

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA HBA1C
DÜZEYLERİ İLE LİPİD PROFİLİ VE KARACİĞER
FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Batuhan GÜNEY

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2024**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA HBA1C
DÜZEYLERİ İLE LİPİD PROFİLİ VE KARACİĞER
FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Batuhan GÜNEY

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMAN
Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU

ESKİŞEHİR
2024

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Diyabetes Mellitus Hastalarında HbA1c Düzeyleri İle Lipid Profili ve Karaciğer Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 16.05.2023 tarihinde, 14 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr Batuhan GÜNEY'e ait “Diyabetes Mellitus Hastalarında HbA1c Düzeyleri ile Lipid Profili ve Karaciğer Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:.....

Jüri Başkanı Prof.Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Uğur BİLGE
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye Doç.Dr. Hüseyin BALCIOĞLU
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/.... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. İlhami Ünlüoğlu'na, Prof. Dr. Uğur Bilge'ye, Doç. Dr. Hüseyin Balcıoğlu'na, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Sağlan'a; resmi işlemlerimde ve işleyişte yardımcı olan değerli bölüm sekretimiz Ebru İlbağa'ya yardımları ve destekleri için teşekkür ederim. Hayatım boyunca her konuda yanımda olan sevgili eşim Nuray Güney'e, geniş ailem Hacer Güney, Minakhanım Gozalova, Cengizhan Güney, Gısmat Gozalov'a, kardeşlerim Buse Güney ve Fuzuli Gozalbaylı'ya sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.



ÖZET

Güney B. Diyabetes Mellitus Hastalarında HbA1c Düzeyleri ile Lipid Profili ve Karaciğer Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2024. HbA1c ile lipid seviyeleri arasında önemli ilişki olduğu bulunmuştur. Dislipidemiye ek olarak artmış HbA1c kendi başına bağımsız olarak inme ve koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Tip 2 diyabetes mellitus (DM) hastalığı ile alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) arasındaki ilişki literatürde gösterilmiştir. NAYKH basit şekilde yağ birikiminden, enflamasyona (NASH), fibröze, siroza, karaciğer yetmezliğine, hepatoselüler karsinoma kadar geniş bir spektruma sahiptir. Araştırmacılar NAYKH tanısı olan bireylerin Tip 2 DM için 2 kat artmış riski bulunduğunu ve özellikle Tip 2 DM ile beraber olduğunda onkolojik, kardiyovasküler ve renal hastalıklar geliştirme riskinin arttığını göstermiştir. Tip 2 DM hastalığının NAYKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir. Prediyabet ya da diyabet hastası olup yüksek riskli veya hepatik enzimlerinde yükseklik saptanan hastalarda NAYKH için tarama önerilmektedir. İnsülin direncinin baş rolde oynadığı mekanizmalar sonucunda karaciğer ve dislipideminin de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda glisemik kontrol ile ilişkilerine bakmak için lipid profilleri ve hepatik enzimlerinin yanında girişimsel olmayan ve ileride karaciğer fibröz taramalarında daha yaygın şekilde kullanılabileceğini düşündüğümüz FIB-4 ve APRI indekslerini de ekledik. HbA1c ile lipid parametreleri ve hepatik enzimleri arasındaki ilişkiyi gösterdik. Bir hastanın kötü glisemik kontrol grubunda olabileceğini tahmin etmede açlık glukozu ve GGT'nin kullanılabileceğini gösterdik. İlginç olarak glisemik kontrol kötüyken FIB-4'ün azaldığını bulduk. Tüm bu sonuçlar ile beraber birinci basamakta girişimsel olmayan indeksler için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: HbA1c, dislipidemi, hepatik enzimler, FIB-4

ABSTRACT

Guney, B. Assesment of relation between HbA1c levels and lipid profiles with liver function tests in patients with Diabetes Mellitus. Specialization Thesis in Medicine, Department of Family Medicine, Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskisehir, 2024. It was found that there was a significant relationship between HbA1c and lipid levels. In addition to dislipidemia, increased HbA1c level is an independent risk factor for stroke and coronary artery disease. The relationship between type 2 diabetes mellitus (DM) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was showed in literature. NAFLD has a wide spectrum from simple fat accumulation to inflammation (NASH), fibrosis, cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. Researchers have found that individuals who has diagnosed with NAFLD has 2 fold risk for type 2 DM and when NAFLD is accompanied by DM, there is an increased risk to have oncologic, cardiovascular and renal diseases. It has also been shown that type 2 DM disease is an independent risk factor for NAFLD. Screening for NAFLD is recommended in patients with prediabetes or diabetes who are at high risk or have elevated hepatic enzymes. It is thought that liver and dyslipidemia may also be related as a result of the mechanisms in which insulin resistance plays a leading role. In our study, we added FIB-4 and APRI indices, which are non-invasive and which we think can be used more widely in liver fibrosis screening in the future, in addition to lipid profiles and hepatic enzymes, to look at their relationship with glycemic control. We showed the relationship between HbA1c and lipid parameters and hepatic enzymes. We have shown that fasting glucose and GGT can be used to predict whether a patient may be in a poor glycemic control group. Interestingly, we found that FIB-4 decreased when glycemic control was poor. With all these results, we think that further studies are needed for non-invasive indexes in primary care.

Key Words: HbA1c, dyslipidemia, hepatic enzymes, FIB-4

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diyabetin Sınıflandırılması	3
2.2 HbA1c Testi	4
2.3 Tanıyı Kesinleştirmek	5
2.4 İmmünite Aracılı Diyabet	6
2.5 İdiyopatik Tip 1 DM	6
2.6 Tip 2 DM	7
2.7 Kistik Fibröz İlişkili Diyabet	8
2.8 Neonatal Diyabet	8
2.9 MODY (Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti)	8
2.10 Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)	8
2.11 Pankreasın Ekzokrin Bozuklukları	9
2.12 Diyabette Dislipidemi	9
2.13 Diyabette Dislipidemi Tedavisi	10
2.13.1 Çok yüksek riskli hasta grubu	10
2.13.2 Yüksek riskli hastalar	10
2.13.3 Orta riskli hastalar	11
2.14 NAYKH (Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı)	11
2.15 AST to Platelet Ratio (APRI)	12
2.16 FIB-4	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17

3.1 Çalışmanın Etik İzni ve Tipi	17
3.2. Çalışmanın Yeri ve Zamanı	17
3.3. Çalışmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü	17
3.4. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	17
3.5. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	17
3.6. Çalışmanın Yöntemi	18
3.6.1 Diyabet Tanısı	18
3.6.2 Hasta Verileri	18
3.6.3. İstatistiksel Analiz	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları için Amerikan Derneği
APG	Açlık plazma glukozu
ASKVH	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
DKA	Diyabetik ketoasidoz
DM	Diyabetes Mellitus
EASL	Karaciğer Çalışmaları için Avrupa Birliği
FIB-4	Fibröz 4 indeksi
FLI	Yağlı karaciğer indeksi
G6PD	Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
GDM	Gestasyonel diyabetes mellitus
HbA1c	Hemoglobin A1c/Glikolize hemoglobin
NASH	Nonalkolik steatohepatit
NAYKH	Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NFLS	NAYKH karaciğer yağ skorlaması
NFS	NAYKH fibröz skorlaması
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PG	Plazma glukoz
TC	Total kolesterol
TG	Trigliserit
TG	Trigliserit

ŞEKİLLER

Sayfa

2. 1. APRI Formülü

12

4. 1. Veri Seçimi

19



TABLOLAR

	Sayfa
4.1. Örneklemin Ölçüm Değerleri Merkezi Yığılım ve Yayılım Ölçümleri	20
4.2. Hastaların cinsiyetinin hastanın glisemik kontrol başarısıyla ilişkisi	23
4.3. Hastaların yaş grubunun hastanın glisemik kontrol başarısıyla ilişkisi	24
4.4. Hastaların FIB-4 değerinin hastanın glisemik kontrol başarısıyla ilişkisi	24
4.5. Hastaların APRI değerinin hastanın glisemik kontrol	25
4.6. Biyokimyasal parametreler açısından iyi ve kötü glisemik kontrol grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi	26
4.7. Açlık glukozu, HDL, LDL ve trigliseritin biyokimyasal parametreler ile korelasyonu	30
4.8. ALT, AST, GGT ve ALP'nin biyokimyasal parametreler ile korelasyonu	34
4.9. Platelet, APRI, HbA1C, Yaş ve Tc/HDL biyokimyasal parametreler ile korelasyonu	36
4.10. Tg/HDL, Non-HDLc, LDL/HDL, FIB-4 ve AST/ALT'nin biyokimyasal parametreler ile korelasyonu	38
4.11. Kötü glisemik kontrol grubunda yer alma ile APRI, LDL/HDL, FIB-4 ve açlık glukozu arasındaki ilişkiler (Binary lojistik regresyon)	39
4.12. Kötü glisemik kontrol grubunda yer alma ile FIB-4, GGT, trigliserit/HDL ve açlık glukozu arasındaki ilişkiler (Binary lojistik regresyon)	39

1. GİRİŞ

Diyabetik dislipidemi, metabolik sendrom ve Tip 2 DM'de (Diyabetes mellitus) görülen lipid bozukluğudur. Trigliserit yüksekliği, HDL düşüklüğü Tip 2 DM hastalarında görülür. Sağlıklı bireyler ile benzer LDL değerleri görülebilse de lipid metabolizmasında değişiklikler ve insülin direnci sebebiyle aterosklerotik VLDL artması temel sorunlardan biridir (1). Diyabet ve lipid profilleri; hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler gibi metabolik bozukluklar açısından önemli ön görücü faktörler olarak gösterilmektedir (2). HbA1c uzun dönem glikoz kontrolü değerlendirilmesi için altın standart olarak gözükmektedir (3) ve araştırmalarda TG/HDL'nin HbA1c ile pozitif korelasyon ilişkisinin olduğu ortaya konmuştur (4).

Tip 2 DM hastalarında bir diğer önemli problem ise alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığıdır (NAYKH). Bu probleme inflamasyon eşik ederse nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak adlandırılır. Bu inflamasyonun artması ve devam etmesi fibrozise sebep olur. Fibrozis artması ve devam etmesi siroza neden olabilir. Bu vakalarda karaciğer kanseri oluşma olasılığı artar. Tip 2 DM hastalarında %70'e varan oran ile NAYKH gözükür. Bu orana %15 ile klinik olarak anlamlı karaciğer fibrozisi eşlik eder. Hastaların NAYKH ve NASH hakkında farkındalıkları <%5 gibi çok düşük bir oranda kalmıştır. Bunun yanında doktorların da tanı konulan gruplarda taramaların yeterince yapmadıkları ortaya konmuştur (1). İnsülin direnci, Tip 2 DM, dislipidemi, ve NAYKH birbirleriyle kompleks bir şekilde ilişkidir. NAYKH toplumda yetişkinlerinde %25'ini etkilediği gözükmemektedir (5). Yakında karaciğer transplantının en çok sebebi olacağı düşünülmektedir (6).

Sadece kan tetkiki ile Fibrosis-4 (FIB-4) formülünde AST, ALT, trombosit ve hasta yaşı kullanarak fibröz için risk hesaplaması yapılabilir (1). FIB-4 yanında APRI ve AST/ALT oranı da fibrozis tahmininde kullanılan girişimsel olmayan formüllerdir (7).

Globalde alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı prevalansı %25 olmasına rağmen Avrupa'da birinci basamakta yapılan çalışmada 17 milyon popülasyonda %2'si tanı almıştır (8).

Tip 2 diyabet hastalığı dünyadaki popülasyonun yaklaşık %10'unu etkilemektedir (9). Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetli hastaların %15'inde beklenmeyen orta-ileri seviye fibröz saptanmıştır. Bu çıkan değer ile tip 2 diyabetli hastalarda dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır. Hasta ve hekimlerin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının hepatik ve ekstra hepatik komplikasyonları hakkında farkındalığı, tanı konulması ve tedaviye başlanması diyabetli hastalarda siroz salgınını önlemede önemli durmaktadır (10). Yağlı karaciğer hastalarında prognoz genellikle iyiye önemli belirleyici faktör fibröz olup olmamasıdır(11). NAYKH tedavi edebilecek ilaçlar varken girişimsel olmayan teşhis biçimi bulmak önem taşımaktadır (12). Koehler ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada diyabet ve steatozu olan hastaların %17.2'sinde orta-ileri seviye fibröz saptanmıştır. Bu oran diyabeti olmayan fakat steatozu olan hastaların 2 katıdır.

Yapılan bir araştırmada fibröz seviyesi >F2 olan hastalarda daha çok diyabetli olma, daha yüksek LDL oranı ve daha düşük HDL oranı bulunmuştur (14). Bir başka çalışmada birinci basamakta diyabet hastalarının %7.1'inde fibröz olduğu saptanmıştır (15). Bu da fibröz, diyabet ve hiperlipideminin birbirleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu bilgiler dahilinde çalışmamız dislipidemi ve HbA1c ilişkisi yanında, karaciğer fonksiyon testlerinin de korelasyon ilişkisine bakılması amacıyla planlanmıştır. Bahsedilen FIB-4 ve APRI formülleri ile ilişkisi ortaya konursa hastaların ve hekimlerin farkındalığına katkısı olacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetin Sınıflandırılması

Tip 1 DM’de T hücre aracılığı ile beta hücre kaybı ana sebebidir (16). İnsülin tamamen bitebilir.

Tip 2 DM’de insülin direnci tabanında beta hücrelerden salgılanan insülinin rölatif yetersizliği ana sebebidir (17).

Başka sebeplerden kaynaklanan spesifik diyabet çeşitleri: Yenidoğan diyabeti, MODY, ekzokrin pankreas hastalıkları (Kistik fibröz, pankreatit), ilaç ya da kimyasallar (kortizol kullanımı, HIV/AIDS tedavisi ya da organ transplantasyonu sonrası) ile indüklenen diyabet örnektir (18).

Gestasyonel Diyabet gebeliğin 2-3. trimesterinde daha önce aşıkâr olmayan diyabet tanısının konmasıdır. Azalmış insülin duyarlılığı ve gebeliğin getirdiği artmış insülin ihtiyacına beta hücrelerinin yeterli cevabı verememesi ana sebeptir (19).

Hastalığın sınıflandırılması tedavi kararında etkili olsa da her zaman tip 1 ve tip 2 ayrımı net şekilde yapılamamaktadır. Geleneksel yaklaşımdaki yetişkinlikte ortaya çıktıysa tip 2, çocuklukta tanı konduysa tip 1 DM yaklaşımı doğru değildir. Her iki hastalık da her iki yaş grubunda gözükabilir (20). Tip 1 DM hastası çocuklar poliüri/polidipsi şikayetleri olabilir. Yarısına yakını da DKA ile bulgu verebilir (21). Yetişkin tip 1 DM’liler çocuklardaki klasik semptomlara sahip olmayabilir. Geçici olarak insülin ihtiyaçları ortadan kalkabilir (22). Tip 1 DM ayırmada en yararlı özellikler: Tanı konulan yaşı <35 olması, VKI <25 kg/m², istem dışı kilo kaybı, DKA (Diyabetik ketoasidoz), glukoz >360 mg/dL olmasıdır (23). Bazı ırksal ve etnik azınlıkların tip 2 DM olmasına rağmen DKA ile gelebildiği görülmüştür (24).

Tip 1 DM patofizyolojisi tip 2’ye göre daha çok açıklanabilmiştir. 2 ya da daha fazla adacık antikoru olması klinik diyabet için önemli tahmin edici faktördür (21). Adacık antikoru, GAD65 otoantikoru, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2 β otoantikoru beta hücrelerinin parçalanmasının işaretleridir (18). İlerleme hızı antikorumların tespit edildiği yaşa, antikor sayısına, antikor titresine ve spesifitesine

bağlıdır (25–27). Bazı hastalarda antikorlar insülin reseptörlerine agonist olarak bağlanarak hipoglisemiye sebep olabilir. Aşırı insülin direnci olan hastalarda akantozis nigrikans gözükabilir. Geçmişte bu dirence tip B insülin direnci denirdi (18).

Tip 2 DM için birinci koruyucu önlemler asıl olarak bozulmuş glukoz toleransı olanlarda etkili görülmüştür. İzole bozulmuş açlık glukozu olanlarda ya da HbA1c seviyeleri prediyabet olanlarda görülmemiştir (28,29).

