



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**DİABETİK AYAK ÜLSERİ HASTALARINDA NON-ALKOLİK
KARACİĞER YAĞLANMASIN PREVELANSI VE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ensar Gazi GÖÇER

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KARAASLAN

ŞANLIURFA
2024

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİABETİK AYAK ÜLSERİ HASTALARINDA NON-ALKOLİK
KARACİĞER YAĞLANMASIN PREVELANSI VE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ensar Gazi GÖÇER

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KARAASLAN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık süreci boyunca eğitimime katkı sunan ve tezimin yazılımının her aşamasında bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen, klinik ve bilimsel açıdan çok katkıları olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KARAASLAN' a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanabilme şansını bulduğum başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Tevfik SABUNCU olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Abdi Metin SARIKAYA, Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Prof. Dr. Savaş Cumali Efe'ye, Doç. Dr. İdris KIRHAN, Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem CİNDİOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zehra AĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Neriman Sıla KOÇ, Uzm. Dr. Nida Uyar, Uzm. Dr. Osman Yüksekayla, Uzm. Dr. İbrahim BAYHAN'a, yan dal asistanları ve asistan doktor arkadaşlarıma,

En başta sonsuz sevgi ve şefkatiyle her daim yanımda olan sevgili annem Fatma GÖÇER'e örnek duruşuyla hayata bakışımı şekillendiren her daim feyz aldığım babam İsmail GÖÇER'e,

Asistanlığım boyunca sevgi ve sabırla yanımda olan, desteğini ve sevgisini her zaman kalbimde hissettiğim sevgili eşim Burcu KILINÇ GÖÇER'e, dünyaya gelmesiyle hayatımızı güzelleştiren biricik oğlum Yusuf Kerem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Ensar Gazi GÖÇER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus.	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Prevalansı	3
2.1.3. Sınıflandırması	3
2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	3
2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	4
2.1.3.3. Diyabetes Mellitusun Diğer Spesifik Sınıfları	4
2.1.4. DM'nin Patofizyolojisi	4
2.1.4.1. T1DM Patofizyolojisi	4
2.1.4.2. T2DM Patofizyolojisi	4
2.1.5. DM'nin Semptomları	5
2.1.6. DM'nin Tanı Kriterleri	5
2.1.7. DM'nin Komplikasyonları	6
2.1.7.1. DM'nin Akut Komplikasyonları	6
2.1.7.1.1. Hipoglisemi	6
2.1.7.1.2. Diyabetik Ketoasidoz	7
2.1.7.1.3. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum	7
2.1.7.1.4. Laktik Asidoz	8
2.1.7.2. DM'nin Kronik Komplikasyonları	8
2.1.7.2.1. Diyabetik Nefropati	8
2.1.7.2.2. Diyabetik Periferik Nöropati	8
2.1.7.2.3. Diyabetik Retinopati	9
2.1.7.2.4. Periferik Arter Hastalığı	9
2.1.7.2.5. Diyabetik Ayak	11
2.2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	14

2.2.1. Tanımı	14
2.2.2. Prevalansı	15
2.2.3. Patofizyolojisi	16
2.2.4. Risk Sınıflandırması ve Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi	17
2.2.5. Kötü Prognostik Risk Faktörleri	17
2.2.6. Tanısı ve Sınıflandırması	17
2.2.7. NAYK'ın Komplikasyonları	19
2.2.8. NAYK'ın Yönetimi	20
2.2.8.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	20
2.2.8.2. Farmakolojik Tedavi	21
2.2.8.2.1. Pioglitazon	22
2.2.8.2.2. Glukagon benzeri polipeptit-1 (GLP-1) analogları	22
2.2.8.2.3. Sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri	22
2.2.8.2.4. Metformin	23
2.2.8.2.5. E vitamini	23
2.2.8.3. Bariyatrik Cerrahi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
3.1. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAY	35
8. EKLER	43
Ek-1: Etik Kurul Kararı	43
Ek-2: Turnittin Raporu	44

Tablo-1: Diyabet tanı kriterleri	5
Tablo-2: DM'nin akut ve kronik komplikasyonları	6
Tablo-3: PAH tanısında ABKİ skorları	10
Tablo-4: Meggitt-Wagner sınıflaması	13
Tablo-5: NAYK hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan non-invazif testler	18
Tablo-6: Karaciğer Yağlanması'nın histolojik ve ultrasonografik sınıflandırması	19
Tablo-7: Klinik ve laboratuvar bulgularının cinsiyete göre karşılaştırılması	27
Tablo-8: NAYK'ı olan ve olmayan olgularda klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	28
Tablo-9: VKİ düzeyleri ve Wagner derecelerinin NAYK sıklığı ile ilişkisi	29



KISALTMALAR

ABKİ	: Ayak Bileği-Kol İndeksinin
ACR	: Spot İdrarda Albümin/Kreatin Oranı
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
APOİ	: AST/Platelet Oran İndeksi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DAÜ	: Diyabetik Ayak Ülseri
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
DPN	: Diyabetik periferik nöropati
DRP	: Diyabetik retinopati
EMA	: Avrupa Birliği İlaç Ajansı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FIB-4	: Fibrozis-4
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİP	: Glukagon Benzeri Polipeptit
GLP-1	: Glukagon Benzeri Polipeptit
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HHD	: Hiperglisemik Hiperozmolar Durum
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LADA	: Latent Otoimmün Diyabet
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LDL-K	: LDL Kolesterol
MAFLD	: Metabolik Hastalık İle İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı
MASLD	: Metabolik Fonksiyon Bozukluğu İle İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı
MDRD	: Modified Diet İn Renal Disease Equation
MODY	: Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet

MRI-PDF	: Manyetik Rezonans Proton Yoğunluğu Yağ Fraksiyonu
NASH	: Non-alkolik Steatohepatit
NAYK	: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NFS	: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Fibrozis Skoru
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
ÖDG	: Obezite ve Diyabet Grubu
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PG	: Plazma Glukozu
SDBY	: Son Dönem Nöbrek Yetmezliği
SGLT-2	: Sodyum-glukoz ko-transporter-2
SVH	: Serebrovasküler Hastalıklar
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TIRPED-2	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması-2
TURPED-1	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması-1
UNOS	: Amerika Birleşik Devletleri Organ Nakli Ağı
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Diyabetik Ayak Ülseri Hastalarında Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması ve İlişkili Risk Faktörleri

Dr. Ensar Gazi GÖÇER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş-Amaç: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının (NAYK), fazla kilolularda, obezlerde ve tip 2 diyabetes mellitusu (T2DM) olanlarda sıklığının arttığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Diyabetik ayak ülserleri (DAÜ), DM'nin kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonları sonucunda meydana gelen ve oluşturduğu katabolik süreçlerle birlikte artan amputasyon riskine ve mortaliteye sebep olabilen ciddi bir komplikasyondur. T2DM'li bireylerde NAYK'nın sıklığı ve prognozu ile ilişkili olabilecek çok sayıda faktörler araştırılmaya devam edilmektedir. Literatürde T2DM ve DAÜ'leri olan bireylerde NAYK sıklığı ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık. DAÜ'sü olan T2DM'li bireylerde artan katabolik süreçler nedeniyle NAYK sıklığının farklı olabileceğini düşünerek bu çalışmayı tasarladık.

Gereç-Method: Çalışmamıza DAÜ nedeniyle endokrinoloji servisinde takip edilen 100 T2DM'li birey prospektif olarak dahil edildi. 18 yaşın altındaki ve T1DM'li kişiler çalışma dışı bırakıldı. NAYK'nın varlığı ve derecesi karaciğer ultrasonografisi ile değerlendirildi. Katılımcıların demografik verileri, laboratuvar bulguları ve vücut kitle indeksleri (VKİ) karşılaştırılmak üzere kayıt altına alındı. Ayrıca katılımcılar VKİ düzeylerine göre 3 gruba ($VKİ \leq 25$, $25 < VKİ < 30$ ve $VKİ \geq 30$ kg/m²) ayrılarak da karşılaştırıldı.

Bulgular: Genel NAYK sıklığımız %39 bulunmuş olup, her iki cinsiyet arasında NAYK sıklığı açısından anlamlı fark yoktu (erkeklerde, %42.3; kadınlarda %35.4; $p=0.480$). NAYK'ı olan kişilerde ortalama VKİ (27.3 ± 3.4) ve hiperlipidemi sıklığı (%59.0) olmayanlara göre (sırasıyla 25.6 ± 3.7 ve %45.9) anlamlı olarak daha yüksekti (her ikisi için $p < 0.001$). $VKİ \leq 25$ kg/m² olanların %15'inde, $VKİ 25-30$ kg/m² olanların %50'sinde, $VKİ \geq 30$ kg/m² olanların ise %69'unda NAYK saptandı. Artan VKİ değerlerinde NAYK varlığının anlamlı olarak yükseldiği görüldü ($p < 0.001$).

Sonuç: NAYK sıklığımız ve fazla kilolu ile obez olgularımızın oranı, güncel literatürde T2DM'li bireyler için bildirilen oranlardan belirgin bir şekilde daha düşüktü. NAYK'ı olan kişilerde ortalama VKİ ve hiperlipidemi sıklığı olmayanlara göre daha yüksek olup, artan VKİ dereceleri daha

yüksek NAYK sıklığı ile ilişkiliydi. Bu hasta grubunda düşük VKİ düzeyleri ve ilişkili risk faktörleri konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Diyabetik Ayak Ülseri, Vücut Kitle İndeksi



ABSTRACT

Frequency Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease And Associated Risk Factors In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus And Diabetic Foot Ulcer

Ensar Gazi GÖÇER, MD

Specialty Thesis, Department of Internal Medicine

Objectives: Many studies have demonstrated a higher prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in individuals who are overweight, obese, or have type 2 diabetes mellitus (T2DM). Diabetic foot ulcers (DFUs) are a serious complication resulting from chronic micro and macrovascular complications of diabetes mellitus (DM). They can increase the risk of amputation and mortality rate due to the catabolic processes that they trigger. Numerous factors that may be associated with the frequency and prognosis of NAFLD in individuals with T2DM are still being investigated. We were unable to find any studies in the literature on the prevalence of NAFLD in T2DM individuals with DFU. This study was designed with the consideration that the frequency of NAFLD may differ in T2DM individuals with DFU due to increased catabolic processes.

Methods: Our study prospectively included 100 individuals with T2DM who were followed up in the endocrinology service for DFU. The study excluded individuals who were under 18 years of age or had T1DM. Liver ultrasound was used to assess the presence and grade of NAFLD. Demographic data, laboratory findings, and body mass index (BMI) of the participants were documented for comparative analysis. Additionally, the participants were categorized into three groups based on their BMI levels ($\text{BMI} \leq 25$, $25\text{-}30$, and $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) and compared.

Results: The overall NAFLD frequency was found to be 39%, and there was no significant difference in NAFLD frequency between both genders (in men, 42.3%; in women, 35.4%; $p = 0.480$). Individuals with NAFLD had a significantly higher mean BMI (27.3 ± 3.4) and frequency of hyperlipidemia (59.0%) compared to those without NAFLD (25.6 ± 3.7 and 45.9%, respectively, $p < 0.001$ for both). NAFLD was detected in 15% of individuals with a BMI of $\leq 25 \text{ kg/m}^2$, in 50% of those with a BMI of $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$, and in 69% of those with a BMI of $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Higher BMI values were associated with an increased risk of NAFLD ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study, the frequency of NAFLD and the prevalence of overweight and obese subjects were notably lower than those reported in the current literature for individuals with T2DM. The mean BMI and frequency of hyperlipidemia were higher in individuals with non-

alcoholic fatty liver disease (NAFLD) compared to those without. Additionally there was an association between increasing BMI levels and a higher frequency of NAFLD. Further studies are needed to investigate low BMI levels and the associated risk factors among this group of patients.

Key Words: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Foot Ulcer, Body Mass Index



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülinin sekresyonunda bozukluk veya hedef hücrelerde etkisine karşı gelişen dirençten dolayı meydana gelen ve kan şekeri yüksekliği ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (1). DM hastalarında tanının gecikmesi ve hedef kan şekeri değerlerine ulaşılmaması halinde DM'ye bağlı olarak görülebilen hem akut hem de kronik komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır. Bu da hastaların yaşam kalitesinde düşmeye, tedavi maliyetlerinin artmasına ve morbidite ve mortalite artışına sebep olabilmektedir (1). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 yılına ait verilere göre, 20-79 yaş grubundaki kişiler arasında küresel DM prevalansı %10,5 olarak tahmin edilmekte olup, bu oran 536,6 milyon kişi olarak ifade edilmektedir. 2045 yılına yönelik tahminlerde ise endişe verici bir artış öngörülmekte olup, bu yılda DM prevalansının %12,2'ye yükselerek, 783,2 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir. Bu artış hızı, diyabetin küresel bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini göstermektedir (2).

Diyabetik ayak ülserleri (DAÜ), DM'nin kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonları sonucu meydana gelen, iş gücü kaybına sebep olan, yüksek maliyetli ve amputasyon riskine sebep olan önemli bir komplikasyondur (3). DM tanılı hastaların %19 ila %34'ünün yaşamları boyunca en az bir kez DAÜ sorununu yaşadığı tahmin edilmektedir. Global olarak her yıl yaklaşık 9,1 ila 26,1 milyon DM hastasının, DAÜ'lerden muzdarip olduğu düşünülmektedir. DAÜ'ler özellikle diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan diyabetik nöropatinin ve makrovasküler komplikasyonlarından biri olan periferik arter hastalığı neticesinde ortaya çıkmaktadır. Diğer komplikasyonların ve ek hastalıkların olması halinde de görülme sıklığı artabilmekte ve tedavi yanıtı zorlaşmaktadır (4).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYK), obezite ve T2DM'nin küresel prevalansının artmasına paralel olarak hızla büyüyen bir karaciğer patolojisidir. Günümüzde dünya çapında yetişkinlerin %25-30'unu etkilediği tahmin edilmektedir. NAYK'ın basit yağlanmadan son dönem karaciğer hastalığına kadar ilerleme potansiyeli göz önüne alındığında, yakın gelecekte kronik karaciğer hastalığının ve karaciğer transplantasyonunun en sık nedeni haline gelmesi beklenmektedir (5).

