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

DİYABETİK HASTA POPÜLASYONUNDA METABOLİK VE İNFLAMATUAR PARAMETRELERİN NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE FİBROZİS-4 SKORU İLE İLİŞKİSİ

Dr. İbrahim Şenel Yalçın

ANTALYA
2022

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

DİYABETİK HASTA POPÜLASYONUNDA METABOLİK VE İNFLAMATUAR PARAMETRELERİN NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE FİBROZİS-4 SKORU İLE İLİŞKİSİ

Dr. İbrahim Şenel Yalçın

Doç. Dr. Yasin Şahintürk

(UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA
2022

TEŞEKKÜR

Dahiliye uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde büyük katkı ve emekleri bulunan, bilgi ve birikimlerini paylaşarak bizlere yön veren Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin'e, tezimin her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Yasin Şahintürk'e

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları kliniğindeki ihtisasım süresince eğitimim için gereken her türlü desteği veren, hepsi birbirinden değerli saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Erdal Kurtoğlu, Prof. Dr. İbrahim Aslan, Prof. Dr. Banu Öztürk, Doç. Dr. Ayça İnci, Doç. Dr. Seyit Uyar, Başasistan Uzm. Dr. Feyzi Bostan ve Başasistan Uzm. Dr. Mehmet Kök'e

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve üzerimde çok büyük emekleri olan Uzm. Dr. Orbay Harmandar, Uzm. Dr. Gökhan Köker, Uzm. Dr. Mehmet Mutlu Çatlı'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok güzel anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten mutluluk duyduğum, gerek tecrübelerinden faydalandığım gerekse iş yükünü paylaştığım uzmanlık eğitimini tamamlamış ve hala asistan olarak görev yapmakta olan tüm arkadaşlarıma,

En önemlisi, tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan ve her daim bana destek veren canım ailem ve her zaman yanımda olan eşim Lotta Yalçın'a teşekkür ederim.

Dr. İbrahim Şenel Yalçın

ANTALYA 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

ŞEKİLLER iv

TABLOLAR v

KISALTMALAR vi

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1.TİP 2 DİYABETES MELLİTUS 3

2.1.1.Diyabetes Mellitus Tanısı 3

2.1.2.Tip 2 Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi 4

2.2.Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı 4

2.2.1.Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Prevalansı 5

2.2.2.Kimler Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İçin Taranmalıdır? 5

2.2.3. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi 6

2.2.4. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Doğal Seyri 6

2.2.5. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanı Yöntemleri 6

2.2.5.a. Biyokimyasal testler: 7

2.2.5.b. Görüntüleme: 8

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 9

3.1. ETİK KURUL ONAYI 9

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 9

4. BULGULAR 10

5. TARTIŞMA 21

6. SONUÇ 27

7. KAYNAKLAR 29

8. EKLER 36

8.1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU 36

9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ 38

ŞEKİLLER

Şekil 1 Tüm tip 2 diyabetes mellitus hastalarından hepatobiliyer ultrasonografi istenme yüzdesi 10
Şekil 2 Hepatobiliyer ultrasonografi istenen hastalarda hepatosteatoz yüzdesi 11
Şekil 3 Hastaların fibrozis-4 skoru risk gruplarına göre dağılımı..... 11
Şekil 4 Yüksek fibrozis riskini belirlemede diyabetes mellitus süresi için ROC eğrisi 17
Şekil 5 Yüksek fibrozis riskini belirlemede ürik asit düzeyi için ROC eğrisi 18
Şekil 6 Yüksek fibrozis riskini belirlemede nötrofil sayısı için ROC eğrisi..... 18
Şekil 7 Yüksek fibrozis riskini belirlemede ortalama trombosit volümü için ROC eğrisi 19
Şekil 8 Yüksek fibrozis riskini belirlemede lenfosit sayısı için ROC eğrisi..... 19
Şekil 9 Yüksek fibrozis riskini belirlemede ürik asit, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve ortalama trombosit volümünün ayırt edici performansları..... 20

TABLOLAR

Tablo 1 Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı hastalarında fibrozis riskini saptamada kullanılan skorlar..... 7
Tablo 2 Hasta Özellikleri 13
Tablo 3 Fibrozis-4 skoru ile diğer parametrelerin korelasyonu 15
Tablo 4 Yüksek fibrozis riski ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi 16
Tablo 5 Diyabetes mellitus süresi, ürik asit,nötrofil, lenfosit ve ortalama trombosit volümünün yüksek fibrozis riskini ayırt edici performansı 17

KISALTMALAR

DM: Diyabetes Mellitus

FIB-4: Fibrozis-4 Skoru

HSK: Hepatosellüler Karsinom

HT: Hipertansiyon

IL-1: İnterlökin 1

İD: İnsulin Direnci

İG: İmmatür Granülositler

MetS: Metabolik Sendrom

MPV: Ortalama Trombosit Volümü

NASH: Non-alkolik Steatohepatit

NAYK: Non-alkolik Yağlı Karaciğer

NAYKH: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

NİT: Non-invaziv Testler

PLO: Platelet Lenfosit Oranı

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

DİYABETİK HASTA POPÜLASYONUNDA METABOLİK VE İNFLAMATUAR PARAMETRELERİN NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE FİBROZİS-4 SKORU İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; alkol kullanımı ile ilişkili olmayan karaciğerde anormal derecede yağ birikimiyle seyreden bir hastalıktır. Erişkin popülasyonda Avrupa ve ülkemizde kronik karaciğer hastalığının en sık nedenleri arasında gösterilmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve bununla ilişkili tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom, hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve hiperürisemi gibi hastalıkların altında yatan esas sorumlu mekanizma insülin direncidir. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı görülme sıklığı giderek artmaktadır. Çalışmamızda tip 2 diyabetes mellitus hasta popülasyonunda, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı açısından taranma sıklığının hesaplanması ve fibrozis-4 skoruna göre risk grupları arasında hepatosteatoz düzeyleri, inflamatuar ve metabolik parametreler arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda şubat 2021 ile nisan 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniklerinde tip 2 diyabetes mellitus ile takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 1349 tip 2 diyabetes mellitus hastası dahil edildi. Hastalardan hepatobiliyer ultrasonografi istenme oranı %37,1 (n=501) olarak tespit edildi. Ultrasonografi istenen 501 hastanın %9,8'inde (n=49) hepatosteatoz gözlenmezken, %27,3'ünde (n=137) grade 1, %44,1'inde (n=221) grade 2 ve %18,8'inde (n=94) ise grade 3 hepatosteatoz saptandı. Ultrasonografi yapılan hastalar fibrozis-4 skoruna göre risk gruplarına ayrılıp değerlendirildiğinde; 101 hastanın yüksek riskli (FIB-4≥1,3) olduğu bulundu. Hastalarda yüksek riskli fibrozisi belirlemedeki en değerli parametrenin artan diyabet süresi olduğu görüldü.

Sonuç: Sonuçlarımız tip 2 diyabetes mellitus hastalarının non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı açısından yetersiz ve geç tarandığını düşündürmektedir. Hastaların diyabetes mellitus tanısıyla birlikte non-alkolik karaciğer hastalığı açısından taranması ve yüksek risk grubunda olan hastaların non-alkolik steatohepatit, hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonlar açısından ileri tetkik açısından değerlendirilmesi ve sevk zincirinin başlatılması erken tanı ve tedavi açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, diyabet süresi, fibrozis-4 skoru, hepatik fibrozis, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

THE RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC AND INFLAMMATORY PARAMETERS AND FIBROSIS-4 SCORE IN THE DIABETIC PATIENT POPULATION WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

ABSTRACT

Aim: Non-alcoholic fatty liver disease is characterized by abnormal accumulation of fat in the liver that is not associated with alcohol use. It is one of the most common causes of chronic liver disease in Europe and in our country in the adult population. Insulin resistance is the main responsible mechanism underlying non-alcoholic fatty liver disease and related diseases such as type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, hypertension, obesity, dyslipidemia and hyperuricemia. The incidence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus is increasing. In this study, it is aimed to calculate the frequency of screening for non-alcoholic fatty liver disease in the type 2 diabetes mellitus patient population and to show the relationship between hepatosteatosis levels, inflammatory and metabolic parameters between risk groups according to fibrosis-4 score.

Materials and Methods: In our study, the files of patients who were followed up with type 2 diabetes mellitus in the internal medicine outpatient clinics of Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital between February 2021 and April 2021 were evaluated retrospectively.

Results: 1349 type 2 diabetes mellitus patients were included in the study. The rate of requesting hepatobiliary ultrasonography from the patients was 37.1% (n=501). While hepatosteatosis was not observed in 9.8% (n=49) of the 501 patients who were requested for ultrasonography, grade 1 was detected in 27.3% (n=137), grade 2 in 44.1% (n=221) and grade 3 hepatosteatosis in 18.8% (n=94). When patients who have undergone ultrasonography were divided into risk groups according to fibrosis-4 score and evaluated; 101 patients were found to be at high risk (FIB-4≥1.3). It was seen that the most valuable parameter in determining high-risk fibrosis in patients was the duration of increased diabetes.

Conclusion: Our results suggest that patients with type 2 diabetes mellitus are screened poorly and late for non-alcoholic fatty liver disease. Screening of patients for non-alcoholic liver disease with the diagnosis of diabetes mellitus and evaluation of patients in the high-risk group for complications such as non-alcoholic steatohepatitis, hepatocellular carcinoma in terms of further examination and initiation of the referral chain are important for early diagnosis and treatment.

Keywords: Diabetes mellitus, duration of diabetes, fibrosis-4 score, hepatic fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde önemli bir toplum sağlığı sorunu olan tip 2 diyabetes mellitus (T2DM); hiperglisemi, insülin direnci (İD) ve insülin sekresyonunda bozulma ile seyreden, sıklığı gün geçtikçe artan yaygın metabolik bir hastalıktır (1). T2DM yaşam boyu izlem ve tedavi gerektiren, akut ve kronik komplikasyonlarıyla hastaların yaşam kalitesini azaltan, aynı zamanda topluma büyük bir ekonomik yükü beraberinde getiren kronik bir sağlık sorunudur.

