



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA SODYUM GLUKOZ KOTRANSPORTER-2 İNHİBİTÖR KULLANIMININ FİBROZİS-4 SKORUNA ETKİSİ

DR.KÜBRA ÜNLÜ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA SODYUM GLUKOZ KOTRANSPORTER-2 İNHİBİTÖR KULLANIMININ FİBROZİS-4 SKORUNA ETKİSİ

DR.KÜBRA ÜNLÜ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr Hayriye Esra Ataoğlu

Uzm. Dr Ece Çiftçi Öztürk

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimimde yol gösterici olan, sabrı, hoşgörüsü ve anlayışla her zaman destek olan, yalnızca bilimsel anlamda değil, mesleki duruşu, özverisi, çalışkanlığı ve insani yönüyle de her zaman örnek aldığım, öğrencisi olmaktan büyük bir onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na

Tez çalışmamın her aşamasında bana rehberlik eden, cesareti, doğruluğu ve fedakarlığıyla örnek olan, asistanlık sürecimde mesleki bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Ece Çiftçi Öztürk'e,

Tıp eğitimim ve uzmanlık eğitimim süresince emek veren ve katkısı bulunan tüm Hocalarıma,

Asistanlık sürecim boyunca, mesleki bilgi ve tecrübeleriyle ışık tutan, dahili bakış açıma katkı sağlayan, gece gündüz demeden her zaman yardımımıza hazır bulunan ve birlikte çalışmaktan minnet duyduğum Doç. Dr. Egemen Cebeci'ye Doç. Dr. Sami Uzun'a, Doç. Dr. Serhat Karadağ'a, Uzm. Dr. Şule Yüzbaşıoğlu'na, , Uzm. Dr. Bilgehan Yüzbaşıoğlu'na, Doç. Dr. Nurhan Demir'e, Uzm. Dr. Abdulkadir Çelik'e, Uzm. Dr. Özlem Doğan'a, Uzm. Dr. Seher İrem Çetin'e ve Dr. Öğr. Üyesi Emre Hoca'ya,

Haseki İç Hastalıkları Kliniği'nde özverili çalışmaları ve yardımseverlikleri ile eğitim sürecimi daha güzel hale getiren birikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire, personel ve sekreterlere,

Uzmanlık eğitimimimde güzel anılar biriktirmemi sağlayan sevgili eş kıdemlerim Dr Cansu Altınok'a ve Dr Özlem Menken'e onunla her anın farklı ve güzel olduğu mücadelemde sevincimde her anımda yanımda olan varlığı ile bana çok şey katan canım arkadaşım Nilsu Kalaycı'ya bu zorlu süreci tamamlamamda bana yardım ve desteğini esirgemeyen başta 753 ekibi olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tıp eğitimine birlikte başladığım, asistanlık sürecimde uzakta olmalarına rağmen hayatımın her adımında beni destekleyen, her zor anımda yanımda olan,

üzüntülerimi ve sevincimi paylaşan canım arkadaşlarım Dr. Begüm Elvan Aras'a ve Dr. Aysel Yayılkan Özyılmaz'a

Beni bugünlere getiren, verdiğim her kararı sonsuz bir güven ve büyük bir inançla destekleyen, hakkını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim annem Şahine Ünlü'ye, sevgisini hep hissettiğim babam İsmail Ünlü'ye, her zorlukta yanımda olan abim Huzeyfe Ünlü'ye, daha iyi olmam için her zaman destekleyen ablası olduğum için gurur duyduğum canım kardeşim Azra Ünlü 'ye, bana koşulsuz sevgiyi öğreten Tom'a,

Tanıştığımız ilk günden beri bana güç veren, sakinliği ile huzur veren, zor anlarımda destek olan, mutluluğumu paylaşan, beni daha iyi biri yapan hayat arkadaşım Enes Başpınar'a,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Kübra Ünlü

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3

2.1. DİABETES MELLİTUS 3

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı 3
2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri 3
2.1.3 Diabetes Mellitus Sınıflandırılması 3
2.1.4 Diabetes Mellitus Prevelansı 5
2.1.5. Diabetes Mellitus Tedavi Yaklaşımları Ve Oral Antidiyabetikler 5

2.2 MASLD VE MASH 6

2.2.1. Masld Tanımı 6
2.2.2. Mash Tanımı 7
2.2.3. Masld Epidemiyolojisi Ve Morbiditesi 7

2.3. MASLD VE TİP 2 DİYABET ARASINDAKİ İLİŞKİ 8
2.4 MASLD TANISINDA RİSK GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE TARAMA YAKLAŞIMLARI 9
2.5 KARACİĞER FİBROZİS TANISI 10
2.6 FİB 4 SKORUNUN KARACİĞER FİBROZİSİ RİSK SINIFLANDIRMASINDAKİ YERİ VE KLİNİK YAKLAŞIM ÖNERİLERİ 10

2.7. TİP 2 DİYABET VE MASLD TEDAVİ ÖNERİLERİ 12
2.8 SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN MASH/MASLD TEDAVİSİNDEKİ YERİ 13

3. GEREÇ VE YÖNTEM 13

3.1 ARAŞTIRMANIN TÜRÜ 13
3.2 ETİK KURUL İZNİ 14
3.3 KATILIMCI SEÇİMİ 14
3.4 ARAŞTIRMA SÜRECİ 15
3.5 İSTATİKSEL ANALİZ 15

4.BULGULAR 16
5.TARTIŞMA 29
6.SONUÇLAR 34
KAYNAKLAR 36
ÖZGEÇMİŞ **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
EKLER **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

KISALTMALAR

AKŞ: Açlık kan şekeri

ALT: Alanin aminotransferaz

APG: Açlık plazma glukozu

AST: Aspartat transaminaz

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BMI: Beden Kitle İndeksi

DDP-4 İ: Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri

DM: Diyabetes Mellitus

FIB-4: Fibrozis-4

HCC: Hepatosellüler karsinom

MASLD: Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı

MASH: Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit

NAFLD: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı

NASH: Alkole bağlı olmayan steatohepatit

LADA: Latent otoimmün diyabet

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PG: Plazma glukozu

PLT: Platelet

SGLT-2: sodyum glukoz ko transporter 2 inhibitörleri

YRG: Yüksek risk grubu

TG: Plazma trigliserid

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 2: Vizitlere Göre Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 3: Cinsiyete Göre Klinik Parametrelerin Karşılatırılması

Tablo 4: 1-12 Ve 12 Ay Üstü Takip Edilen Hastaların Cinsiyete Göre Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 5: İlk FIB-4 Skoru Ile Son FIB-4 Skoru Arasındaki Ilişki

Tablo 6: Hepatosteatoz Varlığına Göre Fib-4 Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 7: Sglt2 Inhibitör Tedavisiyle Birlikte Kullanılan Ek Antidiyabetik Ilaçların Fib-4 Skorundaki Değişime (Fib-4 Fark) Etkisi

Tablo 8: Yaş Gruplarına Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması (65 Yaş Kriteriyle)

Tablo 9: FIB-4 Ilk Skoruna Göre FIB-4 Fark Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 10 :1-12 Ay Ve 12 Ay Üzeri Takip Süresine Göre FIB-4 Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 11: FIB-4 Ilk Skoru 1,3 Eşik Değerine Göre 1-12 Ay Ve 12 Ay Üzeri Takip Edilen Hastalarin FIB-4 Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 12: Klinik Parametrelerin 65 Yaşa Ve 12 Ay Takip Süresine Göre Karşılaştırılmaları

Tablo 13: Doğrusal Regresyon Analiz Sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Masld'li Bireylerde Klinik Yaklaşım Algoritması

Şekil 2: Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası FIB-4skorlarının Dağılımı

Şekil 3: FIB-4 Ilk Skoruna Göre USG Yapılmış/Yapılmamış Hasta Dağılımı

Şekil 4: Bağımsız Değişkenlerin FIB-4 Fark Üzerindeki Etkisi

ÖZET

Amaç: Çalışmada, tip 2 diabetes mellitus tanısı olan hastalarda sodyum-glikoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitör kullanımının hepatik steatoz ve hepatik fibroz üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla fibrozis-4 (FIB-4) skoruna etkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem: 01.08.2021–01.01.2024 tarihleri arasında başvuran, SGLT-2 inhibitör tedavisi alan 1108 hasta incelendi. 381 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların bilgileri kullanılarak; Fibrozis-4 skoru: Yaş (yıl) × AST (U/L)/[PLT (10^9 /L) ×√ALT (U/L) formülüyle hesaplandı. Tedavileri süresince belli aralıklarla FIB-4 skoru hesaplanarak karşılaştırılma yapıldı. Veriler SPSS 22.0 ile analiz edildi; uygun istatistiksel testler uygulanarak SGLT-2 inhibitör kullanan hastaların yaş, cinsiyet ve tedavi süresinin FIB-4 skorları üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %54,2'si kadın, %45,8'i erkek ve yaş ortalaması 57,85 ± 9,56'dır. Tedavi sonrası FIB-4 skorunda azalma oldu, ancak anlamlı saptanmadı. (p=0,391). AST ve ALT düzeylerinde anlamlı azalmalar saptandı. (p<0,001), trombosit düzeylerinde ise anlamlı değişiklik görülmedi. Takip süresine göre 1-12 ay ve >12 ay grupları karşılaştırıldığında, uzun süreli takipte FIB-4 skorlarında daha belirgin azalma görüdü. (p=0,047). İlk FIB-4 skoru ≥1.3 olan hastalarda tedaviyle birlikte FIB-4 değerlerinde anlamlı azalma gözlendi. (p<0,001). Yaş gruplarına göre analizde ≥65 yaş grubundaki bireylerin FIB-4 skorları daha yüksekti ve tedavi sonrası bu grupta anlamlı azalma oldu. (p=0,012). Ek olarak, Sglt-2 inhibitörü ile kullanılan metformin, pioglitazon ve DPP-4 inhibitörlerinin FIB-4 skoru üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı.USG yapılan hasta sayısı düşük olup (%6,9), FIB-4 ile anlamlı ilişki saptanmadı. Yapılan regresyon analizinde > 12 ay SGLT2 inhibitörü kullanımının (p = 0.022) ve ≥65 yaş (p = 0.006), FIB-4 skorundaki değişimi bağımsız ve anlamlı olarak etkilediği saptandı. Cinsiyetin etkisi anlamlı bulunmadı. (p=0,072).

Sonuç: SGLT -2 inhibitörlerinin tip 2 diyabetli bireylerde karaciğer enzimlerini düşürerek karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterildi. FIB-4 skorundaki azalma özellikle ileri yaş, yüksek FIB-4 skoru ve uzun tedavi süresiyle ilişkili bulundu. Gelecekte yapılacak çalışmalarla SGLT-2 inhibitörleri, yüksek riskli hastalarda karaciğer fibrozisi yönetimi için umut verici bir seçenek olabilir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, Fibrozis-4 skoru, Hepatik steatoz, Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the effects of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors on hepatic steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus by examining changes in the FIB-4 score.

Materials and Methods: A total of 1108 patients treated with SGLT2 inhibitors between 01.08.2021 and 01.01.2024 were included in the study. After exclusion criteria were applied, 381 patients were excluded. The FIB-4 score was calculated using the formula: Age (years) × AST (U/L) / [PLT (10^9/L) × √ALT (U/L)]. FIB-4 scores were compared at different time points during treatment. Data were analyzed using SPSS 22.0. The impact of age, sex, and treatment duration on FIB-4 was evaluated using appropriate statistical tests.

Results: Of the patients, 54.2% were female, and the mean age was 57.85 ± 9.56 years. Although the FIB-4 score decreased after treatment, the reduction was not statistically significant (p=0.391). However, significant reductions were observed in AST and ALT levels (p<0.001), while platelet levels did not show a significant change. In subgroup analysis, patients who followed for more than 12 months showed a greater reduction in FIB-4 scores (p=0.047). A significant decrease in FIB-4 was observed in those with baseline scores ≥1.3 (p<0.001). Patients aged ≥65 had higher initial FIB-4 scores and experienced a significant decline in post-treatment. Metformin, pioglitazone, and DPP-4 inhibitors used alongside SGLT2 inhibitors did not significantly impact FIB-4. Only 6.9% of patients underwent liver ultrasound, and no significant association was found with FIB-4. Regression analysis showed that treatment duration >12 months (p=0.022) and age ≥65 (p=0.006) independently affected FIB-4 reduction. Gender had no significant effect (p=0.072).

Conclusion: SGLT2 inhibitors may improve liver function by reducing liver enzymes in patients with type 2 diabetes. FIB-4 reduction was more prominent in older patients, those with higher baseline scores, and those with longer treatment durations. Further research may clarify their role in managing hepatic fibrosis.