Yapılan çok sayıda çalışmada, T2DM'li hastalarda NAYK sıklığının %55, alkole bağlı olmayan steato-hepatitin ise %37 civarında olduğu tahmin edilmektedir (6). T2DM'li hastalarda NAYK prevalansı ile ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, T2DM ve buna bağlı DAÜ gelişmiş hastalarda NAYK sıklığı ile ilgili yapılmış çalışmalara rastlamadık. Dolayısıyla,

T2DM'si olup, DAÜ nedeni ile endokrinoloji servisimizde yatarak takip edilen hastalarımızda, NAYK sıklığını ve ilişkili risk faktörleri saptayıp literatüre katkı sunmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus.

2.1.1 Tanımı

DM, insülinin sekresyonunda bozukluk veya hedef hücrelerde etkisine karşı gelişen dirençten dolayı meydana gelen ve kan şekeri yüksekliği ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (1).

2.1.2. Prevalansı

IDF'nin 2021 yılına ait verilerine göre, erişkin yaş grubunda küresel DM prevalansı %10,5 olarak tahmin edilmekte olup, bu oran 536,6 milyon birey olarak ifade edilmektedir. 2045 yılına yönelik tahminlerde ise endişe verici bir artış öngörülmekte olup, bu yılda DM prevalansının %12,2'ye yükselerek 783,2 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir. Bu artış, diyabetin küresel bir halk sağlığı sorunu haline geldiğini göstermektedir. T2DM'nin küresel prevalansı ile ilgili 2021 yılında yapılmış bir araştırmada prevalansın en yüksek olduğu ülkeler sırasıyla: Pakistan (%30,8), Fransız Polinezyası (%25,2) ve Kuveyt (%24,9) olarak tespit edilmiştir (2). Türkiye'de erişkin nüfusta DM prevalansı ile ilgili 1998 yılında yapılmış olan Türkiye Diyabet, Obezite, Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırmasında (TURDEP-1), DM sıklığı %7.2 olarak saptanmıştır. 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise bu oranın %13.7 ye yükseldiği görülmüştür. Yaklaşık 10 yıl içerisinde DM prevalansının 2 kat kadar arttığı görülmüştür (7). Bu artış hızına göre günümüzde DM prevalansının %15'in üzerinde olduğu tahmin edilebilir.

2.1.3. Sınıflandırması

2.1.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet mellitus (T1DM), genellikle insülin salgılayan pankreatik beta hücrelerinin immünolojik nedenlerle harabiyeti ve bozulmuş insülin sekresyonuna bağlı olarak mutlak insülin eksikliğiyle seyreden kronik metabolik bir hastalıktır. Genç yaşta başlangıç, eşlik eden kilo kaybı, diyabetik ketoasidoza yatkınlık, aile öyküsünün daha az olması, otoantikorların pozitif olması, eşlik eden ek otoimmün hastalıkların olabilmesi T1DM'nin klasik özelliklerindendir. Mutlak insülin eksikliği olduğu için bu hastalarda yoğun insülin kullanımı zorunludur(8).

2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

T2DM, sıklıkla erişkin yaşta başlayan, genellikle kilo artışı ile birlikte olan, aile öyküsünün daha sık olduğu ve patofizyolojisinde ön planda insülin direncinin varlığı düşünülen daha sık görülen DM tipidir. Bu hasta grubunda başlangıçta insülin direnci daha fazla ön planda iken zaman içerisinde pankreatik insülin sekresyonunda da bozukluklar görülebilmektedir. Hastalığın başlangıç evresinde özellikle insülin direncini azaltan oral antidiyabetik ilaçlar kullanılabilirken, zaman içerisinde insülin sekresyonunda meydana gelen bozulmalarla beraber insülin kullanımı da zorunlu hale gelebilmektedir(8).

2.1.3.3. Diyabetes Mellitusun Diğer Spesifik Sınıfları

T2DM'nin genç yaş grubunda başlayan formu (MODY), erişkin yaşta ortaya çıkan T1DM (LADA) ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) diğer sık görülen DM tipleridir. Ayrıca ekzokrin pankreas hastalıklarında (pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreas karsinomunu gibi), endokrinopatilerde (akromegali, cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma gibi), çeşitli enfeksiyöz hastalıklarda (konjenital kızamık, sitomegalovirüs), bazı genetik sendromlarda (down sendromu, klinefelter sendromu ve turner sendromu gibi) ve ilaç kullanımlarına bağlı olarak (nikotinik asit, glukokortikoidler, statinler ve α -interferon) DM tablosu ortaya çıkabilmektedir(1).

2.1.4. DM'nin Patofizyolojisi

2.1.4.1. T1DM Patofizyolojisi

Tüm diyabetlilerin yaklaşık %5-10'unda görülen T1DM, genellikle pankreasın beta hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanma beraber nadir durumlarda nedeni bilinmeyebilir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde, henüz tam olarak tanımlanmamış bazı çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmünitenin tetiklendiği ve ilerleyici beta hücre hasarının başladığı düşünülmektedir (9).

2.1.4.2. T2DM Patofizyolojisi

Genellikle hedef hücrelerde artan insülin direnci zemininde ortaya çıkmaktadır. Zaman içerisinde bozulan beta hücre fonksiyonları, glukotoksisite ve lipotoksisitenin de etkisiyle insülin sekresyonunda yetmezlikler de tabloya eklenebilmektedir(10).

2.1.5. DM'nin Semptomları

Halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı veya kilo artışı, ağız kuruluğu, çok su içme, sık idrara çıkma, geç iyileşen enfeksiyonlar, görme bozuklukları ve ayaklarda yanma gibi yakınmalar DM hastalarında sık görülmektedir. Bu gibi şikayetleri olan bireylerde DM'nin taranması önerilmektedir. T1DM hastaları genellikle genç yaşta başvurular, tanıda gecikme daha azdır ve kilo kaybı ile ketoasidoza daha fazla yatkınlık gösterirler. T2DM'li bireylerde ise kan şekeri yavaş yavaş yükselir, vücut buna alışır ve uzun yıllar semptomlar silik olabilmektedir. Dolayısıyla tanılar sıklıkla gecikebilmektedir(11).

2.1.6. DM'nin Tanı Kriterleri

DM tanısı açlık plazma glukozu (APG), oral glukoz tolerans testi (OGTT), rastgele ölçülen plazma glukozu (PG) ve hemoglobin A 1c (HbA1c) testlerinden herhangi biriyle konulabilmektedir (12). DM tanı kriteri tablo 1 'de ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

Tablo-1: Diyabet tanı kriterleri (13).

-
- HbA1c $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol)
 - Rastgele Ölçülen Plazma Glukozu ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) + Klasik Diyabet Semptomları
 - Oral Glukoz Tolerans Testi'nde 2. Saat Plazma Glukozu ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l)
 - Açlık Plazma Glukozu ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/dl)
- Yukarıdaki 4 kriterden en az bir tanesinin olması tanı için yeterlidir.
-

APG en az 8 saatlik açlık sonrası bakılmalıdır. En az iki kez bakılan APG'nin 125 mg/dl ve üzerinde olması DM'nin varlığını ortaya koyar. Rastgele ölçülen plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve beraberinde DM semptomlarının olması da tek başına DM tanısı koydurur. OGTT, kilo artışı ve aile hikayesi olması gibi DM açısından yüksek riskli olan kişilerde ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) (100-125 mg/dl) olanlarda yapılan bir tanı testidir. OGTT 'nin 75 gr oral glukoz alımı ile yapılması tavsiye edilmektedir. 75 gr OGTT 'de 2. saat plazma glukozunun >200 mg/dl olması DM teşhisi koydurur iken plazma glukozunun 140-200 mg/dl aralığında olması ise kişide bozulmuş glukoz toleransı (BGT) varlığını gösterir. 2012 ÖDG (Obezite ve Diyabet Grubu) kılavuzuyla birlikte yüksek HbA1c seviyeleri de DM tanısı koymak için kabul edilen standart kriterler arasına dahil edilmiştir. Buna göre HbA1c sınır değerleri ≥ 6.5 (48 mmol/mol) temel alınarak diyabet tanısı konulabilmektedir. HbA1c'nin 5.7 ile 6.4 arasında

olması ise ileride aşikar DM'ye dönüşme riski çok yüksek olan pre-diyabetik evre olarak kabul edilmektedir (12).

2.1.7. DM'nin Komplikasyonları

DM'nin komplikasyonları geleneksel olarak akut ve kronik olmak üzere iki ayrı başlık altında incelenmektedir. Hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperozmolar durum (HHD) ve laktik asidoz DM'nin akut komplikasyonlarıdır. DM'nin kronik komplikasyonları ise kendi içerisinde mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere iki bölümde incelenmektedir. Diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diyabetik retinopati DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarındandır. Serebrovasküler hastalıklar (SVH), koroner arter hastalığı (KAH) ve periferik arter hastalıkları (PAH) ise kronik makrovasküler komplikasyonlarındandır (14). Tablo 2'de DM'nin sık görülen komplikasyonları gösterilmiştir.

Tablo-2: DM'nin akut ve kronik komplikasyonları (15).

Akut komplikasyonlar	Hipoglisemi	
	Diyabetik Ketoasidoz	
	Hiperozmolar Hiperglisemik Durum	
	Laktik Asidoz	
Kronik komplikasyonlar	Mikrovasküler	Diyabetik Nefropati
		Diyabetik Periferik Nöropati
		Diyabetik Retinopati
	Makrovasküler	Serebrovasküler Hastalık
		Koroner Arter Hastalığı
		Periferik Arter Hastalığı

2.1.7.1. DM'nin Akut Komplikasyonları

2.1.7.1.1. Hipoglisemi

Uluslararası Hipoglisemi Çalışma Grubu'nun önerilerine göre, ≤ 70 mg/dL (3,90 mmol/L) değerindeki bir kan şekeri düzeyi DM hastaları için hipoglisemi eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, <54 mg/dL (3,00 mmol/L) kan şekeri seviyesinin, klinik olarak anlamlı hipoglisemiye gösterecek kadar düşük olduğu kabul edilmektedir. Hipoglisemiye atfedilen semptomlar; titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı gibi nörojenik (otonomik) veya sersemlik hissi, baş

ağrısı, konsantre olamama, konuşmada güçlük, halsizlik, konfüzyon gibi nöro-glikopenik olarak kategorize edilir. Şiddetine veya süresine bağlı olarak hipoglisemi, nöbet veya komaya ve sonuçta ölüme yol açabilir (16). Hipoglisemi, DM'li hastalarda optimal glisemik kontrolün sağlanmasında önemli bir sınırlayıcı faktördür. Yoğun insülin tedavisinin daha fazla hipoglisemi atağına yol açtığını gösteren sağlam kanıtlar vardır. Öğün atlama, yetersiz beslenme, beklenenden daha fazla fiziksel aktivite, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, ilerlemiş karaciğer hastalığı, ileri yaş, yanlışlıkla veya kasıtlı olarak insülin veya insülin salgılatıcı ilaçların fazla tüketilmesi, kilo kaybı, enfeksiyonların iyileşme dönemi ve GDM'li olgularda gebeliğin gerçekleşmesi gibi durumlarda hipoglisemi riski oluşmaktadır (17).

2.1.7.1.2. Diyabetik Ketoasidoz

DKA, esas olarak hiperglisemi (>250 mg/dL), ketoz ve artmış anyon açıklı metabolik asidoz ($\text{pH}<7.30$) üçlüsü ile karakterize edilen bir hiperglisemik acil durumdur. DKA en sık T1DM'lilerde ortaya çıkar ancak T2DM'li hastalarda da ortaya çıkabilir. DKA'nın patofizyolojisinde insülin etkisinde azalma ve glukagon, kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonu gibi insülin karşıtı hormonların artmış etkilerinin rol aldığı düşünülmektedir. Mutlak veya bağıl insülin yetersizliğine bağlı olarak azalmış glukoz kullanımı, enerji gereksinimi için yağlar ve proteinler gibi diğer makromoleküllerin yıkımı söz konusu olmaktadır. Yağların ve proteinlerin yıkımı sonucu dolaşıma daha fazla miktarda metabolik asitlerin salınımı gerçekleşmekte ve metabolik asidoza sebep olmaktadır (18). Tedaviye uyumsuzluk dışında, DKA'yı tetikleyebilen risk faktörleri arasında en sık görüleni araya giren enfeksiyöz hastalıklardır. Bunların çoğunluğunu da idrar yolu enfeksiyonu ve pnömoni oluşturur. Fiziksel ve/veya psikolojik stresler, majör cerrahi operasyonlar, akut kardiyak ve serebrovasküler olaylar diğer sık görülen tetikleyici faktörler arasında sayılabilir (19).

2.1.7.1.3. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

HHD genellikle ileri yaştaki hastalarda meydana gelen, ciddi dehidratasyon ve genel durum bozukluğuna sebep olan mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Kan şekeri sıklıkla 600 mg/dL'nin üzerindedir. Kan gazında belirgin bir asidoz beklenmez (arteriyel $\text{pH} >7.3$). Plazma osmolaritesi de sıklıkla 320 mOsm/kg'ın üzerinde saptanır. Ketoasidoz tablosunun genellikle eşlik etmemesinin sebebi lipolizi baskılayacak kadar insülin düzeylerinin olmasıdır. Tıpkı DKA'da olduğu gibi tedaviye uyumsuzluk, araya giren enfeksiyöz durumlar, fiziksel ve/veya psikolojik

stresler, majör cerrahi operasyonlar, akut kardiyak ve serebrovasküler olaylar en önemli tetikleyici faktörler arasındadır (20).