Hipergliseminin semptomları arasında poliüri, polidipsi, ve bazen polifaji ve bulanık görme vardır. Kronik hiperglisemi ile birlikte gelişme bozuklukları ve bazı enfeksiyonlara duyarlılık ortaya çıkabilir. Hayatı tehdit eden sonuçları arasında diyabetik ketoasidoz (DKA) ve non-ketotik hiperosmolar sendrom vardır. Uzun dönem komplikasyonları retinopati ile görme bozukluğuna; nefropati ile böbrek yetmezliğine; periferik nöropati ile ülserler ve amputasyonlara; otonomik nöropati ile gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlara sebep olabilir. Ayrıca aterosklerotik hastalıklara yatkınlıkları artmıştır. Hipertansiyon (HT) ve lipoprotein metabolizma anormallikleri diyabetli hastalarda bulunur (18).

2.2 HbA1c Testi

HbA1c ve PG (Plazma glukoz) testleri arasında uyumsuzluk olan hastalarda APG (Açlık plazma glukoz) ve 2. saat PG testleri daha doğru sonuç vermektedir (30). HbA1c testinin diğer testlere göre avantajları vardır. Açlık gerektirmediğinden hasta tarafından uyumu daha fazladır. Preanalitik stabilitesi daha fazladır. Stres, diyet ve hastalık gibi durumlardan daha az etkilenir. Bunların yanında gelişmekte olan bölgelerde yaygın olmaması, maliyetinin daha fazla olması gibi olumsuz yönleri vardır. HbA1c >6.5 eşik kabul edilerek APG ve 2. saat PG ile kıyaslandığında tanı koyduğu hasta sayısı %30'da kalmıştır (31). Bu sınırlayıcı durumlara rağmen International Expert Committee (Uluslararası uzman komitesi) 2009'da tanı kriterlerine HbA1c'yi artan tarama ihtiyacı ile eklemiştir (32). Önceki epidemiyolojik çalışmalar HbA1c testini yetişkinlerde önerse de (31), son ADA klinik rehberleri çocuk ve ergenlerde de kullanımını önermiştir (33).

HbA1c testi ve hemoglobinopatilerin ilişkisine bakıldığında Amerika'daki çoğu ölçüm yöntemini etkilemediği görülmüştür fakat HbA1c ölçüm yöntemlerinin güncellenen listesine bakılması önerilmektedir (20). Heterozigot HbS varyantına sahip afro-amerikanlarda herhangi ortalama glisemi değerinde A1c değeri %0.3 daha az ölçülmüştür (34). G6PD (glukoz 6-fosfat dehidrojenaz) için G202A taşıyan homozigot afro-amerikan erkeklerde %0.8, kadınlarda %0.7 daha düşük ölçülmüştür (35). Yine afro-amerikanlar İspanyol kökenli olmayan beyazlara göre benzer açlık glikoz ve PG değerlerinde daha yüksek HbA1c değerine sahip olabilir (36). Çelişkili şekilde afro-amerikanların özellikle post-grandiyal glukoz yükleri daha fazla görülebilir. Yine ilginç olarak afro-karayiplilerde tahmin edilen glukoz seviyesine göre daha düşük A1c değerleri görülmüştür (37). Tüm bu farklı bulgulara rağmen afro-amerikan ve İspanyol kökenli olmayan beyazlarda HbA1c'nin komplikasyonlarla olan riski benzer bulunmuştur (38). Bu bulgunun klinik yönü ise net değildir (20).

Eritrosit döngüsünü arttıran durumlar (Orak hücreli anemi, 2-3. Trimester gebelik, G6PD, hemodiyaliz, kan transfüzyonu ya da yeni kan kaybı, eritropoetin tedavisi) için sadece PG değeri tanıda kullanılmalıdır (39). HbA1c, post-partum(40), bazı proteaz inhibitörleri ve nükleozit reverse transkriptaz inhibitörleri ile tedavi edilen HIV(41) ve demir eksikliği anemisinde(42) PG'den daha az güvenilirdir. Diyabet tanısı olmayan Afro-amerikan ve İspanyol kökenli olmayan beyazların alındığı toplum kökenli çalışmada HbA1c'nin diyabeti ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesini ön görmede APG'den daha iyi olduğu görülmüştür(43).

2.3 Tanıyı Kesinleştirmek

Hasta hiperglisemik krizde değilse ya da hipergliseminin klasik semptomlarına eşlik eden rastgele plazma glikozu ≥ 200 mg/dL (11 mmol/L) yoksa tanı için 2 anormal test sonucu gerekir. Aynı örnekten ya da alınan farklı örnekten çalışılabilir. İkinci çalışılan test bir öncekiyle aynı ya da farklı olabilir. Eğer tekrarlanan ikinci test farklı bir test ve sonucu normal olarak geldiyse eşik değerin üstünde kalan test tekrar edilmelidir. Bu durumda HbA1c değerini bozabilecek durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer testlerin bir tanesi 2 kez eşik değeri

geçiyor fakat bir test eşik değeri geçmiyorsa hasta diyabet tanısı alır. Örnek: 2 kez yapılan HbA1c >6.5 fakat APG <126 hasta yine de diyabettir(20).

Eğer testler eşik değere yakın çıkmışsa hekim hasta ile semptomları konuşmalı ve 3-6 ay sonra tekrar testler yapılmalıdır(20).

Glukoz tolerans testinden önceki 3 gün hasta en az 150 g karbonhidrat içeren karışık diyet ile beslenmelidir(44).

2.4 İmmünite Aracılı Diyabet

Önceki adları insülin bağımlı diyabet ya da juvenil başlangıçlı diyabettir. Diyabetlerin %5-10'unu oluşturur. Beta hücrelere karşı hücre aracılı otoimmüne saldırı temellidir. Adacık hücre antikorları, GAD (glutamik asit dekarboksilaz), insülin, tirozin fosfataz adacık antijen 2 (IA2), IA2 beta, çinko taşıyıcı 8 (zinc transporter 8) antikorları etkilidir. Hastalık HLA bağlantılıdır. DQB1 ve DRB1 haplotipleri ile ilişkilidir. Beta hücre kaybı hızı değişkendir. Genelde çocuklarda hızlı, yetişkinlerde yavaştır(45). Çocuklar genelde DKA (diyabetik ketoasidoz) ile başvurur. Amerika'da bu durum son 20 yılda giderek artmıştır(46). Diğerleri orta derecede açlık hiperglisemiye sahiptir. Bu durum enfeksiyon ve stres gibi bir durumla DKA veya ciddi hiperglisemiye dönebilir. Bu tip hastalarda bazen aylar veya yıllarca insülin ihtiyacında azalma görülebilir ama eninde sonunda insülin bağımlı hale gelecektir(20).

Kanser tedavisinde kullanılan immünoterapiler özellikle programlı hücre ölüm protein1/programlı hücre ölüm ligand 1 ve/veya kontrol noktalarını inhibe edenler ani gelişen tip 1 DM sebep olabilir(47). Bu durumlar aile hikayesi ya da otoantikorlar ile tahmin edilemez(20).

2.5 İdiyopatik Tip 1 DM

Sebebi otoimmüniteye bağlanamayan, genelde kalıtsal aktarılan fakat HLA ile ilişkisi olmayan ve DKA yatkınlığıyla bilinen diyabettir. Otoantikor negatif tip 1 DM afro-amerikan ve asyalılar DKA geçirebilir ve ataklar arasında değişken insülin

seviyelerine sahip olabilirler(48). Tedavide insulin kullanım ihtiyacı süreç içinde değişkendir(20).

2.6 Tip 2 DM

Önceki isimleri insülin bağımlı olmayan ya da yetişkin başlangıçlı diyabettir. Tüm diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturur. İnsülin eksikliği olsa da temel sebep insülin direncidir. Hastalarda antikor ya da diyabete yol açacak diğer sebepler yoktur. Hepsi olmasa da çoğu aşırı kilolu ya da obezdir. Obezitenin kendisi de insülin direncine yol açabilmektedir. Obez olmayanlarda ise özellikle karın çevresinde artan yağ dokusu olabilir. DKA nadiren de olsa olabilir. Genellikle sebebi enfeksiyon ya da kullanılan ilaçlardır (glukokortikoid, atipik antipsikotikler, sodyum glukoz kotransporter 2)(49,50). Güçlü bir şekilde genetikle ilişkilidir. (Tip 1 DM'den daha fazla) ancak genetiği çok anlaşılamamıştır ve çalışmalar devam etmektedir(51). Tipik olarak tip 2 DM benzemeyen yetişkinler ve/veya genç hastalarda antikorlar çalışılarak tip 1 DM dışlanmalıdır(23).

Hiperglisemi yavaş bir şekilde arttığından hastalara tanı konması gecikebilir fakat tanı konulamayan hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından risk altındadır(20).

Bilgisayar simülasyon modellemesiyle yapılan çalışmalarda tip 2 DM erken tanısı ile hipergliseminin ve kardiyak risk faktörlerinin tedavisinin en çok yararı sağladığını göstermiştir(52). 30-45 yaş arası risk faktörlerinden bağımsız şekilde yapılan taramanın maliyet efektif olduğu gösterilmiş ve bu kohort çalışmalar ile desteklenmiştir(53,54).

Tarama testlerinde uygun süre aralığı bilinmemek ile birlikte 3 yıllık aralık mantığı yanlış pozitif sonuçları azaltmak ve yanlış negatif sonuçlarda uzun dönem komplikasyonları önlemek olarak açıklanıyor(55). Vücut kitle indeksi yüksek olanlarda daha kısa aralık tercih edilebilir(20).

2.7 Kistik Fibröz İlişkili Diyabet

Kistik fibröz hastaları 10 yaşından itibaren yıllık olarak oral glukoz tolerans testi ile tarama yapılmalıdır. HA1c tarama bu grupta önerilmemektedir. Tedavilerinde glisemik hedefe ulaşmak amacıyla insulin kullanılmalıdır. Tanıdan 5 yıl sonra yıllık komplikasyon açısından tarama E seviyesinden önerilmektedir(20). Pankreas adacıklarının kısmi kaybı ve disfonksiyonu sonucu insulin sekresyonunda eksikliğe sebep olması ana etkindir(56).

2.8 Neonatal Diyabet

Konjenital diyabet olarak da bilinir. Doğumdan sonraki ilk 6 ayda ortaya çıkan diyabettir. %80-85'inde tek gen bozukluğuyla ilgili sorun çıkabilir(23,57). Neonatal diyabet 6 aydan sonra daha az görülse de, tip 1 DM 6 ayın altında nadiren görülür. Tedaviyi etkilediğinden ve yüksek oranda genetik ilişkisi olduğundan tanıdan sonra genetik test önerilmektedir(20).

2.9 MODY (Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti)

Klasik olarak 25 yaştan önce başlayan hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin işlevinden çok salgılanmasıyla ilgili sorun vardır. Otozomal dominant olarak aktarıldığından ailede her kuşakta görülebilir. Tedavide kullanılacak ajanı etkilediğinden genetik çalışma önerilir(20). En yaygın genetik sebebi kromozom 12 üzerindeki hepatosit nükleer faktör HNF-1alfa'dır. Bir diğer gen ise kromozom 7p üzerinde olan glukokinaz genidir. Glukokinaz glukozu glukoz 6 fosfata çevirir. Glukoz-6-fosfat beta hücrelerinden insulin salgılanmasını uyarır. Glukokinaz bir anlamda glukoz sensör görevi yapar. Daha az oranda MODY'e sebep olan 4 ayrı gen daha vardır(18).

2.10 Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Yıllarca, hiperglisemi derecesi ne olursa olsun gebelikte tespit edilen herhangi bir seviyedeki glukoz intoleransı tanımı kullanılmıştır(58). Bu tanımın bazı limitleri ve kısıtlamaları vardır(59). GDM hastalarının çoğu gebelik sırasında rutin taramalarda tanı koyulan gebelik öncesi hiperglisemilerdir. Obezite ve diyabet

epidemiyi daha genç yaşta tanı konulmamış üreme çağındaki kadınların var olmasına sebep olmuştur(60,61). İdeal olarak gebelik öncesinde taramalar yapılmalı fakat gebelik öncesi tarama yoksa ilk trimesterde ziyarette APG ya da HA1c ile tarama yapılmalı ve değerler normal bireylerdeki kriterlere göre değerlendirilmelidir ve tanı konulursa GDM değil DM olarak düşülmelidir. Bunlar normal ise 24-28. haftalarda tek basamaklı ya da 2 basamaklı OGTT(Oral glukoz tolerans testi) yapılmalıdır(20). GDM tanısı alanlar gebelik sonrası DM tanısı konmasa bile 3 yılda bir taranmalıdır(1).

2.11 Pankreasın Ekzokrin Bozuklukları

Pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreatik kanser geniş bir alana etki ederse diyabete sebep olabilir. Pankreatik adenokarsinoma ise küçük bir alanı tutsa da diyabete sebep olabilir. Bu sebepten dolayı sadece beta hücre kaybı mekanizması dışında başka bir mekanizma olabileceğini gösterilmektedir (18).

2.12 Diyabette Dislipidemi

Hastalarda LDL kolesterol seviyesi sağlıklı insanlara benzese de temel sorunlardan bir tanesi HDL düşüklüğü ve trigliserit yüksekliğidir. Diğer bir başka sorun ise karaciğerin insulin direncinden dolayı fazla miktarda VLDL salgılamasıdır. VLDL'nin aterojenik niteliği daha fazla olduğundan sorun yaratmaktadır(1).

Hastalarda yemek sonrası trigliserit değeri artmış olarak bulunur. Artmış yemek sonrası trigliserit aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riskini arttırmaktadır. Bu hastalarda aterojenik lipid profilini belirlemek için en optimal ölçümler non-HDL ve Apo-B'dir(1).

Tip 2 DM'de aterojenik lipid profili tanıdan çok daha önce ortaya çıkar fakat glisemik kontrolün kötü olması durumu ileri seviyelere taşır. Glisemik kontrolü sağlasak bile hastaların lipid profilini kontrol altına alamayabiliriz bu durumda lipid düşürmek için tedaviye başlamak gerekir(1). Bir çok etnisiteden ve farklı yaşam tarzlarından insanlar ile yapılan çalışmalarda HbA1c ile lipid seviyeleri arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. Dislipidemiye ek olarak artmış HbA1c kendi başına

bağımsız olarak inme ve koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak tanımlanmıştır(62,63).

Yemek sonrası dönemde besinlerden elde edilen yağ asidi ve kolesterol ince bağırsaktan emilerek trigliserit ve kolesterol ester olarak bir halinde bulunur. Daha sonrasında şilomikrona çevrilir(64). Yağ doku ve kas hücrelerinde şilomikron lipoproteininin substratıdır ve trigliserit ile kolesterol esterinin lipolizini tetikler. İnsulin, lipoproteininin sentezini protein sentezi ve gen ekspresyonu seviyesinde kontrol eder. İnsulin direnci durumunda lipoprotein azalır ve trigliserit ve kolesterol esterinin artmasına neden olurken HDL'nin azalmasına sebep olur(65).

Hiperglisemik koşullarda LDL'nin artmış glikozilasyonu ve oksidasyonu sonucunda, endotelial disfonksiyon, koagülasyon yollarında artış ve artmış adhezyon moleküllerinin sonucunda aterosklerotik plak oluşumu gözlenir(66).

2.13 Diyabette Dislipidemi Tedavisi

Tedavi ölçütünü belirlemek için önce hastanın 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riskini hesaplamak gerekir. Bunun sonucunda >%10 çok yüksek riskli hasta, %5-9 yüksek riskli hasta, %1-4 orta düzeyde riskli hasta olarak değerlendirilir(1).

2.13.1 Çok yüksek riskli hasta grubu

Diyabet hastalığından bağımsız olarak eGFR<30 (evre 4 kronik böbrek yetmezliği) ya da ASKVH'ı (Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık) olan tüm bireyler bu gruptadır. Diyabet ile beraber hedef organ hasarı olanlar, 3 ve daha fazla kardiyovasküler risk faktörü olanlar, 20 yılı aşkın süredir tip 1 DM tanısı olanlar da bu gruptadır. Bu grupta LDL hedefi <55 ve en az %50 düşüş miktarıdır(1).

2.13.2 Yüksek riskli hastalar

Total kolesterol >310 mg/dl, LDL >190 mg/dl ve kan basıncı $\geq$ 180/110 mmHg kardiyovasküler risk faktörleridir. Diyabet hastalığından bağımsız olarak bu değerler içinden en az birinde yüksekliği olan ya da eGFR 30-59 (evre 3 kronik böbrek yetmezliği) olan tüm bireyler bu gruptadır. Diyabet süresi on yıldan fazla olan veya

başka bir risk faktöre sahip bireyler de bu gruba girer. Bu grupta hedef LDL değeri <70 ve en az %50 azalmazdır(1).