Keywords: Diabetes mellitus, Fibrosis-4 score, Hepatic steatosis, Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus insülin sekresyonundaki bozukluk ya da insülin direnci sonucu gelişen kronik bir metabolik hastalık olup, uzun dönemde birçok organ sistemini etkileyen ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Hiperglisemi ile karakterize bu hastalık kardiyovasküler, nörolojik, renal vb. sistemlerde hasarlara neden olarak bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. (1)

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2025 yılına ait verilerine göre, dünya genelinde 20–79 yaş aralığında yaklaşık 589 milyon kişi diyabet ile yaşamakta olup, bu sayının 2050 yılına kadar 853 milyona ulaşması beklenmektedir (IDF, 2025). Bu artış, diyabetin sadece bireysel değil, aynı zamanda toplumsal ve ekonomik bir yük oluşturduğunu da göstermektedir (2).

Tip 2 diyabet hastalarına sıkça eşlik eden MASLD, karaciğerin steatoz, inflamasyon, fibrozis ve nihayetinde siroz gibi ileri evre patolojilere ilerleyebilen kronik bir karaciğer hastalığıdır. (3) MASLD, eskiden NAFLD (alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı) olarak bilinmekteyken, günümüzde metabolik disfonksiyonun ön planda olduğu patofizyolojik süreçleri daha doğru şekilde yansıttığı kabul edilen MASLD terimi ile tanımlanmaktadır (4).

MASLD, dünya genelinde en sık rastlanan karaciğer hastalığı olup, özellikle obezite ve diyabet ile yakından ilişkilidir. (5) Tip 2 diyabetli bireylerin yaklaşık %60'ında MASLD bulunmakta (6) ve bu birliktelik, yalnızca karaciğer patolojileriyle sınırlı kalmayıp, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok komorbid durumun da riskini artırmaktadır (7,8).

Tip 2 diyabet, metabolik disfonksiyonla ilişkili karaciğer hastalığının (MASLD) daha ileri evreleri olan metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) veya fibrozis gelişimini tetikleyerek hastalığın şiddetini artırabilir. Öte yandan, MAFLD varlığı da tip 2 diyabetli bireylerde hem mikrovasküler hem de makrovasküler diyabetik komplikasyonların klinik seyrini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (9,10). Bu nedenle, MASLD'nin tanısı, evrelemesi ve izleminde

güvenilir, invaziv olmayan biyobelirteçlerin kullanımı önem arz etmektedir. Bu bağlamda, yaş, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ve trombosit sayısı gibi temel laboratuvar parametrelerinden hesaplanan FIB-4 skoru, karaciğer fibrozisini öngörmede sıkça tercih edilen ve klinik kılavuzlarda önerilen bir tarama aracıdır (11,12). FIB-4 skoru, ileri evre fibrozisi dışlamak ya da şüpheli olguların ileri tetkiklere yönlendirilmesini sağlamak açısından önemli bir ilk basamak değerlendirme yöntemidir.

Türkiye'de kullanımda olan insülin dışı antihiperglisemik ilaç grupları arasında olan SGLT-2 inhibitörleri kalp yetersizliği bulunan (New York Kalp Derneği sınıf II-IV) ve kronik böbrek hastalığı varlığında diyabet tanısından bağımsız olarak da kullanım endikasyonları bulunan bir ajandır (1) Ayrıca, son zamanlarda SGLT-2 inhibitörlerinin steatohepatit ve/veya fibrozisi bulunan Tip 2 diyabetli bireylerde MASLD'nin yönetimi için kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır (13).

Literatürde glisemik kontrol, kardiyovasküler koruma ve kilo kaybı gibi pek çok olumlu etkisi tanımlanan SGLT2 inhibitörlerinin, özellikle karaciğer fibrozisi üzerine etklileri henüz yeterince netleştirilememiştir (13). Bu çalışmamızda, aynı bireylerin tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri karşılaştırılarak, karaciğer fibrozisi ile ilişkili olan AST, ALT, trombosit sayısı ve yaş gibi verilerle elde edilen FIB-4 skorlarıyla yapılacak olan istatistiksel analizle Tip 2 diyabet tanısı almış bireylerde sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörlerinin kullanımının, karaciğer fibrozisi üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu deneyimin bilimsel olarak ortaya konması ve istatistiksel analizinin literatürde önemli bir belge olacağı düşünülmektedir. Bu konuda araştırma yapmayı hedefleyen tüm meslektaşlarımıza ışık tutacağına ve SGLT2 inhibitörlerinin yalnızca glisemik kontrol amacıyla değil, aynı zamanda fibrozis riskini azaltmak gibi hepatoprotektif etkiler sağlayabileceğiyle ilgili yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes mellitus, rölatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan ’insülin direnci’ nedeniyle ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize bir karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Birçok organı etkileyerek multisistemik tutuluma neden olur ve uzun dönemde komplikasyonlara yol açarak retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler hasarlar yapabilir. Bu hastalığın akut ve kronik komplikasyonlarının önlenmesi ve yönetimi için sağlık ekibinin ve hastaların eğitilmesi, bilinçlendirilmesi gerekir (1).

2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus tanısı; Açlık plazma glukozu (en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen plazma glukoz), 75 g. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaki 2. saat plazma glukoz (2. sa. PG) düzeyi, HbA1c seviyesi ve klasik hiperglisemi semptomlarının (poliüri, polidipsi, açıklanamayan ağırlık kaybı ya da hiperglisemik kriz) eşlik ettiği durumlarda rastgele plazma glukoz düzeyleri ile konulabilir. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1.’de verilmiştir. (1)

2.1.3 Diabetes Mellitus Sınıflandırılması

Diabetes mellitus tanısı konulduktan sonraki adım diyabet tipinin doğru olarak sınıflandırılmasıdır. Bireyselleştirilmiş tedavinin düzenlenmesi için önemli bir adımdır. Diyabet, birkaç klinik kategoriye ayrılarak sınıflandırılır; ancak bu sınıflandırma, genetik, metabolik ve diğer özellikler ile hastalığın patofizyolojisine dayalı olarak yeniden değerlendirilmektedir (14).

Tablo 1: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*						
Tanı Kriteri	**DM**	**İzole BAG**	**İzole BGT**	**BAG + BGT**	**YRG**	**Ara Hiperglisemi ^**
APG (≥ 8 sa. açlıkta)	≥126 mg/dL	100–125 mg/Dl[B]	<100 mg/dL	100–125 mg/dL	-	-
OGTT 2.sa. PG (75 g glukoz) ^	≥200 mg/dL	-	140–199 mg/dL	140–199 mg/dL	-	-
OGTT 1.sa. PG (75 g glukoz)	≥209 mg/dL	-	-	-	-	≥155 mg/dL ^
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-	-
HbA1c[c]	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7–6.4 (39–47 mmol/mol)	-

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile 'mg/dL' olarak ölçülür. 'DM' tanısı için tipik DM semptomlarının varlığında APG, OGTT ile 2. saat PG, HbA1c ve rastgele PG gibi dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG','İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. A 2024 IDF durum raporunda, 75 g glukoz ile OGTT'de 1. saat PG ≥ 155 mg/dL olması "ara hiperglisemi"; 1. saat PG ≥ 209 mg/dL olması ise ikinci bir test ile doğrulandığı takdirde DM olarak tanımlanmıştır. B DSÖ tarafından BAG kesim değerleri 110-125 mg/dL arasında tanımlanmaktadır. C Standardize metodlarla ölçülmelidir.
DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.sa. PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c:Glikozillenmiş hemoglobin HbA1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu

- **Tip 1 Diyabet:** Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün beta hücre yıkımı sonucunda gelişir. Bu gruba erişkinlerde görülen latent otoimmün diyabet (LADA) de dahildir.
- **Tip 2 diyabet**: Otoimmün olmayan, sıklıkla insülin direnci zemininde gelişen, yeterli β-hücre insülin sekresyonunun ilerleyici kaybına bağlıdır.
- **Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri**: örneğin; monogenik diyabet sendromları, ekzokrin pankreas hastalıkları ve ilaç ya da kimyasal madde kaynaklı diyabet.
- **Gestasyonel diyabet mellitus**: gebelik öncesinde diyabet bulguları olmayan kadınlarda, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanısı konan diyabet (14).

2.1.4 Diabetes Mellitus Prevelansı

Diyabet hızlı büyüyen önemli bir küresel sağlık sorunudur. IDF Diabetes Atlas'ın 11. Baskı verilerine göre 2024 yılı itibarıyla, 20–79 yaş arası yaklaşık 589 milyon yetişkinin diyabetle yaşadığı tahmin edilmektedir. Mevcut eğilimler devam ederse, 2050 yılına kadar dünya genelinde diyabetli birey sayısının 853 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Bunun yanı sıra diyabet geliştirme açısından risk taşıyan büyük ve giderek artan bir nüfus mevcuttur. 2024 yılı için, 635 milyon kişinin bozulmuş glukoz toleransı (BGT), 488 milyon kişinin ise bozulmuş açlık glukozu (BAG) olduğu tahmin edilmiştir. Yalnızca 2024 yılında, 20–79 yaş aralığında yaklaşık 3.4 milyon kişi diyabetle ilişkili nedenlerle yaşamını yitirmiştir. Diyabete bağlı doğrudan sağlık harcamaları ise tarihte ilk kez 1 trilyon ABD dolarını aşmış ve önümüzdeki yıllarda artmaya devam etmesi beklenmektedir. Bunun yanı sıra, diyabetli bireylerin yaklaşık %43'ü henüz tanı almamıştır ve bu grubun çok büyük kısmı tip 2 diyabet hastasıdır. Tanı konmamış diyabetin bu kadar yüksek oranda olması, toplum genelinde erken tanı koyma kapasitesinin yetersizliğini ve tarama programlarının güçlendirilmesi gerekliliğini göstermektedir (2).

IDF Diabetes Atlas'ın 11. Baskı verilerine göre Türkiye de 2024 yılında 20-79 yaş arası yaklaşık 9.6 milyon kişinin diyabetle yaşadığı düşünülmektedir. 2050 yılında bu sayının 14. Milyona ulaşacağı öngörülmektedir (2).

2.1.5. Diabetes Mellitus Tedavi Yaklaşımları Ve Oral Antidiyabetikler

Son yıllarda diyabetli bireylerin tedavi yaklaşımlarında belirgin değişiklikler gözlemlenmektedir. Bu alanda, uluslararası düzeyde çeşitli tedavi algoritmaları yayımlanmakta ve bu algoritmalarda glisemik kontrol hedeflerinin hastaya özgü biçimde bireyselleştirilmesi vurgulanmaktadır (15). Özellikle tedavi seçiminde hastanın klinik özelliklerinin dikkate alınması temel bir yaklaşım olarak benimsenmiştir.

Güncel kılavuzlarda, diyabet tedavisinin planlanmasında; bireyin yaşam tarzı ve alışkanlıkları, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi eşlik eden durumlar ile metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı

karaciğer hastalığı (MASLD) ve metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) gibi komorbiditelerin dikkate alınması önerilmektedir. Bunun yanı sıra, hipoglisemi riski, diyabete bağlı komplikasyonların varlığı, tedavi maliyetleri, hastalık süresi, önceki glisemik kontrol düzeyleri ve hastanın tedaviye yönelik bireysel tercihleri de tedavi planlamasında göz önünde bulundurulmalıdır (1,14).

Ülkemiz de kullanılan insülin dışı diyabet ilaçları; biguanidler, insülin salgılatıcı ajanlar (sekretagoglar), tiazolidindionlar (TZD), inkretin bazlı tedaviler [Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4İ)] ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA), alfa-glukozidaz inhibitörleri ve sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT2İ) dir (1).

Sodyum-glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT2-İ), renal proksimal tübüllerde bulunan SGLT-2 proteinlerinin inhibisyonu yoluyla glukozun böbreklerden geri emilimini azaltarak glukozun idrarla atılımını artırmaktadır. Farmakolojik etkileri kapsamında değerlendirildiğinde, bu ajanlar kilo kaybına katkı sağlamakta, hipoglisemi riskinin düşük olmasıyla öne çıkmakta ve sistolik kan basıncında, serum ürik asit düzeylerinde ve albuminüri düzeylerinde azalma sağlamaktadır. Klinik yönden uygun hastalarda, özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan ya da kardiyovasküler risk açısından yüksek riskli bireylerde, ayrıca diyabetik böbrek hastalığı tanısı olanlarda öncelikli tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Buna ek olarak, kalp yetersizliği bulunan (New York Kalp Derneği sınıf II-IV) ve ejeksiyon fraksiyonu azalmış ya da korunmuş hastalarda, kronik böbrek hastalığı varlığında diyabet tanısından bağımsız olarak da kullanım endikasyonları bulunmaktadır (1).

2.2 MASLD VE MASH

2.2.1. Masld Tanımı

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), eski adıyla alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya genelinde karaciğer hastalıklarının önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. MASLD (Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı) tanısı, karaciğer

yağlanmasının (steatoz) varlığına ek olarak aşağıdaki beş kardiyometabolik kriterden en az birinin bulunmasına dayanır (4).

1. Fazla kilolu ya da obez olmak,
2. Bozulmuş glukoz regülasyonu veya Tip 2 Diyabet (T2DM),
3. Hipertansiyon,
4. Plazma trigliserid (TG) düzeylerinde artış,
5. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-c) düzeylerinde azalma.