2.1.7.1.4. Laktik Asidoz

Laktik asidoz, sıklıkla yatan hastalarda ve ek komorbid hastalıkları olanlarda görülen mortalitesi yüksek bir akut komplikasyondur. Doku düzeyinde meydana gelen iskemik ve hipoksik koşullarda artan anaerobik metabolizma laktat artışının majör sebebidir(21). Metformin kullanımının da artan laktik asidoz riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, özellikle majör organ yetmezliklerine bağlı iskemik ve hipoksik durumlara eğilimli kişilerde metforminin kullanımı önerilmemektedir (22).

2.1.7.2. DM'nin Kronik Komplikasyonları

2.1.7.2.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati (DN), T2DM'nin mikrovasküler komplikasyonları arasında yer alır ve genel komplikasyonları içinde en sık görülenidir. Son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önde gelen nedeni olup yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. 10 yıl ve üzerinde DM hastalığı olan bireylerin yaklaşık %40'ında DN geliştiği tahmin edilmektedir (23). DN'li bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalite, nefropatisi olmayan diyabetik hastalara göre yaklaşık 30 kat daha yüksektir. DN'nin klasik sunumu, erken evrelerde hiperfiltrasyon ve mikro-albüminüri ile karakterize iken, ilerleyen evrelerde proteinüride artış ve glomerüler filtrasyonda azalma tabloya hâkim olmaktadır (24). Mikroalbuminüri (24 saatlik idrarda bulunan albumin miktarının 30 ila 300 mg arasında olması) geleneksel olarak DN'nin birincil erken tanı belirtici olarak kullanılmış ve ciddi kardiyo-renal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. DN'nin patofizyolojik gelişiminde kötü glisemik kontrol, kan basıncı yüksekliği, hiperlipidemi, sigara kullanımı, artan oksidatif stres, ileri glikozillenmiş son ürünlerin birikmesi, çevresel, genetik ve epigenetik faktörler önemli rol oynamaktadır (25).

2.1.7.2.2. Diyabetik Periferik Nöropati

Diyabetik periferik nöropati (DPN), yeni tanı T2DM'li hastaların yaklaşık %10 ila 20'sinde, yaşam boyu ise yaklaşık yarısından fazlasında görülen ve sebep olduğu yakınmalar ile yaşam kalitesinde ciddi azalmalara neden olabilen kronik mikrovasküler bir komplikasyondur. El

ve ayaklarda özellikle geceleri artan ağrılar, yanma, uyuşma, karıncalanma ve his kaybı DPN olan hastalarda sık görülen yakınmalardır.

DPN'nin patofizyolojisinde sıklıkla uzun süre devam eden kan şekeri yüksekliği ve ilişkili metabolik bozukluklar suçlanmakla birlikte nörovasküler ve otoimmün yolaklar da etkili olabilmektedir. Mikrovasküler hasarlar sinir hücrelerine giden kan akımının azalmasına ve sinir hücrelerinin iskemik ve hipoksik süreçlere maruz kalmasına sebep olmaktadır. DPN'nin erken tanınması nöropatik ayak ülserlerinin önlenmesinde oldukça önemlidir. İleri yaş, uzun DM süresi, hipertansiyon, dislipidemi, periferik arter hastalığı, tütün mamülleri ve yoğun alkol kullanımı DPN riskini artıran diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (26).

2.1.7.2.3. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DRP), DM'nin kronik mikrovasküler komplikasyonları içinde yer alan, yetişkin nüfus içinde meydana gelen görme kayıplarının en sık nedenlerindendir (27). Dünya çapında yaklaşık 95 milyon (yüzde 35,4) DM hastasının DRP'sinin olduğu tahmin edilmektedir. DRP hastalarının üçte birinde görmeyi tehdit eden DRP ve %7,6'sında ise retina ödemi olduğu düşünülmektedir. DRP hastaları genellikle asemptomatikken, eğer tetikleyici faktörler düzeltilmez ve tedavi edilmezse, vitreus kanamasına bağlı ani görme kaybıyla da başvurabilirler. Kötü glisemik kontrol, uzun süreli diyabet, mikroalbuminürinin varlığı, yüksek kan basıncı, dislipidemi, anemi, tütün mamullerinin kullanımı DRP için bilinen risk faktörleridir (28). DRP'nin oluşumunda ve ilerlemesinde rol alan en önemli faktör kronik kan şekeri yüksekliğidir. Kronik kan şekeri yüksekliğine ek olarak alternatif glukoz metabolizma yollarının uyarılması sonucu ortaya çıkan ileri glikasyon son ürünlerinin ortaya çıkması da patofizyolojisinde rol oynar. Yüksek kan şekeri ve alternatif glukoz metabozlima yollarının aktive olması sonucu ortaya çıkan metabolitler, retinada lokal hipoksiye neden olmaktadır. Hipoksi, hücrelerden salınan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) miktarında artışa sebep olmaktadır. Artmış VEGF anjiyogenezisi tetiklemesi sonucu göz içi hemorajiye neden olmakta, vasküler hasar ve vasküler permeabilite artışı sonucu maküler ödem gerçekleşmektedir. (29).

2.1.7.2.4. Periferik Arter Hastalığı

PAH, uzun süreli DM hastalarında sıklıkla alt ekstremitedeki büyük, orta ve küçük periferik arteriyel yapıların distal segmentlerini etkileyen, kısmi veya tam tıkanıklığa neden olabilen, kronik aterosklerotik bir süreçtir. Diyabetli hastalarda PAH gelişme riski 4 kat daha

fazladır; bu risk daha erken bir aşamada ortaya çıkar ve diyabeti olmayan kişilere göre daha hızlı ilerler. DAÜ olan hastaların en az %50'sinde eş zamanlı PAH olduğu tahmin edilmektedir. PAH varlığında, yaraların iyileşmesi gecikmekte olup kronik yaraya dönüşme ve amputasyon riski artmaktadır. PAH tanısının erken konulması ve uygun re-vaskülarizasyon işlemleri yara iyileşmesi üzerinde olumlu katkılar sunmaktadır (30).

PAH için risk faktörleri arasında başta DM olmak üzere yüksek kan basıncı, hiperlipidemi, erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite (Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m²), etnik köken, tütün mamulleri kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, hiperviskozite durumuyla sonuçlanan hematokrit artışı ve hiperhomosisteinemi ve serebrovasküler hastalıklar sayılabilir (31).

Aralıklı kladikasyo (kladikasyo intermittant) PAH'lı hastalarda sıklıkla görülen tipik bir semptomdur. Bu hastalarda, yürüme sırasında alt ekstremitelerde kramp tarzında ağrılar meydana gelir ve kısa süreli dinlenme ile sıklıkla düzelir. Alt ekstremitelerde solukluk, soğukluk, kolları dökülme, kaslarda atrofi ve istirahat ağrısı da PAH'a bağlı görülebilen diğer semptomlardır. PAH'lı hastalar, takip sırasında miyokard enfarktüsü, felç veya KV ölüm gibi majör olumsuz KV olaylar açısından yüksek risk altındadır.

PAH tanısı genellikle hastanın alt ekstremitte semptomlarının ve yürüme yeteneğinin değerlendirilmesini içeren kapsamlı bir tıbbi öykünün, ayak bileği-kol indeksinin (ABKİ) ölçümlerini içeren bir klinik vasküler muayene ile birleştirilmesiyle klinik temelde konur. ABKİ ayak bileği basıncının brakiyal basınca oranı olarak ifade edilir. Aşağıda tablo 3'de PAH tanısında kullanılan ABKİ değerleri gösterilmiştir (31).

Tablo-3: PAH tanısında ABKİ skorları (31).

1.0-1.3 arası	Normal
0.9-1 arası	Kuşkulu durum
0.7-0.9 arası	Hafif tıkanıklık
0.4-0.7 arası	Orta tıkanıklık
< 0.4	Ciddi tıkanıklık

İlk muayene sonrası PAH'dan şüphelenen hastalarda alt ekstremitte doppler ultrasonografi yapılır. Doppler ultrasonografi bir damar içinden kan akışının yönünü ve hızını belirleyen invazif olmayan bir görüntüleme tekniğidir (31). PAH tanısı için bilgisayarlı tomografik anjiyografi,

manyetik rezonans anjiyografi ve kontrastlı anjiyografi kullanılabilir; ancak bu yöntemler tipik olarak arteriyel stenoza lokalize etmek ve ölçmek için ameliyat edilmesi düşünülen hastalar için daha çok tercih edilmektedir(32).

PAH riskinin azaltılmasında sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, kan şekeri regülasyonu, kan basıncı kontrolü, dislipideminin tedavisi, tütün mamullerinin terk edilmesi, ideal kiloya ulaşılması etkili olmaktadır. Hayat tarzı değişikliği ve medikal tedavilere rağmen düzelmeyen, yaşam tarzını kısıtlayan kladikasyo semptomlarına ve iyileşmeyen ülserlere sebep olan PAH varlığı durumlarında re-vaskülarizasyon amaçlı endo-vasküler girişimler ve/veya by-pass cerrahisi düşünülmelidir (32).

2.1.7.2.5. Diyabetik Ayak

DAÜ, DM'nin kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonları sonucu meydana gelen, iş gücü kaybına sebep olan, yüksek maliyetli ve amputasyon riskine sebep olan mortalitesi yüksek önemli bir komplikasyondur (3). DM tanılı hastaların %19 ila %34'ünün yaşamları boyunca en az bir kez DAÜ sorununu yaşadığı tahmin edilmektedir. Global olarak her yıl yaklaşık 9,1 ila 26,1 milyon DM hastasının, DAÜ'lerden muzdarip olduğu düşünülmektedir(3).

DAÜ, DM'li bir kişide epidermin ve en azından derminin bir kısmının zarar görmesi olarak tanımlanır. Dermise nüfuz etmeyen daha yüzeysel veya kapalı lezyonlar (örneğin, nasır, kabarcık, sıcaklık veya eritem), preülseratif lezyon olarak karakterize edilir ancak ülserle ilerleme riski yüksektir. Tekrarlayan küçük travmalar, çoğu vakada ülser oluşumuna neden olur. DAÜ tipik olarak plantar yük taşıyan bölgelerdeki yüksek basınç, uygun olmayan ayakkabılar veya yürüyüş anormallikleri nedeniyle sürtünme ve kayma sonucu veya hissiz bir ayakta fark edilmeyen yaralanmalar (örneğin, batma yaraları, yanıklar veya içe batmış tırnaklar) sonucunda meydana gelir. Charcot nöroartropatisi gibi yapısal deformitelerde DAÜ riski doğurur (33).

DAÜ'nin altında yatan etiyoloji üç tipte sınıflandırılır: tamamen nöropatik (%35), tamamen iskemik (%15) ve nöroiskemik olan karışık formdur (%50). Klasik nöropatik ülserler, ayağın ağırlık taşıyan yüzeylerinde ağrısız, "delinmiş" yuvarlak ülserasyonlar, yükseltilmiş, yumuşatılmış veya altı oyulmuş kenarlar ve etrafı kalın nasır ile ortaya çıkar. İskemik veya nöroiskemik ülserler, genellikle soluk veya nekrotik tabanlı, bazen kangren veya ayak parmak eklemlerinin dorsal yüzeyleri gibi iskemi ve sürtünme noktalarında yuvarlak ülserasyonlar şeklinde ortaya çıkan, karakteristik olarak düzensiz lezyonlardır. İskemik ve nöroiskemik ülser ise nöropatik

ülserlere göre daha büyük boyutta, ayağın tüm bölümlerinde görülebilen ve genellikle selülit, apse veya osteomyelit ile meydana gelme olasılığı yüksektir. Hem periferik nöropati hem de PAH prevalansı yaş, diyabet süresi ve yüksek HbA 1c ile birlikte artar ve diyabet hastalarının yaşam süresi arttıkça nöroiskemik ülserler artan oranda DAÜ oluşturur (34).

DPN, PAH ve tekrarlayan travmalar DAÜ riskini artıran en önemli faktörlerdir. Yetersiz ayak bakımı, deforme ayaklar, uygunsuz ayakkabılar, uzun DM süresi, ileri yaş, kontrolsüz hiperglisemi, sigara kullanımı, ülser veya amputasyon öyküsü ve erkek cinsiyet DAÜ riskini artıran diğer faktörlerdir. Ayrıca beraberinde hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, SVO, kronik böbrek yetmezliği ve DRP'ye bağlı görme kaybı olması da DAÜ riskini anlamlı olarak artırabilmektedir (35).

DAÜ, diyabetli erişkinlerde önlenabilir morbidite ve mortalitenin önemli bir kaynağıdır. DAÜ olan hastalarda 3-5 yıl içinde tekrarlama riski %65, yaşam boyu alt ekstremitte amputasyonu insidansı %20 ve 5 yıllık mortalite %50-70'dir. DAÜ gelişen kişilerin yaklaşık %20'sinde minör (ayak bileği altı), majör (ayak bileği üstü) veya her ikisi olmak üzere alt ekstremitte amputasyonuna yol açmakta ve %10'u ilk DAÜ tanısından sonraki 1 yıl içinde ölüme sebep olmaktadır (35).

DAÜ değerlendirmesinde dikkate alınan, yaraya ve ayağa özgü belirgin faktörler; yara boyutu ve derinliği, enfeksiyonun varlığı ve şiddeti, periferik nöropati veya PAH varlığı ve ülserin lokasyonudur. Sınıflandırma sistemleri, yara değerlendirmesini standartlaştırmayı, prognoz belirleme ve klinik karar alma açısından klinisyeni yönlendirmeyi, müdahaleler ve sonuçlar hakkında genelleştirilebilir araştırmaları kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. DAÜ için sıklıkla uygulanan çeşitli sınıflandırma şemaları vardır, ancak geçerli bir altın standart mevcut değildir. DAÜ için kullanılan bazı sınıflamalar arasında Meggitt-Wagner, Teksas üniversitesi, Damar Cerrahisi Yara, İskemi ve Ayak Enfeksiyonu Derneği'nin sınıflaması sayılabilir (35).