Tip 2 diyabetes mellitus, metabolik sendrom (MetS), hipertansiyon (HT), obezite, dislipidemi/hiperlipidemi ve hiperürisemi non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile ilişki hastalıklar arasında sayılmaktadır (2, 3). NAYKH; alkol kullanımı ile ilişkili olmayan karaciğerde anormal derecede yağ birikimiyle seyreden bir hastalıktır. Avrupa ve ülkemizdeki erişkinlerde kronik karaciğer hastalığının en sık nedenleri arasında gösterilmektedir. Prevelansının dünya genelinde ortalama %25 olduğu, önümüzdeki yıllarda giderek artacağı ve 2030 yılında batı toplumlarında karaciğer naklinin en sık nedeni olacağı tahmin edilmektedir (4, 5). NAYKH ve ilişkili hastalıkların altında yatan esas sorumlu mekanizma insülin direncidir (5). T2DM hastalarında NAYKH giderek daha yaygın bir şekilde görülmektedir. NAYKH ve T2DM arasındaki ilişki karmaşıktır ve bu iki hastalık birbirini negatif olarak etkilemektedir. Ciddi komplikasyonlarına ve toplumda yüksek prevelansta görülmesine rağmen NAYKH klinik pratikte sıklıkla gözden kaçmaktadır (6). NAYKH ve T2DM birlikteliği artmış toplam ölüm riski ile korele olarak saptanmıştır (7). NAYKH kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (8). Aynı zamanda T2DM hastalarında NAYKH görülmesi MetS, klasik risk faktörleri ve karaciğer enzimlerinden bağımsız bir şekilde kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (9).

Türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması (TURDEP) 1998 (TURDEP I) ve 2010 (TURDEP II) çalışmalarının sonuçlarına göre, 12 yıl içerisinde ülkemizde diyabetes mellitus (DM) sıklığı %7.2'den %16.5'e, obezite sıklığı ise %22'den %36'ya çıkmıştır. Ülkemiz

%32 obezite oranı ile Avrupa'daki en yüksek obezite oranına sahiptir. Bu sonuçlar ışığında NAYKH prevelansının %30'dan fazla olduğu düşünülmektedir (10-12).

Tam kan sayımı; basit, ucuz fakat birçok hastalık açısından önemli takip parametreleri içerir. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) sistemik inflamatuar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz ve kolay hesaplanabilir indekslerdir. Özellikle oksidatif stresin etkin olduğu inflamatuar, kardiyovasküler hastalıklarda ve kanserde kullanılmaktadır (13). Ortalama trombosit volümü (MPV), trombosit fonksiyon ve aktivitesinin göstergesi olan bir parametredir. İmmunolojik ve inflamatuar olaylarda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (14). İnflamasyon sürecinde tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ve interlökin-1 (IL1) kritik bir rol oynar. IL-1 ve TNF-α'nın etkilerinden biri periferik kandaki olgunlaşmamış lökosit sayısındaki artıştır. Periferik kanda bulunan immatür granülositler (IG) kemik iliğinin artmış aktivitesi hakkında önemli bilgiler verir (15). Bu nedenle, IG'nin değerlendirilmesi oksidatif ve inflamatuar süreç hakkında bilgi verebilir.

Klinik uygulamalarda retinopati, nöropati, nefropati görece iyi bilinen diyabetin kronik komplikasyonları olmasına karşın, NAYKH sıklıkla göz ardı edilmektedir. NAYKH'de inflamasyon zemininde artan kardiyovasküler mortalite, retinopati, nefropati, nöropati sıklığı düşünüldüğünde NAYKH diyabetik hastalarda bir kavşak komplikasyon gibi rol oynamaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda diyabetik hastaların hepatosteatoz açısından taranma sıklığının saptanması, NAYKH sıklığının saptanmasının ardından fibrozis-4 skoru (FIB-4) ile risk gruplarına göre ayırılıp metabolik ve inflamatuar parametreler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

Tip 2 diyabetes mellitus; İD ve insülin yetersizliği sonucunda oluşan kronik metabolik bir hastalıktır. İD ve insülin yetersiz salınımı nedeniyle insülinin hedef dokulardaki etkilerinde azalma ve bunun sonucunda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmalar meydana gelir (16).

Tip 2 diyabetes mellitus tüm DM hastalarının %90-95'ini oluşturur. Yaş, obezite ve fiziksel inaktiviteyle birlikte görülme sıklığı artar. HT, hiperlipidemi veya daha öncesinde gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olan hastalarda T2DM daha sık görülmektedir. T2DM, tip 1 diyabetes mellitusa göre daha güçlü genetik predispozisyonla ilişkilidir. Günümüzde genetik özellikleri net olarak tanımlanmamıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda obezite saptanmıştır. Obezite saptanmayan hastaların bir kısmında yağ dağılım bozukluğuna bağlı olarak abdominal bölgede yağ birikimi (santral obezite, abdominal obezite) görülmüştür (16).

Hipergliseminin ilerleyen süreçle birlikte gelişmesinden dolayı hastalar uzun yıllar boyunca tanısız kalabilir. Hastalar DM'nin klasik semptomları olan poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı gibi semptomlarla sağlık kuruluşlarına başvurabilecekleri gibi asemptomatik de olabilirler. Ketoasidoza meyilli olmamakla birlikte vücuda stres yaratan ciddi enfeksiyon, miyokard enfarktüsü gibi durumlarda ketoasidoz gelişebilir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar sıklıkla izlenmektedir (16).

2.1.1.Diyabetes Mellitus Tanısı

Diyabetes mellitus tanısı asağıdaki 4 kriterden birisi ile konulabilir (16):

1. En az 8 saat açlık sonrası plazma glukozunun iki kez ≥126 mg/dl ölçülmesi

2. DM semptomları (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) ve beraberinde herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun ≥200 mg/dl bulunması

3. 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinin (OGTT) ikinci saat plazma glukoz değerinin ≥200 mg/dl bulunması

4. Glikozile hemoglobin ≥ %6.5 olması

2.1.2.Tip 2 Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi

İnsulin direnci, yetersiz insülin salınımı ve inkretin hormonların yetersizliği T2DM patogenezinde başlıca rol oynamaktadır. Postreseptör düzeyde reseptör defektine bağlı olarak hücrelerin insülin kullanımında ortaya çıkan bozukluklar nedeniyle glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamamaktadır. Hastada hiperglisemi mevcutken hücre içerisinde hipoglisemi vardır. Özellikle kas ve yağ dokusunda olmak üzere periferik dokularda yetersiz insülin etkisine bağlı olarak glukoz tutulumu azalmıştır. Hastalarda kan glukoz düzeylerine pankreas tarafından yeterli insülin salınımı gerçekleşmez. Karaciğerde glukoz dönüşümü hızlanmıştır. Glukoz üretimindeki artıştan insülin sekresyon defekti ve kontr-insuliner hormonlar (büyüme hormonu, adrenalin, kortizol) sorumludur. İnkretinler gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salınır. Beslenme sonrasında insülin sekresyonunu stimüle eder ve insülin salınımının yaklaşık olarak %60'ından sorumludur (17).

2.2.Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı aşırı hepatik yağ birikimi ile karakterizedir ve İD ile ilişkilidir. Hepatositlerde %5'in üzerinde histolojik olarak steatoz varlığı olarak tanımlanır. Aynı zamanda radyolojik olarak da gösterilebilir. NAYKH birbirinden farklı prognozları olan iki farklı patolojik durumu içerir: Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve fibrozis, siroz, hepatosellüler karsinom (HSK) gibi geniş spektrumda hastalıkları içeren non-alkolik steatohepatit (NASH) (3).

Non-alkolik yağlı karaciğer; hepatositlerde balonlaşma ve zedelenme izlenmeden >%5 yağlanma olmasıyla tanımlanır. Hafif inflamasyon eşlik edebilmekle birlikte hepatosellüler hasar veya fibrozis yoktur. NASH ise hepatositlerde >%5 yağlanmayla birlikte balonlaşma dejenerasyonu, megamitokondriler gibi nekroinflamatuar değişiklikler, inflamasyon ve fibrozis olmasıyla tanımlanır. Sürecin sonunda siroz gelişebilmekte ve siroz zemininde HSK ortaya çıkabilmektedir (2).

Yeni bir tanımlama olarak 2020 yılında 22 ülkeden bir grup uzmanın görüş birliği ile NAYKH adının "Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı"

(MAFLD) olarak değiştirilmesi önerilmiştir. Yeni tanımlamanın hastanın patogenezini ve metabolik süreci daha iyi tarif ettiği düşünülmektedir (18, 19).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı bir dışlama tanısıdır. NAYKH tanısının geçerli olabilmesi için sekonder nedenler dışlanmalı ve erkeklerde <30 g/gün, kadınlarda <20 g/gün alkol alma koşulu aranmalıdır. Belirtilen limitlerin üzerinde alkol tüketimi alkolik karaciğer hastalığını düşündürür. Alkol ve karaciğer hasarı arasındaki ilişki alkollü içeceğin türü, içme şekli, süresi, maruz kalma, bireysel/genetik duyarlılık gibi faktörlere bağlıdır. Belirtilen sınırıların altında orta düzeyde alkol tüketen hastalarda metabolik risk faktörlerinin bulunması durumunda NAYKH'ye yatkın olabilecekleri unutulmamalıdır (3). Bu hasta gruplarında dikkat çekici bir şekilde, metabolik risk faktörlerinin steatoz oluşumu üzerindeki genel etkisi, alkolden daha yüksek görünmektedir (20). NAYKH Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer transplantasyonunun en sık ikinci nedenidir (21). NASH kesin tanısı karaciğer biyopsisiyle konulmaktadır (3).

2.2.1.Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Prevalansı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı batı ülkelerinde en sık görülen karaciğer hastalığıdır ve yetişkinlerin %17-46'sını etkiler (22). Orta Doğu (%31) ve Güney Amerika'da (%30,4) en yüksek prevelanslar görülmekle birlikte; en az olarak ise Afrika'da (%13,4) izlenmektedir (4). Ülkemizde prevelansla ilgili sağlıklı veriler bulunmamasına rağmen %20 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir (23). İleri hastalık riskini artıran Mets ve bileşenlerinin prevalansı ile paralellik gösterir. Obezite, İD, MetS, T2DM, hiperlipidemi ve HT NAYKH ile sıklıkla birlikte görülebilen metabolik bozukluklardır (3). NAYKH ayrıca normal kilolu kişilerin %7'sinde mevcuttur (24). NAYKH prevelansı yaşla birlikte artmaktadır (22).

2.2.2.Kimler Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İçin Taranmalıdır?

Genel popülasyonun NAYKH açısından taranması önerilmez. Metabolik risk faktörleri varlığında ve İD durumunda birey araştırılmalıdır. En önemli risk faktörleri T2DM, MetS, obezite ve HT'dir. Bu grup hastaların NAYKH açısından değerlendirilmesi, gelişebilecek kardiyovasküler hastalık, siroz, HSK ve diğer komplikasyonların önlenmesine yardımcı olacaktır (3).