Bu tanım, değerlendirmeden önceki iki yıllık dönemde erkeklerde haftada 21 standart içkiden, kadınlarda ise haftada 14 standart içkiden fazla alkol tüketimi (önemli miktarda alkol kullanımı) ya da hepatik steatoza neden olabilecek diğer ikincil sebeplerin bulunmaması koşuluyla geçerlidir (16).

Bir hastalık spektrumu olarak MASLD (Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı), basit steatozdan alkole bağlı olmayan steatohepatite (NASH), ileri evre fibrozis ve siroza, hatta hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimine kadar ilerleyebilir (3).

2.2.2. Mash Tanımı

MASLD olgularının çoğunda yalnızca basit yağlanma (hepatosteatoz) gözlemlenir Daha düşük bir hasta grubunda (%12–14) ise inflamasyon eşlik eder ve bu durum metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) olarak tanımlanır (1).MASH (önceki adıyla alkole bağlı olmayan steatohepatit – NASH) , histolojik olarak, karaciğerin %5'inden fazlasında steatozun yanı sıra inflamasyon ve hepatosit hasarı (hepatosit balonlaşması) bulunmasıyla tanımlanır; bu tabloya karaciğer fibrozisinin eşlik etmesi şart değildir (16).

2.2.3. Masld Epidemiyolojisi Ve Morbiditesi

MASLD (Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı), dünya genelinde ve özellikle Batı ülkelerinde en yaygın karaciğer hastalığıdır; bu bölgelerde nüfusun yaklaşık dörtte birini etkilemektedir. NASH (alkole bağlı

olmayan steatohepatit), yetişkin nüfusun %2,5 ila %5'ini ilgilendirmektedir. NASH tanısı almış hastaların yaklaşık %40'ında ilerleyici fibrozis geliştiği bildirilmektedir MASLD'nin görülme sıklığı, obezite ve diyabet sıklığıyla paralel şekilde artmaya devam etmektedir (5).

Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık %60'ında metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) bulunmaktadır (6).

Bu verilerin yakın tarihli bir güncellemesine göre, Tip 2 diyabet hastalarında MASLD'nin küresel insidansı %23,2 oranında artmış ve 2016–2021 yılları arasında %68,81'e ulaşmıştır. Ayrıca, aynı döneme ait verilerde MASH insidansı %66,44 ve ileri evre fibrozis (≥F3) insidansı %15,49 olarak bildirilmiştir (17).

Tip 2 diyabeti olan ve risk altındaki MASH (metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit) hastaları, ileride siroz, hepatosellüler karsinom (HCC) (18,19) ve karaciğer transplantasyonu gibi ciddi karaciğer komplikasyonları açısından artmış risk altındadır (20).Ayrıca, hem tip 2 diyabet hem de MASLD (metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı) tanısı olan hastaların, yalnızca tip 2 diyabet tanısı olan hastalara kıyasla kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riski daha yüksektir. Bu durum, bu iki hastalığın birlikte bulunmasının kardiyovasküler hastalık gelişimi üzerinde potansiyel bir sinerjik etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (7,8).

2.3. MASLD VE TİP 2 DİYABET ARASINDAKİ İLİŞKİ

MASLD/MASH'in etiyopatogenezinde obezite, inflamasyon ve insülin direnci önemli rol oynamaktadır. Tip 2 diyabet ve MASLD, ortak bir patofizyolojik mekanizma olan insülin direnci ve buna bağlı portal ya da sistemik hiperinsülinemi ile karakterizedir. Bu iki hastalık, yalnızca birbirinin gelişme riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda birbirlerinin seyrini de etkiler (9,10)

Karaciğer, sistemik metabolizma üzerinde belirleyici bir role sahiptir ve insülin direnci ile tip 2 diyabetin gelişiminde önemli bir faktördür. Bu süreçler; karaciğerde yağ birikimi, enerji metabolizmasındaki değişiklikler ve çeşitli

hücrelerden kaynaklanan inflamatuar sinyallerle ilişkilidir. Sistemik insülin direnci sonucu gelişen kronik hiperinsülinemi, karaciğerde yağ birikimini ve trigliserit açısından zengin lipoproteinlerin salınımını artırarak hem karaciğer insülin direncine hem de aterojenik dislipidemiye tetikler. Lipotoksinler, mitokondriyal disfonksiyon, sitokinler ve adipositokinler ise MASLD ve tip 2 diyabetin ortak patogenezinde önemli rol oynamaktadır (21).

Tip 2 diyabet, MASLD'nin MASH veya fibrozis gibi ileri evrelere ilerlemesini yol açarak bu durumu şiddetlendirebilir. Aynı şekilde, MASLD de tip 2 diyabetli bireylerde hem mikro- hem de makrovasküler diyabetik komplikasyonların doğal seyrini kötüleştirir (9,10).

2.4 MASLD TANISINDA RİSK GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE TARAMA YAKLAŞIMLARI

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) açısından; diyabet, prediyabet, obezite veya birden fazla kardiyometabolik risk faktörüne sahip bireylerin değerlendirilmesi gereklidir. Ayrıca, herhangi bir görüntüleme tekniğiyle karaciğer yağlanması saptanan ya da aminotransferaz enzim düzeyleri yüksek bulunan bireylerde, MASLD varlığı ve buna eşlik edebilecek ileri evre fibrozis riski yönünden ileri incelemelerin yapılması gerekir Karaciğer enzim düzeylerinin referans aralıkta olması, diyabet, prediyabet veya obezite tanısı almış bireylerde MASLD'nin dışlanması için yeterli değildir. Çünkü aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, MASLD tanısı açısından yüksek duyarlılığa sahip biyobelirteçler değildir. Nitekim, plazma transferaz düzeyleri normal sınırlarda seyreden tip 2 diyabetli bireylerde yürütülen manyetik rezonans (MR) spektroskopi çalışmaları, bu bireylerin yaklaşık %50'sinde MASLD varlığına işaret etmektedir. (1)

İnvaziv olmayan bir değerlendirme aracı olan hepatik fibrozis-4 (FIB-4) skoru, bu hasta grubunda karaciğer fibrozisinin tespiti için yol gösterici bir parametre olarak ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda, tüm tip 2 diyabetli bireylerde FIB-4 skorunun yılda en az bir kez hesaplanması önerilmektedir. Tip 1 diyabetli bireylerde

ise obezite, metabolik sendrom varlığı veya aminotransferaz düzeylerinde artış (>30 U/L) gibi ek risk unsurlarının bulunması durumunda, FIB-4 skoru hesaplanması uygun bir tarama yaklaşımı olacaktır (1)

2.5 KARACİĞER FİBROZİS TANISI

MASLD'de (Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı) karaciğer fibrozunu teşhis etmede altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak karaciğer biyopsisinin başlıca zorlukları; invaziv (girişimsel) bir işlem olması, komplikasyon gelişme olasılığının yüksekliği, örnekleme değişkenliği ve artan maliyetlerdir (22).

Klinik laboratuvar skorlama sistemleri — FIB-4 skoru, beden kitle indeksi (BMI), aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminotransferaz (ALT) oranı, diyabet BARD skoru, AST-trombosit oranı indeksi (APRI) ve NAFLD fibrozis skoru (NFS) — ileri düzey fibrozis (F3/F4 METAVIR evreleri) için risk sınıflandırmasında oldukça faydalıdır. Bu skorlamalar arasında, FIB-4 skoru en yüksek tanısal doğruluğa sahip olan yöntemdir (11,12).

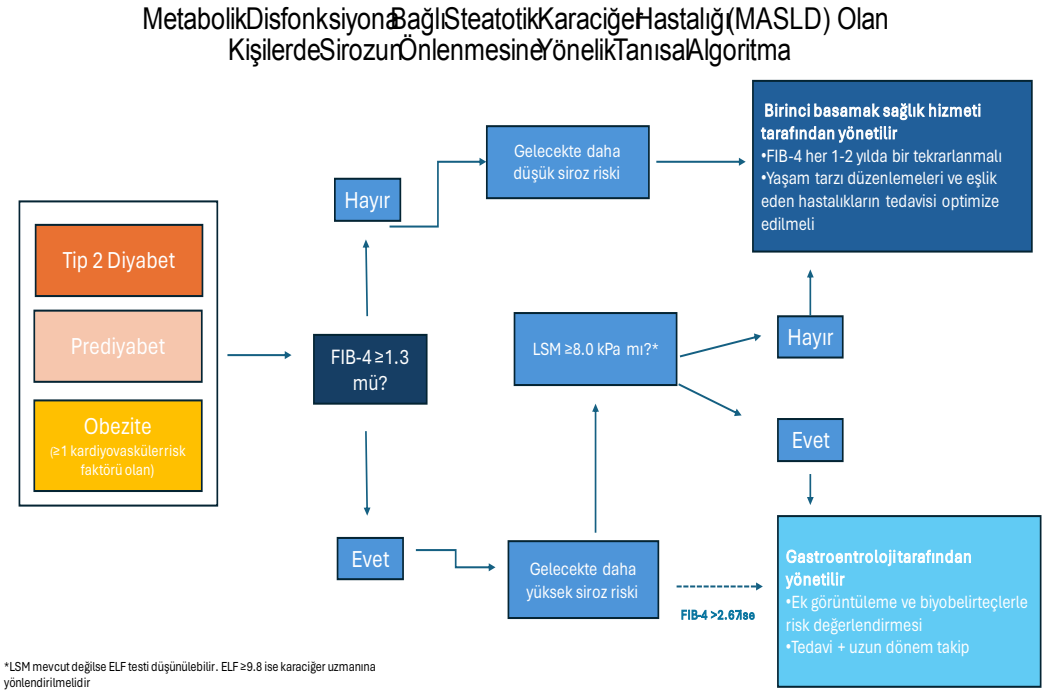
2.6 FİB 4 SKORUNUN KARACİĞER FİBROZİSİ RİSK SINIFLANDIRMASINDAKİ YERİ VE KLİNİK YAKLAŞIM ÖNERİLERİ

FIB-4 skoru, yaş, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz) düzeyleri ve trombosit sayısı gibi klinik ve laboratuvar verilerinden hesaplanmaktadır. Bu skor için 1.3 eşik değeri kullanıldığında, ileri düzey fibrozisin saptanmasında %84,4 duyarlılık ve %68,5 özgüllüğe sahiptir (12).

Bununla birlikte FIB-4 <1.3 olduğunda, ileri düzey fibrozis riski büyük ölçüde dışlanabilir; bu durumda testin negatif prediktif değeri yaklaşık %91 olarak hesaplanmaktadır (11).

FIB-4 skorunun <1.3 olması, ileri düzey fibrozis (F3–F4) ve karaciğere bağlı olumsuz sonuçların gelişimi açısından düşük risk olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık, ≥1.3 değeri, klinik olarak anlamlı fibrozis (≥F2) ve riskli MASH (Metabolik

Disfonksiyonla İlişkili Steatohepatit) olasılığının arttığını, dolayısıyla karaciğerle ilişkili olumsuz sonuç riskinin yükseldiğini göstermektedir.FIB-4 skorunun >2.67 olması durumunda ise ileri fibrozis (F3–F4) riski yüksek olarak değerlendirilir ve bu hastaların ek test yapılmaksızın doğrudan bir gastroenteroloji uzmanına yönlendirilmesi gereklidir.FIB-4 skoru zaman içindeki karaciğer fibrozis değişikliklerini öngörebilmekte (23,24) ve bireylerin gelecekte karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalite risklerine göre risk sınıflandırmasına olanak sağlamaktadır (25).65 yaş ve üzeri diyabet hastalarında, yanlış pozitifliği azaltmak amacıyla daha yüksek kesim değerlerinin (1.9–2.0 yerine ≥1.3 yerine) kullanılması önerilmektedir (26) Tip 2 diyabetli veya prediyabetli bireylerde, FIB-4 skoru ≥1.3 olan durumlarda, geçici elastografi ile karaciğer sertliği ölçümü (LSM) yapılmalı, bu yöntem mevcut değilse ELF (Gelişmiş Karaciğer Fibrozu) testi ile ilave risk sınıflandırması yapılmalıdır. FIB-4, LSM veya ELF testi ile anlamlı karaciğer fibrozisi açısından yüksek riskli olduğu belirlenen tip 2 diyabetli veya prediyabetli bireyler, daha ileri değerlendirme ve tedavi planlaması için bir gastroenteroloji uzmanına yönlendirilmelidir (27).



Şekil 1: Masld'li Bireylerde Klinik Yaklaşım Algoritması

2.7. TİP 2 DİYABET VE MASLD TEDAVİ ÖNERİLERİ

MASLD tedavisinin ana bileşeni aşırı kalori tüketiminin önlenmesi, vücut ağırlığı kontrolü ve düzenli fiziksel aktiviteyi içeren sağlıklı bir yaşam tarzının sağlanmasıdır (1).

Kilo kaybı, MASLD hastalarında histolojik düzelmeyi sağlamada en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir. Vücut ağırlığında yaklaşık %3 oranında bir kayıp, MASLD'de genel iyileşme sağlarken; inflamasyonu azaltmak ve fibrozisi stabilize etmek için %5'in üzerinde bir kilo kaybı gereklidir (28,29).

