



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
ALBUMİNÜRİ, EPİKARİYAL YAĞ DEPOLANMASI
VE KARACİĞER YAĞLANMASI ARASINDAKİ
KORELASYON VE HER ÜÇ PARAMETRENİN
BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİNİN KLİNİK,
TERAPÖTİK VE PROGRNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Ümmügülsüm DURAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mayıs, 2023

İSTANBUL



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
ALBUMİNÜRİ, EPİKARİYAL YAĞ DEPOLANMASI
VE KARACİĞER YAĞLANMASI ARASINDAKİ
KORELASYON VE HER ÜÇ PARAMETRENİN
BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİNİN KLİNİK,
TERAPÖTİK VE PROGRNOSTİK DEĞERİ**

Dr. Ümmügölsüm DURAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Miraç Vural KESKİNLER

Mayıs, 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ümmügülsüm DURAK'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA ALBUMİNÜRİ, EPİKARİYAL YAĞ DEPOLANMASI VE KARACİĞER YAĞLANMASI ARASINDAKİ KORELASYON VE HER ÜÇ PARAMETRENİN BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİNİN KLİNİK, TERAPÖTİK VE PROGRNOSTİK DEĞERİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Miraç VURAL KESKİNLER
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Sabahat Alışır ECDER
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Tez Savunma Tarihi: 15/05/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA ALBUMİNÜRİ, EPIKARİYAL YAĞ DEPOLANMASI VE KARACİĞER YAĞLANMASI ARASINDAKİ KORELASYON VE HER ÜÇ PARAMETRENİN BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİNİN KLİNİK, TERAPÖTİK VE PROGRNOSTİK DEĞERİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ümmügülsüm DURAK

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mayıs, 2023

Dr. Ümmügülsüm DURAK

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Ümmügölsüm DURAK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma şansı bulduğum, hoca olmanın ötesinde her konuda tecrübelerine başvurduğum ve ufkumu açan, Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum için onur duyduğum, servislerini bana emanet etmekten çekinmeyen, her başım sıkıştığında arayabildiğim, abilikleri ve ablalıkları konusunda minnettar olduğum Prof. Dr. Sabahat Alışır Ecder'e, Prof.Dr. Mehmet Uzunlulu'ya, ve Prof. Dr. Banu Mesçi'ye ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Medikal bilgi aktarımı dışında samimiyeti ile her zaman yanımda olan ve tez danışmanım olarak her başım sıkıştığında yardımına koşan Doç.Dr. Miraç Vural Keskinler'e

Tanıdığım günden beri bilgisini ve çalışma azmini gıpta ettiğim her zaman yardımına koşan Uzm. Dr. Tahsin Karaaslan'a,

Asistanlığımın başından beri her zaman yanımda olan, iyi kötü her günümü paylaştığım, düşsek de beraber ayağa kalktığımız kardeşlerim, eş kıdemlerim; Dr. İsra Serda Oğuz'a, Dr.Tuba Usta'ya, Dr. Cündullah Torun'a, Dr.Gökhan Uygun'a, Dr. Mustafa Keleş'e ve alt kıdemim olsalar bile en büyük destekçilerim ve kardeşlerim olan Dr.Didem Kartal'a, Dr.Merve Ergin'e, Dr. Lütfullah Çaştur'a,

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Her zaman yanımda olan arkamda desteklerini her an hissettiğim, varlıklarına şükrettiğim biricik anneme, babama ve abime; hayatıma sonradan girmiş olsalar da her zaman desteğime koşan Sündüz anneme, Faruk babama ve kardeşlerim Hakan'a, Zeynep'e,

Bu dünyadan çoktan göçmüş olsa da mesleğini 3. Kuşak olarak icra etme guruna ulaştığım dedem; Dahiliye uzmanı Dr.Arif Hikmet Kuşoğlu' na ve anneliğinin yanında, en yakın meslektaşım olan; dahiliye uzmanı Dr. Hediye Geçit'e,

Son olarak bu sürecin bütün zorluklarını benimle paylaşan, her türlü fedakarlığı gözünü kırpmadan yapan eşim Furkan'a ve bu dünyadaki bana verilmiş en güzel hediye olan canım oğlum Ömer'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Ümmügülsüm DURAK

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Risk Faktörleri.....	5
2.1.5. Patogenez	6
2.1.6. Belirtiler	9
2.1.7. Tanı	9
2.1.8. Tedavi.....	11
2.2. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI.....	12
2.2.1. Tanım	12
2.2.2. Tarihçe	13
2.2.3. Epidemiyoloji.....	13
2.2.4. Risk Faktörleri ve Patogenez.....	13
2.2.5. Belirtiler	18
2.2.6. Tanı	19
2.2.7. Tedavi.....	20
2.2.8. Takip	22

2.3. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU	22
2.3.1. Tanım	22
2.3.2. Anatomi ve Embriyoloji.....	23
2.3.3. İşlevi.....	24
2.3.4. Epikardiyal Yağ dokusunun Diğer Yağ Dokularından Farkı.....	25
2.3.5. Epikardiyal Yağ Dokusu-Obezite İlişkisi	27
2.3.6. Epikardiyal Yağ Dokusu-İnsülin Direnci İlişkisi.....	28
2.3.7. Epikardiyal Yağ Dokusunun Miktarının Belirlenmesinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	28
2.4. ADİPOZİTE	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	30
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	30
3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	30
3.2. ÇALIŞMA ve TANIMLAR.....	31
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
5.1. TARTIŞMA	45
5.2. SONUÇ	48
KAYNAKLAR	50
EKLER	64
EK 1. BENZERLİK RAPORU	64
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU	65

KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACEi	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADA.....	Amerika Diyabet Derneği
AGE	Gelişmiş glikasyon son ürünleri
ALT.....	Alanin aminotransferaz
ANGPT	Anjiopoetinler
ARB	Anjiotensin reseptör blokeri
BÇ	Bel çevresi
BKİ.....	Beden kütle indeksi
BT	Bilgisayarlı tomografi
CKD-EPI.....	Kronik böbrek hastalığı epidemiyolojisi
CTGF	Bağ dokusu büyüme faktörü
DBH.....	Diyabetik böbrek hastalığı
DM.....	Diabetes mellitus
Egfr	Tahmini glomerül filtrasyon hızı
eNOS.....	Endotelyal nitrik oksit sentaz
EYD	Epikardiyal yağ dokusu
FF	Filtrasyon fraksiyonu
FGF 21	Fibroblast büyüme faktörü 21
FİB-4.....	Fibrozis-4
FSGS.....	Fokal segmental glomeruloskleroz
GFR.....	Glomerül filtrasyon hızı
İD	İnsülin direnci
İL-6	İnterlökin-6
KAH.....	Koroner arter hastalığı
KVH.....	Kardiyovasküler hastalık
MiRNA	Mikro RNA
MetS.....	Metabolik sendrom
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NASH.....	Non-alkolik steatohepatit

NAYKH	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NF-kappa	Nükleer faktör-kappa
ORG	Obezite ilişkili glomerülopati
PAİ-1.....	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PKC.....	Protein kinaz C
RAAS.....	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RPF	Renal plazma akışı
SDBH.....	Son dönem böbrek hastalığı
SGLT-2	Sodyum-glukoz ko-transporter 2
SOR.....	Reaktif oksijen türleri
SYA	Serbest yağ asidi
TG	Trigliserit
TGF-beta.....	Transforme edici büyüme faktörü-beta
TNF-alfa.....	Tümör nekrozis faktör-alfa
TSH.....	Tiroid stimulan hormon
TTE	Transtoraksal ekokardiyografi
USG	Ultrasonografi
VAİ	Visseral Adiposite İndeksi
VEGF	Vasküler endotelial growth faktör

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1:	Hastaların demografik özellikleri.....	33
Tablo 4.2:	Hastaların laboratuvar değerleri	34
Tablo 4.3:	Hastaların kullandığı ilaçlar	34
Tablo 4.4:	Hastaların hepatostetoz durumları.....	35
Tablo 4.5:	Hastaların Ekokardiyografik değerlendirmeleri.....	35
Tablo 4.6:	Mikroalbuminüri olan ve olmayan grup arasında demografik özelliklerin ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.7:	Mikroalbuminüri olan ve olmayan grup arasında ilaç kullanımlarının karşılaştırılması	37
Tablo 4.8:	Mikroalbuminüri olan ve olmayan grup arasında hepatostetoz varlığı, Ekokardiyografi bulguları, FİB-4 ve VAI skorlarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.9:	Hepatostetoz olan ve olmayan grup arasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 4.10:	Epikardiyal yağ doku kalınlığı <7 mm olan ve ≥ 7 mm olan gruplar arasında demografik özelliklerin ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 4.11:	Epikardiyal yağ doku kalınlığı <7 mm olan ve ≥ 7 mm olan gruplar arasında ilaç kullanımlarının karşılaştırılması	41
Tablo 4.12:	Epikardiyal yağ doku kalınlığı <7 mm olan ve ≥ 7 mm olan gruplar arasında hepatostetoz, Ekokardiyografi bulguları, FİB-4 ve VAI skorlarının karşılaştırılması	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	Kalbin katmanları	23
Şekil 2.2:	Fib-4 Skoru formülü	31
Şekil 4.1:	Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile mikroalbuminüri düzeyi arasındaki serpme grafik, n=59	42
Şekil 4.2:	Hepatosteatoz derecesi ile mikroalbuminüri düzeyi arasındaki serpme grafik, n=138	42
Şekil 4.3:	Hepatosteatoz derecesi ile epikardiyal yağ kalınlığı arasındaki serpme grafik, n=59	43
Şekil 4.4:	A: Epikardiyal yağ kalınlığı ve mikroalbuminüri düzeyinin hepatosteatoz derecesine göre gruplandırılmış serpme grafiği, n=59; B: Epikardiyal yağ kalınlığı ve mikroalbuminüri düzeyinin hepatosteatoz derecesine göre gruplandırılması ile çizilen yıldız grafik. Merkez noktalar grup ortalamalarıdır	44

ÖZET

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA ALBUMİNÜRİ, EPİKARDİYAL YAĞ DEPOLANMASI VE KARACİĞER YAĞLANMASI ARASINDAKİ KORELASYON VE HER ÜÇ PARAMETRENİN BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİNİN KLİNİK, TERAPÖTİK VE PROGNOSTİK DEĞERİ

Amaç: Diyabetin en yaygın görülen komplikasyonu olan diyabetik böbrek hastalığı (DBH) en erken dönemde mikroalbuminüri ile saptanmaktadır. Diyabetin artan obezite ile ilişkisi bilinmektedir. Obeziteye neden olan visseral yağ dokusu artışı kalp ve karaciğer gibi organlarda yağ birikimiyle sonuçlanmaktadır. Yağ dokusundan salgılanan birçok inflamatuvar ve aterojenik sitokinler kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır. Kalpteki yağ doku birikiminin en önemli göstergelerinden biri epikardiyal yağ dokusudur (EYD). Karaciğerdeki birikimin sonucu ise karaciğer fibrozuna kadar ilerleyen hepatosteatozudur. Çalışmamızda mikroalbuminüri, hepatosteatoz ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Ocak 2021 ile Aralık 2022 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniğimize başvuran 702 tip 2 DM hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi (BÇ), beden kütle indeksi (BKİ), sigara ve alkol kullanımı gibi demografik verileri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Tam kan sayımı analizi parametreleri ve biyokimyasal parametreler her hasta için işlendi. Hastaların batin ultrasonografisi (USG) tetkik edilerek hepatosteatozun varlığı ve dereceleri kaydedildi. Hepatosteatoz saptanan hastalarda transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile epikardiyal yağ kalınlığı ölçümü yapıldı. Fibrozis-4 skoru (FİB-4) ve visseral adipozite indeksi (VAİ) hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 296'sı (%42,2) kadın olan 702 DM hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $58,9 \pm 10,9$ (min:25, max:87), BKİ ortalaması $31,8 \pm 6,3$ idi. Hastaların diyabet süresi ortalama $11,88 \pm 8,1$ yıldır. Hastalar mikroalbuminüri düzeyine göre iki gruba ayrıldı (idrarda mikroalbumin <30 mg/g kreatinin, ≥ 30 mg/g kreatinin). Mikroalbuminüri olmayan hasta sayısı 449 (%64), mikroalbuminüri olan hasta sayısı ise 253'tü (%36). Batin USG yapılan 169 kişiden 31 kişide hepatosteatoz saptanmadı (%4,4). Hepatosteatoz saptanan 138 hastanın 55'inde grade 1 hepatosteatoz (%39,9), 67'sinde grade 2 hepatosteatoz (%48,5), 16'sında ise grade 3 hepatosteatoz saptandı.

(%11,6). TTE yapılan 59 hastanın EYD kalınlığı ortancası 6 mm'di (min=3, max=14). Hastalardan 34 tanesinde EYD kalınlığı 7 mm'den küçük (%57,6), 25 hastanın ise 7 mm'ye eşit veya büyük ölçüldü (%42,4). Hastaların FİB-4 ve VAI skorları hesaplandı. Mikroalbuminüri olan ve olmayan gruplar arasında hepatosteatoz varlığı ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,834$). Yine, iki grup arasında EYD kalınlık ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,894$). FİB-4 ($p=0,008$) ve VAI skoru ($p=0,001$) açısından bakıldığında ise her iki skor ile mikroalbuminüri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. Mikroalbuminüri olan grubun FİB-4 skoru ve VAI skoru, mikroalbuminüri olmayan gruba göre daha yüksekti.

