigation*, *67*(3.4), 280-284.

38. Kahl, S., Ofstad, A. P., Zinman, B., Wanner, C., Schüler, E., Sattar, N., ... & Roden, M. (2022). Effects of empagliflozin on markers of liver steatosis and fibrosis and their relationship to cardiorenal outcomes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *24*(6), 1061-1071

39. Lai, L. L., Vethakkan, S. R., Nik Mustapha, N. R., Mahadeva, S., & Chan, W. K. (2020). Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Digestive diseases and sciences*, *65*, 623-631.

40. Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., Jensen, M. D., Pories, W., Fahrbach, K., & Schoelles, K. (2004). Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, *292*(14), 1724-1737.

41. Karlsson, J., Taft, C., Ryden, A., Sjöström, L., & Sullivan, M. (2007). Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *International journal of obesity*, *31*(8), 1248-1261.

42. Luo, R. B., Suzuki, T., Hooker, J. C., Covarrubias, Y., Schlein, A., Liu, S., Schwimmer, J. B., Reeder, S. B., Funk, L. M., Greenberg, J. A., Campos, G. M., Sandler, B. J., Horgan, S., Sirlin, C. B., & Jacobsen, G. R. (2018). How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD patients. *Surgical endoscopy*, *32*(4), 1675–1682. https://doi.org/10.1007/s00464-017-5846-9

43. Rockey, D. C., Caldwell, S. H., Goodman, Z. D., Nelson, R. C., Smith, A. D., & American Association for the Study of Liver Diseases (2009). Liver

biopsy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *49*(3), 1017–1044. https://doi.org/10.1002/hep.22742

44. International Diabetes Federation. The global burden. In: IDF Diabetes Atlas, Tenth edition, IDF Publ, Bruxelles, 2021. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.

45. Sabuncu, T., Sonmez, A., Eren, M. A., Sahin, I., Çorapçioğlu, D., Üçler, R., Akin, Ş., Haymana, C., Demirci, İ., Atmaca, A., Ersöz, H. Ö., Satman, I., Bayram, F., & TEMD Study Group (2021). Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nationwide SurvEy of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Hypertension Study). *Primary care diabetes*, *15*(2), 332–339. https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.11.001

46. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E., & EMPA-REG OUTCOME Investigators (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, *373*(22), 2117–2128. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720

47. Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondu, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., Matthews, D. R., & CANVAS Program Collaborative Group (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, *377*(7), 644–657. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925

48. Musso, G., Cassader, M., Rosina, F., & Gambino, R. (2012). Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*, *55*, 885-904.

49. Ohki, T., Isogawa, A., Toda, N., & Tagawa, K. (2016). Effectiveness of ipragliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as a second-line treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus who do not respond to incretin-based therapies including glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clinical drug investigation*, *36*, 313-319.

50. Lee, P. C. H., Gu, Y., Yeung, M. Y., Fong, C. H. Y., Woo, Y. C., Chow, W. S., ... & Lam, K. S. L. (2018). Dapagliflozin and empagliflozin ameliorate hepatic dysfunction among Chinese subjects with diabetes in part through glycemic improvement: a single-center, retrospective, observational study. *Diabetes Therapy*, *9*, 285-295.

51. Bellanti, F., Buglio, A. L., Dobrakowski, M., Kasperczyk, A., Kasperczyk, S., Aich, P., ... & Vendemiale, G. (2022). Impact of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on liver steatosis/fibrosis/inflammation and redox balance in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, *28*(26), 3243.

52. Leiter, L. A., Forst, T., Polidori, D., Balis, D. A., Xie, J., & Sha, S. (2016). Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*, *42*(1), 25–32. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.10.003

53. Kaya, E., & Yılmaz, Y. U. S. U. F. (2019). Türkiye'de ve dünyada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı epidemiyolojisi.

54. Inzucchi, S. E., Zinman, B., Fitchett, D., Wanner, C., Ferrannini, E., Schumacher, M., Schmoor, C., Ohneberg, K., Johansen, O. E., George, J. T., Hantel, S., Bluhmki, E., & Lachin, J. M. (2018). How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes care*, *41*(2), 356–363. https://doi.org/10.2337/dc17-1096

55. Inoue, M., Hayashi, A., Taguchi, T., Arai, R., Sasaki, S., Takano, K., ... & Shichiri, M. (2019). Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non- alcoholic fatty liver disease. *Journal of Diabetes Investigation*, *10*(4), 1004-1011.

56. Kuchay, M. S., Krishan, S., Mishra, S. K., Farooqui, K. J., Singh, M. K., Wasir, J. S., ... & Mithal, A. (2018). Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes care*, *41*(8), 1801-1808.

57. Raj, H., Durgia, H., Palui, R., Kamalanathan, S., Selvarajan, S., Kar, S. S., & Sahoo, J. (2019). SGLT-2 inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *World journal of diabetes*, *10*(2), 114–132. https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i2.114

58. Park, S. H., Lee, J. H., Jun, D. W., Kang, K. A., Kim, J. N., Park, H. J., & Hong, H. P. (2021). Determining the Target Population That Would Most Benefit from Screening for Hepatic Fibrosis in a Primary Care Setting. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *11*(9), 1605. https://doi.org/10.3390/diagnostics11091605

59. Lee, J., Vali, Y., Boursier, J., Spijker, R., Anstee, Q. M., Bossuyt, P. M., & Zafarmand, M. H. (2021). Prognostic accuracy of FIB- 4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD- related events: a systematic review. *Liver International*, *41*(2), 261-270.