Meggitt-Wagner sınıflaması son yıllarda daha az kullanılmakla birlikte, tarihsel olarak en çok kullanılan sınıflama sistemidir. Bu sınıflama altı dereceyi içermekte olup büyük ölçüde yara derinliğine ve doku canlılığına dayanmaktadır. En büyük avantajı basit olması ve yüksek oranla alt ekstremitte amputasyonunu tahmin etmesidir (36). DAÜ'lerinin Meggitt-Wagner sınıflaması tablo 4'de ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.

Tablo-4: Meggitt-Wagner sınıflaması (36).

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte ülser gelişimi açısından riskli ayak (kemik çıkıntısı ve/veya nasır varlığı)
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Subkutan dokuya invaze ülser (ligament, kas, kemik tutulması ve apse formasyonu yok)
Evre 3	Selülit ve apse formasyonu ile birlikte derin ülser (sıklıkla osteomyelit mevcut)
Evre 4	Lokalize kangren
Evre 5	Ayağın üçte ikisinden fazlasını kapsayan yaygın kangren

DAÜ'lerin önlenmesinde DM hastaların koruyucu ayak bakımı konusunda eğitilmesi, ayakların hasta tarafından günlük olarak muayene edilmesi ve muayene sırasında morluk, kızarıklık, siyahlık, şişlik, kanama, akıntı, kabarcık olağan dışı bir durum saptanması halinde doktora başvurulması elzemdir (37).

Diyabetik ayak sendromunun önlenmesi ve tedavisine yönelik etkili bir plan oluşturabilmek için multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerekmektedir. Hasta, hasta yakını ve tıbbi ekibin düzenli eğitimi gereklidir. Koruyu hekimlik de tedavinin merkezinde yer almalıdır. Endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, ortopedi, plastik cerrahi ve kalp-damar cerrahisi uzmanlarının multidisipliner tedavi yaklaşımında yakın iş birliği içinde hareket etmeleri, hastanede yatış süreleri, amputasyon oranları ve tedavi maliyetleri üzerinde olumlu katkılar sunmaktadır.

DAÜ değerlendirirken, nöropati ve PAH varlığı dikkatle araştırılmalıdır. Yaranın süresi, genişliği, derinliği, kokusu, osteomyelit ve aldığı tedaviler dikkatlice değerlendirilmelidir. DAÜ olan hastalarda iki ya da üç yönlü direk ayak grafilerin çekilmesi yabancı cisim, osteomyelit, patolojik kırıklar, eklem harabiyeti ve doku aralıklarında gaz birikimi gibi durumların tespitinde fayda sağlayabilmektedir. Pürülan sekresyon varlığı veya enflamasyonun en az iki klinik bulgusunun varlığında enfeksiyon olduğu kabul edilmelidir. Yaranın kötü kokulu olması, derin dokulara ilerlemiş olması enfeksiyon için önemli bir kanıttır. İki haftada iyileştirilemeyen bir DAÜ'sü olan hasta diyabetik ayak konusunda deneyimli bir merkeze sevk edilmelidir. Yaranın ilk müdahalesin de enfeksiyon bulguları değerlendirilir, yara serum fizyolojik ile yıkanır ve nekrotik veya kangrenli bölgenin debritlemesi yapılır. Bu arada derin doku örneği kültür için gönderilir. Laboratuvar olarak tam kan sayımı, temel biyokimyasal testler, sedimentasyon ve crp gibi enflamasyon belirteçleri istenir. Derin doku enfeksiyonu, apse ve osteomyeliti değerlendirmek için

manyetik rezonans görüntüleme tetkiki gerekebilir. Osteomyelitin tanı ve tedavisi sıklıkla zordur. Klinik olarak kemik açıkta ya da metal prob ile dokunulabiliyorsa osteomyelit var kabul edilir. Ayrıca sedimantasyonun >70 mm/saat olması da tanıyı destekler. Osteomyelit tanısında çok nadiren uygulansa da kemik biyopsi materyalinin histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesi altın standarttır. Aterosklerotik damar hastalığı olanlarda optimum glisemi ve hipertansiyon kontrolü, sigaranın bırakılması, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol hedefine ulaşmak ve anti-agregan ilaç tedavileri önemli faydalar sağlar. Revaskülarizasyon tekniklerinde, iskemik ve nöro-iskemik ülserin temel tedavisi femoro-distal by-pass iken endovasküler tedavi tekniklerinin ilerlemesi ve kolaylığı nedeniyle günümüz pratiğinde ilk sırayı almıştır. Endovasküler tedavinin başarısız olması durumunda cerrahi yapılır hale gelmiştir. Epidermal büyüme faktörü tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi ve yaraya sürekli ya da aralıklı basınç tedavisi uygun hastalarda tedavi seçenekleri arasında yer alır. Derin dokularda gaz, apse varlığı, nekrotizan fasiit olması, nekroz alanları, yabancı cisim varlığı, yoğun eklem kemik tutulumu olması, medikal tedaviye yanıtız osteomyelit vakalarında ve deformitelerin düzeltilmesinde cerrahi tedavi gerekebilmektedir (38).

2.2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.2.1. Tanımı

NAYK, aşırı alkol alımı, ilaç kullanımı ve karaciğer yağlanması sebeple olabilecek diğer karaciğer hastalıklarının yokluğunda histolojik incelemede karaciğer ağırlığın %5'inden fazlasının yağdan oluştuğu patolojik durumu ifade etmektedir. NAYK basit karaciğer yağlanmasından, non-alkolik steatohepatit (NASH), fibrozis, son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar ilerleyebilen patolojik bir süreçtir. Son yıllarda artan sıklığı sebebiyle karaciğer transplantasyon ihtiyacının en önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir (39).

NAYK tanımlaması, ilk defa 1980 yılında tanıtıldığından bu yana, oldukça sık bir şekilde kullanılmıştır. Ancak NAYK tanımlaması son yıllarda tartışma konusu olmuştur. NAYK tanımlamasının negatif, damgalayıcı ve dışlayıcı özellikler taşıdığı düşünülerek, 2020 yılında metabolik hastalık ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) olarak yeniden tanımlanmıştır. Buna rağmen isimlendirme konusunda tartışmalar devam etmiş ve MAFLD tanımlamasında geçen 'fatty' yani yağlı ibaresinin de uygunsuz olduğu düşünülerek, 2023 yılında uluslararası Delphi konsensus bildirisinde isimlendirme bir kez daha değiştirilmiştir. Metabolik fonksiyon bozukluğu

ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) isimlendirmesi NAYK'ın yerine tercih edilmiştir (40).

2.2.2. Prevalansı

NAYK görülme sıklığı, Dünya genelinde artan T2DM ve obezite prevalansına paralel bir şekilde giderek artmaktadır. NAYK'a bağlı olarak artan mortalite gibi olumsuz klinik sonuçların yanı sıra, NAYK aynı zamanda önemli ekonomik yük ve hastaların yaşam kalitesinde bozulma ile de ilişkilidir. 2016 yılında NAYK sıklığı ile ilgili çalışmaların yapılan bir meta-analizinde NAYK'ın küresel yaygınlığı yaklaşık %25 olarak bildirilmiştir. Bu haliyle NAYK'ın en sık görülen karaciğer hastalığı haline geldiği vurgulanmıştır (41). Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri Organ Nakli Ağından (UNOS) alınan en son veriler, günümüzde NAYK'ın tüm karaciğer nakli ihtiyacı olanlar arasında en sık ikinci endikasyonu ve HCC'ye bağlı karaciğer nakil listesinde olanların ise en önemli endikasyonu haline geldiğini göstermiştir (42) (43).

2019 yılında NAYK prevalansı ile ilgili yapılmış başka bir meta-analiz raporunda dünya genelinde erişkin toplumda NAYK prevalansının %32.1 olduğu bildirilmiştir. NAYK'ın en sık görüldüğü bölgeler sırasıyla, Kuzey Afrika ve Orta Doğu, Kuzey Amerika ve Avustralya, Latin Amerika iken en az görüldüğü bölge ise Güney-Doğu Asya olarak tahmin edilmiştir. Bu meta-analiz sonucuna göre ülkemiz %42.6'lık bir prevalans bildirilen Kuzey Afrika ve Orta Doğu coğrafyasında yer almaktadır (44).

T2DM hastalarında NAYK sıklığının genel popülasyona göre en az iki kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. 2019 yılında T2DM hastalarında NAYK sıklığı ile ilgili olarak yapılan bir meta-analizde global NAYK prevalansı %55.5 olarak bildirilmiştir. T2DM'si ve NAYK'ı olan hastaların yapılan karaciğer biyopsilerinde ileri derecede fibrozis oranı %17 olarak bildirilmiştir (6). 2023 yılında yapılan 156 çalışmanın ve yaklaşık 1.8 milyon T2DM'li hastanın değerlendirildiği benzer bir meta-analizde NAYK sıklığı %65, NASH sıklığı ise %31.5 olarak saptanmıştır (45).

Türkiye'de, Yılmaz ve arkadaşlarının T2DM hastalarında NAYK sıklığı ile ilgili 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada, elastografik incelemede NAYK sıklığı %94.3 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Artan vücut kitle indeksi (VKİ) düzeyleri hem fibrozis hemde NAYK'ın ön görüsünde en etkili ve bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır (46).

NAYK hastaların çoğunluğu aşırı kilolu veya obezdir. Kabaca NAYK'ın aşırı kilolu kişilerde iki kat, obez bireylerde ise dört kat daha fazla görüldüğü tahmin edilmektedir (47).

2.2.3. Patofizyolojisi

NAYK'ın patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamasına rağmen insülin direncinin hastalığın hem başlangıcında hem de ilerlemesinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Özellikle aşırı beslenme halinde alınan fazla enerji öncelikle subkutan yağ dokusunda depolanmakla birlikte, kapasitenin aşılması halinde karaciğer gibi viseral organlarda da ektopik yağ birikmesi olabilmektedir.

İnsülin direnci varlığında karaciğer dışı dokularda artan lipolitik aktivite sonucu meydana gelen yağ asitlerinin karaciğere yoğun iletimi, karaciğerin metabolik kapasitesini aşmakta ve karaciğerde de-nova lipogenez ile birlikte yağlanmaya sebep olmaktadır.

Lipid metabolizmasındaki bu dengesizlik lipotoksik lipitlerin artması yoluyla artan oksidatif ve endoplazmik retikulum stresine, hücre stresine, enflamatuvar aktivasyona, apoptotik hücre ölümünü ve fibrojenizi tetikleyebilmektedir. Enflamatuvar ve pro-fibrojenik makrofajlar karaciğer fibrozisinin ilerlemişin de rol oynamakla birlikte, diğer dokulardaki kronik enflamatuvar süreçlerde de rol oynayabilmektedir. NAYK'ın bu patojenik yolları tam olarak anlaşılamayan çok sayıda metabolik, genetik ve mikrobiyomla ilişkili faktörlerden etkilenebilir (48). Genetik yatkınlığında NAYK'ın gelişiminde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (49).

Karaciğer ve diğer organlar (özellikle yağ dokusu ve bağırsaklar) arasındaki yoğun etkileşim, NAYK'da meydana gelen metabolik düzensizliğe ve enflamasyona katkıda bulunmaktadır. NAYK'lı hastaların bağırsak mikrobiyotalarında önemli değişiklikler görünmekte ve bazı çalışmalarda, dışkı mikrobiyomunun ileri fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bakteriler tarafından üretilen liposakkaritler ve kısa zincirli yağ asitleri veya safra asidi metabolizmasından türetilen faktörlerin, karaciğer enflamasyonu üzerinde etkisi söz konusu olabilmektedir, ancak henüz kesin nedensel etkiler belirlenmemiştir. Değişen bağırsak mikrobiyomu, bağırsak geçirgenliğinde artışa yol açarak, pro-enflamatuvar bakteriyel ürünlerin karaciğere artmış translokasyonuna ve enflamatuvar sürecin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (50).

2.2.4. Risk Sınıflandırması ve Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

NAYK tanısı klinik risk skorlamaları (yağlı karaciğer indeksi) veya histolojik olarak konulabilmekle birlikte günlük pratikte sıklıkla radyolojik yöntemlerle konulmaktadır. Günlük pratikte en sık kullanılan görüntüleme yöntemi karaciğer ultrasonografisi (USG)'dir. USG'de artan ekojenite düzeyleri ve hepatik damar yapılarının belirsizleşmesi yağlanma lehine yorumlanmaktadır. Ancak karaciğerin USG ile değerlendirilmesinde iki önemli dezavantaj söz konusudur. Bunlardan biri ilerlemiş fibroz halinde karaciğer ekosunun kabalaşması ve vasküler düzenin bozulmasıdır. Bir diğeri de hafif yağlanma durumunda duyarlılığının düşük olmasıdır (48). Buna rağmen, 2011 yılında yayınlanan bir meta-analiz raporuna göre, karaciğer biyopsisi ile NAYK tanısı konulan hastalarda karaciğer USG'sinin tanısal duyarlılığı %85 (80-89) ve özgüllüğü %94 (87-97) olarak bildirilmiştir (51). NAYK tanısında ve takibinde kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi manyetik rezonans proton yoğunluğu yağ fraksiyonudur (MRI-PDFF). MRI-PDFF, karaciğerdeki steatozun tüm dinamik aralıktaki değerlerini ölçebilme yeteneğine sahiptir. Steatozu saptamak ve derecelendirmek için MRI-PDFF'nin yüksek doğruluğuna rağmen, maliyet ve belli merkezlerde bulunmaması nedeniyle klinik pratikteki kullanımını kısıtlamaktadır (52).