Yaşam tarzı değişikliklerinin hedeflenen kilo kaybını sağlamada yetersiz kaldığı durumlarda, Tip 2 diyabeti, MASLD tanısı ve vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 27 kg/m² olan bireylerde, anti-obezite ilaçlarının kullanımı önerilmektedir (13).Tip 2 diyabeti, MASLD tanısı ve vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 35 kg/m² olan bireylerde, eğer yaşam tarzı değişikliği ve farmakoterapinin kombinasyonu MASLD'yi iyileştirmede etkili olmamışsa, bariyatrik cerrahi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir (13).

Tip 2 diyabeti olan bireylerde, steatohepatit ve/veya fibrozisin tedavisinde, MASLD üzerinde kanıtlanmış faydaları bulunan antidiabetik ajanların kombinasyonu değerlendirilebilir (13).

MASH (metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit) riski taşıyan bireylerin yaygınlığı oldukça yüksektir (%12–20 arası) [30-34]. Bu hastalarda hastalığın ilerleme riski ve karaciğere bağlı mortalite oranı da anlamlı şekilde yüksektir (35-37). Ayrıca, siroz geliştikten sonra uygulanabilecek etkili farmakolojik tedavi seçeneklerinin bulunmaması(38,39) bu alanda erken müdahalenin önemini daha da artırmaktadır.Bu bağlamda, Tip 2 diyabeti ve MASH tanısı olan bireylerde hiperglisemi ve obezitenin farmakolojik yönetiminin optimize edilmesi, hem bu eşlik eden komorbiditeleri tedavi etmek, hem de karaciğer hastalığını iyileştirmek açısından çift yönlü bir fayda sağlayabilir Dolayısıyla, MASLD'nin erken tanı ve

tedavisi, sirozun önlenmesi için en uygun fırsatı sunmaktadır.Şu anda, hiçbir glukoz düşürücü ya da kilo yönetimine yönelik ilaç, MASH tedavisi için FDA tarafından onaylanmış değildir. Bu durum, araştırma ve klinik geliştirme süreçlerinin önemini daha da artırmaktadır (27).

2.8 SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN MASH/MASLD TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Sodyum-glukoz kotransportör-2 (SGLT2) inhibitörleri, steatohepatit ve/veya fibrozisi bulunan Tip 2 diyabetli bireylerde MASLD'nin yönetimi için değerlendirilebilir (13).

Yapılan bir çalışmada SGLT2 inhibitörü (SGLT2-İ) tedavisinin, tip 2 diyabet ile komplike seyreden alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde, karaciğer fibrozisinin dolaylı bir belirteci olarak kullanılan FIB-4 indeksinde iyileşme sağladığını ve özellikle ileri evre fibrozis açısından orta ve yüksek risk taşıyan hastalarda bu etkinin daha belirgin olduğunu göstermiştir. Ayrıca, antifibrotik etkinin uzun süreli SGLT2-İ tedavisiyle sürdürülebilir olduğu da vurgulanmıştır (40).

SGLT2-I'ların karaciğer fibrozunu önleme/iyileştirme mekanizmasının karmaşık olduğu düşünülmektedir. Olası mekanizmalar arasında kan şekeri ve insülin seviyelerini düşürerek insülin direncini iyileştirmek, interlökin-6, tümör nekroz faktörü-α gibi inflamatuar sitokinleri ve monosit kemoatraktan protein 1'i inhibe etmek yer almaktadır (41,42). Ayrıca SGLT2-I'ların, karaciğer fibrozunda rol oynayan NLRP3 inflamatuar cisimciğinin aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (43,44). Bu anti-inflamatuar ve antifibrotik özelliklerin, SGLT2-I'ların kalp (45) ve böbrek (46) üzerindeki koruyucu etkileri için de ortak bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Tek merkezli , retpospektif kesitsel bir çalışmadır.

3.2 ETİK KURUL İZNİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 31/10/2024 tarihli ve 96-2024 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır (Bkz. EK-1).

3.3 KATILIMCI SEÇİMİ

Araştırmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği ve Diyabet Polikliniğine 01.08.2021-01.01.2024 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü, SGLT-2 inhibitör tedavisi alan 2132 hasta bilgisayar sisteminden tarandı. 2132 hastadan en az iki kere polikinlik başvurusu yapan 1108 hasta çalışmaya dahil edildi. Kronik karaciğer yetmezliği tanısı olan, fonksiyonel kapasite evre 3-4 kalp yetersizliği olan, solid organ/hematolojik malignitesi olanlar, malnutrisyonu olanlar, trombositopeni/trombositoz etyolojisini açıklayacak tanısı olanlar, son 15 gün içinde akut olay geçirenler, kronik inflamatuar ve otoimmün hastalığı olan hastalar ve renal replasman tedavisi alan 381 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Dahil etme kriterleri:

-18 yaş üstü,

-Tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan

- Sglt-2 inhibitörleri kullanan hastalar

Dışlama kriterleri:

-Kronik karaciğer yetmezliği tanısı olan,

-Fonksiyonel kapasite evre 3-4 kalp yetersizliği olan,

-Solid organ/hematolojik malignitesi olanlar,

-Malnutrisyonu olanlar,

- Trombositopeni/trombozitoz etyolojisini açıklayacak tanısı olanlar,

-Son 15 gün içinde akut olay geçirenler,

-kronik inflamatuar ve otoimmün hastalığı olan

-renal replasman tedavisi alanlar

3.4 ARAŞTIRMA SÜRECİ

Hastaların verilerine etik kurul onayı alındıktan sonra Hastane Yönetim Bilgi Sistemi (HBYS) ve E-nabız daki kayıtlı bilgileri arasından ulaşıldı. Hastaların; yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar, biyokimya, hemogram ve Ultrasonografi görüntülemelerine erişildi. Bu bilgiler kullanılarak hastaların Fibrozis-4 skoru: Yaş (yıl) × AST (U/L)/[PLT (10^9 /L) ×√ALT (U/L) formülüyle hesaplandı. Sglt-2 inhibitörü kullanan hastaların tedavileri süresince belli aralıklarla fibrozis 4 skoru hesaplanarak karşılaştırılma yapıldı. Hastane Yönetim Bilgi Sisteminden alınan veriler excell dosyasına kaydedilerek bu verilerin istatiksel analizlerle incelenmesi yapıldı.

3.5 İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 22.0 for Windows yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler), kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde dağılımları hesaplandı.

Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılırken paired t-test, normal dağılmayan veriler için ise Wilcoxon signed-rank test kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı. Univariate analizlerde sonlanım noktası ile anlamlı ilişkili bulunan değişkenler dikkate alınarak oluşturulan regresyon modeli ile; yaş (≥65), cinsiyet (kadın) ve ilaç kullanım süresinin (>12 ay) FIB-4 farkı üzerine etkisi çoklu lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza sglt-2 inhibitörü kullanan 727 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen toplam 727 hastanın 394 ‘ü (%54,2) kadın, 333 ‘ü (%45,8) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 57,85 ± 9,56 (32- 83) olarak saptandı.

Tüm hastaların sglt-2 inhibitör tedavi öncesi FIB-4 skoru ortalaması 0,9680 ± 0,4222 iken, tedavi sonrası ikinci vizitte ortalama 0,9596 ± 0,3976 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,391). Trombosit seviyeleri birinci vizitte ortalama 263,34 ± 64,76, ikinci vizitte ise 265,76 ± 65,11 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,097). AST düzeyi birinci vizitte 19,11 ± 9,68 U/L, ikinci vizitte ise 17,90 ± 7,26 U/L olarak saptandı. AST düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,001). ALT düzeyi birinci vizitte 22,74 ± 16,00 U/L, ikinci vizitte ise 20,55 ± 12,97 U/L olarak saptandı ve ALT düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Tablo 2: Vizitlere Göre Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişken	1.vizit(Ortalama ± SD)	2.vizit (Ortalama ± SD)	p-değeri
Trombosit(10^3/µL)	263,34 ± 64,76	265,76 ± 65,11	0,097
AST (U/L)	19,11 ± 9,68	17,90 ± 7,26	<0,001
ALT (U/L)	22,74 ± 16,00	20,55 ± 12,97	<0,001

Hastaların cinsiyetlerine göre farklı zamanlarda ki hastane başvurularındaki klinik parametreler değerlendirildiğinde kadınların yaş ortalaması 58,10 ± 9,76, erkeklerin ise 57,56 ± 9,31’dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (*p*=0,447). İlk vizitte ölçülen FIB-4 skorları (FIB4-İlk) erkeklerde ortalama 1,0089 ± 0,3857, kadınlarda 0,9336 ± 0,4483’tü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (*p*=0,016). Tedavi sonrası son vizitte ölçülen FIB-4 skorları (FIB-4 Son) erkeklerde 1,0212 ± 0,3765, kadınlarda ise 0,9076 ± 0,4079’du; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Birinci vizitte bakılan trombosit sayısı erkeklerde 240,10 ± 52,47 , kadınlarda 282,98 ± 67,65 olarak saptandı (p<0,001). İkinci vizitte trombosit düzeyleri erkeklerde 243,00 ± 55,28, kadınlarda ise 285,00 ± 66,63 olup

trombosit sayısında ki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). AST düzeyi birinci vizitte erkeklerde 19,27 ± 9,47, kadınlarda 18,97 ± 9,86'di Birinci vizitte AST ortalamaları dikkate alındığında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi (p=0,677). İkinci vizitte ise erkeklerde 18,63 ± 7,21, kadınlarda 17,29 ± 7,25 olarak bulunmuş ve AST düzeylerinde ki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,013). ALT düzeyi birinci vizitte erkeklerde ortalama 24,98 ±19,01, kadınlarda ortalama 20,85 ± 12,64 tü. (p: <0,001). Ikinci vizitte ise ortalama ALT düzeyi erkeklerde 22,82 ± 14,84 U/L, kadınlarda 18,64 ±10,79 saptandı ve ALT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü(p<0,001) FIB-4 ilk vizit ile FIB-4 son vizit arasındaki değişim olan FIB4- Fark ta erkeklerde artış görülürken (0,0123 ± 0,263), kadınlarda azalma (-0,0260 ± 0,2675) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (*p*=0,053).

Tablo 3: Cinsiyete Göre Klinik Parametrelerin Karşılatırılması

Değişken	Erkek (Ort ± SS)	Kadın (Ort ± SS)	p-değeri
FIB-4 İlk	1,0089 ± 0,3857	0,9336 ± 0,4483	0,016
FIB-4 Son	1,0212 ± 0,3765	0,9076 ± 0,4079	<0,001
Yaş	57,56 ± 9,31	58,10 ± 9,76	0,447
Trombosit (10^3/uL) (1.Vizit)	240,10 ± 52,47	282,98 ± 67,65	<0,001
Trombosit (10^3/uL) (2. Vizit)	243,00 ± 55,28	285,00 ± 66,63	<0,001
AST (U/L) (1. Vizit)	19,27 ± 9,47	18,97 ± 9,86	0,677
AST(U/L) (2. Vizit)	18,63 ± 7,21	17,29 ± 7,25	0,013
ALT (U/L) (1.Vizit)	24,98 ± 19,01	20,85 ± 12,64	<0,001
ALT (U/L) (2.Vizit)	22,82 ± 14,84	18,64 ± 10,80	<0,001
FIB-4 Fark	0,0123 ± 0,2630	-0,0260 ± 0,2675	0,053

Çalışmadaki hastalar takip sürelerine göre 1-12 ay (386 hasta) ve 12 ay üstü (341 hasta) olarak gruplandırıldı.1–12 ay arası takip edilen 386 hastanın (179 erkek, 207 kadın) FIB-4 skorları, yaş, trombosit, AST ve ALT düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldı. FIB-4 skorlarının ilk ölçüm ortalaması erkeklerde 1,0256 ± 0,3966, kadınlarda 0,9352 ± 0,3941 olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,026). FIB-4 son skorları erkeklerde 1,0512 ± 0,3870, kadınlarda ise 0,9317 ± 0,3923 olup, istatiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,003).Yaş ortalaması erkeklerde 58,52 ± 9,09 yıl, kadınlarda 60,31 ± 9,33 yıl olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,057).Trombosit sayısı birinci vizitte erkeklerde 240,09 ± 52,65, kadınlarda 282,41 ± 64,97; ikinci vizitte ise sırasıyla 243,70 ± 53,54 ve 284,44 ± 66,66 saptandı (1.vizit p<0,001; 2.vizit p<0,001).AST düzeyi birinci vizitte erkeklerde ortalama 18,52 ± 6,57, kadınlarda 17,50 ± 5,97 olup bu fark anlamlı bulunmadı. (p=0,112). Ancak ikinci vizitte AST düzeyleri erkeklerde 18,49 ± 5,16, kadınlarda 17,02 ± 6,26 olarak saptandı ve istatiksel olarak düşüktü (p=0,012). ALT düzeyleri birinci vizitte erkeklerde 22,94 ± 12,08, kadınlarda 19,08 ± 9,21 U/L; ikinci vizitte ise erkeklerde 21,40 ± 9,46, kadınlarda 18,36 ± 11,66 U/L olarak saptandı (1vizit p<0,001; 2. Visit p=0,005). FIB-4 ilk ziyaret ile FIB-4 son ziyaret arasındaki değişim olan FIB4- Farkı erkeklerde ortalama 0,0256 ± 0,2743, kadınlarda ise -0,0035 ± 0,2310 olarak hesaplandı; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,259).

