T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

FATİH SULTAN MEHMET

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Tip 2 DM Tanılı MASLD Hastalarında Kümülatif Lipid Maruziyeti ile Karaciğer Fibrozisi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Dr. Suat Baran BAKAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **4**

SİMGELER VE KISALTMALAR **5**

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ **6**

ÖZET **7**

GEREÇ VE YÖNTEM **8**

ABSTRACT **11**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **14**

2. GENEL BİLGİLER **16**

2.1 Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatoik Karaciğer Hastalığı ve Tarihçesi **16**

2.2 Histolojik Alt Gruplar **17**

2.2.1 MAFL **17**

2.2.2 MASH **17**

2.3 Epidemiyoloji **17**

2.4 Patofizyoloji **18**

2.4.1 Lipotoksisite **18**

2.4.2 İnflamasyon **19**

2.4.3 Mikrobiyom **19**

2.5 Klinik Prezentasyon **19**

2.6 Diagnostik Yöntemler **20**

2.6.1 Noninvaziv Skorlama Sistemleri **20**

2.6.2 Fibroscan (Transient Elastografi) **21**

2.7 Diabetes Mellitus **22**

2.8 Kümülatif Lipid Maruziyeti **22**

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **23**

4. BULGULAR **25**

5. TARTIŞMA **41**

6. SONUÇ **50**

7. KAYNAKÇA **51**

TEŞEKKÜR

Dahiliye uzmanlık eğitimim boyunca hekimliği ve tecrübesiyle yol gösterici olan, bizim için her türlü çabayı ve fedakârlığı göstermekten çekinmeyen, klinik şefim aynı zamanda tez danışmanım Sayın Hocam **Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR**'e,

Eğitim süresince ve tez yazımım boyunca her türlü desteği veren, hem abla, hem abi, hem eğitici rolü üstlenen **Prof. Dr. Yaşar SERTBAŞ**'a, **Doç. Dr. Meltem SERTBAŞ**'a, **Doç. Dr. Nalan OKUROĞLU**'na, **Uzm. Dr. Müzeyyen Eryılmaz**'a,

Asistanlığım boyunca her zaman yanımda hissettiğim, desteklerini eksiltmeyen babam, annem ve ağabeylerime ,

Birlikte çalıştığım uzman abi ve ablalarıma,

Çalışma koşullarında zaman zaman çıkan zorlukları beraber göğüs gerdiğimiz hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hastanede beraber çalıştığımız farklı branşlardaki hekim arkadaşlarıma,

Saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Suat Baran Bakan

SİMGELER VE KISALTMALAR

MASLD: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı

NAFLD: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NASH: Non-Alkolik Steatohepatit

HCC: Hepatosellüler Karsinom **TE:** Transient Elastografi

LSM: Liver Stiffness Measurement (Karaciğer Sertlik Ölçümü)

LSM: Controlled Attenuation Parameter (Kontrollü Zayıflama Parametresi)

FIB-4: Fibrosis-4 Skoru

NFS: NAFLD Fibrosis Skoru

BMI / VKİ: Body Mass Index/Vücut Kitle İndeksi

DM / T2DM: Diabetes Mellitus / Tip 2 Diabetes Mellitus

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

ALB: Albümin

PLT: Platelet (Trombosit)

HDL: High Density Lipoprotein

LDL: Low Density Lipoprotein

TG: Trigliserid

HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol

Non-HDL: HDL Dışı Lipoprotein Fraksiyonu

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ANOVA: Analysis of Variance

SD: Standart Sapma

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablolar:

1. **Tablo 1:** Çalışmaya Katılan Grupların Demografik Özellikleri
2. **Tablo 2:** CAP, LSM, Fib-4 Skor ve NFS skor dağılımları
3. **Tablo 3:** CAP İçin Sonuçlar
4. **Tablo 4:** LSM İçin Sonuçlar
5. **Tablo 5:** FİB 4 Skoru İçin Sonuçlar
6. **Tablo 6:** NFS (NAFLD Fibrosis Score) İçin Sonuçlar

Şekiller:

1. **Şekil 1:** NAFLD Histolojik Alt Tipleri
2. **Şekil 2:** FIB-4 İndeksinin Hesaplanması

ÖZET

AMAÇ

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD), histopatolojik olarak hepatositlerde hasar, inflamasyon ve fibrozise kadar ilerleyebilen metabolik bir süreci içeren ve **Tip 2 DM (T2DM)** ile yakından ilişkili olan kronik bir hastalıktır.

MASLD'da hepatik fibrozis varlığını ve derecesini göstermede altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Ancak işlemin invaziv olması, klinik pratikte kullanımını zorlaştırmaktadır. **Transient Elastografi (TE)** ise bu ihtiyaca yönelik geliştirilmiş, özellikle hepatik fibrozis derecesini belirlemede kullanılan noninvaziv diagnostik yöntemlerden biridir. Bu yöntemde, çalışmamızda da değerlendirilen ana parametrelerden hepatik fibrozis derecesini gösteren **LSM (Liver Stiffness Measurement)** ile eş zamanlı olarak hepatik steatozis derecesini değerlendirebildiğimiz **CAP (Controlled Attenuation Parameter)** parametreleri bulunmaktadır.

Kümülatif Lipid Maruziyeti, lipidlerin endotel hasarı üzerindeki etkisinin lipid düzeyinin yanı sıra vasküler yatakta bulunma süresine de bağlı olduğunu tanımlayan güncel bir kavramdır. Bireye özgüdür ve belirli bir zaman dilimine ait laboratuvar değerleri üzerinden hesaplanır.

Literatürde **MASLD**, günümüzde karaciğer yetmezliğinin en sık sebebi olarak gösterilmekte ve hepatik fibrozisin başlangıç evresi olarak kabul edilmektedir. Bu hastalık ile **kümülatif lipid maruziyeti** arasındaki ilişkinin varlığını inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmamızda **TE** yöntemiyle taranmış olan **T2DM** tanılı **MASLD** hastalarında hesaplanan **kümülatif lipid maruziyeti** ile **hepatik fibrozis derecesi** arasındaki ilişkinin varlığını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Mayıs 2023 – Ağustos 2024 tarihleri arasında FSM İç Hastalıkları ve/veya Endokrinoloji Polikliniği'ne başvurmuş ve **T2DM ICD kodu** almış hastaların dosyaları taranarak başlandı. Öncelikle dosyasında hepatosteatoza yönelik tetkikleri (**US, TE**) yapılmış olan hastalar seçildi.

TE'de steatozis varlığını gösteren CAP skoru için:

- **CAP ≥ 248 dB/m** → karaciğerde yağlanma var
- **CAP < 248 dB/m** → karaciğerde yağlanma yok

Fibrozis derecesini gösteren LSM skoru için prob ebatına göre değerlendirme:

- **M probu:**
  - **F3 (ileri düzey fibrozis): 9,6–11,4 kPa**
  - **F4 (siroz): ≥ 11,5 kPa**
- **XL probu:**
  - **F3: 9,3–10,9 kPa**
  - **F4: ≥ 11,0 kPa**

Hastaların dosyalarındaki **AST, ALT, albümin, trombosit, yaş ve BMI (Vücut Kitle İndeksi)** parametreleri esas alınarak fibrozis derecesi açısından **FIB-4** ve **NAFLD Fibrozis Skoru (NFS)** hesaplandı.

FIB-4 değerlendirmesi:

- **FIB-4 < 1,45** → ileri evre fibrozis için düşük risk
- **1,45 ≤ FIB-4 ≤ 3,25** → belirsiz risk
- **FIB-4 > 3,25** → ileri evre fibrozis için yüksek risk

NFS değerlendirmesi:

- **NFS < -1,455** → ileri evre fibrozis için düşük risk
- **-1,455 ≤ NFS ≤ 0,675** → belirsiz risk
- **NFS > 0,675** → ileri evre fibrozis için yüksek risk

Bu verilere sahip hastaların dosyaları **6 yıl geriye dönük** olarak incelendi; yıllık lipid parametrelerine bakılarak **kümülatif LDL, total kolesterol, non-HDL ve trigliserid maruziyet değerleri** hesaplandı. Hastaların statin/fibrat kullanıp kullanmadığı e-nabız veya e-eczane kayıtlarından bakılarak, lipid maruziyeti hem tüm hastalarda bir bütün olarak, hem de statin/fibrat kullanımı olanlar alt grup olarak analiz edildi.

Hastaların demografik karakteristiklerinin (**yaş, cinsiyet, BMI**) yanı sıra **kümülatif lipid maruziyeti yükü** aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

Kümülatif Lipid Maruziyeti Formülü

((1. değer + 2. değer) / 2 × (1. ve 2. değer arası süre)) +

((2. değer + 3. değer) / 2 × (2. ve 3. değer arası süre)) +

((3. değer + 4. değer) / 2 × (3. ve 4. değer arası süre)) +

((n. değer + (n+1). değer) / 2 × (n. ve (n+1). değer arası süre))

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması **56,80 ± 8,76** olan toplam **271** hasta dahil edildi. **CAP skoruna** göre bakıldığında, **≥ 248 dB/m (steatoz var)** grubunda **226** hastanın, **< 248 dB/m (steatoz yok)** grubunda ise **45** hastanın olduğu görüldü.

Hastalar fibrozis derecesine göre gruplandırıldığında; **LSM** değeri için **237** hastanın ileri düzeyde fibrozis (**< F3**) bulunmayan grupta, **10** hastanın ileri düzeyde fibrozis (**≥ F3**) grubunda ve **24** hastanın siroz düzeyine ulaşmış fibrozis (**F4**) grubunda olduğu tespit edilmiştir.

FIB-4 skorlamasına göre bakıldığında:

- **239** hastanın düşük risk,
- **30** hastanın belirsiz risk,
- **2** hastanın ise yüksek risk grubunda olduğu saptanmıştır.

NAFLD Fibrozis Skoru (NFS) değerlendirmesine göre ise:

- **64** hastanın düşük risk,
- **189** hastanın belirsiz risk,
- **18** hastanın ise yüksek risk grubunda yer aldığı görülmüştür.

Fibrozis derecelerine göre ayrılan gruplar değerlendirildiğinde, çalışmada **lipid fraksiyonları için hesaplanan kümülatif lipid maruziyeti ile hepatik fibrozis düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.**

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre, **kümülatif lipid maruziyeti ile hepatik fibrozis arasında; özellikle LSM, trigliserid maruziyeti ve non-HDL maruziyeti açısından anlamlı bir ilişki bulunmuştur.**

ANAHTAR KELİMELER

Kümülatif Lipid Maruziyeti, Hepatik Fibrozis, Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı, Tip 2 Diabetes Mellitus

ABSTRACT

AIM

Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) is a chronic condition closely associated with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), characterized histopathologically by a metabolic process that may progress to hepatocellular injury, inflammation, and fibrosis.

Although liver biopsy remains the gold-standard method for demonstrating the presence and grade of hepatic fibrosis in MASLD, its invasive nature limits its use in routine clinical practice. Transient Elastography (TE), however, is one of the non-invasive diagnostic tools developed to address this need, primarily used to assess the degree of hepatic fibrosis. TE provides two key parameters: **Liver Stiffness Measurement (LSM)**, which reflects the degree of hepatic fibrosis and was one of the main measures evaluated in our study, and the **Controlled Attenuation Parameter (CAP)**, which allows simultaneous assessment of hepatic steatosis.

Cumulative Lipid Burden is a contemporary concept that describes the effect of lipids on endothelial injury, defined by both lipid concentration and the duration of lipid exposure within the vascular bed. It is calculated individually based on lipid values obtained over a defined time period.

In the current literature, there is an insufficient number of studies investigating the relationship between MASLD—now considered the leading cause of liver failure worldwide and accepted as the early stage of hepatic fibrosis—and cumulative lipid burden. Therefore, in this study, we aimed to investigate the presence of an association between cumulative lipid burden and hepatic fibrosis severity in MASLD patients diagnosed with T2DM and evaluated using the TE method.

MATERIALS AND METHODS

Between May 2023 and August 2024, the medical records of patients who presented to the FSM Internal Medicine and/or Endocrinology Outpatient Clinic and had an ICD code for T2DM were reviewed. Among these, patients who had undergone evaluations for hepatic steatosis (US or TE) were selected.

For the CAP score used to assess steatosis on TE, **CAP ≥ 248 dB/m** was considered indicative of hepatic steatosis, while **CAP < 248 dB/m** was considered non-steatotic.

For the LSM score used to determine fibrosis severity, the following cut-offs were applied based on probe type:

- **M probe:** F3 (advanced fibrosis) = 9.6–11.4 kPa, F4 (cirrhosis) ≥ 11.5 kPa
- **XL probe:** F3 = 9.3–10.9 kPa, F4 ≥ 11.0 kPa

Using AST, ALT, albumin, platelet count, age, and BMI (Body Mass Index) parameters from patient files, fibrosis severity was further evaluated by calculating FIB-4 and NAFLD Fibrosis Score (NFS).