2.2.5. Kötü Prognostik Risk Faktörleri

T2DM'si olan NAYK'lı hastalarda, T2DM'si olmayan NAYK'lı hastalara kıyasla, ileri fibrozis, sirozla ilişkili komplikasyonlar ve karaciğer hastalığına bağlı ölüm riskinde iki katından fazla bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, karaciğer enzim yüksekliği olan ya da USG'de yağlı karaciğer saptanan T2DM'li hastaların steatohepatit ve karaciğer fibrozisi varlığı açısından ileri değerlendirmesi ve takibi önemlidir. Genetik yatkınlık, ileri yaş, obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncıda ciddi karaciğer hastalığına ilerlemesinde rol alan diğer risk faktörleridir (48).

2.2.6. Tanısı ve Sınıflandırması

Günümüzde karaciğer hastalığı şüphesinde sıklıkla ilk yapılan uygulama karaciğer enzim düzeylerinin tayin edilmesidir. Çok sayıda çalışmada NAYK varlığında karaciğer enzim yüksekliği bildirilmişse de, bu hasta grubunun önemli bir kısmında karaciğer enzimleri normal saptanabilmekte ve histolojik şiddetle zayıf bir korelasyon gösterebilmektedir (53).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer yağlanmasının, enflamasyon düzeylerinin, hepatosit balonlaşmasının ve fibrozisin tayininde en etkili yöntemdir. Ancak komplikasyon riskleri ve

maliyeti nedeniyle karaciğer biyopsisi, hastalığın evresini ve ilerlemesini değerlendirmede ve tedaviye yanıtı belirlemede kullanışlı bir yöntem değildir. Bu nedenle araştırmacılar, NAYK tanısı için çeşitli invazif olamayan testler geliştirmiş ve doğrulamıştır (48).

NAYK'nın histolojik özellikleri arasında karaciğer fibrozisinin şiddeti, karaciğere bağlı morbidite ve mortalite ile en güçlü korelasyona sahiptir (54) (55).

Demografik, klinik ve rutin laboratuvar parametrelerini içeren ve kullanımı ekonomik olan bazı non-invazif testler arasında fibrozis-4 (FIB-4) indeksi, NAYK fibrozis skoru (NFS), aspartat aminotransferaz (AST)/platelet oran indeksi (APOİ) sayılabilir. Aşağıdaki tabloda non-invaizf testler ve gerekli parametreleri gösterilmiştir (56).

AST düzeyleri bu skorlamaların önemli bir bileşenidir ve ileri fibroz ile korelasyonu alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerine göre daha güçlüdür. Her ne kadar bu skorların genel doğruluğu orta düzeyde olsa da özellikle toplum taramaları ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde ileri karaciğer fibrozunu dışlamak için yüksek negatif öngörü değerlerine sahiptir (57).

Fibrozis skoru düşük olan hastalarda, karaciğer ile ilişkili komplikasyonların gelişme riski düşük olduğu bildirilmektedir (58).

Tablo-5: NAYK hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan non-invazif testler

Test	Gerekli parametreler
APOİ (AST/trombosit oran indeksi)	AST, trombosit sayısı
FIB-4 (Fibrozis 4)	Yaş, AST, ALT, trombosit
NFS (NAYK fibrozis skoru)	Yaş, VKİ, DM, AST, ALT, albümin, trombosit

NAYK'lı hastalarda karaciğer fibrozis varlığının ve derecesinin belirlenmesinde kullanılan başka bir yöntem ise, ultrason temelli elastografi ve manyetik rezonans elastografi ile karaciğer sertliğini ölçmektir (59).

NAYK hastalarının sınıflandırılması histolojik ve görüntüleme ile iki türlü yapılmaktadır. NAYK hastalarının histolojik sınıflandırılması için en fazla hasta sayısına ve en uzun takip süresine sahip öncü çalışmalardan biri Matteoni ve ark. tarafından yapılan sınıflamadır. Matteoni'nin sınıflamasında kullandığı parametreler; yağ birikimi, iltihaplanma, balonlaşma dejenerasyonu,

mallory hiyalin ve fibrozise dayanmaktadır. NAYK hastaları dört gruba ayrıldı: Tip I (basit yağlı karaciğer), Tip II (steatohepatit), Tip III (steatonekroz) ve Tip IV (steatonekroz artı Mallory hiyalin veya fibrozis) (60). NAYKH hastalarının görüntüleme ile yapılan sınıflandırılması tablo 6'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo-6: Karaciğer Yağlanması'nın histolojik ve ultrasonografik sınıflandırması (61).

Derecelendirme	Histolojik bulgular	Ultrasonografik bulgular
Evre 0	Hepatositler %5'ten az yağ içerir	Normal
Evre 1	Hepatositler %6-33'ü yağ içerir	Karaciğer parankiminin hafif artmış ekojenitesi
Evre 2	Hepatositler %34-66'sı yağ içerir	Karaciğer parankiminin belirgin artmış ekojenitesi ile birlikte diyaframın ve intrahepatik damarların görüntülenmesinde hafif belirsizleşme
Evre 3	Hepatositler %66'dan fazlası yağ içerir	Karaciğer parankiminin ciddi ekojenite artışı ile birlikte diyaframın, intrahepatik damarların ve sağ kaarciğer lobun posterior kısmının az ya da hiç görüntülenmemesi

2.2.7. NAYK'ın Komplikasyonları

NAYK'ın komplikasyonları genel olarak, karaciğer ilişkili komplikasyonlar ve karaciğer dışı komplikasyonlar olmak üzere iki bölümde incelenebilir. NASH, karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom ve karaciğer nakil ihtiyacı karaciğer ile ilişkili komplikasyonlardır. Artan T2DM, KVH, KBH ve karaciğer dışı malignite riskleri de ekstra hepatik komplikasyonlarıdır. Ayrıca yapılan çok sayıda çalışmalarda özellikle daha şiddetli formları olmak üzere NAYK'ın tüm nedenlere bağlı artan ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mevcut kanıtlara göre NAYK hastalarında en sık ölüm sebebinin KVH'larına bağlı olduğu düşünülmektedir (62).

2.2.8. NAYK'ın Yönetimi

NAYK yönetimindeki asıl amacımız karaciğer hastalığının ilerleyişini durdurmak veya geriletmek, eşlik eden metabolik disfonksiyonları düzeltmek ve KVH riskini azaltmaktır. Bu amaçla NAYK tedavisini yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisi ve bariyatrik cerrahi olmak üzere 3 ayrı alt başlıkta inceliyoruz.

2.2.8.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Tıbbi beslenme tedavisi ve ideal kiloya ulaşma tüm hastalarda önerilmektedir. Alkol tüketimi varsa sonlandırılması ya da olabildiğince azaltılmalıdır. Tütün mamullerinin kullanımının sonlandırılması eşlik edebilecek olan KVH riskini azaltması açısından önemlidir. Tıbbi beslenme tedavisinin hastanın beslenme alışkanlıklarına, fiziksel aktivitesine, eşlik eden hastalık durumlarına göre bireysel, dengeli ve kalori kısıtlı olması önerilmektedir. %3'lük bir kilo kaybının bile steatoz üzerinde faydalı etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Kilo kaybının %10 'un üzerine çıkması halinde fibrozisteki ilerlemenin durdurabildiği ve hatta gerilediği gösterilmiştir (63).

Artan fruktoz tüketiminin NAYK riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle yüksek miktarda fruktoz içeren yiyecek ve içeceklerin sınırlandırılması önerilmektedir (64).

Düşük karbonhidratlı ve düşük yağdan oluşan hipo-kalorik bir diyetin intrahepatik yağlanmayı azalttığı gösterilmiştir. Tipik olarak sebze ve meyvelerden zengin, baklagiller, rafine edilmemiş tahıllar, kuruyemişler ve hayvansal protein kaynağı olarak da özellikle balık eti ve kümes hayvanı etini içeren Akdeniz tipi diyetin faydası da çalışmalarda gösterilmiştir (63).

Son zamanlarda NAYK yönetiminde sadece ne yemesi gerektiği değil aynı zamanda ne zaman ve ne sıklıkla yenileceği konusu da ilgi odağı haline gelmiştir. Veriler yatmadan önce beslenmenin ve kalorileri çoğunu akşam yemeğinde tüketmenin daha yüksek bir NAYK ile ilişkili olduğunu göstermektedir (65) (66).

Ayrıca günlük kalori alımın çoğunu sabaha kaydırmanın da kilo kaybı açısından faydalı olduğu düşünülmektedir. Aynı faydalı durum 12-16 araklı oruç süreleri içinde geçerlidir (67).

Liften fakir beslenmenin bağırsak mikrobiyomu üzerindeki olumsuz etkileri ile bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olabileceği ve bakteriyel lipopolisakkaritlerin translokasyonu yoluyla NAYK üzerinde olumsuz katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu durumun artan insülin direncine, enflamasyona ve oksidatif strese sebep olduğu gösterilmiştir. Probiyotikler olarak da bilinen sindirilmeyen lifler bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (68).

Son klinik araştırmalar yüksek lifli diyetle beslenen NAYK hastalarının transaminaz ve kolesterol değerlerinin daha düşük olduğunu, ayrıca NAYK ve fibrozis skorlarının azaldığını göstermiştir (69) .

Yapılan çalışmalarda daha yüksek kahve tüketiminin de NAYK'lı hastalarda hepatik fibrozun ciddiyeti ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (70).

Düzenli egzersiz uygulaması yalnızca intrahepatik yağlanmayı azaltmakla kalmaz, aynı zamanda insülin direnci ve KVVH gibi NAYK ile ilişkili komorbiditeleri iyileştirmek için faydalı olmaktadır (71).

2.2.8.2. Farmakolojik Tedavi

NAYK ve NASH için günümüzde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) veya Avrupa Birliği İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan herhangi bir tedavi bulunmamaktadır. Ancak diğer endikasyonlar için hali hazırda mevcut olan birçok ilacın NAYK'ın tedavisindeki olası etkinlikleri incelenmeye devam etmektedir. Obezite, T2DM, insülin direnci ve lipid metabolizması ile ilgili ilaçlar bu alanda en yaygın olarak araştırılan ilaç gruplarındandır (48). Bu ilaçların FDA tarafından onaylanması için klinik olarak anlamlı faydalarının kanıtlanması ve morbidite ile mortalite üzerinde ek faydalar sağlaması gerekmektedir.

NAYK hastalarında ileri fibroz halinde bile karaciğer ile ilgili komplikasyonlar ve ölüme neden olmak genellikle onlarca yıl sürebildiği için, mevcut değerlendirilen ilaçların olası klinik faydaları sıklıkla karaciğerin histolojik değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Bu anlamda fibrozisin ilerlemeden NASH çözülmesi veya NASH kötüleşmeden fibrozda bir ya da daha fazla aşama iyileşme olması anlamlı kabul edilmektedir. Alternatif olarak, eğer bir terapötik ajan öncelikli olarak anti-fibrotik etkileri açısından değerlendiriliyorsa, fibrozisin iki ya da daha fazla aşamada iyileştirmesinde etkinlik göstermesi istenmektedir (72).

2.2.8.2.1. Pioglitazon

İnsülin duyarlaştırıcı bir ajan olarak NAYK-NASH alanında en çok çalışılmış ve en fazla bilimsel veriye sahip bir ilaçtır. Pioglitazonun NASH histolojisi üzerindeki olumlu etkileri hem diyabetli olan hem de olmayan hastaları içeren çok sayıda çalışmalarda gösterilmiştir (73). Elde edilen bu olumlu sonuçlar nedeniyle özellikle T2DM'li NAYK hastalarında kontrendikasyon yoksa pioglitazon tedavisinin önerilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Pioglitazona bağlı kilo artışı riski, kalp yetmezliği hastalarında sıvı tutulumuna bağlı yüklenme riski ve düşük de olsa kemik kaybı riskinin varlığı, yaygın kullanımını kısıtlayabilmektedir (48).

2.2.8.2.2. Glukagon benzeri polipeptit-1 (GLP-1) analogları

Glukoza bağımlı artan insülin salgısı, baskılanmış glukagon sekresyonu, uzamış mide boşalma süresi ve azalmış iştah yoluyla etkinlik gösteren bu ilaç grubu son yıllarda T2DM tedavisinin popüler ilaçları haline gelmiştir. Kilo kaybettirici etkileri ve kardiyovasküler güvenlik çalışmalarındaki olumlu etkileri nedeniyle kullanımı yaygınlaşmaya devam etmektedir. Tirzepatite, semaglutide ve liraglutide kilo kaybı üzerindeki belirgin etkinlikleri nedeniyle obezite tedavisi içinde endikasyon almışlardır. NASH hastalarında liraglutide ile yapılan bir çalışmada hepatik steatoz düzeylerinde anlamlı düzeltilmeler saptanmakla birlikte, fibrozis skorlarında iyileşme saptanmamıştır. Semaglutide ile yapılan ve 320 hastanın karaciğer biyopsisi ile değerlendirildiği bir çalışmada ise fibrozis skorları da dahil olmak üzere ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmanın faz 3 aşamasından elde edilecek veriler, semaglutidin bu alanda kullanımı hakkında daha net bilgilere ulaşmamızı sağlayacaktır (48) (74) (75) (76). Tirzepatide haftada bir kez kullanılan, dual etkili, glukoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) ve glukagon benzeri polipeptit 1 (GLP-1) reseptör agonisti olarak T2DM tedavisi için kullanıma sunulmuştur. Yapılan çalışmalarda tirzepatidin vücut ağırlığı VKİ ve bel çevresi üzerinde ciddi düzeltilmeler sağlandığı gösterilmiş olup, 2023 yılında FDA tarafından obezite endikasyonu almıştır. Diğer GLP-1 agonistleri gibi dual etkili bu ilacın da NAYK ve NASH üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği düşünülmektedir (77). Bu ilaç grubunun NAYK ve NASH üzerindeki olumlu etkilerinin kilo kaybından bağımsız olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır (48).

