

Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Diabetin Süresi ve Diabetin Kronik Komplikasyonları İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of The Relationship of Nonalcoholic Fatty Liver Disease to Duration of Diabetes and Chronic Complications of Diabetes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Tuğba KAHRAMAN DENİZHAN¹ , Ahmet KAYA² 

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları/Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye



²Özel Yücelen Hastanesi, Muğla, Türkiye

ORCID ID: Tuğba Kahraman Denizhan 0000-0001-7007-1160, Ahmet Kaya 0000-0002-2778-6045


Bu makaleye yapılacak atıf: Kahraman Denizhan T ve Kaya A. Tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının diabetin süresi ve diabetin kronik komplikasyonları ile ilişkisinin değerlendirilmesi. Med J West Black Sea. 2024;8(3):314-322.

GRAFİKSEL ÖZET

Tip 2 Diabetes mellitus hastalarında özellikle Hipertansiyon varlığında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır.



Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanılı hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) sıklığını ile hepatosteatoz gelişimi ile diyabet süresi, kronik komplikasyonlar, laboratuvar ve klinik parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir.



Batı Karadeniz Tıp Dergisi



Rutin kontrol zamanı gelen tip 2 diabetes mellitus hastasının verileri incelendi



Herahgi bir nedenle üst batin ultrasonografisi istenen hastalar dahil edildi.



Hepatosteatoz varlığı hastaların demografik, laboratuvar verileri ve diyabetin kronik komplikasyonları ile karşılaştırıldı

Tuğba Kahraman Denizhan, Ahmet Kaya

NAYKH olan hastalarda BKİ, APG, HbA1c, karaciğer enzimleri (transaminazlar ve GGT) ve trigliserid seviyeleri daha yüksektir. Ayrıca, T2DM'ye eşlik eden HT'de NAYKH için bir risk faktörüdür. Bu nedenle, T2DM hastalarında özellikle HT varlığında NAYKH gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Kahraman Denizhan T, Kaya A. Tip 2 diabetes mellitus tanılı... Med J West Black Sea. 2024;8(3)

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda, tip 2 diabetes mellitus tanılı hastaların nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığı; hepatosteatoz gelişimi ile diyabet süresi, kronik komplikasyonlar, laboratuvar ve klinik parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir.

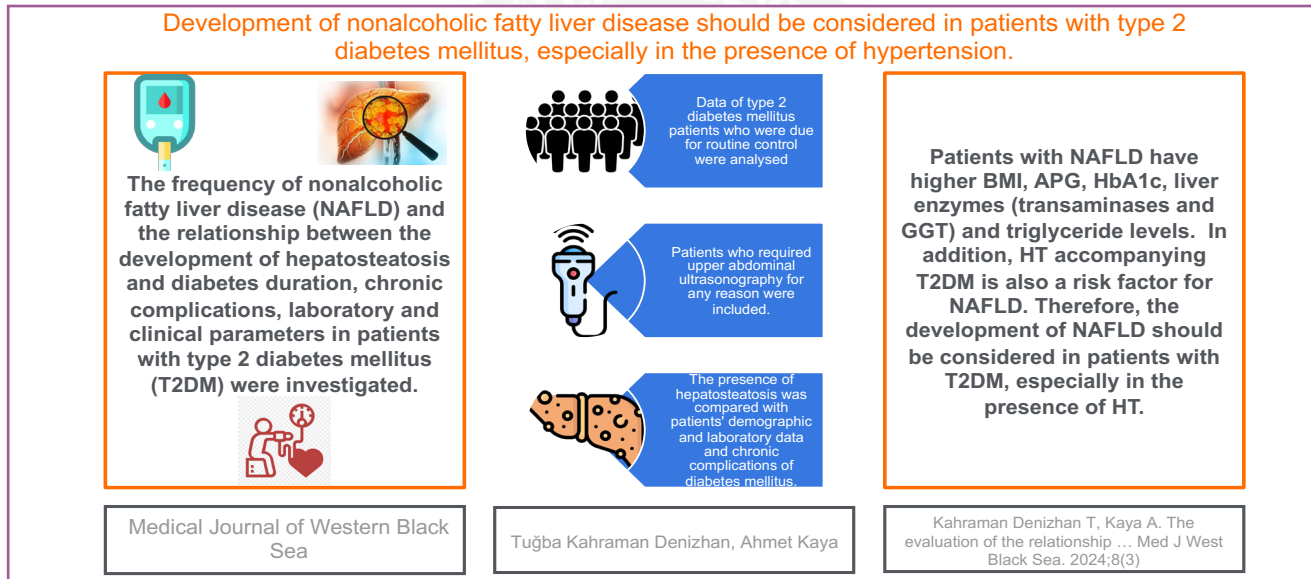
Gereç ve Yöntemler: Kasım 2017-Şubat 2018 arası tarihlerde, Tip 2 diabetes mellitus tanısı ile takipli herhangi nedenle üst abdomen ultrasonografisi istenen hastalar dahil edilmiş, alkol kullanımı, hepatit, malignite, gebelik ve belirli ilaç kullanımları dışlanmıştır. Hastaların klinik-demografik bilgileri, antropometrik ölçümleri ve diyabetin kronik komplikasyonları kaydedilmiştir.