2.2.3. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi

Klinik, epidemiyolojik ve biyokimyasal veriler, NAYKH'nin metabolik sendromun hepatik manifestasyonu olduğu kavramını güçlü bir şekilde desteklemektedir. İD; obezite, DM, HT ve dislipidemi ile NAYKH'nin steatohepatit, fibrozis, siroz ve HSK'ye ilerlemesini birbirine bağlayan ortak faktördür (25). Kilo alımı ve MetS varlığı (santral obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve HT) NAYKH gelişimi için en güçlü risk faktörleri olmaya devam etmektedir (26, 27). Yapılan çok sayıda çalışmada DM ve İD varlığında NASH'nin daha yaygın olduğu ve daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir. DM, NAYKH gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür (28-30). İD ve özellikle belirgin insülin eksikliğinde veya zayıf glisemik kontrol durumunda, adipositlerden salınan ve diyetle alınan serbest yağ asitlerinin karaciğere alımında artış meydana gelmektedir (31, 32). Ek olarak, fruktoz gibi karbonhidratların aşırı alımı, hepatositlerin trigliserit havuzunun artışına katkıda bulunmaktadır (32, 33). Bu enerji substratlarının miktarı karaciğerin çalışma kapasitesini aştığında trigliserit havuzu daha da büyümektedir. Artan serbest yağ asitlerinin metabolitleri endoplazmik retikulum stresi, apopitoz, inflamasyon, nekroz ve balonlaşma dejenerasyonu, Mallory-Denk cisimciği gibi dismorfik değişikliklere yol açarak hepatosellüler hasara neden olur (34).

2.2.4. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Doğal Seyri

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında; karaciğer hastalığı ve eşlik eden ek metabolik hastalıklar nedeniyle topluma göre daha düşük bir sağkalım ve daha yüksek bir mortalite izlenmektedir. En sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olup ikinci sırada ise karaciğer dışı kanserler gelmektedir (35-39). Karaciğer nedenli ölümler ise 3. sıradadır. Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre karaciğer hastalığı nedenli ölümler toplumda 12'nci sırada yer alırken NAYKH'ye sahip bireylerde 3'üncü sırada görülmektedir (39).

2.2.5. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanı Yöntemleri

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında tanısal testler biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik olarak ayrılabilir. Fibrozis riskinin belirlenmesi açısından NASH ve NAYK ayrımı önemlidir. Karaciğer biyopsisi fibrozis evresini belirlemek açısından altın standarttır. Ancak invaziv bir girişim olması ve işleme bağlı komplikasyonlar nedeniyle seçili olgularda kullanılmaktadır (40).

2.2.5.a. Biyokimyasal testler:

Günümüzde NASH tanısı koymak için ispatlanmış bir biyokimyasal test henüz bulunmamaktadır. Ancak serum sitokeratin-18 fragmanları (M30, M65) NASH tanısında faydalı olabilir. Hepatosit apopitozunu göstermek için M30, hücre ölümünü göstermek için M65 fragmanları düzeyi kullanılır (41-43). Aktive plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in (PAI1) NAYK ve NASH ayırıcı tanısında kullanılabileceği ileri sürülmektedir (44). Non-invaziv testler (NİT), rutin pratikte hastalardan sıklıkla istenen biyokimyasal verilerden yararlanılarak hesaplanabilir. Karaciğer biyopsisine oranla komplikasyon riski azdır ve basitçe uygulanabilir. NİT'in ileri evre fibrozisin ekarte edilmesinde yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir (45, 46).

Fibrozis-4 skoru klinik pratikte kolaylıkla kullanılabilecek bir NİT'tir. İleri evre fibrozisin ekarte edilmesinde yüksek doğruluğa sahiptir. Negatif prediktif değeri %95'in üzerindedir (45). Düşük test skoru (FIB-4 skoru <1.3) olan hastalarda ileri fibrozise rastlanma oranı oldukça azdır. Bu nedenlerden dolayı NAYKH hastalarında ileri derece fibrozisi olmayan hastaları saptamak amacıyla kolaylıkla kullanılabilir. Yüksek risk skorlu hastaların (FIB-4 >1.3) ileri test yöntemleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir (40).

Fibrozis-4 skoru: yaş x AST [U/L])/(Platelet [10^9 /L] x(ALT [U/L])$^{1/2}$)

NAYKH hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlar Tablo 1'de özetlenmiştir (47).

Tablo 1 Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı hastalarında fibrozis riskini saptamada kullanılan skorlar

Test	Gerekli Parametreler	AUROC
APRI (AST/Platelet oran indeksi)	AST, trombosit sayısı	0.77
BARD	VKİ, AST, ALT, DM	0.76
FIB-4 (Fibrozis 4)	Yaş, AST, ALT, trombosit	0.84
NFS (NAFLD fibrozis skoru)	Yaş, VKİ, DM, AST, ALT, albümin, trombosit	0.84

AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin Aminotransferaz), VKİ (Vücut Kitle İndeksi)

2.2.5.b. Görüntüleme:

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında görüntüleme yöntemi olarak hepatobiliyer ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Kolaylıkla erişilebilmesi ve iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle USG sıklıkla ilk sırada tercih edilmektedir. USG'de NAYKH, böbrek veya dalak ile karşılaştırıldığında karaciğer parankim ekojenitesinde diffüz artış olarak tanımlanır. USG ile NAYKH derecelendirilmesi aşağıdaki şekildedir.

Grade 1: Hafif diffüz ekojenite artışı,

Grade 2: Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması

Grade 3: İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posterior kısmının görülememesi (48)

Ultrasonografinin operatör bağımlı olması, obez hastalarda kullanımının zor olması ve %30 altındaki histolojik yağlanmada duyarlılığının düşük olması kısıtlılıkları olarak gösterilebilir. USG'yi karaciğer biyopsisiyle karşılaştıran çalışmalarda, USG'nin duyarlılığı %55-100 ve özgüllüğü %26-100 gibi çok geniş bir aralıkta bulunmuştur. Histolojik steatozun ≥%20-30 saptanmasında USG'nin ortalama duyarlılığı %85 ve ortalama özgüllüğü %94 olarak bulunmuştur (49).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına eşlik eden fibrozisin değerlendirilmesinde son dönemde USG elastografi yöntemlerinden point shear-wave elastography ve 2 boyutlu shear-wave elastography kullanılmaktadır. NAYKH'de F2 ve F3 fibrozis tanısında başarılı olduğu saptanmıştır (50-52).

Fibroscan [Vibration-controlled transient elastography (VCTE)] fibrozis evresini tahmin etmede kullanılan USG tabanlı bir tekniktir. 3 cm^3'lük karaciğer hacminde karaciğer sertliğini ölçer. Karaciğer biyopsisine oranla daha geniş bir alanın değerlendirilmesi nedeniyle karaciğer parankimindeki patolojiyi daha iyi yansıttığı düşünülmektedir (47).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışma Şubat 2021 ile Nisan 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniklerinde gerçekleştirildi. Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerinde T2DM ile takip edilen hastalarda hepatobiliyer USG istenme oranı, USG sonuçlarıyla laboratuvar parametreleri ve FIB-4 skoru arasındaki ilişki poliklinik takip dosyaları üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamıza 18 yaşından büyük, 3 ay aralıkla en az 2 defa poliklinik kontrolüne gelmiş olan 1349 adet T2DM hastası dahil edildi. Gebeler, 18 yaş altındaki hastalar, inflamatuar hastalığı olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar, hemogram parametrelerini etkileyecek ilaç kullanımı, hematolojik veya onkolojik malignitesi olan hastalar araştırma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, diyabet süresi) kaydedildi. Hastane sisteminden hepatobiliyer USG istenen hastaların açlık kan şekeri, ALT, AST, GGT, ürik asit, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, c-reaktif protein, HbA1c, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, MPV, IG, sedimentasyon değerleri kaydedildi. VKİ, FIB-4, NLO ve PLO değerleri hesaplandı. Çalışmamızın primer sonlanım noktası hedef hasta sayısına ulaşmak olarak belirlendi.

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun olarak gerçekleştirilmiş olup Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih:01/04/2021 Karar No:4/23).

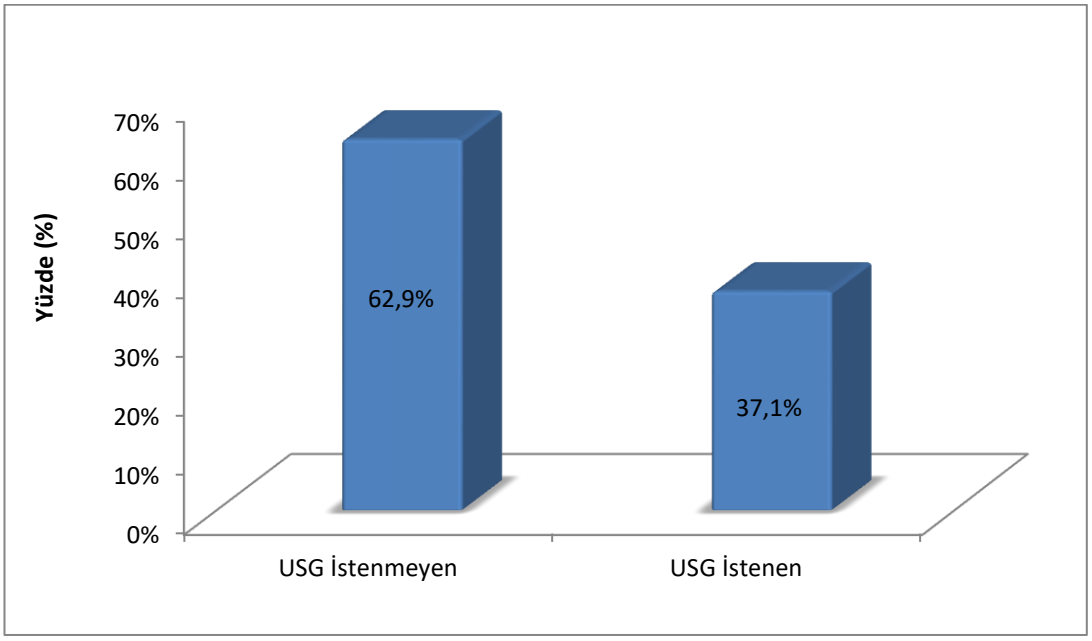
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-kare test ile incelendi. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve dağılmayanlar medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile ifade edildi. Hastalar düşük (FIB-4<1,3; n=400) ve yüksek (FIB-4≥1,3; n=101) riskli fibrozis olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test ve Independent t-test kullanıldı. FIB-4

skoru ile diğer değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon test ile değerlendirildi. Yüksek risk fibozisin öngörülmesinde hastaları diyabet süresi ve laboratuvar parametrelerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı ve analiz sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunuldu. Parametrelerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplandı. Yüksek risk fibrozis ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı ve tek değişkenli analizlerde p<0,2 çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunuldu. Veriler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile analiz edildi. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

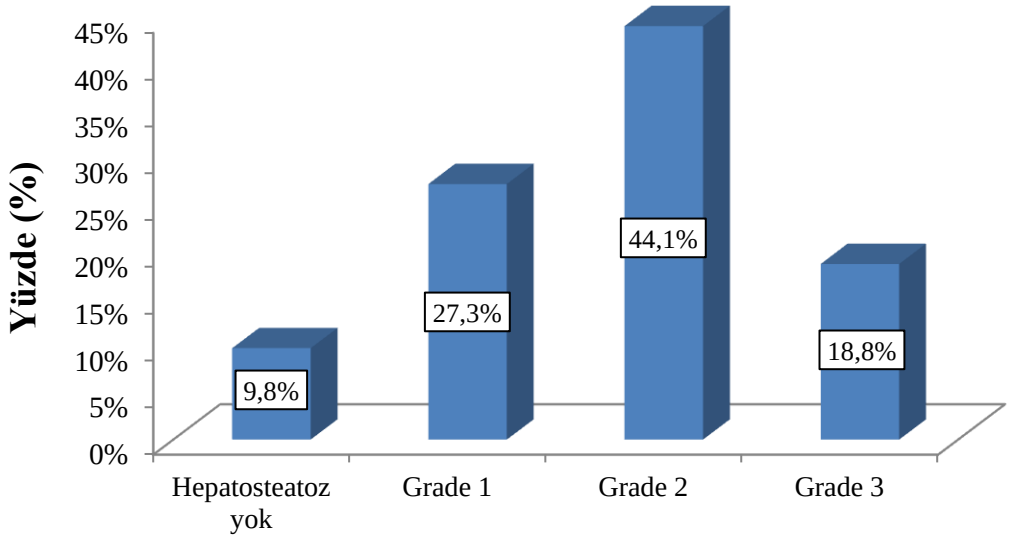
4. BULGULAR

Tüm T2DM hastalarında (n=1349) hepatobiliyer USG istenme oranı %37,1 (n=501) olarak belirlendi. Şekil 1'de hastaların hepatobiliyer USG istenme durumuna göre dağılımı gösterilmiştir.



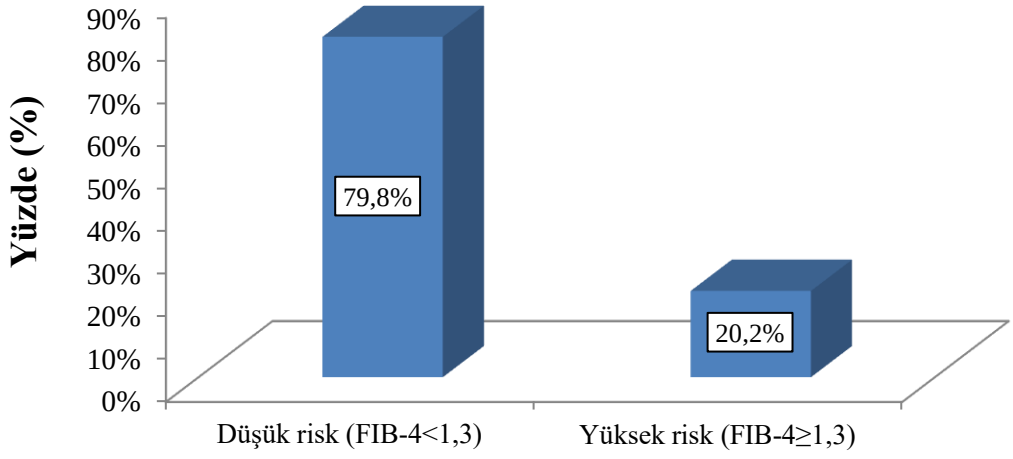
Şekil 1 Tüm tip 2 diyabetes mellitus hastalarından hepatobiliyer ultrasonografi istenme yüzdesi

USG istenen 501 hastanın %9,8'inde (n=49) hepatosteatoz gözlenmezken, %27,3'ünde (n=137) grade 1, %44,1'inde (n=221) grade 2 ve %18,8'inde (n=94) grade 3 hepatosteatoz saptandı. USG istenen hastaların hepatosteatoz evrelerine göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2 Hepatobiliyer ultrasonografi istenen hastalarda hepatosteatoz yüzdesi

Hastalar düşük risk (FIB-4<1,3; n=400) ve yüksek risk (FIB-4≥1,3; n=101) olacak şekilde iki gruba ayrıldığında; hastaların %79,8'i düşük riskli, %20,2'si yüksek riskli gruptaydı (Şekil 3).



Şekil 3 Hastaların fibrozis-4 skoru risk gruplarına göre dağılımı

Ultrasonografi istenen hastaların yaş ortalaması 57,39±10,47 yıl ve %64,5'i kadındı. Medyan DM süresi 9 (IQR: 5-14) yıldı. Hastaların medyan açlık kan şekeri (AKŞ) değeri 136 (IQR: 109-178), ALT değeri 22 (IQR: 16-33), AST değeri 20 (IQR: 16-28), gama-glutamil transferaz (GGT) değeri 25 (IQR: 18-38) ve ürik asit değeri 5,4 (IQR: 4,4-6,5) bulundu. Hastaların medyan total kolesterol değerinin 210 (IQR: 180-245), HDL-K değerinin 51 (IQR: 44-60), LDL-K değerinin 122 (IQR: 98-153) ve trigliserit değerinin 163 (IQR: 115-228) olduğu belirlendi. Hastaların medyan c-reaktif protein (CRP), HbA1c, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit, ortalama platelet volümü (MPV), IG ve sedimentasyon değerleri sırasıyla; 3,7 (IQR: 1,8-6,8), 7,1 (IQR: 6,5-8,5), 4,53 (IQR: 3,58-5,64), 2,56 (IQR: 2,05-3,1), 280 10^9 (IQR: 234-331), 10,5 (IQR: 10-11,1), 0,03 (IQR: 0,02-0,04) ve 12 (IQR: 7-19) hesaplandı. NLO için medyan değer: 1,74 (IQR: 1,35-2,3), platelet lenfosit oranı (PLO) için medyan değer: 108,02 (IQR: 88,05-137,82) ve FIB-4 skoru için medyan değer: 0,91 (IQR: 0,68-1,2) olarak bulundu.

Hastalar düşük (FIB-4<1,3; n=400) ve yüksek (FIB-4≥1,3; n=101) riskli fibrozis olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yüksek riskli grubun yaş ortalaması 64,98±10,46 yıl ve düşük riskli grubun 55,47±9,57 yıldı. Yüksek riskli hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). İki grubun cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak benzerdi (p=0,155). Yüksek riskli grupta medyan DM süresinin (11 [IQR: 7-15]) düşük riskli gruba göre (8 [IQR: 5-14]) anlamlı daha yüksek olduğu gözlendi (p=0,009). Düşük ve yüksek riskli hastaların VKİ açısından arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,568). Düşük ve yüksek riskli hastaların hepatosteatoz düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,146). Yüksek riskli hastaların medyan AST değeri 25 (IQR: 19-38) ve düşük riskli hastaların 19 (IQR: 16-26) olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,001). Ürik asit değerleri yüksek riskli grupta anlamlı düzeyde daha yüksekti (6 [IQR: 4,7-7,1] ve 5,3 [IQR: 4,3-6,3]; p=0,002). Yüksek riskli hastalarda medyan nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri sırasıyla; 3,85 (IQR: 3,17-5,3), 2,2 (IQR: 1,7-2,7) ve 212 10^9 (IQR: 180-245) bulunurken düşük riskli hastalarda medyan nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri sırasıyla; 4,7 (IQR: 3,8-5,7), 2,7 (IQR: 2,16-3,16) ve 296 (IQR: 254-343) olarak hesaplandı. Fibrozis açısından yüksek riskli hastaların nötrofil, lenfosit ve trombosit değerleri anlamlı daha düşük izlendi (p<0,001). MPV değerleri

yüksek riskli hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek belirlendi (10,8 [IQR: 10,2-11,3] ve 10,5 [IQR: 10-11]; p=0,004). Yüksek riskli gruptaki hastaların sedim değerlerinin daha yüksek olduğu, fakat bu farkın anlamlı olmadığı görüldü (p=0,053). İki grubun NLO değerleri açısından anlamlı fark gözlenmezken (p=0,393), yüksek risk grubunda PLO değerlerinin anlamlı daha düşük olduğu saptandı (96,02 [IQR: 71,85-127,73] ve 111,35 [IQR: 91,45-139,13]; p<0,001). Yüksek riskli hastaların medyan FIB-4 skoru 1,6 (IQR: 1,42-1,98) ve düşük riskli hastaların 0,82 (IQR: 0,63-1) olarak bulundu (p<0,001). Tablo 2'de düşük ve yüksek riskli hastaların demografik ve klinik özelliklerine ilişkin bilgiler verilmiştir.

Tablo 2 Hasta Özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n=501)	Düşük (FIB-4<1,3) (n=400)	Yüksek (FIB-4≥1,3) (n=101)	p
Yaş (yıl), ort±SS	57,39±10,47	55,47±9,57	64,98±10,46	**<0,001**
Cinsiyet, n(%)				
Kadın	323(64,5)	264(66)	59(58,4)	0,155
Erkek	178(35,5)	136(34)	42(41,6)	
DM süresi (yıl) , medyan (IQR)	9(5-14)	8(5-14)	11(7-15)	**0,009**
VKİ (kg/m^2)	29,9(19,6-41,4)	29,7(20,2-41,4)	30,2(19,6-40,9)	0,568
Hepatosteatoz düzeyi, n (%)				
Steatoz yok	49(9,8)	37(9,3)	12(11,9)	0,146
Grade 1	137(27,3)	112(28)	25(24,8)	
Grade 2	221(44,1)	183(45,8)	38(37,6)	
Grade 3	94(18,8)	68(17)	26(25,7)	
Laboratuvar bulguları				
AKŞ, medyan (IQR)	136(109-178)	134(107-178)	140(118-178)	0,274
ALT, medyan (IQR)	22(16-33)	22(16-32,5)	24(15-37)	0,432
AST, medyan (IQR)	20(16-28)	19(16-26)	25(19-38)	**<0,001**
GGT, medyan (IQR)	25(18-38)	25(18-36)	28(20-39)	0,125

Ürik Asit, medyan (IQR)	5,4(4,4-6,5)	5,3(4,3-6,3)	6(4,7-7,1)	**0,002**
Total kolesterol, medyan (IQR)	210(180-245)	212(180-246,5)	206(180-227)	0,251
HDL, medyan (IQR)	51(44-60)	51(44-60)	51(43-62)	0,665
LDL, medyan (IQR)	122(98-153)	125(97,5-154,5)	117(102-144)	0,523
Trigliserid, medyan (IQR)	163(115-228)	167(117-229,5)	148(112-220)	0,218
CRP, medyan (IQR)	3,7(1,8-6,8)	3,95(2-6,7)	3,5(1,7-7,1)	0,445
HbA1c, medyan (IQR)	7,1(6,5-8,5)	7(6,5-8,4)	7,5(6,6-8,5)	0,161
Nötrofil, medyan (IQR)	4,53(3,58-5,64)	4,7(3,8-5,7)	3,85(3,17-5,3)	**<0,001**
Lenfosit, medyan (IQR)	2,56(2,05-3,1)	2,7(2,16-3,16)	2,2(1,7-2,7)	**<0,001**
Trombosit, medyan (IQR)	280(234-331)	296(254-343)	212(180-245)	**<0,001**
MPV, medyan (IQR)	10,5(10-11,1)	10,5(10-11)	10,8(10,2-11,3)	**0,004**
IG, medyan (IQR)	0,03(0,02-0,04)	0,03(0,02-0,04)	0,03(0,02-0,04)	0,104
Sedimentasyon, medyan (IQR)	12(7-19)	12(7-18)	15(8-21)	0,053
NLO, medyan (IQR)	1,74(1,35-2,3)	1,7(1,35-2,26)	1,85(1,35-2,38)	0,393
PLO, medyan (IQR)	108,02(88,05-137,82)	111,35(91,45-139,13)	96,02(71,85-127,73)	**<0,001**
FIB-4, medyan (IQR)	0,91(0,68-1,2)	0,82(0,63-1)	1,6(1,42-1,98)	**<0,001**

Independent t-test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test.