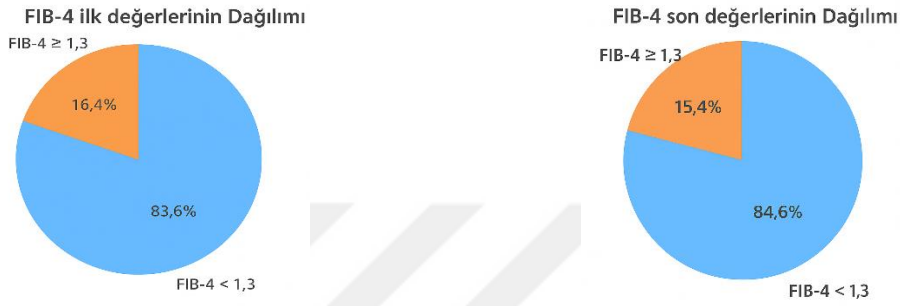
12 ay üzeri takip edilen toplam 341 hastanın 154 ‘ü erkek, 187 si kadındı. İlk ölçümde erkek hastaların FIB-4 ilk ortalaması 0,9895 ± 0,3731, kadınların ise 0,9318 ± 0,5026 olarak hesaplandı (p=0,238). Son vizitte ölçülen erkeklerde FIB-4 son ortalaması 0,9863 ± 0,3622, kadınlarda 0,8809 ± 0,4241 olarak bulundu (p=0,014). Erkek hastaların yaş ortalaması 56,44 ± 9,46 yıl, kadınlarınki ise 55,64 ± 9,67 yıl olarak saptandı (p=0,447). Trombosit düzeyi birinci vizitte erkeklerde 240,11 ± 52,43, kadınlarda 283,61 ± 70,67 olarak ve ikinci vizitte erkeklerde 242,19 ± 57,39, kadınlarda ise 285,61 ± 66,77 olarak istatistiksel olarak yüksekti (p<0,001). AST (U/L) düzeyi birinci vizitte erkeklerde 20,14 ± 11,96 , kadınlarda 20,59 ± 12,69 , ikinci vizitte ise erkeklerde 18,79 ± 9,04, kadınlarda 17,59 ± 8,21 olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla p=0,738 ve p=0,203); ALT düzeyi birinci vizitte erkeklerde

27,35 ± 24,57, kadınlarda 22,80 ± 15,38; ikinci vizitte ise erkeklerde 24,47 ± 19,20, kadınlarda 18,96 ± 9,78 olarak istatistiksel olarak düşük saptandı (sırasıyla p=0,047 ve p=0,001). FIB4- Farkı erkek hastalarda ortalama -0,0031 ± 0,2493, kadın hastalarda ise -0,0509 ± 0,3015 olarak hesaplandı. (p=0,110).

Tablo 4: 1-12 Ve 12 Ay Üstü Takip Edilen Hastaların Cinsiyete Göre Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması

	1-12 AY			**12 AY ÜSTÜ**		
Değişken	**Kadın (207)**	**Erkek (179)**	**p**	**Kadın (187)**	**Erkek (154)**	**P**
FIB-4 İlk	0,9352 ±0,3941	1,0256 ±0,3966	0,026	0,9318 ±0,526	0,9895 ±0,3731	0,238
FIB-4 Son	0,9317 ±0,3923	1,0512 ±0,387	0,003	0,8809 ±0,4241	0,9863 ±0,3622	0,014
Yaş	60,31 ±9,33	58,52 ±9,09	0,057	55,64 ±9,67	56,44 ±9,46	0,447
Trombosit(10^3/uL) (1. Vizit)	282,41 ± 64,97	240,09 ±52,65	<0,001	283,61 ± 70,67	240,11 ± 52,43	<0,001
Trombosit(10^3/uL) (2. Vizit)	284,44 ± 66,66	243,70 ±53,54	<0,001	285,61 ± 66,77	242,19 ± 57,39	<0,001
AST(U/L) (1. Vizit)	17,50 ± 5,97	18,52 ± 6,57	0,112	20,59 ± 12,69	20,14 ± 11,96	0,738
AST(U/L) (2. Vizit)	17,02 ± 6,26	18,49 ± 5,16	0,012	17,59 ± 8,21	18,79 ± 9,04	0,203
ALT(U/L) (1. vizit)	19,08 ± 9,21	22,94 ± 12,08	<0,001	22,80 ± 15,38	27,35 ± 24,57	0,047
ALT(U/L) (2. Vizit)	18,36 ± 11,66	21,40 ± 9,46	0,005	18,96 ± 9,78	24,47 ± 19,20	0,001
FIB-4 Fark	-0,0035 ±0,2310	0,0256 ± 0,2743	0,259	-0,0509 ±0,3015	-0,0031 ±0,2493	0,110

Çalışmamıza katılan sglt 2 inhibitör tedavisi alan 727 hastanın ilk vizitte ölçülen FIB-4 skoru (FIB-4 ilk) ve son vizitte ölçülen FIB-4 skoru (FIB-4 son) genel dağılımı şekil de gösterilmiştir. (şekil 2) Tedavi öncesi FIB-4 skoru <1.3 olan birey sayısı 608 (%83,6) ve FIB-4 skoru ≥1.3 olan birey sayısı ise 119 (%16,4) dı. Tedavi sonrası ölçülen FIB-4 skorlarında, <1.3 grubundaki birey sayısı 615 (%84,6), ≥1.3 grubundaki birey sayısı ise 112 (%15,4) olarak tespit edildi.



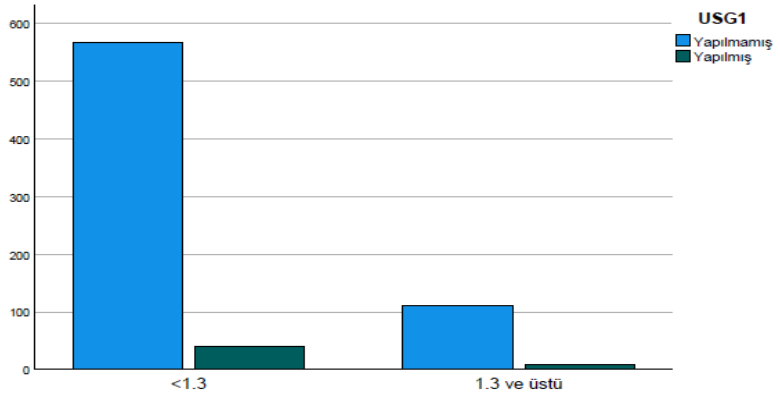
ŞEKİL 2: Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası FIB-4 Skorlarının Dağılımı

SGLT-2 inhibitör tedavisi alan hastaların takiplerinde ilk ölçülen FIB-4 skoru (FIB-4 ilk) ve son ölçülen FIB-4skoru (FIB4-son) <1.3 ve ≥1.3 eşik değerlerine göre sınıflandırılmasıyla yapılan değerlendirmede, toplam 727 hastanın %84,6'sının (n=615) tedavi sonrası düşük fibrozis riski grubunda (FIB-4 son<1.3), %15,4'ünün (n=112) ise yüksek fibrozis riski grubunda (FIB4-son ≥1.3) yer aldığı belirlendi.Tedavi öncesi FIB-4 skoru <1.3 olan 608 hastanın 570'i (%93,8) tedavi sonrasında da <1.3 düzeyinde kalmıştır. Tedavi öncesi FIB-4 skoru ≥1.3 olan 119 hastanın ise 74'ü (%62,2) tedavi sonrası da ≥1.3 düzeyinde kalırken, 45'i (%37,8) <1.3 istatistiksel anlamlı olarak geriledi (p<0,001)

Tablo 5: İlk FIB-4 Skoru Ile Son FIB-4 Skoru Arasındaki Ilişki

	FIB-4 ilk < 1.3	**FIB-4 ilk ≥ 1.3**	**Toplam**	**P Değeri**
FIB-4 son< 1.3	570 (%93.8)	45 (%37.8)	**615 (%84.6)**	
FIB-4 son ≥ 1.3	38 (%6.3)	74 (%62.2)	**112 (%15.4)**	
Toplam	608 (%83,6)	119 (%16.4)	**727**	**0,000**

Hastaların abdominal ultrasonografi (USG) yapılma oranları ve bu oranlarla FIB-4 skorları arasındaki ilişkiler incelendiğinde, 727 hasta üzerinden yapılan analizde sadece 50 hastaya USG uygulandığı, bu durumun da tüm hasta grubunun %6,9'una karşılık geldiği görüldü. USG yapılan 50 hastanın 9'u FIB-4 skoru ≥1.3 olan grupta, 41 hasta ise FIB-4 <1.3 grubunda yer almakta olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (sırasıyla %18 ve %82) (p = 0.747).



Şekil 3: FIB-4 Ilk Skoruna Göre USG Yapılmış/Yapılmamış Hasta Dağılımı
Not. Mavi sütunlar USG yapılmamış bireyleri, yeşil sütunlar USG yapılmış bireyleri göstermektedir.

Çalışmada, hepatosteatoz varlığına göre FIB-4 farkı, tedavi öncesi (FIB-4 ilk) ve tedavi sonrası (FIB-4 son) skorları incelendi. FIB-4 farkı açısından yapılan karşılaştırmada hepatosteatoz olan bireylerin ortalama farkı -0,0490, olmayanların ise -0,0940 olarak bulundu. Benzer şekilde, ilk FIB-4 skorları (FIB-4 ilk) hepatosteatoz olanlarda ortalama 0,976, olmayanlarda 1,215 düzeyinde bulundu. Son FIB-4 skorları (FFIB-4 son) değerlendirildiğinde, hepatosteatoz olanlarda ortalama 0,928, olmayanlarda ise 1,121 olarak hesaplandı. Hepatosteatoz varlığına göre yapılan karşılaştırmalarda, tedavi öncesi (FIB-4 ilk), tedavi sonrası (FIB-4 son) ve bu iki değer arasındaki fark (FIB-4 fark) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p > 0,05).

Tablo 6: Hepatosteatoz Varlığına Göre FIB-4 Skorlarının Karşılaştırılması

Değişken	Hepatosteatoz Yok (Ort.)	Hepatosteatoz Var (Ort.)	p-değeri
FIB-4 Fark	-0,0940	-0,0490	0,731
Fib-4 İlk	1,2155	0,9763	0,158
Fib-4 Son	1,1213	0,9279	0,158

Tablo 7: SGLT-2 Inhibitör Tedavisiyle Birlikte Kullanılan Ek Antidiyabetik Ilaçların FIB-4 Skorundaki Değişime (FIB-4 Fark) Etkisi

İlaç	Kullanan (n)	FIB-4 fark (±SS)	Kullanmayan (n)	FIB-4 fark (±SS)	p-değeri
Metformin	622	-0,0089 ± 0,25855	105	-0,0007 ± 0,30750	0,746
Pioglitazon	89	-0,0274 ± 0,27755	638	-0,0058 ± 0,26442	0,473
DPP-4 İnhibitörü	306	-0,0013 ± 0,26431	421	-0,0136 ± 0,26735	0,538

SGLT2 inhibitör tedavisiyle birlikte kullanılan ek antidiyabetik ilaçların (metformin, pioglitazon ve DPP-4 inhibitörleri) FIB-4 skorundaki değişime (FIB-4 fark) etkisi değerlendirilmiştir. Metformin kullanan hastalarda FIB-4 fark ortalaması -0,0089 metformin kullanmayanlarda ise -0,0007 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,746). Pioglitazon kullanan ve kullanmayan bireyler karşılaştırıldı. FIB-4 farkı, pioglitazon kullananlarda -0,0274, kullanmayanlarda ise -0,0058 olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,473). DPP-4 inhibitörü kullanan ve kullanmayan bireylerin FIB-4 skor farkları karşılaştırıldığında, sırasıyla ortalama değerler -0,0013 ve -0,0136 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. (p = 0,538).