FIB-4 score categories were defined as follows:

- **FIB-4 < 1.45:** low risk for advanced fibrosis
- **1.45 ≤ FIB-4 ≤ 3.25:** indeterminate risk
- **FIB-4 > 3.25:** high risk for advanced fibrosis

NFS score categories were defined as:

- **NFS < –1.455:** low risk for advanced fibrosis
- **–1.455 ≤ NFS ≤ 0.675:** indeterminate risk
- **NFS > 0.675:** high risk for advanced fibrosis

Medical files of eligible patients were reviewed retrospectively over a 6-year period, and annual lipid parameters were used to calculate cumulative LDL, total cholesterol, non-HDL, and triglyceride exposure values. Along with demographic characteristics (age, sex, BMI), cumulative lipid burden was calculated using the following formula:

$$\textbf{Cumulative Lipid Exposure} = ((\text{Value}_1 + \text{Value}_2)/2 \times \text{Interval}_{1-2}) + ((\text{Value}_2 + \text{Value}_3)/2 \times \text{Interval}_{2-3}) + ((\text{Value}_3 + \text{Value}_4)/2 \times \text{Interval}_{3-4}) + \ldots + ((\text{Value}_n + \text{Value}_{n+1})/2 \times \text{Interval}_{n-n+1})$$

RESULTS

A total of **271 patients**, with a mean age of **56.80 ± 8.76 years**, were included in the study. According to CAP scores, **226 patients** were in the **≥ 248 dB/m (steatosis present)** group, while **45 patients** were in the **< 248 dB/m (steatosis absent)** group.

When patients were categorized by fibrosis stage based on LSM values, **237 patients** were in the group **without advanced fibrosis (<F3)**, **10 patients** were in the **advanced fibrosis (≥F3)** group, and **24 patients** were in the **cirrhosis-level fibrosis (F4)** group.

Based on FIB-4 scoring, **239 patients** were classified as **low risk**, **30 patients** as **indeterminate risk**, and **2 patients** as **high risk** for advanced fibrosis. According to the NAFLD Fibrosis Score, **64 patients** were categorized as **low risk**, **189 patients** as **indeterminate risk**, and **18 patients** as **high risk**.

When the groups stratified by fibrosis severity were compared, **no statistically significant association** was found between hepatic fibrosis level and the **cumulative lipid burden** calculated for the lipid fractions included in the study.

CONCLUSION

According to the results of our study, a significant association was found between cumulative lipid exposure and hepatic fibrosis, specifically in terms of **LSM**, **triglyceride exposure**, and **non-HDL exposure**..

KEYWORDS

Cumulative lipid exposure

Hepatic fibrosis

Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

MASLD, batı toplumunda kronik karaciğer hastalığının yaygın sebeplerinden birisidir ve **2030** yılında karaciğer transplantasyonunun en yaygın endikasyonu olarak tahmin edilmektedir (1). Dünya genelindeki prevalansı **%29.8** olarak gösterilmektedir (2). Ülkemizdeki prevalansı ise **%48.3** olarak görülmektedir (3). **MASLD**'ın, metabolik sendrom ve **T2DM** gibi hastalıklarla paralel olarak sıklığı artmaktadır.

T2DM, mikro ve makrovasküler komplikasyonları bulunan kronik bir hastalıktır. Hepatik steatozis, makrovasküler komplikasyonlarından birisi olarak görülebilmektedir. DM'li hastaların **%65.04**'ünde **MASLD** görülmektedir (4). **T2DM** zemininde gelişen **MASLD**'da steatozis zamanla steatohepatite progrese olup mortal seyreden hepatik fibrozis ile sonlanabilmektedir.

Hepatik fibrozis diagnosisi için invaziv ve noninvaziv yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan karaciğer biyopsisi **gold standart** olmakla beraber, yöntemin invaziv olmasından kaynaklı komplikasyonlara yol açabilmesinden dolayı günlük klinik pratikte kullanımı zorlaşmaktadır. Bunun paralelinde noninvaziv yöntemlere duyulan ihtiyaç artmaktadır. Bu yöntemleri Fibroscan cihazı ile yapılan **TE**; albumin, AST, ALT, trombosit, yaş, beden kitle indeksi (BMI) gibi değerlerden faydalanılarak hesaplanan **FIB-4**, **NFS**, **APRI**, **BARD** skorlamaları olarak ele alabiliriz.

TE, karaciğer fibrozis derecesini ölçmek için tercih edilen noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Bu yöntemde kullanılan cihazın ismi **Fibroscan**'dır. **LSM**, kronik karaciğer hastalığında fibrozis derecesini gösteren Fibroscan'deki kantitatif bir biyomarkırdır (5). Diğer bir parametre olan **CAP** skoru ise hepatik steatozis derecesini göstermektedir (6). Böylelikle mevcut yöntemle eş zamanlı olarak karaciğer fibrozis ve steatozis derecesi değerlendirilebilmektedir.

Kümülatif Lipid Maruziyeti, Amerikan Kardiyoloji Derneği tarafından son zamanlarda literatüre yerleştirilmiş olan, lipid düzeyi ile maruziyet süresi beraber kullanılarak hesaplanan bir kavramdır (7). **Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık Riski (ASKVH)** nin belirlenmesinde temel etken olan mevcut kavramla ilgili serebrovasküler, kardiyovasküler, DM hastalığı bulunan birçok olgu grubunda literatürde çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Ancak kümülatif lipid maruziyeti ile **MASLD**'ın kontrol altına alınamaması durumunda gelişen son basamak olan mortal seyreden hepatik fibrozis arasındaki ilişkinin varlığını araştıran çalışma görülememektedir.

Biz de çalışmamızda; **MASLD** için özgün olan **TE** yöntemi ile **ASKVH** riskinin hesaplanması açısından ortaya yeni konulmuş kümülatif lipid maruziyeti kavramını aynı çalışmada kullanarak hepatik fibrozis derecesi ile Kümülatif Lipid maruziyet düzeyi arasında ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı ve Tarihçesi

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı, dünya genelinde erişkinlerin **%25'inden fazlasını** etkileyen, sıklığı giderek artan kronik hastalıktır. Hastalığın tespiti için yeterli spesifik testlerin bulunmaması; mevcut durumun sessiz bir şekilde geri dönüşümsüz olarak hepatik komplikasyonlarla sonlanmasına sebep olmaktadır. Bunları **Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatohepatit (MASH)**, **Hepatik Siroz** ve **Hepatosellüler Karsinom (HCC)** şeklinde adlandırabiliriz (8).

Yağlı karaciğer kavramı ilk olarak **Tomas Addison** tarafından **1836** yılında İngiltere'de tanımlanmıştır (9). İlk defa **Pepper** tarafından **1884** yılında diyabetik hastalarda yağlı karaciğer kavramı bildirilmiştir (10). **1980** yılında ise **Jurgen Ludwig**, alkol kullanımı bulunmayan **20 hastalık** bir olgu serisinde alkolik yağlı karaciğer hastalığına benzer şekilde histopatolojik bulgular saptamış olup **NAFLD** ve **NASH** terimlerini ortaya atmıştır (11). **Balmer ML** ve **Dufour JF** tarafından **2011** yılında mevcut hastalığın güncel durumda terminolojideki son basamaklarından biri olan **Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı** kavramı ortaya konulmuştur (12). Mevcut terminoloji serüveninde hastalığı yeniden adlandırmadaki esas amaç, hastanın hastalığın gerçek anlamı hakkındaki farkındalığını arttırarak; tedavi modalitelerinin hastalar tarafından daha iyi kanıksamasını sağlamaktır (13).

MASLD'da diagnostik testler biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik olarak sınıflandırılabilir. **Gold standart** olan histopatolojide hepatositlerin **%5'inden fazlasında steatozis** görüldüğü zaman klinik açıdan anlamlı kabul edilmektedir (14).

2.2 Histolojik Alt Grupları

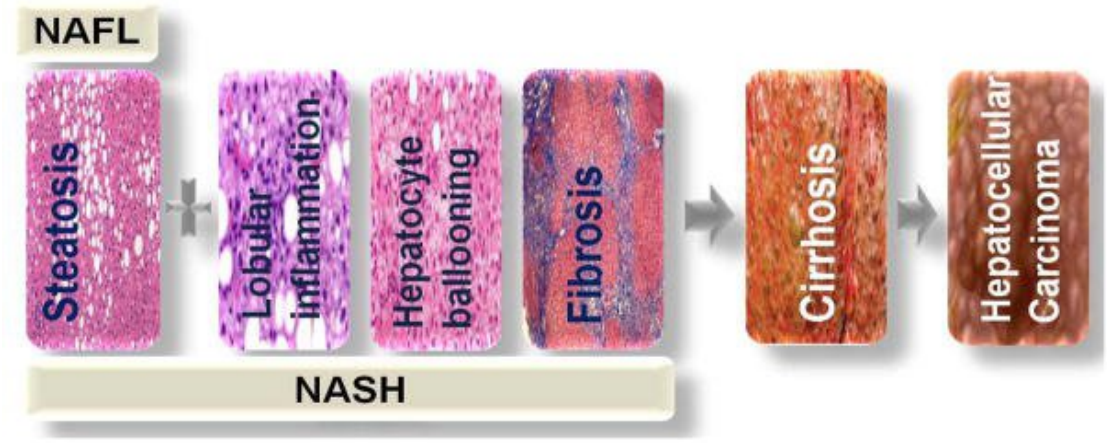
2.2.1. MAFL:

Karaciğerde hepatosellüler hasar görülmeden steatozisin hepatositlerin %5 inden fazlasında olması durumudur (15).

2.2.2. MASH:

İnsülin direnci ile birlikte hepatositlerde balonlaşma ve lobüler inflamasyonun birlikte görülme durumudur (15).

ŞEKİL 1:



2.3 Epidemiyoloji :

MASLD, kronik karaciğer hastalığındaki sebeplerin başında gelmektedir. **HCC** kaynaklı karaciğer transplantlı bireylerde en sık görülen endikasyon sebebidir (16). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmekle beraber global insidansı her 1000 kişiden **47**'si şeklinde tahmin edilmektedir. Erişkinlerdeki prevalansı **%32** şeklinde olup, erkek cinsiyetteki dağılımın (**%40**) kadın cinsiyetindekinden (**%26**) daha fazla olduğu görülmektedir (17). Güncel çalışmalar, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa dışındaki dünyanın diğer bölgelerinde prevalansının hızla arttığını göstermektedir (18).

T2DM, **MASLD** için önemli bir risk faktörüdür. **T2DM** tanılı hastalarda **MASLD** prevalansı yüksek olarak görülmektedir (19). Mevcut hasta popülasyonunda en yüksek pay coğrafi bölge olarak sırasıyla Güney Asya ve Doğu Asya yer almaktadır. Bununla beraber

MASLD'lı hastalarda ileri derecede fibrozis ve **HCC** gibi sonuçlara yol açabilmektedir. İleri derece fibrozis açısından bölgesel dağılıma bakıldığında en yüksek oranın benzer şekilde Asya kıtasına ait olduğu görülmektedir (20).

2.4. Patofizyoloji

MASLD, patofizyolojisi şu ana kadar tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber birçok mekanizma öne sürülmektedir. **İnsülin direnci**, bu mekanizmaların başında gelmektedir.

Genetik varyasyonlara bakacak olursak; adipositlerdeki triaçilgliserollerin hidrolizini sağlayan **PNPLA3** geni ve hücresel düzeyde lipid transportunu sağlayan endoplazmik retikulum ve Golgi organelleri üzerindeki taşıyıcı moleküllerin sentezini sağlayan **TM6SF2**, **Encoding E167K** genlerindeki genetik varyasyonlar; sentezlenen proteinlerde fonksiyon kaybına ve trigliseritlerin hepatositlerde depolanmasının artmasına neden olarak patofizyolojide rol almaktadır.

Özetle **MASLD**'daki progresyon **steatozis, lipotoksisite ve inflamasyon** olmak üzere "**üç vuruş hipotezi**" şeklinde ele alınmaktadır (21). Bazı kaynaklarda lipotoksisite ve inflamasyon basamakları aynı başlık altında değerlendirilerek mevcut tanımlama "**iki vuruş hipotezi**" olarak yapılmaktadır (22).

2.4.1. Lipotoksisite

Lipotoksisite mekanizmasına değinecek olursak, artmış periferal yağ asidi mobilizasyonu primer metabolik defekt olarak gösterilmektedir. **İnsülin direnci**, bu süreçte esas rol oynamaktadır. İnsülin, temelde yağ dokusunda lipolizi engelleyen bir hormondur. **İnsülin direnci** ve buna sekonder gelişen **hiperinsülinemi**, yağ asitlerinin sirkülasyonunda artışa sebep olmaktadır. Mekanizmadaki sekonder defekti, diyette fazla alınan karbonhidratların karaciğerde birikimi sonucu meydana gelen **lipogenez** oluşturmaktadır. Bu durum **hepatik lipotoksisite** ile sonuçlanmaktadır (23).