2.13.3 Orta riskli hastalar

Diyabet süresi açısından <10 yıl ve ek risk faktörü olmayan, tip 1 DM olup 35 yaştan genç olanlar ile tip 2 DM olup 50 yaştan genç olanlar bu gruba girer. Bu grupta hedef LDL değeri <100 mg/dl'dir(1).

Lipid değerleri tanı sırasında ve sonrasında yılda bir kez kontrol edilmelidir. İlaça başladıktan veya doz değişikliği yapıldıktan sonra 1-3 ay sonra tekrar bakılmalıdır. İstenilen değere vardıktan sonra yılda 1 kez kontrol edilmesi yeterlidir(1).

2.14 NAYKH (Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı)

NAYKH en yaygın karaciğer hastalıklarından bir tanesidir. Yetişkin popülasyonun %25'ini etkiler(67). Yakın zamanda karaciğer transplantının en sık sebebi olabilir(6). Basit şekilde yağ birikiminden enflamasyona (NASH), fibröze, siroza, karaciğer yetmezliğine, hepatoselüler karsinoma kadar geniş bir spektruma sahiptir(68). Araştırmacılar NAYKH tanısı olan bireylerin Tip 2 DM için 2 kat artmış riski bulunduğunu ve özellikle Tip 2 DM ile beraber olduğunda onkolojik, kardiyovasküler ve renal hastalıklar geliştirme riskinin arttığını göstermiştir(5).

Steatoz / NASH gelişiminde ana rol oynayan insülin direncidir, insülin direnci hepatik de novo lipogenez artmasına ve yağ dokusu lipolizinin azalmasına bunun sonucunda karaciğerdeki yağ asitlerinin artmasına neden olur(69). İnsülin direncinin etkisi ile yağ dokusunda oluşan fonksiyon bozukluğu sonucunda adipokinler ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi değişir(70). Endoplazmik retikulum stresinin ve reaktif oksijen türlerinin mitokondri disfonksiyonu ile birleşmesi sonucunda özellikle trigliserit formunda karaciğerde yağ birikimi olur. Aşırı miktarda besin maddesi esas olarak endoplazmik retikulumu bastırır, bu da daha sonra katlanmamış protein tepkisini açar ve sonuç olarak, c-jun N-terminal kinaz aktivasyonu ve inflamasyon dahil olmak üzere bir dizi mekanizma yoluyla insülin direncinin gelişimini tetikler(71). Bağırsak mikrobiyotası sadece besinlerin karaciğere

emilimini ve dağıtımını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda karaciğer hücrelerini proinflatuar sitokinler üretmeye teşvik edebilen toll benzeri reseptör ligandları sağlayarak hepatik enflamasyonu da oluşturur. İlginç bir şekilde obezite, T2DM ve NAYKH'de görüldüğü gibi işlevsiz yağ dokusu, glikoz ve lipid metabolizmasını iki mekanizma ile bozar: Birincisi, yağ kaynaklı sitokin salgılayan bir endokrin organ gibi davranarak; ikincisi, serbest yağ asidine bağlı ektopik yağ birikimi ve lipotoksisite ile lipid metabolizmasını etkiler(68).

Tip 2 DM yüksek serum glukoz seviyeleri, insulin direnci ve zarar görmüş adacık hücreleri ile ilgilidir. NAYKH olmayan diyabetlilerde olanlara göre insülin direnci daha azdır. Tip 2 diyabet ile NAYKH ilişkisi ortadadır (72). İlginç olarak Tip 2 DM hastalığının NAYKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(73). Yeni ADA rehberleri pre-diyabet ya da Tip 2 DM hastası olup yüksek karaciğer enzimlerine sahip ya da steatozisi olan bireylerin invaziv olmayan yöntemler ile fibrozis ve NASH için taranmasını önermektedir(74).

Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneğinin onayladığı invaziv olmayan yöntemlerin arasında NAYKH karaciğer yağ skoru (NLFS), yağlı karaciğer indeksi (FLI) NAYKH teşhisi için bulunurken(75); fibrozis 4 indeksi (FIB-4) ve NAYKH fibrozis skoru (NFS) fibröz değerlendirmesi için bulunmaktadır(76).

2.15 AST to Platelet Ratio (APRI)

$$APRI = \frac{\frac{AST \text{ level}}{AST \text{ ULN (upper limit of normal)}}}{Platelet \text{ count } (10^9/L)} \times 100$$

Şekil 2. 1. APRI Formülü

Batın ultrasonu NAYKH değerlendirmek için en sık kullanılan yöntemdir. %85 civarında sensitivitesi, %90 civarında spesifisitesi vardır(77). Ancak ultrasonu yapacak bir kişiye ihtiyaç olması ve merkezi obezitesi olan kişilerde efektif olmaması gibi limitleri vardır(78). NAYKH'e sahip hastalarda fibrozisi değerlendirmede altın standart olarak biyopsi önerilmektedir. Fakat karaciğer biyopsi işlemi hastada ağrı ve rahatsızlık hissinin yanında nadir de olsa kanama, sepsis ve etraftaki dokulara da zarar

vermesi gibi göz ardı edilemeyen komplikasyonları vardır(79). Karaciğer Çalışmaları için Avrupa Birliği (EASL) ve Karaciğer Hastalıkların Çalışmaları için Amerikan Derneği (AASLD) fibrozis araştırılması için FibroScan yöntemini öneriyor. Fibroscan invaziv olmayan kullanımı kolay ve karaciğer yağ depolanmasını yüksek doğrulukta değerlendiren fakat obeziteden etkilenen bir yöntemdir. FibroScan maliyetli ve her merkezde yoktur. Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz (AST/ALT), fibrozis-4 (FIB-4), AST'nin trombosit oranı (APRI) gibi invaziv olmayan başka yöntemler de geliştirilmiştir(7). Behnaz Amernia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fibrozis seviyesini ayırt etmede APRI, FIB-4 ve AST/ALT'den daha çok öne çıkmıştır. Bu çalışmada FIB-4'ün negatif prediktif değerinin %99.2 olması dikkat çekmiştir. APRI indeksinin ise %95.3'tür(7). FIB-4 ve APRI, Dünya Sağlık Örgütü dahil olmak üzere birçok kılavuz tarafından kaynakları kısıtlı olan ülkelerde kullanımları için önerilmiştir(80,81). FibroScan kullanımında hastanın obez olması sorun olmaktadır. FIB-4 ve APRI indeksleri morbid obez hastalarda ileri seviyede fibrozisi dışlamada kullanılabilir(82). Fallatah ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda APRI ve FIB-4'ü NAYKH hastalarında erken evrede takip amaçlı kullanımını önermişlerdir(83).

2.16 FIB-4

Girişimsel olmayan testler histolojik tanının yerini alacağı ön görülmektedir (84) ve bu konuda FIB-4, karaciğer fibrözünü tahmin etmede kullanılan bir parametre olarak öne çıkmaktadır.

FIB-4'ün girişimsel olmayan metotlar arasında fibröz için en iyisi olarak gösterilmektedir. FIB-4 değeri yüksek olanlarda hepatik enzimler daha anormal bulunuyor fakat bu hastaların az bir kısmının ileri basamağa yönlendirildiği gözlenmiştir(85). Buna destek olarak birinci basamağın bu konularda yetersiz olduğunu gösteren araştırmalar da vardır(8). İngiltere'de yapılan araştırmada 1. Basamakta sadece %7.9 oranında AST/ALT oranının rutin olarak kullanıldığı ve diğer girişimsel olmayan testlerin kullanılmadığını göstermiştir(86).

Yapılan bir çalışmada HbA1c en fazla azalan grupta FIB-4 azalırken, HbA1C artan grupta da FIB-4'ün azaldığı saptanmıştır(87). FIB-4 <1,3 ise kardiyovasküler

risklerin, diyabetin tedavisinin düzenlenmesi ve yıllık olarak hepatik enzimlerin değerlendirilmesi önerilir. 3-5 yıl sonra tekrar FIB-4 hesaplanması önerilir(88). Aynı çalışmada 2 basamaklı yaklaşım gereksiz sevki %81 azalttığı ve standart yaklaşıma göre daha çok siroz tanısı konduğu izlenmiştir.

FIB-4'ün diyabetli hastalarda ileri derece fibröz tanısı koymada sensitivitesi düşük olabilir. Hastaların %40'ının ara sınıfa girmesi bunun sebebidir(12). FIB-4 eşik değerinin veya AST >38'in uygulanması ara sınıfı yarıya düşürdüğü ve sevki azalttığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada 65 yaşından büyük olanlara farklı eşik değeri kullanmanın da gereksiz sevki azalttığından bahsedilmiştir(89). Girişimsel olmayan tanı yöntemlerinin fibrözün erken aşamasını tanımda hassasiyeti suboptimal olup ileri evre ya da sirozu tanımda makul bir özgüllüğü vardır. APRI ve FIB-4 ileri fibröz tanısında literatür tarafından desteklenmektedir(90,91).

Boursier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(92) girişimsel olmayan testlerin tip 2 diyabeti hastalarda sağlıklı gruba göre daha düşük doğrulukta sonuçlar verdiğini saptamışlardır. Fibröz seviyeleri F0-F2 için yapılan değerlendirmede yaş değişkenini ayarladıklarında tip 2 diyabetin bu duruma doğrudan etki etmediğini, popülasyon seçiminde diyabetli grubun yaşının daha çok etkilediğini saptamışlardır. F3-F4 hastalarında girişimsel olmayan testlerin diyabetli ve sağlıklı grupta benzer sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. FIB-4'ün kullanımını F3-F4 seviyeleri için birinci basamakta öneren ve FIB-4'ün birinci basamakta ciddi karaciğer hastalıkları ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu gösteren çalışma mevcuttur(93).

Chung ve arkadaşlarının(94) çalışmasının sonucunda özellikle tip 2 diyabet hastalarında FIB-4'ten önce transient elastografi öneriler de bu görüntüleme yöntemine ulaşım ve maliyet göz önüne alındığında bu önerinin gerçekleşmesi zor görünmektedir.

Davyduke ve arkadaşlarının(95) yaptığı çalışmada FIB-4 eşik değerinin 1.3'ün altına çekilmesinin ek bir yarar sağlamadığı görülmüştür. Diyabetli hastalarda FIB-4 değeri düşük olmasında rağmen elastografide 8 kPa ya da daha fazla değere sahip olma olasılığı diğer gruplardan daha fazla çıkmıştır. Fakat bu bulgu 10 kPa için

saptanmamıştır. Aynı çalışmada FIB-4 kullanmanın görüntüleme yapılmasını azalttığı da gösterilmiştir. Yun Hwo Roh ve arkadaşlarının(96) yaptığı çalışmada FIB-4 üst eşik değeri için bir fikir birliği olmadığı ve 65 yaş üstünde alt eşik değeri olarak 2 değerinin kullanıldığı belirtilmiştir. Bir başka çalışmada birinci basamaktan sevk için önerilen FIB-4 eşik değeri 1.3 olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada tip 2 diyabet hastalığının FIB-4'ü düşürebileceği hatta alkolik olmayan karaciğer hastalarında AST'nin sağlıklı bireylere göre daha düşük olabileceğinin bu yüzden sağlıklı bireylerde taramada FIB-4 kullanılmasının uygun olmayabileceğinden bahsedilmiştir(97).

Moore ve arkadaşlarının(98) yaptığı çalışmada literatürün FIB-4'e göre orta ve ileri fibröz riski olarak değerlendirilen hastaları ikincil bir risk değerlendirmeden geçirmelerini ya da sevk etmelerini önerilmektedir. Aynı çalışmada birinci basamak çalışanların sadece %15'inin FIB-4 hesapladığı gözlenmektedir. Birinci basamak üzerine daha detaylı çalışmalar planlanması gerekmektedir.

Diyabet hastalığının, FIB-4 üzerine etkisi için yapılan bir çalışmada FIB-4'ün doğruluğunun düştüğü görülmektedir. Yağlı karaciğer hastalığı açısından risk altında olan diyabetli hastaları olumsuz etkileyebilir. Birinci basamakta kullanılmadan önce girişimsel olmayan testlerin optimize edilmesi gerekmektedir(99). Literatürdeki başka çalışmalarda karaciğer biyopsisi ile kıyaslandığında FIB-4'ün iyi performans gösterdiği görülmüştür(100,101).

Fransa'da birinci basamakta yapılan bir çalışmada sadece FIB-4 kullanarak yanına ek bir görüntüleme ya da farklı bir test eklemekten uygulanan örneklem grubunda transient elastografi ile yapılanlara benzer olarak %19.1 ileri riskte fibrozis saptanmıştır. FIB-4 sayesinde görüntülemelerde fibröze rastlanmayan hastaların %41'inde kronik karaciğer hastalığı tanısı konmasını sağlamıştır. Tüm bu sonuçlar ile beraber Fransa'da bir bölgede 120 biyokimya laboratuvarında FIB-4'ün otomatik hesaplanması başlatılmıştır (102).

Kaya ve arkadaşları(103) FIB-4 eşik değeri için hepatik enzimleri artmış olan hastalarda 1.2 değerinin, hepatik enzimleri normal olan hastalarda 1.3 değerinin daha iyi olduğunu bulmuşlardır.

Japonya’da yapılan bir çalışmada FIB-4 ile HOMA-B arasında korelasyon olduğunu ve sağlıklı bir bireyin azalmış insülin salgısına sahip olabileceğini ve ya diyabet hastası olabileceğini FIB-4 ile tahmin edilebileceğini göstermişlerdir(104).

İngiltere’de yapılan bir çalışmada FIB-4 eşik değeri 1.3 olarak kullanıldığında özellikle genç ve hepatik enzimleri normal olanlarda hasta kaçırdığından ve diyabet hastalarında gerçek değer in altında tahmin ettiğinden bahsedilmiştir. Aynı çalışmada girişimsel olmayan testlerin diğer yollardan daha maliyet etkin olduğu gösterilmiştir(105). Bir başka çalışmada MRE (manyetik rezonans elastografi) ile FIB-4 sonrası MRE 2 basamaklı yaklaşımın karşılaştırılması yapılmış ve maliyeti %40 azaltabileceği ayrıca 2 basamaklı yaklaşımda gri alan olmadığı belirtilmiştir(106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Etik İzni ve Tipi

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul 16.05.2023 karar tarihi ve 14 karar onayı ile retrospektif kesitsel bir araştırma olarak planlanmıştır.

3.2. Çalışmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesine 1 Ocak 2022-31 Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran tip 2 diyabet hastalarının verileri ile yapılmıştır.

3.3. Çalışmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü

Araştırmanın evrenini 1 Ocak 2022-31 Aralık 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran veya hizmet alan tip 2 diyabet hastaları oluşturmaktadır. Örneklem büyüklüğü için önsel örnek hacim hesaplamalarında ham(gerçek) ortalama ve sapmalar yerine Cohen'D kat sayıları içerisinde küçük etki büyüklüğü değeri olan 0,20 kullanılmıştır. Tip I hata düzeyi 0,05; güç düzeyi ise 0,95 olacak şekilde hesaba katılmış ve HbA1c grupları 1:1 oranında olacak şekilde çalışma planlanmıştır. Yapılan hesaplama sonucunda toplamda 1302 hasta sonucu toplandı.

3.4. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

1. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesine 1 Ocak 2022-31 Aralık 2022 tarihleri arasında başvurmak ve tip 2 diyabet hastası olmak.

2. 18 yaş üstünde olmak

3.5. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. NAYKH tanımı bozan hastalığa sahip olmak

3.6. Çalışmanın Yöntemi

3.6.1 Diyabet Tanısı

Hastaların istenilen verilerinde ICD tanı kodundan yararlanmanın yanında HbA1c değeri 6.5 üstünde olması diyabet olarak kabul edilmiştir.

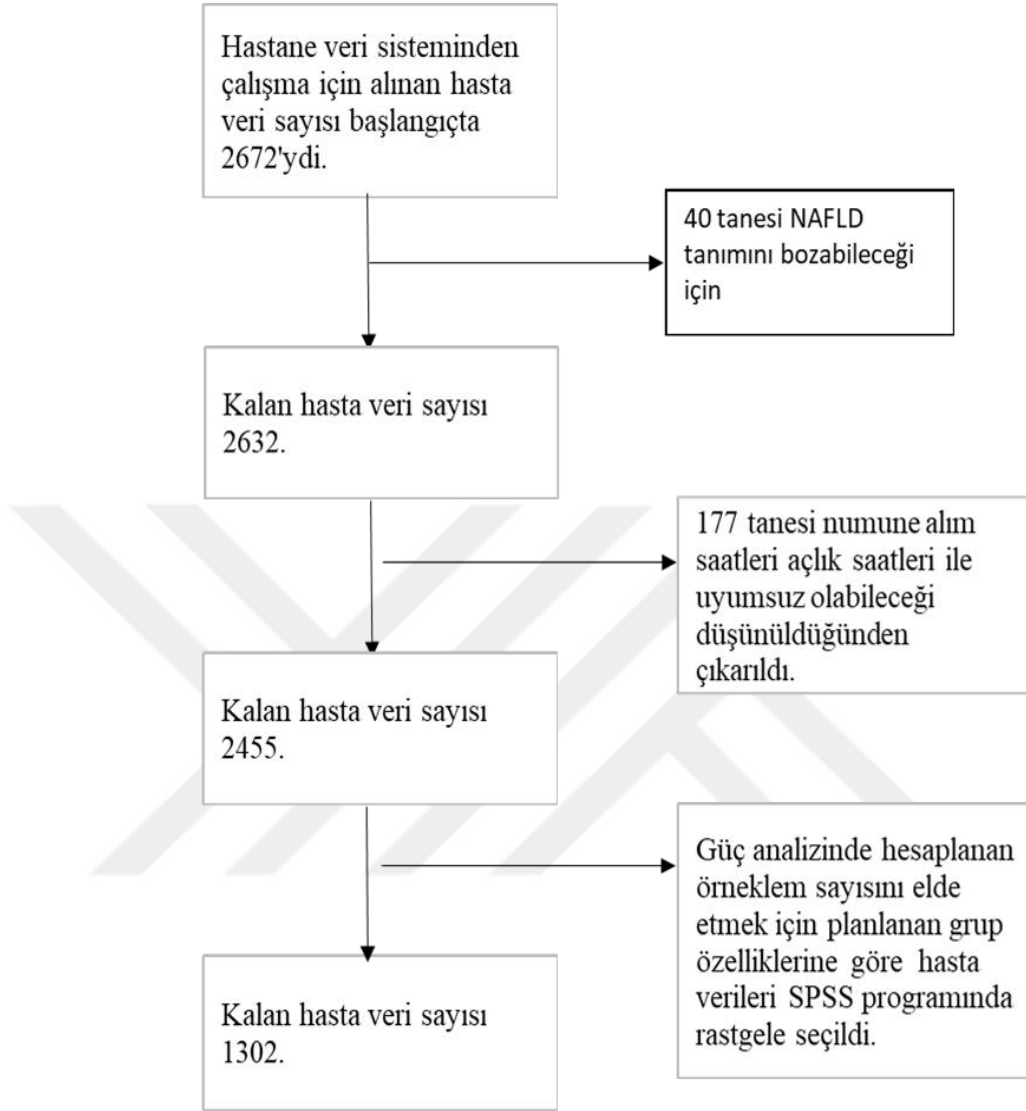
3.6.2 Hasta Verileri

Etik kurul onayı alındıktan sonra hastane başhekimliğinden istenilen veriler için izin alınmıştır. Serum AST, ALT, ALP, GGT, HbA1c, LDL, HDL, Trigliserit, Total kolesterol, Trombosit, Glukoz, yaş, cinsiyet verileri Veri toplama, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesi Enlil Hastane Bilgi Yönetim Sistemindeki kayıtlardan sağlanmış olup istenilen veriler hastane bilgi işlem servisi tarafından sağlanmıştır.

3.6.3. İstatistiksel Analiz

SPSS version 21.0 software (IBM Corpn., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca (minimum- maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Veriler normal dağılmadığında karşılaştırma Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması Pearson Ki-Kare testi ile yapılmıştır. Sürekli veriler arası ilişkiye, normal dağılım olmadığı için Spearman korelasyon testi ile bakıldı. Nedensellik ilişkisini değerlendirmek için Binary Logistic regresyon testi uygulandı. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR



Şekil 4.1. Veri Seçimi

Dahil etme kriterlerine göre iyi glisemik kontrol grubuna ve kötü glisemik kontrol gruplarının her birine 651 hasta dahil edilmiştir. Tüm örneklem grubunun yaş ortalaması 62,17 ($\pm 11,70$ standart sapma) yıldır. Grupların yaş ortalamaları karşılaştırma tablosunda verilecektir (Tablo 4.3).

Örneklemin cinsiyet dağılımında kadın cinsiyet 719 (%55,2), erkek cinsiyet 583 (%44,8) olarak görülmüştür.

Örnekleme grubunun HbA1c ortalaması 7,41 ($\pm 0,90$ Standart Sapma); medyanı ise 7,05 (6,50(min) - 11,60(max)) olarak saptanmıştır.

Tablo 4.1. Örneklemin Ölçüm Değerleri Merkezi Yığılım ve Yayılım Ölçümleri.

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Açlık Glukoz	141,29	50,00	129,00	28,00	451,00
HDL	46,65	13,36	45,00	12,00	110,00
LDL	114,81	36,76	114,60	21,80	259,40
Trigliserit	174,68	129,19	150,00	37,00	2093,00
Kolesterol	186,04	43,89	187,00	56,00	352,00
ALT	21,00	18,24	17,00	6,00	454,00
AST	19,75	16,48	17,00	6,00	507,00
GGT	34,37	43,73	23,00	4,00	600,00
ALP	88,77	43,70	82,50	26,00	1119,00
Platelet	273,04	81,94	264,00	48,00	752,00
APRI	,26	,24	,21	,05	5,42
HBA1C	7,41	,91	7,05	6,50	11,60
Yaş	62,17	11,70	63,00	19,00	98,00
Tc/HDL	4,24	1,45	4,02	1,75	18,53
Tg/HDL	4,40	5,35	3,34	,43	90,68
NonHDLc	139,39	42,48	138,00	35,00	333,00
LDL/HDL	2,61	1,01	2,49	,51	7,15
FIB4	1,15	,78	,97	,17	9,12
AST/ALT	1,07	,42	1,00	,39	4,29

Örneklemin açlık glukoz değerinin ortalaması 141.29 mg/dL (± 50 Standart Sapma), medyanı ise 129 mg/dL (minimum değer 28-maksimum değer 451) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama HDL değeri 46,65 mg/dL ($\pm 13,36$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 45 mg/dL (minimum değeri 12-maksimum değeri 110) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama LDL değeri 114,81 mg/dL ($\pm 36,76$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 114,60 mg/dL (minimum değeri 21,80-maksimum değeri 259,40) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama trigliserit değeri 174,68 mg/dL ($\pm 129,19$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 150,00 mg/dL (minimum değeri 37,00-maksimum değeri 2093,00) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama kolesterol değeri 186,04 mg/dL ($\pm 43,89$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 187,00 mg/dL (minimum değeri 56,00-maksimum değeri 352,00) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama ALT değeri 21,00 U/L ($\pm 18,24$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 17,00 U/L (minimum değeri 6,00-maksimum değeri 454,00) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama AST değeri 19,75 U/L ($\pm 16,48$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 17,00 U/L (minimum değeri 6,00-maksimum değeri 507,00) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama GGT değeri 34,37 U/L ($\pm 43,73$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 23,00 U/L (minimum değeri 4,00-maksimum değeri 600,00) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama ALP değeri 88,77 U/L ($\pm 43,70$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 82,50 U/L (minimum değeri 26,00-maksimum değeri 1119,00) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama platelet değeri $273,04 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ ($\pm 81,94$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri $264,00 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ (minimum değeri 48,00-maksimum değeri 752,00) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama APRI değeri 0,26 ($\pm 0,24$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 0,21 (minimum değeri 0,05-maksimum değeri 5,42) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama HbA1C değeri 7,41 mmol/mol ($\pm 0,91$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 7,05 (minimum değeri 6,50-maksimum değeri 11,60) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama yaş değeri 62,17 yıl ($\pm 0,78$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 63,00 yıl (minimum değeri 19,00-maksimum değeri 98,00) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama Tc(total kolesterol)/HDL değeri 4,24 mg/dL ($\pm 1,45$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 4,02 mg/dL (minimum değeri 1,75-maksimum değeri 18,53) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama Tg(trigliserit)/HDL değeri 4,40 mg/dL ($\pm 5,35$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 3,34 mg/dL (minimum değeri 0,43-maksimum değeri 90,68) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama NonHDLc değeri 139,39 mg/dL ($\pm 42,48$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 138,00 mg/dL (minimum değeri 35,00-maksimum değeri 333,00) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama LDL/HDL değeri 2,61 mg/dL ($\pm 1,01$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 2,49 mg/dL (minimum değeri 0,51-maksimum değeri 7,15) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama FIB4 değeri 1,15 ($\pm 0,78$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 0,97 (minimum değeri 0,17-maksimum değeri 9,12) olarak saptanmıştır.

Örneklemin ortalama AST/ALT değeri 1,07 U/L ($\pm 0,42$ Standart Sapma) olarak saptanırken medyan değeri 1,00 U/L (minimum değeri 0,39-maksimum değeri 4,29) olarak saptanmıştır.

Tablo 4.2. Hastaların Cinsiyetinin Hastanın Glisemik Kontrol Başarısıyla İlişkisi.

			HBA1C		X ²	p
			İyi Glisemik Kontrol	Kötü Glisemik Kontrol		
Cinsiyet	Kadın	N	386	333	8,725	0,003
		%	53,69%	46,31%		
	Erkek	N	265	318		
		%	45,45%	54,55%		

Cinsiyet ile glisemik kontrol ilişkisinde kadın hastaların 386'sı (%53.69) iyi glisemik kontrol grubundayken, 333'ü (%46.31) kötü glisemik kontrol grubundadır. Erkek hastaların 265'i (%45.45) iyi glisemik kontrol grubundayken, 318'i (%54.55) tanesi kötü gruptadır. Erkek olmak kötü glisemik kontrol için bir risk faktörü olarak gözükmemektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0.003).

Tablo 4.3. Hastaların Yaş Grubunun Hastanın Glisemik Kontrol Başarısıyla İlişkisi.

			HBA1C		X ²	p
			İyi Glisemik Kontrol	Kötü Glisemik Kontrol		
Yaş Grubu	Genç	N	365	376	0,379	0,538
		%	49,26%	50,74%		
	Yaşlı	N	286	275		
		%	50,98%	49,02%		

741 genç hastanın (<65 yıl) 365'i (%49,26) iyi glisemik kontrol grubunda yer alırken 376'sı (%50,74) kötü glisemik kontrol grubunda yer almaktadır. 561 yaşlı hastanın (65+ yıl) 286'sı (%50,98) iyi glisemik kontrol grubunda yer alırken 275'i (%49,02) kötü glisemik kontrol grubunda yer almaktadır. Yaş grubunun glisemik kontrol ile olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. (p=0,538).

Tablo 4.4. Hastaların FIB-4 Değerinin Hastanın Glisemik Kontrol Başarısıyla İlişkisi.

			HBA1C		X ²	p
			İyi Glisemik Kontrol	Kötü Glisemik Kontrol		
FIB-4	İyi	N	554	573	2,383	0,123
		%	49,16%	50,84%		
	Kötü	N	97	78		
		%	55,43%	44,57%		

Her hastanın FIB-4 değeri hesaplanmıştır. 65 yaş ve üzerince FIB-4 değeri 2 ve üzeri olanlar kötü grupta yer alırken diğer yaş gruplarında 1,3 ve üzeri olanlar kötü grupta yer almıştır. FIB-4 değeri iyi gruptaki hastaların 554'ü (%49,16) iyi glisemik kontrol grubunda yer alırken 573'ü (%50,84) kötü glisemik kontrol grubunda yer almıştır. FIB-4 değeri kötü gruptaki insanların 97'si (%55,43) iyi glisemik kontrol grubunda yer alırken 78'i (%44,57) kötü glisemik kontrol grubunda yer almıştır. FIB-4 değerinin glisemik kontrol başarısıyla ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. (p=0,123)

Tablo 4.5. Hastaların APRI Değerinin Hastanın Glisemik Kontrol Başarısıyla İlişkisi.

			HBA1C		X ²	p
			İyi Glisemik Kontrol	Kötü Glisemik Kontrol		
APRI	İyi	N	365	376	0,503	0,478
		%	49,26%	50,74%		
	Kötü	N	286	275		
		%	50,98%	49,02%		

APRI skoru her hasta için hesaplandı. 1.5 ve üstü olanlar kötü APRI skoru olarak gruplandı. APRI skoru iyi olanların 365'i (%49,26) iyi glisemik kontrol grubunda yer alırken 376'sı (%50,24) kötü glisemik kontrol grubunda yer aldı. APRI skoru kötü olanların 286'sı (%50,98) iyi glisemik kontrol grubunda yer alırken 275'i (%49,02) kötü glisemik kontrol grubunda yer aldı. Hastaların APRI değerinin hastanın glisemik kontrol arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. (p=0,478).

Tablo 4.6. Biyokimyasal Parametreler Açısından İyi Ve Kötü Glisemik Kontrol Grupları Arasındaki Farklılıkların İncelenmesi.

	HBA1C			
	İyi Glisemik Kontrol	Kötü Glisemik Kontrol		
Değişkenler	Medyan (Min-Max)	Medyan (Min-Max)	U değeri	p değeri
Açlık Glukozu	115 (52-258)	150 (28-451)	96638	0,001
HDL	46 (17-102)	43 (12-110)	186555,5	0,001
LDL	114,7 (25,5-259,4)	114,6 (21,8-255,8)	211216	0,920
Trigliserit	140 (37-1723)	156 (37-2093)	187904	0,001
Kolesterol	187 (61-352)	187 (56-342)	209143,5	0,684
ALT	17 (6-125)	17 (6-454)	203063	0,192
AST	17 (6-78)	17 (6-507)	205749	0,364
GGT	22 (5-600)	24 (4-463)	189286	0,001
ALP	81 (26-514)	86 (33-1119)	194651,5	0,011
Platelet	266 (48-553)	262 (59-752)	210425,5	0,828
APRI	0,22 (0,05-1,98)	0,21 (0,05-5,42)	207635,5	0,530
HBA1C	6,7 (6,5-7)	8 (7,1-11,6)	0	0,001
Tc/HDL	3,88 (1,76-18,53)	4,16 (1,75-13,68)	187980,5	0,001
Tg/HDL	3,13 (0,43-90,68)	3,51 (0,65-83,72)	184451,5	0,001
Non-HDL Kolesterol	136 (40-333)	141 (35-317)	200636,5	0,097
LDL/HDL	2,44 (0,61-6,72)	2,58 (0,51-7,15)	193592	0,007
FIB-4	1,01 (0,17-9,12)	0,95 (0,17-7,53)	195673,5	0,017
AST/ALT	1 (0,39-3,33)	0,96 (0,42-4,29)	194261,5	0,009

Açlık glukoz değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 115 (minimum 52-maksimum 258) iken kötü glisemik kontrol grubunda 150 (minimum 28-maksimum 451) olarak saptanmıştır. Kötü glisemik kontrol grubunda daha yüksek olan medyan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,001)

HDL değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 46 (minimum 17-maksimum 102) iken kötü glisemik kontrol grubunda 43 (minimum 12-maksimum 110) olarak saptanmıştır. İyi glisemik kontrol grubunda daha yüksek olan medyan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,001$)

LDL değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 114,7 (minimum 25,5-maksimum 259,4) iken kötü glisemik kontrol grubunda 114,6 (minimum 21,8-maksimum 255,8) olarak saptanmıştır. İki glisemik kontrol grubunda LDL medyan değeri açısından farklılık anlamlı değildir. ($p=0,920$).

Trigliserit değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 140 (minimum 37-maksimum 1723) iken kötü glisemik kontrol grubunda 156 (minimum 37-maksimum 2093) olarak saptanmıştır. Kötü glisemik kontrol grubunda daha yüksek olan medyan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,001$).

Total kolesterol değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 187 (minimum 61-maksimum 352) iken kötü glisemik kontrol grubunda 187 (minimum 56-maksimum 342) olarak saptanmıştır. İki glisemik kontrol grubu arasında total kolesterol medyan değeri açısından farkı anlamlı değildir. ($p=0,684$).

AST değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 17 (minimum 6-maksimum 78) iken kötü glisemik kontrol grubunda 17 (minimum 6-maksimum 507) olarak saptanmıştır. İki glisemik kontrol grubu arasında AST medyan değeri açısından farkı anlamlı değildir. ($p=0,364$)

ALT değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 17 (minimum 6-maksimum 125) iken kötü glisemik kontrol grubunda 17 (minimum 6-maksimum 454) olarak saptanmıştır. İki glisemik kontrol grubu arasında ALT medyan değeri açısından farkı anlamlı değildir. ($p=0,192$)

GGT değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 22 (minimum 5-maksimum 600) iken kötü glisemik kontrol grubunda 24 (minimum 4-maksimum 463)

olarak saptanmıştır. Kötü glisemik kontrol grubunda daha yüksek olan medyan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,001$).

ALP değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 81 (minimum 26-maksimum 1119) iken kötü glisemik kontrol grubunda 86 (minimum 33-maksimum 463) olarak saptanmıştır. Kötü glisemik kontrol grubunda daha yüksek olan medyan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,011$).

Platelet değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 266 (minimum 48-maksimum 553) iken kötü glisemik kontrol grubunda 262 (minimum 59-maksimum 752) olarak saptanmıştır. İki glisemik kontrol grubu arasında platelet medyan değeri açısından farkı anlamlı değildir. ($p=0,828$)

APRI değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 0,22 (minimum 0,05-maksimum 1,98) iken kötü glisemik kontrol grubunda 0,21 (minimum 0,05-maksimum 5,42) olarak saptanmıştır. İki glisemik kontrol grubu arasında APRI medyan değeri açısından farkı anlamlı değildir. ($p=0,828$)

HbA1C değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 6,7 (minimum 6,5-maksimum 7) iken kötü glisemik kontrol grubunda 8 (minimum 7,1-maksimum 11,6) olarak saptanmıştır. Kötü glisemik kontrol grubunda daha yüksek olan medyan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,001$).

Tc/HDL değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 3,88 (minimum 1,76 -maksimum 18,53) iken kötü glisemik kontrol grubunda 4,16 (minimum 1,75-maksimum 13,68) olarak saptanmıştır. Kötü glisemik kontrol grubunda daha yüksek olan medyan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,001$).

Tg/HDL değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 3,13 (minimum 0,43-maksimum 90,68) iken kötü glisemik kontrol grubunda 3,51 (minimum 0,65-maksimum 83,72) olarak saptanmıştır. Kötü glisemik kontrol grubunda daha yüksek olan medyan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,001$).

Non-HDL kolesterol değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 136 (minimum 40-maksimum 333) iken kötü glisemik kontrol grubunda 141 (minimum 35-maksimum 317) olarak saptanmıştır. İki glisemik kontrol grubu arasında platelet medyan değeri açısından farkı anlamlı değildir. ($p=0,097$).

LDL/HDL değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 2,44 (minimum 0,61-maksimum 6,72) iken kötü glisemik kontrol grubunda 2,58 (minimum 0,51-maksimum 7,15) olarak saptanmıştır. Kötü glisemik kontrol grubunda daha yüksek olan medyan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,007$).

FIB-4 değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 1,01 (minimum 0,17-maksimum 9,12) iken kötü glisemik kontrol grubunda 0,95 (minimum 0,17-maksimum 7,53) olarak saptanmıştır. İyi glisemik kontrol grubunda daha yüksek olan medyan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,017$).

AST/ALT değerinin iyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 1 (minimum 0,39-maksimum 3,33) iken kötü glisemik kontrol grubunda 0,96 (minimum 0,42-maksimum 4,29) olarak saptanmıştır. İyi glisemik kontrol grubunda daha yüksek olan medyan değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,009$).

Tablo 4.7. Açlık Glukozu, HDL, LDL Ve Trigliseritin Biyokimyasal Parametreler İle Korelasyonu

	Açlık Glukozu		HDL		LDL		Trigliserit		Kolesterol	
	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)
Açlık Glukozu	1,000		-,106**	,000	-,043	,124	,113**	,000	-,019	,483
HDL	-,106**	,000	1,000		,141**	,000	-,400**	,000	,246**	,000
LDL	-,043	,124	,141**	,000	1,000		,309**	,000	,922**	0,000
Trigliserit	,113**	,000	-,400**	,000	,309**	,000	1,000		,406**	,000
Kolesterol	-,019	,483	,246**	,000	,922**	0,000	,406**	,000	1,000	
ALT	,054	,054	-,067*	,015	,037	,183	,137**	,000	,036	,198
AST	,026	,346	-,002	,948	-,012	,668	,036	,189	-,011	,693
GGT	,084**	,002	-,176**	,000	,035	,208	,174**	,000	,036	,196
ALP	,071**	,010	-,034	,225	,036	,198	,057*	,038	,029	,294
Platelet	-,104**	,000	,094**	,001	,153**	,000	,099**	,000	,185**	,000
APRI	,100**	,000	-,062*	,026	-,099**	,000	-,035	,209	-,121**	,000
HbA1C	,534**	,000	-,112**	,000	-,011	,689	,107**	,000	-,005	,856
Yaş	-,024	,395	,047	,093	-,128**	,000	-,137**	,000	-,134**	,000
Tc/HDL	,066*	,017	-,648**	,000	,583**	,000	,675**	,000	,521**	,000
Tg/HDL	,119**	,000	-,719**	,000	,177**	,000	,913**	0,000	,197**	,000
Non-hdlc	,005	,855	-,044	,109	,921**	0,000	,556**	,000	,943**	0,000
LDL/HDL	,033	,241	-,535**	,000	,719**	,000	,544**	,000	,587**	,000
FIB-4	,037	,188	-,008	,763	-,168**	,000	-,151**	,000	-,195**	,000
AST/ALT	-,057*	,040	,092**	,001	-,089**	,001	-,172**	,000	-,086**	,002

Açlık glukozu ile HDL arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır. ($r=-0,106$, $p<0,001$), açlık glukozu ile LDL arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır. ($p=0,124$). Açlık glukozu ile trigliserit arasında pozitif yönde zayıf ilişki vardır ($r=0,113$, $p<0,001$), açlık glukozu ile total kolesterol değeri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,483$). Açlık glukozu ile ALT arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,054$). Açlık glukozu ile AST arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,346$). Açlık glukozu ile GGT arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,084$, $p=0,002$), açlık glukozu ile ALP arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,071$, $p=0,01$). Açlık glukozu ile platelet sayısı arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,104$, $p<0,001$), açlık glukozu ile APRI değeri arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,100$, $p<0,001$). Açlık glukozu ile HbA1C değeri arasında pozitif yönde orta ilişki vardır ($r=0,534$, $p<0,001$). Açlık glukozu ile yaş arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,395$). Açlık glukozu ile total

kolesterol/HDL oranı arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,066$, $p=0,017$). Açlık glukozu ile trigliserit/HDL oranı arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,119$, $p<0,001$). Açlık glukozu ile non-HDL kolesterol arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,855$). Açlık glukozu ile LDL/HDL kolesterol arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,241$). Açlık glukozu ile FIB-4 değeri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,188$). Açlık glukozu ile AST/ALT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki saptanmıştır ($r=-0,057$, $p=0,04$).

HDL ile LDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,141$, $p<0,001$). HDL ile trigliserit arasında negatif yönde orta ilişki vardır ($r=-0,400$, $P<0,001$). HDL ile total kolesterol arasında pozitif yönde zayıf ilişki vardır ($r=0,246$, $p<0,001$). HDL ile ALT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,067$, $p=0,015$). HDL ile AST arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,948$). HDL ile GGT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,176$, $p<0,001$). HDL ile ALP arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,225$). HDL ile platelet arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,094$, $p=0,001$). HDL ile APRI arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,062$, $p=0,026$). HDL ile HbA1C arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,112$, $p<0,001$). HDL ile yaş arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,093$). HDL ile total kolesterol/HDL oranı arasında negatif yönde güçlü ilişki vardır ($r=-0,648$, $p<0,001$). HDL ile trigliserit/HDL arasında negatif yönde güçlü ilişki vardır ($r=-0,719$, $p<0,001$). HDL ile non-HDL kolesterol arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,109$). HDL ile LDL/HDL arasında negatif yönde orta ilişki vardır ($r=-0,535$, $p<0,001$). HDL ile FIB-4 değeri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,763$). HDL ile AST/ALT arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,092$, $p=0,001$).

LDL ile trigliserit arasında pozitif yönde zayıf ilişki vardır ($r=0,309$, $p<0,001$). LDL ile total kolesterol arasında pozitif yönde çok güçlü ilişki vardır ($r=0,902$, $p<0,001$). LDL ile AST, ALT, GGT, ALP arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır. ($p>0,05$). LDL ile platelet sayısı arasında pozitif yönde çok zayıf bir ilişki vardır ($r=0,153$, $p<0,001$). LDL ile APRI değeri arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,099$, $p<0,001$). LDL ile HbA1C arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır ($p=0,689$). LDL ile yaş arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır

($r=-0,128$, $p<0,001$). LDL ile total kolesterol/HDL arasında pozitif yönde orta ilişki vardır ($r=0,583$, $p<0,001$). LDL ile trigliserit/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,177$, $p<0,001$). LDL ile non-HDL kolesterol arasında pozitif yönde çok güçlü ilişki vardır ($r=0,921$, $p<0,001$). LDL ile LDL/HDL arasında pozitif yönde güçlü ilişki vardır ($r=0,719$, $p<0,001$). LDL ile FIB-4 değeri arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,168$, $p<0,001$). LDL ile AST/ALT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır. ($r=-0,089$. $P<0,001$).

Trigliserit ile total kolesterol arasında pozitif yönde orta ilişki vardır ($r=0,406$, $p<0,001$). Trigliserit ile ALT arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,137$, $p<0,001$). Trigliserit ile AST arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,189$). Trigliserit ile GGT arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,174$, $p<0,001$). Trigliserit ile ALP arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,057$, $p=0,038$). Trigliserit ile platelet arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,099$. $P<0,001$). Trigliserit ile APRI arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,209$). Trigliserit ile HbA1C arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,107$, $p<0,001$). Trigliserit ile yaş arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,137$, $p<0,001$). Trigliserit ile total kolesterol/HDL arasında pozitif yönde güçlü ilişki vardır ($r=0,675$, $p<0,001$). Trigliserit ile trigliserit/HDL arasında pozitif yönde çok güçlü ilişki vardır ($r=0,913$, $p<0,001$). Trigliserit ile non-HDL kolesterol arasında pozitif yönde orta ilişki vardır ($r=0,556$, $p<0,001$). Trigliserit ile LDL/HDL arasında pozitif yönde orta ilişki vardır ($r=0,554$, $p<0,001$). Trigliserit ile FIB-4 arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,151$, $p<0,001$). Trigliserit ile AST/ALT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,172$, $p<0,001$).

Total kolesterol ile AST, ALT, ALP, GGT arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Total kolesterol ile platelet arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,185$, $p<0,001$). Total kolesterol ile APRI arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,121$, $p<0,001$). Total kolesterol ile HbA1C arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,856$). Total kolesterol ile yaş arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,134$, $p<0,001$). Total kolesterol ile total kolesterol/HDL arasında pozitif yönde orta ilişki vardır ($r=0,521$, $p<0,001$). Total kolesterol ile trigliserit/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,192$, $p<0,001$).

Trigliserit ile non-HDL kolesterol arasında pozitif yönde çok güçlü ilişki vardır ($r=0,943$, $p<0,001$). Total kolesterol ile LDL/HDL arasında pozitif yönde orta ilişki vardır ($r=0,587$, $p<0,001$). Total kolesterol ile FIB-4 değeri arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,195$, $p<0,001$). Total kolesterol ile AST/ALT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,086$, $p=0,002$).



Tablo 4.8. ALT, AST, GGT ve ALP'nin Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyonu

	ALT		AST		GGT		ALP	
	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)
Açlık Glukoz	,054	,054	,026	,346	,084**	,002	,071**	,010
HDL	-,067*	,015	-,002	,948	-,176**	,000	-,034	,225
LDL	,037	,183	-,012	,668	,035	,208	,036	,198
Trigliserit	,137**	,000	,036	,189	,174**	,000	,057*	,038
Kolesterol	,036	,198	-,011	,693	,036	,196	,029	,294
ALT	1,000		,698**	,000	,467**	,000	,035	,205
AST	,698**	,000	1,000		,363**	,000	,017	,540
GGT	,467**	,000	,363**	,000	1,000		,255**	,000
ALP	,035	,205	,017	,540	,255**	,000	1,000	
Platelet	-,026	,354	-,056*	,044	-,050	,072	,027	,332
APRI	,525**	,000	,744**	,000	,305**	,000	,001	,982
HbA1C	,035	,213	-,030	,273	,118**	,000	,105**	,000
Yaş	-,255**	,000	,002	,945	-,117**	,000	-,019	,485
Tc/HDL	,101**	,000	,011	,697	,181**	,000	,043	,120
Tg/HDL	,136**	,000	,037	,180	,208**	,000	,057*	,040
Non-hdlc	,064*	,020	-,006	,815	,089**	,001	,041	,144
LDL/HDL	,084**	,002	-,002	,930	,149**	,000	,044	,116
FIB-4	-,105**	,000	,335**	,000	,012	,663	-,017	,536
AST/ALT	-,731**	,000	-,086**	,002	-,313**	,000	-,031	,264

ALT ile AST arasında pozitif yönde güçlü ilişki vardır ($r=0,698$, $p<0,001$). ALT ile GGT arasında pozitif yönde orta ilişki vardır ($r=0,467$, $p<0,001$). ALT ile ALP arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,205$). ALT ile platelet sayısı arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,354$). ALT ile HbA1C arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,213$). ALT ile yaş arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır ($r=-0,255$, $p<0,001$). ALT ile total kolesterol/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,101$, $p<0,001$). ALT ile trigliserit/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,136$, $p<0,001$). ALT ile non-HDL kolesterol arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,064$, $p=0,020$). ALT ile LDL/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,084$, $p=0,002$). ALT ile FIB-4 arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,105$, $p<0,001$). ALT ile AST/ALT arasında negatif yönde güçlü ilişki vardır ($r=-0,731$, $p<0,001$).

AST ile GGT arasında pozitif yönde zayıf ilişki vardır ($r=0,363$, $p<0,001$). AST ile ALP arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,540$). AST ile platelet sayısı arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,056$, $p=0,044$). AST ile APRI arasında pozitif yönde güçlü ilişki vardır ($r=0,744$, $p<0,001$). AST ile HbA1C arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,273$). AST ile yaş arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,945$). AST ile total kolesterol/HDL, trigliserit/HDL, non-HDL kolesterol ve LDL/HDL arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). AST ile FIB-4 arasında pozitif yönde zayıf ilişki saptanmıştır ($r=0,335$, $p<0,001$). AST ile AST/ALT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,086$, $p=0,002$).

GGT ile ALP arasında pozitif yönde zayıf ilişki vardır ($r=0,255$, $p<0,001$). GGT ile platelet sayısı arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,072$). GGT ile APRI arasında pozitif yönde zayıf ilişki vardır ($r=0,305$, $p<0,001$). GGT ile HbA1C arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,118$, $p<0,001$). GGT ile yaş arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,117$, $p<0,001$). GGT ile total kolesterol/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,181$, $p<0,001$). GGT ile trigliserit/HDL arasında pozitif yönde zayıf ilişki vardır ($r=0,208$, $p<0,001$). GGT ile non-HDL kolesterol arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,089$, $p=0,001$). GGT ile LDL/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,149$, $p<0,001$). GGT ile FIB-4 arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,663$). GGT ile AST/ALT arasında negatif yönde zayıf ilişki vardır ($r=-0,313$, $p<0,001$).

ALP ile platelet arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,332$). ALP ile APRI değeri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,982$). ALP ile HbA1C arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,105$, $p<0,001$). ALP ile yaş arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,485$). ALP ile total kolesterol/HDL arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,120$). ALP ile trigliserit/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki saptanmıştır ($r=0,057$, $p=0,040$). ALP ile non-HDL kolesterol arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,144$). ALP ile LDL/HDL arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,116$). ALP ile FIB-4 değeri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,536$). FIB-4 değeri ile AST/ALT arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,264$).

Tablo 4.9. Platelet, APRI, HbA1C, Yaş ve Tc/HDL Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyonu

	Platelet		APRI		HBA1C		Yaş		Tc/HDL	
	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)
Açlık Glukoz	-,104**	,000	,100**	,000	,534**	,000	-,024	,395	,066*	,017
HDL	,094**	,001	-,062*	,026	-,112**	,000	,047	,093	-,648**	,000
LDL	,153**	,000	-,099**	,000	-,011	,689	-,128**	,000	,583**	,000
Trigliserit	,099**	,000	-,035	,209	,107**	,000	-,137**	,000	,675**	,000
Kolesterol	,185**	,000	-,121**	,000	-,005	,856	-,134**	,000	,521**	,000
ALT	-,026	,354	,525**	,000	,035	,213	-,255**	,000	,101**	,000
AST	-,056*	,044	,744**	,000	-,030	,273	,002	,945	,011	,697
GGT	-,050	,072	,305**	,000	,118**	,000	-,117**	,000	,181**	,000
ALP	,027	,332	,001	,982	,105**	,000	-,019	,485	,043	,120
Platelet	1,000		-,656**	,000	,003	,919	-,169**	,000	,056*	,044
APRI	-,656**	,000	1,000		-,025	,369	,094**	,001	-,025	,377
HBA1C	,003	,919	-,025	,369	1,000		-,081**	,003	,099**	,000
Yaş	-,169**	,000	,094**	,001	-,081**	,003	1,000		-,148**	,000
Tc/HDL	,056*	,044	-,025	,377	,099**	,000	-,148**	,000	1,000	
Tg/HDL	,031	,264	,007	,801	,122**	,000	-,121**	,000	,787**	,000
Non-HDLc	,159**	,000	-,100**	,000	,033	,239	-,154**	,000	,756**	,000
LDL/HDL	,061*	,027	-,037	,186	,075**	,007	-,150**	,000	,957**	,000
FIB-4	-,691**	,000	,684**	,000	-,077**	,005	,618**	,000	-,132**	,000
AST/ALT	-,045	,108	-,052	,063	-,075**	,007	,380**	,000	-,147**	,000

Platelet sayısı ile APRI değeri arasında negatif yönde güçlü bir ilişki vardır ($r=-0,65$ $p<0,001$). Platelet sayısı ile HbA1C arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,919$). Platelet sayısı ile yaş arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,169$, $p<0,001$). Platelet sayısı ile Tc/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,056$, $p=0,044$). Platelet sayısı ile Tg/HDL arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,264$). Platelet sayısı ile non-HDL kolesterol arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,159$, $p<0,001$). Platelet sayısı ile LDL/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,061$, $p<0,027$). Platelet sayısı ile FIB-4 değeri arasında negatif yönde güçlü bir ilişki vardır ($r=-0,691$, $p<0,001$). Platelet sayısı ile AST/ALT arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,108$).

APRI değeri ile HbA1C arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,369$). APRI değeri ile yaş arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,094$, $p=0,001$). APRI değeri ile total kolesterol/HDL ve trigliserit/HDL arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). APRI değeri ile non-HDL kolesterol arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,100$, $p<0,001$). APRI değeri ile LDL/HDL ve AST/ALT arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). APRI değeri ile FIB-4 değeri arasında pozitif yönde güçlü ilişki vardır ($r=0,684$, $p<0,001$).

HbA1C ile yaş arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,081$, $p=0,003$). HbA1C ile total kolesterol/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,099$, $p<0,001$). HbA1C ile trigliserit/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,122$, $p<0,001$). HbA1C ile non-HDL kolesterol arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p=0,239$). HbA1C ile LDL/HDL arasında pozitif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=0,075$, $p=0,007$). HbA1C ile FIB-4 değeri arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,077$, $p=0,005$). HbA1C ile AST/ALT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,075$, $p=0,007$).

Yaş ile total kolesterol/HDL arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,148$, $p<0,001$). Yaş ile trigliserit/HDL arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,121$, $p<0,001$). Yaş ile non-HDL kolesterol arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,154$, $p<0,001$). Yaş ile LDL/HDL arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,150$, $p<0,001$). Yaş ile FIB-4 değeri arasında pozitif yönde güçlü ilişki vardır ($r=0,618$, $p<0,001$). Yaş ile AST/ALT arasında pozitif yönde zayıf ilişki vardır ($r=0,380$, $p<0,001$).

Total kolesterol/HDL ile trigliserit/HDL arasında pozitif yönde güçlü ilişki vardır ($r=0,787$, $p<0,001$). Total kolesterol/HDL ile non-HDL kolesterol arasında pozitif yönde güçlü ilişki vardır ($r=0,756$, $p<0,001$). Total kolesterol/HDL ile LDL/HDL arasında pozitif yönde çok güçlü ilişki vardır ($r=0,957$, $p<0,001$). Total kolesterol/HDL ile FIB-4 değeri arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,132$, $p<0,001$). Total kolesterol/HDL ile AST/ALT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,147$, $p<0,001$).

Tablo 4.10.Tg/HDL, Non-HDLc, LDL/HDL, FIB-4 ve AST/ALT'nin Biyokimyasal Parametreler ile Korelasyonu

	Tg/HDL		Non-HDLc		LDL/HDL		FIB-4		AST/ALT	
	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)	Correlation Coefficient	Sig. (2-tailed)
Açlık Glukoz	,119**	,000	,005	,855	,033	,241	,037	,188	-,057*	,040
HDL	-,719**	,000	-,044	,109	-,535**	,000	-,008	,763	,092**	,001
LDL	,177**	,000	,921**	0,000	,719**	,000	-,168**	,000	-,089**	,001
Trigliserit	,913**	0,000	,556**	,000	,544**	,000	-,151**	,000	-,172**	,000
Kolesterol	,197**	,000	,943**	0,000	,587**	,000	-,195**	,000	-,086**	,002
ALT	,136**	,000	,064*	,020	,084**	,002	-,105**	,000	-,731**	,000
AST	,037	,180	-,006	,815	-,002	,930	,335**	,000	-,086**	,002
GGT	,208**	,000	,089**	,001	,149**	,000	,012	,663	-,313**	,000
ALP	,057*	,040	,041	,144	,044	,116	-,017	,536	-,031	,264
Platelet	,031	,264	,159**	,000	,061*	,027	-,691**	,000	-,045	,108
APRI	,007	,801	-,100**	,000	-,037	,186	,684**	,000	-,052	,063
HBA1C	,122**	,000	,033	,239	,075**	,007	-,077**	,005	-,075**	,007
Yaş	-,121**	,000	-,154**	,000	-,150**	,000	,618**	,000	,380**	,000
Tc/HDL	,787**	,000	,756**	,000	,957**	0,000	-,132**	,000	-,147**	,000
Tg/HDL	1,000		,433**	,000	,641**	,000	-,102**	,000	-,167**	,000
Non-HDLc	,433**	,000	1,000		,796**	,000	-,194**	,000	-,122**	,000
LDL/HDL	,641**	,000	,796**	,000	1,000		-,135**	,000	-,141**	,000
FIB-4	-,102**	,000	-,194**	,000	-,135**	,000	1,000		,487**	,000
AST/ALT	-,167**	,000	-,122**	,000	-,141**	,000	,487**	,000	1,000	

Trigliserit/HDL ile non-HDL kolesterol arasında pozitif yönde orta ilişki vardır ($r=0,433$, $p<0,001$). Trigliserit/HDL ile LDL/HDL arasında pozitif yönde güçlü ilişki vardır ($r=0,641$, $p<0,001$). Trigliserit/HDL ile FIB-4 arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,102$, $p<0,001$). Trigliserit/HDL ile AST/ALT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,167$, $p<0,001$).

Non-HDL kolesterol ile LDL/HDL arasında pozitif yönde güçlü ilişki vardır ($r=0,796$, $p<0,001$). Non-HDL kolesterol ile FIB-4 arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,194$, $p<0,001$). Non-HDL kolesterol ile AST/ALT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,141$, $p<0,001$).

LDL/HDL ile FIB-4 arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,135$, $p<0,001$). LDL/HDL ile AST/ALT arasında negatif yönde çok zayıf ilişki vardır ($r=-0,141$, $p<0,001$).

FIB-4 ile AST/ALT arasında pozitif yönde orta ilişki vardır ($r=0,487$, $p<0,001$).

Tablo 4.11.Kötü Glisemik Kontrol Grubunda Yer Alma ile APRI, LDL/HDL, FIB-4 ve Açlık Glukozu Arasındaki İlişkiler (Binary Lojistik Regresyon)

Değişken	B	OR	OR (95% CI)	p değeri
APRI	1,024	2,783128703	1,051 - 7,363	,039
LDL/HDL	,111	1,117549668	0,987 - 1,264	,079
FIB-4	-,532	0,587198415	0,445 - 0,774	,000
Açlık Glukozu	,028	1,028468091	1,024 - 1,032	,000

Nedenselliği ortaya koyabilmek için oluşturduğumuz bu modele göre APRI değerinde her 1 birim artış kötü glisemik kontrol grubunda olma riskini 2.7 kat arttırmaktadır. FIB-4 değerinde her 1 birim artış kötü glisemik kontrole sahip olma olasılığını 0,5 kat azaltması dikkat çekmiştir. Açlık glukozunda 1 birimlik artış kötü glisemik kontrole sahip olma olasılığını 1.02 kat arttırmaktadır.

Tablo 4.12. Kötü Glisemik Kontrol Grubunda Yer Alma ile FIB-4, GGT, Trigliserit/HDL ve Açlık Glukozu Arasındaki İlişkiler (Binary Lojistik Regresyon)

Değişken	B	OR	OR (95% CI)	p değeri
FIB-4	-0,334	0,716	0,601-0,852	<0,001
GGT	0,003	1,003	1,000-1,007	0,049
Trigliserit/HDL	0,020	1,020	0,990-1,051	0,194
Açlık Glukozu	0,028	1,028	1,024 - 1,032	<0,001

Oluşturduğumuz bu modelde GGT ve açlık glukozunun 1 birimlik artışı kötü glisemik grupta olma riskini arttırmaktadır. Bu modelde de FIB-4'deki 1 birimlik artış kötü glisemik kontrole sahip olma riskini 0,7 kat azaltmaktadır.

5. TARTIŞMA

Karaciğer hastalığı, tip 2 diyabet hastalarında mortalitenin büyük bir sebebi olarak gösterilmektedir(107). Tip 2 diyabet hastalarında karaciğer hastalıkları anormal karaciğer enzim sonuçları, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, siroz, hepatoselüler karsinom ve akut karaciğer yetmezliği gibi çeşitli sonuçları kapsamaktadır(108). Tip 2 diyabetli hastalarda dislipideminin yaygın olduğu gösterilmiştir, bununla birlikte dislipideminin tip 2 diyabet hastalığını oluşmasında ve diyabetin komplikasyonlarında önemli role sahip olduğu ortadadır(109). Bu doğrultuda çalışmamızın amacını HbA1c'nin lipid profili, karaciğer enzimleri ve FIB-4 ile APRI indeksleriyle olan ilişkisini değerlendirmek üzerine kurduk.

Örneklem grubumuzun ALT medyan değeri 17(6-454) IU, AST medyan değeri 17(6-507) IU, GGT medyan değeri 23(4-600) IU, ALP medyan değeri 82,50(26-1119) IU olarak bulunmuştur. Popülasyonun yaş ortalaması $62,17 \pm 11,70$ yıl hesaplanmıştır. Çalışmamızda trigliserit, açlık glukoz, Hba1c, HDL, LDL, total kolesterol, platelet ortalama değerleri sırasıyla, 150(37-2093) mg/dL, 129(28-451) mg/dL, $7,41 \pm 0,91$ mmol/mol, 45(12-110) mg/dL, 114,60(21,80-259,40) mg/dL, 187(56-352) mg/dL, 264(48-752) $10^3 / \mu\text{L}$ olmuştur. FIB-4 değeri ise 1,17(0,17,-9) bulunmuştur. 1292 tip 2 diyabet hastası popülasyonunda $60,8 \pm 11,3$ yaş ortalaması ile yapılan çalışmada AST ortalama değerleri $26,5 \pm 18,6$ IU, ALT değeri ise $30,1 \pm 25,1$ IU olarak saptanmıştır. Trigliserit, açlık glukozu, Hba1c, HDL, LDL, total kolesterol, platelet ortalama değerleri sırasıyla 169 ± 130 , 143 ± 48 , $7,3 \pm 1,3$, 46 ± 12 , 105 ± 36 , 178 ± 42 , 245 ± 71 bulunurken FIB-4 ortalama değeri ise $1,38 \pm 1,01$ olarak bulunmuştur(110). Popülasyonların sayısı ve tip 2 diyabetli olmaları göz önüne alındığında FIB-4 değeri dışında diğer değerlerin benzer çıkması çalışmamızda hedeflenen grubun ele alındığını destekler bulgudur. FIB-4 değerinde farklılık eşik değeri 1,3 olarak kullanıldığından dikkat çekmektedir. Kıyaslanan çalışma yeni tanı konan ve sadece metformin kullanan hastaları içermektedir. Bizim çalışmamızda hastaların kullandıkları ilaçlar hakkında bilgi olmamasına rağmen 3. basamak sağlık hizmeti verilen bir hastane olduğundan hastalar SGLT2 inhibitörü kullanıyor olabilirler. SGLT2 inhibitörlerinin FIB-4 değerini düşürdüğü, insülin direncini düşürdüğü ve karaciğer yağ miktarını azalttığı gözlenen çalışmalar vardır. FIB-4'ün

yanında hepatik enzimleri de azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır(111–113). İlaçlar çalışmamızda FIB-4 ortalama değerinin eşik değer altında çıkmasının açıklaması olabilir. Formülde yer alan değişkenlerin yaş da dahil olarak benzer olması formüldeki değişkenlerden bağımsız olarak bu sonucun çıktığını düşündürmektedir. Çin’de Luo ve arkadaşlarının(114) 565 tip 2 diyabet hastası ile yaptığı çalışmada ALT 19.90(14.90, 29.95), AST 19.70(16.30, 24.55), GGT 27.00(19.25, 39.65), ALP 80.80(66.35, 96.55) medyan değerleri ve parantez içinde çeyrekler açıklığı değerlerini NAYKH hastalığı bulunan tip 2 diyabet hastalarında bulmuşlardır. Bizim çalışmamızla benzer örneklem sonuçlarının olması benzer hedef grubunu aldığımızı desteklemektedir. İlgili çalışmada HbA1c medyan değerinin bizim çalışmamızdan yüksek olması bizim örneklem grubumuzun diyabet hastalığının daha çok kontrol altında olduğu sonucu çıkarmaktadır. İlgili çalışmada sadece NAYKH hastalığı olan tip 2 diyabet hastalarını almaları da bir başka sebep olabilir. Giorda ve arkadaşlarının(15) tip 2 diyabet hastaları üzerinde yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında benzer AST, ALT, GGT, platelet, trigliserit değerlerinin olduğu görülmüştür.

Çin’de 9764 hasta ile yapılan çalışmada 1630 hasta diyabet alt grubunda yer almış ve TG/HDL-C 3.05 (1.97-4.74) (çeyrekler arası fark) olarak bulunmuştur (115). Bizim çalışmamızda Tg/HDL-C 3,34 (0,43-90,68) olarak bulunmuştur. Medyan değerdeki maksimum sayısındaki farklılık Çin’de yapılan araştırmada kronik hastalıkları değerlendirmek için hastaları çağırmak ya da ev ziyaretinde bulunmak üzere yapılmışken bizim araştırmamızdaki veriler hastaneye başvuran hastaları örneklem olarak almaktadır. Akut bir problem ile hastaneye başvuran hastalarda trigliserit yüksek saptanmış olabilir. Diğer bir fark ise o çalışmada çeyrekler arası fark yazılmış olup bizim çalışmamızda minimum ve maksimum sayılar verilmiştir. Bu yüzden normal dağılmayan popülasyona uygun testler kullanılmıştır.

Fas’ta 505 tip 2 diyabet hastası üzerinde yapılan çalışmada iyi glisemik kontrol grubunda açlık glukozu, total kolesterol, ve trigliserit sırasıyla 123 (104-145), 176 (154-199), 98 (80-130) ve kötü glisemik kontrol grubunda sırasıyla 203 (159-261), 196 (165-229), 133 (98-197) bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı çıkan bu farklar kötü glisemik kontrol grubunda yüksek çıkmıştır(116). Lipid oranlarından

sadece Tc/HDL oranı istatistiksel olarak anlamlı çıkmış ve kötü glisemik kontrol grubunda daha fazla (3.42(2.74-4.60)-3.97(3.24-4.67)) olduğu saptanmıştır. Diğer lipid oranları istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur(116). Artha ve arkadaşlarının(66) 120 örneklem sayısı ile tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada iyi glisemik kontrol grubunda total kolesterol 193 ± 31.47 , HDL-C 41.67 ± 3.94 , LDL-C 124.51 ± 14.80 , Tc/HDL-C 4.48 ± 0.83 , Tg/HDL, 3.34 ± 0.61 , LDL/HDL 3.01 ± 0.44 bulunurken kötü glisemik kontrol grubunda total kolesterol 200.50 ± 25.56 , HDL 39.33 ± 4.03 , LDL-C 135.69 ± 14.43 , Tc/HDL-C 5.15 ± 0.90 , Tg/HDL 3.47 ± 0.79 , , LDL/HDL 3.46 ± 0.38 olarak bulunmuştur. HDL değeri hariç diğer değerler kötü glisemik kontrol grubunda daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlıdır. HDL iyi glisemik kontrol grubunda yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu çalışmada trigliserit farkı istatistiksel olarak anlamsız çıksa da bizim çalışmamızda trigliserit kötü glisemik kontrol grubunda fazla çıkmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Bizim çalışmamızda iyi glisemik kontrol grubunda 115 (52-258) bulunan açlık glukozu, kötü glisemik kontrol grubunda 150 (28-541) medyan değeri daha yüksek olarak bulunmuştur. İyi glisemik kontrol grubunda medyan değeri 46 (17-102) olan HDL değeri, kötü glisemik kontrol grubunda medyan değeri 43 (12-110) olarak bulunmuştur. İyi glisemik kontrol grubunda trigliserit medyan değeri 140 (37-1723) iken kötü glisemik kontrol grubunda 156 (37-2093) olarak bulunmuştur. Bulunan bu değerler literatür ile uyumludur. Çalışmamızdaki lipid oranlarına baktığımızda iyi glisemik kontrol grubunda Tc/HDL, Tg/HDL, LDL/HDL medyan değerleri sırası ile 3,88 (1,76-18,53), 3,13 (0,43-90,68), 2,44 (0,61-6,72) olarak bulunmuştur aynı değerler kötü glisemik kontrol grubunda sırası ile 4,16 (1,75-13,68), 3,51 (0,65-83,72), 2,58 (0,51-7,15) bulunmuştur. Çıkan sonuçlar yukarıda karşılaştırılan makaleler ile benzer sonuca sahip olarak kötü glisemik kontrol grubunda daha yüksektir ve istatistiksel olarak fark anlamlıdır(66,116). Fas'ta yapılan çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak HDL farkı istatistiksel olarak anlamsız olarak çıkarken Artha ve arkadaşlarının çalışmasında LDL değeri istatistiksel olarak 2 grup arasında farklı çıkarken bizim çalışmamızda bu fark istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır(66,116). Aradaki bu farkın bizim çalışmamızdaki örneklem grubu büyüklüğü ile literatürdeki çalışmaların örneklem grubu büyüklükleri arasındaki farktan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde yapılan çalışmalar arasında örneklem sayısı farkı dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda kötü glisemik kontrol grubunda FIB-4 indeksinin medyan değeri daha düşük çıkmıştır. Kawata ve arkadaşlarının(117) yaptığı çalışmada yüksek FIB-4 değeri olan gruplarda HbA1c'nin daha düşük olduğunu bulmuştur. Bertot ve arkadaşlarının(118) yaptığı çalışmada FIB-4 indeksinin diyabet hastalarında diyabet hastası olmayanlara göre tahmin etme doğruluğunun düşük olduğunu ortaya koymuştur. Çıkan bu sonuç, FIB-4 indeksinin diyabetli hastalarda daha geniş ve ileri çalışmalara ihtiyacı olduğunu düşündürmüştür.

Luo ve arkadaşlarının(114) yaptığı çalışmada korelasyon testinde FIB-4 ile AST, ALT, GGT, APRI ve yaş arasında pozitif yönde ilişki saptanırken total kolesterol, Hba1C, LDL, platelet ile arasında negatif yönde ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda GGT istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır. AST pozitif yönde ilişkili çıkarken ALT ise negatif yönde ilişkili çıkmıştır. Total kolesterol Hba1C, LDL ve platelet ilişkisi benzer çıkmıştır. APRI ve yaş sonucu da benzer çıkmıştır. ALT ile olan ilişkide 2 çalışma arasındaki farkı Asero ve arkadaşlarının(119) çalışmasında AST ve ALT'nin prediktif modele girememesi desteklemektedir. Literatürde ALT'nin erken dönem NAYKH tanısında düşük sensitivitesi olduğu görülmektedir. AST artışının birinci basamakta NAYKH tanısı koymada daha çok kullanıldığı izlenmiştir. Bununla beraber çoğu NAYKH hastalarında AST artışı yoktur(85). FIB-4'ün, Hba1C ve lipidler ile negatif yönde ilişkili bulunması fibrozisin NAYKH ile aynı değişkenler ile ilerlemediğini gösterebilir(15). Yapılan bir çalışmada invaziv olmayan tanı gereçlerinin tip 2 diyabet hastalığında performansının az olduğunu ve temelinde 2 sebep olabileceği gösterilmiştir: 1) NAYKH'nin geniş bir spektrumdan oluşur ve tip 2 diyabetli hastalar bunun bir kısmını oluşturuyor olabilir. 2) Glukoz düşürücü ajanlar karaciğer yağ birikimini ve invaziv olmayan testlerde kullanılan parametreleri etkiliyor olabilir(12).

Örneklem sayısı 1011 olan ve tip 2 diyabet hastası üzerinde yapılan korelasyon testinde HbA1c ile kolesterol, trigliserit ve LDL pozitif yönde ilişkili bulunurken HDL ile negatif yönde ilişki saptanmıştır(120). Başka çalışmalar da benzer sonuçlara sahiptir(66,115,116). Bizim çalışmamızda HDL ve trigliserit benzer sonuca sahipken diğerleri istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır. Aynı çalışmada açlık glukozu ile kolesterol, trigliserit ve LDL arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. Bizim

çalışmamızda trigliserit ile benzer sonuç çıkarken HDL ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda LDL ve kolesterol istatistiksel olarak anlamsızken onların çalışmasında HDL istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır. Yine aynı çalışmada yaş ile korelasyona bakıldığında kolesterol, HDL, LDL negatif yönde ilişkili saptanmış fakat trigliserit ile istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda LDL, trigliserit ve kolesterol negatif yönde ilişkili çıkmış ve HDL'nin istatistiksel olarak ilişkisi bulunmamıştır. Bu çalışmada bahsedilen HbA1c ve açlık glukoz arasındaki ilişki bizim çalışmamızda da bulunmuştur fakat HbA1c ile yaş arasında korelasyon olarak istatistiksel ilişki onların çalışmasında saptanmamışken bizim çalışmamızda HbA1c ile yaş arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır. Bu bulguyu destekleyen çalışmalar vardır(116). Yine cinsiyeti değerlendirdiklerinde HbA1c seviyelerinde fark bulunmamış fakat bizim çalışmamızda ki-kare testi ile baktığımızda erkek cinsiyette kötü glisemik kontrol grubunda olma arasında ilişki saptanmıştır. LDL ile çıkan sonuçların açıklaması olarak kullanılan statin grubu ilaçlar düşünülebilir. Bizim çalışmamızda tedavide kullanılan ilaçlara yer verilmese de Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin tedavi önerileri göz önüne alındığında örneklem grubumuzun büyük bir kısmının statin tedavisi aldığı tahmin edilebilir. Diyabet hastalarında LDL düşüklüğü bir çalışmada gözlenmiştir(94).

Chhabra ve arkadaşlarının(14) NAYKH olabilecek diyabet hastalığı olması şart olmayan popülasyon üzerinde yaptığı çalışmada HbA1c ile FIB-4 ve APRI arasında pozitif yönde korele bir ilişki saptamıştır. Bizim çalışmamızda APRI ile istatistiksel olarak ilişki saptanamamışken FIB-4 ile negatif yönde ilişki saptanmıştır. Aradaki bu farkın örneklem grubunun farklılığından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Karşılaştırılan çalışmadaki örneklem grubu NAYKH olabileceği düşünülen hastalarken bizim örneklem grubumuz tip 2 diyabet hastalarından oluşmaktadır. Diğer bir sebep ise yukarıda da konusu geçen diyabet hastalığında kullanılan tedavilerin FIB-4 seviyesini düşürmesidir(112). Bir diğer çalışmada FIB-4'ü daha düşük olan grupta HbA1c daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi olarak GLP1A'nın fibröz riski düşük olan grupta daha fazla kullanılması hipotezi öne sürülmüştür. Yüksek riskli grupta düşük HbA1c'nin yanında daha düşük lipid seviyelerinin olmasını da ileri derecede fibrözün hepatik glukoneogenezi ve hepatik

lipoprotein salgılanmasını bozabileceğinden beklenmeyen bir sonuç olarak gözlenmemiştir(121).

Tip 2 diyabet hastası ve sağlıklı 2 grup arasında yapılan çalışmada ALT ile açlık glukozu, HbA1c, total kolesterol, trigliserit, LDL ve GGT arasında pozitif yönde, HDL ile negatif yönde korele ilişki saptanmıştır. GGT ile HDL ve AST dışında diğer parametreler ile pozitif yönde ilişki saptanmıştır(122). Bizim çalışmamızda ALT ile trigliserit, GGT ve AST arasında pozitif yönde ilişki; HDL, yaş ile negatif yönde ilişki saptanmıştır. Açlık glukozu, HbA1c, total kolesterol ve LDL ile ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda GGT sonuçları benzer görülmüşken aradaki farkı HDL ile negatif yönde ilişki, AST ile pozitif yönde ilişki oluşturmuştur. Literatürde ALT ile HbA1C arasında ilişki olmadığını destekleyen araştırmalar bulunmaktadır(123). Araştırmamızda ALT ve GGT ile beraber anlamlı bir hiperlipidemi saptanmıştır. Bu bulguların literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür (112).

İnsülin direnci olan bireyler ve tip 2 diyabet hastası 2 gruptan oluşan bir çalışmada HbA1c ile non-HDL kolesterol, non-HDL kolesterol/HDL ve trigliserit/HDL oranı arasında pozitif yönde korele bir ilişki saptanmıştır(115). Artha ve arkadaşlarının(66) çalışmasında HbA1C ile total kolesterol/HDL, trigliserit/HDL, LDL/HDL pozitif yönde korele bir ilişki varken non-HDL kolesterol ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdaki bulgular bu değerleri desteklemektedir. Fas'ta yapılan çalışmada total kolesterol/HDL ve LDL/HDL'nin HbA1c ile arasında istatistiksel olarak korelasyon gösterilememiştir(116). Görüldüğü üzere literatürde HbA1c ile lipid profili arasında ilişki vardır ve hiperlipidemiği önlemek komplikasyonlar açısından önemlidir. Mekanizması tam olarak bilinmese de insülin direncinin trigliserit birikiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Değişen lipoprotein biçimi ve karaciğer enzimleri kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörüdür(108). Trigliserit/HDL'nin komplikasyonlarla olan ilişkisini ortaya koyan çalışmalar vardır(124). Çalışmamızdaki lipid değerleri ile korelasyon bulgularını destekleyen ve HbA1c ile hepatosteatozis arasında da korelasyon ilişkisi saptayan çalışmalar vardır(125). Çalışmamızda saptanan HbA1c ile GGT, lipid profilleri ve lipid oranları arasındaki pozitif yönde ilişki, literatürdeki hepatosteatozis ve

komplkasyonlar ile ilgili bulgular dūřūnūldūđūnde glisemik kontrolūn ōnemini ōne çıkarmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tip 2 diyabet hastalarında insülin direncinin başrolde olduğu mekanizma sonucu lipid profillerinde bozukluk ve bunlara bağı olarak kardiyovasküler komplikasyonlar dahil mortalite ve morbiditeyi arttıracak komplikasyonlar yaşanmaktadır. Yine bu grup hastalarda NAYKH ve buna bağı olarak intra ve ekstra karaciğer komplikasyonları gerçekleşmektedir. Steatozis ile başlayan fibröz ve hepatoselüler karsinoma gibi durumlar ile sonuçlanabilen bu hastalıkta hepatik enzimlerin çoğunlukla erken dönemde artmaması teşhisi zorlaştırmakta ve tedaviye erken başlanmadığı için prognoz kötü seyredebilmektedir. Ülkemizde ve dünyada bu hasta grubunun giderek artacağı göz önüne alındığında birinci basamak hekimleri, dahiliye uzmanları ve gastroenteroloji uzmanları arasında hasta sevkini kolaylaştıracak girişimsel olmayan ve maliyet etkin testlerin gerekliliği ortadadır.

Araştırmamızda yaptığımız korelasyon testinde HbA1c ile lipid profilleri arasındaki ilişkiyi literatüre benzer şekilde ortaya koyduk. Hastaların glisemik değerlerini kontrol altına almanın hiperlipidemiye önlemek için önemli olduğu gözükmemektedir. HbA1c ile FIB-4 arasındaki ilişki negatif yönde korele ve regresyon modelinde de FIB-4 arttıkça kötü glisemik kontrole sahip olma riskinin azalması düşündürücüdür. Literatürde diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların bu duruma yol açabileceği gösterilse de daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda kullandığımız diğer parametreler ile kıyaslandığında GGT ve açlık glukozunun glisemik kontrolü tahmin etmede kullanılabileceği saptanmıştır. APRI de regresyon testinde anlamlı çıksa da FIB-4 ve APRI fibröz risk tahmininde daha uygun olduğunu düşünölmekle beraber tip 2 diyabet hastalarında devam eden eşik değer tartışmaları ve bu grup hasta grubunda uygunluğu için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Araştırmamızın zayıf yönleri retrospektif bir çalışma olduğundan NAYKH tanımını bozan durumları ICD tanı kodlarına göre eleyebildik. Hastaların tedavi, diyet, egzersiz bilgileri ve karaciğer görüntöleme bilgileri çalışmamızda yer almadı. Araştırmamızın güçlü olduğu yönü örneklem sayısıdır. Bunun yanında lipid profillerine , hepatik enzimlere ve FIB-4 ve APRI indekslerine aynı anda yer verdik.

Araştırmamızın da gösterdiği üzere diyabet hastalarında glisemik kontrol için hiperlipideminin kontrolü önemlidir. Bizim çalışmamızda GGT ve AST/ALT üzerinden de görülebileceği gibi glisemik kontrol ile hepatik enzimler arasında korele bir ilişki vardır. FIB-4 ve APRI gibi indeksleri birinci basamakta kullanımını sağlayabilecek projeler önemini korumaktadır.



KAYNAKLAR

1. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022: 15;2022.
2. Goldberg IJ. Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):965–71.
3. Jaiswal M, Fellow PD, Schinske, Rn-Bsn A, Pop-Busui R. Lipids and lipid management in diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:325–38.
4. Kim-Dorner SJ, Deuster PA, Zeno SA, Remaley AT, Poth M. Should triglycerides and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? *Metabolism.* 2010 Feb;59(2):299–304.
5. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020;2020.
6. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M, Jakopcic I, Milic S, Hrstic I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation - Where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2018 Apr 4;24(14):1491.
7. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterol.* 2021 Dec 1;21(1).
8. Bergram M, Nasr P, Iredahl F, Kechagias S, Rådholm K, Ekstedt M. Low awareness of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes in Swedish Primary Health Care. *Scand J Gastroenterol.* 2022;57(1):60–9.
9. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for

- 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov 1;157:107843.
10. Lomonaco R, Leiva EG, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care.* 2021 Feb 1;44(2):399–406.
 11. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015 May 1;61(5):1547–54.
 12. Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP, Clark VC, Soldevilla-Pico C, Firpi-Morell RJ, et al. Performance of Plasma Biomarkers and Diagnostic Panels for Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020 Feb 1;43(2):290–7.
 13. Koehler EM, Plompen EPC, Schouten JNL, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Presence of Diabetes Mellitus and Steatosis Is Associated With Liver Stiffness in a General Population: The Rotterdam Study. *HEPATOLOGY.* 2016;63:138–47.
 14. Chhabra S, Singh SP, Singh A, Mehta V, Kaur A, Bansal N, et al. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Significant Hepatic Fibrosis in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Mar 1;12(2):409.
 15. Giorda CB, Forlani G, Manti R, Mazzotti A, De Cosmo S, Rossi MC, et al. Trend over time in hepatic fibrosis score in a cohort of type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Jan 1;135:65–72.
 16. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers* 2017 3:1. 2017 Mar 30;3(1):1–17.
 17. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J.* 2012;27(4):269.

18. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan 1;37(Supplement_1):S81–90.
19. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018 Nov 1;29(11):743–54.
20. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S17–38.
21. Todd Alonso G, Coakley A, Pyle L, Manseau K, Thomas S, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010–2017. *Diabetes Care*. 2020 Jan 1;43(1):117.
22. Hope S V., Wienand-Barnett S, Shepherd M, King SM, Fox C, Khunti K, et al. Practical Classification Guidelines for Diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. *The British Journal of General Practice*. 2016 May 1;66(646):e315.
23. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021 Dec 1;64(12):2609.
24. Newton CA, Raskin P. Diabetic Ketoacidosis in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical and Biochemical Differences. *Arch Intern Med*. 2004 Sep 27;164(17):1925–31.
25. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. *JAMA*. 2013 Jun 6;309(23):2473.
26. 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 Feb 1;66(2):241–55.