Sonuç: Mikroalbuminüri ile hepatosteatoz varlığı ve EYD kalınlığı arasında bir ilişki bulunmazken, mikroalbuminüri olan grubun FİB-4 skoru ve VAI değerleri, mikroalbuminüri olmayan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Epikardiyal yağ dokusu, FİB-4, Hepatosteatoz, Mikroalbuminüri, VAI

ABSTRACT

ALBUMINURIA EPICARDIAL FAT ACCUMULATION AND LIVER STEATOSIS CORRELATIONS FOR THE PATIENTS WHO HAVE TYPE2 DIABETES MELITUS AND THE CLINICAL, THERAPEUTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF EVALUATING ALL THREE MENTIONED PRAMETERS TOGETHER

Background: Diabetic kidney disease (DBH), the most common complication of diabetes can be detected at the earliest stage with the microalbuminuria. It is known that diabetes is releated with the increasing obesity rates in recent years. Increase in visceral adipose tissue that causes obesity results in fat accumulaton in organs such as heart and liver. Many inflammatory and atherogenic cytokines secreted by adipose tissue cause cardiovascular diseases. Epicardial adipose tissue (EAT) is one of the important indicator of the adipose tissue accumulation in the heart. The result of accumulation in the liver is hepatosteatosi, which progresses to liver fibrosis. In this study, It is aimed that to determine the relationship between microalbuminuria, hepatosteatoz and epicardiyal adipose tissue thickness.

Methods: 702 type 2 DM patients who consulted to internal medicine polyclinics in between January 2021 and December 2022. Demographic information of the patients such as age, gender, height, weight, waist circumference, body-mass index (BMI), smoking and alcohol use and the currently used medications were recorded. Parameters of complete blood cell count analysis and biochemical parameters were recorded for each and every patient. Abdominal ultrasonographies were performed and the presence and degree of the hepatosteatosi were recorded. In the patients with a diagnosis of hepatosteatosi, epicardial adipose tissue thickness was measured by transthoracic echocardiography (TTE). The fibrosis-4 score (FIB-4) and visceral adiposity index (VAI) were calculated.

Results: A total of 702 DM patients is included in the study. 296 patients (42.2%) of whom were female. Mean age of the patients was $58,9 \pm 10,9$ (min:25, max:87), and the mean BMIs were $31,8 \pm 6,3$. Patients average duration of DM was $11,88 \pm 8,1$ years. Patients are divided into two groups according to the level of microalbuminuria (urine microalbuminuria < 30 mg/g creatinine, ≥ 30 mg/g creatinine). The number of patients absence of microalbuminuria was 449 (64%), and the number of patients presence of microalbuminuria was 253 (36%). Hepatosteatosi not diagnosed for 31 patients out of 169

who had abdominal ultrasonography (4.4%). For the remaining 138 patients with hepatosteatosi, 55 were diagnosed with grade 1 (39,9%), 67 were diagnosed with grade 2 (48.5%), and 16 were diagnosed with grade 3 (11.6%). Median was found as 6mm (min=3, max=14) EAT thickness for 59 patients who had TTE. 34 of them had their EAT thickness measured as smaller than 7 mm (57.6%), and 25 of them had their EAT thickness measured as equal or greater than 7 mm (42.4%). FIB-4 and VAI scores of the patients were calculated. No significant correlation is found between the presence of hepatosteatosi and microalbuminuria for the groups with and without microalbuminuria ($p=0,834$). Also there was no significant difference for the EAT thickness measurements between the mentioned groups ($p=0,894$). However, when the FIB-4 ($p=0,0008$) and VAI ($p=0,001$) scores are examined, a significant correlation was found between aforementioned scores and microalbuminuria. Furthermore, it was found that FIB-4 score and VAI score of the group presence of microalbuminuria is higher than the group absence of microalbuminuria.

Conclusion: Consequently, there is no relation is found between the presences of microalbuminuria and hepatosteatosi and the EAT thickness; nevertheless, It is found that that FIB-4 score and VAI score of the group presence of microalbuminuria is higher than the group absence of microalbuminuria.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) sıklığı her geçen gün artış gösteren, birçok organ ve dokuyu etkileyen, kronik bir metabolizma bozukluğu olup birçok komplikasyonu beraberinde getirmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı (DBH), diyabetin en sık karşılaşılan ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBH) neden olan kronik bir komplikasyonudur. DBH tübüler ve glomerüler inflamatuvar süreçle ilgili olarak gelişmektedir (1).

DM, artan obezite ve visseral yağ dokusu artışı ile yakından ilişkilidir. Visseral yağ dokusu, insülin direncine (İD) neden olan abdominal obezite yanında kalp ve karaciğer gibi hayati organların etrafında da artış gösterir ve zamanla organ disfonksiyonuna neden olur. Karaciğer etrafındaki yağ dokusu hepatosteatozla başlayıp karaciğer fibrozuna kadar ilerleyen tablolara yol açmaktadır (2).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) özellikle son dönemde sıklığı artan bir antitedir. Karaciğer yağlanması kronik olmayan hastalarda görülmesi olup bir dışlama tanısıdır. Karaciğer yağlanması patogeneğinde birçok inflamatuvar, oksidatif süreç, insülin direnci gibi metabolik patolojiler yer almakta ve fibroz ile sonuçlanmaktadır (3). Karaciğer fibrozunu belirlemek için karaciğer biyopsisi altın standart olsa da invaziv bir yöntem olduğu için kullanımı pratik olmayıp ve non-invaziv testlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle FİB-4 gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir (4).

EYD visseral perikard ile miyokard arasında biriken yağ tabakasına verilen isimdir. Bu yağ dokusunun basit depolama görevi dışında birçok proinflamatuvar ve proaterojenik maddeler salgılayan aktif bir organ olduğu saptanmıştır (5). EYD, transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilebilen non-invaziv bir yöntemdir. Özellikle NAYKH gelişen ve Tip-2 DM tanısı olan hastalarda metabolik sendrom (MetS) bileşenleri, obezite ve inflamasyon mekanizmaları çok daha aktif rol oynamaktadır. Benzer şekilde proinflamatuvar sitokinler salgılayan ve visseral yağ oranındaki artışla korelasyon gösteren EYD, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile yakın ilişkisi nedeniyle dikkat çekmektedir (6).

DM’da artan obezite ve visseral yağ dokusu artışının inflamasyonu uyarak KVV’a yol açtığı bilinmektedir. Vücuttaki visseral yağ dokusunu belirlemede en sık kullanılan parametre BÇ’dir (7). Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda yeni parametrelere ihtiyaç olduğu, bel çevresinin yetersiz kaldığı saptanmıştır. VAI, bu konuda kullanılabilecek non-invaziv bir indekstir (8).

Çalışmamızda Tip 2 DM tanılı hastalarda mikroalbuminüri düzeyleri, ultrasonografi ile saptanan hepatosteatoz dereceleri ve EYD kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Diyabet, kronik böbrek hastalığının ve son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önde gelen bir nedenidir. DBH, diyabetli hastalarda albuminüri, tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) azalma veya her ikisinin birlikteliğine dayanan klinik bir tanıdır (9).

Albuminüri, diyabetik nefropatinin en erken bir klinik belirtisidir (1). Protein atılımını değerlendirmek için farklı ölçüm yöntemleri mevcuttur. İdrar ölçüm çubuğu, protein atılımı 300-500 mg/gün'ü geçene kadar pozitifleşmez. Bu nedenle, albümin için spesifik bir tahlil kullanmak gerekmektedir. Albüminüri için, spot veya 24 saatlik idrarda albümin ve kreatinin direk ölçümleri veya oransal hesaplamaları kullanılmaktadır. Normal albümin atılım hızı 30 mg/gün'den (20 mcg/dak) azdır (10).

Önceden mikroalbuminüri olarak adlandırılan, 30 ila 300 mg/gün (20 ila 200 mcg/dak) arasındaki albümin atılımı, orta derecede artmış albüminüri olarak tanımlanır. Önceleri makroalbuminüri olarak adlandırılan ciddi şekilde artmış albüminüri, tahmin edilen veya ölçülen idrar albümin atılımının >300 mg/g veya mg/gün olmasıdır.

Ciddi derecede artmış albüminüri, olumsuz prognoz göstergesidir. Bu düzeylerdeki albümin atılımı, eGFR düşüşü, SDBH ve kardiyovasküler olayların riskinde önemli ölçüde artışla ilişkilidir. Özellikle 1000 mg/g üzerindeki seviyeler daha da yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (11).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), sağlam tüm nefronlardaki filtrasyon hızlarının toplamına eşittir. Böbreğin filtreleme birimleri olan glomerüller, günde yaklaşık 180 litre (125 mL/dk) plazmayı filtreler. Normal GFR değeri yaşa, cinsiyete ve vücut büyüklüğüne bağlıdır ve sağlıklı bireyler arasında bile önemli farklılıklarla birlikte yaklaşık 90 ila 120 mL/dk/1,73 m²'dir (12). eGFR'nin <60 mL/dak/1,73 m² olduğu durumlar azalmış GFR olarak tanımlanmaktadır (1). Gerçek GFR insanlarda doğrudan ölçülemez. Bunun yerine, temel olarak glomerüler filtrasyonla elimine edilen ekzojen veya endojen maddelerin

klerens ölçümlerinden veya filtrasyon belirteçlerinin serum seviyelerinden faydalanılır. (13). Bu nedenle, klinik uygulamada, GFR tipik olarak endojen bir filtrasyon belirteci olan kreatinin serum konsantrasyonundan tahmin edilir (tahmini GFR veya eGFR) (14). Sağlıklı insanlarda ve böbrek hastalığı olanlarda klerens ölçümlerine dayalı, azalmış GFR'yi tanımlayan yaygın kabul edilen eşik değer 60 mL/dak/1,73 m² den azdır; böbrek yetmezliği GFR <15 mL/dk/1.73m² veya diyaliz tedavisi olarak tanımlanır (15).

2.1.2. Tarihçe

Diyabetik nefropati terimi, tarihsel olarak, tip 1 diyabetli hastalarda retinopati ile albüminürinin klinik varlığı olarak tanımlanmıştır (16). Albüminüri saptanması, endotel hasarı, glomerüler bazal membran kalınlaşması, mezangiyal genişleme ve podosit kaybı ile karakterize klasik diyabetik glomerülopatinin erken bir belirtisi olarak kabul edilir (17).

Mikroalbuminüri ilk olarak 1980'lerde diyabetli hastalarda, yalnızca hassas radyoimmüno analizlerle saptanabilen küçük miktarlarda albüminüri varlığı olarak tanımlanmıştır (18). Bu durum, böbreklerde altta yatan mikrovasküler hastalık için en erken biyobelirteç olarak düşünülmüş ve daha sonra albüminürinin ciddi şekilde artarak kötüleşmesi ve GFR kaybı ile ilişkilendirilmiştir (19). Diyabetli hastalarda herhangi bir düzeydeki albuminüri varlığı, böbrek hastalığı ve kardiyovasküler olaylar için yüksek risk göstergesidir ve özellikle kalıcı olan düşük düzeydeki albuminüri değerleri normal olarak kabul edilmemelidir (20).

2.1.3. Epidemiyoloji

Diyabet, tüm dünyada kronik böbrek hastalığının (KBH) ve son dönem böbrek hastalığının (SDBH) önde gelen bir nedenidir (9). Ancak, KBH ve diyabete bağlı böbrek yetmezliğinin gerçek insidansını ve prevalansını bilmek imkansızdır, çünkü diyabetik böbrek hastalığının teşhisinde altın standart olan böbrek biyopsisi, diyabet ve KBH olan hastalarda nadiren yapılır (21).

DBH'nın mortalite ve morbiditesi yüksektir, bu da yaşam kalitesinin düşmesine, sakatlık ve erken ölüm oranlarının artmasına neden olur (22). Bu hastalarda sağlık bakım maliyetleri de önemli ölçüde artar (23).

Dünyada diyabet prevalansı son 20 yılda yüzde 6'dan 10'a çıkmasına rağmen, KBH'a sahip diyabetli kişilerin oranı nispeten sabit kalmıştır (yaklaşık yüzde 25 ila 30). Bununla birlikte, DBH klinik belirtilerinin dağılımı değişmiştir. Diyabetik hastalarda kalıcı orta ila şiddetli artmış albüminüri prevalansı, son 10 yıl içinde yüzde 20'den yaklaşık

yüzde 15'e düşmüştür. Buna karşılık, $eGFR < 60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ hasta prevalansı yaklaşık yüzde 10'dan yüzde 15'e yükselmiştir (24).

Diyabetik böbrek hastalığı, SDBH'ın yaygın bir nedenidir, ancak KBH'lı diyabetik hastalar arasında SDBH insidansı nispeten azdır, çünkü DBH olan çoğu hasta, böbrek replasman tedavisi alma ihtiyacı oluşmadan önce kaybedilir (25). Diyabet tipine göre DBH oranları karşılaştırıldığında, albüminüri oranları benzer görünmektedir, ancak azalmış $eGFR$, tip 2 diyabetli hastalarda daha yaygındır (26).

Özellikle obezite pandemisi sonrasında gençler arasında tip 2 diyabet yaygın hale gelmiştir. Genç yaşta başlayan tip 2 diyabetin, tip 1 diyabete göre daha erken ve daha hızlı ilerleme oranıyla KBH komplikasyonlarına neden olduğu görülmektedir (27).

2.1.4. Risk Faktörleri

DBH, birden fazla fenotipe sahip karmaşık bir hastalıktır. Hastalığın heterojenliği ve farklı aşamalarında rol oynayan çeşitli biyolojik yollar nedeniyle risk faktörlerinin tam olarak belirlenmesi mümkün değildir. DBH için güçlü bir genetik temel olmasına rağmen, değiştirilebilir ve değiştirilemez çevresel risk faktörlerinin önemli rol oynadığı açıktır (28).

Genetik faktörler, DBH ve SDBH'nın ailesel yatkınlığı uzun zamandır bilinmesine rağmen belirsizliğini korumaktadır (29).

Yaş; DBH prevalansı yaş artışı ile doğrudan ilişkilidir. Azalmış $eGFR$ oranları; beşinci dekatta %8, altıncı dekatta %19, yedinci dekatta %35'e yükselmektedir. Bu artışın asıl nedeni, DBH'nın uzun yıllar diyabet maruziyeti sonrası oluşması ve yavaş seyirli olmasıdır.

Cinsiyet; DBH kadınlarda daha yaygındır. Ancak, kadınlarla karşılaştırıldığında, erkeklerin geç evre KBH'dan SDBH'na ilerleme riski anlamlı olarak daha yüksektir. Bu durumun nedenleri belirsizdir; genetik yapı, seks hormonu maruziyeti, vücut kompozisyonu ve yaşam tarzındaki farklılıklar ve diyet olası nedenler olarak düşünülmektedir (30).

Etnik Köken; Beyaz popülasyonlarla karşılaştırıldığında, Afro-Amerikan, Hispanik Amerikalı ve Amerikan Kızılderili popülasyonlarında daha yüksek albüminüri, azalmış $eGFR$ ve SDBH oranları vardır (31).

Düşük sosyoekonomik durum; Albüminüri ve azalmış $eGFR$ eğitim düzeyi düşük kişilerde daha yaygındır (30). Düşük sosyoekonomik durum ile DBH arasındaki ilişkinin birçok bağlantısı vardır. Bakıma erişim önemli bir sorundur ve sağlık hizmeti

sağlayıcılarına ulaşım eksikliğinden, azalan dil ve okur-yazarlık becerilerinden, kişisel inançlardan tıbbi sağlayıcılara güvensizliğe kadar uzanan geniş bir yelpazedir (32).

Sigara; Diyabet olmasa bile sigara içmek, böbrekte diyabetik glomerüloskleroza benzer nodüler skleroza yol açar. Sigara, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyon gibi DBH ile benzer patojenik yolların birçoğunu tetikler (33).

Obezite; Diyabet olmadan obezite tek başına, obezite ile ilişkili glomerulopati (ORG) olarak adlandırılan bir tür sekonder fokal segmental glomerüloskleroza (FSGS) yol açar. Özellikle, bu hastaların yaklaşık %40'ında diyabet olmasa bile diyabetik böbrek hastalığının özellikleri (mezengial genişleme, glomerüler bazal membran kalınlaşması ve nodüler glomerüloskleroz) vardır(34). Obezite, tip 2 diyabet için de önemli bir risk faktörüdür. ORG ve DBH sıklıkla bir arada bulunur ve glomerüler hiperfiltrasyon, ilerleyici albüminüri, podoisit hasarı ve FSGS gibi birçok klinik ve patojenik özelliği paylaşır. Obezite, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu ile sodyum retansiyonunda artışa, sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna ve artmış intraglomerüler kapiller basınca neden olarak diyabetin neden olduğu aynı süreçleri şiddetlendirir ve glomerüloskleroz ile sonuçlanır (35) .

Hiperglisemi; Glisemik kontrolün ilerleyici DBH riskini etkilediğine dair çok güçlü kanıtlar vardır (36).

Hipertansiyon; Kan basıncı kontrolü, DBH patogenezi ve ilerlemesi için oldukça önemlidir. Hipergliseminin etkisine benzer şekilde, kan basıncı ile olumsuz böbrek sonuçları arasında doğrusal bir ilişki vardır. Sistolik kan basıncının, >140 mmHg olması kalıcı ciddi şekilde artmış albüminüri ve eGFR 60 ml/dk altına düşme riskini arttırdığı bulunmuştur (37).

Akut böbrek hasarı; Diyabet, özellikle DBH ile birlikteyse, akut böbrek hasarı (ABH) türleri için risk faktörüdür. Aynı zamanda ABH, düzelme dönemindeki fibroz mekanizmaları ile KBH içinde büyük bir risk oluşturmaktadır. DBH'da, ABH bağlı, glomerülün podoisitinde ve endotelinde hasar oluşur ve tübüler hücrelerin miyofibroblast dönüşümü indüklenir. Sonuç olarak, ABH sonrasında DBH ile ilişkili hem glomerulopati hem de tübülointerstisyel fibroz mekanizmaları hızlanabilir (38).

2.1.5. Patogenez

Hiperglisemi, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE) ve reaktif oksijen türlerinin (SOR) üretilmesine neden olur. Bu anormal metabolik ürünler, hücre hasarına

neden olan proinflatuar ve profibrotik gen ekspresyonu için hücreler arası sinyali aktive eder (39). Sonuç olarak, glomerüler hemodinamideki değişiklikler, inflamasyon ve fibroz, böbrekteki hasarın primer araçlarıdır, ancak bu mekanizmaların katkısı bireyler arasında ve DBH'nın doğal seyri boyunca değişiklik gösterebilir (28).

Diyabetik ortam, RAAS 'ni ve çok sayıda mediatörünü aktive ederek böbrek hipertrofisini, renal plazma akışında (RPF) artışı ve filtrasyon fraksiyonunda (FF) artışı tetikleyerek anormal derecede yüksek glomerüler filtrasyon hızına neden olur (35). RPF ve FF artışı bir miktar böbrek boyutundaki artıştan kaynaklansa da büyük oranda afferent ve efferent arterioller direncin orantısız şekilde azalmasının sonucudur (40).

Atriyal natriüretik peptid, nitrik oksit ve prostanoidler gibi dolaşımdaki vazodilatörlerin artması, İD veya insülin eksikliği afferent arteriyol direncini azaltmada kısmi bir etkiye sahiptir (41). Buna karşılık, anjiyotensin II, tromboksan ve endotelin 1 gibi dolaşımdaki vazokonstriktör mediatörlerin artışı, efferent arteriyol direncini artırmada daha büyük bir etkiye sahiptir. Afferent ve efferent arteriyoller arasındaki tonus dengesizliği, zamanla diyabetik böbrek hastalığında intraglomerüler basıncı artırarak sklerotik yanıtı tetikler (35).

Tübüler fonksiyonun tübüloglomerüler geri bildirim mekanizmasıyla glomerüler hemodinami üzerinde bir etkisi vardır (28). Diyabet, makula densaya sodyum iletiminde bir azalmaya neden olur. Bu, diyabetin erken döneminde proksimal tübül hipertrofisine ve sodyum-glukoz taşıyıcılarının (SGLT1- ve SGLT-2) artışıyla sonuçlanır. Nispeten orta dereceli hiperglisemide (>180 mg/dL) glukoz ve sodyumun geri emilimi artar, bu da distal tübülün makula densa kısmına sodyum klorür iletiminin azalmasına neden olur. Böylece, afferent arterioller tonus daha da azalır ve RPF, FF, eGFR'de artış meydana gelir. Tübüler fonksiyonun DBH'nın ilerlemesi üzerindeki etkisi, SGLT-2 inhibisyonunun başlangıçta eGFR'de kısa süreli bir düşüşe, uzun vadede böbrek hastalığının ilerlemesinde bir gecikmeye neden olmasıdır (42). Bu etki; proksimal tübülde sodyum ve glukozun geri emiliminin azalmasına, sodyumun makula densaya distal iletiminin artmasına, tübüloglomerüler geri besleme mekanizmasının düzenlenmesine ve glomerüler hiperfiltrasyonda azalmaya bağlıdır (43).

Kan basıncındaki dalgalanmalara normalde vasküler tonusu korumak amacıyla adaptasyon gösteren vasküler tonus artışı, diyabette otoregülasyonun bozulması ile meydana gelir ve kılcal damarlar boyunca iletilir (44). Bu anormal vasküler değişiklikler, artmış intraglomerüler basınç ve nefron düzeyinde GFR artışı ile sonuçlanarak, kılcal damar duvarları, podositler ve mezengium üzerinde fiziksel strese neden olur ve sonuçta

bir profibrotik yanıt oluşur. Glomerüllerde fibroz arttıkça ve tüm böbrek GFR'si düştükçe, RPF kalan canlı glomerüller arasında şant oluşarak daha az hasarlı glomerüllerin GFR'sinde daha fazla artışa neden olur (45).

Doğal bağışıklığın, DBH patogenezindeki rolü hakkındaki bilgiler, giderek artmaktadır. Doğal bağışıklığın ayrılmaz bir parçası oksidatif stres ve inflamasyondur. Hiperglisemi, İD ve dislipidemi, böbrekteki birçok hücre tipinde bulunan AGE reseptörlerine (RAGE) bağlandıktan sonra, nükleer faktör-kappa (NF-kappa) gibi nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla çok sayıda sitokinin tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 6 (IL6) üretimini indükleyen AGE oluşumunun artmasına neden olur. Benzer bir sinyal yolu olan toll benzeri reseptörler hiperglisemiyle ve hasarlı hücresel bileşenlerle uyarılarak indüklenir (46). Oksidatif stres ve inflamasyon iç içe geçerek, bir sürecin diğerini doğurduğu kısır bir döngü yaratır (39).

Makrofaj infiltrasyonu, DBH'nın ayırt edici özelliğidir ve prognozla ilişkilidir (47). Makrofajlar, hiperglisemik stres, anjiyotensin II, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler, AGE ve böbrek hasarı molekülü 1 tarafından aktive edilebilir (48). Sonuçta, oksidatif stres artar ve transformik büyüme faktörü (TGF-beta) ve trombosit türevli büyüme faktörü gibi sitokinler üretilir. Makrofajlar aynı zamanda zengin bir TNF-alfa kaynağıdır. TNF- alfa renal hipertrofi, podosit ve tübüler epitel hücre zedelenmesi ve diğer sitokin yollarının tetiklenmesini sağlayan pleiotropik bir sitokindir (49).

Hiperglisemi ayrıca, oksidatif stresi artıran poliol yolu gibi glikolitik olmayan yollardan glukoz üretiminin artmasına neden olur. Protein kinaz C (PKC) de hiperglisemik bir ortam tarafından aktive edilir, bu da endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) üretiminin azalmasına ve endotel instabilitesini ve NF-kappa'yı indükleyen endotelin 1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin artmasına neden olur.

Diyabetik glomerülosklozozun ayırt edici özellikleri olan mezengiyal hücre hipertrofisi ve matriks birikimi, TGF-beta sistemi tarafından meydana gelir (50). Mezengiyal hücre tarafından TGF-beta üretimi, hiperglisemik bir ortam ve anjiyotensin II etkisiyle aktiflenir ve yalnızca glomerüler hücre dışı mezengiyal matriks üretimini uyarmakla kalmayıp, aynı zamanda hücre dışı matriksi kontrol altında tutmaktan sorumlu olan matriks metalloproteinazların üretimini de azalttığı bulunmuştur (51). TGF-beta'nın mezengiyal genişleme üzerindeki primer mediatörü, bağ dokusu büyüme faktörüdür (CTGF). CTGF aynı zamanda doğrudan hiperglisemi, mekanik zorlama ve AGE tarafından da uyarılabilir (52).

Anjiyopoetinler (ANGPT), endoteli stabilize eden ANGPT1 ile endotelial proliferasyonu destekleyen ANGPT2 arasındaki dengeyi sağlayan endotel fonksiyonunun önemli düzenleyicileridir (53).

DBH'nın ilerleyişi, interstisyel fibroz/tübüler atrofi (IFTA) derecesi ile eGFR'deki düşüş arasında net bir ilişki vardır (54). Hiperglisemi, glukozun hekzosamin yolağı yoluyla artmasına ve ardından TGF-beta ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) üretiminin artmasına neden olur (55). Proksimal tübüler hücrede AGE, anjiyotensin II ve albuminüriden kaynaklanan hasar aynı zamanda artmış TGF-beta ile sonuç olarak perisitlerin miyofibroblastlara dönüşümü (epitelyalden mezenkimal transformasyon), makrofajların infiltrasyonu, aşırı kollajen ve fibronektin birikimi ile sonuçlanır (56).

2.1.6. Belirtiler

Diyabetik böbrek hastalığının en yaygın klinik anormallikleri, sürekli olarak artan idrar albumin atılımı ve/veya kalıcı olarak azalmış eGFR'dir. Şiddetli vakalarda, proteinüri seviyeleri 24 saatte 3.5 gr olan nefrotik eşiğin üzerinde olabilir ve bu da nefrotik sendroma yol açar (57).

Bu belirtiler tipik olarak asemptomatiktir, bu nedenle genellikle rutin, periyodik testlerle tespit edilir. American Diabetes Association (ADA) ve the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kuruluşları tarafından diyabetli hastaların böbrek komplikasyonları için serum kreatinin bazlı eGFR ve anormal albumin atılımı seviyeleri için idrar testleri kullanılarak yıllık tetkik edilmesi önerilmektedir (58). Anormal sonuçlar, üç ila altı aylık aralıklarla tekrarlanan testlerle doğrulanmalıdır. Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan beş yıl sonra test yapılması önerilir. Tip 2 diyabetli hastalarda, tanı anında böbrek hastalığı açısından tetkik yapılması önerilir.

İdrar albumin atılımı, klinik uygulamada en sık spot idrar örneğinde albumin-kreatinin oranı kullanılarak veya 24 saatlik idrar toplama yöntemi kullanılarak ölçülebilir. Üç ila altı aylık aralıklarla elde edilen üç idrar örneğinin en az ikisinde, albuminüri saptanmalıdır. GFR, birkaç farklı kreatinin tabanlı denklem kullanılarak tahmin edilebilir; ancak, Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi (CKD-EPI) ve Renal Hastalıkta Diyetin Modifikasyonu (MDRD) denklemleri en sık kullanılanlardır (1).

2.1.7. Tanı

DBH, tipik olarak klinik bir tanıdır. Yukarıda belirtildiği gibi albuminüri, idrar albumin atılımının ≥ 30 mg/gün (24 saatlik idrar kullanılıyorsa) veya ≥ 30 mg/g (spot idrar

albumin/kreatinin kullanılıyorsa) olarak tanımlanır. Azalmış GFR, kreatinin bazlı bir formül kullanılarak $eGFR < 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olarak tanımlanır. Bu anormalliklerin en az üç aydır devam ettiği doğrulanmalıdır (1).

Albuminüri, DBH klinik tanısı için gerekli değildir. Diyabetli ve azalmış $eGFR$ 'li hastaların önemli bir kısmında $< 30 \text{ mg/g}$ albuminüri vardır ve bu tür hastalarda genellikle diyabetik böbrek hastalığı ile uyumlu histopatolojik bulgular bulunur.

Tip 2 diyabetli hastalar genellikle asemptomatiktir ve açlık glukozu ve $HbA1c$ yıllık olarak izlenmezse, keşfedilene kadar yıllarca diyabeti olabilir (59). Rutin takip edilen, diyabet başlangıcından kısa bir süre sonra teşhis edilen hastalar bile, uzun bir süre prediyabet ve hiperglisemiye maruz kalmışlardır. Prediyabet, hastaların önemli bir kısmında albuminüri veya azalmış $eGFR$ ile ilişkilidir.

Böbrek hastalığı kanıtı olan hastalarda, proliferatif diyabetik retinopati varlığı, diyabetik böbrek hastalığının patolojik özellikleri ile ilişkilidir. Diyabet süresi kısa bile olsa, yerleşmiş retinopatisi olan hastalarda DBH'nın klinik tanısı konabilir (60). Uzun süredir devam eden diyabeti olan hastalarda glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolünün geçmişi de DBH'na zemin hazırlayan faktörler olarak dikkate alınmalıdır (61). DBH teşhis edilirken, diğer klinik faktörlerle ilişkili olarak albuminürinin fazlalığı ve $eGFR$ düşüşünün hızı dikkate alınmalı, albuminüri ve $eGFR$ düşüş paterni atipik ise alternatif etiyolojilerden şüphelenilmelidir (1).

Nefrotik düzeydeki proteinüri, 10 ila 15 yıldan kısa süreli diyabette atipiktir (62). Albuminürideki ani artışlar, DBH'da nadirdir. Veriler az olmasına rağmen albuminüride hızlı bir şekilde (bir ila iki yıldan daha kısa bir süre içinde) 5 ila 10 kattan daha fazla sürekli bir artış diyabetik böbrek hastalığında olağandışıdır. $eGFR$ 'deki ani düşüşler de böbrek hastalığının diğer nedenlerini de düşündürmektedir. $eGFR$ düşüş hızı diyabette oldukça değişkendir ve yılda 5 mL/dk/1,73 m^2 kadar hızlı olabilir. Bundan daha hızlı bir kötüleşme, özellikle albuminürideki diğer atipik değişiklikler veya dismorfik hematüri varlığı ile birlikte olduğunda, böbrek hastalığının diğer etiyolojileri akla getirilmelidir (63).

Mikroskobik hematüri, DBH olan hastalarda yaygındır ve en sık şiddetli albuminürisi (albumin/kreatinin oranı $> 1000 \text{ mg/g}$) ve düşük $eGFR$ 'si olan hastalarda tanımlanır (64). Bununla birlikte, kırmızı kan hücresi silendirleri veya dismorfik kırmızı hücreler nadirdir ve glomerulonefrit olasılığını artırmaktadır. Lökosit silendirleri varsa, tübulo-interstisyel hastalıklar gibi alternatif tanılardan da şüphelenilmelidir (65).

Şiddetli albüminürisi veya azalmış eGFR'si olan diyabetli hastalarda, diyabetik olmayan böbrek hastalığından şüpheleniliyorsa genellikle böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Böbrek biyopsisinin asıl amacı teşhis olarak kabul edilirken, aynı zamanda yararlı prognostik bilgiler sunar. Glomerüler hastalık sınıfı ve interstisyel fibrozun derecesi, SDBH için geçen süre hakkında bilgi verir. Akut tübüler nekroz, diyabetli hastalar arasında yaygındır ve geri dönüşümlü olabilir (66).

2.1.8. Tedavi

KBH, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli kişilerde yaygındır. En az üç aydır azalmış eGFR ve/veya artmış idrar albümin atılımının varlığı ile tanımlanır (9). DBH olan hastalarda genel olarak, yoğun kan basıncı kontrolü, mortaliteyi azaltır ve kardiyovasküler morbiditeyi önler, özellikle artmış albuminürisi olanlarda SDBH'na gidişi önler. Bu hastalarda başlangıç antihipertansif tedavisi tipik olarak ya bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokerinden (ARB) oluşur, ancak her ikisinin birlikte kullanımı önerilmez (9). Benzer şekilde, bir renin inhibitörü yanında bir ACE inhibitörü (ACEi) veya ARB ile eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (67).

DBH olan çoğu birey için kombinasyon antihipertansif tedavi gerekli olacaktır. Bu gibi durumlarda, bir ACEi veya ARB yanına bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu sıklıkla tercih edilir; ancak albüminürisi ciddi şekilde artmış hastalarda dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri yerine non-dihidropiridin bir kalsiyum kanal blokeri veya diüretik tercih edilebilir (68).

DBH da glisemik kontrolde çok önemlidir. Genel yaklaşım tolere edilebilirse HbA1c'yi %7 veya altına düşürmek hedeflenmelidir (69). Yoğun glukoz kontrolü ile hipoglisemi riski, azalmış eGFR olan hastalarda daha fazladır, bu nedenle hipoglisemiden kaçınılarak kişiye göre hedef belirlenmelidir (70).

Diyabetik hastalara, böbrek hastalığı olup olmadığına bakılmaksızın, sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve gerekirse kilo verme ve sigarayı bırakma konusunda danışmanlık yapılmalıdır (71). DBH'li çoğu hasta yüksek kardiyovasküler risk altındadır ve bu nedenle bir statin ile tedavi edilmelidir. Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda statin tedavisi başlanırsa GFR'ye göre doz ayarlaması gerektirmediğinden atorvastatin veya fluvastatin sıklıkla tercih edilir. Bununla birlikte, statinlerin SDBH'lı hastalarda kardiyovasküler olay veya mortalite riskini azalttığı gösterilmemiştir ve bu tür hastalarda önerilmemektedir (72).

Tip 2 diyabetli ve DBH'lı hastalar genel önlemler ve bir ACEi (veya ARB) kullanımına ek olarak, sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörü ile tedavi edilmelidir. Bir ACEi (veya ARB) ve bir SGLT-2 inhibitörüne rağmen albüminürisi ≥ 30 mg/gün ölçülen hastalarda, hastanın serum potasyumu $\leq 4,8$ mEq/L ve eGFR ≥ 25 mL/dak/1,73 m² olması şartıyla nonsteroid bir mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA, özellikle finerenon) ile tedavi önerilmektedir (1).

Bu veriler, tüm böbrek hiperfiltrasyonunun normalleştirilmesinin KBH ilerleme hızını yavaşlatabileceği hipotezini desteklemektedir. ACEi'ler ve ARB'lerin böbrek hastalığını hafifletmedeki asıl mekanizması afferent arteriyole kıyasla efferent arteriyoler direnci azaltarak glomerüler basıncı düşürmektir (73). Tip 2 diyabet ve DBH olan çoğu hastanın glisemik kontrolün derecesine bakılmaksızın bir SGLT-2 inhibitörü ile tedavi edilmesi önerilmektedir (1).

SGLT-2 inhibitörleri, özellikle azalmış eGFR'si olan hastalarda zayıf bir glukoz düşürücü etkiye sahiptir ve bu nedenle HbA1c hedefte olmayan hastalarda ek glukoz düşürücü tedaviye ihtiyaç duyulur. SGLT-2 inhibitörlerinin yanı sıra, önceden kardiyovasküler veya böbrek hastalığı olan hastalarda en güçlü kanıta sahip glukoz düşürücü ilaçlar, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleridir (74).

2.2. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.2.1. Tanım

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), hepatik yağ birikimi için sekonder nedenler (örn. aşırı alkol tüketimi) dışlandığında hepatik steatozun varlığına karşılık gelir (75). Genel olarak NAYKH, hepatosit hasarı, enflamatuar süreçler ve fibroza bağlı olabilen geniş bir karaciğer hasarı yelpazesi için ortak bir tanımdır. Normalde karaciğer biyopsisi ile tanı konur ve hafif formlardan (steatoz) daha şiddetli formlara (alkolik olmayan steatohepatit (NASH), ilerlemiş fibroz, siroz ve karaciğer yetmezliği) kadar değişebilen histolojik bir spektrumdur (76).

Basitçe düşünülürse; karaciğer yağlanması, herhangi bir nedene bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer yağlanmasını ifade eder. NAYKH, alkol dışı birçok nedene bağlı karaciğer yağlanmasını anlatır. NASH, karaciğerde yağlanmaya ilave olarak nekroinflamasyon bulunmasını ifade eder (77).

2.2.2. Tarihçe

Karaciğer yağlanması ayrı bir hastalık terimi olarak ilk kez 1980 yılında Ludwig tarafından tanımlanmıştır. Bu tarihten sonra karaciğer yağlanması başlı başına bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Alkol kullanmayan ve yağlı karaciğeri olan hastaların karaciğer biyopsileri, alkolik olan yağlı karaciğeri olan hastaların biyopsi örnekleriyle benzerlik gösterdiği için Ludwig, alkol kullanmayan yağlı karaciğeri olanlar için NASH tanımlamasını yapmıştır. Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olduğu anlaşılmıştır. İsimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için yeni bir tanımlama olan Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı kavramı ön plana çıkarılarak NASH bu kavramın altında değerlendirilmeye başlanmıştır (76).

2.2.3. Epidemiyoloji

NAYKH dünya çapında sık karşılaşılan bir durumdur ve santral obezite, tip 2 DM, dislipidemi ve MetS'nin başlıca risk faktörlerinin yaygın olduğu sanayileşmiş Batı ülkelerinde en yaygın karaciğer bozukluğudur (78). Amerika Birleşik Devletleri'nde, çalışmalar NAYKH prevalansını yüzde 10 ila 46 olarak bildirirken, çoğu biyopsi temelli çalışma NASH prevalansını yüzde 3 ila 5 olarak bildirmektedir. Dünya genelinde NAYKH yüzde 6 ila 35 (medyan yüzde 20) arasında bir yaygınlığa sahiptir (79).

Hastaların çoğuna 40'lı veya 50'li yaşlarda NAYKH teşhisi konur (80). Çalışmalar NAYKH'nin cinsiyet dağılımına göre değişiklik göstermektedir, bazıları kadınlarda (81), bazıları erkeklerde daha yaygın olduğunu öne sürmektedir (82).

Özellikle NASH'li olan NAYKH hastaları sıklıkla MetS'nin bir veya daha fazla bileşenine sahiptir (81).

MetS, KVVH için bilinen bir risk faktörü olmasına ve NAYKH'li hastalarda yaygın olmasına rağmen, NAYKH, MetS'den bağımsız olarak KVVH ile ilişkilendirilmiştir (83).

2.2.4. Risk Faktörleri ve Patogenez

NAYKH hem çevresel hem de genetik birçok risk faktörü olan karmaşık bir hastalıktır (84).

Genetik; İkiz çalışmaları hem hepatik yağ içeriği hem de hepatik fibroz için güçlü bir kalıtsal bileşen (yaklaşık %50) göstermiştir (85). Hepatik lipid metabolizması düzenleyici proteinleri kodlamaktan sorumlu dört farklı gendeki genetik varyant,

NAYKH'nın gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilidir. Ayrıca, insülin sinyallemesinde yer alan genetik polimorfizmler hepatik fibroz ile ilişkili bulunmuştur (86).

Lipid birikimi; Hepatik steatoz, karaciğerde trigliseritler (TG), serbest yağ asitleri (SYA), seramidler ve serbest kolesterol dahil olmak üzere toksik lipidlerin aşırı birikiminin bir sonucudur. Bu, adipoz dokudan SYA'nın aşırı alımından, SYA'nın hepatik salgılanmasının azalması (çok düşük yoğunluklu lipoprotein [VLDL] sentezinin veya salgılanmasının azalmasına sekonder) veya SYA'nın bozulmuş beta-oksidasyonundan kaynaklanabilir. Trigliseritlerin başlıca kaynakları adipoz dokuda depolanan yağ asitleri ve lipogenez yoluyla karaciğerde yeni üretilen yağ asitleridir (87). SYA'nın aşırı alımı ya trigliseritlerin karaciğere taşınmasının artmasından ya da karbonhidratların ve proteinlerin trigliseritlere aşırı dönüşümünden (karbonhidrat ağırlıklı beslenme, aşırı yeme) kaynaklanabilir.

Bozulmuş VLDL sentezi ve sekresyonu, abetalipoproteinemi, proteinden fakir beslenme veya kolin eksikliğinden kaynaklanabilir. NASH hastalarında postprandial Apo-B sekresyonunda TG birikimine yol açan bir bozukluk olabilir (88).

Mikro-RNA'nın (MiRNA) hepatoselüler lipid metabolizmasında ve bağışıklıkta da rolü vardır. Bunlar, gen fonksiyonunu transkripsiyon sonrası modüle eden ve hücresel proliferasyon, inflamasyon ve apoptoz dahil olmak üzere hücresel süreçlerde yer alan küçük kodlayıcı olmayan RNA'lardır. MiRNA aktivitesindeki değişiklikler, apoptoz, hepatoselüler hasar ve portal fibroz ile sonuçlanır. NAYKH'da, spesifik MiRNA'nın yağ asidi biyosentezinde yer alan genleri düzenlediği görülmektedir. Spesifik MiRNA antagonizmi yağ asidi sentezinde azalmaya ve hepatik yağ asidi oksidasyonunda artışa yol açar (89).

Bir lipid molekül ailesi olan seramidler, TNF-alfa ile etkileşim yoluyla iltihaplanma ve hücre toksisitesinde rol oynar (90).

İnsülin direnci; İnsülin direnci, hepatik steatoz ve steatohepatit gelişiminde kilit bir role sahiptir (91). NAYKH olan hastalarda periferik İD ile ilişkili durumlar olan obezite ve tip 2 diyabet sıklıkla gözlenir. Aşırı kilolu olmayan ve normal glukoz düzeyine sahip olan NASH hastalarında da İD gözlenmiştir (92). Bu güçlü ilişkiye rağmen, NASH'li tüm hastalar insülin direnci göstermez. Bu, NASH'in birden fazla nedeni olan heterojen bir sendrom olabileceğini düşündürmektedir. NASH ile ilişkili insülin direncinin genetik temeli belirsizliğini korumaktadır. Apolipoprotein C3 ve interleukin-6 (IL-6) polimorfizmlerinin NAYKH ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar

vardır (93). Başka bir çalışmada adipoz dokuda (adiponutrin) eksprese edilen ve TG metabolizmasında yer alan proteini kodlayan bir gende polimorfizm saptanmıştır (94).

Visseral yağ dokusu ve intrahepatik yağdaki artışlar, artan glukoneogenez, artmış SYA seviyeleri ve insülin direnci ile ilişkilidir (95). Visseral yağ ayrıca NASH hastalarında insülin direncinden bağımsız olarak karaciğer inflamasyonu ve fibrozu ile ilişkilendirilmiştir, bu etkinin IL-6'nın aktivite artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. İD ile Hepatik IL-6'nın ekspresyonu koreledir (96).

NAYKH olan hastalarda glukoza duyarlı hale getiren ilaçların faydalı etkilerini gösteren çalışmalardan elde edilen veriler insülin direncinin rolünü daha da desteklemektedir. Rosiglitazon tedavisi, hepatik akut faz reaktanlarının (C-reaktif protein ve serum amiloid A) ekspresyonunu azaltmıştır. Yine pioglitazon tedavisi, NASH ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda steatoz ve nekroinflamasyonda önemli gelişmelere yol açmıştır, bu da adipoz dokuda insülin direncindeki azalma ile ilişkilidir (97).

İnsülinin etkisine karşı direnç, lipid metabolizmasında önemli değişikliklere neden olur. Bunlar artmış periferik lipoliz artışı, TG sentezi artışı ve yağ asitlerinin hepatik alımında artıştır. Bunların her biri, hepatoselüler TG birikimine katkıda bulunur, bu da İD olan hastalarda kanıtlanmış olan, karbonhidrattan SYA beta-oksidasyonu ile sonuçlanır (91).

Hepatoselüler Hasar; SYA'leri, hepatotoksik SOR türleri üretebilen sitokrom p-450 mikrozomal lipoksijenazın uyarıcılarıdır (3). Ayrıca, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sırasındaki defektlere, SYA beta-oksidasyonu eklenmesi, artmış serbest radikal oluşumu, hepatoselüler hasar ve fibroz ile sonuçlanabilir. NAYKH olan hastalardan alınan hepatositlerin elektron mikroskobu, NASH hastalarında önemli mitokondriyal yapısal anormalliklerin olduğunu, ancak basit hepatik steatozu olanlarda bu anormalliklerin olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, mitokondriyal defektlerin olmadığı durumlarda, periferik insülin direncinin sadece basit yağlı karaciğer oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (98).

Öte yandan, lipid peroksidasyon ürünleri hem mitokondriyal DNA'yı hem de solunumu değiştirdiğinden, mitokondriyal yapısal anormalliklerin artan lipid peroksidasyonunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir (99).

Hepatoselüler hasar hem İD hem de SOR'nin artması sonucu meydana gelmektedir. Nekroinflamasyon nedeni olarak birkaç oksidatif stres etkeni saptanmıştır.

Bunlar; NF-kappa-beta'nın aktivasyonu ve artan sitokin üretimidir. TNF-alfa, kompleman sistemi, plazma miyeloperoksidaz, doğal öldürücü hücreler dahil olmak üzere çok sayıda proinflamatuvar sitokin ve inflamatuvar mediatörlerin hepatosit inflamasyonunda ve hasarında rol oynadığı bilinmektedir (100).

Menopoz öncesi kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerin ve menopoz sonrası kadınların fibroz için daha yüksek riskli olduğu saptanmıştır, östrojenlerin NAYKH hastalarında fibrogeneze karşı koruma sağladığı düşünülmektedir (101). Aynı zamanda hücrel apoptozda yer alan bir proteaz olan kaspaz-2'nin patojenik rolü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur ve NAYKH olan hastalarda ekspresyonu karaciğer hastalığının ciddiyeti ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (102).

Antioksidanlar: Lipid peroksidasyonu ve SOR türleri; glutatyon, E vitamini, beta karoten ve C vitamini gibi antioksidan enzimleri tüketerek karaciğeri oksidatif hasara duyarlı hale getirirler (103). SOR üretiminde görev alan ksantin oksidaz serum düzeyleri, NASH hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır. Yine bir antioksidan savunma enzimi olan hem oksijenaz-1 indüksiyonu, antioksidan yolu indükleyerek ve proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak steatohepatitin ilerlemesini durdurmuştur (104).

Oksidatif karaciğer hasarını önlemede antioksidanların rolünü destekleyen dolaylı kanıtlar mevcuttur. E vitamini, yağlı karaciğer hastalığı olan çocuklarda serum aminotransferaz düzeylerini normalleştirmiş (105), yine başka bir çalışmada E ve C vitamini kombinasyonu ile altı aylık tedavi sonrası hem inflamasyon hem de fibroz skorları açısından önemli histolojik iyileşme saptanmıştır (106).

Demir: Hepatik demir artışı, NASH gelişiminde rol oynamaktadır. İD, artan hepatik demir seviyeleri ile ilişkilidir ve glisemik kontrol sağlanması, serum ferritin ve hepatik demir konsantrasyonlarındaki gelişmeler ile ilişkilidir (107).

NASH'de artan parankimal hepatik demir konsantrasyonu, fibrozun ciddiyeti ile ilişkili görünmektedir. Hepatik demirin nekroinflamasyona katkıda bulunduğu spesifik mekanizma bilinmemektedir, ancak Fe 3+'nın Fe 2+'ye indirgenmesi sürecinde ortaya çıkan SOR türlerinin oluşumu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (108).

Leptin: Leptin, öncelikle yağ dokusunda üretilen bir peptiddir. Leptinin yokluğu, farelerde ve insanlarda masif obezite ile ilişkilidir. Leptin, NASH 'nda fibroz gelişimine katkıda bulunabilir. Leptin, insülin reseptörü substrat 1'in fosforilasyonunu indükleyerek hepatositleri insüline daha dirençli hale getirir (109).

Adiponektin: Adiponektin, lipid metabolizması üzerinde yararlı etkiler üreten, hem plazmadan lipid klerensini hem de kastaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artıran adipoz doku tarafından özel olarak salgılanan bir hormondur. Ayrıca karaciğerde TNF-alfa üretimini baskılayan doğrudan antiinflamatuvar etkileri vardır (110).

Resistin: Resistin, insülin direncinin gelişiminde önemli bir fizyolojik role sahip olabilecek yağ kaynaklı bir proteindir. Bir fare çalışmasında resistinin aşırı ekspresyonu, glukoz intoleransına, hiperinsülinemiye ve SYA düzeylerinin baskılanmasında bozulmaya yol açmıştır (111).

İnkretinler: Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid ve GLP-1 gibi inkretinler, yemek yendikten sonra insülin sekresyonunu güçlendiren ve glukoz homeostazında önemli bir rol oynayan bağırsaktan türetilen hormonlardır. GLP-1 reseptör agonistlerinin glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirdiği, hepatik yağ içeriğini azalttığı ve karaciğer enzimlerini iyileştirdiği gösterilmiştir (112).

Barsak mikropları: Bağırsak mikroplarının potansiyel bir hepatotoksik oksidatif hasar kaynağı olduğu öne sürülmüştür ve mikrobiyomdaki değişikliklerin lipotoksisite ve NAYKH patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (113). Ayrıca hepatik steatozu olan hastaların, karnitin sentezini ve hepatik yağ asidi oksidasyonunu azalttığı gösterilen bir bağırsak mikrop metaboliti olan N,N,N-trimetil-5-aminovaleik asidin (TMAVA) daha yüksek plazma seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir ve hepatik steatozu uyardığı düşünülmektedir (114). Bağırsak bakterileri de endotoksin üretimi yoluyla hepatik hasara katkıda bulunabilir. Bağırsak bakterilerinin hepatoselüler hasara katkıda bulunabileceği diğer olası mekanizmalar arasında safra tuzlarının dekonjugasyonu ve kolin gibi hepatik lipotropların inaktivasyonu yer alır (115).

Safra asitleri: Safra asitleri, karaciğerde sentezlenen ve ince bağırsakta lipidlerin emilimini kolaylaştıran kolesterol türevi karboksilik asitlerdir. Safra asitleri, farnesoid X reseptörüne bağlanarak lipid ve glukoz metabolizmasında ve bağırsak bakteri çoğalmasında önlemede rol oynar (116).

Diğer faktörler: Obstrüktif uyku apnesinin NAYKH'da inflamasyonu indüklemeye bir rolü olduğu ileri sürülmüştür (117). Diyet kolesterolü ayrıca hepatik inflamasyon gelişiminde bağımsız bir faktör olabilir (118). Fibroblast büyüme faktörü 21'in (FGF21) metabolizmanın önemli bir modülatörü olduğu ve yağ asitlerinin oksidasyonunu ve keton cisimciklerinin üretimini uyardığı ve lipogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (119). Tiroid hormon reseptörü-beta (lipid metabolizmasının bir hedefi), NAYKH patogenezinde önemli bir role sahiptir. Normal referans aralığında olsa bile daha yüksek tiroid uyarıcı hormon

(TSH) düzeylerinin, diğ er metabolik faktörlerden bağımsız olarak NAYKH gelişimi ile ilişkili olduğunu düş ündürmektedir (120).

Fibroz: NASH hastalarında perisinüzoidal (bölge 3) fibroz, öncelikle lobüler stellat hücrelerin aktivasyonu ile kronik inflamatu r sürecin bir sonucudur. Portal fibroz genellikle ilerleyici hastalığın bir özelliğidir. Hepatik progenitör hücreleri içeren ikincil bir replikatif yolun aktivasyonundan kaynaklanır. Hepatik progenitör hücreler, kronik hepatosit hasarından kaynaklanan birincil replikatif yaşılanma ortamında çoğalmaktadır. Periportal fibrogeneze yol açan dukt ler bir reaksiyon meydana gelir. Dukt ler reaksiyondaki artışılar, NASH aktivitesinin derecesi, fibrozun derecesi ve birincil hepatosit replikatif ölümünün derecesi ile ilişkilidir ve bu da insülin direnci ile ilişkilidir.

Veriler, aktive edilmiş trombositlerin, hepatik stellat hücrelerin uyarılması ve proinflamatu r prostaglandinlerin ekspresyonunun arttırılması yoluyla hepatik fibrozda rol oynadığını ileri sürmektedir (121).

2.2.5. Belirtiler

NAYKH olan  oğ  hasta asemptomatiktir ancak NASH olan bazı hastalar yorgunluk, halsizlik ve sağı üst karın rahatsızlığından şik yet edebilir. Laboratuvar testlerinde karaciğer aminotransferazlarının yükseldiğı veya abdominal görüntülemede tesadüfen hepatik steatoz saptanmasıyla tanı konur.

NAYKH olan hastaların fizik muayenesinde, karaciğerin yağılı infiltrasyonu nedeniyle hepatomegali olabilir. Bazı hastalarda NAYKH'nın ilk belirtisidir (3). Siroz geliştiren hastalarda kronik karaciğer hastalığının belirtileri (palmar eritem, örümcek anjiyomu, asit) olabilir (84).

NAYKH laboratuvar bulgularında aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT'de hafif veya orta düzeyde yükselmeler olabilir, ancak normal aminotransferaz seviyeleri NAYKH'nı dışlamaz. Yükseldiğinde, AST ve ALT tipik olarak normalin üst sınırının iki ila beş katıdır ve AST/ALT oranı birden düşüktür. Aminotransferaz y ksekliliğinin derecesi, hepatik inflamasyon veya fibrozun derecesini öngörmez ve normal bir ALT, klinik olarak önemli histolojik hasarı dışlamaz (122).

Alkalen fosfataz normalin üst sınırının iki ila    katına yükselebilir. Serum albümin ve bilirubin seviyeleri normal aralıktadır, ancak siroz gelişen hastalarda anormal olabilir. Siroz gelişen hastalarda görülebilen diğ er laboratuvar anormallikleri, uzamış protrombin zamanı, trombositopeni ve nötropenidir (84).

NAYKH'lı hastalarda yüksek serum ferritin konsantrasyonu veya transferrin satürasyonu olabilir. Normalin üst sınırının 1.5 katından daha yüksek bir serum ferritin, daha yüksek NASH aktivite skoru (dolayısıyla NASH) ve ilerlemiş hepatik fibroz ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (2). NAYKH olan hastalarda ayrıca pozitif serum otoantikorları (antinükleer antikor, anti düz kas antikoru) olabilir, ancak bu bulguların önemi tam bilinmemektedir (123).

Radyolojik bulgular arasında ultrasonda artmış ekojenite, Bilgisayarlı tomografide (BT) azalmış hepatik atenüasyon ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) artmış yağ sinyali yer alır. NAYKH ile ilgili bulgulara ek olarak, hastalarda sıklıkla metabolik sendromla ilişkili bulgular bulunur (2).

2.2.6. Tanı

NAYKH tanısı, görüntüleme veya biyopsi ile hepatik steatozun gösterilmesi, önemli miktarda alkol tüketiminin ve hepatik steatozun diğer nedenlerinin dışlanması ve eşlik eden kronik karaciğer hastalığının dışlanmasıyla konur.

Radyolojik değerlendirme yapılanlarda hepatik steatozun diğer nedenleri dışlanmışsa, radyolojik bulgular genellikle tanı koymak için yeterlidir. Hastaların çoğu için, tanı net değilse veya karaciğer hasarının derecesini değerlendirmek isteniyorsa karaciğer biyopsisi endike olabilir. Ayrıca karaciğer biyopsisi, NAYKH'ı NASH'den ayırt etmek için kullanılan tek yöntemdir (123).

NAYKH bir dışlama tanısı olduğu için her hastada; Anti-hepatit C virüsü antikoru, Hepatit A IgG, Hepatit B yüzey antijeni, yüzey antikoru ve çekirdek antikoru, plazma demiri, ferritin ve toplam demir bağlama kapasitesi, serum gammaglobulin düzeyi, antinükleer antikor, anti düz kas antikoru ve anti-karaciğer/böbrek mikrozomal antikoru-1 bakılmalıdır (2).

Hastalara rutin görüntüleme yapılması önerilmez ancak daha önce görüntüleme yapılmamış hastalarda ilk yaklaşımımız ultrason ile değerlendirmektir. Yine bu amaçla bilgisayarlı tomografi ve MRG kullanılabilir ancak daha maliyetlidir. BT ve MRG steatozu tanıyabilir ancak inflamasyon ve fibrozu saptama konusunda duyarlı değildir. Bu nedenle Manyetik rezonans spektroskopisi daha duyarlıdır ancak her merkezde bulunmaz (124). Tanısı radyolojik olarak şüpheli hastalarda karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmaktadır (3).

Karaciğer biyopsisi NAYKH tanısında altın standart olsa da, birçok durumda diğer bozuklukların dışlanması koşuluyla hastanın öyküsüne, laboratuvar testlerine ve

görüntüleme bulgularına dayalı olarak olası bir tanı konur. Bununla birlikte, bazı hastalarda tanı belirsizliği olabildiğinden, karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. NAYKH'nın histolojik tanısı için minimum kriter, bir karaciğer dokusu kesitinde >%5 steatotik hepatositlerdir (125). Steatoza ek olarak, NAYKH olan hastalarda hepatik demir birikimi de olabilir.

NAYKH, histolojik bulgulara dayanarak NASH'den ayırt edilebilir. Karaciğer biyopsisinde; tek başına steatoz, hepatosit balonlaşması olmaksızın lobüler veya portal inflamasyonlu steatoz, hepatosit balonlaşması olan ancak inflamasyonu olmayan steatoz saptandığında NAYKH tanısı konur.

NASH'ın histolojik tanısı, hepatosit balonlaşma dejenerasyonu ve hepatik lobüler inflamasyon ile hepatik steatoz varlığını gerektirir. Fibroz gerekli bir tanı özelliği değildir, ancak görülebilir. NASH'in görünümü histolojik olarak alkolik steatohepatitten ayırt edilemeyebilir (125).

Karaciğer hastalığı olan hastalarda fibrozu saptamak için birkaç invaziv olmayan yöntem bulunmaktadır. Skorlardan biri olan NAYKH fibroz skoru, NAYKH'na özgüdür. Skor, hastanın yaşı, BKİ, hiperglisemi, aminotransferaz seviyeleri, trombosit sayısı ve albümini hesaba katar. Çalışmalar, daha yüksek NAYKH fibroz skorlarının, kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanan artan mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (126).

Kılavuzlar seçilmiş, yüksek riskli gruplarda NAYKH ile ilişkili fibroz için tarama yapılmasını özellikle tip-2 diyabetli hastalarda FİB-4 skoru kullanılmasını önermektedir. FİB-4 skoru trombosit sayısı, AST, ALT ve hasta yaşı kullanılarak hesaplanmaktadır ve ilerlemiş fibrozu öngörür (4). FİB-4'e göre orta (1.3-2.67) veya yüksek (>2.67) ilerlemiş fibroz riski taşıyan hastalar, elastografi ile karaciğer sertliği ölçümü (LSM) ile değerlendirilmeli ve bir karaciğer uzmanına sevk edilmelidir. Düşük riskli FİB-4 indeksi (<1.3) olan hastalar için FİB-4 ile her bir ila üç yılda bir tarama yapmak yeterlidir. Gözlemsel veriler, tip 2 diyabetli hastalarda hepatik steatoz oranlarının yüksek olduğunu düşündürmüştür (126).

2.2.7. Tedavi

Hastalara alkolden uzak durmaları ve özellikle ağır alkol kullanımından kaçınmaları (erkekler için haftada >14 içki veya bir günde >4 içki ve kadınlar için haftada >7 içki veya günde >3 içki) önerilmektedir. Ağır alkol kullanımı hastalığın ilerlemesi ile

ilişkilidir (127). Serolojik bağışıklığı olmayan hastalara Hepatit A ve hepatit B virüsü için aşı yapılmalıdır.

NAYKH'lı hastalarda KVH riski yüksektir ve sıklıkla birden fazla risk faktörüne sahiptirler. Bu nedenle diyabeti olanlarda kan şekeri optimize edilmeli, kan basıncı kontrolü sağlanmalı ve özellikle hiperlipidemisi olan hastalar lipid düşürücü tedaviler açısından değerlendirilmelidir.

Kilo kaybı, NAYKH'lı çoğu hasta için birincil tedavidir. Obez ($BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) ve fazla kilolu ($BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) olan tüm NAYKH hastalarına kilo vermeleri önerilmelidir. Kilo kaybı karaciğer biyokimyasal testlerinde iyileşmeyle ilişkilidir. Fazla kilolu veya obezitesi olan hastalara, diyet tedavisi ve egzersiz dahil olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri yoluyla haftada 0,5 ila 1 kg oranında, vücut ağırlığının yüzde 5 ila 7'sini kaybetmeleri önerilmektedir. Şüpheli veya biyopsi ile kanıtlanmış NASH'li hastalar için kilo verme hedefi daha yüksektir (vücut ağırlığının %7 ila 10'u). Bu hastalara mutlaka diyet danışmanlığı verilmeli ve diyet uzmanına yönlendirilmelidir.

Bazı hastalar için bu başlangıç hedeflerinin ötesinde kilo kaybı gerekebilir. Kilo verme hedefine ulaşıldıktan sonra serum ALT seviyesi normale dönmüyorsa (kadınlarda $ALT < 20$, erkeklerde $ALT < 30$), hastalara ek kilo vermeleri önerilmeli, altı aylık yaşam tarzı müdahalelerinden sonra kilo verme hedeflerine ulaşamayan NASH veya ilerlemiş fibrozu olan hastalar için, bariatrik cerrahi düşünülmelidir (126). Bariatrik cerrahi, NAYKH'lı hastalar için umut verici bir yaklaşımdır ve postoperatif histolojik iyileşme gözlenmiştir (128).

Farmakolojik tedavi, yalnızca diyet ve egzersiz yoluyla hedeflerine ulaşamayan hastalarda kilo kaybını desteklemek için kullanılabilir. Biyopsi ile kanıtlanmış NASH ve fibroz evresi ≥ 2 olan ve diyabeti olmayan hastalar için, genellikle günlük 800 uluslararası ünite dozunda E vitamini önerilmektedir. Bu konuyla ilgili çalışmalar DM veya dekompanse sirozu olan hastaları içermediği için bu tür hastalarda E vitamini önerilmemektedir.

Yüksek dozda E vitamini takviyesi (günde ≥ 400 uluslararası ünite), tutarsız bir şekilde tüm nedenlere bağlı ölümlerdeki artışla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, DM olmayan NASH ve fibroz evresi ≥ 2 olan hastalar için E vitamininin daha uygun olduğu düşünülmektedir (126).

DM'li hastalar için, NASH'in varlığı bazı durumlarda glukoz düşürücü tedavi seçimi konusunda bilgi verebilir. Tip 2 DM için başlangıç tedavisi tipik olarak metformin

ile yapılırsa da, bazı insülin duyarlılaştırıcı ajanların karaciğer histolojisi üzerindeki yararlı etkisi, ikinci basamak bir ilaç seçerken dikkate alınabilir. Metformin alamayan veya ek glukoz düşürücü tedaviye ihtiyaç duyan NASH hastaları için pioglitazon ve GLP-1 reseptör agonistleri (örn. liraglutid) makul seçeneklerdir(126). Pioglitazon, NASH hastalarında karaciğer biyokimyasal ve histolojik parametrelerini iyileştirir. Pioglitazon ile görülen iyileşmeler, ilaç kesildiğinde tersine dönebileceğinden, klinik olarak fayda elde etmek için uzun süreli tedavi gereklidir.

Bazı çalışmalar, NAYKH'lı hastalarda aminotransferaz seviyeleri üzerinde atorvastatinin faydası olduğunu göstermiştir. Ancak, çalışmadan çıkarılabilecek sonuçlar sınırlıdır çünkü hastalar atorvastatin ile E ve C vitaminini kombinasyon halinde almıştır (129).

NAYKH'lı hastalarda omega-3 yağ asitlerinin yararını gösteren çalışmalar mevcuttur (130). Sınırlı veriler, günlük aspirin kullanımının NAYKH olan hastalar için faydalı olduğunu göstermektedir (131).

2.2.8. Takip

Hastalar kilo verme hedeflerine ulaşmak ve bunu sürdürmek için yaşam tarzı müdahalelerini uyguladıktan sonra her üç ila altı ayda bir serum aminotransferazları ile takip edilmelidir. Aminotransferazlar kilo kaybı ile normal seviyelere dönmez veya yükselirse hastayı alternatif bir karaciğer hastalığı açısından değerlendirmek gereklidir.

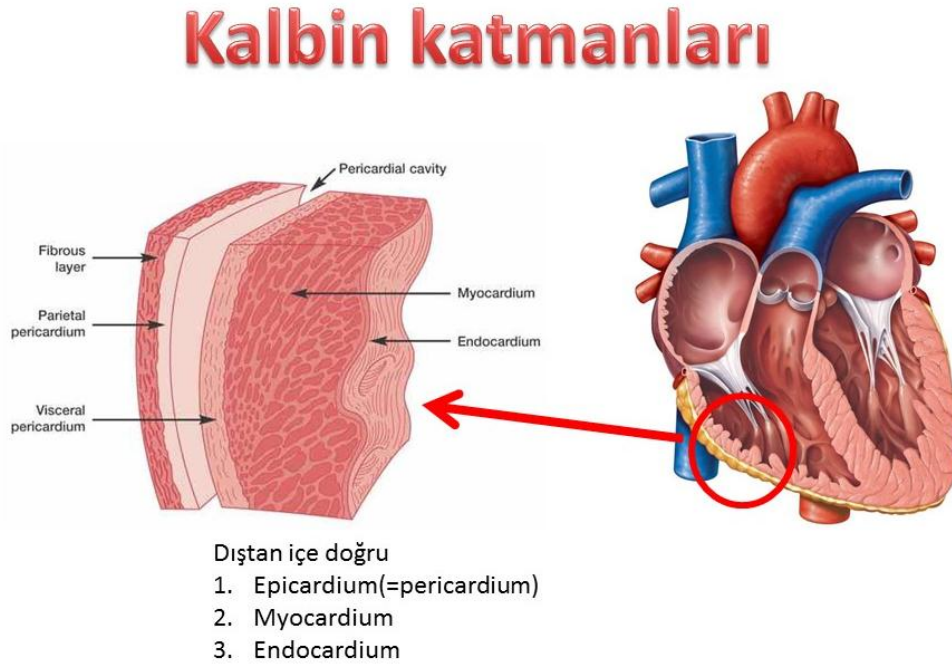
Biyopsi ile kanıtlanmış NASH'li hastalar için; vücut ağırlığının en az yüzde beş ila yedisini kaybedemeyen ve/veya serum aminotransferazları yükselmiş olan hastalar için, her üç yılda bir noninvaziv değerlendirme, kilo verme hedeflerine ulaşan ve serum aminotransferazları normal olan hastalar için her dört yılda bir noninvaziv değerlendirme yapılması önerilmektedir. NAYKH olan ancak biyopsi ile kanıtlanmış NASH olmayan hastalarda rutin olarak takip önerilmemekte, hastanın klinik durumu daha sonra değişirse (örneğin, ek kilo alımı, metabolik sendromun diğer özelliklerinin gelişmesi), her üç ila dört yılda bir invaziv olmayan bir fibroz değerlendirmesi yapılması önerilmektedir (126).

2.3. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU

2.3.1. Tanım

Mediasten içinde bulunan kalp ve büyük damar yapıları, çift tabakalı perikard ile çepeçevre sarılmıştır. Perikard; fibröz tabaka ve seröz tabakadan oluşmaktadır. Fibröz

tabaka dışta ve kalın bir yapıya sahipken, seröz tabaka içte ve daha ince bir yapıya sahiptir. Seröz tabaka iki yapraktan oluşmaktadır; dış yaprağı parietal yaprak denir ve fibröz tabakanın iç yüzünü örtmektedir. İç yaprak ise visseral yaprak adını alır ve miyokardı örter. Visseral yaprağın bir diğeri adı da epikard'tır. Epikardiyal yağ dokusu visseral perikard ile miyokardın arasında kalan bölgedir.



Şekil 2.1: Kalbin katmanları

Fizyolojik şartlarda EYD, kalbi koruyan mekanik, biyokimyasal ve termojenik özelliklere sahiptir. Patolojik durumlarda ise proinflamatuvar sitokinler salgılayarak kalbe ve koroner arterlere vazokrin ve parakrin yolla olumsuz etkilere neden olur. Bu dengenin korunmasında hangi faktörlerin rol oynadığı halen netliğe kavuşmamıştır (5).

2.3.2. Anatomi ve Embriyoloji

Kalbin etrafındaki epikardiyal ve perikardiyal yağ dokuları embriyolojik gelişim açısından farklılık gösterir. EYD, mezenterik ve omental yağ dokusu gibi splankniko-plörik mezoderminden köken alırken, perikardiyal yağ primitif torasik mezenşim dokusundan köken alır. Epikardiyal ve karın içi yağ dokusu embriyojenik olarak kahverengi yağ dokusundan gelişmekte ve erişkinde farklılaşmamış beyaz yağ dokusu şeklinde bulunmaktadır. Bu dokuların vaskülarizasyonu da farklılık gösterir. EYD, miyokard dokusu gibi koroner arteriyel sistemden, perikardiyal yağ ise internal mammarian arterin perikardiyofrenik dallarından beslenmektedir (5).

Normal şartlarda erişkin bir insanda EYD, kalbin ve büyük damarların bazalinde, atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda, koroner arterlerin ana dalları etrafında ve sağ ventrikülün serbest duvarı üzerinde daha yoğun olarak yer alırken atriyumlar ve sol ventrikül apeksi üzerinde az miktarda bulunmaktadır. Fizyolojik koşullarda EYD, kalp yüzeyinin yaklaşık %80'ini kaplar ve tüm kalp kütlelerinin %20'sini oluşturur. EYD hacmi ve kalınlığı genetik, epigenetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir (132).

EYD, miyokard ile devamlılık gösterir ve iskelet kasının tersine yağ dokusu ile arasında fasya bulunmamaktadır. Kalbe ve koronerlere anatomik yakınlığından ve fasya olmadığından, miyokard ve koroner arterlerle proinflatuar mediatörlerin parakrin ve vazokrin salınımı aracılığı ile etkileşir (5).

EYD'nin histolojisinde, adiposit stromal hücreleri ve lenfositler (CD3+ hücreleri), makrofajlar (CD68+ hücreleri) ve mast hücreleri gibi çok çeşitli inflamatuvar hücre grupları yer almaktadır. Proinflatuar sitokinler ve mediatörler salgılaması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişkisi vardır. EYD iki uçlu görev spektrumuna sahip olup hem protektif hem de inflamatuvar süreçlerde rol oynar (133). TNF- α , monosit kemoreaktan protein-1 (MCP-1), İL-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) gibi proinflatuar ve proaterojenik sitokinler salgıladığı bilinmektedir (5).

2.3.3. İşlevi

Bilindiği gibi, yağ dokusu sadece basit lipid depolama dokusu değildir. Vücuttaki yağ ve glukoz dengesinin sağlanmasında anahtar rol oynar, salgıladığı birçok madde ile parakrin ve endokrin görev görür. Bu dokulardan biri olan EYD'nin birçok işlevi vardır (5).

Koroner damarların mekanik koruması; Koroner damarlar epikardiyal yağ dokusu ile çevrili olduğundan EYD, koroner arterleri, kalbin hareketlerine bağlı hasara karşı korur. Koroner arter duvarında kan akışına bağlı gelişebilecek basınca karşı bir tampon görevi görür (6).

Koroner mikrosirkülasyonda SYA ve enerji dengesinin sağlanması: Sağlıklı kişilerde kalbin enerji kaynağı SYA'dır. EYD, dolaşımdaki fazla SYA için yerel bir depodur ve bu şekilde miyokardın enerji gereksinimini sağlar. Aynı zamanda dolaşımda fazla miktardaki SYA'lerinin koroner arterler ve miyokard üzerindeki toksik etkilerini önler. Ancak vücut metabolik stres altına girerse; diğer yağ dokularından fazla miktarda bulundurduğu SYA'lerini serbest bırakabilir. Bu dengeyi koroner dolaşım, interstisyel sıvı

çift yönlü akış yolu ve yağ asidi taşıyıcılarının ekspresyonu sayesinde yönetir (134). Kalbin sinir gangliyonları ve gangliyon pleksusları, EYD'nin içinde yer almaktadır. Bu nedenle EYD, koroner iskemiden kaynaklanan ağrının taşındığı yollara anatomik destek sağlamakta ve mekanik koruma sağlamaktadır. EYD, yağ depolarının çok küçük bir kısmını (<%1) oluşturması nedeniyle tüm vücut yağ metabolizmasındaki yeri sınırlıdır (5).

Termoregülasyon: Kahverengi yağ dokusu, sıcaklık değerlerine yanıt olarak ısı üretir ve otonom sinir sistemi aktivasyonuna neden olmaktadır. İnsanlardaki varlığı ve işlevi net değildir. Kahverengi yağ dokunun belirteci olan uncoupling protein-1 (UCP-1), insan EYD'sinde yakın dönem çalışmalarda gösterilmiştir. UCP-1 ekspresyonunun insan EYD'sinde parakardiyak ve subkutan yağ dokularına kıyasla oldukça fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum EYD'nin kahverengi yağ dokusu ile benzer şekilde miyokard ve koroner arterleri hipotermiden koruma görevi olduğunu düşündürmektedir (135).

Vasküler tonus kontrolü: EYD'nin diğer işlevi vasküler tonusun kontrolüdür. Adiposit kaynaklı gevşetici faktörler ve adipositokinlerin salınması (adiponektin, adrenomedullin ve omentin) vasküler gerilimi daha da düşürür ve vasküler yeniden şekillenmeyi önler.

Adiponektinin Adipo1 ve Adipo2 reseptörlerine bağlanması, nitrik oksidin sentezini ve salınmasını destekleyen ve NF-κB aracılı proinflamatuvar sinyallemeyle körelten bir sinyal zincirini aktive eder.

EYD aynı zamanda vazodilatör peptid olan adrenomedullin salgılar. Adrenomedullin, anjiyotensin II tarafından indüklenen oksidatif stresi antagonize eder, vasküler düz kas hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu inhibe eder ve endotel hücre apoptozunu ve endotelin-1 salınımını baskılar. Adrenomedullin, kardiyomiyositlerde hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak kalp debisine katkıda bulunur (136).

Son olarak, adiponektin insülinin mikrodolaşım ağları üzerindeki etkisini kontrol eder, böylece koroner damar yatağı ve kalpte insülin aracılı vazoreaktiviteyi ve glukoz alımını destekleyerek insülin direncini azaltır (137).

2.3.4. Epikardiyal Yağ dokusunun Diğer Yağ Dokularından Farkı

Vücutta enerji deposu olarak kullanılan çok sayıda yağ dokusu vardır. Yağ dokusunun basit enerji deposu olmaktan öte tüm vücudu etkileyen çok sayıda aktif metabolit ve parakrin/endokrin madde salgılayan endokrin bir organ olduğu bilinmektedir. Çalışmalar özellikle abdominal viseral yağ dokusu ile MetS arasındaki ilişkiyi göstermenin

yanı sıra bunların KAH ve DM gelişimi ile ilişkisi hakkında önemli bilgiler sağlar. Bu çalışmalar aynı zamanda vücuttaki tüm yağ dokularının aynı olmadığını, farklı özelliklere sahip olduklarını göstermektedir (138–140).

Epikardiyal yağ dokusunun diğer yağ dokularından farklı özellikleri çeşitli yayınlarda aşağıdaki şekilde belirtilmiştir:

1. EYD'yi oluşturan adipositler boyut olarak vücudun diğer yağ depolarını (pararenal, abdominal cilt altı, omentum ve mezenter kökü gibi) oluşturan adipositlerden daha küçüktür (138).
2. Yağ asiti içeriği ve yağ asitlerinin dağılımı omental ve perirenal yağ dokusuna benzer dağılımdayken sternal ve popliteal yağ dokusundan farklıdır (139).
3. EYD'nin protein içeriği diğer yağ dokularına göre çok daha fazladır (140).
4. EYD'nin yağ asidi sentezi diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır.
5. Yağ asiti inkorporasyonu diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır. Yağ asitlerini hızla koroner dolaşımdan temizler. Örneğin bazal yağ asidi alım hızı perirenal yağ dokusundan beş kat fazladır.
6. EYD'de yağ asitlerinin yıkımı ve salınımı diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır.
7. EYD'de insülin ile uyarılan lipogenez diğer yağ dokularından daha hızlıdır (140).
8. Lipid metabolizmasında yer alan enzimlerin ekspresyonları farklıdır. Lipogenez hızlı olsa bile lipogenezde yer alan lipoprotein lipaz, stearyl-CoA desaturaz ve açıl-CoA karboksilaz gibi enzimlerin mRNA seviyeleri çok düşüktür (139).
9. Glukoz alım ve kullanım hızı daha yavaştır, heksokinaz ve fosfofruktokinaz gibi enzimlerin aktivitesi diğer yağ dokularının enzimatik aktivitesinin yarısı kadardır (140).
10. EYD'nin miktarı diğer yağ dokularına göre daha yavaş küçülmeaktadır. Otopsi çalışmaları, çok zayıf bazı kişilerde diğer yağ dokuları erimişken EYD'nin miktarının önemli ölçüde korunduğunu göstermektedir (141).

11. Yağ lobülünün periseptal alanına kadar uzanan, daha kalın yapıda bağ dokusu septaları vardır. Bu septalarda yoğun inflamatuvar hücreler izlenebilmektedir (142).

2.3.5. Epikardiyal Yağ Dokusu-Obezite İlişkisi

Obezite ile EYD arasında doğrusal ilişki olduğu otopsi çalışmalarında saptanmıştır. Özellikle çok fazla EYD olan kişilerde, EYD ile vücut ağırlığı arasında belirgin korelasyon mevcuttur. Epikardiyal yağ dokusunun adiposit boyutları da obezite ile korelasyon gösterir (143).

EYD tip 2 DM’li hastalarda visseral yağ dokusunun alt grubudur ve metabolik olarak aktiftir. Visseral yağlanmayı göstermede ekokardiyografik olarak ölçülen EYD’nin güvenilir ve hassas bir yöntem olduğu öne sürülmektedir (144). Visseral yağ dokusu artışı çoğunlukla MetS ile sonuçlanmaktadır. MetS, KAH riskinin arttığı, özellikle abdominal visseral obezitenin ve buna eşlik eden hipertansiyon, glukoz intoleransı, yüksek TG ve düşük HDL düzeylerinden oluşan klinik bir sendromdur (145).

Metabolik sendromda temel mekanizma abdominal visseral yağ dokusunda artış ve buna bağlı oluşan İD’dir. Visseral yağ dokusu artmış olan bireylerde KAH riski artmıştır (146). Visseral yağ dokusunun subkutan yağ dokusundan farkı; artmış yağ asidi salınımı ve transferi, glukokortikoidlere artmış cevap, tiazolidindionlara azalmış cevap, artmış anjiotensinojen, IL-6 ve PAİ-1 salınımı ve azalmış leptin ve adiponektin salınımı gibi ateroskleroza etkileyen faktörlere bağlanmıştır. RAAS aktivasyonu, EYD artışı ve kan basıncı yüksekliği ile ilişkiliyken (142), plazminojen aktivasyonunun endojen olarak baskılanması trombotik olaylara yatkınlığın nedenidir (147).

Metabolik sendromda visseral abdominal obeziteyi değerlendirmede BÇ kullanılmaktadır. BÇ birçok farklı nedene bağlı olarak yüksek çıkabilmektedir. Visseral yağlanmayı değerlendirmek için altın standart olarak MRG önerilmektedir ancak pratik değildir. Bu nedenle abdominal visseral yağlanma ile yakın ilişkisi gösterilmiş olan EYD’nin ölçümünün MetS’da bel çevresinden daha faydalı olabileceği düşünülmektedir (146).

İD metabolik sendromun temel patolojisidir. EYD’da lipogenez için gerekli olan bazı enzimler MetS için oldukça önem taşımaktadır. EYD’de düşük seviyelerde bulunan Lipoprotein lipaz (LPL) enzimi İD ile ters ilişkilidir (139). Bununla birlikte deneysel çalışmalarda LPL’nin aşırı üretiminin İD’de azalmaya da neden olabileceği gösterilmiştir (148). MetS ile ilişkisi gösterilen bir başka enzim, doymuş yağ asitlerinden doymamış yağ

asidi biyosentezinde rol oynayan stearyl-KoA desaturaz enzimidir. Bu enzimin aktivitesinin veya ekspresyonunun azalmasının MetS'e neden olabilmektedir ve EYD'de düşük miktarlarda bulunmaktadır (139).