2.4.2. İnflamasyon

İnflamasyon basamağı ise lipotoksisite ile iç içe geçmiş durumdadır. Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan **HMG-CoA redüktaz** enziminin **MASLD**'lı olguların karaciğer dokusunda sentezi artmaktadır. Artış defosforilasyon ile paralel olup, serbest kolesterol düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bu duruma sekonder **MASLD**'da fibrozise geçişte rol oynayan lipid dropletlerdeki **kolesterol kristallerinde artış** meydana gelmektedir.

TNF-alfa (Tümör Nekrozis Faktör), karaciğerin inflamasyona duyarlılığını artırarak bu etkisini göstermektedir. TNF-alfanın, antioksidatif molekül olan **mitokondriyal glutatyon** düzeyinde deplesyona yol açması bu etkiyi açıklamaktadır (24).

2.4.3. Mikrobiyom

Barsak bariyer disfonksiyonu **MASLD** gelişiminde rol oynamakla birlikte, güncel olarak mikrobiom ve **MASLD** arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamaktadır. Barsak bariyeri; epiteliyum hücreleri, hücreleri kaplayan mukozal tabaka ve sıkı bağlantı komplekslerini içermektedir.

Sıkı bağlantılardaki zayıflık; **lipopolisakkaritler (LPS)** gibi mikrobiom komponentlerinin barsak duvarını geçerek portal vene geçmesine neden olmaktadır. **LPS**, **TLR (Toll Like Receptor)**'ye bağlanarak hepatik inflamasyon, hücre ölümü ve fibrozisi tetiklemektedir (25).

İn vivo deneyimler, TLR düzeylerinde azalmanın hepatositlerdeki lobüler inflamasyonu azalttığını göstermektedir. **LPS**'nin indüklediği karaciğer hasarında; **TLR pozitif trombosit** ve **makrofajlar**, inflamatuar mediatörler üzerinden rol almaktadır (26).

2.5. Klinik Prezentasyon

Hastaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte; dispepsi, halsizlik, sağ üst kadranda künt ağrı ve hepatosplenomegaliyle prezente olabilmektedir. Hastaların **%20**'sinde karaciğer enzim yüksekliği görülebilmektedir.

Enzim paterni **AST/ALT < 1** şeklindedir (27). Hastaların belli bir kısmı ise metabolik sendrom kliniği ile prezente olabilmektedir. Bu hasta grubu ise başta **T2DM** olmak üzere **hipertansiyon, dislipidemi, obezite** gibi komorbiditelerini barındırmaktadır (28).

2.6. Diagnostik Yöntemler

2.6.1. Noninvaziv Skorlama Sistemleri

FIB-4 indeksi, **MASLD**'da hepatik fibrozis derecesini gösteren önemli bir biyomarkırdır. Hesaplanmasında **AST, ALT, yaş ve trombosit** parametreleri kullanılmaktadır. Değerin **1.45'ten küçük olması** ileri hepatik fibrozisi önemli ölçüde dışlamakta; **3.25'ten büyük olması** ise önemli ölçüde desteklemektedir (29).

NAFLD Fibrozis Skoru ise klinik ve laboratuvar parametrelerinin beraber kullanıldığı, **MASLD** tanısı bulunan hastalarda hepatik fibrozisi belirlemede kullanılan önemli skorlama sistemlerinden birisidir (30).

Şekil 2. FIB-4 İndeksinin Hesaplanması:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count } (10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

NAFLD Fibrozis Skorunun Hesaplanması

Formül:

NFS = -1.675 + 0.037 × yaş (yıl) + 0.094 × VKİ (kg/m²) + 1.13 × IFG/diyabet (evet = 1, hayır = 0) + 0.99 × AST/ALT oranı - 0.013 × trombosit sayısı ($\times 10^9$/L) - 0.66 × albümin (g/dl).

2.6.2. Fibroscan (Transient Elastografi)

TE, **MASLD** gibi kronik karaciğer hastalıklarında prognozda önemli rol oynayan, takibinde ve tedavi kararının belirlenmesinde etkili olan, karaciğer doku sertliğini ölçerek hepatik fibrozis düzeyini gösteren noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Ultrason tabanlı **TE** ve **SWE (Shear Wave Elastografi)** klinik pratikte en sık kullanılanlardır (31).

Karaciğer doku sertliği, hepatik fibrozis düzeyiyle paraleldir. **TE**, karaciğer doku sertliğini (**LSM**) kilopaskal (**kPa**) cinsinden ölçmektedir. **TE**, hepatik fibrozisi doğrudan ölçemeyip elde edilen **LSM** değerine göre dolaylı yoldan fibrozis düzeyini göstermektedir (32).

Ölçümlerde kullanılan standart **M probu**, özellikle **BMI** değeri yüksek ve prob ile karaciğer kapsülü arasındaki mesafesi fazla olan hastalarda yetersiz kalabilmektedir. Bu olgu popülasyonunda **XL probu** kullanılmaktadır. Probun üzerinde bulunduğu cilt ile kapsül arasındaki mesafeye göre prob seçimi otomatik olarak belirlenmektedir (33).

TE'de bulunan diğer bir parametre de steatoz derecesini gösteren **CAP** değeridir. Sonografik dalgaların şiddetinin Fibroscan cihazında **dB/m** cinsinden dönüştürülmesiyle mevcut değer elde edilmektedir (32). Dalgaların amplitündeki azalma, steatozun derecesi hakkında bilgi vermektedir.

TE yöntemi, **MASLD** tanılı olgularda yaygın kullanılan bir yöntemdir. Noninvaziv ve pratik kullanılabilen bir yöntem olmasına rağmen; ölçümlerde kullanılacak sınır değer açısından netlik olmaması, obez hastalarda kullanımının zor olması, klinik deneyimi yeterli olmayan operatörler tarafından ölçümlerin yapılması ve erken dönemdeki fibrozisin tanısal

doğruluğunun sınırlı olması mevcut yöntemin kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

2.7. Diabetes Mellitus

T2DM; **Diabetes Mellitus**'un en sık tiplerinden birisi olup hemen hemen tüm yaş gruplarında görülebilen kronik bir hastalıktır. Majör bir halk sağlığı problemi olup kontrolsüz olması halinde **aterosklerozis**, **kardiyovasküler hastalık** gibi makrovasküler ve **diyabetik nefropati, retinopati, nöropati** gibi mikrovasküler komplikasyonlara sebep olabilmektedir (34).

T2DM tanılı hastalarda **MASLD** gelişme sıklığı **2 kat artmış** olup bunun tersi de geçerlidir. Karşılıklı olan bu ilişki **insülin direnci** tarafından desteklenmektedir (35).

2.8. Kümülatif Lipid Maruziyeti

Kümülatif Lipid Maruziyeti; güncel olarak Amerikan Kardiyoloji Derneği tarafından klinik pratiğe yerleştirilmeye başlanılan, aterojenik lipoproteinlerin tek ölçüm şeklinde değerlendirilmesi yerine **çoklu ölçümlerinin yapılıp maruziyet sürelerinin de dahil edilerek hesaplandığı** bir kavramdır.

Lipoproteinlerin düzeyi ve kümülatif maruziyeti **ateroskleroz riskinde önemli etkiye sahiptir**; lipoproteinlerin kümülatif maruziyetinin hesaplanması, tek ölçümlü takibin yerini almaktadır (7).

Our Kaiulan çalışma serileri, **HDL** dışındaki diğer lipoproteinlerin kümülatif maruziyetinin artmış **iskemik stroke** insidansı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (36).

Domanski ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli prospektif çalışmada, **kardiyovasküler hastalık riskinin** öncelikli olarak **kümülatif lipid maruziyetiyle ilişkili** olduğu belirtilmektedir (37).

Literatürde farklı hasta gruplarında bakılmış olan bu kavramı **biz de çalışmamızda**, **ASKVH** açısından önemli risk grubunu oluşturan **MASLD ve T2DM** tanılı olgularda değerlendirmek istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya **Mayıs 2023 - Ağustos 2024** tarihleri arasında FSM İç Hastalıkları ve/veya Endokrinoloji Polikliniğine müracaat etmiş ve **T2DM ICD kodu** almış hastaların dosyaları taranıp öncelikle hepatosteatoza yönelik tetkikleri (**US, TE**) yapılmış olan hastalar seçildi. **6 yıl geriye dönük** olarak tarandığında, yıllık lipid parametrelerine bakılmış olanlar çalışma evrenini oluşturdu.

TE'de steatozis varlığını gösteren **CAP skoru** için:

- **CAP ≥ 248 dB/m:** Karaciğerde yağlanma var
- **CAP < 248 dB/m:** Karaciğerde yağlanma yok (38).

Fibrozis derecesini gösteren **LSM skoru** için probun ebatına göre:

- **M probu:** F3 = 9,6–11,4 kPa, F4 ≥ 11,5 kPa
- **XL probu:** F3 = 9,3–10,9 kPa, F4 ≥ 11,0 kPa

olarak ele alındı (39).

Hastaların dosyalarındaki **AST, ALT, albumin, trombosit, yaş, VKİ (Vücut Kitle İndeksi)** parametrelerinden yola çıkılarak fibrozis derecesi açısından **FIB-4** ve **NAFLD Fibrosis Skoru (NFS)** hesaplandı.

- **FIB-4 < 1,45:** İleri evre fibrozis için düşük risk
- **1,45 ≤ FIB-4 ≤ 3,25:** Belirsiz risk
- **FIB-4 > 3,25:** İleri evre fibrozis için yüksek risk (40)
- **NFS < -1,455:** İleri evre fibrozis için düşük risk
- **-1,455 ≤ NFS ≤ 0,675:** Belirsiz risk
- **NFS > 0,675:** İleri evre fibrozis için yüksek risk olarak ele alındı. (41)

Hastaların statin/fibrat kullanıp

kullanmadığı e-nabız veya e-eczane kayıtlarından bakılarak, lipid maruziyeti hem tüm hastalarda bir bütün olarak, hem de statin/fibrat kullanımı olanlar alt grup olarak analiz edildi. Hastaların demografik karakteristiklerinin (**yaş, cinsiyet, BMI**) yanında **kümülatif lipid maruziyeti yükü** aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

Kümülatif Lipid Maruziyeti

((1. değer + 2. değer)/2 × (1. ve 2. değer arası süre))

((2. değer + 3. değer)/2 × (2. ve 3. değer arası süre))

((3. değer + 4. değer)/2 × (3. ve 4. değer arası süre))

((n. değer + (n+1). değer)/2 × (n. ve (n+1). değer arası süre)). (42)

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1-) Tip 2 Diabetes Mellitus bulunanlar

2-) MASLD tanısı olanlar

3-) 18 yaşından büyük ve 80 yaşından küçük olanlar

4-) Dosyasında ilgili parametreleri mevcut olan hastalar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1-) Malignite

2-) Psikiyatrik hastalığı bulunanlar

3-) Gebelik

4-) Tiroid fonksiyon testi bozukluğu olanlar

5-) Kadınlarda alkol alımı > 20 g/gün, erkeklerde > 30 g/gün

6-) Kronik Karaciğer Hastalığı bulunanlar

7-) Tip 1 Diabetes Mellitus

8-) Kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunanlar

9-) Yaşı 18’den küçük veya 80’den büyük olanlar

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin analizi **SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 22.0** programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal değişkenler **ortalama ± standart sapma** ve **medyan (IQR: 25.–75. persentil)** olarak tanımlanmış, kategorik veriler ise **sayı (n)** ve **yüzde (%)** şeklinde sunulmuştur.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu **Kolmogorov-Smirnov testi** ile değerlendirilmiştir.

- Normal dağılım gösteren iki grup: **Bağımsız Örneklem T Testi**
- Normal dağılmayan veriler: **Mann-Whitney U testi**
- Üç ve daha fazla grup: **ANOVA** veya **Kruskal-Wallis testi** (dağılıma göre)
- Kategorik değişkenler: **Ki-Kare (χ^2) testi**

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi **$p < 0,05$** olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma, yaşları **24 ile 80** arasında değişmekte olan toplam **271 diyabetik hasta** ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı **56,80 ± 8,76**'dır. Çalışmaya katılanların **148'i (%54,6) kadın**, **123'ü (%45,4) erkek** olarak belirlendi.

Demografik veriler **Tablo 1**'de görülmektedir.