Tablo 8: Yaş Gruplarına Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması (65 Yaş Kriteriyle)

Değişken	<65 Yaş (Ort ± SS) (n=535)	≥65 Yaş (Ort ± SS) (n=192)	p-değeri
FIB-4 İlk	0,8715 ± 0,3618	1,2373 ± 0,4611	<0,001
FIB-4 Son	0,8781 ± 0,3574	1,1868 ± 0,4164	<0,001
Trombosit (10^3/uL) (1. Vizit)	265,04 ± 65,30	258,58 ± 63,14	0,236
Trombosit(10^3/uL) (2. Vizit)	266,13 ± 66,17	264,73 ± 62,21	0,798
AST (U/L) (1. Vizit)	19,36 ± 10,45	18,41 ± 7,09	0,246
AST (U/L) (2. Vizit)	18,15 ± 7,85	17,22 ± 5,21	0,127
ALT (U/L) (1. Vizit)	24,08 ± 17,48	19,01 ± 9,98	<0,001
ALT (U/L) (2. Vizit)	21,68 ± 14,16	17,42 ± 8,09	<0,001
FIB-4 Fark (Son–İlk)	-0,0066 ± 0,2434	-0,0505 ± 0,3176	0,012

Toplam 727 hasta yaşlarına göre. <65 yaş ve ≥65 olmak üzere iki gruba ayrıldı; FIB-4 skorları, yaş, trombosit, AST ve ALT düzeyleri bu gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İlk ölçümde FIB-4 skoru ortalaması <65 yaş grubunda 0,8715 ± 0,3618, ≥65 yaş grubunda ise 1,2373 ± 0,4611 olarak istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Son ölçümde FIB-4 ortalamaları <65 yaş için 0,8781 ± 0,3574, ≥65 yaş için 1,1868 ± 0,4164'tür (p<0,001).<65 yaş grubunun yaş ortalaması 53,53 ± 6,93 yıl, ≥65 yaş grubunun yaş ortalaması ise 69,89 ± 3,86 yıldır (p<0,001). Trombosit düzeyleri birinci vizitte <65 yaş grubunda 265,04 ± 65,30 , ≥65 yaş grubunda 258,58 ± 63,14 olarak hesaplandı (p=0,236). İkinci vizitte ise <65 yaş grubunda ortalama trombosit düzeyi 266,13 ± 66,17, ≥65 yaş grubunda ise 264,73 ± 62,21 olarak ölçüldü. (p=0,798). Her iki vizitte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. AST düzeyi birinci vizitte <65 yaş grubunda ortalama 19,36 ± 10,45 , ≥65 yaş grubunda 18,41 ± 7,09 (p=0,246); ikinci vizitte ise sırasıyla 18,15 ± 7,85 ve 17,22 ± 5,21 olarak ölçüldü (p=0,127).ALT düzeyi birinci vizitte <65 yaş grubunda 24,08 ± 17,48, ≥65 yaş grubunda 19,01 ± 9,98 olarak saptandı (p<0,001). İkinci vizitte ise bu değerler sırasıyla 21,68 ± 14,16 ve 17,42 ± 8,09 olup anlamlı düşük saptandı(p<0,001). FIB-4 skor farkı (son - ilk), <65 yaş grubunda ortalama -

0,0066 ± 0,2434, ≥65 yaş grubunda ise -0,0505 ± 0,3176 olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,012).

Tablo 9: FIB-4 Ilk Skoruna Göre FIB-4 Fark Değerlerinin Karşılaştırılması

FIB-4 ilk	**FIB-4 Fark** **Ortalama ± Standart Sapma**	**p Değeri**
<1.3 (n:608)	0,0294 ± 0,20435	
≥1.3 (n:119)	-0,2021 ± 0,41852	<0,001

SGLT-2 inhibitör tedavisi öncesi FIB-4 ilk skoruna göre (<1.3 ve ≥1.3) hastalar iki gruba ayrıldı ve bu gruplar arasında tedavi sonrası FIB-4 skor farkı (FIB-4 fark) karşılaştırıldı. FIB-4 ilk skoru <1.3 olan grupta FIB4- fark ortalaması 0,0294 iken; ≥1.3 olan grupta bu değer -0,2021 olarak istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü (p<0.001).

Tablo 10 :1-12 Ay Ve 12 Ay Üzeri Takip Süresine Göre FIB-4 Değerlerinin Karşılaştırılması

DEĞIŞKEN	**1–12 AY (ORT ± SS) (N=386)**	**>12 AY (ORT ± SS) (N=341)**	**P-DEĞERI**
FIB-4 SON	0,1839 ± 0,3870	0,1220 ± 0,3268	0,018
FIB-4 FARK	0,0100 ± 0,2520	-0,0293 ± 0,2708	0,047

Toplam 727 hasta, takip sürelerine göre 1–12 ay ve >12 ay olmak üzere iki gruba ayrıldı; FIB-4 son skorları (FIB-4 son) ve ilk ölçülen FIB-4 ile son ölçülen FIB-4 skor farkı (FIB-4 fark) gruplar arasında karşılaştırıldı. FIB-4 son skor ortalaması 1–12 ay grubunda 0,1839 ± 0,3870, >12 ay grubunda ise 0,1220 ± 0,3268 olarak anlamlı düşük bulundu (p=0,018). FIB-4 farkı (FIB- 4 son -FIB-4 ilk) açısından 1–12 ay grubunda ortalama 0,0100 ± 0,2520, >12 ay grubunda ise -0,0293 ± 0,2708 olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,047).

Çalışmada hastalar FIB-4 ilk skoruna göre <1.3 ve ≥1.3 iki gruba ayrıldı. Daha sonra Ilk FIB-4 skoru <1.3 olan hastalar, takip süresine göre iki gruba ayrıldı: 1–12 ay takip edilen hastaların ortalama FIB-4 son skoru (FIB-4 son) 0,0721±,25906 iken; >12 ay takip edilenlerde 0,0519±,22222 olarak bulunmuştur. FIB-4 son açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,305). Benzer şekilde FIB-4 skor farkı (FIB-4 fark) ortalamaları sırasıyla 0,0364±,21526 (1–12 ay) ve 0,0218±,19168 (>12 ay) olarak saptandı. FIB-4 fark açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p=0,379). İlk FIB-4 skoru ≥1.3 olan hastalarda ise 1–12 ay ve >12 ay grupları oluşturuldu. FIB-4 son ortalaması 1–12 ay grubunda 0,7164 ±45414, iken >12 ay grubunda 0,5000 ±0,50488 olarak saptandı. FIB-4 fark ortalamaları sırasıyla -,1157 ±0,35760 ve -,3134 ±0,46622) anlamlı bulundu (FIB-4 son değişkeni için; p=,016, FIB-4 fark için; p=,010)

Tablo 11: FIB-4 Ilk Skoru 1,3 Eşik Değerine Göre 1-12 Ay Ve 12 Ay Üzeri Takip Edilen Hastalarin FIB-4 Skorlarının Karşılaştırılması

FIB-4 ilk	Takip Süresi	FIB-4 Son Ortalama (SS)	p	FIB-4 Fark Ortalama (SS)	p
<1.3(n:319)	1–12 ay	0,0721 (±,25906)	0,305	0,0364 (±,21526)	0,379
<1.3(n:289)	>12 ay	0,0519 (±,22222)	0,305	0,0218 (±,19168)	0,379
≥1.3(n:67)	1–12 ay	0,7164 (±,45414)	0,016	-0,1157 (±,35760)	0,010
≥1.3(n:52)	>12 ay	0,5000 (±,50488)	0,016	-0,3134 (±,46622)	0,010

Bu çalışmada, 12 ay ve altı süreyle takip edilen bireyler yaşlarına göre <65 yaş ve ≥65 yaş olmak üzere iki gruba ayrılmış ve çeşitli biyokimyasal parametreler ile FIB-4 skorları karşılaştırılmıştır. İlk FIB-4 skoru, <65 yaş grubunda ortalama 0,8549 ≥65 yaş grubunda ise 1,24 olarak hesaplandı. (p < ,001). Tedavi sonrası FIB-4 skoru, <65 yaş grubunda ortalama 0,8901, ≥65 yaş grubunda ise 1,12 olarak saptandı ve bu fark da anlamlı olarak azaldığı görüldü (p < ,001). FIB-4 skor farkı (FIB-4 son – FIB-4 ilk) <65 yaş grubunda ortalama 0,0352, ≥65 yaş grubunda ise -

0,0452 olup; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (; p = ,009). Katılımcıların yaş ortalaması, <65 yaş grubunda 54,66 yıl, ≥65 yaş grubunda ise 70,05 yıl olarak tespit edildi (p < ,001). Trombosit sayısı ilk vizitte <65 yaş grubunda ortalama 262,34 ×10³/µL , ≥65 yaş grubunda ise 263,75 ×10³/µL olarak saptandı (p = 0,839). İkinci ziyarette bu değerler sırasıyla 263,74 ×10³/µL ve 269,52 ×10³/µL olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0,412). AST düzeyleri ilk vizitte <65 yaş grubunda ortalama 17,62 U/L, ≥65 yaş grubunda ise 18,74 U/L olarak saptandı (p = 0,103). İkinci vizitte AST düzeyleri sırasıyla 17,83 ve 17,41 gözlendi (p = ,510).ALT düzeyleri ilk vizitte <65 yaş grubunda ortalama 21,85 U/L, ≥65 yaş grubunda ise 18,74 U/L olarak bulundu (p = 0,005). İkinci vizitte ki ALT düzeyleri ise <65 yaş grubunda 21,01 U/L, ≥65 yaş grubunda 17,05 U/L olup; anlamlı olarak azaldığı görüldü (p < ,001).

>12 ay süreyle takip edilen bireyler yaşlarına göre <65 yaş ve ≥65 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldı ve FIB-4 skoru ile çeşitli biyokimyasal parametreler karşılaştırıldı. Katılımcıların yaş ortalaması, <65 yaş grubunda 52,42 yıl, ≥65 yaş grubunda ise 69,61 yıl olarak saptandı (p < ,001) İlk FIB-4 skoru, <65 yaş grubunda ortalama 0,8877, ≥65 yaş grubunda 1,2245 olarak gözlendi (p < ,001). Tedavi sonrası FIB-4 skoru, <65 yaş grubunda ortalama 0,8662, ≥65 yaş grubunda ise 1,1651 anlamlı olarak azaldığı görüldü (p < ,001). FIB-4 skor farkı (FIB-4 son –FIB-4 ilk, <65 yaş grubunda ortalama -0,0214, ≥65 yaş grubunda ise -0,0594 olarak saptandı; gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p =0 ,395). Trombosit seviyesi ilk vizitte, <65 yaş grubunda ortalama 267,70 ×10³/µL ≥65 yaş grubunda ise 249,77 ×10³/µL) olarak saptandı (p = 0,044). İkinci vizitte ise <65 yaş grubunda trombosit ortalaması 268,49 ×10³/µL, ≥65 yaş grubunda 256,56 ×10³/µL bulundu (p = 0,178). AST düzeyleri ilk vizitte <65 yaş grubunda 21,06, ≥65 yaş grubunda 17,85 olarak tespit edildi; (p =0 ,008). İkinci vizitte AST değerleri ise sırasıyla 18,46 ve 16,89 olup, istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,068). ALT düzeyleri ilk vizitte, <65 yaş grubunda ortalama 26,27, ≥65 yaş grubunda 19,45 olarak tespit edildi (; p < ,001). İkinci vizitte ALT düzeyleri sırasıyla 22,34 ve 18,04 olarak anlamlı düşük bulundu (p = 0,001).

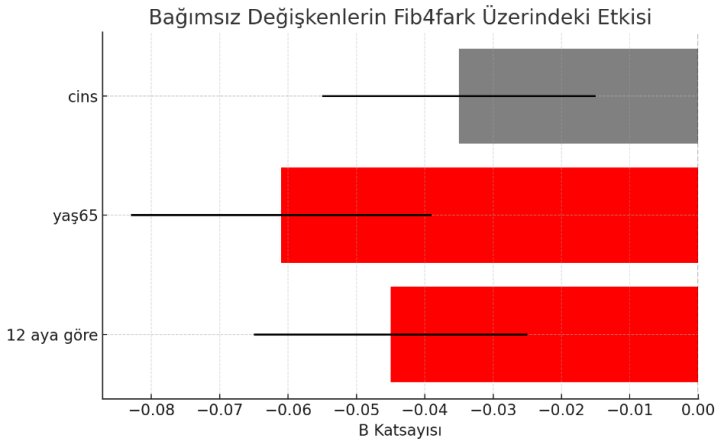
Tablo 12: Klinik Parametrelerin 65 Yaşa Ve 12 Ay Takip Süresine Göre Karşılaştırılmaları

	≤12 AY			**>12 AY**		
Değişken	**<65 yaş** (n=265)	**≥65yaş** (n=121)	**p**	**<65 yaş** (n=270)	**≥65 yaş** (n=71)	**p**
FIB-4 İlk	0,8549 ± 0,2960	1,2447 ± 0,4566	< ,001	0,8877 ± 0,4163	1,2245 ± 0,4718	< ,001
FIB-4 Son	0,8901 ± 0,3209	1,1995 ± 0,4523	< ,001	0,8662 ± 0,3901	1,1651 ± 0,3489	< ,001
FIB-4 Fark	0,0352 ± 0,2238	-0,0452 ± 0,2985	0,009	-0,0214 ± 0,2585	-0,0594 ± 0,3498	0,395
Yaş (yıl)	54,66 ± 6,50	70,05 ± 4,20	< ,001	52,42 ± 7,17	69,61 ± 3,20	< ,001
Trombosit ($\times 10^3/\mu L$) (1. Vizit)	262,34 ± 62,24	263,75 ± 65,32	0,839	267,70 ± 68,19	249,77 ± 58,63	0,044
Trombosit ($\times 10^3/\mu L$) (2. Vizit)	263,74 ± 65,14	269,52 ± 62,05	0,412	268,49 ± 67,20	256,56 ± 62,05	0,178
AST (U/L) (1. Vizit)	17,62 ± 5,98	18,74 ± 6,81	0,103	21,06 ± 13,25	17,85 ± 7,55	0,008
AST (U/L) (2. Vizit)	17,83 ± 6,13	17,41 ± 5,08	0,510	18,46 ± 9,24	16,89 ± 5,45	0,068
ALT (U/L) (1. Vizit t)	21,85 ± 11,27	18,74 ± 9,39	,005	26,27 ± 21,74	19,45 ± 10,97	< ,001
ALT (U/L) (2. Vizit)	21,01 ± 11,59	17,05 ± 8,17	< ,001	22,34 ± 16,28	18,04 ± 7,97	0,001

Yapılan çoklu doğrusal regresyon analizine göre, FIB-4 skorundaki değişim üzerinde 12 ay üzeri süreyle SGLT2 inhibitörü kullanımı (B = -0.045, p = 0.022) ile yaş ≥65 (B = -0.061, p = 0.006) değişkenlerinin istatistiksel olarak anlamlı ve bağımsız etkileri olduğu saptandı. Cinsiyet etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (B: -0.035, p=0.072). Modelin açıklayıcılığı düşük olmakla birlikte (R^2=0.021), genel model istatistiksel olarak anlamlıydı (F=5.096, p=0.002)."