2.2.8.2.3. Sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri

Bu grup ilaçların kardiyovasküler güvenlik çalışmalarından elde edilen olumlu sonuçlar nedeniyle, tıpkı GLP-1 agonistleri gibi uygun T2DM hastalarında metforminden bağımsız olarak

kullanımı sıklıkla önerilmektedir. Kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri dışında kilo kaybı etkileriyle ek fayda sağlayabilmektedirler. Bu ilaç grubunun NAYK üzerindeki etkinliği ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda karaciğer enzim ve yağ düzeylerinde azalma yapıcı etkileri gösterilmiştir. Ancak NASH tedavisinde kullanımını önermek için henüz yeterli kanıt yoktur. Ayrıca DM olmayan hastalarda NAYK yönünden araştırılması henüz yapılmamıştır. Hem diyabeti hem de NAYK'ı olan hastalarda pioglitazon ve GLP-1 agonistlerine yeterli yanıt alınmaması halinde tedaviye eklenmesi hem ek kilo kaybına hem de kardiyovasküler riskin azaltılmasında ek katkılar sağlayabilmektedir (48) (78).

2.2.8.2.4. Metformin

NAYK hastalarının önemli bir kısmında insülin direnci mevcut olmasına rağmen, tek başına insülin direncinin azaltılmasının yeterli bir terapötik strateji olmadığı düşünülmektedir. Örneğin metformin her ne kadar tiazolidindionlara göre zayıf bir insülin duyarlaştırıcı olsa da T2DM'de önemli bir tedavi seçeneğidir ve T2DM ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Ancak NASH aktivitesi üzerinde hiçbir etkisi gösterilmemiştir (79) (80).

2.2.8.2.5. E vitamini

Antioksidan etkileri nedeniyle çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Bazı kılavuzlarda DM'si olmayan NASH hastalarında biyopsiyle kanıtlanmış histolojik faydaları nedeniyle önerilmektedir. Steatoz derecelerinde, AST ve ALT düzeylerinde, lobüler enflamasyon düzeylerinde azalmalar sağladığı gösterilmiştir (81) (82). Ancak bir meta-analiz sonucuna göre yüksek dozlarda tüm nedenlere bağlı mortalite ve hemorajik inmede artış ve 50 yaş üstü erkeklerde prostat kanserinde artış gibi bazı kanıtlar elde edilmiştir. Dolayısıyla DM'si ve karaciğer sirozu olan ve kardiyovasküler hastalık ve kanama riski yüksek olan hastalarda önerilmemektedir (48).

2.2.8.3. Bariyatrik Cerrahi

Morbid obezitesi ve NAYK'ı olan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedaviye rağmen yeterli yanıt alınmayan hastalarda bariyatrik cerrahinin kilo azaltılmasında ve metabolik komplikasyonların önlenmesinde iyi bir seçenek olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Bariyatrik cerrahi sonrası sağlanan kilo kayıplarıyla fibrozis skorlarında düzelmeler gösterilmiştir (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Hastanesi'nin endokrinoloji ve radyoloji kliniklerinde Ağustos 2023 ile Aralık 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Helsinki Bildirgesine uygun bir şekilde, yerel etik kurulu tarafından 07.08.2023 tarihinde, 2023/14/36 numarası ile çalışma protokolü için onay alınmıştır. Tüm katılımcılar, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya dahil edilen katılımcıların sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmanın Katılımcıları

1. Çalışmamıza DAÜ nedeniyle endokrinoloji servisinde takip edilen 100 T2DM'li hasta dahil edildi. 18 yaşın altındaki ve T1DM'li kişiler çalışma dışı bırakıldı.
2. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların eşlik eden NAYK, hipertansiyon, KAH, kalp yetmezliği, nefropati, dislipidemi, PAH varlığı, diyabet süreleri ve VKİ değerleri karşılaştırılmak üzere kayıt alındı.

Fizik Muayene ve Laboratuvar İncelemeleri: Çalışmadaki katılımcıların DAÜ'leri Wagner sınıflandırılması baz alınarak derecelendirildi. Hastaların ağırlıkları ve boy uzunluğu, üzerlerinde hafif giysiler varken ve ayakkabısız bir şekilde iken, sırasıyla 0,1 cm ve 0,1 kg hassasiyet ile ölçüldü. VKİ, bireyin ağırlığını kilogram cinsinden boyun karesine (kg/m^2) bölerek hesaplanmıştır. Tüm kan örnekleri, bir gece süresince aç kalmanın ardından, erken sabah saatlerinde antekubital ven üzerinden alındı. Çalışma grubundaki hastalarda rutin tetkikler sırasında incelenen laboratuvar parametreleri arasında açlık plazma glukozu, açlık lipid düzeyi, HbA1c, albümin, ALT, kreatin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), tam kan sayımı ve spot idrarda albümin/kreatinin oranları (mg/g) karşılaştırılmak üzere kayıt altına alındı.

Karaciğer Ultrasonografisi: Çalışma grubundaki tüm hastalarda, NAYK varlığı açısından değerlendirilmek üzere radyoloji kliniğinde karaciğer USG'si yapıldı. Tüm hastalardaki ultrasonografik inceleme EPIQ 7 (Philips Healthcare Andover MA, USA) ultrason sistemi kullanılarak, alanında tecrübeli, tek radyoloji uzmanı tarafından yapılmıştır. Karaciğerdeki yağ birikimi, karaciğerin sağ böbreğe göre ekojenite derecesini ve intrahepatik damarlar ile diaframın görüntülenmesine bağlı olarak dört derecede (grade 0, 1, 2, 3) sınıflandırıldı. Grade 1'den 3'e kadar olan yağlanma NAYK'ın varlığı olarak kabul edilirken, grade 0 normal olarak kabul edildi.

Alt Ekstremité Görüntülemesi: Hastalarımızda PAH varlığı açısından alt ekstremité doppler USG'si, Philips markasının Affiniti (US720E0578, 2020) modeli ile tecrübeli ve tek uzman

radlyolog tarafından yapıldı. Yapılan arteryel görüntüleme $\geq 50\%$ darlık veya monofazik akım tespiti PAH varlığı olarak tanımlandı.

Diğer Tanımlamalar: DAÜ'lerin dereceleri Wagner sınıflamasına göre belirlendi. VKİ ≥ 30 kg/m² olması obezitenin varlığı olarak kabul edildi. Arteryel kan basıncının $\geq 140/90$ mm/Hg olması veya herhangi bir anti-hipertansif ilaç kullanılması HT varlığı olarak kabul edildi. Mikroalbüminüri ve makroalbüminüriyi tespit etmek için spot idrarda albümin/kreatin oranı (ACR) kullanıldı. ACR <30 mg/gün normal albüminüri, 30-300 mg/gün mikroalbüminüri, >300 mg/gün ise makroalbüminüri olarak kabul edildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun $<50\%$ olması kalp yetmezliği olarak kabul edildi. LDL kolesterol >70 mg/dL ve/veya lipid düşürücü ilaç kullanıyor olmak hiperlipidemi olarak kabul edildi. Glomerüler filtrasyon hızını hesaplamak için MDRD (modified diet in renal disease equation) formülü kullanıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak elde edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Verilerin dağılımları dikkate alınarak ortalama $\pm$ standart sapma (SS) veya ortanca ve çeyrekler arası aralıklar (IQR, %25-75) hesaplanarak kayıt altına alındı. Sayısal değişkenler, normal dağılıp dağılmadıklarına göre bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, 52'si kadın (%52), 48'i (%48) erkek olmak üzere toplam 100 hasta değerlendirildi. Katılımcıların yaş ortalaması 60.3 ± 9.7 idi. Kadınların yaş ortalaması 60.7 ± 9.3 iken, erkeklerde 59.9 ± 10.1 olarak saptandı ($p=0.677$). Ultrasonografik incelemede genel NAYK sıklığı %39 bulunmuş olup, erkeklerin %42.3'ünde, kadınların %35.4'ünde NAYK saptandı. Erkeklerde NAYK sıklığı daha yüksek tespit edilmesine rağmen, kadınlarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.480$). Ortalama DM süresi 15.6 ± 7.2 saptanmış olup, her iki cinsiyet arasında DM süresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.470$). Katılımcıların %57'sinde HT, %66'sında albüminüri, %51'inde HL, %39'unda KAH ve %24'ünde KKY saptanmış olup, bu ek hastalıkların varlığı açısından kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark yoktu (tümü için $p > 0.05$). PAH olguların %73'ünde tespit edilmiş olup, erkek hastalarda (%83.3) kadınlara göre (%63.5) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.025$). Ortalama VKİ 26.5 ± 3.6 saptanmış olup, kadınların ortalaması erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti (27.3 ± 3.4 'e karşı 25.6 ± 3.7 , $p=0.022$). Kadın ve erkekler arasında klinik ve biyokimyasal bulguların ayrıntılı karşılaştırılması tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Klinik ve laboratuvar bulgularının cinsiyete göre karşılaştırılması

Değişkenler	Total (n=100)	Kadın (n=52)	Erkek (n=48)	p
Yaş (yıl)	60.3±9.7	60.7±9.3	59.9±10.1	.677
DM süre (yıl)	15.6±7.2	16±6.4	15±8	.470
HT, n (%)	57 (57)	30 (57.7)	27 (56.7)	.884
Albuminüri, n (%)	66 (66)	36 (69.2)	30 (62.5)	.478
HL, n (%)	51 (51)	26 (50)	25 (52.1)	.835
KAH, n (%)	39 (39)	20 (38.5)	19 (39.6)	.909
KKY, n (%)	24 (24)	11 (21.2)	13 (27.1)	.488
PAH, n (%)	73 (73)	33 (63.5)	40 (83.3)	.025
VKİ, (kg/m ²)	26.5±3.6	27.3±3.4	25.6±3.7	.022
APG (mg/dL)	22±14.2	23.1±71.9	21.5±59.4	.240
HbA1c (%)	10.3±2.8	12.5±2.9	10±2.7	.408
ALT (IU/L)	18 (12.2-27)	16.5 (11.2-26)	22.5 (13-27)	.132
GFR (mL/dk)	69.3±25.9	69.9±22.9	68.5±29.1	.787
NAYK, n (%)	39 (39)	22 (42.3)	17 (35.4)	.480

Kısaltmalar: DM, diyabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; HT, hipertansiyon; KAH, koroner arter hastalığı; KKY, kronik kalp yetmezliği; PAH, periferik arter hastalığı; VKİ, vücut kitle indeksi; APG, açlık plazma glukozu; HbA1c, glikolize hemoglobin; ALT, alanin aminotransferaz; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; NAYK, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı

P değeri <.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri kalın harflerle vurgulanmıştır.

NAYK olan hastaların yaş ortalaması 58.4±9.3 iken, olmayanlarda 59.9±10.1 olarak saptandı (p=0.127). NAYK'ı olan ve olmayanlar arasında DM süresi, HT, KAH, KKY, PAH sıklığı ve albuminüri varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı (tümü için p>0.05). Ancak NAYK'ı olanlarda olmayanlara göre hiperlipidemi sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). NAYK'ı olan hastaların ortalama VKİ'si 27.3±3.4 iken, olmayanlarda 25.6±3.7 olarak saptandı (p<0.0019). Laboratuvar bulgularında her iki grup arasında APG, HbA1c, ALT ve GFR düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (tümü için p>0.05). NAYK'ı olan ve olmayan katılımcıların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması tablo 8'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo-8: NAYK'ı olan ve olmayan olgularda klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Total (n=100)	NAYK var (n=39)	NAYK yok (n=61)	p
Yaş (yıl)	60.3±9.7	58.4±9.3	59.9±10.1	.127
DM süre (yıl)	15.6±7.2	15 (10.0-20.0)	15 (10.0-21.0)	.374
HT, n (%)	57 (57)	21 (53.8)	36 (59)	.610
Albuminüri, n (%)	66 (66)	26 (66.7)	40 (65.6)	.910
HL, n (%)	51 (51)	23 (59.0)	28(45.9)	<001
KAH, n (%)	39 (39)	13 (33.3)	26 (42.6)	.353
KKY, n (%)	24 (24)	7 (17.9)	17 (27.9)	.257
PAH, n (%)	73 (73)	28 (71.8)	45 (73.8)	.828
VKİ (kg/m ²)	26.5±3.6	27.3±3.4	25.6±3.7	<001
APG (mg/dL)	22±14.2	231±71.9	215±59.4	.126
HbA1c (%)	10.3±2.8	12.5±2.9	10±2.7	.837
ALT (IU/L)	18(12.2-27)	16.5(11.2-26)	22.5(13-27)	.753
GFR (mL/dk)	69.3±25.9	69.9±22.9	68.5±29.1	.247

Kısaltmalar: DM, diyabetes mellitus; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi; KAH, koroner arter hastalığı; KKY, kronik kalp yetmezliği; PAH, periferik arter hastalığı; VKİ, vücut kitle indeksi; APG, açlık plazma glukozu; HbA1c, glikolize hemoglobin; ALT, alanin aminotransferaz; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; NAYK, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı

P değeri <.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri kalın harflerle vurgulanmıştır.