Tablo 1. Çalışmaya Katılan Grupların Demografik Özellikleri

	Mean ± SD
Hasta yaşı (yıl)	56,80 ± 8,76
DM süresi (yıl)	11,51 ± 6,57

Bazal kilo (kg)	83,63 ± 14,95
Bazal boy (cm)	161,79 ± 9,76
Bazal VKİ (kg/m²)	32,26 ± 5,42
Bel çevresi (cm)	104,36 ± 10,67

Tablo 2. CAP, LSM, Fib-4 Skor ve NFS skor dağılımları

	n	%
CAP <248 dB/m	45	16,6
CAP ≥248 dB/m	226	83,4
İleri düzeyde fibrozis yok (<F3)	237	87,5
İleri düzeyde fibrozis (≥F3)	10	3,7
Siroz (F4)	24	8,9
Fib-4 skor (n=271) - Düşük	239	88,2
Fib-4 skor (n=271) - Belirsiz	30	11,1
Fib-4 skor (n=271) - Yüksek risk	2	0,7
NFS (n=271) - Düşük risk	64	23,6
NFS (n=271) - Belirsiz risk	189	69,7
NFS (n=271) - Yüksek risk	18	6,6

Bu çalışmada **CAP, LSM, FIB-4 ve NFS** skorlarının dağılımları incelendiğinde, hastaların büyük çoğunluğunda steatoz açısından anlamlı CAP değerleri saptandı. **CAP ≥ 248 dB/m** değerinin üzerinde ölçüm yapılan olgular tüm grubun **%83,4**'ünü (n=226) oluştururken, **248**

dB/m'nin altında kalan olgular **%16,6** (n=45) oranında tespit edildi. Bu bulgu, çalışmaya dahil edilen popülasyonda **karaciğer yağlanmasının yüksek oranda** olduğunu göstermektedir.

LSM sonuçları değerlendirildiğinde, **ileri düzeyde fibrozis bulunmayan** hastalar baskın grubu oluşturdu (**%87,5; n=237**). **İleri düzey fibrozis (≥F3)** saptanan olguların oranı **%3,7 (n=10)** iken, **siroz düzeyine ulaşan fibrozis (F4)** varlığı **%8,9 (n=24)** oranında görüldü. Bu sonuçlar, hasta grubunda siroz oranının dikkat çekici düzeyde olduğunu ve fibrozis progresyonunun **heterojen dağılım** gösterdiğini ortaya koymaktadır.

FIB-4 skorlaması yapılan 271 olgunun **%88,2'si (n=239)** düşük risk grubunda yer aldı. Belirsiz risk grubunda **%11,1 (n=30)** hasta bulunurken, yalnızca **%0,7 (n=2)** olgu yüksek risk grubuna dahil edildi.

Benzer şekilde **NFS** skorlaması değerlendirildiğinde, düşük risk grubu **%23,6 (n=64)** oranında saptanırken, hastaların büyük çoğunluğu **%69,7 (n=189)** oranıyla belirsiz risk grubunda yer aldı. Yüksek risk grubuna giren hasta oranı ise **%6,6 (n=18)** olarak bulundu.

Bu dağılım, çalışmaya dahil edilen popülasyonda **NFS skorunun büyük ölçüde belirsiz aralıkta kümelendiğini**, yalnızca sınırlı sayıda hastanın yüksek risk kategorisinde olduğunu göstermektedir.

Bu veriler, hasta grubunda özellikle **CAP ile değerlendirilen karaciğer yağlanmasının yüksek prevalansa** sahip olduğunu; buna karşın **FIB-4 ve NFS** gibi noninvaziv fibrozis skorlarının çoğunlukla **düşük veya belirsiz risk** kategorilerinde yoğunlaştığını ortaya koymaktadır.

Tablo 3. CAP İçin Sonuçlar

		CAP <248 dB/m	CAP ≥248 dB/m	p
Yaş (yıl)	Mean±SD	58,8±7,51	56,4±8,96	0,125

	Median (IQR (25-75))	60 (9)	56 (11)	
DM zamanı	Mean±SD	12,64±7,28	11,28±6,41	0,221
	Median(IQR (25-75))	11 (10)	11(9)	
BMI	Mean±SD	29,14±4,99	32,88±5,29	<0,001
	Median (IQR (25-75))	28 (8)	32 (7)	
BC	Mean±SD	96,55±11,24	103,25±10,22	<0,001
	Median (IQR (25-75))	96 (16)	103 (14)	
HBA1C	Mean±SD	7,97±2,07	7,84±1,7	0,953
	Median (IQR (25-75))	8 (3)	7(2)	
ALT	Mean±SD	18,75±7,9	28,01±19,49	<0,001
	Median (IQR (25-75))	16 (9)	22 (17)	
AST	Mean±SD	19,25±7,2	22,28±11,64	0,144
	Median (IQR (25-75))	17(8)	19 (10)	
ALB	Mean±SD	4,39±0,26	4,37±0,3	0,659
	Median (IQR (25-75))	4,4 (0,4)	4,4 (0,4)	
PLT	Mean±SD	247,37±49,88	271,62±70,33	0,024
	Median (IQR (25-75))	245(58)	264 (85)	
Statin kullanımı	Var n (%)	28 (%62,2)	108 (%47,8)	0,077
	Yok n (%)	17 (%37,8)	118 (%52,2)	
Fibrat kullanımı	Var n (%)	5 (%11,1)	24 (% 10,6)	0,922
	Yok n (%)	40 (%88,9)	202 (%89,4)	
Hiperlipidemi ilaç kullamnımı	Var n (%)	30 (%66,7)	124 (%54,9)	0,114
	Yok n (%)	15 (%33,3)	102 (%45,1)	
TG MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	766,84±534,72	868,56±862,13	0,447
	Median (IQR (25-75))	678 (796)	700 (663)	
LDL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	549,18±261,32	495,31±257,89	0,203
	Median (IQR (25-75))	543 (373)	496 (209)	
NON-HDL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	671,27±322,99	649,66±322,57	0,682
	Median (IQR (25-75))	665(466)	669 (466)	
TOT.KOLESTEROL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	891,84±413,11	835,29±394,42	0,384
	Median (IQR (25-75))	905 (529)	865 (698)	

Çalışma popülasyonu **CAP** değerlerine göre iki gruba ayrıldığında, bazı antropometrik ve biyokimyasal göstergeler açısından anlamlı farklılıklar ortaya çıktı. **Yaş ortalaması** gruplar arasında benzerdi ve istatistiksel anlamlılık göstermedi

(**CAP < 248 dB/m:** 58,8 ± 7,51; **CAP ≥ 248 dB/m:** 56,4 ± 8,96; p = 0,125).

Benzer şekilde **diyabet süresi** açısından da anlamlı fark saptanmadı (p = 0,221).

Vücut kitle indeksi (BMI), CAP ≥248 dB/m grubunda belirgin şekilde daha yüksekti (29,1 ± 4,99 vs 32,8 ± 5,29; **p < 0,001**).

Bel çevresi ölçümleri de yüksek CAP grubunda anlamlı artış göstermekteydi

(96,5 ± 11,24 vs 103,2 ± 10,22; **p < 0,001**).

HbA1c düzeyleri iki grup arasında benzer bulundu

(7,97 ± 2,07 vs 7,84 ± 1,7; p = 0,953).

Karaciğer enzimlerinden **ALT**, yüksek CAP grubunda anlamlı olarak daha yüksekti

(18,7 ± 7,9 vs 28,0 ± 19,49; **p < 0,001**).

AST düzeyleri ise gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi

(19,2 ± 7,2 vs 22,2 ± 11,64; p = 0,144).

Serum albumin düzeylerinde anlamlı bir farklılık izlenmedi

(4,39 ± 0,26 vs 4,37 ± 0,3; p = 0,659).

Hematolojik parametreler arasında **trombosit sayısı**, CAP ≥ 248 dB/m grubunda daha yüksek bulundu

(247,3 ± 49,88 vs 271,6 ± 70,33; **p = 0,024**).

Statin, fibrat ve her iki hiperlipidemi ilacının "tekil veya kombine" kullanım oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu

(p = 0,077; p = 0,922; p = 0,114).

Lipid Maruziyeti

Lipid maruziyet şiddetini temsil eden **TG, LDL, non-HDL** ve **total kolesterol** skorları incelendiğinde, **CAP düzeyinin bu parametreler üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı** görüldü.

- **TG maruziyet skoru:**

  CAP < 248 dB/m: 766,4 ± 534,72

  CAP ≥ 248 dB/m: 868,5 ± 862,13

  p = (anlamsız)

- **LDL maruziyet skoru:**

549,1 ± 261,32 vs 493,3 ± 257,89; **p = 0,203**

- **Non-HDL maruziyet skoru:**

  671,2 ± 322,99 vs 649,6 ± 322,57; **p = 0,682**

- **Total kolesterol maruziyeti:**

  891,8 ± 413,11 vs 835,2 ± 490,42; **p = 0,384**

Sonuç olarak:

Bu sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde:

- CAP artışı **obezite göstergeleri (BMI, bel çevresi)** ve
- **ALT düzeyleri** ile ilişkili görünmekte, ancak
- **Lipid maruziyet yükü** üzerinde **anlamlı bir etkisinin bulunmadığı** görülmektedir.

Tablo 4. LSM İçin Sonuçlar

		İleri düzeyde Fibrozis yok (<F3)	İleri düzeyde Fibrozis (≥F3)	Siroz (F4)	p
Yaş (yıl)	Mean±SD	56,98±8,51	51,6±9,73	57,12±10,54	0,24
	Median (IQR (25-75))	57 (11)	53 (17)	57 (19)	
DM zamanı	Mean±SD	11,55±6,43	10,4±9,34	11,54±6,91	0,623
	Median (IQR (25-75))	11 (9)	8 (12)	11 (9)	
BMI	Mean±SD	31,99±5,45	34,98±5,47	33,76±4,7	0,053
	Median (IQR (25-75))	31 (7)	34(8)	33 (6)	
BC	Mean±SD	101,6±10,81	107,2±11,33	105,33±8	0,052
	Median (IQR (25-75))	102 (13)	106 (16)	105 (8)	
HBA1C	Mean±SD	7,75±1,68	9,17±2,79	8,44±1,82	0,123
	Median (IQR (25-75))	7 (2)	9 (3)	8 (2)	
ALT	Mean±SD	24,41±16,38	34,72±17,42	43,37±27,07	<0,001
	Median (IQR (25-75))	20(11)	31(15)	39 (30)	
AST	Mean±SD	20,27±8,91	28,71±13,55	33,75±18,93	<0,001
	Median (IQR (25-75))	18 (8)	25 (20)	29 (16)	
ALB	Mean±SD	4,38±0,30	4,2±0,18	4,39±0,28	0,082

	Median (IQR (25-75))	4,4 (0,4)	4,25 (0,4)	4,4 (0,27)	
PLT	Mean±SD	268,1±64,55	295,8±95,54	251±84,49	0,357
	Median (IQR (25-75))	260(78)	281(146)	244(97)	
Statin kullanımı	Var n (%)	123 (%48,1)	3 (%30)	10 (%41,7)	0,272
	Yok n (%)	114 (%51,9)	7 (%70)	14 (%58,3)	
Fibrat kullanımı	Var n (%)	26 (%11)	2 (%20)	1 (%4,2)	0,369
	Yok n (%)	211 (%89)	8 (%80)	23 (%95,8)	
Hiperlipidemi ilaç kullamnımı	Var n (%)	140 (%59,1)	4 (%40)	10 (%41,7)	0,143
	Yok n (%)	97 (%40,9)	6 (%60)	14(%58,3)	
TG MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	841,3±639,1	639,3±793,4	1042,3±1827,2	0,038
	Median(IQR (25-75))	733(683)	373 (554)	563 (698)	
LDL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	257,2±317,9	308,9±216,9	464,38±262,06	0,077
	Median(IQR (25-75))	517 (377)	305 (443)	500 (463)	
NON-HDL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	666,8±309,5	416,2±297,8	617,5±415,4	0,037
	Median (IQR (25-75))	673 (445)	384 (575)	572 (564)	
TOT.KOLESTEROL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	860±385,5	571,06±423	807,1±471,3	0,070
	Median (IQR (25-75))	898 (534)	518 (729)	755 (703)	

LSM skoruna göre oluşturulan üç grubun karşılaştırılmasında, klinik ve biyokimyasal parametrelerin fibrozis progresyonuyla birlikte belirgin biçimde değiştiği görüldü. Yaş ortalaması gruplar arasında benzer olup anlamlı fark göstermedi (**p=0,24**). Diyabet süresi de fibrozis düzeyinden bağımsız olarak benzer sürelerde seyretti (**p=0,623**).

BMI değerleri fibrozis şiddeti arttıkça hafif bir yükseliş eğilimi gösterse de gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (**p=0,053**). Buna karşın bel çevresi, fibrozisi olmayanlarda **101,6±10,81** iken ileri fibrozis grubunda **107,2±11,33**'e yükseliyor, siroz grubunda **105,3±8,38** ile benzer şekilde yüksek seyrediyordu. Bu artış istatistiksel anlamlılığa oldukça yakın bir eğilim oluşturdu (**p=0,052**).

HbA1c düzeyleri incelendiğinde, fibrozis arttıkça hafif bir düşüş eğilimi olsa da fark anlamlı değildi (**p=0,123**).