Bulgular: Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 56,1±11,3 yıl olup %45,5'i erkek, %54,5'i kadındı. Hastaların %66,5'inde hepatosteatoz saptandı ve bu oran kadınlarda erkeklere göre daha yüksekti (%72,5 vs %59,3, p=0,05). Hepatosteatoz olan grupta beden kütle indeksi ve kilo değerleri daha yüksek bulunurken (sırasıyla p<0,001 ve p=0,002), bu grupta A1C, açlık plazma glukozu, aspartat aminotransferaz, gama glutamil transpeptidaz, alanin aminotransferaz ve trigliserid düzeyleri anlamlı derecede yüksekti. Diyabet süresi ve komplikasyon oranları açısından gruplar benzerdir. Hipertansiyon, hepatosteatoz için anlamlı bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (p=0,022).

Sonuç: Tip 2 diabetes mellitus hastalarında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı yüksektir ve hipertansiyon varlığı nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı açısından risk faktörüdür. Tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon tanısı olan hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimi açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Ultrasonografi, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, hepatosteatoz, tip 2 diabetes mellitus

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Aim: In our study, the frequency of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and the relationship between the development of hepatosteatosi and diabetes duration, chronic complications, laboratory and clinical parameters were investigated.

Material and Methods: Between November 2017 and February 2018, patients with type 2 diabetes mellitus who required upper abdominal ultrasonography for any reason were included. Alcohol use, hepatitis, malignancy, pregnancy and certain drug use were excluded. Clinical-demographic information, anthropometric measurements and chronic complications of diabetes were recorded.

Results: The mean age of the included patients was 56.1±11.3 years, 45.5% were male and 54.5% were female. Hepatosteatosi was found in 66.5% of the patients and this rate was higher in women than in men (72.5% vs 59.3%, p=0.05). While body mass index and weight values were higher in the group with hepatosteatosi (p<0.001 and p=0.002, respectively), A1C, fasting plasma glucose, aspartate aminotransferase, gamma glutamyl transpeptidase, alanine aminotransferase, and triglyceride levels were significantly higher in this group. The groups were similar in terms of diabetes duration and complication rates. Hypertension was found to be a significant risk factor for hepatosteatosi (p=0.022).

Conclusion: The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease is high in patients with type 2 diabetes mellitus and the presence of hypertension is a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. Patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension should be more cautious about the development of nonalcoholic fatty liver disease.

Keywords: Ultrasonography, nonalcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, hepatosteatosi.

GİRİŞ

Yağlı karaciğer hastalığı; basit yağlanma (NAFL), siroz, steatohepatit (NASH) ve hepatoselüler karsinom (HSK) olarak görülebilmektedir. Santral obezite, DM, dislipidemi ve metabolik sendrom nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişimi açısından en önemli risk faktörleridir (1).

Karaciğerde yağ artışı inflamasyon ile birlikte değil ise hepatosteatoz olarak isimlendirilirken, inflamasyon eşlik ediyor ise NASH olarak isimlendirilir (2). Tedavi edilmez ise NASH karaciğerde fibroz, siroz ve nihayetinde karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Dünya genelinde, NAYKH ile ilişkili karaciğer nakli gereksinimi olan hasta sayısı giderek artmaktadır (3,4). Hastalık sıklığı histolojik tanımlama yapan çalışmalarda %20-50 olarak izlenmiştir. Ultrasonografik (USG) çalışmalarda ise bu sıklık değerlendirilen popülasyona göre %17-46 arasında bildirilmiştir (3,5).

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ve NAYKH arasındaki ilişki insülin direnci, kompensatuar hiperinsülineminin neden olduğu bozulmuş lipid metabolizması, beta hücre disfonksiyonu ve hepatik trigliserid birikimi ile açıklanmaktadır (6). Diyabetik olmayan hastalarla kıyaslandığında, T2DM hastalarında yalnızca NAYKH gelişme riski değil, aynı zamanda siroz, fibrozis ve HSK gelişme riski de artmıştır (7). T2DM hastalarında görülen NAYKH hastalığının, bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetin vasküler komplikasyonlarının gelişme riskini artırdığı ortaya konulmuştur (8,9).

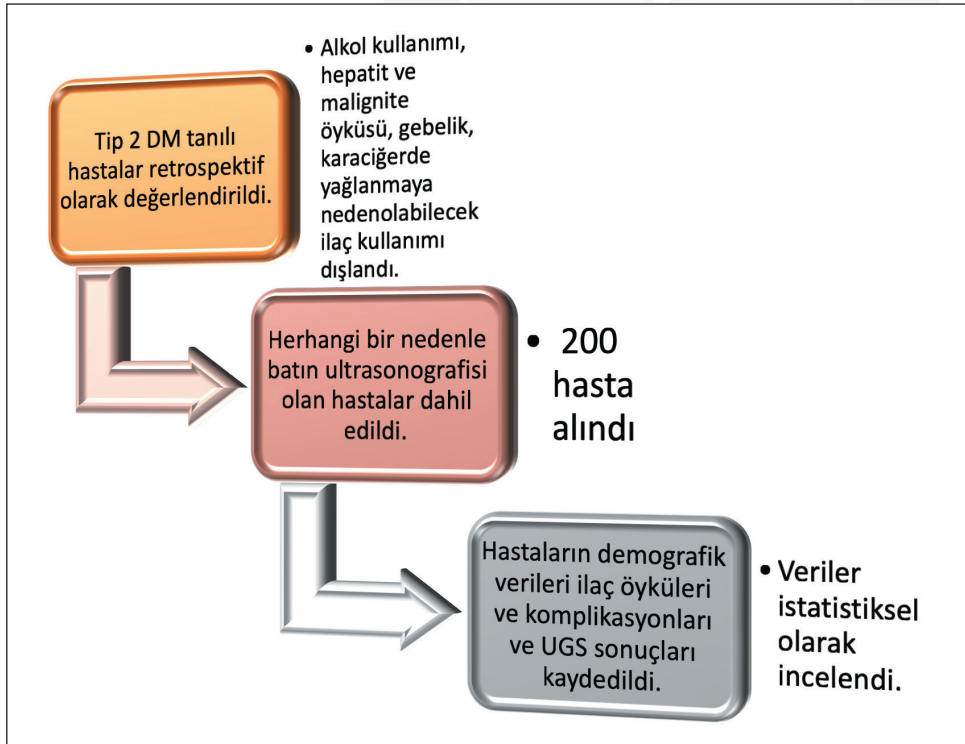
NAYKH varlığı ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Dai ve ark. nın gerçekleştirdiği metaanalizlerde, NAYKH ile retinopati arasında bir ilişki bulunmazken, makrovasküler komplikasyonlardan KAH ile anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (10). Retinopati ile ilişkili olarak Kore'de yapılan bir çalışmada negatif bir korelasyon bildirilirken, başka bir çalışmada bu ilişkinin pozitif yönde olduğu belirtilmiştir (8,11).

Bu çalışmamızda ile T2DM hastalarının NAYKH sıklığını; hepatosteatoz gelişen hasta gruplarında bu durumun laboratuvar parametreleri, T2DM'nin kronik komplikasyonları ve T2DM süresi gibi daha önce nispeten az çalışılmış klinik parametrelerle ve antropometrik ölçümler ile ilişkisinin analiz etmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, 17/11/2017 tarihli ve 2017/1084 sayılı onay ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan alınan izin sonrası başlatılmıştır.

Çalışmaya, Kasım 2017 - Şubat 2018 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerinde izlenmekte olan, 18 ve üzeri yaşta, T2DM tanılı toplam 200 hasta dahil edilmiştir (Şekil 1). Bu hastaların 109'u kadın, 91'i erkekti. Ultrasonografi ile yapılan değerlendirmede, 79 (%72,5) kadın hastada ve 54 (%59,3) erkek hastada hepatosteatoz tespit edilmiştir.



Şekil 1: Araştırma akış şeması.

Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında, 3 ila 6 ay arayla A1C, yılda bir kez lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinin (spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı, tam idrar tahlili) değerlendirilmesi önerilmektedir. Kontrol zamanı gelen ve çeşitli nedenlerle üst abdomen ultrasonografisi yapılan hastalar, randomize olarak seçilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların cinsiyet, yaş, T2DM süresi, sigara alışkanlıkları, komorbid hastalıkları ve T2DM komplikasyonları (nöropati, retinopati, böbrek hastalığı) yanı sıra klinik ve demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, boy) ile antropometrik ölçümleri (kilo, beden kütle indeksi ve bel çevresi) kaydedilmiştir. Ayrıca, aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve hipertansiyon (HT) tanısı, tıbbi anamnezlerden ve kullanmakta oldukları ilaçlar üzerinden değerlendirilmiştir.

Alkol kullanımı, malignite öyküsü, hepatit varlığı, gebelik, karaciğerde yağlanmaya nedeni sayılabilecek tamoksifen ve amiodaron gibi ilaç kullanım öyküsü ve yakın zamanda total parenteral nutrisyon alımı dışlama kriterlerinden sayılmıştır.

Kan basıncı ölçümleri, hasta 5 dakika ve üzeri dinlendikten sonra oturur pozisyonda sağ kol brakial arterden Erka markalı kol sfigomanometresi ile gerçekleştirilmiştir.

Diyabetik retinopati vasküler bir komplikasyon olup, diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkilidir. Diyabetik nöropati ise en yaygın görülen kronik komplikasyonlarından ve farklı sinir sistemi bölümlerini etkilemektedir. Sıklıkla alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyuşal polinöropati olarak izlenir (12). Çalışmada diyabetik retinopati gelişme durumu tıbbi anamneze göre belirlenmiştir. Göz hekimi tarafınca diyabetik retinopati tanısı alan hastalar retinopati grubuna dahil edilmiştir. Periferik nöropati varlığı nöropati için sorgulanmış, diyabetik böbrek hastalığı ise hastaların tıbbi anamnezi, mikroalbumin/kreatinin (spot idrar) oranı ve eGFRdeğeri [MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)] ile belirlenmiştir (13,14). Biyopside hepatosteatoz, hepatositlerde yağ birikimi, balonlaşma, inflamasyon ve ileri evrelerde fibrozis gibi histolojik bulgularla kendini gösterir. Hepatosteatozun tanısı, genellikle görüntüleme yöntemleri ile konur ve alkol tüketimi ile diğer karaciğer hastalıkları dışlanır. Tanı için biyopsi çoğunlukla gerekmez. Çalışmada hepatosteatoz tanısı için görüntüleme yöntemi olarak USG seçildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Versiyon 21.0 istatistik paket programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak sunulmuş, sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma biçiminde raporlanmıştır. Sayısal verilerin dağılım özellikleri Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi tercih edilmiştir. Sayısal verilerden normal dağılım gösterenler için bağımsız örneklem independent samples t testi ile normal dağılım göstermeyenler

ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Hepatosteatoz varlığı ile diyabet komplikasyonları gibi kategorik parametreler arasındaki ilişkiyi analiz etmek amacıyla multinominal lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerin tümünde $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak esas alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 200 hastanın 109'u kadın, 91'i erkekti. Hepatosteatoz sıklığı kadınlarda 79 hastada (%72,5), erkeklerde ise 54 hastada (%59,3) izlenmiştir. Hastaların yaş ortalamaları $56,1 \pm 11,3$ yıl (20-90 yaş aralığında) olarak hesaplanmıştır. Ortalama beden kütle indeksi (BKİ) değerine göre değerlendirildiğinde, cinsiyet farkı gözetmeksizin hastaların çoğunluğunun "aşırı kilolu" kategorisinde yer aldığı görülmüştür. Onbeş hasta (%7,5) morbid obez (BKİ > 40 kg/m²), 85 hasta (%42,5) obez (BKİ: 30-40 kg/m²) ve 27 hasta (%13,5) BKİ'ne göre normal sınırlarda (BKİ: 18-25 kg/m²) değerlendirilmiştir. Diğer klinik ve demografik bulgular Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastaların 63'ünde (%31,5) hipertansiyon (HT) ve 21'inde (%10,5) aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) tanısı bulunmaktadır. Hipertansif hastaların tamamının tansiyon ilacı kullandığı belirlenmiştir. Sigara kullanan 30 (%15) hasta tespit edilmiş olup, bunların 25'i (%83,4) erkek, 5'i (%16,6) kadındı.

Diyabetik böbrek hastalığı 26 hastada (%13), diyabetik retinopati 27 hastada (%13,5) ve diyabetik nöropati 39 hastada (%19,5) tespit edilmiştir. Komplikasyon süreleri, diyabetik böbrek hastalığında $2,2 \pm 1,6$ yıl, diyabetik retinopatide $3,3 \pm 3,1$ yıl ve diyabetik nöropatide $2,5 \pm 1,6$ yıl olarak hesaplanmıştır (Şekil 2).

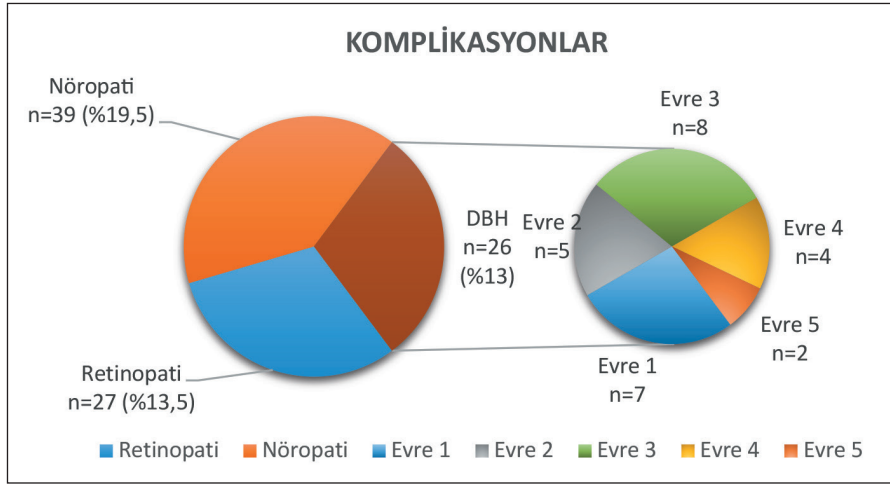
Hastaların tedavi durumları değerlendirildiğinde, hastaların %75,5'inin (151 kişi) metformin, %41'inin (82 kişi) insülin ve %3'ünün (6 kişi) glitazon kullandığı tespit edilmiştir.

Hastaların USG değerlendirilmelerine göre evre 1, evre 2 ve evre 3 hepatosteatoz oranları Tablo 2'de gösterilmektedir. Hepatosteatoz biyopsi evreleme temsili görselleri Şekil 3'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik bulguları

Parametreler	Sonuç (n=200)
Yaş (yıl \pm SS)	56,1 \pm 11,3
Cinsiyet (K/E), (%)	109/91, (54,5/45,5)
Diyabet süresi (yıl \pm SS)	8,8 \pm 6,8
Vücut ağırlığı (kg \pm SS)	81,9 \pm 13,5
BKİ (kg/m ² \pm SS)	30,7 \pm 5,5
Sistolik kan basıncı (mmHg \pm SS)	132,5 \pm 16,4
Diyastolik kan basıncı (mmHg \pm SS)	80,6 \pm 10,5

SS: Standart sapma

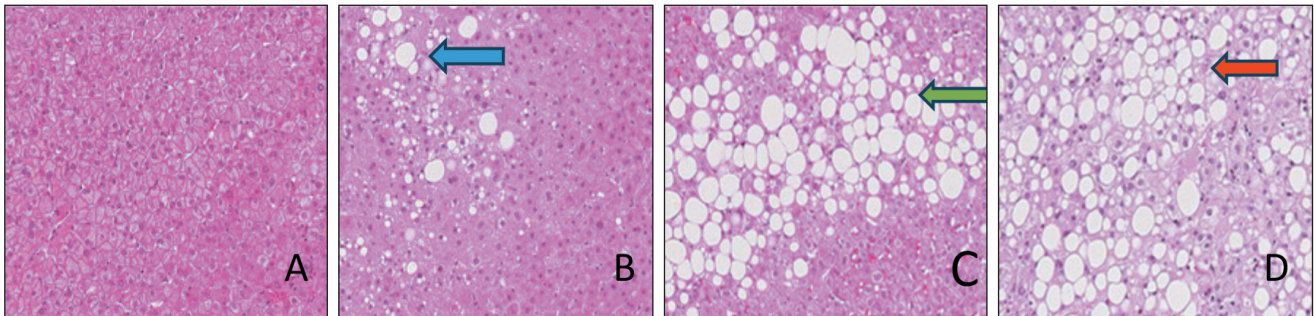


Şekil 2: Hastaların diyabet komplikasyon oranları.

Tablo 2. Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Cinsiyete Göre Analizi

Parametreler	Tüm hastalar	Kadın	Erkek	p
Yaş (yıl± SS)	56,1±11,3	57±10,3	54,9±12,4	0,202
BKİ (kg/m ² ± SS)	30,7±5,5	32,3±5,7	28,9±4,6	<0,001*
Vücut ağırlığı (kg± SS)	81,9±13,5	80,9±13,7	83,2±13,1	0,223
Bel çevresi (cm± SS)	102,8±15,9	105±16,8	99,3±15	0,013*
Diyabet süresi (yıl± SS)	8,8±6,8	9,7±6,9	7,8±6,6	0,047**
Açlık plazma glukozu (mg/dL± SS)	181±80,5	181,3±77,1	180,6±85,1	0,950
A1C (%) Ort± SS	8,6	8,5±2	8,6±2,2	0,702
Total Kolesterol (mg/dL± SS)	199±71,8	207,7±37,3	189±44,9	0,002*
LDL kolesterol (mg/dL± SS)	125,6±127,9	122,6±33,3	129,1±9,5	0,744
HDL kolesterol (mg/dL± SS)	50,2±38,4	49,9±19,7	50,5±5,5	0,908
Trigliserid (mg/dL± SS)	178,1±113,4	182,6±131	172,7±88,3	0,528
ALT (IU/mL± SS)	25,8±20,2	23,7±16,2	28,4±24	0,110
AST (IU/mL± SS)	21,4±12,3	21,2±11,6	21,7±13,2	0,788
GGT (IU/mL± SS)	42,5±75,5	31,9±23,7	55,3±11,3	0,045**

**Mann-Whitney U testi *independent samples t testi



Şekil 3: Farklı evrelerde (0-3) hepatosteatoz olan hastalardan hematoksilen-eozin boyaması ile temsili görüntüler

A) Evre-0 hepatosteatoz: Normal hepatosit hücresi, **B)** Evre-1 hepatosteatoz, mavi ok hepatosit balonlaşmasını (trigliseridden zengin lipid damlacıkları) göstermekte, **C)** Evre-2 hepatosteatoz, yeşil ok belirgin hepatosit balonlaşması ağırlıklı olarak zon 3 de etkilenme mevcut, **D)** Evre-3 hepatosteatoz, kırmızı ok ağırlıklı olarak zon 3 de yoğunluğu artmış hepatosit balonlaşması ve belirgin düzensizlik mevcut.

Tablo 3. Hepatosteatoz varlığına göre demografik bulguların, laboratuvar bulgularının ve diyabet komplikasyonlarının karşılaştırılması

Parametreler	Hepatosteatoz Var	Hepatosteatoz Yok	p
Yaş (yıl ± SS)	55,8±9,5	56,6±14,2	0,640
Cinsiyet (K/E)	79/54	30/37	0,050*
Diyabet süresi (yıl± SS)	8,8±7,1	8,9±6,2	0,970
Vücut ağırlığı (kg± SS)	84,1±13,2	77,7±13,1	0,002*
BKİ (kg/m ² ± SS)	31,8±5,5	28,7±4,8	<0,001*
Bel çevresi (cm± SS)	103,4±16,8	100,4±14,9	0,197
Sistolik kan basıncı (mmHg± SS)	133,9±17,5	129,7±13,7	0,060
Diyastolik kan basıncı (mmHg± SS)	81,5±10,5	78,8±10,1	0,167
A1C (%) Ort± Ss	8,8±2,1	8±1,9	0,011*
Total Kolesterol (mg/dL± SS)	202,5±40	192,6±44,9	0,128
LDL kolesterol (mg/dL± SS)	130,9±154,2	115±39,9	0,268
HDL kolesterol (mg/dL± SS)	49,5±44,5	51,4±21,3	0,688
Trigliserid (mg/dL± SS)	198,7±126,8	137,1±63,7	<0,001**
ALT (IU/mL± SS)	29,8±22,6	18±10,6	<0,001*
AST (IU/mL± SS)	22,7±12,8	19±11	0,046*
GGT (IU/mL± SS)	47,9±89,1	31,9±33,8	<0,001**
Retinopati n (%*)	18 (3,5)	9 (13,4)	0,984
Retinopati süresi (yıl± SS)	2,9±2,4	4,1±4,3	0,479
Böbrek hastalığı n (%*)	14 (10,5)	12 (17,9)	0,143
Böbrek hastalığı süresi (yıl± SS)	2,6±1,8	1,7±1,2	0,190
Nöropati(n=%*)	25 (18,8)	14 (20,9)	0,724
Nöropati süresi (yıl± SS)	2,5±1,7	2,4±1,3	0,914
Hipertansiyon n (%)	48 (6,1)	15 (22,4)	0,049***
ASKH (n=)	13 / %9,8	8 / %11,9	0637

±Hepatosteatozu olan ve olmayan grup içerisindeki yüzdesi

*independent samples t testi, **Mann-Whitney U testi, ***Multilominal lojistik regresyon analizi

Ultrasonografiye göre hastaların, 133'ünde (%66,5) hepatosteatoz tespit edilmiştir. Bu hastalardan 52'si (%26) evre 1, 58'i (%29) evre 2 ve 23'ü (%11,5) evre 3 hepatosteatoz olarak sınıflandırılmıştır.

Kadın hastaların diyabet süresi, erkek hastalara göre anlamlı ölçüde daha uzun idi (p=0,047). Serum kolesterol düzeyinin kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu, buna karşın serum GGT düzeyinin erkek cinsiyette daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,002 ve p=0,045).

Kadın hastalarda hepatosteatoz oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,05). Hepatosteatoz varlığına göre diğer klinik ve demografik bulgular Tablo 3'te sunulmuştur. Gruplar arasında kilo ortalamaları ve BKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (sırasıyla p<0,001 ve p=0,002; Tablo 3).

Hepatosteatoz bulunan grupta APG ortalamaları 190,2±82,4 mg/dL, hepatosteatoz bulunmayan grupta ise 162,8±74,3 mg/dL olarak hesaplanmıştır (p=0,007). Hemoglobin A1c (HbA1c) ortalamaları, hepatosteatozu olan grupta %8,8±2,1, hepatosteatoz olmayan grupta ise %8±1,9 olarak tespit edilmiştir (p=0,011). Hepatosteatoz bulunan grupta serum trigliserid düzeyi ortalama 198,7±126,8 mg/dL, hepatosteatoz bulunmayan grupta ise 137,1±63,7 mg/dL olarak hesaplanmıştır (p<0,001). Serum AST düzeyleri, hepatosteatoz olan grupta 22,7±12,8 IU/mL, hepatosteatoz olmayan grupta 19±11 IU/mL olarak bulunmuştur (p=0,046). Serum ALT düzeyleri ise hepatosteatozu olan grupta 29,8±22,6 IU/mL, diğer grupta 18±10,6 IU/mL olarak ölçülmüştür (p<0,001).

Hepatosteatoz bulunan grupta serum GGT düzeyleri 47,9±89,1 IU/mL, hepatosteatoz olmayan grupta ise 31,9±33,8 IU/mL olarak hesaplanmıştır (p<0,001). Bu parametrelerin her biri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 3).

Diyabetik böbrek hastalığı, retinopati ve nöropati varlığı açısından hepatosteatoz bulunan ve bulunmayan hastalar kıyaslandığında, gruplar arasındaki istatistiksel fark anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,143$, $p=0,984$ ve $p=0,724$). Komplikasyon bulunan hastalarda komplikasyonların süreleri, hepatosteatoz olan ve olmayan gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Gruplar sigara kullanımı ve ASKH varlığı açısından karşılaştırıldığında, yine anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,983$ ve $p=0,637$). Altmış üç hipertansif hastanın 48'i (%76,2) hepatosteatoz olan, 15'i (%23,8) ise hepatosteatoz bulunmayan grupta yer almıştır. Hepatosteatoz bulunan grupta hipertansiyon oranı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,049$; Tablo 3).

Cinsiyet, HT, diyabetik komplikasyonlar, sigara kullanımı ve ASKH gibi kategorik parametrelerle hepatosteatoz varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren multinominal lojistik regresyon analizi, yalnızca hipertansiyon için hepatosteatoz gelişim riski istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir ($p=0,022$; Tablo 4).

TARTIŞMA

Bu araştırmada, T2DM hastalarında NAYKH prevalansını değerlendirmeyi ve hepatosteatoz görülen bireylerde, bu durumun laboratuvar parametreleri, hastalık süresi, T2DM'ye bağlı kronik komplikasyonlar ve antropometrik ölçümlerle ilişkisini analiz etmeyi hedefledik. Çalışmada, katılımcıların üçte ikisine hepatosteatoz tanısı konulmuş olup, bu durumun kadınlarda daha sık olduğu belirlenmiştir. Hepatosteatozlu hastalarda BKİ ve vücut ağırlığı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, bu grupta A1C, APG, ALT, GGT, AST ve trigliserid düzeylerinin laboratuvar analizlerinde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Regresyon analizi sonuçları, hipertansiyonun hepatosteatoz gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıktığını göstermiştir.

Hepatosteatozun değerlendirilmesinde USG en yaygın kullanılan ve en önemli tanı yöntemidir (15). Bir metaana-

liz çalışmasında, karaciğer biyopsisinin altın standart tetkik olarak kabul edildiği ve toplamda 4720 hastayı içeren 49 çalışma incelenmiştir. Bu analize göre, USG spesifitesi %94, sensitivitesi ise %85 olarak rapor edilmiştir (16). Çalışmamızda, USG kullanılarak yapılan değerlendirmede, hastalarımızın %66.5'inde hepatosteatoz saptanmıştır. Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında NAYKH prevalansını değerlendiren literatür çalışmaları, bu oranların %45 ile %80 arasında değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (10). Çalışmamızın bulguları literatür ile uyumludur. Bu konuda yapılmış olan 24 çalışmayı ve 35.599 T2DM hastasını içeren bir metaanalizde, NAYKH sıklığı %59 olarak rapor edilmiştir. Tip 2 Diabetes Mellitus ve NAYKH'nin benzer metabolik risk faktörlerine sahip olması, bu yüksek prevalansın temel nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Aynı metaanalizin alt grup analizlerinde, NAYKH gelişiminde obezite, HT, erkek cinsiyet, KAH, dislipidemi ve kronik böbrek hastalığı varlığı öngördürücü faktörler olarak belirlenmiştir (10). Diğer çalışmalarda ise hipertrigliseridemi varlığı ve yüksek BKİ, T2DM hastalarında NAYKH gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir (7, 17). NAYKH'nin metabolik sendromun karaciğerle ilişkili bir bulgusu olduğu yönündeki görüş, bu ortak risk faktörleriyle desteklenmektedir (18). Çalışmamız, hipertansiyonun NAYKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. NAYKH tanısı olan hastalarda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı değerleri daha yüksek ölçülmekle birlikte, bu fark istatistiksel anlam taşımamıştır. Bu bulgu, hastaların düzenli olarak sürdürülen hipertansiyon tedavileri sayesinde kan basıncı değerlerinin normal aralıklarda kalmasıyla açıklanabilir (19).

Çalışma grubumuzda, literatürle uyumlu olarak, vücut ağırlığı ve BKİ ortalamalarının, NAYKH bulunan grupta daha yüksek olduğunu tespit ettik. Dai ve ark.nın metaanalizinde, NAYKH'ye sahip T2DM hastalarında obezite oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Buna paralel olarak, Leite ve ark.nın 180 T2DM hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, obezite hepatosteatoz için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve bu durum, 7.1'lik bir odds oranıyla (OR) desteklenmiştir (7). Bununla birlikte Canitez ve ark.nın yaptığı çalışmada metabolik sendromu olmayan hastalarda da NAYKH sıklığının arttığını BKİ, hemoglobin yüksekliği ve diastolik kan basıncının bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (20).

Araştırmamızda, yetersiz glisemik kontrol ile ilişkilendirilen A1C, APG ve trigliserid seviyelerinin NAYKH grubunda belirgin şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, literatürdeki diğer çalışmalarla tutarlılık göstermektedir (21). Benzer bir çalışmada 2839 T2DM ve NAYKH bulunan bireyde A1C seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (8). Kim ve ark.nın araştırması, NAYKH ile komplike T2DM hastalarında serum trigliserid düzeylerinin anlamlı bir artış gösterdiğini ortaya koymuştur (11). Zhang ve ark.nın 300 T2DM hastası üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada ise

Tablo 4. Multinominal lojistik regresyon analizi

Parametreler	p	B	%95 CI
Cinsiyet	0,076	0,558	0,293-1,064
D. Retinopati	0,692	1,224	0,450-3,330
D. Böbrek hastalığı	0,064	0,403	0,154-1,054
D. Nöropati	0,674	0,834	0,358-1,945
HT	0,022	2,485	1,140-5,417
ASKH	0,455	0,666	0,229-1,935
Sigara	0,446	1,415	0,579-3,456

Tablodakiler dışında diğer çoklu doğrusal bağıntı parametreleri test edilememiştir.

NAYKH grubunda serum trigliserid ve APG seviyelerinin NAYKH bulunmayan gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (22). NAYKH ve T2DM arasındaki yakın ilişki, her iki hastalığın patogenezinde insülin direnci gibi ortak mekanizmaların rol oynamasıyla açıklanabilmektedir. T2DM hastalarında NAYKH gelişiminin, HSK ve siroz gibi ciddi komplikasyonlara yol açabileceği dikkate alındığında, NAYKH tespit edilen bireylerde, glisemik kontrolün daha etkin bir şekilde sağlanması önerilmektedir (23).

Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında, transaminaz seviyelerinden bağımsız olarak yüksek NAYKH prevalansı ve muhtemel klinik sonuçları göz önüne alınarak, NAYKH varlığının araştırılması önerilmektedir (24, 25). Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarındaki NAYKH prevalansının ve ilişkili olduğu faktörleri değerlendiren literatür çalışmalarında serum transaminaz seviyelerinin NAYKH bulunan grupta daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7, 22). Benzer şekilde, çalışmamızda da, NAYKH bulunan hasta gruplarında serum AST ve ALT düzeyleri yüksek izlenmiştir.

Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında NAYKH'nin histopatolojik evreleri ile ilişkilerini değerlendiren biyopsi çalışmaları oldukça sınırlıdır. Ultrasonografi ile NAYKH tanısı konulan 98 hastanın histopatolojik incelemesinde, %78'inde NASH ile uyumlu bulguların mevcut olduğu görülmüştür. Çalışmada, yüksek ALT düzeylerinin, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol düzeylerinin NASH ile anlamlı bir ilişki gösterdiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, hastaların %34-60'ında orta ve ileri derecede fibrozis saptanmış, bu durumun ileri yaş, yüksek GGT seviyeleri ve erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda, USG ile NAYKH izlenen T2DM hastalarına karaciğer biyopsisi yapılması önerilmiştir (7). Öte yandan, transaminaz düzeyleri ile karaciğer biyopsisi bulguları arasında anlamlı ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (26). Çalışmamızda, hem GGT hem de transaminaz düzeylerinin NAYKH bulunan grupta daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ancak, bu parametrelerin yükseldiği hastalarda karaciğer biyopsisi önermeyi destekleyecek yeterli kanıt henüz mevcut değildir (27, 28). T2DM hastalarında NAYKH'nin, T2DM olmayan bireylere göre daha ciddi karaciğer komplikasyonlarına yol açtığı ve NAYKH'nin diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkilendirildiği göz önüne alındığında, bu hasta grubunun daha yakından takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklarda bulunmaktaydı. Hepatoz gelişmesinde önemli olan beslenme ve egzersiz gibi durumlar değerlendirilememiştir. Hastaların komplikasyonları tıbbi anamnezi ve kullandığı ilaçlara göre değerlendirildiğinden subklinik komplikasyonlar dahil edilememiştir. Ayrıca hastaların ultrasonografi randevuları farklı zamanlarda gerçekleştiği için ultrasonografiyi yapan klinisyen de

mekte olup klinisyen bağımlı göreceli değişiklikler gözardı edilmek durumunda kalmıştır. Çalışmaya katılan hasta sayısı kısıtlı olmakla birlikte ilerde daha geniş hasta sayısı ile çalışmaların genişletilmesi daha anlamlı olacaktır.

Sonuç olarak, Çalışmamızda, T2DM hastalarında NAYKH sık görülmüştür. NAYKH olan hastalarda BKİ, APG, HbA1c, karaciğer enzimleri (transaminazlar ve GGT) ve trigliserid seviyeleri daha yüksektir. Bu değerlerin kontrol altına alınması, hem T2DM hem de NAYKH'nin seyrini iyileştirebilir. Ayrıca, T2DM'ye eşlik eden HT'de NAYKH için bir risk faktörüdür. Bu nedenle, T2DM hastalarında özellikle HT varlığında NAYKH gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Teşekkür

Bulunmamaktadır.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Ahmet Kaya, Tuğba Kahraman Denizhan**, Tasarım: **Ahmet Kaya, Tuğba Kahraman Denizhan**, Veri Toplama: **Tuğba Kahraman Denizhan**, Analiz veya yorumlama: **Tuğba Kahraman Denizhan**, Literatür taraması: **Tuğba Kahraman Denizhan**, Yazım: **Tuğba Kahraman Denizhan**, Onay: **Ahmet Kaya, Tuğba Kahraman Denizhan**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek

Herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17/11/2017 tarih ve 2017/1084 no'lu etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayına uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(3):274-85.
2. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
3. NASH Çalıştay Sonuç Raporu 2018. Kaya PDA, editor. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı; 2018.
4. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2011;9(6):524-30. e1.

5. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, Lisanti CJ, Schwobe RB, Cebe KM, Paradis V, Bedossa P, Aldridge Whitehead JM, Labourdette A, Miette V, Neubauer S, Fournier C, Paredes AH, Alkhoury N. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. *Journal of hepatology*. 2021;75(2):284-91.
6. Forlani G, Giorda C, Manti R, Mazzella N, De Cosmo S, Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Ceriello A, Guida P; AMD-Anals Study Group. The Burden of NAFLD and Its Characteristics in a Nationwide Population with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2931985.
7. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver international*. 2009;29(1):113-9.
8. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2007;30(8):2119-21.
9. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021;184(10):2537-64.
10. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, Lai Z. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(39):e8179.
11. Kim BY, Jung CH, Mok JO, Kang SK, Kim CH. Prevalences of diabetic retinopathy and nephropathy are lower in Korean type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of diabetes investigation*. 2014;5(2):170-5.
12. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2024, <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf>, erişim tarihi 26.06.2024
13. Mendler MH, Kanel G, Govindarajan S. Proposal for a histological scoring and grading system for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2005 Apr;25(2):294-304.
14. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005 Sep;51(9):1577-86.
15. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *Journal of hepatology*. 2009;51(3):433-45.
16. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guller E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
17. Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, Portillo Romero J, Schmidt S, Chang KL, Samraj G, Malaty J, Huber K, Bedossa P, Kalavalapalli S, Marte J, Barb D, Poulton D, Fanous N, Cusi K. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care*. 2021;44(2):399-406.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
19. Baratta F, Pastori D, Angelico F, Balla A, Paganini AM, Cocollo N, Ferro D, Violi F, Sanyal AJ, Del Ben M. Nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis associated with increased risk of cardiovascular events in a prospective study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(10):2324-31. e4.
20. Canitez VB, Güney İ, Erkuş E. Metabolik Sendromlu Olmayan Hastalarda Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 5.2 (2021): 143-149
21. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfofenhauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, Abdelmalek MF, Harrison SA, Loomba R, Mantzoros CS, Bugianesi E, Eckel RH, Kaplan LM, El-Serag HB, Cusi K. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2021 Nov;161(5):1657-1669.
22. Zhang Z, Wang J, Wang H. Correlation of blood glucose, serum chemerin and insulin resistance with NAFLD in patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;15(3):2936-40.
23. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, Kashyap S, Mechanick JI, Mouzaki M, Nadolsky K, Rinella ME, Vos MB, Younossi Z. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocrine Practice*. 2022;28(5):528-62.
24. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximus M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, Subbarayan S, Webb A, Hecht J, Cusi K. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2015;100(6):2231-8.
25. A Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, Albaugh VL, Shariff FU, Rodriguez NA, Jin J, Brethauer SA, Dasarathy S, Alkhoury N, Schauer PR, McCullough AJ, Nissen SE. Association of bariatric surgery with major adverse liver and cardiovascular outcomes in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *Jama*. 2021;326(20):2031-42.
26. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, Patel N, Madan A, Amarapurkar A, Hafeezunnisa. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004;19(8):854-8.
27. Younossi ZM, Henry L. Fatty liver through the ages: nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrine Practice*. 2022;28(2):204-13.
28. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375-82.