Tablo 13: Doğrusal Regresyon Analiz Sonuçları

Değişken	B Katsayısı	Standart Hata	Standartlaştırılmış Beta	t Değeri	Anlamlılık (p)
(Sabit)	0.19	0.052		3.636	0.0
12 ay	-0.045	0.02	-0.085	-2.298	0.022
65 yaş	-0.061	0.022	-0.102	-2.747	0.006
Cinsiyet	-0.035	0.02	-0.066	-1.801	0.072



Şekil:4 Bağımsız Değişkenlerin FIB-4 Fark Üzerindeki Etkisi

Kırmızı sütunlar: İstatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip değişkenlerdir (p < 0.05). Gri sütun: Anlamlı olmayan değişken Yatay eksen: B katsayısı (etki yönü ve büyüklüğü). Hata çubukları: Standart hata güven aralığını temsil eder.

5.TARTIŞMA

Diyabet tüm dünyada prevelansı giderek artmakta olan kronik bir hastalıktır. Bu nedenle bu hastalığın etkin tedavisinin sağlanması ve komplikasyonlarının önlenmesi büyük önem arz etmektedir. Glukoz ve yağ toksisitesinin bir arada bulunması, diyabetli hastalarda makrovasküler olayların insidansını artırmakta ve yağlı karaciğerin siroz hatta kansere dönüşümünü hızlandırmaktadır.ADA kılavuzları, özellikle obezite veya kardiyovasküler-metabolik risk faktörleri/tanı konmuş kardiyovasküler hastalığı olan tüm yetişkin tip 2 diyabetli veya prediyabetli hastaların, plazma aminotransferazları normal olsa bile FIB-4 indeks skoru kullanılarak MASLD taraması/fibrozis risk sınıflandırması açısından taranmasını önermektedir.

Çalışmamız da sglt 2 inhibitör kullanımının karaciğer fibrozisi üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Özellikle FIB-4 skoru ve ilgili karaciğer biyobelirteçleri (AST, ALT, trombosit) üzerindeki etkiler sistematik olarak incelenmiş, elde edilen bulgular yaş, cinsiyet, tedavi süresi, ek tedaviler ve başlangıçtaki fibrozis riski gibi çeşitli klinik belirleyiciler açısından ayrıntılı olarak yorumlanmıştır. Bulgular, mevcut literatür ile oldukça yüksek düzeyde tutarlılık göstermekte ve bu tedavi modelinin karaciğer fibrozisi üzerindeki faydalarını ileri düzeyde desteklemektedir (40,47,48,49).

Çalışmanın genel popülasyon analizinde, tedavi öncesi ve sonrası FIB-4 skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemekle birlikte ($p=0.391$), karaciğer enzimleri olan ALT ve AST düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptanmıştır ($p<0.001$). Trombosit düzeylerinde ise belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular, Arai ve arkadaşlarının (40) 48 hafta boyunca SGLT2 inhibitörü tedavisi uygulanan 202 hastayı kapsayan prospektif çalışmalarıyla örtüşmektedir. Çalışmalarında bu sürede FIB-4 skoru ve karaciğer enzimlerinde anlamlı düzeyde düşüş tespit edilmiş ve bu değişimlerin çalışmanın takip süresi olan 3 yıl boyunca korunduğu gözlemlenmiştir. Bu tedavi rejiminin sürdürülebilirliğine ve uzun dönem etkinliğine işaret etmektedir. Çalışmamızda AST ve ALT düzeylerindeki düşüş, FIB-4 skorundaki değişimlerin yalnızca fibrozisin gerilemesi

değil, aynı zamanda hepatik inflamasyonun iyileşmesi ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Arai et al. çalışmasında da benzer şekilde, FIB-4 indeksindeki düşüşlerin karaciğer enzimlerinde ki iyileşmelerle paralel seyrettiği belirtilmiştir (40).

Bulgularımız, 2022 yılında yapılan bir meta-analizle karşılaştırıldığında çalışmamızla uyumlu olarak, SGLT-2 inhibitörlerinin ALT ve AST düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin karaciğerdeki inflamasyonu azalttığını ve hepatoselüler hasarı yatıştırıcı bir etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, çalışmamızla uyumlu olarak SGLT-2 inhibitörlerinin FIB-4 skorları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olamayan bir düşüş saptandığı görülmüştür (p:0,3976; p=0,391) (47).

Çalışmamızda SGLT2i tedavisi ile birlikte trombosit sayısında istatistiksel olmayan bir artış gözlemlenmiştir (p=0,097), bu sonuç Japonya'da yapılan retrospektif bir çalışmayla uyumlu bulunmuştur (50). Ancak bu sonuca karşın Arai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yalnızca düşük trombosit düzeyine sahip hasta grubunda anlamlı artış gösterilmiştir. Bu durum, trombosit düzeylerinin ileri evre fibrozisi olan hastalarda iyileşmeyi dolaylı yoldan yansıtabileceğini göstermektedir (40).

Liu ve ark. yaptığı bir vaka-kontrol çalışmasında, SGLT2i alan hastalarda FIB-4 ve APRI skorlarında anlamlı düşüşler saptanmış ve aynı zamanda bu grubun kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha düşük risk taşıdığı rapor edilmiştir (48).

Çalışmamızda Başlangıç FIB-4 skoru ≥1.3 olan bireylerde tedaviye yanıtın belirgin şekilde daha fazla olduğu bulunmuştur (ortalama FIB-4 azalışı: -0.2021, $p<0.001$). Bu sonuç, Arai et al. ve Liu et al. çalışmalarında da vurgulanmıştır (40,48). Söz konusu iki çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak orta ve yüksek risk grubundaki bireylerin tedaviden daha fazla fayda gördüğü, buna karşın düşük risk grubunda gözlemlenen değişimin istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı kaydedilmiştir. Arai ve arkadaşları (40), 48 hafta boyunca SGLT2 inhibitörü kullanan NAFLD ve tip

2 diyabet tanılı 202 hastayı değerlendirmiş ve özellikle orta ve yüksek riskli gruplarda (FIB-4 ≥1.3) FIB-4 skorlarında anlamlı düşüşler saptamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, FIB-4 ilk ≥1.3 olan grupta tedavi sonrası FIB-4 skorlarında anlamlı bir azalma gözlemlenmiş ,bu da SGLT2 inhibitörlerinin antifibrotik etkisinin özellikle ileri fibroz riski taşıyan bireylerde belirgin olduğunu göstermektedir .FIB-4 <1.3 hasta grubu özelinde değerlendirildiğinde, çalışmamız da düşük riskli bireylerin büyük çoğunluğunda FIB-4 skorunun tedavi sonrası da düşük seviyelerde kalması (%93,8 oranında stabilite), SGLT2i tedavisinin en azından ilerleyici fibrozisi durdurma yönünde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Jin ve arkaşlarının yaptığı 16 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği geniş çaplı meta-analizinde SGLT2 inhibitörlerinin özellikle orta-yüksek risk grubunda anlamlı FIB-4 düşüşü sağladığını bildirmiştir. (49). Bu veriler, hedefe yönelik hasta seçiminin klinik sonuçları iyileştirme potansiyelini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda 1-12 ay ve >12 ay takip sürelerine göre hastalar gruplandırıldığında, >12 ay grubunda FIB-4 son skorlarının daha düşük olduğu ve FIB-4 farkının daha fazla azaldığı anlamlı olarak saptanmıştır (sırasıyla p=0.018ve p=0.047) Bu durum, uzun süreli SGLT2 kullanımının antifibrotik etkilerini desteklemektedir. Liu ve arkadaşlarının SGLT2 inhibitörü kullanan MASLD ve tip 2 diyabet hastalarında yaptığı bir çalışmada hastalar ortalama 22 ay SGLT2i tedavisi almış ve sonuç olarak hastaların APRI ve FIB-4 skorunda anlamlı düşüşler gözlemlenmiştir (48). Bu sonuç çalışmamızla uyumlu olarak uzun süreli tedavinin FIB-4 skorunun iyileşmesinde daha anlamlı olmasını destekler niteliktedir. FIB-4 fark analizine göre yapılan, Colosimo ve ark. çalışmasında 12 aylık takipte BMI ve HbA1c değişimlerinden bağımsız olarak FIB-4 skorunda anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir (51). Bu sonuçlar ile beraber tedavi süresinin uzamasıyla antifibrotik etkinin belirginleştiği düşünülmektedir.

Çalışmamız da yaş üzerine yapılan analizlerde, ≥65 yaş grubunda hem ilk hem de son FIB-4 skorları anlamlı şekilde yüksek bulunmuş (p<0.001) olup FIB-4 farkının negatif yönde değiştiği görülmüştür. ≥65 yaş grubunda, <65 yaş gurubuyla karşılaştırıldığında FIB-4 skorlarında istatistiksel olarak daha belirgin bir azalma görülmüştür. Yaş ve süre birlikte incelendiğinde FIB-4 farkı 12 ay altı grubunda

anlamlı iken (p=0.009), >12 ay grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0.395). Bu bulgular, yaşın fibrozis progresyonundaki rolünü desteklemekte ve yaşlı bireylerde tedavi yanıtının daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Liu arkadaşları yaptıkları çalışmada, yaşın kardiyometabolik olaylar için güçlü bir belirleyici olduğunu ve yüksek FIB-4 değerlerinin yaşla birlikte kardiyovasküler riskle daha fazla korele olduğunu belirtmiştir (48). Arai ve ark. (40) ise ileri yaş grubunda karaciğer fibrozisinde gözlenen azalmaların daha stabil ve kalıcı olduğu yönünde bulgular raporlamıştır. Bu, yaşlı bireylerde SGLT2 inhibitörü kullanımının hem karaciğer hem de kardiyovasküler prognoz açısından önem teşkil ettiğini düşündürmektedir.

Cinsiyete göre yapılan alt grup analizlerinde, erkek bireylerde hem başlangıç hem de tedavi sonrası FIB-4 skorlarının kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.001)., Bununla birlikte, FIB-4 skor farkı erkeklerde pozitif (+0.0123), kadınlarda negatif (-0.0260) olsa da cinsiyetler arası FIB-4 farkında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p=0.053). ALT ve AST düşüşleri her iki cinsiyette de anlamlı bulunmuştur. Trombosit düzeyleri ise kadınlarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır (p<0.001). Arai ve arakadaşlarının yaptığı çalışmada SGLT2-'nin vücut ağırlığı, glisemik kontrol, ürik asit, karaciğer enzimleri ve FIB-4 indeksi üzerindeki olumlu etkilerinin cinsiyet ve menopoz durumundan bağımsız olarak bulunduğunu belirtilmektedir (40). Bununla birlikte, premenopozal kadın sayısının azlığı nedeniyle bu konuda daha fazla doğrulama yapılması gerektiği çalışmada ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kadın ve erkek dağılımının eşit olması ve yaş ortalamasının benzer olması sebebiyle çalışmamızın cinsiyete yönelik FIB-4 analizinde kapsayıcı olduğunu literatürde pek örneği olmayarak göstermektedir.

Çalışmamızda eş zamanlı kullanılan antidiyabetik ajanların (metformin, pioglitazon, DPP-4 inhibitörleri) FIB-4 skor farkı üzerindeki etkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu, Jin ve ark.'nın yaptığı çalışmada SGLT-2 inhbitörlerinin diğer anti diyabetik ajanlarla olan karsılaştırılmasında, kontrol gruplarında yer alan çeşitli ajanların FIB-4 skoruna

etkilememesini destekler nitelikte olup, SGLT2i'nin potansiyel etkisinin görece bağımsız ve özgül olduğunu düşündürmektedir (49).

Çoklu doğrusal regresyon analizinde, SGLT 2 tedavisinin 12 ay üzeri sürede kullanılması (B = -0.045; p=0.022) ve yaşın ≥ 65 olmasının (B = -0.061; p=0.006) FIB-4 değişimi üzerinde bağımsız ve anlamlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Cinsiyetin etkisi ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır.