Hastaların FIB-4 skoru ile trombosit değerlerinin negatif yönde güçlü (r=-0,706; p<0,001) ve yaşlarının pozitif yönde orta düzeyde (r=0,474; p<0,001) ilişkili olduğu tespit edildi. FIB-4 skoru ile AST arasında zayıf (r=0,364; p<0,001), MPV (r=0,181; p<0,001), DM süresi (r=0,144; p=0,001) ve ürik asit (r=0,136; p=0,002) ile çok zayıf pozitif yönde bir korelasyon belirlendi. Hastaların FIB-4 skorları ile lenfosit (r=-0,289; p<0,001), PLO (r=-0,278; p<0,001) ve nötrofil (r=-0,225; p<0,001) arasında negatif yönde zayıf, IG (r=-0,175; p<0,001) ve trigliserit (r=-0,139; p=0,002) değerleri ile negatif yönde çok zayıf bir korelasyona rastlandı.

Hastaların FIB-4 skoru ile diğer parametrelerin korelasyon analizi sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3 Fibrozis-4 skoru ile diğer parametrelerin korelasyonu

Değişkenler	r	p
Yaş	0,474	**<0,001**
DM süresi	0,144	**0,001**
AKŞ	0,028	0,528
ALT	0,036	0,424
AST	0,364	**<0,001**
GGT	0,046	0,300
Ürik Asit	0,136	**0,002**
Total Kolesterol	-0,079	0,077
HDL	0,074	0,096
LDL	-0,049	0,277
Trigliserid	-0,139	**0,002**
CRP	-0,076	0,089
HbA1c	-0,004	0,924
Nötrofil	-0,225	**<0,001**
Lenfosit	-0,289	**<0,001**
Trombosit	-0,706	**<0,001**
MPV	0,181	**<0,001**
IG	-0,175	**<0,001**
Sedimentasyon	0,065	0,145
NLO	0,040	0,370
PLO	-0,278	**<0,001**

Spearman korelasyon test.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda yüksek fibrozis riskini bağımsız olarak etkileyen faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile Tablo 4'te değerlendirilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda p<0,2 çıkan faktörler çok değişkenli modele dahil edildi. Buna göre, artan diyabet süresi (OR: 1,056; %95 CI: 1,009-1,105; p=0,020), artan ürik asit (OR: 1,285; %95 CI: 1,081-1,529;

p=0,005), azalan nötrofil (OR: 0,729; %95 CI: 0,608-0,874; p=0,001), azalan lenfosit (OR: 0,505; %95 CI: 0,36-0,709; p<0,001) ve artan MPV değerlerinin (OR: 1,644; %95 CI: 1,254-2,155; p<0,001) yüksek risk fibrozis riskini arttırdığı tespit edildi.

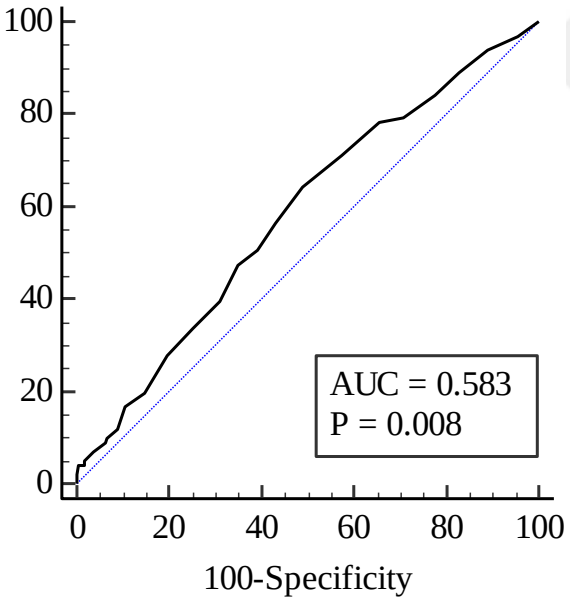
Tablo 4 Yüksek fibrozis riski ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi

Değişkenler	OR (%95 GA)	p
Erkek cinsiyet	1,41(0,834-2,381)	0,199
DM süresi (yıl)	1,056(1,009-1,105)	**0,020**
Hepatosteatoz düzeyi	0,953(0,696-1,306)	0,767
GGT	1,004(0,996-1,013)	0,338
Ürik Asit	1,285(1,081-1,529)	**0,005**
HbA1c	0,961(0,82-1,127)	0,626
Nötrofil	0,729(0,608-0,874)	0,001
Lenfosit	0,505(0,36-0,709)	**<0,001**
MPV	1,644(1,254-2,155)	**<0,001**
IG	0,121(0,001-14,714)	0,389
Sedimentasyon	1,018(0,99-1,046)	0,218

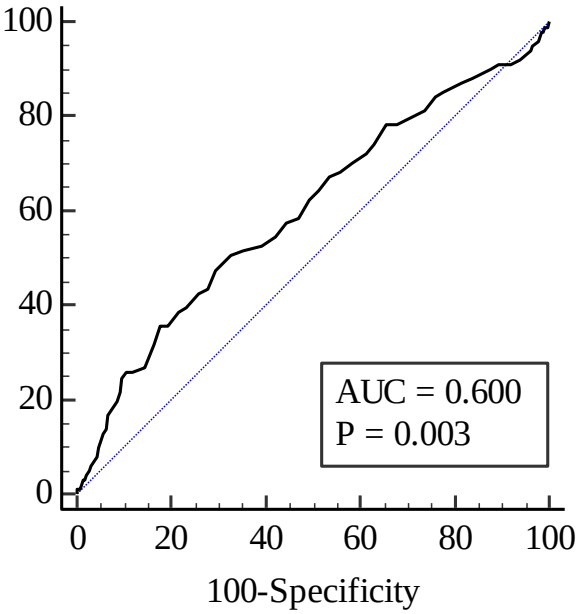
Hastalarda yüksek riskli fibrozisi belirlemede DM süresi ve laboratuvar parametreleri için yapılan ROC analizi sonucu Tablo 5'te verilmiştir. Diyabet süresi >8 kesim noktası için duyarlılık %64,36 ve seçicilik %51 hesaplandı (AUC=0,583 [95%GA: 0,539-0,643]; p=0,008; Şekil 4). Ürik asit (AUC=0,600 [95%GA: 0,556-0,643]; p=0,003; Şekil 5), nötrofil (AUC=0,629 [%95GA: 0,585-0,672]; p<0,001; Şekil 6), MPV (AUC=0,591 [%95GA: 0,547-0,635]; p=0,004; Şekil 7) ve lenfosit (AUC=0,664; [%95GA: 0,621-0,705]; p<0,001; Şekil 8) değişkenlerinin yüksek riskli fibrozisi ayırt edebildiği belirlendi. Youden indeks ile belirlenen ürik asit >5,9 kesim noktası için duyarlılık %50,5 ve seçicilik %67,25, nötrofil ≤3,88 için duyarlılık %53,47 ve seçicilik %72, MPV >10,5 için duyarlılık %59,41 ve seçicilik %56 ve Lenfosit ≤2,66 için duyarlılık %74,26 ve seçicilik %52,25 bulundu.

Tablo 5 Diyabetes mellitus süresi, ürik asit, nötrofil, lenfosit ve ortalama trombosit volümünün yüksek fibrozis riskini ayırt edici performansı

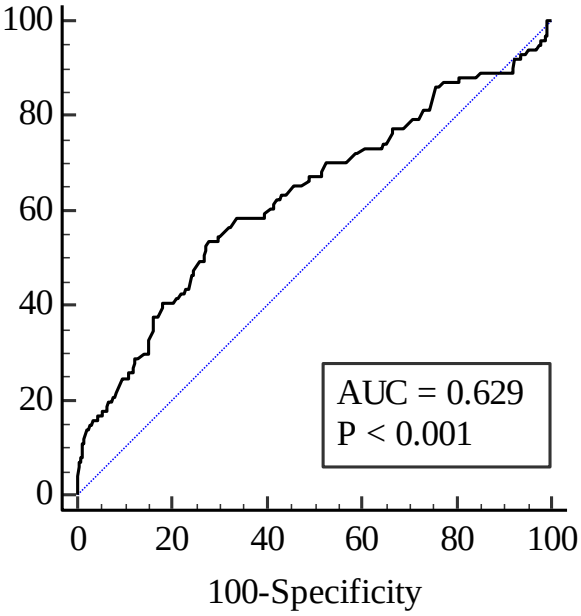
Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Eşik değeri	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
DM süresi	0,583(0,539-0,627)	**0,008**	>8	64,36	51
Ürik Asit	0,600(0,556-0,643)	**0,003**	>5,9	50,5	67,25
Nötrofil	0,629(0,585-0,672)	**<0,001**	≤3,88	53,47	72
MPV	0,591(0,547-0,635)	**0,004**	>10,5	59,41	56
Lenfosit	0,664(0,621-0,705)	**<0,001**	≤2,66	74,26	52,25