ALT düzeyi, fibrozisi olmayan grupta **24,4±16,38**, ileri fibrozis grubunda **34,7±17,42**, sirozda ise **43,3±27,07** olup artış anlamlıydı (**p<0,001**).

Alt grup analizlerinde:

• Fibrozis olmayanlar – ileri fibrozis: **p=0,009**

• Fibrozis olmayanlar – siroz: **p<0,001**

• İleri fibrozis – siroz: **p=0,341** (anlamlı değil)

AST düzeyleri de benzer progresyon gösterdi: fibrozis olmayanlarda **20,2±8,91**, ileri fibroziste **28,7±13,55**, sirozda **33,7±19,53**, fark anlamlıydı (**p<0,001**).

Alt grup analizleri:

• Fibrozis olmayanlar – ileri fibrozis: **p=0,018**

• Fibrozis olmayanlar – siroz: **p<0,001**

• İleri fibrozis – siroz: **p=0,423** (anlamlı değil)

Serum **albumin** düzeylerinde fibrozis ilerledikçe hafif bir düşme eğilimi gözlense de fark anlamlı değildi (**p=0,082**).

Trombosit sayısı fibrozis arttıkça kademeli azalma eğilimi gösterdi ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (**p=0,357**).

Statin, fibrat ve diğer hiperlipidemi ilaçlarının kullanım oranları gruplar arasında belirgin fark oluşturmuyordu (**p=0,272; p=0,369; p=0,143**). Bu durum, tedavi tercihinin fibrozis düzeyinden bağımsız ilerlediğini düşündürmektedir.

Lipid maruziyet şiddeti parametreleri incelendiğinde, özellikle **trigliserid (TG)** ve **non-HDL** maruziyetinde fibrozis düzeyinin belirgin farklılıklara yol açtığı görüldü.

Trigliserid (TG) maruziyet şiddeti:

• Fibrozis yok: **841,3±639,1**

• İleri fibrozis: **639,3±793,4**

• Siroz: **1042,3±1827,2**

Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,038**).

Alt grup analizleri:

• Fibrozis olmayan – ileri fibrozis: **p=0,042**

• Fibrozis olmayan – siroz: **p=0,225** (anlamlı değil)

• İleri fibrozis – siroz: **p=0,322** (anlamlı değil)

LDL maruziyet şiddeti:

• Fibrozis yok: **257,2±317,9**

• İleri fibrozis: **308,9±216,9**

• Siroz: **464,3±262,06**

Artış eğilimi olmasına rağmen anlamlı değildi (**p=0,077**).

Non-HDL maruziyet şiddeti:

• Fibrozis yok: **666,8±309,5**

• İleri fibrozis: **416,2±297,8**

• Siroz: **617,5±415,4**

Dalgalanmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,037**).

Alt grup analizleri:

• Fibrozis olmayan – ileri fibrozis: **p=0,019** (anlamlı)

• Fibrozis olmayan – siroz: **p=0,250** (anlamlı değil)

• İleri fibrozis – siroz: **p=0,159** (anlamlı değil)

Total kolesterol maruziyeti:

• Fibrozis yok: **860,3±385,5**

• İleri fibrozis: **571,0±423**

• Siroz: **807,1±471,3**

Değişiklik anlamlı değildi (**p=0,070**).

Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, trigliserid ve non-HDL maruziyet şiddetinin

fibrotik süreç boyunca anlamlı dalgalanmalar gösterdiği, siroz evresinde lipid yükünün yeniden belirgin biçimde arttığı görülmektedir. Özellikle TG maruziyetindeki artış sirotik evreyi belirgin biçimde ayırırken, non-HDL kolesteroldeki düşüş-yükseliş paterni fibrozis progresyonunda karaciğer fonksiyon bozukluğuna dinamik bir yanıt olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 5. FİB 4 Skoru İçin Sonuçlar

		Düşük risk	Belirsiz risk	Yüksek risk	p
Yaş (yıl)	Mean±SD	56,01±8,49	62,7±8,61	62,5±13,43	0,001
	Median (IQR (25-75))	56 (11)	63 (14)	62 (9)	
DM zamanı	Mean±SD	11,26±6,52	13,73±6,81	8±4,24	0,091
	Median (IQR (25-75))	11 (6)	13 (8)	8 (3)	
BMI	Mean±SD	32,42±5,48	30,86±4,9	34,42±1,1	0,35
	Median (IQR (25-75))	32 (7)	31 (13)	34 (1,2)	
BC	Mean±SD	102,4±10,5	98,8±10,67	116±5,66	0,041
	Median (IQR (25-75))	102 (14)	101 (18)	116 (4)	
HBA1C	Mean±SD	7,75±1,67	8,67±2,23	9,2±1,13	0,015
	Median (IQR (25-75))	7 (2)	8 (2)	9 (0,8)	
ALT	Mean±SD	25,49±17	31,89±25,23	62,05±24,39	0,069
	Median (IQR (25-75))	21 (14)	23 (30)	62 (8)	
AST	Mean±SD	20,24±8,91	32,4±17,65	45±10,46	<0,001
	Median (IQR (25-75))	18 (8)	25(20)	45 (8)	
ALB	Mean±SD	4,37±0,30	4,41±0,14	4,2±0,14	0,439
	Median (IQR (25-75))	4,4 (0,4)	4,2 (0,4)	4,2 (0,1)	
PLT	Mean±SD	276,78±65,	206,4±37,1	87,5±4,95	<0,001
	Median (IQR (25-75))	268 (79)	201 (50)	87 (3,5)	
Statin kullanımı	Var n (%)	123 (%51,5)	13 (%43,3)	0	0,255
	Yok n (%)	116 (%48,5)	17 (%56,7)	2 (%100)	
Fibrat kullanımı	Var n (%)	27 (%11,3)	2 (%6,7)	0	0,657
	Yok n (%)	212 (%88,7)	28 (%93,3)	2 (%100)	
Hiperlipidemi ilaç kullamnımı	Var n (%)	139 (%58,2)	15 (%50)	0	0,185
	Yok n (%)	100 (%41,8)	15 (%50)	2 (%100)	
TG MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	877,3±854,7	655,2±403,9	729,1±508,5	0,334
	Median (IQR (25-75))	721(705)	619(317)	729(359)	
LDL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	513,9±258,0	427,3±264,6	500,7±49,3	0,225
	Median (IQR (25-75))	517(317)	396(264)	500(99)	
NON-HDL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	665,9±324,3	552,8±300,6	638,3±139,5	0,187
	Median (IQR (25-75))	679 (450)	523 (298)	734 (13)	
TOT.KOLESTEROL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	860,1±402,6	729,1±350,8	734,0±18,2	0,244
	Median (IQR (25-75))	891 (554)	738 (559)	734 (13)	

FIB-4 skoruna göre hastalar düşük risk (**%88,2**), belirsiz risk (**%11,1**) ve yüksek risk (**%0,7**) gruplarına ayrıldığında, gruplar arasında bazı klinik ve biyokimyasal parametrelerde anlamlı farklılıklar saptandı.

Yaş, **FIB-4** skoruyla birlikte belirgin şekilde artış gösterdi. Düşük risk grubunda yaş ortalaması **56,0±18,5** iken, belirsiz risk grubunda **62,7±8,6**'ya ve yüksek risk grubunda **62,5±13,4**'e yükseldi (**p=0,001**). Alt grup analizlerinde düşük risk ile belirsiz risk grubu arasında anlamlı fark varken (p<0,001), belirsiz risk ile yüksek risk grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (**p=0,482**). Aynı şekilde belirsiz risk ile ileri risk grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**p=0,907**).

Diyabet süresi daha yüksek **FIB-4** skorlarında artış eğilimi gösterse de fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (**p=0,091**).

Antropometrik ölçümlerden **BMI**, gruplar arasında anlamlı bir değişiklik göstermedi (**p=0,35**). Buna karşılık bel çevresi düşük risk grubunda **102,4±10,5** iken belirsiz risk grubunda **98,8±10,7** düzeyindeydi ve yüksek risk grubunda **116,5±6,6**'ya yükselerek **FIB-4** artışıyla birlikte belirgin bir farklılık oluşturdu (**p=0,041**). Alt grup analizlerinde düşük risk grubu ile belirsiz ve yüksek risk grubu arasında anlamlı fark saptanmamışken, belirsiz risk grubu ile yüksek risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,024**).

Metabolik kontrol göstergelerinden **HbA1c**, **FIB-4** skoruyla birlikte anlamlı değişiklik gösterdi; düşük risk grubunda **7,75±1,67** olan değer belirsiz riskte **8,67±2,23**'e, yüksek risk grubunda ise **9,2±1,3**'e yükseldi (**p=0,015**). Alt grup analizlerinde düşük risk ile belirsiz risk grupları arasında anlamlı fark saptanmışken (**p=0,012**), diğer gruplaşmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Karaciğer enzimleri de **FIB-4** skoruna paralel olarak anlamlı düzeyde arttı. **ALT**, düşük risk grubunda **25,4±17** iken belirsiz riskte **31,8±25,2**'ye, yüksek riskte **62,0±52,3**'e yükseldi

(**p=0,069**, eğilim düzeyinde).

AST ise daha belirgin bir ayrışma gösterdi; düşük riskte **20,2±8,9** olan AST, belirsiz riskte **32,4±17,5**'e ve yüksek risk grubunda **45,3±10,4**'e yükselerek anlamlı fark oluşturdu (**p<0,001**). Alt grup analizlerinde düşük risk grubunun verileri ile belirsiz risk grubu ve yüksek risk grubu arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (**p<0,001** ve **p=0,023**). Belirsiz risk grubu ile yüksek risk grubu arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır (**p=0,198**).

Serum **albumin** düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (**p=0,439**).

Hematolojik parametrelerden **trombosit** sayısı, düşük risk grubunda **276,7±86,5** düzeyindeyken belirsiz risk grubunda **206,4±371,3**'e düşmüş, yüksek riskte **87,5±45,9** ile en düşük seviyesine ulaşmıştı (**p<0,001**). Alt grup analizlerinde düşük risk ile belirsiz risk grupları arasında anlamlı fark saptanmış (**p<0,001** ve **p=0,015**), ayrıca belirsiz risk grubu ile yüksek risk grubu arasında da anlamlı farklılık bulunmuştur (**p=0,004**). Bu da fibrotik yük arttıkça **trombositopeninin belirginleştiğini** göstermektedir.

Statin, **fibrat** ve hiperlipidemi ilaçlarının kullanım oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla **p=0,255**, **p=0,657**, **p=0,185**).

Lipid maruziyet şiddetinin değerlendirilmesinde **trigliserid maruziyet skoru**, düşük risk grubunda **877,3±854,7** iken belirsiz risk grubunda **655,2±403,9**'a gerilemiş, yüksek riskte ise **729,1±508,5** düzeyinde seyretmişti (**p=0,334**). **LDL maruziyet skoru** da benzer şekilde düşük risk grubunda **513,9±258,0** iken belirsiz riskte **427,3±264,6**'ya düşmüş, yüksek risk grubunda **500,7±49,3** olarak izlenmişti (**p=0,225**).

Non-HDL maruziyet şiddeti, düşük risk grubunda **665,9±324,3** iken belirsiz risk grubunda **552,8±300,6**'ya azalmış, yüksek risk grubunda **638,3±139,5** düzeyine yükselmişti (**p=0,187**). **Total kolesterol maruziyeti** ise düşük risk grubunda **860,1±402,6**, belirsiz risk grubunda **729,1±350,8** ve yüksek risk grubunda **734,0±18,2** olarak hesaplandı (**p=0,244**).

Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, **FIB-4** skorundaki artışın biyokimyasal profilde

özellikle yaş, bel çevresi, **HbA1c**, **AST** ve **trombosit** değerleri üzerinde belirgin etkiler oluşturduğu, lipid maruziyet parametrelerinde ise anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmektedir.