Son olarak katılımcılar VKİ düzeylerine göre üç gruba ($VKİ \leq 25$, 25-30 ve ≥ 30 kg/m²), Wagner derecelerine göre ise iki gruba (wagner 0-2 ve 3-5 aralığında) ayrılarak, NAYK'ın varlığı ve yokluğu açısından karşılaştırılma yapıldı.(tablo 9). $VKİ \leq 25$ kg/m² olanların %15'inde, $VKİ$ 25-30 kg/m² olanların % 50'sinde, $VKİ \geq 30$ kg/m² olanların ise %69'unda NAYK saptandı. Artan VKİ değerlerinde NAYK varlığının anlamlı olarak yükseldiği görüldü ($p < 0.001$). Wagner derecelerine göre yapılan değerlendirmede Wagner derecesi 0-2 aralığında olanların %40'ında, Wagner 3-5 aralığında olanların ise %37'sinde NAYK tespit edildi. Artan Wagner derecesiyle birlikte NAYK sıklığında azalma tespit edilmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.472$)

Tablo-9: VKİ düzeyleri ve Wagner derecelerinin NAYK sıklığı ile ilişkisi

VKİ DÜZEYLERİNE GÖRE			
	NAYK VAR	NAYK YOK	p
VKI≤25 kg/m ² ,n (%)	6 (15)	34 (85)	
VKI 25-30 kg/m ² ,n (%)	22 (50)	22 (50)	<0.001
VKI≥30 kg/m ² ,n (%)	11 (69)	5 (31)	
WAGNER DERECELERİNE GÖRE			
	NAYK VAR	NAYK YOK	p
WAGNER (0-2)	19 (40)	28 (60)	0.472
WAGNER (3-5)	20 (37)	33 (63)	
Kısaltmalar: VKİ, vücut kitle indeksi; NAYK, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı			
P değeri <.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri kalın harflerle vurgulanmıştır.			

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde NAYK varlığı ve ilişkili risk faktörleriyle ilgili olarak yapılmış çalışmaların hemen hemen tümünde NAYK'ın T2DM ve kilo fazlalığı veya obezite ile yakın ilişkisi vurgulanmıştır. T2DM ve obezitesi olan bireylerde NAYK sıklığının olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. NAYK'ı olan bireylerin çoğunda da T2DM ve ciddi obezite ile ilişkili insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi diğer hastalıklar sıklıkla mevcuttur.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde obezitesi olanlarda NAYK sıklığı olmayanlara göre anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Katılımcıları VKİ değerlerine göre ($VKİ \leq 25$ kg/m², normal kilolu; $VKİ$ 25-30 kg/m², fazla kilolu; $VKİ \geq 30$ kg/m², obez) gruplandırarak yaptığımız analizde de artan VKİ değerlerinde NAYK sıklığının arttığını gösterdik. Bununla birlikte katılımcılarımızda NAYK sıklığını %39 saptadık. Tespit ettiğimiz bu oran, T2DM'li bireylerde NAYK sıklığı ile ilgili literatürde bildirilen oranların (%55-65) çok altındaydı (41) (44). Literatürde DAÜ olan T2DM'li bireylerde NAYK sıklığı ile ilgili herhangi bir veriye ulaşamadığımız için bu yönüyle karşılaştırma yapamadık. Bununla birlikte katılımcılarımızda tespit ettiğimiz NAYK sıklığının, genel erişkin toplumda bildirilen sıklığın (%25-32) üzerinde olduğunu söyleyebiliriz (6) (45).

Dünya genelinde artan obezite ve T2DM sıklığına paralel bir şekilde NAYK'ın görülme sıklığının arttığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Yetişkin ve fazla kilolu veya obezitesi olan kişilerde NAYK sıklığı ile ilgili yapılmış 151 çalışmanın yapılan bir meta-analizinde, fazla kilolu kişilerde NAYK sıklığının %69.9, NASH sıklığının ise %33.5 olduğu bildirilmiştir. Obezler bireylerde ise NAYK sıklığı %75.2, NASH sıklığı ise % 33.7 olarak saptanmıştır. İleri fibroz, fazla kilolu kişilerin %20.3'ünde, obezlerin ise %21.6'sında saptanmıştır. Bu çalışmada obez bireylerin NAYK ve NAYK ile ilişkili komplikasyonlar açısından yakın takip edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (5). Bizim hasta grubunda, obezitesi olanlarda NAYK sıklığı %69, fazla kilolularda %50, normal kilolularda ise %15 saptandı. Artan VKİ değerlerinde NAYK sıklığımızda artış olmakla birlikte bulduğumuz oranlar bu çalışmanın oranlarına göre daha düşüktü. Ayrıca, T2DM'li hastalarda obezite sıklığı ile ilgili yapılmış çalışmalarda, ırksal ve bölgesel farklılıklara rağmen T2DM'li hastaların yaklaşık %50'sinde obezitenin eşlik ettiği bildirilmektedir (84). Oysa ki bizim çalışma grubumuzda obezite sıklığımız yalnızca %16, fazla kilolu oranımız ise %44 olarak saptandı. Her ne kadar çalışma grubumuzun tümü T2DM'li olsa da, çalışmamızda elde ettiğimiz düşük VKİ ve düşük NAYK oranlarının, daha yüksek yaş ortalaması, ileri DM süresi, ve azalmış

beta hücre rezervleri ile birlikte artmış katabolik süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündük (85) (86) (87). Ayrıca, eşlik eden DAÜ'ler nedeniyle artan sistemik enflamasyon, glisemik kontrolün bozulması, iştahta azalma, beslenme bozukluğu, depresif bozukluklar ve artan nöropatik yakınmalarla birlikte istemsiz kilo kaybına neden olabilen diyabetik nöropatik kaşeksi gibi faktörler de etkili olmuş olabilir (88) (89) (90) (91) (92).

Yapılan çok sayıda çalışmada gerek hayat tarzı değişikliği gerek medikal tedavi gerekse de obezite cerrahisi gibi yöntemlerle kilo kaybı sağlanması halinde, NAYK görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Fazla kilolu veya obez hastalarda geleneksel olarak öncelikle tıbbi beslenme tedavileri ve kişiye özel belirlenen hareketli bir yaşam tarzı önerilmektedir. Bu yaşam tarzı değişiklikleri ile NAYK'ın ilerlemesinde yavaşlama hatta iyileşmeler olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (63). Hayat tarzı değişikliği dışında kilo kaybı üzerinde etkili olduğu gösterilen çeşitli ilaçlar mevcuttur. Özellikle DM hastalarında, fazla kilo sorunu varlığında, mümkünse kilo kaybettirici ilaçların öncelikle tercih edilmesi önerilmektedir. GLP-1 reseptör agonistleri, anti-hiperglisemik etkilerinin dışında, kilo kaybı ve kardiyorenal fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği için son yılların popüler ilaç grupları haline gelmiştir. Bu grup ilaçlardan olan liraglutide, semaglutide ve tirzepatide aynı zamanda obezite tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (93). Yapılan çalışmada bu grup ilaçların NAYK'lı bireylerde yağlı karaciğer ve fibrozun klinik, biyokimyasal ve histolojik belirteçleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (94). T2DM hastalarında kan şekeri düşürmenin ötesinde kilo kaybettirici ve kardiyorenal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri gösterilen bir diğer ilaç grubu SGLT-2 inhibitörleridir. SGLT-2 inhibitörlerinin T2DM'li hastalarda NAYK üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmaların bir meta-analizinde, bu grup ilaçların karaciğer yağlanması ve enzimler üzerinde iyileştirici etkiler gösterdiği ve NAYK hastalarında önerilen bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir. Kilo kaybının NAYK üzerinde kanıtlanan olumlu etkileri nedeniyle, obezite tedavisinde endikasyonu olan orlistat etken maddeli ilacın da NAYK hastalarında etkinliği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Sonuç olarak orlistatın yağlanma dereceleri ve biyokimyasal göstergeler üzerinde olumlu etkiler gösterdiği ancak fibrozis skorları üzerinde etkili olmadığı bildirilmektedir (95).

Yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavilere rağmen hedef kiloya ulaşamayan obez olguların bir kısmında, obezite cerrahisi etkili bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır. Obezite cerrahisi ciddi ve uzun süreli kilo kaybı ile birlikte, eşlik eden hastalıklarda da iyileşme sağlayabilmektedir. Tıbbi literatürde, obezite cerrahisinin, NAYK'ın tedavisinde etkili bir yöntem olduğu ve steatoz, hepatik inflamasyon ve fibrozda azalmaya yol açtığını gösteren pek çok kanıt

bulunmaktadır. Ancak NAYK ve NASH tedavisinde obezite cerrahisinin bir tedavi seçeneği olarak rolünün belirlenmesi için hala uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (83).

NAYK'ın yaş ile ilişkisi üzerinde yapılmış çalışmalarda erkeklerde 40-50 yaşları arasında ve kadınlarda 60-69 yaşları arasında zirveye ulaştığı ve 70 yaş üzerinde ise azalma eğilimi gösterdiği bildirilmektedir (85). Bizim katılımcılarımızın ortalama yaşı 60.3 ± 9.7 idi. NAYK olan hastalarımızın yaş ortalaması (58.4 ± 9.3) olmayanlara (59.9 ± 10.1) göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

NAYK genel olarak cinsiyet dimorfik bir hastalık olarak bilinir ve genel olarak erkeklerde daha yüksek prevalansa sahiptir. Doğurganlık çağındaki kadınlar erkeklerle karşılaştırıldığında daha düşük NAYK riski altında iken, menepoz sonrası NAYK prevalansının her iki cinsten karşılaştırılabilir düzeylerde olduğu bildirilmektedir (96). Bizim çalışma grubumuzda kadınların ortalama VKİ'si erkeklerinkine göre anlamlı olarak daha yüksekti. Kadın katılımcıların tümü postmenopozal dönemdeydi. Bilinir literatür verileriyle uyumlu bir şekilde kadın ve erkekler arasında NAYK sıklığı açısından anlamlı fark yoktu.

Yapılan çalışmalarda artan diyabet süresiyle birlikte NAYK riskinin ve karaciğer ile ilişkili komplikasyonlarının sıklığında azalma olduğu bildirilmekle birlikte, 10 yılın üzerinde DM'si olan bireylerde, yine de NAYK sıklığının DM'si olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (86). Bizim çalışmamızda da katılımcıların ortalama DM süresi 15.6 ± 7.2 idi. Dolayısıyla NAYK sıklığının T2DM'li bireyler için literatürde bildirilen rakamlardan düşük olmasının bir nedeni de katılımcılarımızın ortalama DM süresinin nispeten yüksek olması ile ilişkili olabilir.

Geleneksel olarak ALT değerleri NAYK hastalarında hepatik enflamasyonu ve hasarı yansıtmakla birlikte birçok çalışmada NAYK hastalarında ALT değerlerinin normal olabildiğide gösterilmiştir. 2020 yılında yayınlanan bir meta-analiz raporuna göre NAYK'lı hastalarda %25, NASH'li hastalarda ise %19 oranında ALT değerlerinin normal olabileceği bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızda da NAYK'lı olan ve olmayanlar arasında ALT düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu.

NAYK'ın, karaciğerle ilişkili morbidite ve mortaliteye neden olma potansiyelinin yanı sıra aynı zamanda subklinik ve klinik KHV'larla da ilişkisinin olduğu çok sayıda çalışmada vurgulanmıştır. Giderek artan kanıtlar, NAYK'lı hastaların, klinik olarak kardiyovasküler

morbidite ve mortalitenin artmasına neden olan HT, KAH, kardiyomiyopati ve kardiyak aritmilerin gelişimi açısından önemli risk altında olduğunu göstermektedir (98).

NAYK'lı bireylerde obezitesi ve metabolik sendromu olanlara benzer bir şekilde yüksek trigliserid, yüksek LDL-K ve düşük HDL-K düzeyleri sıklıkla görülür. Bu aterojenik dislipidemi durumu NAYK hastalarında artan KVH riskinden kısmen sorumlu olabilmektedir (99). Bizim çalışmamızda da NAYK'I olan bireylerde olmayanlara göre hiperlipidemi sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Çalışmamızın en önemli özelliği, DAÜ hastalarında NAYK sıklığını ve ilişkili faktörleri araştıran ilk çalışma olmasıdır. Tek merkezde, nispeten küçük bir hasta grubunda yapılmış olması, kontrol grubunun olmaması ve NAYK tanısında karaciğer biyopsisi yerine abdominal USG'nin kullanılmış olması çalışmanın sınırlılıkları arasında sayılabilir. Ancak genel popülasyonda, NAYK taramasında karaciğer biyopsisinin kullanılması gerçekçi değildir. Abdominal USG, düşük maliyeti ve kolay ulaşılabilen bir görüntüleme yöntemi olarak, genel popülasyonda NAYK taraması için kullanışlı yöntemlerden biridir (100). Ayrıca, Fibroscan kullanılarak yapılan hepatik elastografinin, NAYK ve fibrozon saptanmasında USG'ye göre daha etkili olduğu ile ilgili artan sayıda kanıtlar mevcuttur (101) (102). Ancak merkezimizde bulunmadığı için uygulayamadık. Bulgularımızı doğrulamak için çok merkezli, çok sayıda hastayı ve kontrol gruplarını içeren ek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

DAÜ gelişmiş T2DM tanılı bireylerde NAYK sıklığımız, güncel literatürde, T2DM'li bireyler için bildirilen NAYK sıklığından belirgin bir şekilde daha düşüktü. Benzer şekilde, katılımcılarımızda fazla kilolu ve obez olguların oranı, literatürde T2DM'li bireylerde bildirilen fazla kilolu veya obez oranlarına göre de belirgin bir şekilde daha düşüktü. Bu gibi önemli farklılıklara rağmen, NAYK sıklığımız, artan VKİ değerlerinde anlamlı bir şekilde artıyordu. Ayrıca, NAYK'ı olan hastalarımızda tespit ettiğimiz yüksek hiperlipidemi sıklığı, bu grup hastalarda artan KVVH riski ile ilişkilendirilmiş yüksek dislipidemi sıklığıyla uyumlu bulunmuştur. Bulgularımızın doğrulanması ve katılımcılarımızda beklenenden düşük saptadığımız NAYK sıklığı ve düşük VKİ düzeylerinin olası sebeplerinin ve risk faktörlerinin tespiti için çok merkezli, çok sayıda hastayı ve kontrol gruplarını içeren ek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
2. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, et al. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(12):359-61.
3. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine*. 2012;41(3):384-97.
4. Sorber R, Abularrage CJ. Diabetic foot ulcers: Epidemiology and the role of multidisciplinary care teams. *Semin Vasc Surg*. 2021;34(1):47-53.
5. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20-30.
6. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801.
7. Burki T. Country in Focus: diabetes prevalence on the rise in Turkey. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):391-2.
8. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):6-15.
9. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):17-38.
10. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-55.
11. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian J Med Res*. 2014;140(5):579-81.
12. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(Suppl 1):7-17.
13. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):384-6.
14. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377-90.

15. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit.* 2006;12(7):130-47.
16. Núñez M, Díaz S, Dilla T, Reviriego J, Pérez A. Epidemiology, quality of life, and costs associated with hypoglycemia in patients with diabetes in Spain: a systematic literature review. *Diabetes Therapy.* 2019;10:375-92.
17. Bakar A, Qomariah SN, Santoso CH, Gustomi MP, Syaful Y, Fatmawa L. Factors the incidence of hypoglycemia in diabetes mellitus patients: A pilot study in the emergency room. *Enfermería Clínica.* 2020;30:46-9.
18. Calimag APP, Chlebek S, Lerma EV, Chaiban JT. Diabetic ketoacidosis. *Dis Mon.* 2023;69(3):101418.
19. Umpierrez GE, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: risk factors and management strategies. *Treatments in endocrinology.* 2003;2:95-108.
20. Everett EM, Copeland T, Wisk LE, Chao LC. Risk Factors for Hyperosmolar Hyperglycemic State in Pediatric Type 2 Diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2023;
21. Suetrong B, Walley KR. Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management. *Chest.* 2016;149(1):252-61.
22. Bicsak TA, Walsh B, Fineman M. Metformin-associated lactic acidosis: Moving towards a new paradigm? *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1499-501.
23. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res.* 2021;18(6):14791641211058856.
24. Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2067:3-7.
25. Papadopoulou-Marketou N, Paschou SA, Marketos N, Adamidi S, Adamidis S, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Minerva Med.* 2018;109(3):218-28.
26. Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in Screening, Early Diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:671257.
27. ValdezGuerrero AS, Quintana-Pérez JC, Arellano-Mendoza MG, Castañeda-Ibarra FJ, Tamay-Cach F, Alemán-González-Duhart D. Diabetic Retinopathy: Important Biochemical Alterations and the Main Treatment Strategies. *Can J Diabetes.* 2021;45(6):504-11.
28. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond).* 2022;22(2):112-6.

29. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(5):75-83.
30. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367-75.
31. Mascarenhas JV, Albayati MA, Shearman CP, Jude EB. Peripheral arterial disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):149-66.
32. Hennion DR, Siano KA. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *American family physician.* 2013;88(5):306-10.
33. Van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 (Suppl 1):3268.
34. Yotsu RR, Pham NM, Oe M, Nagase T, Sanada H, Hara H, et al. Comparison of characteristics and healing course of diabetic foot ulcers by etiological classification: neuropathic, ischemic, and neuro-ischemic type. *J Diabetes Complications.* 2014;28(4):528-35.
35. McDermott K, Fang M, Boulton AJ, Selvin E, Hicks CW. Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2023;46(1):209-21.
36. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S, et al. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2020;36:3272.
37. Nemcová J, Hlinková E. The efficacy of diabetic foot care education. *J Clin Nurs.* 2014;23(5-6):877-82.
38. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: from the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World journal of diabetes.* 2016;7(7):153-4.
39. Henry L, Paik J, Younossi ZM. Review article: the epidemiologic burden of non-alcoholic fatty liver disease across the world. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(6):942-56.
40. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79(6):1542-56.
41. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.

42. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):580-9.
43. Doycheva I, Issa D, Watt KD, Lopez R, Rifai G, Alkhouri N. Nonalcoholic Steatohepatitis is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in Young Adults in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(4):339-46.
44. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47.
45. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2023;72(11):2138-48.
46. Demir M, Deyneli O, Yılmaz Y. Screening for hepatic fibrosis and steatosis in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus: A transient elastography study. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(3):266-70.
47. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*. 2015;47(12):997-1006.
48. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212-24.
49. Eslam M, George J. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(1):40-52.
50. Caussy C, Tripathi A, Humphrey G, Bassirian S, Singh S, Faulkner C, et al. A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2019;10(1):1406-7.
51. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
52. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology*. 2018;68(2):763-72.
53. Wong VW, Wong GL, Tsang SW, Hui AY, Chan AW, Choi PC, et al. Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(4):387-96.

54. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-25.
55. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018;155(2):443-57.
56. Wong VW, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):461-78.
57. Mahady SE, Macaskill P, Craig JC, Wong GLH, Chu WCW, Chan HLY, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Scores in a Population of Individuals With a Low Prevalence of Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1453-60.
58. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Ability of Noninvasive Scoring Systems to Identify Individuals in the Population at Risk for Severe Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(1):200-14.
59. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):598-607.
60. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)–pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug metabolism reviews*. 2017;49(2):197-211.
61. Paul J. Recent advances in non-invasive diagnosis and medical management of non-alcoholic fatty liver disease in adult. *Egyptian Liver Journal*. 2020;10(1):1-18.
62. Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;111:154170.
63. El-Agroudy NN, Kurzbach A, Rodionov RN, O'Sullivan J, Roden M, Birkenfeld AL, et al. Are Lifestyle Therapies Effective for NAFLD Treatment? *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(10):701-9.
64. Liu W, Zhai D, Zhang T, Mudoti NG, Chang Q, Liu Y, et al. Meta-analysis of the association between major foods with added fructose and non-alcoholic fatty liver disease. *Food Funct*. 2023;14(12):5551-61.

65. Nishi T, Babazono A, Maeda T, Imatoh T, Une H. Effects of Eating Fast and Eating Before Bedtime on the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Popul Health Manag.* 2016;19(4):279-83.
66. Bo S, Musso G, Beccuti G, Fadda M, Fedele D, Gambino R, et al. Consuming more of daily caloric intake at dinner predisposes to obesity. A 6-year population-based prospective cohort study. *PLoS One.* 2014;9(9):108467.
67. Paoli A, Tinsley G, Bianco A, Moro T. The Influence of Meal Frequency and Timing on Health in Humans: The Role of Fasting. *Nutrients.* 2019;11(4):
68. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):705-15.
69. Krawczyk M, Maciejewska D, Ryterska K, Czerwińska-Rogowska M, Jamioł-Milc D, Skonieczna-Żydecka K, et al. Gut Permeability Might be Improved by Dietary Fiber in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Undergoing Weight Reduction. *Nutrients.* 2018;10(11):
70. Sewter R, Heaney S, Patterson A. Coffee Consumption and the Progression of NAFLD: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021;13(7):
71. Brouwers B, Hesselink MK, Schrauwen P, Schrauwen-Hinderling VB. Effects of exercise training on intrahepatic lipid content in humans. *Diabetologia.* 2016;59(10):2068-79.
72. Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, Anstee QM. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. *J Hepatol.* 2019;71(4):823-33.
73. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297-307.
74. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10148):637-49.
75. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1050-61.
76. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113-24.

77. Hagerich K, Durkee M, Goldstein MG. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(15):1433-4.
78. Wei Q, Xu X, Guo L, Li J, Li L. Effect of SGLT2 Inhibitors on Type 2 Diabetes Mellitus With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:635556.
79. Pinyopornpanish K, Leerapun A, Pinyopornpanish K, Chattipakorn N. Effects of Metformin on Hepatic Steatosis in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Insights from the Cellular to Patient Levels. *Gut Liver*. 2021;15(6):827-40.
80. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013;1(1):57-64.
81. Wang MY, Prabakar K, Găman MA, Zhang JL. Vitamin E supplementation in the treatment on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Evidence from an umbrella review of meta-analysis on randomized controlled trials. *J Dig Dis*. 2023;24(6-7):380-9.
82. Mazhar IJ, Yasir M, Sarfraz S, Shlaghya G, Narayana SH, Mushtaq U, et al. Vitamin E and Pioglitazone: A Comprehensive Systematic Review of Their Efficacy in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2023;15(8):43635.
83. Głuszyńska P, Lemancewicz D, Dziecioł JB, Razak Hady H. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Bariatric/Metabolic Surgery as Its Treatment Option: A Review. *J Clin Med*. 2021;10(24):
84. Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:327-38.
85. Alqahtani SA, Schattenberg JM. NAFLD in the Elderly. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1633-49.
86. Pang Y, Kartsonaki C, Turnbull I, Guo Y, Clarke R, Chen Y, et al. Diabetes, Plasma Glucose, and Incidence of Fatty Liver, Cirrhosis, and Liver Cancer: A Prospective Study of 0.5 Million People. *Hepatology*. 2018;68(4):1308-18.
87. Schwartsburd PM. Catabolic and anabolic faces of insulin resistance and their disorders: a new insight into circadian control of metabolic disorders leading to diabetes. *Future Sci OA*. 2017;3(3):201-2.
88. Golabi P, Paik J, Reddy R, Bugianesi E, Trimble G, Younossi ZM. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):56-7.

89. Schwartsburd P. Insulin resistance is a two-sided mechanism acting under opposite catabolic and anabolic conditions. *Med Hypotheses*. 2016;89:8-10.
90. Bellelli A, Santi D, Simoni M, Greco C. Diabetic Neuropathic Cachexia: A Clinical Case and Review of Literature. *Life (Basel)*. 2022;12(5):
91. Den JL, Gay LM, Barshes NR. Severe anemia, anorexia, and uremia associated with diabetic foot infections: A case series. *Foot (Edinb)*. 2022;53:101926.
92. Lauwers P, Dirinck E, Van Bouwel S, Verrijken A, Van Dessel K, Van Gils C, et al. Malnutrition and its relation with diabetic foot ulcer severity and outcome: a review. *Acta Clin Belg*. 2022;77(1):79-85.
93. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity Management in Adults: A Review. *Jama*. 2023;330(20):2000-15.
94. Nevola R, Epifani R, Imbriani S, Tortorella G, Aprea C, Galiero R, et al. GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):
95. Wang H, Wang L, Cheng Y, Xia Z, Liao Y, Cao J. Efficacy of orlistat in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*. 2018;9(1):90-6.
96. Burra P, Bizzaro D, Gonta A, Shalaby S, Gambato M, Morelli MC, et al. Clinical impact of sexual dimorphism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int*. 2021;41(8):1713-33.
97. Ma X, Liu S, Zhang J, Dong M, Wang Y, Wang M, et al. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):10-1.
98. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(7):921-37.
99. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016;65(8):1109-23.
100. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):745-50.
101. Yilmaz Y, Kaya E. The role of FibroScan in the era of metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease. *Hepatol Forum*. 2023;4(2):1-2.
102. Avcu A, Kaya E, Yilmaz Y. Feasibility of Fibroscan in Assessment of Hepatic Steatosis and Fibrosis in Obese Patients: Report From a General Internal Medicine Clinic. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(5):466-72.

DİYABETİK AYAK ÜLSERLİ TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **10**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

2

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

3

Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi

Öğrenci Ödevi

<% **1**

4

www.feridunsuatgokce.com

İnternet Kaynağı

<% **1**

5

www.selcukmedj.org

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

www.tkad.org.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

www.utsakcongress.com

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

Submitted to Yeditepe University

9	Öğrenci Ödevi	<% 1
10	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1
11	dagensdiabetes.se İnternet Kaynağı	<% 1
12	dspace.balikesir.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1
14	Submitted to (school name not available) Öğrenci Ödevi	<% 1
15	Ladislav Mica, Marius Keel, Otmar Trentz. "The impact of body mass index on the physiology of patients with polytrauma", Journal of Critical Care, 2012 Yayın	<% 1
16	"The 21st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver", Hepatology International, 2011 Yayın	<% 1
17	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
18	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

19	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
20	www.ichastaliklaridergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
21	Submitted to Düzce Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
22	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
23	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
24	DEMİR, Tevfik, AKINCI, Barış and YEŞİL, Sena. "Diyabetik ayak ülserlerinin tanı ve tedavisi", Dokuz Eylül Üniversitesi, 2007. Yayın	<% 1
25	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
26	Submitted to Mersin Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
27	beslenme.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
28	vs1.doczz.fr İnternet Kaynağı	<% 1
29	www.100md.com İnternet Kaynağı	<% 1

30	"Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011", Diabetologia, 2011 Yayın	<% 1
31	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
32	html.rhhz.net İnternet Kaynağı	<% 1
33	researchonline.ljmu.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
34	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	<% 1
35	mars.gmu.edu İnternet Kaynağı	<% 1
36	www.hcplive.com İnternet Kaynağı	<% 1
37	acikerisim.sakarya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
38	s3-eu-west-1.amazonaws.com İnternet Kaynağı	<% 1
39	www.tftr.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
40	www.thefreelibrary.com İnternet Kaynağı	<% 1

41	Becerra-García, J.A., and V. Egan. "Une étude transversale de la relation entre l'âge et la personnalité chez des abuseurs sexuels d'enfants", <i>Sexologies</i> , 2014. Yayın	<% 1
42	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
43	air.unimi.it İnternet Kaynağı	<% 1
44	doczz.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
45	medes.com İnternet Kaynağı	<% 1
46	pdffox.com İnternet Kaynağı	<% 1
47	pesquisa.bvsalud.org İnternet Kaynağı	<% 1
48	www.dbpia.co.kr İnternet Kaynağı	<% 1
49	www.gecekitapligi.com İnternet Kaynağı	<% 1
50	www.yenisafak.com İnternet Kaynağı	<% 1

Submitted to Olivet Nazarene University

51	Öğrenci Ödevi	<% 1
52	acikerisim.firat.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
53	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
54	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
55	jsurgmed.com İnternet Kaynağı	<% 1
56	www.lezzet.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
57	www.researchsquare.com İnternet Kaynağı	<% 1
58	www.semanticscholar.org İnternet Kaynağı	<% 1
59	www.tard.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
60	"Abstracts", Public Health Nutrition, 2013 Yayın	<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat