

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ
DİYABETİN SÜRESİ VE DİYABETİN KRONİK
KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. TUĞBA KAHRAMAN DENİZHAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018



**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ
DİYABETİN SÜRESİ VE DİYABETİN KRONİK
KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. TUĞBA KAHRAMAN DENİZHAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. AHMET KAYA

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a,

Tez çalışmam sırasında kıymetli zamanını bana ayıran, yol gösteren, gerek klinik deneyimlerimde gerekse tez alanında kılavuzluk eden sayın hocam

Prof. Dr. Ahmet KAYA'ya

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma

Bu günlere gelmemde maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama ve kız kardeşlerime,

Hayat arkadaşım sevgili eşim Mustafa DENİZHAN'a

Hayatımı güzelleştiren ve anlam katan kızlarım BERRA ve BEREN'e

En içten teşekkür ve saygılarımı sunarım

ÖZET

Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Diyabetin Süresi ve Diyabetin Kronik Komplikasyonlarıyla İlişkisinin Değerlendirilmesi, Dr. Tuğba Kahraman Denizhan, Uzmanlık Tezi, Konya, 2018

Amaç: Çalışmamızda T2DM tanısı alan hastalarda NAYKH sıklığını göstermeyi ve hepatosteatoz gelişmiş hastalarda bu durumun diyabet süresi, T2DM'nin kronik komplikasyonları, laboratuvar ve klinik parametreleriyle arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği ve Poliklinikleri ile İç Hastalıkları Poliklinikleri'nde, Kasım 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında, 18 yaş ve üzeri, T2DM tanısı ile takip edilen herhangi bir nedenle batin ultrasonografisi istenen 200 hasta dahil edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 56.1 ± 11.3 (20-90) olarak hesaplandı. Hastaların 109'u (%54.5) kadın, 91'i (%45.5) erkekti. Ortalama diyabet süresi 8.8 ± 6.8 yıldır. 133 (%66.5) hastada (79 kadın, 54 erkek) hepatosteatoz tespit edildi. Kadın hastalarda hepatosteatoz oranı daha yüksekti (%72.5 vs %59.3, $p=0.05$). Hepatosteatozu olan grubun BKİ ortalaması 31.8 ± 5.5 kg/m^2 , diğer grubun 28.7 ± 4.8 kg/m^2 olarak hesaplandı, hepatosteatozu olan grubun kilo ortalaması 84.1 ± 13.2 kg, diğer grubun ise 77.7 ± 13.1 kg bulundu (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p = 0.002$). Hepatosteatoz olan grupta serum APG, A1C, AST, ALT, GGT ve trigliserid ortalamaları daha yüksek bulundu. Diyabet süreleri, diyabet komplikasyon oranları ve süreleri açısından gruplar benzerdi. Multinomial lojistik regresyon analizinde HT varlığı hepatosteatoz için risk faktörü olarak bulundu ($p=0.022$).

Sonuç: T2DM hastalarında NAYKH prevalansı yüksektir ve HT varlığı NAYKH açısından risk faktörüdür. Hem T2DM hem de HT tanısı olan hastaların NAYKH gelişimi açısından daha yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosteatoz, Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Ultrasonografi

ABSTRACT

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, Dr. Tuğba Kahraman Denizhan, Specialty Thesis, Konya, 2018

Aim:In our study, we aimed to show the prevalence of NAFLD in patients with T2DM and to investigate the relationship between NAFLD and the duration of diabetes, laboratory and clinical parameters and chronic complications of T2DM.

Methods:A total of 200 T2DM patients above 18 years old were included in the study who underwent abdominal ultrasonography for any reason in Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases and Outpatient Clinic of Endocrinology and Metabolism Diseases and Internal Medicine between November 2017 and February 2018.

Results:The mean age of the patients was 56.1 ± 11.3 (20-90). One hundred and nine (54.5%) of the patients were female and 91 (45.5%) of them were male. Mean duration of diabetes was 8.8 ± 6.8 years. Hepatosteatosi was detected in 133 (66.5%) patients (79 females, 54 males). The frequency of hepatosteatosi was higher in female patients (72.5% vs. 59.3%, $p=0.05$). The mean BMI of the group with hepatosteatosi was 31.8 ± 5.5 kg/m² and the other group was 28.7 ± 4.8 kg/m², the mean body weight of the group with hepatosteatosi was 84.1 ± 13.2 kg and the other group was 77.7 ± 13.1 kg ($p < 0.001$ and $p = 0.002$, respectively). The mean serum levels of FPG, A1C, AST, ALT, GGT and triglyceride were higher in the group with hepatosteatosi. The groups were similar in terms of duration of diabetes, diabetes complication rates and duration of complications. In multinomial logistic regression analysis, HT was found to be a risk factor for hepatosteatosi ($p = 0.022$).

Conclusion:The prevalence of NAFLD is high in patients with T2DM and HT is a risk factor for NAFLD. Patients with both T2DM and HT are needed to be followed up more closely for the development of NAFLD.

Keywords:Hepatosteatosi, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, Ultrasonography

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLOLAR.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Tanımı ve Kliniği	3
2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi	3
2.3. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları.....	5
2.4. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tanımı ve Epidemiyolojisi	6
2.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Patofizyolojisi	7
2.6. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Klinik ve Laboratuvar Bulguları	10
2.7. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tanısı.....	10
2.8. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Radyolojik Değerlendirmesi ve Biyopsi.....	11
2.9. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı.....	15
3.2. Dışlama kriterleri.....	15
3.3. Antropometrik ve klinik ölçümler.....	15
3.4. Diyabet komplikasyonların değerlendirilmesi	16
3.5. İstatistiksel değerlendirme	16
3.6. Etik kurul onayı	16
4. BULGULAR	17
4.1. Tüm hastaların klinik ve demografik bulguları.....	17

4.2. Tüm hastaların laboratuvar bulguları.....	19
4.3. Hastaların hepatosteatoz varlığına göre klinik ve demografik bulgularının karşılaştırılması.....	20
4.4. Hastaların hepatosteatoz varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	21
4.5. Multi-nominal lojistik regresyon analizi.....	22
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇLAR.....	28
7. REFERANSLAR	29



TABLolar

	Sayfa
Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik bulguları.....	16
Tablo 4.2. Hastaların diyabet komplikasyon oranları ve süreleri.....	17
Tablo 4.3. Hastaların ultrason değerlendirilmelerinde hepatosteatoz bulguları.....	18
Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar bulguları.....	18
Tablo 4.5. Cinsiyete göre klinik ve laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması.....	18
Tablo 4.6. Hepatosteatoz varlığına göre klinik ve demografik bulgularının karşılaştırılması.....	19
Tablo 4.7. Hepatosteatoz varlığına göre diyabet komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.8. Hepatosteatoz varlığına göre hipertansiyon, ASKH ve sigara kullanım durumlarının karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.9. Hastaların hepatosteatoz varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	21
Tablo 5.0. Multinomial lojistik regresyon analizi.....	22

KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensinkonverting enzim
ALT	: Alanin aminotrasferaz
ARB	: Anjiyotensin II reseptör blokörü
ASKH	: Aterosklerotik kalp hastalığı
AST	: aspartat aminotransferaz
BKİ	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
GLUT-2	: Glukoz transporter-2
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IL-6	: İnterlökin-6
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MDRD	: Böbrek hastalıklarında diyet modifikasyonu (Modification of Diet in RenalDisease)
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
MRS	: Magnetik rezonans spektroskopi
NASH	: Nonalkolik steatohepatit
NAYKH	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması (NationalHealthandNutritionExaminationSurvey)
PAI-1	: Plazminojenaktivatör inhibitör-1
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktör-alfa
T2DM	: Tip 2 diyabet mellitus
USG	: Ultrasonografi
VLDL	: Çokdüşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tip 2 diyabet mellitus (T2DM) hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonunda bozulma ile karakterize yaygın bir metabolik hastalıktır. Prevalansı ülkemizde ve dünya genelinde artmaktadır. Neredeyse hastaların tamamını etkileyen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişir. Obezite ve T2DM, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile seyreden bir klinik durum ile yakından ilişkilidir(Chitturi 2002, Marchesini 2003). Karaciğerde yağ artışına inflamasyon eşlik etmiyor ise bu durum hepatosteatoz olarak adlandırılırken, inflamasyon da mevcut ise nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak adlandırılır(Matteoni 1999). NASH tedavi edilmez ise karaciğer fibrozu, sirozu ve nihayetinde karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Öyle ki, NASH kriptojenik siroz olgularının önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir (Caldwell 1999). Tüm dünyada NAYKH 'na bağlı karaciğer transplantasyonu gerektiren hasta sıklığı giderek artmaktadır (Kaya ,2018)

Hepatosteatoz, karaciğerde fazla miktarda trigliserid birikmesi sonucu gelişir. Bu birikme; karaciğere fazla miktarda serbest yağ asidi girmesi, çokdüşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) yapımında veya sentezinde azalma neticesinde karaciğerden serbest yağ asidi çıkışında azalma veya serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunun bozulması sonucu ortaya çıkar(Donnelly 2005).

İnsülin direnci hem T2DM hem de hepatosteatoz gelişiminde ana patolojik mekanizmadır (Sanyal 2001). İnsülin direnci,lipid metabolizmasında artmış periferiklipoliz, artmış trigliserid sentezi ve karaciğer tarafından artmış yağ asidi alımı (uptake) gibi önemli değişikliklere neden olur. Bu durumların her biri hepatoselülertrigliserid birikimine neden olur (Ferrannini 1983).

Hepatosteatozun spesifik bir klinik bulgusu yoktur. Bazı hastalarda karın sağ üst kadranda bir ağrı ve dolgunluk hissi bulunabilir. Genellikle hepatomegali dışında bir muayene bulgusu saptanamaz (Amarapurkar 2007). Alanin aminotrasferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinin hafif veya orta derecede artışı tabloya eşlik edebilir. Normal ALT ve AST düzeylerihepatosteatozu dışlamaz (Fracanzani 2008,NASH çalışmayı 2018). Ancak yüksek transaminaz değerlerinin hastaların ne kadarında olduğu tam olarak bilinmemektedir. Çünkü çoğu hastaya transaminaz yüksekliğinin sebebi araştırılır iken hepatosteatoz tanısı konur. Bu artışlar genellikle laboratuvar üst sınırının 2-5

katı aralığındadır (McCullough 2004). Ayrıca, bu artışa ek olarak AST/ALT oranının 1'den küçük olması da steatozu düşündürür ki bu oran alkolik yağlı karaciğer hastalığında tipik olarak 2'den büyüktür (Torruellas 2014). Bu hastalarda alkalenfosfotaz düzeyinde de artış görülebilir iken, albumin ve bilirubin gibi karaciğer ile ilgili diğer parametreler genellikle normaldir.

Hepatosteatoz değerlendirmesinde ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi noninvaziv ve karaciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemler uygulanabilir. Bunlardan MRG ve BT pahalı olduklarından ve karaciğer biyopsisi de invaziv ve komplikasyonlu olduğundan, USG en önemli ve en yaygın kullanılan tanı metodudur (Schwenzer 2009). Ultrasonografik incelemede yağlanmanın bulgusu, karaciğer ekojenitesindeki artıştır.

Ayırıcı tanıda alkol kullanımı, hepatit öyküsü, uzun süreli açlık, kullanılan ilaçlar ve gebelik dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır.

Çalışmamızda T2DM tanısı alan hastalarda NAYKH sıklığını göstermeyi ve hepatosteatoz gelişmiş hastalarda bu durumun glisemik kontrol, lipid profili, karaciğer hasar testlerindeki değişiklikler gibi laboratuvar parametreleri; T2DM süresi, T2DM kronik komplikasyonları gibi klinik parametreler ve kilo, beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi gibi antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Tanımı ve Kliniği

Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalığında, insülin sekresyonunda göreceli bozulmaya, insülinin periferik etkisine değişen derecelerde direnç eşlik eder. Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır; Tip 1, Tip 2, gestasyonel DM ve diğer spesifik diyabet tipleri (American Diabetes 2017). Bu çalışma, T2DM hastaları ile ilgili olduğu için bundan sonraki ifadelerde, aksi belirtilmedikçe, verilecek bilgilerde T2DM kastedilmektedir.

Tip 2 Diyabetes Mellitus, erişkinlerde en sık görülen diyabet tipidir (>%90). Günümüzde tanı konulan hastaların önemli bir kısmı tanı anında asemptomatiktir ve hiperglisemi rutin laboratuvar inceleme esnasında tespit edilir. Diyabet tanısında gecikmeleri önlemek için gerçekleştirilen tarama programlarının yaygınlaşması sonucu, semptomatik hasta oranı azalmaktadır. Hastalığın klasik semptomları poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu ve noktüridir.

2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi

Tip 2 Diyabetes Mellitus, obezitenin artmasına paralel olarak prevalansı artan yaygın bir hastalıktır. Son 10 yılda prevalansı endişe verici düzeyde artmıştır ve bu artış büyük oranda obezite ve sedanter yaşam tarzına eğilim ile ilişkilendirilmiştir (Sullivan 2005). Hastalığın patogenezi anlamak bazı sebeplerden ötürü karmaşıktır. Hastalarda değişen düzeylerde insülin direnci ve göreceli insülin yetersizliği mevcuttur (Stumvoll 2005). Her iki durum da T2DM gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca, hiperglisemi başlı başına pankreas beta hücre fonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini artırabilir. Böylelikle, oluşan hiperglisemi kısır döngüsü sonucu, metabolik durum daha da kötüleşir (Li 2004).

Hipertansiyon, serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol yüksekliği ve serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğü sıklıkla T2DM'ye eşlik eder ve bu klinik durumlar T2DM gibi kardiyovasküler riski artırır. İnsülin direnci sonucu ortaya çıkan hiperinsülinemi bu anormalliklerin oluşumunda önemli rol oynamaktadır.

Tip 2 Diyabetes Mellitus patogenezi, insülin salınımındaki bozulmanın ve insülin direncinin önemi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Örneğin, İngiltere'de başlangıçta diyabeti olmayan 6500 kişi ile yapılmış prospektif bir çalışmada, ortalama 9.7 yıllık takip sonucunda katılımcıların 505'ine diyabet tanısı konulmuş. Diyabet gelişen ve

gelişmeyenler karşılaştırıldığında, tanıdan önceki 5 yıl boyunca insülin duyarlılığında belirgin azalma saptanmış. Tanıdan 3-4 yıl öncesinde, beta hücre fonksiyonunda artış (insülin sekresyonu), sonrasında tanı anına kadar azalış tespit edilmiştir (Tabak 2009).

Beta hücrelerinde insülin sekresyonu için hücre içine glukoz transportu gereklidir. Bu transportun bir kısmı glukoz transporter 2 (GLUT-2) aracılığı ile gerçekleşir. GLUT-2 ekspresyonunun genetik olarak değiştirildiği fare modelinde glukoz intoleransı gelişmiştir. Yüksek miktarda yağlı diyet ile beslenen normal farelerde de GLUT-2'de benzer değişiklikler ortaya çıkmıştır. Bu durum diyabet gelişimi ve diyet ile alınan yüksek miktarda yağ arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür (Ohtsubo 2005).

İnsülin direnci T2DM gelişimi için en önemli belirleyici olarak kabul edilmektedir. Bu durum yaş ve kilo alımı ile daha ciddi seviyelere ulaşmaktadır. Tip 2 Diyabetes Mellitus gelişimi için yüksek riske sahip olan normal kilolu bireylerde hem açlık hem de tokluk hiperinsülinemisi, gelecekte kilo alımı ve sonuçta hiperglisemiye yatkınlık açısından öngördürücüdür (Sigal 1997). Hiperglisemi ise, muhtemelen insülin gen ekspresyonunu bozarak, pankreas beta hücreleri üzerine toksik etkiyle durumun ilerlemesine sebep olur. Ayrıca, insülin direncinin gelişmesinde, adipositlerden salınan leptin, adiponektin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve resistin gibi adipokinler de sorumlu tutulmaktadır (Moran 1997).

Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalığı olan ebeveynlerin normoglisemik zayıf çocuklarında tespit edilen azalmış non-oksidatif glukoz metabolizması ile ilişkili kas dokusunda azalmış glikojen sentezinin gözlenmesi ile T2DM patogenezinde genetik faktörlerin önemi ortaya çıkmıştır (Rothman 1995). Burada, insülin direnci aşikarhiperglisemiden yıllar önce mevcuttur. Bu insülin direnci olan çocuklarda, kas dokusunda artmış intraselülerlipid içeriği tespit edilmiştir. Bu durum da yağ asidi metabolizmasındaki bozuklukların, bu bireylerde insülin direncine katkıda bulunduğunu düşündürmüştür. Bir çalışmada, bu bozukluğun mitokondriyal fonksiyonlardaki kalıtsal bir kusur nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiştir (Petersen 2004).

Genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonunun patogenezdaki önemi ise T2DM'si olan ebeveynlerin diyabetik olmayan çocuklarının incelendiği bir çalışmada gösterilmiştir. İdeal vücut ağırlığında, bu çocukların insülin duyarlılıkları ailesinde diyabet olmayan sağlıklı bireyler ile benzer iken, obezite varlığında sağlıklı bireylere göre belirgin düzeyde insülin duyarlılıklarının azaldığı gösterilmiştir (Kahn 1994).

Diyabet gelişiminde çevresel faktörlerin, genetik faktörlerden daha fazla rol aldığı düşünülmektedir. Örneğin, Meksika’da yaşayan Pima yerlilerinde diyabet prevalansı, ABD’de yaşayan Pima yerlilerin beşte biridir(%6.9’e karşı %38) (Schulz 2006).

Obezite ile diyabet patogenezi ve ateroskleroz arasındaki ilişkide ortak sebep olarak inflamasyonun rolü birçok çalışmada araştırılmıştır(Vandanmagsar 2011). Diyabet insidansı ile C-reaktif protein, İnterlökin-6 (IL-6), plazminojenaktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve TNF-alfa gibi inflamatuvarsitokinlerin seviyesinde artış ile korelasyon bulunmuştur(Duncan 2003). Fare modellerinde adipokinlerininflamatuvar aktiviteyi uyardığı ve bununinsülin direnci ile korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yoğun yaşam tarzı değişimlerinin inflamatuvar belirteçlerin düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir(Haffner 2005). Romatoidartrit ve psöriazis tanısı olan hastalarda, TNF inhibitörleri ve hidroksiklorokin gibi anti-inflamatuvar ilaç kullanımının düşük diyabet insidansıile ilişkili olduğu bulunmuştur(Solomon 2011).

2.3. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

Diyabet hastalarında morbidite, makrovasküler (ateroskleroz, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) ve mikrovasküler (retinopati, böbrek hastalığı, nöropati) komplikasyonlar sonucunda gelişmektedir. T2DM’de hastalık başlangıcı sinsidir ve tanıda gecikme sıktır. Bunun neticesinde, tanı anında bazı hastalarda diyabetin komplikasyonları gelişmiş olmaktadır. Zaman içerisinde bu komplikasyonların oranı ise artmaktadır. Komplikasyonların geliştikten sonra ilerlemesini yavaşlatmak için, sıkı glisemi, kan basıncı ve lipid kontrolü, retinopati için lazer tedavisi ve diyabetik böbrek hastalığı için anjiyotensinkonverting enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB) kullanımı gibi girişimler kullanılabilir. Bu girişimler ile akut miyokardinfarktüsü, inme, alt ekstremitte amputasyonu ve son dönem böbrek yetmezliği gibi diyabet ilişkili komplikasyonların insidansının azaldığı bildirilmiştir.

Tip 1 ve 2 DM hastalarında morbiditenin en önemli sebeplerinden biri retinopatidir. Diyabetik hastalarda körlük gelişme insidansı normal popülasyona göre 25 kat daha fazladır ve orta yaş grubunda körlüğün en sık nedeni diyabetik retinopatidir(Kohner 1995, Sheetz 2002). Diyabetik böbrek hastalığı karakteristik yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olarak tanımlanır. Mezengiyal genişleme, glomerül bazal membran kalınlaşması, podosit hasarı ve son olarak glomerüloskleroz ortaya çıkan yapısal değişikliklerdir(Gnudi 2016).Periferik ve otonom sinir sistemi tutulumu diyabetin en sık görülen

komplikeyonudur. Distal simetrik polinöropati ise diyabetik nöropatinin en sık izlenen formudur(Callaghan 2012).

2.4. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tanımı ve Epidemiyolojisi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, hepatik yağ birikimine sebep olabilecek (yoğun alkol tüketimi gibi) sekonder nedenlerin olmadığı hepatik steatoz varlığı olarak tanımlanmaktadır(Caldwell 2004). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; basit yağlanma (NAFL), steatohepatit (NASH), siroz ve HSK şeklinde karşımıza çıkabilir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, histopatolojik olarak kabaca iki alt tipe ayrılır;

1. Basit yağlanma:Hepatoselüler hasar ve fibrozisin olmadığı karaciğer yağlanmasıdır.

2.NASH:Hepatoselüler balonlaşma ve inflamasyonun olduğu, fibrozisin de görülebileceği NAYKH'nın bir alt grubudur. Nonalkoliksteatohepatit, hastalığın ilerleyici formu olup, siroz ve HSK ile komplike olabilir.Nonalkoliksteatohepatit tablosunun, histolojik olarak alkolik hepatit ile ayrımı mümkün değildir(Sheth 1997, Kaya 2018).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, dünya genelinde yaygın olarak izlenmektedir ve sanayileşmiş batı ülkelerinde en sık tespit edilen karaciğer hastalığıdır(Younossi 2011). Histolojik olarak tanımlama yapılan çalışmalarda sıklık %20-%50 olarak bildirilmiştir. Ultrasonografik (USG) olarak yapılan çalışmalarda değerlendirilen popülasyona göre sıklık %17 -%46 arasında bulunmuştur. (NASH çalışmayı ,2018) Santral obezite, DM, dislipidemi ve metabolik sendrom NAYKH gelişimi açısından en önemli risk faktörleridir. (Vernon 2011).

Amerika Birleşik Devletleri'nde hastalık prevalansı zaman içinde artmıştır. Bu durumu en net şekilde 3 periyot şeklinde gerçekleştirilen Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması [National Healthand Nutrition Examination Survey (NHANES)] ile ortaya konmuştur. Hastalık prevalansı, 1988-1994 yılları arasında %5.5, 1999-2004 yılları arasında %9.8, 2005-2008 yılları arasında %11 olarak bulunmuştur(Lazo 2013). Aynı üç zaman periyodunda metaboliksendromun diğer komponentlerininprevalanslarında da artış izlenmiştir; obezite için sırasıyla %22, %30 ve %33,T2DM için sırasıyla %6, %8 ve %9, hipertansiyon için sırasıyla %23, %33 ve %34(Younossi 2011). Bu bulgularla ilişkili olarak, NHANES çalışmasının verilerinin kullanıldığı başka bir çalışmada, NAYKH; ileri yaş, obezite, sigara içimi ve ailede erken yaşta kalp krizi öyküsü faktörleri

kontrol edildiğinde, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur(Stepanova 2012). Diğer bir çalışmada ise, NAYKH, obeziteden bağımsız olarak, polikistikoversendromu, hipotiroidi, obstruktif uyku apne sendromu, hipopituitarizm ve hipogonadizm ile ilişkili bulunmuştur(Chalasanı 2018).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konulan hastalar genellikle 40-50 yaş aralığındadır(Falck-Ytter 2001). Hastalığın cinsiyet dağılımı ile ilgili çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir; bazı çalışmalarda kadınlarda daha sık bildirilmiş iken bazılarında erkek hakimiyeti vardır(Marchesini 2003).

2.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Patofizyolojisi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, histolojik özellikleri alkole bağlı karaciğer hasarına benzeyen, klinik ve histopatolojik bir durumdur. Ancak, tanım gereği hastalarda ya hiç alkol tüketimi yoktur ya da çok azdır(Forlani 2016). NAYKH tanısının geçerli olabilmesi için erkeklerde <30 g/gün , kadınlarda<20 g/gün alkol alma koşulu aranmaktadır. (Kaya ,2018)

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hepatik steatoza gelişmesine sebep olacak anahtar mekanizma olarak 'insülin direnci' en yaygın kabul edilen teoridir. İnsülin direnci ile ilişkili olan obezite ve T2DM hastalığı, sıklıkla NAYKH olan hastalara eşlik etmektedir(Pagano 2002). Obez olmayan ve normal glukoz toleransına sahip NASH hastalarında da insülin direnci tespit edilmiştir. İleri sürülen diğer bir görüş ise oksidatif hasardır. Oksidatif hasarın bileşenleri olarak;hepatik demir, leptin, antioksidan eksikliği ve intestinal bakteriler ileri sürülmüştür(Vigano 2000, Miele 2009).

Hepatik steatoz, karaciğerde fazla miktarda trigliserid birikmesi sonucu gelişmektedir. Bu durum(Donnelly 2005);

- Karaciğere adipoz dokudan fazla miktarda serbest yağ asidi girmesi
- Karaciğerden serbest yağ asidi çıkışının bozulması (VLDL sentezinin veya salınımının azalması sonucu)
- Serbest yağ asidi beta oksidasyonunun bozulması sonucu gelişebilmektedir.

Trigliseridlerin ana kaynağı, adipoz dokuda depolanan yağ asitleri ve karaciğerde yeni sentezlenen yağ asitleridir. Karaciğere fazla miktarda serbest yağ asidi girişi ya fazla miktarda trigliserid sunumundan (obezite ve hızlı kilo kaybı) ya da karbonhidrat ve

proteinlerin fazla miktarda trigliseride dönüştürülmesinden (aşırı beslenme veya total parenteral beslenme) kaynaklanır(Donnelly 2005).Adipoz dokuda artmış lipoliz ile artan serbest yağ asitleri karaciğer ve kas tarafından glukoz tutulumunu baskılar. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan olgularda lipolitik aktivite daha yüksektir. Hastalarda artan lipoliz ve inflamasyon belirteçleri olan IL-1 beta, IL-6 ve TNF-alfa artar, insülin direnci ve karaciğerdeki inflamasyon artarak NASH oluşumuna katkıda bulunur(Mannisto 2014, Kaya 2018).

Abetalipoproteinemi, protein malnutrisyonu veya kolin eksikliği sonucu VLDL sentezi ve sekresyonu bozulabilmektedir. Nonalkoliksteatohepatit hastalarında, VLDL sentez ve sekresyonundaki bozulma daha belirgindir. Bunun sonucunda lipidoksidasyonunda artma ve oksidatifhepatosit hasarı olduğu düşünülmektedir(Musso 2003).

Serbest yağ asitlerinin adenzotriyofosfata beta oksidasyonunun bozulması vitamin B5 eksikliğinde, aşırı alkol tüketiminde veya koenzim A eksikliğinde (valproik asit veya kronik asetil salisilik asit kullanımı) gelişebilmektedir(Cortez-Pinto 1999). Yağ dokusu kaynaklı bir hormon olan adiponektinin, yağ asidi oksidasyonunu artırma ve sentezini azaltmada merkezi rol aldığı düşünülmektedir(Xu 2003). Leptin eksik obez farelere adiponektin verilmesi neticesinde hepatomegali, steatoz ve ALT yüksekliği normale gelmiştir(Gary-Bobo 2007).

Visseraladipoz doku ve intra-hepatik yağ miktarındaki artış, insülin direnci ve artmış glukoneogenez ve serbest yağ asidi düzeyleri ile korelasyon göstermektedir(Gastaldelli 2007). Visseral yağ dokusu, NASH hastalarında insülin direncinden bağımsız olarak karaciğer inflamasyonu ve fibrozisi ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkiye IL-6'nın aracılık ettiği düşünülmektedir(van der Poorten 2008). İnsülin direncinin rolünü destekleyen diğer bir bulgu ise insülin duyarlılığını artıran ilaçlar ile yapılan çalışmalardır. Örneğin, NASH ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda, pioglitazon tedavisi sonrasıadipoz dokuda insülin direncinde azalma ile korele şekildehepatosteatoz ve nekroinflamasyonda iyileşme izlenmiştir(Gastaldelli 2009). Diğer bir çalışmada ise glukoz intoleransı ve NAYKH olan hastaların insülin direnci, yağlı karaciğeri olmayan ancak glukoz intoleransı olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur(Kelley 2003).

İnsülin etkisine direnç, lipid metabolizmasında önemli değişikliklere sebep olmaktadır. Periferik lipoliz, trigliserid sentezi ve karaciğer tarafından yağ asidi alımı artar. Bu dönemde artmış glukoz alımı, karaciğerde de novolipogeneze uğrar. Bu basamakların her biri hepatoselüler trigliserid birikimine katkıda bulunmaktadır ve sonuçta karbonhidrat oksidasyonundan serbest yağ asidi oksidasyonuna kaymaya neden olmaktadır. Artmış serbest yağ asitleri mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulumda stres oluşturur ve bu durum inflamasyon, apoptozis ve fibroze neden olur (Sanyal 2001). Ayrıca, serbest yağ asitleri birçok sitokrom p-450 mikrozomal lipooksijenazın indükleyicisidir. Bu enzimlerin aktivasyonu sonucu hepatotoksik serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır (Angulo 2002).

Obezitenin artışına paralel olarak NAYKH sıklığı giderek artmaktadır. Obezite, özellikle de visseral obezite insülin direncine sebep olur. Dolaşımında, inflamasyonun göstergesi ve kardiyovasküler hastalık risk belirteçleri olan proinflamatuvar sitokinler, prokoagülan faktörler ve CRP gibi akut faz reaktanları artar (Tsochatzis 2009). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan olguların çoğunda ortak özellik olarak insülin direnci, visseral obezite ve hipertrigliseridemi saptanmaktadır (NASH çalışmaları 2018). Normal koşullarda, kolesterol karaciğerde safra asidi, LDL ve HDL kolesterol yapısına girer. Karaciğere kolesterol girişi anormal derecede artarsa, Kupffer hücrelerinde inflamasyon tetiklenirken, stellat hücrelerinin aktivasyonu ile de karaciğerde fibrojenesis artar (Omigari 2008).

Artmış hepatik demir miktarının da NASH gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci, hepatik demir seviyeleri ile ilişkili bulunmuş ve glisemik kontrolün sağlanması ile serum ferritin ve hepatik demir düzeylerinde azalma sağlanmıştır (Vigano 2000).

Patogeneizde diğer bir etken olarak intestinal mikro-organizmalar, hepatotoksik oksidatif hasar için potansiyel kaynak olarak düşünülmektedir. Bir çalışmada, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma NASH hastalarında kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur (Wigg 2001). Diğer bir çalışmada ise, NAYKH olan hastalarda artmış intestinal permeabilite tespit edilmiş ve bu durum intestinal bakteriyel aşırı çoğalma ile ilişkilendirilmiştir (Miele 2009). Artmış fruktoz alımı bağırsaktaki zararlı bakterilerin aşırı çoğalmasına ve intestinal permeabilitenin artmasına yol açmaktadır. Bakterilerin yaymış

olduğu endotoksinler ile karaciğerde Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ortaya çıkmaktadır(Ilan 2012).

2.6. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konulan hastaların çoğu asemptomatiktir. Bazı hastalarda hafif yorgunluk ve abdomen sağ üst kadranda müphem rahatsızlık hissi olabilir. Genellikle, transaminaz seviyelerinde yükseklik ve abdominal görüntülemeye insidental olarak saptanan hepatosteatoz neticesinde hastalara tanı konur(Amarapurkar 2007).

Karaciğerde yağlı infiltrasyon nedeniyle bazı hastalarda hepatomegali mevcuttur. Ancak, NAYKH olan hastalarda hepatomegali prevalansı çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir (%5-18)(Angulo 1999, Amarapurkar 2007). Siroz gelişmiş hastalarda ise palmareritem, spideranjioma ve asit gibi kronik karaciğer hastalığının diğer bulguları izlenebilir.

Hastaların laboratuvar incelemelerinde, hafif veya orta seviyede transaminaz yüksekliği olabilir, ancak normal değerler NAYKH tanısını ekarte ettirmez(Charatcharoenwithaya 2012). Hastalarda, transaminaz yüksekliğin gerçek prevalansı bilinmemektedir, çünkü birçok hastaya transaminaz yüksekliği araştırılır iken NAYKH tanısı konulur. Transaminaz yüksekliği, eğer mevcut ise, tipik olarak laboratuvar üst sınırın 2-5 katı aralığındadır ve AST/ALT oranı birden küçüktür (bu oran alkolik yağlı karaciğer hastalığında tipik olarak ikiden büyüktür)(McCullough 2004). Transaminaz yüksekliğinin derecesi hepatik inflamasyon veya fibrozis derecesi ile ilişkili değildir ve normal seviyeler klinik olarak önemli histolojik hasarı ekarte ettirmez(Fracanzani 2008). Serum alkalin fosfataz seviyeleri 2-3 kat yüksek olabilir. Serum albumin ve bilirubin seviyeleri, protrombin zamanı ve tam kan sayımı ise hastada siroz gelişmemiş ise genellikle normal aralıktadır. Ayrıca, serum ferritin düzeyi yüksekliği veya transferrinsaturasyonunda artma bazı hastalarda tespit edilebilir(Chalasanı 2018).

2.7. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tanısı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısıkoymak için aşağıdaki kriterleri hepsinin sağlanması gerekmektedir(Chalasanı 2018):

- Görüntüleme veya biyopsi ile hepatiksteatozun gösterilmesi

- Belirgin alkol tüketiminin olmaması
- Hepatiksteatozun diğer sebeplerinin dışlanması
- Eşlik eden kronik karaciğer hastalığının olmaması

Radyolojik değerlendirme yapılan hastalarda, hepatiksteatozun gösterilmesi ve diğer sebeplerin dışlanması genellikle tanı için yeterlidir. Hastaların büyük çoğunluğunda biyopsiye gerek kalmaz. Ancak, tanı net değilse veya hepatik hasarın derecesini öğrenmek için biyopsi yapılabilir. Ayrıca, NAYKH ile NASH arasında ayırım yapabilmek için tek geçerli yöntem biyopsidir(Chalasanı 2018).

Ayrıntılı tanıda, diğer sebepleri dışlamak için öncelikle ayrıntılı öykü ile başlamak gerekir. Alkol kullanımı, açlık, ilaç kullanımı ve gebelik ilk olarak araştırılması gereken başlıklardır. Transaminaz yüksekliği de eşlik ediyor ise hepatit B ve C açısından serolojik tetkikler ile otoimmün hepatit ve hemokromatozis açısından tetkikler önerilmektedir. Hastada uyumlu bulgular ve/veya aile öyküsü mevcut ise, Wilson hastalığı, çölyak hastalığı, alfa-1 anti-tripsin eksikliği ve Budd-Chiarisendromu açısından ileri tetkikler de gerekebilir(Chalasanı 2018).

Belirgin alkol tüketiminin için farklı tanımlamalar mevcuttur. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Cemiyeti'nin tanımına göre; en az 2 yıl süreyle, erkekler için haftada >21 kadeh, kadınlar için haftada >14 kadeh alkol tüketimi şeklindedir. Bir kadehin içeriği ise 14 gr saf alkol olarak tanımlanmaktadır(Chalasanı 2018).

2.8. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Radyolojik Değerlendirmesi ve Biyopsi

Birçok farklı radyolojik yöntem ile NAYKH tespit edilebilir, ancak NAYKH ile NASH arasındaki ayırımı yapabilecek radyolojik bir yöntem henüz yoktur(Schwenzer 2009).

Ultrason ile değerlendirmede, yağlı infiltrasyon nedeniyle, genellikle hiperekoik görüntü veya parlak bir karaciğer izlenir(Lonardo 1995). Karaciğer biyopsisinin altın standart olarak kullanıldığı, 4720 hastayı içeren 49 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, ultrasonun sensitivitesi %85, spesifitesi %94 olarak bildirilmiştir(Hernaez 2011). Ancak, morbidobezlerde sensitivite azalmaktadır. Bariatrik cerrahi uygulanan 187 morbidobez hastanın %95'inde histolojik olarak hepatik steatoz tespit edilirken, ultrason ile sadece %49'unda tespit edilebilmiştir(Mottin 2004).

Bilgisayarlı tomografi ve MRG ile hepatik steatoz tespit edilebilir. Ancak, biyopsi ile desteklenmiş çalışma sayısı yetersiz olduğu için sensitivite ve spesifite değerleri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir(Rofsky 1995). Bir çalışmada, 131 hasta malignite nedeniyle parsiyelhepatektomi öncesi kontrastsız BT, kontrastlı BT ve MRG ile radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Kontrastsız BT, kontrastlı BT ve MRG'ninsensitiviteleri sırasıyla, %33, %50 ve %88 iken, spesifiteleri sırasıyla, %100, %83 ve %63 bulunmuştur(Cho 2008). Otuz üç diyabet hastasının MRG ile değerlendirildiği başka bir çalışmada, sensitivite %95, spesifite %98 olarak bildirilmiştir(Borra 2009).

Yeni bir görüntüleme yöntemi olan magnetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile kantitatif olarak yağ miktarı değerlendirilebilmektedir. Ancak, bu yöntem yaygın olarak kullanılmamaktadır(Springer 2010). On iki hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, biyopsi ile MRS intraselülerlipid ölçümü açısından karşılaştırılmış ve aralarında çok yakın bir korelasyon bildirilmiştir ($r=0.94$)(Cowin 2008).

Karaciğer biyopsisi, NAYKH tanısında altın standarttır. Ancak, birçok hastada öykü, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri ve diğer hastalıkların dışlanması ile muhtemel tanı konmaktadır ve biyopsi yapılmamaktadır. Girişimsel olmayan yöntemler ile tanının kesinleştirilemediği bazı hastalarda biyopsi gerekebilmektedir(Chalasanı 2018). Ek olarak, bu yöntemler ile NAYKH ve NASH arasında ayırım yapmak mümkün değildir ve karaciğer hastalığının şiddeti de kesin olarak belirlenemez(Neuschwander-Tetri 2010). Biyopsi ile elde edilecek bilgiler neticesinde hastaların tedavi ve takiplerinde önemli değişiklikler yapılabilir. Örneğin, siroz tespit edilen bir hastada özofagus varisi ve hepatoselüler karsinom taraması yapmak gerekir iken, fibrozisin erken bulguları tespit edilen bir hasta kilo verme gibi hastalığın ilerleyişini durdurabilecek yöntemler açısından motive edilebilir(Saadeh 2002). Hangi hastalara biyopsi yapılması konusunda ise kesin bir görüş birliği yoktur. Siroz gelişimini düşündürecek splenomegali, sitopeni ve periferik bulgularının varlığı, serum ferritin düzeyinin 1.5 kat artmış olması (NASH ve ileri düzeyde fibrozis düşündürür) ve obezite veya diyabet ile ilişkili 45 yaşından büyük hasta (ileri düzeyde fibrozis riski) olması durumlarında biyopsi önerilmektedir(Neuschwander-Tetri 2003).

Histolojik olarak NAYKH tanısı için, %5'den fazla steatotikhepatosit varlığı gerekmektedir. Bazı hastalarda, steatoza ek olarak, hepatik demir birikimi eşlik edebilmektedir(Turlin 2001). Fibrozis ilerleyip siroz geliştiğinde, güvenilir bir şekilde,

steatozun ve inflamasyonun ayrımını yapmak mümkün olmayabilir ve bu durum genellikle kriptojenik siroz olarak tanı alır(Brunt 2010).

2.9. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Tip 2 Diyabetes Mellitus ve NAYKH arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu ilişki genellikle, insülin direnci, kompensatuarhiperinsülineminin neden olduğu bozulmuş lipid metabolizması, hepatik trigliserid birikimi ve beta hücre disfonksiyonu ile açıklanmaktadır(Forlani 2016). Diyabeti olmayan hastalar ile kıyaslandığında, T2DM hastalarında artmış NAYKH gelişme riskinin yanında, artmış fibrozis, siroz ve hepatoselülerkarsinomgelişme riski de vardır(Leite 2011). Ayrıca, T2DM hastalarında gelişen NAYKH hastalığının kardiyovasküler hastalık ve diyabetin vasküler komplikasyonlarının gelişimi açısından, bilinen diğer risk faktörlerinde bağımsız olarak, artmış riske neden olduğu bildirilmiştir(Targher 2007).

Son yıllarda, hem T2DM hem de NAYKH prevalansı artan hastalıklar arasındadır. Ancak, T2DM hastalarında, NAYKH prevalansını araştıran çalışmaların sonuçları arasında önemli farklılıklar vardır ve bu oran %45 ile %80 arasında değişmektedir(Yi 2017). Sonuçlardaki bu farklılık, çalışma grupları ve NAYKH tanısında kullanılan yöntemler arasındaki farklılıklara atfedilmektedir(Leite 2009). Bu konuda yapılmış 24 çalışma ve toplamda 35.599 T2DM hastasının değerlendirildiği bir metaanalizde, NAYKH prevalansı %59 olarak bildirilmiştir. Bu oranın bu derece yüksek olması, T2DM ve NAYKH'nın ortak metabolik risk faktörlerine sahip olması ile açıklanmıştır. Aynı çalışmanın subgrup analizinde iseNAYKH hastalığının öngördürücüsü olarak cinsiyet (erkek) ile obezite, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı (KAH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) varlığı bulunmuştur(Dai 2017). Diğer çalışmalarda ise BKİ yüksekliği ve hipertrigliseridemi varlığı NAYKH açısından T2DM hastalarında bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir(Leite 2009). Tüm bu ortak risk faktörlerinin varlığı neticesinde NAYKH'nın, metabolik sendromun hepatik bulgusu olduğu iddia edilmiştir(Chalasanı 2012).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile NAYKH varlığı arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma vardır. Dai ve arkadaşlarının yayınladığı metaanalizde retinopati ile NAYKH varlığı arasında ilişki bulunmamıştır, ancak makrovasküler komplikasyon olan KAH ile arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(Dai 2017). Kore'de

yapılan bir çalışmada retinopati ile negatif korelasyon bulunmuş iken(Kim 2014), başka bir çalışmada pozitif korelasyon bulunmuştur(Targher 2008).

Biz de bu çalışma ile T2DM hastalarında NAYKH sıklığını göstermeyi ve hepatosteatoz gelişmiş hastalarda bu durum ile glisemik kontrol, lipid profili, karaciğer hasar testlerindeki değişiklikler gibi laboratuvar parametreleri, T2DM süresi veT2DM'nin kronik komplikasyonlarıgibi daha önce nispeten az çalışılmışlinik parametrelerve kilo, BKİ, bel çevresi gibi antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği ve Poliklinikleri ile İç Hastalıkları Poliklinikleri'nde, Kasım 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında, 18 yaş ve üzeri, T2DM tanısı ile takip edilen 200 hasta dahiledildi.

Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarından 3-6 ay ara ile A1C, yıllık olarak lipid profili, böbrek fonksiyon testleri (tam idrar tahlili, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı) ve karaciğer hasar testlerine bakılması önerilmektedir. Bu testler açısından kontrol zamanı gelen hastalar çalışmaya alındı. Böylelikle hastalardan ayrıca kan alınmadı. Kontrole gelen hastalardan herhangi bir nedenle üst batin ultrasonografisi istenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, T2DMSüresi, komorbid hastalıklar ve T2DMkomplikasyonları (retinopati, böbrek hastalığı, nöropati), klinik ve demografik bilgileri kayıt altına alındı. Kilo, BKİ ve bel çevresi antropometrik değerler olarak hesaplandı.aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve HT varlığı hastaların tıbbi anamnezine ve kullandıkları ilaçlara göre değerlendirildi. Hipertansif hastaların tamamı tansiyon ilacı almaktaydı.

3.2. Dışlama kriterleri

Alkol kullanımı, hepatit ve malignite öyküsü, gebelik, karaciğerde yağlanmaya neden olabilecek amiodaron vetamoksifengibi ilaç kullanımı ve yakın zamanda total parenteralnutrasyon öyküsü dışlama kriterleri olarak belirlendi.

3.3. Antropometrik ve klinik ölçümler

Beden kitle indeksi, kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünmesi ile hesaplandı. Ölçümler Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği yöntemler ile gerçekleştirildi.

Kan basıncı ölçümleri, hasta muayene öncesi oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden standart Erka marka kol sfingomanometresi kullanılarak gerçekleştirildi.

3.4. Diyabet komplikasyonların değerlendirilmesi

Hastalarda diyabetik retinopati gelişme durumu tıbbi anamneze göre belirlendi. Nöropati için periferik nöropati varlığı sorgulandı. Diyabetik böbrek hastalığı varlığı spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı, eGFR değeri [MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülüne göre] ve hastaların tıbbi anamnezine göre belirlendi.

3.5. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değerlerin, normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-square testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında independent student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hepatosteatoz varlığı ile diyabet komplikasyonları gibi kategorik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek için multinominal lojistik regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

3.6. Etik kurul onayı

Çalışmaya 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.

4. BULGULAR

4.1. Tüm hastaların klinik ve demografik bulguları

Çalışmaya dahil edilen toplam 200 hastanın yaş ortalaması 56.1 ± 11.3 yıl (20-90) olarak hesaplandı. Hastaların 109'u (%54.5) kadın, 91'i (%45.5) erkekti. Hastaların kilo ortalaması 81.9 ± 13.5 kg, BKİ ortalaması 30.7 ± 5.5 kg/m^2 olarak hesaplandı. Hastalar ortalama BKİ değerinde göre değerlendirildiğinde, her iki cinsiyette "aşırı kilolu" grubundaydı. Hastaların 15'i (%7.5) morbidobez ($\text{BKİ} > 40 \text{kg/m}^2$), 85'i (%42.5) obez (BKİ : $30-40 \text{kg/m}^2$) grubunda sınıflandırıldı. Sadece 27 (%13.5) hasta BKİ açısından normal sınırlarda bulundu (BKİ : $18-25 \text{kg/m}^2$).

Hastaların sistolik kan basıncı ortalaması 132.5 ± 16.4 mmHg, diyastolik kan basıncı 80.6 ± 10.5 mmHg olarak ölçüldü. Kadın hastaların BKİ ortalaması 32.3 ± 5.7 kg/m^2 , erkeklerin 28.9 ± 4.6 kg/m^2 bulundu ($p < 0.001$). Kadın hastaların bel çevresi ortalaması 105 ± 16.8 cm, erkeklerin 99.3 ± 15 cm idi. Hastaların ortalama diyabet süresi (1 ay-30 yıl) 8.8 ± 6.8 yıl olarak bulundu. Hastaların klinik ve demografik bulguları tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Hastaların 21'inde (%10.5) ASKH ve 63'ünde (%31.5) HT tanısı mevcuttu. Otuz (%15) hasta sigara kullanmaktaydı. Bunlardan 5'i (%16, 6) kadın, 25'i (%83,4) erkek idi

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve demografik bulguları

Parametre	Ortalama \pm SD
Yaş	56.1 ± 11.3
Cinsiyet (K/E)	109/91
Diyabet süresi (yıl)	8.8 ± 6.8
Vücut ağırlığı (kg)	81.9 ± 13.5
BKİ (kg/m^2)	30.7 ± 5.5
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132.5 ± 16.4
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	80.6 ± 10.5

Hastaların 27'sinde (%13.5) diyabetik retinopati, 26'sında (%13) diyabetik böbrek hastalığı ve 39'unda (%19.5) diyabetik nöropati tespit edildi. Mevcut olan hastalarda; diyabetik retinopati süresi 3.3 ± 3.1 yıl, diyabetik böbrek hastalığı süresi 2.2 ± 1.6 yıl ve diyabetik nöropati süresi 2.5 ± 1.6 yıl olarak hesaplandı (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların diyabet komplikasyon oranları ve süreleri

Parametre	n(%)	Süre (yıl)
Retinopati	27 (13.5)	3.3±3.1
Nöropati	39 (19.5)	2.5±1.6
Diyabetik böbrek hastalığı	26 (13)	2.2±1.6
1. Evre	7	
2. Evre	5	
3. Evre	8	
4. Evre	4	
5. Evre	2	

Hastaların kullandıkları diyabet ilaçları değerlendirildiğinde, 151 (%75.5) kişi metformin, 82 (%41) kişi insülin ve 6 (%) kişi glitazon tedavisi almaktaydı.

Hastaların ultrason değerlendirilmelerinde, 133 (%66.5) hastada hepatosteatoz tespit edildi. Elli iki (%26) hastada grade 1, 58 (%29) hastada grade 2 ve 23 (%11.5) hastada grade 3 hepatosteatoz bulundu (tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların ultrason değerlendirilmelerinde hepatosteatoz bulguları

Bulgu	n	%
Normal	67	33.5
Hepatosteatoz	133	66.5
Grade 1	52	26
Grade 2	58	29
Grade 3	23	11.5

4.2. Tüm hastaların laboratuvar bulguları

Hastaların açlık plazma glukoz (APG) ortalaması 181±80.5 mg/dL, A1C ortalaması %8.6±2.1, total kolesterol ortalaması 199.2±41.8 mg/dL ve spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı ortalaması 75±130.6 mg/g olarak hesaplandı. Diğer laboratuvar bulguları tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar bulguları

Parametre	Ortalama±SD
Glukoz (mg/dL)	181±80.5
A1C (%)	8.6±2.1
Total Kolesterol (mg/dL)	199.2±41.8
LDL kolesterol (mg/dL)	125.6±127.9
HDL kolesterol (mg/dL)	50.2±38.4
Trigliserid (mg/dL)	178.1±113.4
ALT (IU/mL)	25.8±20.2
AST (IU/mL)	21.4±12.3
GGT (IU/mL)	42.5±75.5
TSH (μIU/mL)	2.1±1.9
Spot idrarda mikroalbumin/kreatinin (mg/g)	75±130.6
D vitamini (ng/mL)	10.7±12
Ferritin (mg/dL)	87.2±98.9

Tablo 4.5. Cinsiyete göre klinik ve laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Kadın	Erkek	p
Yaş	57±10.3	54.9±12.4	0.202
BKİ (kg/m ²)	32.3±5.7	28.9±4.6	<0.001
Vücut ağırlığı (kg)	80.9±13.7	83.2±13.1	0.223
Bel çevresi (cm)	105±16.8	99.3±15	0.013
Diyabet süresi (yıl)	9.7±6.9	7.8±6.6	0.047
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	181.3±77.1	180.6±85.1	0.950
A1C (%)	8.5±2	8.6±2.2	0.702
Total Kolesterol (mg/dL)	207.7±37.3	189±44.9	0.002
LDL kolesterol (mg/dL)	122.6±33.3	129.1±9.5	0.744
HDL kolesterol (mg/dL)	49.9±19.7	50.5±5.5	0.908
Trigliserid (mg/dL)	182.6±131	172.7±88.3	0.528
ALT (IU/mL)	23.7±16.2	28.4±24	0.110
AST (IU/mL)	21.2±11.6	21.7±13.2	0.788
GGT (IU/mL)	31.9±23.7	55.3±11.3	0.045

Kadın hastalarda diyabet süresi daha uzundu (p=0.047). Serum total kolesterol seviyesi kadın hastalarda daha yüksek iken, serum GGT düzeyi erkek hastalarda daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0.002, p=0.045).diğer bulgular tablo 4.5' de belirtilmektedir.

4.3. Hastaların hepatosteatoz varlığına göre klinik ve demografik bulgularının karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalar hepatosteatozu olanlar ve olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Değerlendirilen 109 kadın hastanın 79'unda (%72.5), 91 erkek hastanın 54'ünde (%59.3) hepatosteatoz tespit edildi. Hepatosteatoz oranı, kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulundu ($p=0.05$). Hepatosteatozu olanların yaş ortalaması 55.8 ± 9.5 yıl , olmayanların 56.6 ± 14.2 yıl olarak hesaplandı ($p=0.64$). Gruplar diyabet süresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, bel çevresi açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (tablo 4.6).

Hepatosteatozu olan grubun BKİ ortalaması her iki cinsiyette 31.8 ± 5.5 kg/m^2 , diğer grubun 28.7 ± 4.8 kg/m^2 olarak hesaplandı. Hepatosteatozu olan grubun kilo ortalaması 84.1 ± 13.2 kg, diğer grubun ise 77.7 ± 13.1 kg bulundu. BKİ ve kilo ortalamaları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.002$) (tablo 4.6).

Tablo 4.6.Hepatosteatoz varlığına göre klinik ve demografik bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Hepatosteatoz (+)	Hepatosteatoz (-)	p
Yaş	55.8 ± 9.5	56.6 ± 14.2	0.64
Cinsiyet (K/E)	79/54	30/37	0.05
Diyabet süresi (yıl)	8.8 ± 7.1	8.9 ± 6.2	0.97
Vücut ağırlığı (kg)	84.1 ± 13.2	77.7 ± 13.1	0.002
BKİ (kg/m^2)	31.8 ± 5.5	28.7 ± 4.8	<0.001
Bel çevresi	103.4 ± 16.8	100.4 ± 14.9	0.197
Sistolik kan basıncı (mmHg)	133.9 ± 17.5	129.7 ± 13.7	0.06
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	81.5 ± 10.5	78.8 ± 10.1	0.167

Hepatosteatozu olan ve olmayan hastalar, diyabetik retinopati, böbrek hastalığı ve nöropati varlığına göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.984$, $p=0.143$ ve $p=0.724$). Diyabetik komplikasyonları olan hastaların, komplikasyon süre ortalamaları hepatosteatozu olan ve olmayan grupta benzerdi (tablo 4.7).

Tablo 4.7.Hepatosteatoz varlığına göre diyabet komplikasyonlarının karşılaştırılması

Parametre	Hepatosteatoz (+)	Hepatosteatoz (-)	p
Retinopati(n/%*)	18 / %13.5	9 / %13.4	0.984
Retinopati süresi (yıl)	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)	2.6±1.8	1.7±1.2	0.190
Nöropati(n/%*)	25 / %18.8	14 / %20.9	0.724
Nöropati süresi (yıl)	2.5±1.7	2.4±1.3	0.914

*Hepatosteatozu olan ve olmayan grup içerisindeki yüzdesi

Gruplar ASKH varlığına ve sigara kullanım durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunamadı (sırasıyla p=0.637 ve p=0.983). Hipertansiyon tanısı olan toplam 63 hastanın 48'i (%76.2) hepatosteatozu olan grupta, 15'i (%23.8) hepatosteatozu olmayan grupta yer almaktaydı. Hepatosteatozu olan grupta HT oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p=0.049) (tablo 4.8).

Tablo 4.8.Hepatosteatoz varlığına göre hipertansiyon, ASKH ve sigara kullanım durumlarının karşılaştırılması

Parametre	Hepatosteatoz (+) (n/%*)	Hepatosteatoz (-) (n/%*)	p
Hipertansiyon	48 / %36.1	15 / %22.4	0.049
ASKH	13 / %9.8	8 / %11.9	0.637

4.4. Hastaların hepatosteatoz varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Hepatosteatozu olan grubun APG ortalaması 190.2±82.4 mg/dL, diğer grubun 162.8±74.3 mg/dL hesaplandı (p=0.007). Hepatosteatozu olan grubun A1C ortalaması %8.8±2.1, diğer grubun %8±1.9 bulundu (p=0.011). Hepatosteatozu olan grubun serum trigliserid ortalaması 198.7±126.8 mg/dL, diğer grubun 137.1±63.7 mg/dL hesaplandı (p<0.001).

Hepatosteatozu olan grubun serum AST ortalaması 22.7±12.8 IU/mL, diğer grubun 19±11 IU/mL hesaplandı (p=0.046). Hepatosteatozu olan grubun serum ALT ortalaması 29.8±22.6 IU/mL, diğer grubun 18±10.6 IU/mL hesaplandı (p<0.001). Hepatosteatozu olan grubun serum GGT ortalaması 47.9±89.1 IU/mL, diğer grubun 31.9±33.8 IU/mL

hesaplandı ($p<0.001$). Bu parametreler açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hepatosteatozu olan ve olmayan hastalar serum total kolesterol, LDL, HDL, TSH, ve spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunamadı (tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların hepatosteatoz varlığına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Hepatosteatoz (+)	Hepatosteatoz (-)	p
Glukoz (mg/dL)	190.2±82.4	162.8±74.3	0.007
A1C (%)	8.8±2.1	8±1.9	0.011
Total Kolesterol (mg/dL)	202.5±40	192.6±44.9	0.128
LDL kolesterol (mg/dL)	130.9±154.2	115±39.9	0.268
HDL kolesterol (mg/dL)	49.5±44.5	51.4±21.3	0.688
Trigliserid (mg/dL)	198.7±126.8	137.1±63.7	<0.001
ALT (IU/mL)	29.8±22.6	18±10.6	<0.001
AST (IU/mL)	22.7±12.8	19±11	0.046
GGT (IU/mL)	47.9±89.1	31.9±33.8	<0.001
TSH (μ IU/mL)	2.2±2.1	1.9±1.6	0.285
Spot idrarda mikroalbumin/kreatinin(mg/g)	80.9±148.5	61.5±74.7	0.582
D vitamini (ng/mL)	10.3±7.3	11.5±17.9	0.747
Ferritin (mg/dL)	99±113.4	61.4±57.7	0.610

4.5. Multinomial lojistik regresyon analizi

Hepatosteatoz varlığı ile cinsiyet, diyabet komplikasyonları, ASKH, HT ve sigara içimi gibi kategorik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan multinomial lojistik regresyon analizinde sadece HT varlığının hepatosteatoz riskini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı gösterildi ($p=0.022$) (tablo 5.0).

Tablo 5.0. Multinomial lojistik regresyon analizi

Parametre	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

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada,T2DM hastalarımızda NAYKH sıklığını göstermeyi ve hepatosteatoz gelişmiş hastalarda bu durum ile laboratuvar parametreleri, hastalık süresi,T2DM'nin kronik komplikasyonlarıve antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Hastalarımızın üçte ikisinde hepatosteatoz tespit ettik ve bu oran kadın hastalarda daha fazlaydı. Hepatosteatoz olan hastalarda vücut ağırlığı ve BKİ daha yüksek bulundu. Ancak, gruplar hastalık komplikasyon oranları ve süreleri açısından benzerdi. Hepatosteatoz olan grupta, laboratuvar parametrelerinden APG, A1C, trigliserid, ALT, AST, GGT değerleri daha yüksek bulundu. Regresyon analizinde ise HT varlığı hepatosteatoz riskini artıran faktör olarak bulundu.

Hepatosteatoz değerlendirmesinde USG en önemli ve en yaygın kullanılan tanı metodudur (Schwenzer 2009). Karaciğer biyopsisinin altın standart olarak kullanıldığı, 4720 hastayı içeren 49 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, USG'nin sensitivitesi %85, spesifitesi %94 olarak bildirilmiştir (Hernaes 2011). Biz de çalışmamızda, hepatosteatoz varlığını USG ile değerlendirdik ve hastalarımızın %66.5'inde hepatosteatoz tespit ettik. Literatürde, T2DM hastalarında NAYKH sıklığını araştıran çalışmaların sonuçlarında farklılıklar vardır ve %45-80 aralığında bildirilmiştir (Dai 2017). Çalışmamızın sonucu literatür ile benzerdir. Bu konuda yapılmış 24 çalışma ve toplamda 35.599 T2DM hastasının değerlendirildiği bir metaanalizde, NAYKH prevalansı %59 olarak bildirilmiştir. Bu oranın bu derece yüksek olması, T2DM ve NAYKH'nin ortak metabolik risk faktörlerine sahip olması ile açıklanmıştır. Aynı çalışmanın subgroup analizinde ise NAYKH hastalığının öngördürücüsü olarak erkek cinsiyet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, KAH ve KBH varlığı bulunmuştur (Dai 2017). Diğer çalışmalarda ise BKİ yüksekliği ve hipertrigliseridemi varlığı NAYKH açısından T2DM hastalarında bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (Leite 2009). Tüm bu ortak risk faktörlerinin varlığı neticesinde, NAYKH'nin metabolik sendromun hepatik bulgusu olduğu iddia edilmiştir (Chalasanı 2012). Bizim çalışmamızda ise hipertansiyon varlığı NAYKH açısından risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak, sistolik ve diyastolik kan basıncı NAYKH olan grupta daha yüksek ölçülmesine rağmen, gruplar arasında fark bulunamamıştır. Her iki grupta kan basıncı ölçümlerinin normal aralıkta olması ve hastaların hipertansiyon ilaçlarını düzenli kullanıyor olması bu durumun sebebi olabilir.

Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında NAYKH prevalansını inceleyen birçok çalışmada, NAYKH prevalansı erkek hastalarda daha fazla bulunmuştur. Yi ve arkadaşlarının 3861 T2DM hastası ile yaptığı çalışmada, erkeklerde %48 oranında NAYKH tespit edilmişken, bu oran kadınlarda %42.9 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmanın regresyon analizinde, kadın cinsiyet NAYKH açısından koruyucu faktör olarak bulunmuştur (OR 0.745) (Yi 2017). Benzer şekilde, Dai ve arkadaşlarının metaanalizinde, erkek cinsiyet NAYKH açısından risk faktörü olarak bildirilmiştir. Cinsiyet dağılımındaki bu farklılık, hormon ve lipid seviyelerindeki farklılıklara atfedilmiştir. Özellikle, kadınlardaki hormonal farklılığın NAYKH gelişimi açısından koruyucu rol oynayabileceği iddia edilmiştir(Dai 2017). Bununla birlikte, cinsiyet açısından fark bulunmayan çalışmalarda bildirilmiştir. Örneğin, Targher ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği, 3166 T2DM hastasının değerlendirildiği çalışmada, NAYKH prevalansı erkeklerde %71, kadınlarda %68 bulunmuştur (p=0.20) (Targher 2007). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak, NAYKH prevalansı kadın hastalarda erkeklerdendaha yüksek bulunmuştur. Bu durum, çalışmamızdaki kadın hastaların erkeklere göre daha obez olması ile açıklanabilir.

Çalışma grubumuzda, literatür ile uyumlu olacak şekilde, BKİ ve vücut ağırlığı ortalamalarını NAYKH olan grupta daha yüksek bulduk. Dai ve arkadaşlarının yayınladığı metaanalizde, obezite oranı NAYKH olan T2DM hastalarında olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Leite ve arkadaşlarının 180 T2DM hastası ile yaptıkları çalışmada ise obezite varlığı hepatik steatoz açısından bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (OR: 7.1) (Leite 2009).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile NAYKH arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Dai ve arkadaşlarının yayınladığı metaanalizde, diyabetik retinopati ile NAYKH arasında ilişki bildirilmemiştir. (Dai 2017). Kore'den bildirilen bir çalışmada, 929 T2DM hastası retrospektif olarak değerlendirilmiş ve diyabetin vasküler komplikasyonları ile NAYKH arasındaki ilişki araştırılmıştır. NAYKH prevalansının %63.3 bulunduğu bu çalışmada, diyabetik retinopati ve böbrek hastalığı prevalansı NAYKH olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %33.0 vs %70.2, p<0.001; %29.3 vs %37.1, p=0.007). Diyabetik nöropati prevalansı açısından ise fark bulunamamıştır(Kim 2014). Targher ve arkadaşları spesifik olarak T2DM hastalarında takipte yeni gelişecek böbrek hastalığı ile NAYKH arasındaki ilişkiyi prospektif olarak çalışmıştır. Normal böbrek fonksiyonuna sahip 1760 hasta 6.5 yıl böbrek

hastalığı gelişimi açısından takip edilmiş ve 547 hastada KBH gelişmiştir. Bu çalışmada, NAYKH varlığı KBH gelişmesi açısından artmış orta seviyeli risk ile ilişkili bulunmuştur (HR: 1.69) (Targher 2008). Casoinic ve arkadaşlarının 75 T2DM hastası ile gerçekleştirdiği kesitsel çalışmada ise NAYKH olan hastalarda diyabetik böbrek hastalığı sıklığı NAYKH olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur (%12.7 vs %7.8, $p<0.05$) (Casoinic 2009). Bizim çalışmamızda ise NAYKH olan ve olmayan hastalar arasında diyabetik retinopati, böbrek hastalığı ve nöropati açısından fark yoktu. Çalışmamızda, diğer çalışmalarda farklı olarak, NAYKH ile diyabetin komplikasyon süreleri arasındaki ilişkiyi de inceledik, ancak NAYKH olan ve olmayan grupta komplikasyon süreleri açısından fark bulamadık.

Çalışmamızda, kötü glisemik kontrol ile ilişkili olacak şekilde, APG, A1C ve trigliserid düzeylerini NAYKH olan grupta daha yüksek bulduk. Bu bulguyu destekleyen birçok çalışma bildirilmiştir. Örneğin, 2839 T2DM hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, NAYKH eşlik eden hastalarda A1C düzeyi daha yüksek bulunmuştur (Targher 2007). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında ise NAYKH ile komplike olan T2DM hastalarında serum trigliserid düzeyi daha yüksek bulunmuştur (Kim 2014). Zhang ve arkadaşlarının 300 T2DM hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmada ise NAYKH olan grupta APG ve serum trigliserid düzeyi NAYKH olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Zhang 2018). Tip 2 Diyabetes Mellitus ve NAYKH arasında bu kadar yakın ilişki bulunması, patogenezlerinde insülin direnci gibi ortak faktörlerin bulunması ile açıklanmaktadır. T2DM hastalarında gelişecek olan NAYKH'nın, siroz ve HSK gibi çok ciddi komplikasyonlara neden olabileceği göz önünde bulundurularak, NAYKH tespit edilen hastalarda daha sıkı glisemik kontrol önerilmektedir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarının laboratuvar incelemesinde, hafif veya orta seviyede transaminaz yüksekliği olabilir, ancak normal değerler NAYKH tanısını ekarte ettirmez (Charatcharoenwitthaya 2012). Ek olarak, normal ALT seviyesine sahip hastalarda hastalığın bütün evreleri mevcut olabilir, dolayısıyla normal değerler ileri karaciğer hastalığını dışlamak için de kullanılamaz (Mofrad 2003). Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında, yüksek NAYKH prevalansını ve olası klinik sonuçlarını göz önünde bulundurularak, transaminaz seviyelerinden bağımsız olarak bu hastalarda NAYKH varlığının araştırılması önerilmektedir (Portillo-Sanchez 2015). Literatürde, T2DM hastalarında NAYKH prevalansının ve ilişkili faktörlerin araştırıldığı birçok çalışmada serum transaminaz seviyeleri NAYKH olan grupta daha yüksek bulunmuştur (Leite 2009,

Zhang 2018). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda, NAYKH tespit ettiğimiz grupta serum ALT ve AST seviyeleri daha yüksek bulunmuştur.

Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında, NAYKH'nın histopatolojik evreleri ile ilişkili faktörlerin araştırıldığı az sayıda biyopsi çalışması mevcuttur. Ultrason değerlendirilmesi ile NAYKH tespit edilen 98 T2DM hastasının histopatolojik olarak da değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %78'inde NASH ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. Hipertrigliseridemi, yüksek ALT ve düşük HDL kolesterol seviyeleri NASH varlığı ile korele bulunmuştur. Hastaların %34-60'ında orta-ileri düzey fibrozis tespit edilirken, yüksek GGT düzeyi, ileri yaş ve erkek cinsiyet bu durum ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, NAYKH'nın ciddi histopatolojik bulgularının oldukça yüksek oranda bulunması neticesinde, ultrason ile NAYKH tespit edilen T2DM hastalarında karaciğer biyopsisi yapılması önerilmiştir (Leite 2011). Bu durumun aksine olarak, karaciğer biyopsi bulguları ile transaminaz düzeyleri arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Gupte 2004). Biz de çalışmamızda, hem transaminaz hem de GGT düzeyleri NAYKH olan grupta daha yüksek bulduk. Bu parametrelerin yüksek bulunduğu hasta grubunda karaciğer biyopsisi önermek için henüz yeterli kanıt yoktur. Ancak, T2DM hastalarında NAYKH'nın T2DM olmayanlara göre karaciğer açısından daha ağır komplikasyonlar ile sonuçlandığı ve NAYKH varlığının T2DM hastalarında diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkisi birlikte değerlendirildiğinde, bu hastaların daha yakın izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Yaşam ve beslenme tarzı değişikliği, kilo verme ve daha iyi glisemik kontrol gibi her iki hastalığın seyrini olumlu etkileyecek önlemlerin daha etkin bir şekilde uygulanması faydalı olacaktır.

Sonuç olarak, T2DM hastalarımızda yüksek oranda NAYKH tespit ettik. Diyabet hastalığının iyi kontrol edilmediğinin klinik ve laboratuvar göstergelerinden, BKİ, APG, A1C ve trigliserid değerlerini NAYKH olan grupta daha yüksek bulduk. Bu parametrelerin normal seviyelere getirilmesi için uygulanacak medikal girişimler her iki hastalığın seyrini olumlu etkileyecektir. Karaciğer transaminaz ve GGT düzeylerini NAYKH olan grupta daha yüksekti. Bu parametrelerin, karaciğer histolojisi ile korelasyonu konusu henüz net olarak ortaya konulamamış olmamakla birlikte, bu grubun karaciğer sirozu ve HSK açısından daha yakından takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Regresyon analizinde ise eşlik eden HT tanısını, NAYKH varlığı açısından risk faktörü olarak bulduk. Hem T2DM hem de HT tanısı olan hastaların NAYKH gelişimi açısından daha yakın takip edilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- T2DM hastalarımızda, NAYKH prevalansı %66.5 bulundu.
- NAYKH olan ve olmayan hastalar arasında, diyabet süresi, diyabetin kronik komplikasyon oranları ve bu komplikasyonların süreleri açısından fark yoktu.
- NAYKH prevalansı kadın hastalarda daha yüksekti.
- NAYKH tespit ettiğimiz T2DM hastalarının vücut ağırlığı ve BKİ değerleri daha yüksekti.
- NAYKH olan hastalarda, olmayanlara göre serum APG, A1C, trigliserid, ALT, AST ve GGT değerleri daha yüksekti.
- Vücut ağırlığı, BKİ, APG, A1C, trigliserid, ALT, AST ve GGT değerleri yüksek olan kadın T2DM hastaları, NAYKH açısından daha dikkatli takip edilmelidir.
- Multinomial regresyon analizinde HT varlığı NAYKH riskini artıran faktör olarak bulundu.
- Hem T2DM hem de HT tanısı olan hastaların NAYKH gelişimi açısından daha yakın takip edilmesi gerekmektedir.
- Yaşam ve beslenme tarzı değişikliği, kilo verme ve daha iyi glisemik kontrol gibi her iki hastalığın seyrini olumlu etkileyecek önlemlerin daha etkin bir şekilde uygulanması faydalı olacaktır.

7. REFERANSLAR

- Amarapurkar, D., P. Kamani, N. Patel, P. Gupte, P. Kumar, S. Agal, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol.* 2007;6(3):161-3.
- American Diabetes, A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
- Angulo, P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-31.
- Angulo, P., J. C. Keach, K. P. Batts and K. D. Lindor. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999;30(6):1356-62.
- Borra, R. J., S. Salo, K. Dean, R. Lautamaki, P. Nuutila, M. Komu, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: rapid evaluation of liver fat content with in-phase and out-of-phase MR imaging. *Radiology.* 2009;250(1):130-6.
- Brunt, E. M. and D. G. Tiniakos. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(42):5286-96.
- Caldwell, S. H. and D. M. Crespo. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2004;40(4):578-84.
- Caldwell, S. H., D. H. Oelsner, J. C. Iezzoni, E. E. Hespenheide, E. H. Battle and C. J. Driscoll. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999;29(3):664-9.
- Callaghan, B. C., H. T. Cheng, C. L. Stables, A. L. Smith and E. L. Feldman. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):521-34.
- Casoinic, F., D. Sampelean, C. Badau and L. Pruna. Nonalcoholic fatty liver disease--a risk factor for microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Rom J Intern Med.* 2009;47(1):55-9.
- Chalasani, N., Z. Younossi, J. E. Lavine, M. Charlton, K. Cusi, M. Rinella, 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;67(1):328-57.
- Chalasani, N., Z. Younossi, J. E. Lavine, A. M. Diehl, E. M. Brunt, K. Cusi, et al. 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.
- Charatcharoenwitthaya, P., K. D. Lindor and P. Angulo. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57(7):1925-31.
- Chitturi, S., S. Abeygunasekera, G. C. Farrell, J. Holmes-Walker, J. M. Hui, C. Fung, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002;35(2):373-9.

- Cho, C. S., S. Curran, L. H. Schwartz, D. A. Kooby, D. S. Klimstra, J. Shia, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg*. 2008;206(3):480-8.
- Cortez-Pinto, H., J. Chatham, V. P. Chacko, C. Arnold, A. Rashid and A. M. Diehl. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *JAMA*. 1999;282(17):1659-64.
- Cowin, G. J., J. R. Jonsson, J. D. Bauer, S. Ash, A. Ali, E. J. Osland, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(4):937-45.
- Dai, W., L. Ye, A. Liu, S. W. Wen, J. Deng, X. Wu, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8179.
- Donnelly, K. L., C. I. Smith, S. J. Schwarzenberg, J. Jessurun, M. D. Boldt and E. J. Parks. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343-51.
- Duncan, B. B., M. I. Schmidt, J. S. Pankow, C. M. Ballantyne, D. Couper, A. Vigo, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003;52(7):1799-805.
- Falck-Ytter, Y., Z. M. Younossi, G. Marchesini and A. J. McCullough. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001;21(1):17-26.
- Ferrannini, E., E. J. Barrett, S. Bevilacqua and R. A. DeFronzo. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest*. 1983;72(5):1737-47.
- Forlani, G., C. Giorda, R. Manti, N. Mazzella, S. De Cosmo, M. C. Rossi, et al. The Burden of NAFLD and Its Characteristics in a Nationwide Population with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2931985.
- Fracanzani, A. L., L. Valenti, E. Bugianesi, M. Andreoletti, A. Colli, E. Vanni, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48(3):792-8.
- Gary-Bobo, M., G. Elachouri, J. F. Gallas, P. Janiak, P. Marini, C. Ravinet-Trillou, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology*. 2007;46(1):122-9.
- Gastaldelli, A., K. Cusi, M. Pettiti, J. Hardies, Y. Miyazaki, R. Berria, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(2):496-506.
- Gastaldelli, A., S. A. Harrison, R. Belfort-Aguilar, L. J. Hardies, B. Balas, S. Schenker, et al. Importance of changes in adipose tissue insulin resistance to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2009;50(4):1087-93.
- Gnudi, L., R. J. M. Coward and D. A. Long. Diabetic Nephropathy: Perspective on Novel Molecular Mechanisms. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(11):820-30.

- Gupte, P., D. Amarapurkar, S. Agal, R. Baijal, P. Kulshrestha, S. Pramanik, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(8):854-8.
- Haffner, S., M. Temprosa, J. Crandall, S. Fowler, R. Goldberg, E. Horton, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2005;54(5):1566-72.
- Hernaez, R., M. Lazo, S. Bonekamp, I. Kamel, F. L. Brancati, E. Guallar, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology.* 2011;54(3):1082-90.
- Ilan, Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(21):2609-18.
- Kahn, C. R. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes.* 1994;43(8):1066-84.
- Kaya A. NASH Çalıştay Sonuç Raporu 2018, Türk Diyabet Vakfı. 1. Baskı. İstanbul:2018
- Kelley, D. E., T. M. McKolanis, R. A. Hegazi, L. H. Kuller and S. C. Kalhan. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(4):E906-16.
- Kim, B. Y., C. H. Jung, J. O. Mok, S. K. Kang and C. H. Kim. Prevalences of diabetic retinopathy and nephropathy are lower in Korean type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig.* 2014;5(2):170-5.
- Kohner, E. M., V. Patel and S. M. Rassam. Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1995;44(6):603-7.
- Lazo, M., R. Hernaez, M. S. Eberhardt, S. Bonekamp, I. Kamel, E. Guallar, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):38-45.
- Leite, N. C., G. F. Salles, A. L. Araujo, C. A. Villela-Nogueira and C. R. Cardoso. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009;29(1):113-9.
- Leite, N. C., C. A. Villela-Nogueira, V. L. Pannain, A. C. Bottino, G. F. Rezende, C. R. Cardoso, et al. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors. *Liver Int.* 2011;31(5):700-6.
- Li, Y., W. Xu, Z. Liao, B. Yao, X. Chen, Z. Huang, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2597-602.
- Lonardo, A., M. Bellini, E. Tondelli, M. Frazzoni, A. Grisendi, M. Pulvirenti, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome": should a recently expanded clinical entity be further expanded? *Am J Gastroenterol.* 1995;90(11):2072-4.
- Mannisto, V. T., M. Simonen, P. Soinen, M. Tiainen, A. J. Kangas, D. Kaminska, et al. Lipoprotein subclass metabolism in nonalcoholic steatohepatitis. *J Lipid Res.* 2014;55(12):2676-84.

- Marchesini, G., E. Bugianesi, G. Forlani, F. Cerrelli, M. Lenzi, R. Manini, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917-23.
- Marchesini, G., U. Pagotto, E. Bugianesi, R. De Iasio, R. Manini, E. Vanni, et al. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5674-9.
- Matteoni, C. A., Z. M. Younossi, T. Gramlich, N. Boparai, Y. C. Liu and A. J. McCullough. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
- McCullough, A. J. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004;8(3):521-33, viii.
- Miele, L., V. Valenza, G. La Torre, M. Montalto, G. Cammarota, R. Ricci, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877-87.
- Mofrad, P., M. J. Contos, M. Haque, C. Sargeant, R. A. Fisher, V. A. Luketic, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286-92.
- Moran, A., H. J. Zhang, L. K. Olson, J. S. Harmon, V. Poyntout and R. P. Robertson. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest*. 1997;99(3):534-9.
- Mottin, C. C., M. Moretto, A. V. Padoin, A. M. Swarowsky, M. G. Toneto, L. Glock, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004;14(5):635-7.
- Musso, G., R. Gambino, F. De Michieli, M. Cassader, M. Rizzetto, M. Durazzo, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003;37(4):909-16.
- Neuschwander-Tetri, B. A. and S. H. Caldwell. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-19.
- Neuschwander-Tetri, B. A., J. M. Clark, N. M. Bass, M. L. Van Natta, A. Unalp-Arida, J. Tonascia, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):913-24.
- Ohtsubo, K., S. Takamatsu, M. T. Minowa, A. Yoshida, M. Takeuchi and J. D. Marth. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell*. 2005;123(7):1307-21.
- Omagari, K., S. Kato, K. Tsuneyama, C. Inohara, Y. Kuroda, H. Tsukuda, et al. Effects of a long-term high-fat diet and switching from a high-fat to low-fat, standard diet on hepatic fat accumulation in Sprague-Dawley rats. *Dig Dis Sci*. 2008;53(12):3206-12.
- Pagano, G., G. Pacini, G. Musso, R. Gambino, F. Mecca, N. Depetris, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35(2):367-72.

- Petersen, K. F., S. Dufour, D. Befroy, R. Garcia and G. I. Shulman. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350(7):664-71.
- Portillo-Sanchez, P., F. Bril, M. Maximos, R. Lomonaco, D. Biernacki, B. Orsak, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2231-8.
- Rofsky, N. M. and H. Fleishaker. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR.* 1995;16(1):16-33.
- Rothman, D. L., I. Magnusson, G. Cline, D. Gerard, C. R. Kahn, R. G. Shulman, et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(4):983-7.
- Saadeh, S., Z. M. Younossi, E. M. Remer, T. Gramlich, J. P. Ong, M. Hurley, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):745-50.
- Sanyal, A. J., C. Campbell-Sargent, F. Mirshahi, W. B. Rizzo, M. J. Contos, R. K. Sterling, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001;120(5):1183-92.
- Schulz, L. O., P. H. Bennett, E. Ravussin, J. R. Kidd, K. K. Kidd, J. Esparza, et al. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1866-71.
- Schwenzer, N. F., F. Springer, C. Schraml, N. Stefan, J. Machann and F. Schick. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009;51(3):433-45.
- Sheetz, M. J. and G. L. King. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA.* 2002;288(20):2579-88.
- Sheth, S. G., F. D. Gordon and S. Chopra. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med.* 1997;126(2):137-45.
- Sigal, R. J., M. El-Hashimy, B. C. Martin, J. S. Soeldner, A. S. Krolewski and J. H. Warram. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes.* 1997;46(6):1025-9.
- Solomon, D. H., E. Massarotti, R. Garg, J. Liu, C. Canning and S. Schneeweiss. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA.* 2011;305(24):2525-31.
- Springer, F., J. Machann, C. D. Claussen, F. Schick and N. F. Schwenzer. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol.* 2010;16(13):1560-6.
- Stepanova, M. and Z. M. Younossi. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(6):646-50.
- Stumvoll, M., B. J. Goldstein and T. W. van Haefen. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365(9467):1333-46.

- Sullivan, P. W., E. H. Morimoto, V. Ghushchyan, H. R. Wyatt and J. O. Hill. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1599-603.
- Tabak, A. G., M. Jokela, T. N. Akbaraly, E. J. Brunner, M. Kivimaki and D. R. Witte. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009;373(9682):2215-21.
- Targher, G., L. Bertolini, R. Padovani, S. Rodella, R. Tessari, L. Zenari, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1212-8.
- Targher, G., L. Bertolini, S. Rodella, R. Tessari, L. Zenari, G. Lippi, et al. 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.
- Targher, G., L. Bertolini, S. Rodella, G. Zoppini, G. Lippi, C. Day, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2008;51(3):444-50.
- Targher, G., M. Chonchol, L. Bertolini, S. Rodella, L. Zenari, G. Lippi, et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(8):1564-70.
- Torruellas, C., S. W. French and V. Medici. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11684-99.
- Tsochatzis, E. A., G. V. Papatheodoridis and A. J. Archimandritis. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:831670.
- Turlin, B., M. H. Mendler, R. Moirand, D. Guyader, A. Guillygomarc'h and Y. Deugnier. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload. A study of 139 patients. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(2):263-70.
- van der Poorten, D., K. L. Milner, J. Hui, A. Hodge, M. I. Trenell, J. G. Kench, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*. 2008;48(2):449-57.
- Vandanmagsar, B., Y. H. Youm, A. Ravussin, J. E. Galgani, K. Stadler, R. L. Mynatt, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011;17(2):179-88.
- Vernon, G., A. Baranova and Z. M. Younossi. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274-85.
- Vigano, M., A. Vergani, P. Trombini, F. Paleari and A. Piperno. Insulin resistance influence iron metabolism and hepatic steatosis in type II diabetes. *Gastroenterology*. 2000;118(5):986-7.
- Wigg, A. J., I. C. Roberts-Thomson, R. B. Dymock, P. J. McCarthy, R. H. Grose and A. G. Cummins. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48(2):206-11.

- Xu, A., Y. Wang, H. Keshaw, L. Y. Xu, K. S. Lam and G. J. Cooper. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003;112(1):91-100.
- Yi, M., R. P. Chen, R. Yang and H. Chen. Increased prevalence and risk of non-alcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients with Type 2 diabetes in South China. *Diabet Med.* 2017;34(4):505-13.
- Younossi, Z. M., M. Stepanova, M. Afendy, Y. Fang, Y. Younossi, H. Mir, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(6):524-30 e1; quiz e60.
- Zhang, Z., J. Wang and H. Wang. Correlation of blood glucose, serum chemerin and insulin resistance with NAFLD in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 2018;15(3):2936-40.