Tablo 6 NFS (NAFLD Fibrosis Score) İçin Sonuçlar

		Düşük risk	Belirsiz risk	Yüksek risk	p
Yaş (yıl)	Mean±SD	53,17±10,37	57,41±7,71	63,22±8,179	<0,001
	Median (IQR (25-75))	55(11)	27 (11)	62 (10)	
DM zamanı	Mean±SD	9,77±6,43	11,77±6,38	15±7,48	0,005
	Median (IQR (25-75))	9 (8)	11 (9)	15 (11)	
BMI	Mean±SD	30,48±5,8	32,67±5,21	34,16±4,82	<0,001
	Median (IQR (25-75))	29 (6)	32 (8)	34 (6)	
BC	Mean±SD	99,88±11,56	102,49±9,83	106,56±14,21	0,013
	Median (IQR (25-75))	99 (9)	102 (12)	110 (15)	
HBA1C	Mean±SD	7,74±1,71	7,86±1,8	8,38±1,53	0,182
	Median (IQR (25-75))	7 (2)	7 (2)	8 (2)	
ALT	Mean±SD	29,3±22,3	26,06±16,67	20,7±19,63	0,004
	Median (IQR (25-75))	23 (19)	21 (14)	12 (12)	
AST	Mean±SD	21,88±11,8	21,58±10,8	23,4±11,62	0,840
	Median (IQR (25-75))	18 (10)	19 (8)	17 (15)	
ALB	Mean±SD	4,49±0,30	4,34±0,28	4,23±0,32	<0,001
	Median (IQR (25-75))	4,5 (0,4)	4,4 (0,3)	4,2 (0,3)	
PLT	Mean±SD	333,97±75,21	251,92±46,5	196,28±60,1	<0,001
	Median (IQR (25-75))	325 (88)	247 (68)	185 (97)	
Statin kullanımı	Var n (%)	31 (%48,4)	100 (%52,9)	5 (%27,8)	0,119
	Yok n (%)	33 (%51,6)	89 (%47,1)	13 (%72,2)	
Fibrat kullanımı	Var n (%)	11 (%17,2)	16 (%8,5)	2 (%11,1)	0,149
	Yok n (%)	53 (%82,8)	173 (%91,5)	16 (%88,9)	
Hiperlipidemi ilaç kullamnımı	Var n (%)	38 (%59,4)	109 (%57,7)	7 (%38,9)	0,275
	Yok n (%)	26 (%40,6)	80 (%42,3)	11 (%61,1)	
TG MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	800,1±581,7	886,8±909,9	665,8±358,2	0,589
	Median (IQR (25-75))	660 (787)	729 (678)	587 (438)	
LDL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	513,0±266,3	501,3±261,3	503,6±212,9	0,685
	Median (IQR (25-75))	558(477)	499(388)	515(172)	
NON-HDL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	654,1±302,5	654,5±338,9	636,3±197,4	0,960
	Median (IQR (25-75))	690 (469)	664 (506)	672 (301)	
TOT.KOLESTEROL MARUZİYET ŞİDDETİ	Mean±SD	853,3±407,6	844,0±408,1	820,9±221,9	0,888

	Median (IQR (25-75))	930 (614)	877 (586)	803 (316)	

NFS skoruna göre hastalar düşük risk, belirsiz risk ve yüksek risk gruplarına ayrıldığında, gruplar arasında hem klinik hem de biyokimyasal parametreler açısından belirgin farklılıklar ortaya çıktı. Yaş, **NFS** skoru arttıkça anlamlı derecede yükseldi; düşük risk grubunda **53,17±10,37** olan yaş ortalaması, belirsiz riskte **57,41±7,71**'e ve yüksek risk grubunda **63,22±8,17**'ye ulaştı (**p<0,001**). Alt grup analizlerinde risk artışı ile beraber yaşın istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görülmektedir (düşük risk – belirsiz risk **p=0,014**; düşük risk – yüksek risk **p<0,001**; belirsiz risk – yüksek risk **p=0,003**).

Diyabet süresi de benzer şekilde **NFS** artışıyla birlikte uzama eğilimindeydi ve yüksek risk grubunda en uzun süreye ulaşmıştı (**p=0,005**). Alt grup analizlerinde düşük risk grubu diğer iki gruba göre daha kısa diyabet süresine sahipken, belirsiz risk grubu ile yüksek risk grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (düşük risk – belirsiz risk **p=0,017**; düşük risk – yüksek risk **p=0,004**; belirsiz risk – yüksek risk **p=0,06**).

Antropometrik ölçümlerden **BMI**, düşük risk grubunda **30,48±5,8** iken belirsiz riskte **32,67±5,21**'e, yüksek riskte **34,16±4,82**'ye yükselerek fibrozis riskinin artışıyla paralel bir dağılım gösterdi (**p<0,001**). Alt grup analizlerinde belirsiz ve yüksek risk gruplarının BMI değerleri düşük risk grubundan belirgin derecede yüksekken, belirsiz risk grubu ile yüksek risk grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (düşük risk – belirsiz risk **p=0,001**; düşük risk – yüksek risk **p<0,001**; belirsiz risk – yüksek risk **p=0,067**).

Bel çevresi de **NFS** ile birlikte anlamlı biçimde arttı; düşük risk grubunda **99,8±11,5** iken belirsiz risk grubunda **102,5±9,8**'e, yüksek risk grubunda ise **106,5±14,2**'ye ulaştı (**p=0,013**). Alt grup analizlerinde düşük risk grubu ile yüksek risk grubu arasında anlamlı farklılıklar saptanmışken, belirsiz risk grubu ile düşük risk grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun yanında belirsiz risk grubu ile yüksek risk grubu arasında da bel çevresi açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (düşük risk – belirsiz risk **p=0,081**; düşük risk – yüksek risk

p=0,004; belirsiz risk – yüksek risk **p=0,028**).

HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi, ancak yüksek risk grubunda daha yüksek bir ortalama mevcuttu (**p=0,182**).

Karaciğer enzimlerinden **ALT**, düşük ve belirsiz risk gruplarında birbirine yakın seviyelerdeyken yüksek risk grubunda belirgin derecede azalmıştı (sırasıyla **29,3±22,2; 26,0±16,6; 20,7±19,6**; **p=0,004**). Alt grup analizlerinde düşük risk grubu ile yüksek risk grubu arasında anlamlı fark saptanırken, belirsiz risk grubu ile düşük risk grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı zamanda belirsiz risk grubu ile yüksek risk grubu arasında da **ALT** açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (düşük risk – belirsiz risk **p=0,271**; düşük risk – yüksek risk **p=0,004**; belirsiz risk – yüksek risk **p=0,002**).

Buna karşın **AST** düzeyi, düşük risk grubundan yüksek risk grubuna doğru artış eğilimi gösterse de farklılık anlamlılığa ulaşmadı (**p=0,840**).

Albumin düzeyi, **NFS** arttıkça belirgin şekilde düşme eğilimi gösterdi ve yüksek risk grubunda en düşük seviyeye ulaştı (**p<0,001**). Alt grup analizlerinde düşük risk ile hem belirsiz hem de yüksek risk grupları arasında anlamlı farklılıklar varken; belirsiz risk ile yüksek risk grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (düşük risk – belirsiz risk **p<0,001**; düşük risk – yüksek risk **p=0,002**; belirsiz risk – yüksek risk **p=0,09**).

Hematolojik parametrelerden **trombosit** sayısı, fibrotik risk arttıkça belirgin biçimde düşüş gösterdi. Düşük risk grubundaki **333,9±75,2**'lik trombosit ortalaması, belirsiz risk grubunda **251,9±46,5**'e ve yüksek risk grubunda **196,2±60,1**'e gerileyerek istatistiksel olarak anlamlı bir ayrışma oluşturdu (**p<0,001**). Alt grup analizlerinde her risk artışı ile beraber trombosit değerlerinde belirgin azalma görülmüştür (düşük risk – belirsiz risk **p<0,001**; düşük risk – yüksek risk **p<0,001**; belirsiz risk – yüksek risk **p<0,001**). Bu durum, ilerleyen fibrozisin hematolojik belirteçler üzerinde belirgin baskılayıcı etkisi olduğunu göstermektedir.

Statin, **fibrat** ve diğer hiperlipidemi ilaçlarının kullanım oranları gruplar arasında farklılık göstermedi (sırasıyla **p=0,119**; **p=0,149**; **p=0,275**). Bu da lipid düşürücü tedavilerin fibrozis şiddetiyle ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Lipid maruziyet şiddeti parametreleri incelendiğinde, **TG maruziyet şiddeti** düşük risk grubunda **800,1±581,7** düzeyindeyken belirsiz risk grubunda **886,8±909,9**'a yükselmiş, yüksek risk grubunda ise **665,8±358,2** seviyesinde seyretmişti; ancak bu değişiklik anlamlı değildi (**p=0,589**).

LDL maruziyet şiddeti, gruplar arasında oldukça benzer düzeylerdeydi ve anlamlı fark göstermedi (**p=0,685**).

Non-HDL maruziyet şiddeti de her üç grupta yakın ortalamalara sahip olup istatistiksel farklılık göstermedi (**p=0,960**).

Benzer biçimde **total kolesterol maruziyet şiddeti**, düşük risk grubundaki **853,3±407,6**'lık yükten belirsiz risk grubunda **844,0±408,1**'e, yüksek risk grubunda ise **820,9±221,9**'a gerilemiş olsa da anlamlı fark oluşturmuyordu (**p=0,888**).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, **NFS** artışının özellikle **yaş**, **BMI**, **bel çevresi**, **albumin** ve **trombosit** düzeyleri üzerinde belirgin etkiler oluşturduğu; buna karşın **lipid maruziyet parametrelerinin NFS risk grupları arasında anlamlı değişiklik göstermediği** anlaşılmaktadır. Ayrıca fibrozis riskinin artışı metabolik ve hematolojik profilde belirgin yansımalar oluştururken lipid yükünün fibrozis derecesinden bağımsız seyretmesi dikkat çekici bir bulgudur.

Tartışma

MASLD, **T2DM** ile yakından ilişkili olup, dünya genelinde sık görülen kronik hastalıklardan biridir. T2DM zemininde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmekte; bu komplikasyonlardan biri olan **aterosklerozis**, MASLD varlığında daha belirgin hale gelebilmektedir. **Kümülatif lipid maruziyeti**, ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde kullanılan güncel belirteçlerden biridir. Ancak literatürde, kümülatif lipid maruziyeti ile MASLD arasındaki ilişkiyi özgün bir yöntem olan **transient elastografi** kullanarak inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamaktadır. Bundan yola çıkarak, çalışmamızda MASLD'nin ileri evresi olan **hepatik fibrozis** ile kümülatif lipid maruziyeti arasındaki ilişkinin varlığını T2DM eşlik eden MASLD tanılı olgularda araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda, LSM skoruna göre **ileri düzeyde fibrozis olmayan (<F3)**, **ileri düzeyde fibrozis (≥F3)** ve **sirotik (F4)** olarak ayrılan gruplar arasında mevcut lipid fraksiyonları açısından (non-HDL, total kolesterol, LDL ve trigliserid) hesaplanan **kümülatif lipid maruziyeti** açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu durum, lipid birikiminin hepatik fibrozis gelişimi üzerindeki etkisinin doğrusal bir seyir göstermeyebileceğini bize düşündürmektedir.

Alfadda ve arkadaşlarının T2DM tanılı ve MASLD eşlik eden 396 olguda yaptığı çalışmada, LSM ile total kolesterol, LDL düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [43]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bu parametreler ile LSM arasında anlamlı bağlantı bulunmamıştır. Ancak biz, kısa dönemli lipid dalgalanmalarının etkisini azaltmak amacıyla farklı olarak **kümülatif lipid maruziyeti modeli** kullandık. Bu yaklaşım ile uzun

dönem metabolik yükü daha doğru yansıtmayı hedefledik. Ancak LSM'nin MASLD'da hepatik fibrozisin yavaş değişen noninvaziv bir belirteci olmasından kaynaklanan lipid maruziyeti ile arasındaki zaman uyumsuzluğu çıkan sonucu etkilemiş olabilir.

LDL maruziyeti açısından değerlendirildiğinde, **Guo ve arkadaşlarının** 2902 MASLD hastasıyla yaptıkları kesitsel çalışmada LDL düzeyi ile LSM arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [44]. Literatüre benzer şekilde, bizim çalışmamızda da mevcut iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. LDL, kardiyovasküler risk açısından önemli bir belirteç olmasına rağmen, karaciğer fibrogenezi üzerindeki etkisi daha dolaylı olabilir. Ayrıca **statin** gibi lipid düşürücü tedavilerin LDL seviyelerini baskılaması, bu parametrenin uzun dönem etkisini maskelemiş olabilir.

Guo'nun aynı çalışmasında trigliserid düzeyi ile LSM arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir [44]. Bizim çalışmamızda da **kümülatif trigliserid maruziyeti** ile LSM arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Buna bağlı olarak diyabetik bireylerde insülin direncinin ve kronik inflamasyonun lipotoksisiteyi artırarak bu ilişkinin daha belirgin hale geldiğini düşünmekteyiz. Ayrıca ileri fibrozis ile siroz arasında anlamlı fark izlenmemesi, trigliserid maruziyetinin özellikle erken ve orta evre fibrotik değişiklikleri yansıtmada daha duyarlı olabileceğini bize düşündürmektedir.

Xe Hui Lee ve arkadaşlarının MASLD eşlik eden T2DM tanılı 258 olguyu içeren kesitsel çalışmasında, trigliserid düzeyi ile LSM skoru arasında ters yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır [45]. Bizim çalışmamızda ise mevcut çalışmanın aksine trigliserid düzeyleri ile LSM arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu farklılığın, Xe Hui Lee ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan tek zamanlı lipid ölçümleri ile bizim çalışmamızda değerlendirilen **kümülatif lipid maruziyeti**nin metodolojik farklılığından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca transient elastografi ölçümündeki teknik değişkenlik de bu durumu etkileyebilmektedir.