Çalışmamızda SGLT2 inhibitörlerinin karaciğer fibrozisi üzerindeki etkileri retrospektif bir analizle incelenmiştir. Bu süreçte non-invaziv biyobelirteçlerden biri olan FIB-4 skoru temel değerlendirme aracı olarak kullanılmıştır. Ancak, literatürde karaciğer fibrozisinin daha doğru ve kesin olarak tespit edilmesinde abdominal ultrasonografi (USG), transient elastografi (FibroScan) ve karaciğer biyopsisi gibi görüntüleme veya histopatolojik yöntemlerin yeri oldukça vurgulanmaktadır. (48). Çalışmamızda yalnızca 727 hastadan 50'sine (%6,9) abdominal ultrasonografi yapılmış olması, karaciğerdeki morfolojik değişimlerin ve olası hepatosteatozun yeterince değerlendirilememesine yol açmış olabilir. Ultrasonografi yapılan bu küçük grupta FIB-4 skoru ile ultrasonografi bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olması (p = 0,747), ultrasonun çalışmamızda yaygın kullanılmamış olması sebebiyle örneklem büyüklüğünün sınırlı kalmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu durum, çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir. Bu bağlamda çalışmamızda ultrasonografi verisinin eksikliği, FIB-4 skoruna göre düşük riskli olduğu düşünülen bireylerde altta yatan steatoz veya ileri fibrozis varlığının gözden kaçırılma ihtimalini artırmaktadır. Arai ve arkadaşlarının (40) çalışmalarında karaciğer biyopsisi kullanılmamış olmasını önemli bir kısıtlama olarak ifade etmiş ve FIB-4 indeksinin doğruluğunun tip 2 diyabet hastalarında sınırlı olabileceğine dikkat çekmiştir.

Çalışmamız retrospektif, tek merkezli bir çalışmadır. Polikinliğe başvuran hastaların, hastane bilgi yönetim sisteminde ki kayıtlarından bilgileri alındığı için hastaların kullandığı anti- diyabetik ajanlar dışındaki ek tedavilerine ve yaşam tarzı değişikliklerine ulaşılamamıştır. Karaciğer fibrozunu değerlendirmek için altın standart olan ancak invaziv bir işlem olması sebebiyle karaciğer biyopsisi gibi

histopatolojik doğrulama yöntemleri kullanılmamıştır bunlar da çalışmamızın kısıtlılıkları arasında değerlendirilebilir.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmada, SGLT2 inhibitörlerinin tip 2 diyabetli bireylerde karaciğer fibrozisi üzerine olan etkileri retrospektif bir analizle değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, bu ilaç grubunun yalnızca glisemik kontrol sağlamakla kalmayıp aynı zamanda karaciğer enzim düzeylerini azaltarak karaciğer fonksiyonlarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle ALT ve AST düzeylerinde gözlenen anlamlı düşüşler, hepatik inflamasyonun azalmasına işaret ederken; FIB-4 skorundaki değişimlerin ise başlangıç fibrozis düzeyi yüksek, ileri yaşta ve uzun süreli tedavi alan bireylerde daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Çalışmada, düşük riskli bireylerde FIB-4 skorlarının büyük ölçüde stabil kaldığı; buna karşın FIB-4 ≥1.3 olan bireylerde antifibrotik etkinin daha anlamlı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, tedavi süresi arttıkça özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda antifibrotik etkinin derinleştiği görülmüştür. Cinsiyet ve eşlik eden antidiyabetik tedavilerin FIB-4 üzerindeki etkileri sınırlı bulunmuş; ancak yaş ve tedavi süresi FIB-4 değişiminin bağımsız belirleyicileri olarak öne çıkmıştır.

Çalışmamızda FIB-4 skoru temelinde yapılan analizler önemli bilgiler sunsa da, abdominal ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılmaması karaciğer sağlığının bütüncül değerlendirilmesini engellemiştir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, FIB-4 gibi biyobelirteçlerle birlikte abdominal ultrasonografi ve/veya transient elastografi gibi non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin entegre edilmesi, fibrozis değerlendirmesinde daha güvenilir sonuçlar sağlayacaktır.

Sonuç olarak, SGLT2 inhibitörleri karaciğer fibrozisinin yönetiminde umut verici bir farmakolojik seçenek olarak değerlendirilmektedir. Bu tedavi seçeneğinin özellikle ileri yaşta, uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyan ve başlangıç fibroz riski yüksek olan bireylerde tercih edilmesi, hem karaciğer hem de kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu klinik sonuçlar doğurabilir. Gelecekte yapılacak geniş ölçekli,

prospektif ve randomize kontrollü çalışmalar, bu bulguların daha güçlü düzeyde doğrulanmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1) TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2024, https://file.temd.org.tr/ Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf, erişim tarihi 26.04.2025
2) International Diabetes Federation (IDF). (2025). IDF Diabetes Atlas – 11th Edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation
3) LANTHIER, N.La NASH en 2018, Louv Med.2018;137(5):308-13.)
4) Jiang Y, L. W, Zhu X, et al. Advances in management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from mechanisms to therapeutics. Lipids Health Dis.2024;23(1):95. doi:10.1186/s12944-024-02092-2
5) 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 (Baltimore, Md.)*, *64*(1), 73–84. https://doi.org/10.1002/hep.28431
6) Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review andmeta-analysis. J Hepatol.2019;71(4):793–801. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021 6. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, et al. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE.Aliment Pharmacol Ther.2016;43(1):83–95. doi:10.1111/apt.13405
7) Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol.2018;30(6):631–636. doi:10.1097/MEG.0000000000001075
8) Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol.2018;14(2):99–114. doi:10.1038/nrendo.2017.173
9) Rhee E. J. (2019). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: An Epidemiological Perspective. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, *34*(3), 226–233. https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.3.226
10) Hazlehurst, J. M., Woods, C., Marjot, T., Cobbold, J. F., & Tomlinson, J. W. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism: clinical and experimental*, *65*(8), 1096–1108. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.001
11) Koutoukidis DA, Koshiaris C, Henry JA, et al. The efect of the magnitudeof weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic reviewand meta-analysis. Metabolism. 2021;115: 154455.https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154455.
12) Sun W, Cui H, Li N, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fbrosis scoreand BARD score for prediction of advanced fbrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver

disease: a meta-analysis study. Hepatol Res.2016;46(9):862–70.https://doi.org/10.1111/hepr.12647.

13) Godoy-Matos, A. F., Valério, C. M., Silva Júnior, W. S., De Araujo-Neto, J. M., & Bertoluci, M. C. (2024). 2024 UPDATE: The Brazilian Diabetes Society position on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with prediabetes or type 2 diabetes. Diabetology & Metabolic Syndrome, 16(1), 23. https://doi.org/10.1186/s13098-024-01259-2
14) Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care 2023;46:e151–e199
15) TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023
16) Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2023; 77:1797–1835
17) Younossi ZM, et al. 2133-A: a rapid rise in the global prevalence of MASLD and MASH among patients with type 2 diabetes (T2D): a systematicreview and meta-analysis. Poster session presented at: The Liver Meetingof the American Association for the Study of Liver Diseases; Conferencedate range 2023 Nov 10–14; Boston, Massachusetts, United States.
18) Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD. Hepatology 2020;72: 1605–1616
19) Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagstr€ om H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. Gut 2021;70:1375–1382
20) Burra P, Becchetti C, Germani G. NAFLD andliver transplantation: disease burden, current management and future challenges. JHEP Rep 2020;2:100192
21) Tilg, H., Moschen, A. R., & Roden, M. (2017). NAFLD and diabetes mellitus. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, *14*(1), 32–42. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.147
22) Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematicreview with comparative analysis.World J Gastroenterol.2018;24(30):3361–3373. doi:10.3748/wjg.v24.i30.3361
23) Younossi ZM, Anstee QM, Wai-Sun Wong V, et al. The association of histologic and noninvasive tests with adverse clinical and patient-reported outcomes in patients with advanced fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2021;160:1608–1619.e1613

24) Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalanchi R, et al.; NASH Clinical Research Network. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:1877–1885.e1875
25) Unalp-Arida A, Ruhl CE. Liver fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. Hepatology 2017;66:84–95
26) McPherson, S., Hardy, T., Dufour, J. F., Petta, S., Romero-Gomez, M., Allison, M., Oliveira, C. P., Francque, S., Van Gaal, L., Schattenberg, J. M., Tiniakos, D., Burt, A., Bugianesi, E., Ratziu, V., Day, C. P., & Anstee, Q. M. (2017). Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *The American journal of gastroenterology*, *112*(5), 740–751. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.453
27) American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S59–S85. https://doi.org/10.2337/dc25-S004
28) Hannah WN Jr, Harrison SA. Efect of weight loss, diet, exercise, andbariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis.2016;20:339–50.
29) Patel, N. S., Doycheva, I., Peterson, M. R., Hooker, J., Kisselva, T., Schnabl, B., Seki, E., Sirlin, C. B., & Loomba, R. (2015). Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, *13*(3), 561–568.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.08.039
30) Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, 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;44:399–406
31) Ciardullo S, Monti T, Perseghin G. High prevalence of advanced liver fibrosis assessed by transient elastography among U.S. adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2021;44:519–525
32) Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Obesity (Silver Spring) 2021;29:1950–1960
33) Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10:284–296
34) Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, et al. Prospective evaluation of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. J Hepatol 2021; 75:284–291

35) Younossi ZM, Golabi P, Price JK, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol 2024;22:1999–2010.e8
36) Sanyal AJ,Van Natta ML, Clark J, et al.; NASH Clinical Research Network (CRN). Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2021;385:1559–1569
37) Kanwal F, Kramer JR, Li L, et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2020;71:808–819
38) Younossi Z, Stepanova M, Sanyal AJ, et al. The conundrum of cryptogenic cirrhosis: adverse outcomes without treatment options. J Hepatol 2018;69:1365–1370
39) Castera L, Cusi K. Diabetes and cirrhosis: current concepts on diagnosis and management. Hepatology 2023;77:2128–2146
40) Arai, T., Atsukawa, M., Tsubota, A., Mikami, S., Haruki, U., Yoshikata, K., Ono, H., Kawano, T., Yoshida, Y., Tanabe, T., Okubo, T., Hayama, K., Nakagawa-Iwashita, A., Itokawa, N., Kondo, C., Kaneko, K., Nagao, M., Inagaki, K., Fukuda, I., … Iwakiri, K. (2022). Antifibrotic effect and long-term outcome of SGLT2 inhibitors in patients with NAFLD complicated by diabetes mellitus. Hepatology Communications, 6(11), 3073–3082. https://doi.org/10.1002/hep4.2069
41) Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. Eur J Pharmacol. 2013;715:246–55.
42) Jojima T, Tomotsune T, Iijima T, Akimoto K, Suzuki K, Aso Y. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2016;8:45.
43) Kim SR, Lee SG, Kim SH, Kim JH, Choi E, Cho W, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. Nat Commun. 2020;11:2127.
44) Inzaugarat ME, Johnson CD, Holtmann TM, McGeough MD, Trautwein C, Papouchado BG, et al. NLR family pyrin domain-containing 3 inflammasome activation in hepatic stellate cells induces liver fibrosis in mice. Hepatology. 2019;69:845–59.
45) García-Ropero Á, Vargas-Delgado AP, Santos-Gallego CG, Badimon JJ. Inhibition of sodium glucose cotransporters improves cardiac performance. Int J Mol Sci. 2019;20:3289.
46) Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, Leierer J, Hansen MK, Heinzel A, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. Diabetologia. 2019;62:1154–66.

47) Amjad, W., Malik, A., Qureshi, W., Dennis, B., Mumtaz, M., Haider, R., Jamal, S., Jaura, F., & Ahmed, A. (2022). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors improve liver enzymes in patients with co-existing non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and metanalysis. *Gastroenterology Review*, *17*(4), 288–300. https://doi.org/10.5114/pg.2021.112365

48) Liu, H., Hao, Y.-M., Jiang, S., Baihetiyaer, M., Li, C., Sang, G.-Y., Li, Z., & Du, G.-L. (2024). Evaluation of MASLD Fibrosis, FIB-4 and APRI Score in MASLD Combined with T2DM and MACCEs Receiving SGLT2 Inhibitors Treatment. *International Journal of General Medicine*, *Volume 17*, 2613–2625. https://doi.org/10.2147/IJGM.S460200

49) Jin, Z., Yuan, Y., Zheng, C., Liu, S., & Weng, H. (2023). Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and Its Complications*, *37*(8), 108558. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2023.108558

50) Takahashi, H., Asakawa, K., Kosakai, Y., Lee, T., & Rokuda, M. (2024). Comparative effectiveness of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on liver function in patients with type 2 diabetes in Japan: A real-world data analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *26*(3), 997–1007. https://doi.org/10.1111/dom.15399

51) Colosimo, S., Ravaioli, F., Petroni, M. L., Brodosi, L., Marchignoli, F., Barbanti, F. A., Sasdelli, A. S., Marchesini, G., & 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. https://doi.org/10.1111/liv.14799