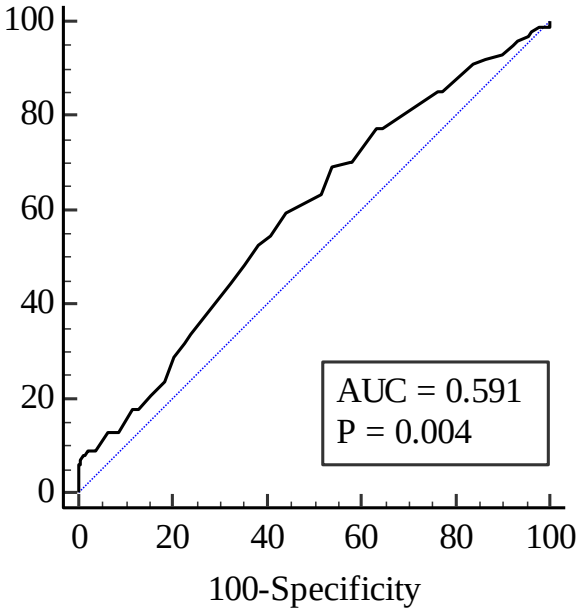
Şekil 4 Yüksek fibrozis riskini belirlemede diyabetes mellitus süresi için ROC eğrisi



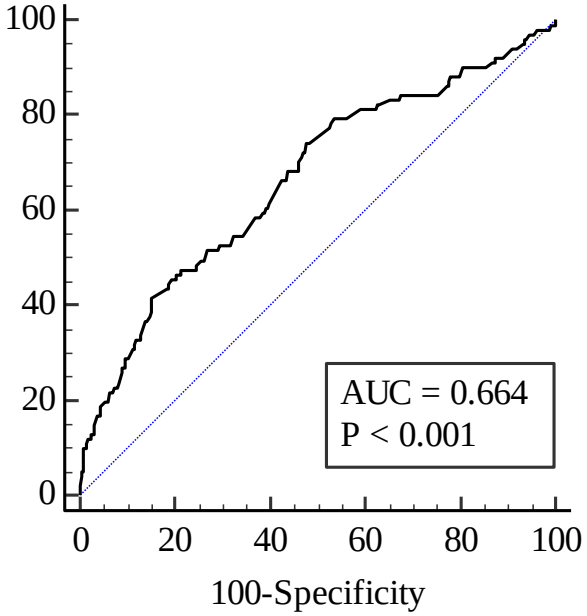
Şekil 5 Yüksek fibrozis riskini belirlemede ürik asit için ROC eğrisi



Şekil 6 Yüksek fibrozis riskini belirlemede nötrofil için ROC eğrisi

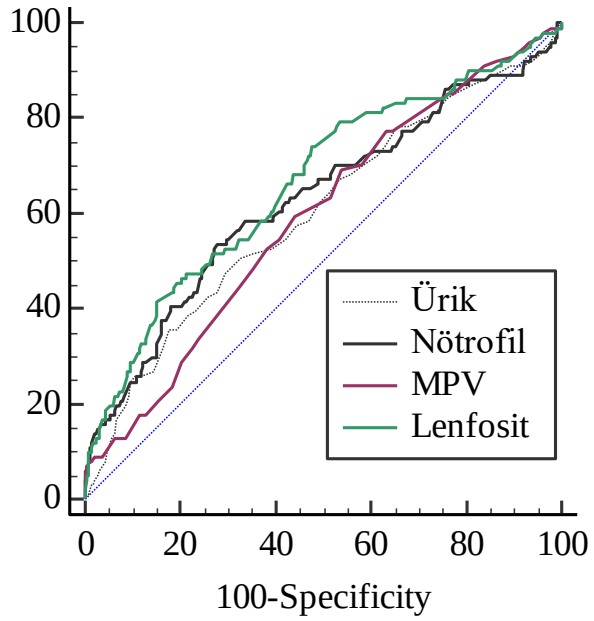


Şekil 7 Yüksek fibrozis riskini belirlemede ortalama trombosit volümü için ROC eğrisi



Şekil 8 Yüksek fibrozis riskini belirlemede lenfosit sayısı için ROC eğrisi

Yüksek riskli fibrozisi öngörmede ürik asit (AUC=0,583 [95%GA: 0,539-0,643]), nötrofil sayısı (AUC=0,629 [%95GA: 0,585-0,672]), MPV (AUC=0,591 [%95GA: 0,547-0,635]) ve lenfosit sayısı (AUC=0,664; [%95GA: 0,621-0,705]; p<0,001) ayırt edici performansları karşılaştırıldığında, parametrelerin AUC değerlerinin istatistiksel açıdan benzer olduğu görüldü (p>0,05; Şekil 9).



Şekil 9 Yüksek fibrozis riskini belirlemede ürik asit, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve ortalama trombosit volümünün ayırt edici performansları

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza 2021 yılının şubat, mart ve nisan ayında başvuran 1349 T2DM hastası alındı. T2DM hastalarında hepatobiliyer USG istenme oranı %37,1 (n=501) olarak saptandı. T2DM hastaları NAYKH açısından yüksek risklidir ve taranması önerilir. USG özellikle üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında NAYKH taranması açısından tercih edilen görüntüleme yöntemidir (3, 40). Çalışmamız literatürde T2DM hastalarına poliklinikten USG istenme yüzdesini gösteren ilk çalışmadır. Alam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T2DM hastalarında USG'de grade 1, grade 2 ve grade 3 yağlı karaciğer sıklığı sırasıyla %46.3, %51.2 ve %2.4 olarak saptanmıştır (53). Genel popülasyondan 3041 katılımcıyı içeren Rotterdam çalışmasında, USG ile tespit edilen steatoz derecesi, klinik olarak ilgili fibrozis varlığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olarak bulunmuştur (54). Çalışmamızda USG istenen 501 hastanın 49'unda (%9,8) hepatosteatoz gözlenmezken, 137'sinde (%27,3) grade 1, 221'inde (%44,1) grade 2 ve 94'ünde (%18,8) grade 3 hepatosteatoz saptandı. FIB-4 skorlarına göre değerlerlendirildiğinde ise düşük ve yüksek riskli hastaların hepatosteatoz dereceleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,146). Çalışmamızın diyabetik hasta popülasyonunda yapılması ve karaciğer yağlanması olmayan popülasyonun hasta sayısının düşük kalması istatistiksel anlamlılığı etkilemiş olabilir.

Leite ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T2DM hastalarında ultrasonografik olarak gösterilebilen NAYKH %69 olarak bulunmuştur (55). Prashanth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 204 T2DM hastasının 127'sinde ultrasonografik olarak NAYKH saptanmıştır (56). Morieri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2003-2018 yılları arasında diyabetoloji kliniğinde takip edilen, hepatobiliyer USG istenen hastaların (n=2179) %68.7'sinde (n=1478) ultrasonografik olarak hepatosteatoz saptanmıştır (57). Asya'da yapılan bir çalışmada diyabet kliniğinde takip edilen 929 hastanın %63.3'ünde USG ile hepatosteatoz saptanmıştır (58). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL), Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği (EASD), Avrupa Obezite Çalışmaları Birliği (EASO) kılavuzları diyabetik hastaların hepsinin NAYKH açısından USG ile taranmasını önermekte ve T2DM hastaları üzerine yapılan çalışmalarda USG ile kanıtlanmış yüksek NAYKH prevelansı gösterilmekte

iken çalışmamızda polikliniklere gelen hastaların sadece %37'sine USG ile tarama yapıldığı görülmüştür. USG istenen hasta grubunda ise NAYKH sıklığı %90.2 ile diğer çalışmalara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar T2DM hastalarının NAYKH açısından yeterince önemsenmediğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki NAYKH prevelansının yüksek olarak bulunmasının nedeni polikliniklerden NAYKH açısından hastaların taranma sıklığının az olması ve NAYKH açısından yüksek riskli hastalara USG istenmesi olabilir. Ülkemiz %32 obezite oranı ile Avrupa'daki en yüksek obezite oranına sahiptir (11). Aynı zamanda ülkemizdeki obezite sıklığındaki artış, T2DM hastalarında NAYKH prevelansındaki artışa katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmamızın COVID-19 pandemisi ikinci yılında yapılmış olması ve bu dönemde hastaların fiziksel aktivitelerinin azalması, poliklinik hizmetlerine erişimin azalması da NAYKH prevelansındaki artışa katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca hastalarımızın bilinen ortalama diyabet süresinin 9 yıl olması da NAYKH yüzdesinin yüksek olmasında etkili olduğunu düşündürmektedir.

Genel popülasyonun NAYKH açısından taranması önerilmemekle birlikte, metabolik risk faktörleri ve İD varlığında birey araştırılmalıdır. En önemli risk faktörü T2DM'dir (3). Çalışmamızda USG istenen hastalarda medyan T2DM süresi 9 yıl olarak saptanmıştır ve T2DM hastalarının tanı sonrasında NAYKH açısından taranmasında geç kalındığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda FİB-4 skoruna göre risk sınıflaması yapıldığında erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,155). Benzer bir şekilde yapılan çalışmalarda fibrozis derecesi ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (59, 60).

Yaşla birlikte NAYKH prevelansı artmaktadır (61-65). Frith ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada; biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH olan bireyler yaşlı (≥60), orta yaşlı (≥50 ile <60) ve daha genç (<50) hastalar olarak 3 gruba ayrılmıştır ve ileri yaştaki hastaların fibrozis düzeylerinin daha yüksek olduğu, sirotik hasta grubunun yaş ortalamasının anlamlı derecede yüksek olduğunu saptanmıştır (66). Yaşlanma ile birlikte T2DM, hepatik fibrozis, HSK gelişme olasılığı artmaktadır (67-69). Çalışmamızda FIB-4 skoruna göre yüksek riskli grubun yaş ortalaması 64,98±10,46 yıl ve düşük riskli grubun 55,47±9,57 yıldı. Yüksek riskli hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001). Yaşlı hasta gruplarında hastalık süresinin

uzun olması ve HT, dislipidemi, obezite gibi ek hastalıkların eşlik etmesi daha yüksek NAYKH prevelansına sahip olmalarını açıklayabilir.