27. Lynam AL, Dennis JM, Owen KR, Oram RA, Jones AG, Shields BM, et al. Logistic regression has similar performance to optimised machine learning algorithms in a clinical setting: application to the discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diagn Progn Res*. 2020 Dec;4(1).
28. Iabetes D, Revention P, Rogram P, Esearch R, Roup G. Reduction in the Incidence Of Type 2 Diabetes With Lifestyle Intervention Or Metformin Abstract. *N Engl J Med*. 2002 Feb 2;346(6):393.
29. Aakko J, Uomilehto T, Aana J, Indström L, Ohan J, Riksson GE, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1343–50.
30. Gonzalez A, Deng Y, Lane AN, Benkeser D, Cui X, Staimez LR, et al. Impact of mismatches in HbA1c vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes. *Diabetic Medicine*. 2020 Apr 1;37(4):689–96.
31. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of Diabetes and High Risk for Diabetes Using A1C Criteria in the U.S. Population in 1988–2006. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):562.
32. Nathan DM, Balkau B, Bonora E, Borch-Johnsen K, Buse JB, Colagiuri S, et al. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1327.
33. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. 2648 *Diabetes Care*. 2018;41.
34. Lacy ME, Wellenius GA, Sumner AE, Correa A, Carnethon MR, Liem RI, et al. Association of Sickel Cell Trait With Hemoglobin A1c in African Americans. *JAMA*. 2017 Feb 2;317(5):507.
35. Wheeler E, Leong A, Liu CT, Hivert MF, Strawbridge RJ, Podmore C, et al. Impact of common genetic determinants of Hemoglobin A1c on type 2 diabetes

- risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: A transethnic genome-wide meta-analysis. *PLoS Med.* 2017 Sep 1;14(9):152.
36. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, et al. Differences in A1C by Race and Ethnicity Among Patients With Impaired Glucose Tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2007 Oct;30(10):2453.
 37. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial Differences in Glycemic Markers: A Cross-sectional Analysis of Community-Based Data. *Ann Intern Med.* 2011 Mar 3;154(5):303.
 38. Selvin E. Are There Clinical Implications of Racial Differences in HbA1c? A Difference, to Be a Difference, Must Make a Difference. *Diabetes Care.* 2016 Aug 1;39(8):1462.
 39. Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández-García JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. Hemoglobin A1c Versus Oral Glucose Tolerance Test in Postpartum Diabetes Screening. *Diabetes Care.* 2012 Aug;35(8):1648.
 40. Göbl CS, Bozkurt L, Yarragudi R, Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A. Is early postpartum HbA1c an appropriate risk predictor after pregnancy with gestational diabetes mellitus? *Acta Diabetol.* 2014 Sep 27;51(5):715–22.
 41. Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated Hemoglobin A1c as Screening for Diabetes Mellitus in HIV-Infected Individuals. *AIDS Patient Care STDS.* 2012 Apr 1;26(4):197.
 42. Kim C, Bullard KMK, Herman WH, Beckles GL. Association Between Iron Deficiency and A1C Levels Among Adults Without Diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care.* 2010 Apr;33(4):780.
 43. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. *N Engl J Med.* 2010 Mar 3;362(9):800.

44. Klein KR, Walker CP, McFerren AL, Huffman H, Frohlich F, Buse JB. Carbohydrate Intake Prior to Oral Glucose Tolerance Testing. *J Endocr Soc.* 2021 May 5;5(5):1–7.
45. Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, Gitelman SE, Gottlieb PA, Herold KC, et al. Fall in C-Peptide During First 2 Years From Diagnosis Evidence of at Least Two Distinct Phases From Composite Type 1 Diabetes TrialNet Data. *Diabetes.* 2012 Aug 1;61(8):2066–73.
46. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, D’agostino RB, Dolan LM, Lawrence JM, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1573.
47. Bluestone JA, Anderson M, Herold KC, Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: Insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. *Diabetes.* 2018 Aug 1;67(8):1471–80.
48. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of Ketosis-Prone Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2008 May;29(3):292.
49. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature Reviews Endocrinology* 2016 12:4. 2016 Feb 19;12(4):222–32.
50. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia.* 2017 Aug 1;60(8):1385–9.
51. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020 Sep 1;63(9):1671.
52. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: A simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch study of

- intensive treatment in people with screen-detected diabetes in primary care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care*. 2015 Aug 1;38(8):1449–55.
53. Chatterjee R, Narayan KMV, Lipscomb J, Jackson SL, Long Q, Zhu M, et al. Screening for diabetes and prediabetes should be cost-saving in patients at high risk. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1981–7.
 54. Zhou X, Siegel KR, Ng BP, Jawanda S, Proia KK, Zhang X, et al. Cost-effectiveness of Diabetes Prevention Interventions Targeting High-risk Individuals and Whole Populations: A Systematic Review. *Diabetes Care*. 2020 Jul 1;43(7):1593–616.
 55. Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH. The Efficacy and Cost of Alternative Strategies for Systematic Screening for Type 2 Diabetes in the U.S. Population 45–74 Years of Age. *Diabetes Care*. 2005 Feb 1;28(2):307–11.
 56. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019 Oct 1;18:S3–9.
 57. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, Allen HL, MacKay DJG, Temple IK, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015 Sep 9;386(9997):957.
 58. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KMK, et al. A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1665.
 59. Huvinen E, Koivusalo SB, Meinilä J, Valkama A, Tiitinen A, Rönö K, et al. Effects of a Lifestyle Intervention During Pregnancy and First Postpartum Year: Findings From the RADIEL Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103(4):1669–77.
 60. Peng TY, Ehrlich SF, Crites Y, Kitzmiller JL, Kuzniewicz MW, Hedderson MM, et al. Trends and Racial and Ethnic Disparities in the Prevalence of

- Pregestational Type 1 and Type 2 Diabetes in Northern California: 1996–2014. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb 1;216(2):177.e1.
61. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in Incidence of Diabetes in Pregnancy and Serious Perinatal Outcomes: A Large, Population-Based Study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care*. 2014 Jun 1;37(6):1590–6.
 62. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol*. 2005 Dec 1;4(12):821–6.
 63. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6).
 64. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D’Agostino RB, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing Cardiovascular Disease Burden Due to Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1544–50.
 65. Aguilar D, Fisher MR, O’Connor CM, Dunne MW, Muhlestein JB, Yao L, et al. Metabolic syndrome, C-reactive protein, and prognosis in patients with established coronary artery disease. *Am Heart J*. 2006 Aug 1;152(2):298–304.
 66. Made Junior Rina Artha I, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, et al. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:149.
 67. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus J V., Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018 Sep 1;69(3):718–35.
 68. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol*. 2017 Jun 6;9(16):715.

69. Park JH. Insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol*. 2006;12(1):16–30.
70. Guilherme A, Virbasius J V., Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008 May;9(5):367.
71. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2009 Nov;13(4):545–63.
72. Strey CBM, de Carli LA, Pioner SR, Fantinelli M, Gobbato SS, Bassols GF, et al. Impact of Diabetes Mellitus and Insulin on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Morbidly Obese. *Ann Hepatol*. 2018 Jul 1;17(4):585–91.
73. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement_1):S13–27.
74. Association AD. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan 1;43(Supplement_1):S37–47.
75. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006 Nov 2;6:33.
76. Patel PJ, Cheng JCY, Banh X, Gracen L, Radford-Smith D, Hossain F, et al. Clinically Significant Fibrosis Is Associated With Longitudinal Increases in Fibrosis-4 and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Scores. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Mar 1;18(3):710-718.e4.
77. 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 Sep 9;54(3):1082.
78. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019 Apr 1;156(5):1264.

79. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):495–500.
80. Statement R, Definition C, Europe E, Abdi F, K M, N G, et al. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. *Who*. 2015;160(7):166.
81. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int*. 2017 Jan 1;11(1):1–30.
82. Alqahtani SA, Golabi P, Paik JM, Lam B, Moazez AH, Elariny HA, et al. Performance of Noninvasive Liver Fibrosis Tests in Morbidly Obese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Surg*. 2021 May 1;31(5):2002–10.
83. Fallatah HI, Akbar HO, Fallatah AM. Fibroscan Compared to FIB-4, APRI, and AST/ALT Ratio for Assessment of Liver Fibrosis in Saudi Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon*. 2016 Jul 1;16(7):38346.
84. Younossi ZM, Pham H, Felix S, Stepanova M, Jeffers T, Younossi E, et al. Identification of High-Risk Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Using Noninvasive Tests from Primary Care and Endocrinology Real-World Practices. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021 Apr 6;12(4):E00340.
85. No JS, Buckholz A, Han C, Matthews S, Fortune B, Krisko T, et al. Identifying High-Risk Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Opportunity for Intervention Within the Primary Care Setting. *J Clin Gastroenterol*. 2023 Oct 20;57(9):956–61.
86. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management NICE guideline. 2016;
87. Colosimo S, Tan GD, Petroni ML, Marchesini G, Tomlinson JW. Improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes has a beneficial impact on NAFLD, independent of change in BMI or glucose lowering agent. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2023 Mar 1;33(3):640–8.

88. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2019 Aug 1;71(2):371–8.
89. Barb D, Repetto EM, Stokes ME, Shankar SS, Cusi K. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatic fibrosis in individuals with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2021 Nov 1;29(11):1950.
90. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016 59:6. 2016 Apr 7;59(6):1121–40.
91. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan 1;67(1):328–57.
92. Boursier J, Canivet CM, Costentin C, Lannes A, Delamarre A, Sturm N, et al. Impact of Type 2 Diabetes on the Accuracy of Noninvasive Tests of Liver Fibrosis With Resulting Clinical Implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 May 1;21(5):1243-1251.e12.
93. Schreiner AD, Moran WP, Zhang J, Livingston S, Marsden J, Mauldin PD, et al. The Association of Fibrosis-4 Index Scores with Severe Liver Outcomes in Primary Care. *J Gen Intern Med*. 2022 Oct 1;37(13):3266.
94. Chung SM, Kang MK, Moon JS, Park JG. Performance of Simple Fibrosis Score in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with and without Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism*. 2023 Apr 1;38(2):277.
95. Davyduke T, Tandon P, Al-Karaghoul M, Abraldes JG, Ma MM. Impact of Implementing a “FIB-4 First” Strategy on a Pathway for Patients With NAFLD Referred From Primary Care. *Hepatol Commun*. 2019 Oct 1;3(10):1322.
96. Roh YH, Kang BK, Jun DW, Lee CM, Kim M. Role of FIB-4 for reassessment of hepatic fibrosis burden in referral center. *Sci Rep*. 2021 Jun 30;11(1):13616.

97. Sugiyama A, Kurisu A, Bunthen E, Ouoba S, Ko K, Rakhimov A, et al. Distribution of FIB-4 index in the general population: analysis of 75,666 residents who underwent health checkups. *BMC Gastroenterol*. 2022 Dec 1;22(1).
98. Moore JA, Wheless WH, Zhang J, Marsden J, Mauldin PD, Moran WP, et al. Gaps in Confirmatory Fibrosis Risk Assessment in Primary Care Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2023 Jul 1;68(7):2946–53.
99. Kim RG, Deng J, Reaso JN, Grenert JP, Khalili M. Noninvasive Fibrosis Screening in Fatty Liver Disease Among Vulnerable Populations: Impact of Diabetes and Obesity on FIB-4 Score Accuracy. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1;45(10):2449.
100. Younossi ZM, Corey KE, Alkhouri N, Nouredin M, Jacobson I, Lam B, et al. Clinical assessment for high-risk patients with non-alcoholic fatty liver disease in primary care and diabetology practices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Aug 1;52(3):513–26.
101. Xun YH, Fan JG, Zang GQ, Liu H, Jiang YM, Xiang J, et al. Suboptimal performance of simple noninvasive tests for advanced fibrosis in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis*. 2012 Nov 1;13(11):588–95.
102. Ouzan D, Mosnier A, Penaranda G, Daviaud I, Joly H, Muntlak M, et al. Prospective screening for significant liver fibrosis by fibrosis-4 in primary care patients without known liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec 1;33(1):E986–91.
103. Kaya E, Bakir A, Eren F, Yilmaz Y. The utility of noninvasive scores in non-alcoholic fatty liver disease patients with normal and elevated serum transaminases. *Hepatology Forum*. 2020 Jan 1;1(1):8.
104. Fujita T, Daimon M, Mizushiri S, Nishiya Y, Murakami H, Tanabe J, et al. FIB-4 index is a marker for a subsequent decrease in insulin secretion in a non-diabetic Japanese population. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).

105. Forlano R, Stanic T, Jayawardana S, Mullish BH, Yee M, Mossialos E, et al. A prospective study on the prevalence of MASLD in people with type-2 diabetes in the community. Cost effectiveness of screening strategies. *Liver Int.* 2023;
106. Tamaki N, Imajo K, Sharpton SR, Jung J, Sutter N, Kawamura N, et al. Two-Step Strategy, FIB-4 Followed by Magnetic Resonance Elastography, for Detecting Advanced Fibrosis in NAFLD. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2023 Feb 1;21(2):380-387.e3.
107. Clouston AD, Powell EE. Nonalcoholic fatty liver disease: is all the fat bad? *Intern Med J.* 2004 Apr;34(4):187–91.
108. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. *Diabetes Care.* 2007 Mar 1;30(3):734–43.
109. Mancini GBJ, Hegele RA, Leiter LA. Erratum to “Dyslipidemia”: *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42(S1):S178-S185 (*Canadian Journal of Diabetes* (2018) 42(S1) (S178–S185), (S1499267117308298) (10.1016/j.cjcd.2017.10.019)). *Can J Diabetes.* 2018 Oct 1;42(5):574.
110. Lee HW, Lee JS, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Evolution of liver fibrosis and steatosis markers in patients with type 2 diabetes after metformin treatment for 2 years. *J Diabetes Complications.* 2021 Jan 1;35(1):107747.
111. Jin Z, Yuan Y, Zheng C, Liu S, Weng H. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications.* 2023 Aug 1;37(8):108558.
112. Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Mikami S, Haruki U, Yoshikata K, et al. Antifibrotic effect and long-term outcome of SGLT2 inhibitors in patients with NAFLD complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Commun.* 2022 Nov 1;6(11):3073.
113. 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 Jun 17;12:635556.
114. Luo Y, Wang C, Zhang T, He X, Hao J, Shen A, et al. Factors Associated with Liver Fibrosis in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Gen Med*. 2023;16:293–302.
 115. Lin D, Qi Y, Huang C, Wu M, Wang C, Li F, et al. Associations of lipid parameters with insulin resistance and diabetes: A population-based study. *Clin Nutr*. 2018 Aug 1;37(4):1423–9.
 116. El Alami H, Haddou I, Benaadi G, Lkhider M, Wakrim L, Allali M, et al. Prevalence of dyslipidemia and the relationship between HbA1C and lipid profile in Moroccan patients with T2DM: a cross-sectional study. *Pan African Medical Journal*. 2022 Sep 1;43.
 117. Kawata N, Takahashi H, Iwane S, Inoue K, Kojima M, Kohno M, et al. FIB-4 index-based surveillance for advanced liver fibrosis in diabetes patients. *Diabetol Int*. 2020 Jan 1;12(1):118–25.
 118. Bertot LC, Jeffrey GP, de Boer B, MacQuillan G, Garas G, Chin J, et al. Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non-invasive fibrosis models in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2018 Oct 1;38(10):1793–802.
 119. Asero C, Giandalia A, Cacciola I, Morace C, Lorello G, Caspanello AR, et al. High Prevalence of Severe Hepatic Fibrosis in Type 2 Diabetic Outpatients Screened for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med*. 2023 Apr 1;12(8).
 120. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med*. 2007 Mar;7(1):24–9.
 121. Morieri ML, Targher G, Lapolla A, D'Ambrosio M, Tadiotto F, Rigato M, et al. Changes in markers of hepatic steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes during treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *A*

- multicenter retrospective longitudinal study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Nov 29;31(12):3474–83.
122. Al-Jameil Dr N, Khan FA, Arjumand S, Khan MF, Tabassum H. Associated liver enzymes with hyperlipidemic profile in type 2 diabetes patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(7):4345.
123. Saligram S, Williams EJ, Masding MG. Raised liver enzymes in newly diagnosed Type 2 diabetes are associated with weight and lipids, but not glycaemic control. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(6):1012.
124. He S, Wang S, Chen X, Jiang L, Peng Y, Li L, et al. Higher ratio of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol may predispose to diabetes mellitus: 15-year prospective study in a general population. *Metabolism*. 2012 Jan;61(1):30–6.
125. Ozder A. Lipid profile abnormalities seen in T2DM patients in primary healthcare in Turkey: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2014 Dec 6;13(1).