Xuan ve ark. tarafından NHANES 2017–2018 verileri kullanılarak MASLD tanılı 1884 olguda yapılan kesitsel çalışmada, **non-HDL/HDL oranı** ile LSM arasında istatistiki açıdan anlamlı ilişki saptanmış; ancak bu ilişkinin cinsiyet temelli farklılık gösterdiği, anlamlılığın yalnızca erkek bireylerde korunduğu, kadınlarda ise ortadan kalktığı bildirilmiştir [46].

Bizim çalışmamızda ise **non-HDL maruziyeti** ile LSM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Ayrıca çalışma popülasyonumuzdaki olgularda literatürden farklı olarak T2DM eşlik etmektedir. Bu sonuç özellikle diyabetik bireylerde **insülin direnci** ve **kronik inflamasyona bağlı lipotoksisite**nin cinsiyetten bağımsız bir şekilde hepatik fibrozis sürecini etkileyebileceğini göstermektedir. Alt grup analizimizde ileri fibrozis ve siroz grupları arasında fark izlenmemesi, non-HDL maruziyetinin özellikle erken–orta evre fibrotik değişiklikleri yansıtmakta daha duyarlı olabileceğini bize düşündürmektedir. Ayrıca **androgenik profil**, **visseral yağlanma** eğilimi ve **lipoprotein metabolizmasındaki cinsiyete özgü farklılıkların** da fibrogenez sürecinde belirleyici rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hem **ALT** hem de **AST** düzeylerinin LSM'ye göre fibrozis evresi arttıkça anlamlı biçimde yükselmesi, hepatosellüler hasarın hastalık progresyonu ile paralel olarak arttığını göstermektedir. Fibrozisi olmayan hastalar ile hem ileri fibrozis hem de siroz grupları arasındaki belirgin ayrışma, enzim düzeylerinin özellikle erken evre ile ileri evre fibrozisi birbirinden ayırt etmede duyarlı olabileceğini bize düşündürmektedir. Bununla birlikte ileri fibrozis (F3) ile siroz (F4) arasında anlamlı fark saptanmaması, karaciğer enzimlerinin ileri evrelerde plato çizme eğiliminde olduğunu ve bu evreler arasındaki yapısal değişiklikleri yansıtmakta sınırlı kalabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, ALT ve AST'nin MASLD'da hastalık aktivitesine ilişkin fikir verse de fibrozisin ileri evrelerinin ayırt edilmesinde tek başına yeterli olmadığını; ancak ilerleyici hepatosellüler hasarın biyokimyasal bir yansıması olarak klinik değerlendirmeye katkı sağlayabileceğini bize göstermektedir.

Çalışmamızda, **FIB-4** skoruna göre ayrılan gruplar (düşük, belirsiz, yüksek risk) arasında kümülatif lipid maruziyeti (non-HDL, total kolesterol, LDL, trigliserid) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Total kolesterol açısından, çalışmamızda **kümülatif total kolesterol maruziyeti** ile FIB-4 arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna karşılık **Sun ve arkadaşlarının** Tip 2 diyabet tanılı 686 MASLD olgusunda yürüttükleri çalışmada total kolesterol düzeyi ile FIB-4 arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bildirilmiştir [47]. Bu farkın, bizim çalışmamızda total kolesterolün zaman ağırlıklı kümülatif ölçüm yöntemiyle değerlendirilmesinden ve anlık değişimlerin ortalanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca total kolesterol; farklı lipid fraksiyonlarını tek bir değerde topladığından, hepatik fibrogeneze spesifik lipid alt bileşenlerini yansıtmakta yetersiz kalabilir. Dolayısıyla FIB-4 gibi hepatoselüler hasar temelli bir skorla ilişkisinin zayıf kalmasına yol açabilir.

LDL açısından, çalışmamızda **kümülatif LDL maruziyeti** ile FIB-4 arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Oysa **Luo ve arkadaşlarının** T2DM tanılı 565 MASLD'lı olguda yaptıkları kesitsel analizde LDL ile FIB-4 arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır [48]. Bu bulgu fibrozis progresyonuna sekonder karaciğerin lipoprotein sentez kapasitesindeki azalmayla açıklanabilmektedir. Çalışmamızda farklı sonuç elde etmemiz ise lipid ölçüm yöntemimizdeki metodolojik farklılıktan kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızdaki hastaların bir kısmının **antihiperlipidemik** kullanımının bulunması da LDL seviyelerini baskılayarak fibrozis parametreleriyle arasındaki ilişkiyi zayıflatmış olabilir. Bu sonuç, LDL'nin kardiyovasküler riskin güçlü bir göstergesi olmakla birlikte, fibrogenez sürecinde dolaylı bir rol oynayabileceğini bize göstermektedir.

Trigliserid açısından, çalışmamızda **kümülatif TG maruziyeti** ile FIB-4 arasında anlamlı ilişki saptanmadı. **Tutunchi ve arkadaşları** 265 MASLD olgusunda TG/HDL oranı ile FIB-4 kategorileri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit etmiştir [49]. Buna karşın **Sun ve**

arkadaşları, TG ile FIB-4 arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptamıştır [47]. Literatürdeki fikir ayrılığı, trigliserid düzeyinin fibrogenezi tek başına yansıtamadığını, diğer lipid fraksiyonlarıyla oluşturduğu oranlarla ve diyabetik bireylerde glisemik yükle birlikte değerlendirildiğinde bu süreci daha doğru yansıtabileceğini bize düşündürmektedir.

Non-HDL açısından, çalışmamızda **kümülatif non-HDL maruziyeti** ile FIB-4 arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak Tutunchi ve arkadaşları tarafından MASLD tanılı 265 olguda yapılan çalışmada **non-HDL/HDL oranı** ile FIB-4 kategorileri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır [49]. Bu bulgu, non-HDL fraksiyonunun tek başına değerlendirilmesinin aksine, diğer lipid bileşenleriyle oluşturduğu oranlar belirlendiğinde (örneğin non-HDL/HDL) fibrogenezi yansıtmada daha faydalı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda FIB-4'ün parametreleri açısından bakacak olursak, matematiksel yapısı gereği **yaş** ile aralarında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak FIB-4 skoru yükseldikçe **AST** değerlerinin belirgin biçimde arttığı, **trombosit** sayılarının ise aynı derecede belirgin bir düşüş gösterdiği saptanmıştır. Bu iki parametredeki karşıt yönlü ve güçlü ayrışma, fibrozis şiddetinin biyokimyasal ve hematolojik yansımalarını açık şekilde göstermektedir. AST düzeylerinde düşük risk grubunun belirsiz ve yüksek risk gruplarından anlamlı biçimde ayrılması FIB-4'ün erken evre fibrotik değişiklikleri ayırt etmede duyarlılığını düşündürmektedir. Buna karşılık, belirsiz ve yüksek risk grupları arasında anlamlı fark izlenmemesi ileri evrelerde parametrelerin plato eğilimine işaret etmektedir.

FIB-4 ile kümülatif lipid maruziyeti arasında ilişki saptanmamış olması, FIB-4'ün doğası gereği hepatoselüler enzim değişikliklerine duyarlı; lipid yükünü ise dolaylı olarak yansıtmasından kaynaklanmaktadır. Kümülatif lipid ölçümleri, kısa dönem dalgalanmaları ortaladığı için FIB-4 ile korelasyonu zayıflamış olabilir. Bu bulgu; T2DM tanılı MASLD popülasyonlarında fibrogenez sürecinin yalnızca lipid birikimiyle değil, **glisemik kontrol**, **insülin direnci** ve **hepatik enzim dengesinin** ortak etkisiyle şekillendiğini bize düşündürmektedir.

Çalışmamızda, **NAFLD Fibrozis Skoru'na** göre ayrılan gruplar (düşük, belirsiz, yüksek risk) arasında kümülatif lipid maruziyeti (non-HDL, total kolesterol, LDL, trigliserid) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

2021 yılında **Tutunchi ve ark.** tarafından yapılan, 265 erişkin MASLD olgusunu içeren kesitsel araştırmada aterojenik lipid oranları (TC/HDL-C, LDL/HDL-C, TG/HDL-C ve non-HDL/HDL) ile NFS arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır [49]. Bu bulgu, dislipideminin özellikle oran temelli göstergeler aracılığıyla fibrozis skoruna yansıyabileceğini göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda oranlar yerine doğrudan lipid düzeyleri (non-HDL, total kolesterol, LDL, TG) ve bunların zamana yayılmış kümülatif maruziyetleri değerlendirilmiş olup, NFS kategorileri arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca NFS'nin matematiksel yapısı yaş, AST, BMI gibi birçok parametre içerdiğinden ve lipidlere direkt olarak duyarlı olmamasından kaynaklı, lipid düzeyindeki değişikliklerin skor düzeyini anlamlı ölçüde değiştiremediğini düşünmekteyiz.

Treeprasertsuk ve ark. tarafından yapılan 302 MASLD olgusundan oluşan retrospektif kohortta total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile NFS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [50]. Çalışmamızda olgularda T2DM'nin bulunmasından dolayı bu araştırmadan farklı olsa da, benzer şekilde lipid maruziyeti ile NFS arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu paralellik, lipid düzeylerinin NFS açısından ikincil öneme sahip olabileceğini bize düşündürmektedir. NFS'nin özellikle yaş, BMI, enzim paternleri, albümin ve trombosit gibi fibrozis progresyonuyla daha doğrudan ilişkili değişkenlere duyarlı olması, bu sonucu destekler niteliktedir.

NFS artışıyla birlikte **yaş** ve **diyabet süresinin** anlamlı biçimde yükselmesi, fibrozis riskini özellikle ileri yaş ve uzun diyabet süresi olan hastalarda daha belirgin şekilde yansıtmaktadır. Benzer şekilde, **albümin** ve **trombosit** düzeylerindeki belirgin düşüş de NFS'nin biyokimyasal ve hematolojik değişiklikleri tutarlı biçimde yansıttığını göstermekte; skorun

karaciğer sentez fonksiyonundaki bozulmayı ve portal hipertansiyonla ilişkili hematolojik etkileri yakalamada güçlü bir araç olduğunu düşündürmektedir. **BMI**'nin ise yalnızca düşük risk grubunda belirgin şekilde ayrışması, obezitenin fibrozis riskine katkısını gösterirken ileri evrelerde ayırt ediciliğinin azaldığını bize göstermektedir.

Tüm bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde, farklı popülasyon özellikleri ve metodolojik yaklaşımın, lipid sinyalinin NFS üzerindeki yansımasını zayıflatmış olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda lipid maruziyeti ile NFS arasındaki ilişkinin saptanmamış olması, hem kümülatif maruziyet yöntemi hem de NFS'nin yapısal bileşenlerinin bu sonucu etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, **CAP** skoruna göre gruplar (**CAP <248 dB/m: steatoz yok**, **CAP ≥248 dB/m: steatoz var**) arasında kümülatif lipid maruziyeti (non-HDL, total kolesterol, LDL, trigliserid) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Xuan ve ark. tarafından MASLD tanılı 1884 olguda yapılan kesitsel çalışmada CAP skoru ile non-HDL düzeyi arasında istatistiki açıdan anlamlılık saptanmıştır [46]. Bizim çalışmamızda ise CAP kategorileri arasında kümülatif non-HDL maruziyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu farklılığın, çalışmamızda lipid düzeylerinin tek bir zaman noktasındaki ölçümler yerine zamana yayılmış **kümülatif maruziyet** yaklaşımıyla değerlendirilmesinden ve CAP skorunun kısa dönem hepatik yağlanma değişimlerine daha duyarlı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca popülasyonumuzun tamamının Tip 2 DM tanılı bireylerden oluşmasının; insülin direnci, glisemik dalgalanmalar ve kronik inflamasyonun etkisiyle lipid metabolizmasında sekonder değişikliklere yol açarak CAP skorunda beklenen lipid yansımalarını etkilemiş olabilir.

Shuyung Li ve ark. tarafından obez olmayan 784 MASLD'lı olguda yapılan çalışmada trigliserid düzeyleri ile CAP skoru arasında istatistiki açıdan anlamlılık bildirilmiştir [51]. Bizim çalışmamızda ise trigliserid maruziyeti ile CAP skoru arasında istatistiksel olarak

anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılığın çalışmamızdaki diyabetik bireylerde görülen **insülin direnci** ve **kronik inflamasyonun** lipid metabolizmasını bozarak CAP ile lipid parametreleri arasındaki ilişkiyi zayıflatmış olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca **statinler** ve **SGLT-2 inhibitörleri** gibi lipid profiline doğrudan etki eden ilaçların kullanımı da CAP skoruyla olan ilişkiyi değiştirmiş olabilir. Bunun yanında, kullandığımız **kümülatif lipid maruziyeti** yaklaşımı, tek zamanlı ölçümlerden farklı olarak zamana yayılmış metabolik etkileri değerlendirdiğinden, CAP skorunun bu tür uzun dönem değişkenlerle olan ilişkisinin daha zayıf görünmesine neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda **non-HDL**, **total kolesterol**, **trigliserid** ve **LDL** düzeylerinin kümülatif maruziyetleri ile CAP skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgunun, CAP skorunun kısa dönem hepatik yağlanma düzeyini yansıtmasına karşın lipid maruziyetinin uzun dönem metabolik yükü temsil etmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda gözlenen bu farklılık, diyabetik popülasyonda metabolik dalgalanmaların ve tedaviye bağlı lipid değişimlerinin CAP skoruyla olan ilişkiyi sınırlamış olabileceğini bize düşündürmektedir.

Antihiperlipidemik tedavi açısından bakacak olursak **statin**, **fibrat** ve diğer hiperlipidemi ilaçlarının kullanım oranlarının CAP, LSM, FIB-4, NAFLD Fibrozis Skoruna göre ayrılan gruplar arasında anlamlı fark göstermemesi lipid düşürücü tedavilerin hastalığın fibrotik evresine göre belirlenmediğini ve tedavi kullanımının fibrozis şiddetini etkileyen ya da açıklayan bir faktör olmadığını bize göstermektedir. Bu durum, lipid maruziyetindeki farklılıkların ilaç tedavisine bağlı olmaktan ziyade altta yatan **metabolik yük** ve hastalığın **doğal seyrine** bağlı geliştiğini bize düşündürmektedir.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur:

1. Çalışmamızın **retrospektif** olması,

2. Örneklem büyüklüğünün literatüre göre **az olması**,
3. Fibrozis düzeyinin **histopatolojik tespitinin** yapılamamış olması,
4. Çevresel ve kişisel faktörlere sekonder **noninvaziv skorlamaların etkilenebilmesi** şeklinde sayabiliriz.

Birincil sonuçlarımız, primer sonlanım noktamız olan **hepatik fibrozis** ile **kümülatif non-HDL** ve **trigliserid maruziyet şiddetinin** ilişkili olduğunu göstermektedir. **Non-HDL**'nin tüm aterojenik partikülleri içermesi ve **trigliseridin** MASLD lipotoksisitesinde temel belirteç olması; iki parametrenin de hepatik fibrozisle ilişki kurmasına neden olduğunu bize düşündürmektedir.

SONUÇ

Elde ettiğimiz bulgular, Tip2 DM tanılı MASLD olgularında **hepatik fibrozis riskinin değerlendirilmesinde non-HDL ve trigliserid maruziyetinin diğer lipid fraksiyonlarına göre daha anlamlı olduğunu** ve **bu iki parametrenin hepatik fibrozis takibinde klinik karar süreçlerine entegre edilmesi gerektiğini** göstermektedir. Literatürde bu ilişkinin değerlendirilmesi için **daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.**

KAYNAKÇA

1. **C D B, G T, NAFLD: a multisystem disease J Hepatol2015 Apr;62(1 Suppl):S47-64.doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.**
2. **M H L, Y H Y, X L, et al.2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis, Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2022-12-01, Volume 20, Issue12, Pages 2809-2817.e28,**
3. **B D, N T , F D, et al. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty LiverDisease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade, Turk J Gastroentero 2021 Mar;32(3):302-312.doi: 10.5152/tjg.2021.20062**
4. **E E L C, C Z A, J Q, C E F, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and metaanalysis, Gut2023 Nov;72(11):2138-2148.doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110. Epub 2023 Jul 25.**
5. **A O, M C O, A E S, S K V, et al.Liver fibrosis assessment: MR and US elastography, Abdom Radiol (NY) 2022 Sep;47(9):3037-3050.doi: 10.1007/s00261-021-03269-4.**
6. **P J E , M S, M A, E T, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Gastroenterology 2019 May;156(6):1717-1730.doi:10.1053/j.gastro.2019.01.042. Epub 2019 Jan 25.**
7. **J W, Y W , K K, A W, et al. Association between cumulative exposure to different lipid parameters and risk of newly developed carotid plaque, Stroke Vasc Neurol 2021 Jan 19;6(3):359–365. doi: 10.1136/svn-2020-000430**
8. **P B D, F K W, M M, A C, G H, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association**

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2022 Jun;42(6):e168-e185. doi:10.1161/ATV.0000000000000153.

9. **Addison T. Observations on fatty degeneration of the liver. Guys Hosp Rep. 1836; 1(476): 485.**
10. **P. B. diseases of the liver. In: W Pepper, L Starr, eds. A System of Practical Medicine, Vol II. Philadelphia, PA: Lea Brothers & Co; 1885: 1050.**
11. **Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. Am J Gastroenterol. 1983; 78(6).**
12. **Balmer ML, Dufour JF. Non-alcoholic steatohepatitis - from NAFLD to MAFLD. Ther Umsch. 2011; 68(4): 183-188.**
13. **F Y, W I, B S, G A, et al. . What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'Liver Int. 2020 Jun;40(6):1254-1261. doi: 10.1111/liv.14478. Epub 2020**
14. **S J, B M, K D E, K K V, C N, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2011;54:344–353. doi: 10.1002/hep.24376.**
15. **S W, L W, P C E , S X, NAFLD and NASH: etiology, targets and emerging therapies, Drug Discov Today2024 Mar;29(3):103910 doi: 10.1016/j.drudis.2024.103910.**
16. **Y, Z M.1,2,3; G, P1,2,3; P, J M.1,2,3; H A1; V D, C1; H, L 1,,,, The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review, Hepatology. 2023 Apr 1;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3.PMID: 36626630**
17. **T ML, Ng CH, HDQ, C KE, T DJ, L WH, Y JD, T E, M MD. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease, Clin Mol Hepatol. 2023 Feb;29(Suppl):S32-S42. doi: 10.3350/cmh.2022.0365. Epub 2022 Dec 14.PMID: 36517002**
18. **L MH, Y YH, Li X, Li J, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review**

and Meta-analysis.Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Dec;20(12):2809-2817.e28. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.002. Epub 2021 Dec 7.PMID: 34890795

19. Y ZM, G P, P JM, S M et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis, J Hepatol. 2019 Oct;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. Epub 2019 4.PMID: 31279902

20. Y ZM, G P, P JK, O S, G N, et al. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes, Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Oct;22(10):1999-2010.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.006. Epub 2024 Mar 21.

21. C E, A F, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) - Pathogenesis, Classification, and Effect on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters, Drug Metab Rev. 2017 May;49(2):197-211. doi: 10.1080/03602532.2017.1293683. Epub 2017 Mar 17.PMID: 28303724

22. P S, S N, G Y, L A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss, BMC Endocr Disord. 2022 Mar 14;22(1):63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.PMID: 35287643

23. C A, M R P, P A B. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications, J Med Life 2018 Jan-Mar;11(1):20-23. PMID: 2969606 PMCID: PMC5909941

24. C G,F G, H T. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. Cardiovasc Res2023 Aug 7;119(9):1787-1798. doi: 10.1093/cvr/cvad095. PMID: 37364164

25. M W, J F. Gut microbiome and nonalcoholic fatty liver disease, Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2023 Oct;22(5):444-451. doi: 10.1016/j.hbpd.2023.06.006. Epub 2023 Jun 3.

26. Carpino G., Del Ben M., Pastori D., Carnevale R., Baratta F., Overi D., et. al.: Increased liver localization of lipopolysaccharides in human and experimental NAFLD. Hepatology 2020; 72: pp. 470-485.

27. S M, D L, D S. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. World J Gastroenterol 2014 Jul 28;20(28):9330-7.doi: 10.3748

28. V P, A J S, R S. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Liver Dis 2016 May;20(2):277-92. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.006. Epub 2016 Feb 17.

29. MV, PL, VA, TB, TE, et al. [FIB-4 index to rule-out advanced liver fibrosis in NAFLD patients]Presse Med2019 Dec;48(12):1484-1488 doi: 10.1016/j.lpm.2019.10.017.PMID: 3176725

30. UO, CM, SME, CB, et al. Evaluation of NAFLD fibrosis, FIB-4 and APRI score in diabetic patients receiving exenatide treatment for non-alcoholic fatty liver disease, Sci Rep2022 Jan 7;12:283. doi: 10.1038/s41598-021-04361-x

31. O B, K D. Liver elastography.Cas Lek Cesk. 2022 Spring;161(2):61-64.PMID: 35728959

32. S B. Transient Elastography for Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis: An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2015 Nov 1;15(18):1-45.

33. M S S, R V, M L V N, E H, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan;17(1):156-163.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.043. Epub 2018 Apr 26.PMID: 29705261

34. A S, S S, P G, S R et al. Type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Comorbidities, and Emerging Therapies, Compr Physiol. 2025

Feb;15(1):e70003. doi: 10.1002/cph4.70003.

35. D T, E G, C C, M C et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus(T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), J Diabetes Res. 2020 Jul 31;2020:3920196. doi: 10.1155/2020/3920196

36. Y W, G Z, J W, S W, et al.The impact of cumulative exposure to diverse lipid profiles on carotid intima-media thickness among an asymptomatic population, J Stroke Cerebrovasc Dis. 2023 Dec;32(12):107443.doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107443. Epub 2023 Oct 28.

37. M J D, X T, C O W, J P R, et al.Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk, JACC (Journal of the American College of Cardiology), 2020-09-29, Volume 76, Issue 13, Pages 1507-1516, American College of Cardiology Foundation

38. B P P, A T R, R B R, M E I C, et al. Comparative evaluation of APRI, FIB-4, HFS, and NFS: Scoring tools for liver fibrosis in a Mexican population with MASLD, Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2024 Oct-Dec;89(4):498-505. doi: 10.1016/j.rgmxen.2024.09.002. Epub 2024 Oct 2.

39. M D, O Y, Y Y, et al. Screening for hepatic fibrosis and steatosis in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus: A transient elastography study, Turk J Gastroenterol. 2019 Mar;30(3):266-270. doi: 10.5152/tjg.2018.18559.

40. A M, Y S S, K C, M C J, et al. Improved Liver Fibrosis Regression After Direct-Acting Antiviral Therapy in Hepatitis C Patients: A Comparison of Patients With and Without MASLD, Clin Ther. 2025 Jul;47(7):504-510. doi: 10.1016/j.clinthera.2025.03.011. Epub 2025 Apr 25.

41. X Y, M X, X C, X Z, et al. A novel model for detecting advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease, Diabetes Metab Res Rev. 2022 Aug

17;38(8):e3570. doi: 10.1002/dmrr.3570

42. W H, W N, J Z , Z F, et al. The association of cumulative low-density lipoprotein cholesterol exposure and carotid intima-media thickness in a young adulthood population, BMC Cardiovasc Discord. 2024 Jun 24;24:318.doi:10.186/s12872-024-03977-x

43.A A, S S, A A, A A, et al. Transient elastography for the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: Evidence from the CORDIAL cohort study. Saudi J Gastroenterol. 2022 Nov–Dec; 28(6):426–433. doi: 10.4103/sjg.sjg_73_22.

44.W G, J L, P Q, X L, et al. The triglyceride-glucose index is associated with the severity of hepatic steatosis and the presence of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. Lipids Health Dis. 2020; 19:218. doi: 10.1186/s12944-020-01393-6.

45.X H L, L M N, C S A, T P Y, et al. The prevalence of advanced liver fibrosis among patients with type 2 diabetes mellitus. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2023 Feb 25; 38(1):52–61. doi: 10.15605/jafes.038.01.08.

46.Y X, M Z, L X, S H, et al. Elevated non-HDL-C to HDL-C ratio as a marker for NAFLD and liver fibrosis risk: a cross-sectional analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2024; 15:1457589. doi: 10.3389/fendo.2024.1457589.

47.W S, D L, T Y, Z Z, et al. Increased risk of vascular complications in patients with type 2 diabetes and fatty liver disease. BMC Endocr Disord. 2024 Nov 5; 24(1):235. doi: 10.1186/s12902-024-01766-3.

48.Y L, C W, T Z, X H, et al. Factors associated with liver fibrosis in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. Int J Gen Med. 2023 Jan 24; 16:293–302. doi: 10.2147/IJGM.S395948.

49.T H, N F, E M, M M, et al. The association of the steatosis severity, NAFLD fibrosis

score and FIB-4 index with atherogenic dyslipidaemia in adult patients with NAFLD: a cross-sectional study. Int J Clin Pract. 2021 Jun; 75(6):e14131. doi: 10.1111/ijcp.14131. Epub 2021 Mar 21.

50.S T, E B, F E, S S, et al. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. World J Gastroenterol. 2013 Feb 28; 19(8):1219–1229. doi: 10.3748/wjg.v19.i8.1219.

51.S L, L F, J D, W Z, et al. Triglyceride glucose-waist circumference: the optimum index to screen non-alcoholic fatty liver disease in non-obese adults. BMC Gastroenterol. 2023 Nov 2; 23(1):376. doi: 10.1186/s12876-023-03007-8.