Hepatoloji kliniklerine sevk edilecek hastaları FIB-4 skorlarına göre değerlendiren bir çalışmada ileri fibroz varlığını dışlamak için 1.3'lük bir FIB-4 eşiğinin kabul edilebilir olduğu bulunmuştur (70). Biyopsiyle kanıtlanmış 320 NAYKH hastasında yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında FIB-4 skoru, karaciğer ile ilgili olaylarının oluşumunu doğru bir şekilde öngörmüştür (71). Biyopsi kanıtlanmış NAYKH olan 360 hastada 6.4 yıllık medyan takip süresi boyunca takip edilen bir Fransız çalışmasında; FIB-4'ün sadece karaciğerle ilgili olayları ve genel mortaliteyi tahmin etme yeteneği dışında, aynı zamanda karaciğer ilişkili mortaliteyi öngördüğü bildirilmiştir (72). Aynı zamanda Loosen ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmasında 29.999 NAYKH hastası çalışmaya alınmış; FIB-4 skorları ve hastaların takiplerinde HSK gelişmesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Yüksek risk skorlu hastaların (FIB-4 >1.3) kümülatif HSK insidansı düşük riskli NAYKH hastalarına kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (73). Ayrıca Asya'da artmış FIB-4 skoru ve HSK insidansının araştırıldığı başka bir çalışmada HSK riskinin 15 kat arttığı gösterilmiştir (74). Lomonaco ve arkadaşlarının T2DM hastaları üzerine yaptığı çalışmada FIB-4 tüm hastaların %57'sinde düşük risk aralığında saptanmıştır (75). Saito ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda FIB-4 skorunun kronik böbrek hastalığı ile ilişkisini araştırdığı çalışmada, düşük risk grubunda 187 (%32.0) hasta bulunmuştur (76). Çalışmamızda hastalar düşük (FIB-4<1,3; n=400) ve yüksek (FIB-4≥1,3; n=101) riskli fibrozis olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların %20.2'sinin yüksek risk grubunda olduğu görülmüştür. Verilerimize başka bir açıdan baktığımızda diyabetik hastaların %62,9'una hepatobiliyer USG yapılmamıştır. Bu hastalarda %90 NAYKH ve FIB-4 skoruna göre %20,2 yüksek fibrozis riskinin atlandığını düşündürmektedir. Bu durum konunun önemini daha iyi anlatmaktadır.

Yapılan çalışmalarda normal serum ALT düzeylerinde de NAYKH, ileri derece fibrozis ve siroz görülebileceği gösterilmiştir (75, 77). Lomonaco ve arkadaşlarının NAYKH ve NASH olan T2DM hastaları üzerinde yaptığı çalışmanın sonucunda hastaların az bir kısmında artmış AST veya ALT düzeyi saptanmıştır. Bu durum ALT ve AST'nin tek başına ilk tarama testi olarak yetersiz olduğunu

göstermektedir (75). Çalışmamızda benzer olarak ALT düzeyleri değerlendirildiğinde FIB-4 risk grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,432). FIB-4 skoru risk gruplarıyla AST arasında ise zayıf (r=0,364; p<0,001) bir korelasyon saptanmıştır. Sonuçlar T2DM hastalarının ALT ve AST düzeylerinden bağımsız olarak NAYKH açısından risk altında olduğunu ve ek tetkiklerle taranması gerektiğini düşündürmektedir.

Tip 1 diyabetes mellitus ve T2DM hastalarında NAYKH prevelansı ve metabolik sonuçlarının ele alındığı bir çalışmada HbA1c düzeyleri ve karaciğer yağlanma düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (78). Çalışmamızda hastaların HbA1c düzeyleri ve FIB-4 risk grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark (p=0,161) saptanmamıştır. T2DM hastalarının HbA1c düzeylerinden bağımsız olarak NAYKH açısından değerlendirilmesi farkındalık sağlayabilir.

Tip 2 diyabetes mellitus hastaları üzerine yapılan çalışmalarda NAYKH ve diyabet süresi arasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada artmış diyabet süresinin artmış NAYKH prevelansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (79). Başka bir çalışmada ise daha kısa diyabet süresinin NAYKH ile ilişkili olduğu saptanmıştır (80). Bu ilişki için olası bir açıklama, erken T2DM'de hiperinsülinemi derecesinin fazlalığına bağlı hepatositler tarafından serbest yağ asitlerinin alımını arttırması olabilir (81). Çalışmamızda yüksek riskli grupta medyan DM süresinin (11 yıl) düşük riskli gruba göre (8 yıl) anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gözlendi (p=0,009). Hastalarda yüksek riskli fibrozisi belirlemede diyabet süresi için yapılan ROC analizi sonucunda, diyabet süresi >8 kesim noktası için duyarlılık %64,36 ve seçicilik %51 hesaplandı. Rölatif risk değerinin 1.056 olması ise diyabetik olarak geçirilen her 1 (bir) yılın karaciğer yağlanması riskini 1.05 kat arttırdığını göstermekteydi. Çalışmamızın sonuçları T2DM'nin başlangıcındaki hiperinsülineminin etkisine kıyasla uzamış hastalığa ve inflamasyona maruziyetin daha ön planda olmasından kaynaklanmış olabilir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve İD gelişimine ürik asitin etkilerini ve mekanizmalarını araştıran bir çalışmada ürik asitin hem in vivo hem de in vitro olarak yağ birikimini ve insülin direncini doğrudan indüklediği gösterilmiştir (82). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, NAYKH hastalarında serum ürik asit düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiğini ve yüksek serum ürik asit düzeylerinin

NAYKH riskini arttırdığı gösterilmiştir (83, 84). Ayrıca prospektif olarak yapılan başka bir çalışmanın sonuçlarına göre hiperüriseminin NAYKH'nin insidansını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (85). Aynı zamanda yapılan araştırmalarda yüksek serum ürik asit seviyelerinin İD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86, 87). İD'nin NAYKH'nin patolojisinde önemli olduğu gösterilmiştir (88, 89). Çalışmamızda hastalarda yüksek fibrozis riskini bağımsız olarak etkileyen faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde artan ürik asit düzeyinin fibrozis riskinin bir göstergesi olabileceği tespit edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir (83-89). Yüksek ürik asit düzeyine sahip hastaların NAYKH açısından taranması klinik pratikte faydalı olabilir. Sonuçlarımız NAYKH'nin ürik asit metabolizması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun bir göstergesidir (90). Trombosit aktivitesi ve agregasyon kapasitesi ortalama trombosit hacmi (MPV) ölçülerek kolayca belirlenebilir (91). Çelikbilek ve arkadaşlarının biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH hastalarında MPV düzeylerini araştırdığı bir çalışmada; MPV'nin biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir (92). NAYKH ve MPV üzerine yapılan 8 adet gözlemsel çalışmanın meta analizi sonucunda (NAYKH= 842 ve non-NAYKH= 586) MPV'nin NAYKH olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (93). Çalışmamızda MPV değerleri FIB-4 skoruna göre yüksek riskli hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,004). Çalışmaya dahil edilen hastalarda yüksek fibrozis riskini bağımsız olarak etkileyen faktörler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde artan MPV değerlerinin yüksek risk fibrozis riskininin bir göstergesi olabileceği tespit edildi. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumludur.

Çalışmamızda lipid profili ve FIB-4 skorlarına göre risk grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Chen ve arkadaşlarının T2DM hastaları üzerinde yaptığı çalışmanın sonucunda lipid profili ile karaciğer fibrozisi düzeyi arasında benzer bir şekilde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (59). Buna karşılık Lai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artmış trigliserit ve düşük HDL düzeylerinin DM hastalarında artmış karaciğer fibrozisi ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (94). Çalışmamızda hastaların lipid düşürücü ajan kullanımı olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının NASH ve siroza ilerlemesinde kronik inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır (95). NAYKH'de sistemik inflamasyonun birçok laboratuvar belirteci olmasına rağmen bu testlerin aşırı maliyeti ve teknik zorluklar genellikle klinik kullanımlarını engeller (96). NAYKH'de inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi klinik pratikte daha kolay ve daha uygun maliyetli olabilir (97). NLO subklinik ve sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak inflamasyon göstergesi olan nötrofilinin ve fizyolojik stresin bir göstergesi olan lenfopeniyi birleştiren bir prognostik test olarak ortaya çıkmıştır (98, 99). Mısır'da biyopsiyle kanıtlanmış NAYKH hastaları üzerine yapılan bir çalışmada, NASH hastalarında NLO diğer NAYKH hastalarına göre anlamlı derecede artmış saptanmıştır ($P<0.001$) (100). Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO ile glukoz, İD, lipid parametreleri ve NAYKH aktivite skoru arasında korelasyon bulunmamıştır. Aynı zamanda histolojik bulgularla NLO karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (101). WenYi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarında ise NLO; steatoz, lobüler inflamasyon ve fibrozis derecesi ile zıt yönde ilişkili bulunmuştur (102). Bizim çalışmamızda ise NLO ile FIB-4 skoruna göre risk grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,393$). Yapılan çalışmalar sonucunda farklı sonuçlar elde edilmiş olup; NLO ve NAYKH arasındaki ilişkinin aydınlığa kavuşturulması için ileri araştırmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın eksik yönleri değerlendirildiğinde, tüm veriler retrospektif toplandığından eksik veya hatalı veri girişleri çalışmamızdaki kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir. Hastaların point shear-wave elastography (pSWE), 2 boyutlu (2D) SWE (shear-wave elastography), fibroscan gibi hepatik fibrozise yönelik ek görüntüleme yöntemleriyle taranması ek sonuçlar verebilirdi. Hastaların kullanmakta olduğu oral antidiyabetik, antihiperlipidemik ilaçların çalışmamızda yer almaması çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamız ülkemizde T2DM hastalarına poliklinikten USG istenme yüzdesini gösteren ilk çalışmadır. Metabolik risk faktörleri, İD ve özellikle DM varlığında hastaların NAYKH açısından araştırılması önerilmektedir. T2DM hastaları üzerine yapılan çalışmalarda USG ile kanıtlanmış yüksek NAYKH prevelansı mevcutken, çalışmamızda polikliniklere gelen hastaların sadece %37.1'ine USG ile tarama yapıldığı görülmüştür. USG istenen hasta grubunda ise NAYKH sıklığı %90.2 ile diğer çalışmalardan yüksek olarak saptanmıştır. USG istenen hastalarda medyan T2DM süresi 9 yıl olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız T2DM hastalarının NAYKH açından yetersiz ve geç tarandığını düşündürmektedir.

Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında NAYKH daha sık görülmektedir. Aynı zamanda NAYKH olanlarda T2DM prevelansının artmış olduğu bilinmektedir. NAYKH ve T2DM bir araya geldiğinde hepatik fibrozis riski ciddi ölçüde artmaktadır. Çalışmamızın verilerine göre bu hasta grupları klinik olarak değerlendirilirken dikkate alınması gereken önemli bir parametre de artmış diyabet süresidir. Diyabet süresi uzun olan hastaların NAYKH ve fibrozis riski açısından değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir. Aynı zamanda yeni tanı almış DM hastalarının NAYKH ve fibrozis açısından yüksek riskli olduğu ve taranması gerektiği unutulmamalıdır. Hastaların FIB-4 skorları hesaplandığında %20.2'sinin (n=101) yüksek risk grubunda olduğu görülmüştür. Yüksek risk grubunda olan hastaların NASH, HSK gibi komplikasyonlar açısından ileri tetkik açısından değerlendirilmesi ve sevk zincirinin başlatılması erken tanı ve tedavi açısından önem arz etmektedir.

Yapılan çalışmalarda hastaların az bir kısmında artmış AST veya ALT düzeyi saptanmıştır. Bu durum ALT ve AST'nin tek başına ilk tarama testi olarak yetersiz olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların HbA1c düzeyleri ve FIB-4 skorları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. T2DM hastalarının karaciğer enzimlerinden ve HbA1c düzeylerinden bağımsız olarak diyabetin bir komplikasyonu olarak NAYKH açısından taranması gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak tüm T2DM hastaları NAYKH açısından taranmalıdır, fakat bu konuda çok fazla hasta atlanmaktadır. T2DM ve NAYKH birlikteliği fibrozis riskini arttırmakla birlikte artan diyabet süresi bu riski çok daha fazla artırmaktadır. Özellikle HbA1c'nin hedefte olması/olmaması, AST ve ALT'nin normal aralıkta olması bu konuda klinisyenleri yanıltıcı parametreler olabilip, klinisyenlerin T2DM-NAYKH ve karaciğer fibrozisi üçgeninde daha duyarlı ve dikkatli olması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014;122(7):384-6.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012;55(6):2005-23.
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84.
5. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S47-64.
6. Bril F, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016;45(4):765-81.
7. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. Am J Gastroenterol. 2010;105(7):1567-73.
8. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. J Hepatol. 2016;65(2):425-43.
9. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. Diabetes. 2005;54(12):3541-6.
10. Satman IKS, Salman S, Sengul A, Sargin M, Karsidag K, et al. Defining a population-specific waist circumference in Turkish population. In:89th Annual Meeting ENDO 07, June 2-5, 2007, Toronto, Canada.
11. Dinccag N SI, Kalaca S, Omer B, Karsidag K, Yilmaz T, et al; TURDEP-II Study Group. The prevalence of the metabolic syndrome is comparable using the nation-specific IDF, WHO and NECP-ATP III criteria in Turkey. In: 47th EASD Annual Meeting. Lisbon, Portugal Diabetologia Diabetologia 2011. p. 2544.
12. Kaya E, Yılmaz Y. Türkiye'de ve dünyada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı epidemiyolojisi. In: Sonsuz A, ed. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. 1. Baskı, Ankara. Türkiye Klinikleri 2019;1-7.
13. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes. 2017;10(1):12.
14. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. Mediators Inflamm. 2019;2019:9213074.

15. Jeon K, Lee N, Jeong S, Park MJ, Song W. Immature granulocyte percentage for prediction of sepsis in severe burn patients: a machine leaning-based approach. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1258.

16. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S15-s33.

17. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Temd Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu (2020).

18. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73(1):202-9.

19. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1999-2014.e1.

20. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med. 2000;132(2):112-7.

21. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(4):748-55.e3.

22. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(3):274-85.

23. Celebi S, Ataseven H, Mengucuk E, Deveci SH, Acık Y, Bahcecioglu İH. Epidemic features of nonalcoholic fatty liver in urban community of Elazıg. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006;5:41–6.

24. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. Medicine (Baltimore). 2012;91(6):319-27.

25. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. Curr Opin Lipidol. 2005;16(4):421-7.

26. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View. Clin Liver Dis. 2018;22(1):11-21.

27. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Webb M, Harrari G, Buch A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. J Hepatol. 2012;56(5):1145-51.

28. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. Hepatology. 2016;64(5):1577-86.

29. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(11):1224-9, 9.e1-2.

30. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(3):262-5.

31. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Endocr Rev. 2002;23(2):201-29.

32. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest. 2005;115(5):1343-51.

33. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2008;48(6):993-9.

34. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. Hepatology. 2010;52(2):774-88.

35. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2008;49(4):608-12.

36. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. Hepatology. 2010;51(2):595-602.

37. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. Gut. 2020;69(9):1691-705.

38. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. Bmj. 2011;343:d6891.

39. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. Gastroenterology. 2016;150(8):1778-85.

40. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659-89.

41. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(3):254-69.

42. Yilmaz Y. Systematic review: caspase-cleaved fragments of cytokeratin 18 - the promises and challenges of a biomarker for chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(11-12):1103-9.

43. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med. 2011;43(8):617-49.

44. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, Gill R, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2017;65(1):65-77.

45. Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. Hepatology. 2008;47(2):762-3; author reply 3.

46. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(10):1104-12.

47. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği ,Alkol dışı karaciğer hastalığı(NAFLD) klinik rehberi 2021.

48. Sonsuz, A., Nonalkolik karaciğer yağlanması. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp

Eğitimi Etkinlikleri, 2007. 58: p. 91-98.

49. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology. 2011;54(3):1082-90.

50. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. Radiology. 2010;256(2):640-7.

51. Cui J, Heba E, Hernandez C, Haufe W, Hooker J, Andre MP, et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the Diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. Hepatology. 2016;63(2):453-61.

52. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. Hepatology. 2016;63(6):1817-27.

53. Alam MS, Kamrul-Hasan ABM, Kalam ST, Rahman SMM, Hoque MI, Islam MB, et al. Liver Stiffness Measurement by Using Transient Elastography in Bangladeshi Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Ultrasonography-Diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021;14:3089-96.

54. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. Hepatology. 2016;63(1):138-47.

55. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver Int. 2009;29(1):113-9.

56. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, John M, Bandgar T, Joshi SR, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. J Assoc Physicians India. 2009;57:205-10.

57. Morieri ML, Vitturi N, Avogaro A, Targher G, Fadini GP. Prevalence of hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes and response to glucose-lowering treatments. A multicenter retrospective study in Italian specialist care. J Endocrinol Invest. 2021;44(9):1879-89.

58. Kim BY, Jung CH, Mok JO, Kang SK, Kim CH. Prevalences of diabetic retinopathy and nephropathy are lower in Korean type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Diabetes Investig. 2014;5(2):170-5.

59. Chen K, Sng WK, Quah JH, Liu J, Chong BY, Lee HK, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. PLoS One. 2020;15(8):e0236977.
60. Tuong TTK, Tran DK, Phu PQT, Hong TND, Dinh TC, Chu DT. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: Evaluation of Hepatic Fibrosis and Steatosis Using Fibroscan. Diagnostics (Basel). 2020;10(3).
61. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. Ann Hepatol. 2007;6(3):161-3.
62. Li H, Wang YJ, Tan K, Zeng L, Liu L, Liu FJ, et al. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2009;8(4):377-82.
63. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(1 Pt 1):138-43.
64. Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsuhashi H, Furukawa R, Ohba K, et al. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. Liver Int. 2008;28(4):519-24.
65. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2005;129(1):113-21.
66. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. Gerontology. 2009;55(6):607-13.
67. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2010;51(6):1972-8.
68. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol. 2009;44 Suppl 19:89-95.
69. Liew PL, Lee WJ, Wang W, Lee YC, Chen WY, Fang CL, et al. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. Obes Surg. 2008;18(7):847-53.
70. Davyduke T, Tandon P, Al-Karaghouli M, Abraldes JG, Ma MM. Impact of Implementing a "FIB-4 First" Strategy on a Pathway for Patients With NAFLD Referred From Primary Care. Hepatol Commun. 2019;3(10):1322-33.
71. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2013;145(4):782-9.e4.
72. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;65(3):570-8.
73. Loosen SH, Kostev K, Keitel V, Tacke F, Roderburg C, Luedde T. An elevated FIB-4 score predicts liver cancer development: A longitudinal analysis from 29,999 patients with NAFLD. J Hepatol. 2022;76(1):247-8.

74. Kim GA, Lee HC, Choe J, Kim MJ, Lee MJ, Chang HS, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. J Hepatol. 2017.

75. Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. Diabetes Care. 2021;44(2):399-406.

76. Saito H, Tanabe H, Kudo A, Machii N, Higa M, Yamaguchi S, et al. High FIB4 index is an independent risk factor of diabetic kidney disease in type 2 diabetes. Sci Rep. 2021;11(1):11753.

77. Gawrieh S, Wilson LA, Cummings OW, Clark JM, Loomba R, Hameed B, et al. Histologic Findings of Advanced Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Who Have Normal Aminotransferase Levels. Am J Gastroenterol. 2019;114(10):1626-35.

78. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM, Hoogwerf BJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19(11):1630-4.

79. Banerjee S, Ghosh US, Dutta S. Clinicopathological profile of hepatic involvement in type-2 diabetes mellitus and its significance. J Assoc Physicians India. 2008;56:593-9.

80. Lv WS, Sun RX, Gao YY, Wen JP, Pan RF, Li L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes. World J Gastroenterol. 2013;19(20):3134-42.

81. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. Diabetes Care. 2011;34(5):1139-44.

82. Wan X, Xu C, Lin Y, Lu C, Li D, Sang J, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. J Hepatol. 2016;64(4):925-32.

83. Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. J Hepatol. 2009;50(5):1029-34.

84. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. PLoS One. 2010;5(7):e11578.

85. Xu C, Wan X, Xu L, Weng H, Yan M, Miao M, et al. Xanthine oxidase in non-alcoholic fatty liver disease and hyperuricemia: One stone hits two birds. J Hepatol. 2015;62(6):1412-9.

86. Abreu E, Fonseca MJ, Santos AC. [Association between hyperuricemia and insulin resistance]. Acta Med Port. 2011;24 Suppl 2:565-74.

87. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Hariri A, Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. Am J Epidemiol. 2012;176(2):108-16.

88. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology. 2001;120(5):1183-92.

89. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. Hepatology. 2005;42(5):987-1000.

90. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. Platelets. 2002;13(5-6):301-6.

91. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. Platelets. 2000;11(7):379-87.

92. Celikbilek M, Gürsoy S, Deniz K, Karaman A, Zararsiz G, Yurci A. Mean platelet volume in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. Platelets. 2013;24(3):194-9.

93. Madan SA, John F, Pitchumoni CS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mean Platelet Volume: A Systemic Review and Meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2016;50(1):69-74.

94. Lai LL, Wan Yusoff WNI, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(8):1396-403.

95. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2002;16(5):663-78.

96. Maleki I, Rastgar A, Hosseini V, Taghvaei T, Rafiei A, Barzin M, et al. High sensitive CRP and pentraxine 3 as noninvasive biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(11):1583-90.

97. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? Eur Heart J. 2012;33(10):1190-200.

98. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. Atherosclerosis. 2014;234(1):206-13.

99. Sertoglu E, Uyanik M. Accurate use of neutrophil/lymphocyte ratio from the perspective of laboratory experts. Vasc Health Risk Manag. 2014;10:13-4.

100. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Refaey M, ElMahdy Y, Elhelaly R, et al. A novel model using mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as a marker of nonalcoholic steatohepatitis in NAFLD patients: multicentric study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(1):e1-9.

101. Kara M, Dogru T, Genc H, Sertoglu E, Celebi G, Gurel H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is not a predictor of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(10):1144-8.

102. WenYi J, Ting Q, PiaoPiao Y, JinMing W. Association Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Inflammatory Activity and Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Turk J Gastroenterol. 2022;33(1):53-61.