2.3.6. Epikardiyal Yağ Dokusu-İnsülin Direnci İlişkisi

İD temelinde birçok kardiyovasküler risk faktörünün bulunduğu bir tablo olarak kabul edilir. Obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi İD ile ilişkili durumlarda kalbin yağ deposu artmaktadır. Framingham çalışmasının (149) alt analizinde intratorasik yağ dokusunun, tek başına EYD ile kıyaslandığında, MetS'nin ciddiyeti ve kardiyovasküler risk artışı ile daha yakın bir ilişkide olduğu belirtilmektedir. Ektopik yağ depolarının İD ile nedensel bir ilişki içerisinde mi (salgıladıkları hormon ve sitokinler nedeniyle), yoksa kalıtsal veya edinilmiş anormalliklerin bir parçası mı olduğu, tartışmalıdır.

Normal ventrikül fonksiyonuna sahip diyabet olmayan bireylerde İD ve glukoz toleransının MRG ile ölçülen kardiyak yağ depolanması ile pozitif bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (150). İD, HOMA (homeostasis model assessment) indeksi ile ölçüldüğünde hem perikardiyal hem de epikardiyal yağ miktarı ile ilişkili bulunmuştur .

Tip 2 diyabet, obezitenin patofizyolojisine benzer şekilde sistemik inflamasyon, tüm vücut yağ dokusunda artış ve miyokard hasarına neden olabilen dolaşıma SYA salınımındaki artış ile ilişkilidir. Tip 2 diyabet ve insülin direnci kardiyak yağ ve kardiyometabolik risk artışı ile ilişkili olan visceral ve hepatik yağ dokusu ile yakından ilişkilidir (151).

2.3.7. Epikardiyal Yağ Dokusunun Miktarının Belirlenmesinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Viseral yağ depoları önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul görmektedir. KVH açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ve tedavisinde, visceral yağ miktarının belirlenmesi, klinisyen için oldukça önemlidir. Normal şartlarda visceral yağ miktarının belirlenmesinde BÇ ölçümü ve bel çevresi kalça çevresi oranı gibi indirekt yöntemler kullanılır. MRG ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile visseral yağ dokusu daha hassas ve doğru olarak ölçülebilmektedir ancak bu yöntemler pahalı ve zahmetlidir. Bu nedenle visseral yağ dokusunu değerlendirmede daha ucuz ve güvenilir yöntemlere ihtiyaç vardır. Kalbin visceral yağ dokusu olarak kabul edilen EYD miktarının belirlenmesi de son yıllarda, DM, obezite ve MetS gibi klinik sendromlarla ilişkisini gösteren çalışmaların artması ile önem kazanmıştır (152).

Ortalama EYD kalınlığı için çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir: Iacobellis ve ark. (153) çalışmasında erkekler için 7.6 mm ve kadınlar için 7 mm, Malvazos ve ark (154) çalışmasında sağlıklı obezlerde 6.5 mm, Eroğlu ve ark. (155) çalışmasında normal koroner arterleri olanlarda 4.4 mm ve koroner arter hastalığı olanlarda 7.0 mm olarak bildirmiştir. Ölçüm aralığı ise çeşitli çalışmalarda farklı bildirilmesine rağmen genel olarak 1-17 mm arasındadır (154–156).

2.4. ADİPOZİTE

Visseral Adipozite İndeksi; BKİ, BÇ, TG ve HDL kolesterol seviyeleri kullanılarak hesaplanan visseral yağ fonksiyonunu ve insülin duyarlılığını değerlendiren cinsiyete özgü matematiksel bir indekstir (157).

Kardiyometabolik risk terimi, ADA ve Amerikan Kalp Derneği tarafından tip 2 DM ve KVVH riskini tanımlamak için kullanılan terimdir. Abdominal obezite, İD ve işlevsiz visseral yağ, kardiyometabolik riski tanımlayan (aşırı kalori alımı ve hareketsiz bir yaşam tarzından kaynaklanan) enerji fazlalığı ile ilişkili metabolik anormalliklerin temel bileşenleridir (158). Visseral obeziteyi tanımlamak için günümüzde en sık kullanılan klinik parametre BÇ'dir, ancak tek başına subkutan ve visseral (hem omental hem de mezenterik) yağ kütlelerini ayırt etmede yardımcı olmaz (7). MRG ve BT artık visseral yağ dokusu ve subkutan yağ dokusunun kantitatif değerlendirmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu iki yöntem son derece pahalı ve uygulanması karmaşık olduğundan, rutin klinik uygulamada kullanılmazlar (159).

Visseral yağ dokusunun daha kolay ve noninvaziv bir yöntemle tahmin edilmesi bir ihtiyaç haline gelmiştir. Bu nedenle hem antropometrik (BKİ, BÇ) hem de fonksiyonel (TG, HDL) basit parametreleri kullanan bir matematiksel model olan VAI geliştirilmiştir. Basit bir visseral yağ dokusu belirteci olarak kabul gören bu indeks, hem periferik glukoz kullanımı hem de MRG ile ölçülen visseral yağ dokusu ile güçlü bir ilişki göstermiştir. Ayrıca, hem kardiyovasküler hem de serebrovasküler olaylarla ilişkili olduğu saptanmıştır (160).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2021 ila Aralık 2022 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran, rutin takip ve tedavileri yapılan, oral antidiyabetik ve/veya insülin tedavisi almakta olan tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalar dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmış olup, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih:22/12/2022, Karar no: 2022/0724).

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine Ocak 2021 ila Aralık 2022 tarihleri arasında başvuran rutin takip ve tedavileri yapılan hastaların dijital kayıtları incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık ve izlem süreleri, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi. Boy, kilo, BÇ ölçümleri yapıldı. Laboratuvar değerleri (hemogloblin, trombosit, lökosit, üre, ürik asit, kreatinin, AST, ALT, HDL, LDL, TG, glukoz, c-peptid, HbA1c) kayıt altına alındı. Herhangi bir nedenle batın ultrasonografi istenen ve hepatosteatoz saptanan hastalara alanında uzman ve yeterli deneyimi olan kardiyoloji uzmanı tarafından ekokardiyografik görüntüleme yapıldı.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran tip 2 DM hastası olmak
- Bilgilendirilmiş onay formunu imzalamış olmak

3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Malignite tanısı olmak
- Kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalığı olmak
- İleri kronik böbrek yetmezliği (GFR<40) hastası olmak
- Kronik karaciğer hastalığına sahip olmak

- Konjestif kalp yetmezliği gibi diğer kardiyak hastalığı olmak
- Diyabet ve hipertansiyon dışı sebeplerle oluşan kronik böbrek hastalığına sahip olmak
- Gebelik ve laktasyon döneminde olmak

3.2. ÇALIŞMA ve TANIMLAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastalar spot idrar mikroalbumin/kreatinin değerine göre 2 gruba ayrıldı. 30 mg/gün üzerinde olan hastalar mikroalbuminürisi olan grup, bu değerin altında olan hastalar da mikroalbuminürisi olmayan grup olarak değerlendirildi. Herhangi bir nedenle batin ultrasonografisi yapıp hepatosteatoz saptanan hastalar, ultrason raporunda belirtildiği şekilde ‘‘grade’’1, 2, 3 olarak gruplandırıldı.

DM tanısı ADA 2023 kriterlerine göre konuldu. BKİ Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy ² -kg/m ²) hesaplandı (146). FİB-4 skoru aşağıdaki formül ile hesaplandı (161).

$$\frac{\text{Age x AST (U/L)}}{\text{PLT (10}^9\text{/L) x } \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = \text{FIB-4}$$

Şekil 2.2: Fib-4 Skoru formülü

VAİ skoru, TG mmol/l ve HDL'nin mmol/l cinsinden aşağıdaki cinsiyete özgü denklemler kullanılarak hesaplanmıştır (157):

$$\text{Erkek VAİ} = (\text{BÇ}/39.68 + (1,88 \times \text{VKİ})) \times (\text{TG}/1.03) \times (1.31/\text{HDL})$$

$$\text{Kadın VAİ} = (\text{BÇ}/36.58 + (1,89 \times \text{VKİ})) \times (\text{TG}/0.81) \times (1.52/\text{HDL})$$

EYD ölçümleri tek bir kardiyolog tarafından, hastaların en az 15 dakikalık istirahati sonrasında, yatar pozisyonda gerçekleştirildi. EYD ölçümleri 2.5 MHz problu bir ekokardiyografi cihazı (General Electrics- Vivid s60'ekokardiyografi cihazı, Norveç) kullanılarak yapıldı. Sağ ventrikül ön duvarından visseral ve pariyetal perikard arasındaki ekosuz alan EYD olarak tanımlandı. Hastaların sol yana yatar pozisyonda parasternal uzun aks görüntüsünden, sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden diyastol sonunda EYD kalınlığı ölçüldü. Ardışık üç kalp döngüsünü kapsayan ortalama değeri, istatistiksel analiz için kullanıldı. EYD kalınlığı, 7 mm altında olanlar ile 7mm ve üzerinde olarak iki gruba ayrıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ya da ortanca (en küçük-en büyük değer) olarak sunuldu. Normal dağılım varlığına; histogramlar, Q-Q plotlar ve normal dağılım testlerine göre (Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk) karar verildi. Kategorik değişkenler; pearson ki-kare testi ya da varsayımların sağlanmadığı durumlarda, Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. 2X2'den büyük tablolarda, beklenen değerlerin <5 olduğu göz sayısı fazla ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Sürekli değişkenler iki grup arasında karşılaştırılırken normal dağılım olup olmamasına göre bağımsız gruplarda t-testi ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişki için Spearman ya da Kendall korelasyon analizi yapıldı. İki yönlü p değerinin <0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 20 ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 702 diyabet hastası alınmıştır (Kadın: n=296, %42,2). Hastaların yaş ortalaması $58,9 \pm 10,9$ 'dur (en küçük=25, en büyük=87). Tüm hastaların beden kütle indeksi ortalaması $31,8 \pm 6,3$ 'tür. Hastaların diyabet süresi ortalaması $11,8 \pm 8,1$ yıldır. Tüm hastalar arasında hipertansiyon sıklığı %58,7 (n=412) iken, hiperlipidemi sıklığı ise %60'tır (n=421). 160 kişi sigara kullanıyorken (%22,8), 10 kişide ise (%1,4) alkol kullanımı vardır (Tablo 4.1). Sürekli değişkenler ortanca (en küçük-en büyük) olarak sunulmuştur.

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri

	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	406 (57,8)
Kadın	296 (42,2)
Yaş	59 (25-87)
BKİ	31 (17,5-66,5)
Boy	162 (138-196)
Kilo	82 (43-181)
Bel çevresi	101 (68-173)
Sigara kullanımı	160 (22,8)
Alkol kullanımı	10 (1,42)
Diyabet süresi, n=650	11 (1-42)
Hipertansiyon	412 (58,7)
Hiperlipidemi	421 (60)

BKİ; Beden kütle indeksi

Tüm hastaların laboratuvar değerlerinin ortanca ve en küçük-en büyük değerleri Tablo 4.2'de yer almaktadır. Mikroalbuminüri olmayan (idrarda mikroalbumin <30 mg) 449 hasta varken (%64), mikroalbuminüri olan hasta sayısı ise 253'tür (%36).

Tablo 4.2: Hastaların laboratuvar değerleri

	Ortanca Değer (en küçük-en büyük)
Lökosit, mm ³	8000 (4000-21000)
Hemoglobin, gr/dl	14 (8,9-18)
Trombosit sayısı	269 (13-707)
ALT, U/L	18 (4-128)
AST, U/L	16 (5-223)
Glukoz, mg/dl	152 (61-558)
Üre, mg/dl	31 (2-62)
Ürik asit, mg/dl	4.4 (1,39-7,7)
Kreatinin, mg/dl	0.75 (0,38-1,7)
GFR, ml/dk/1,73 m ²	95.6 (40-152)
Trigliserid, mg/dl	149 (39-1607)
HDL, mg/dl	47 (12-133)
LDL, mg/dl	104 (16-271)
HbA1c, mmol/mol	8.10 (5,2-17)
C-peptid ng/mL	2.5 (0,02-8,17)
İdrarda mikroalbumin, mg	19.9 (0,2-940)
Mikroalbuminüri, n (%)	
Yok (<30 mg)	449 (64)
Var (≥30 mg)	253 (36)

AST; Aspartat aminotransferaz, **ALT;** Alanin aminotransferaz, **GFR;** Glomerüler filtrasyon hızı, **HDL;** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL;** Düşük yoğunluklu lipoprotein,

Hastaların ilaç kullanımları Tablo 4.3'te gösterilmektedir. En çok kullanılan antidiyabetik ilaç metformindir (%78,9). İkinci sırada SGLT-2 inhibitörleri (%66,1), üçüncü sırada ise dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri gelmektedir (%55,3). Hastaların %55,3'ü (n=388) statin grubu ilaç kullanmaktadır. En çok kullanılan antihipertansif ilaç grubu ise diüretiklerdir (%26,8).

Tablo 4.3: Hastaların kullandığı ilaçlar

	n (%)
Antidiyabetik ilaçlar	
Metformin	554 (78,9)
DPP 4 inhibitörü	388 (55,3)
SGLT-2 inhibitörü	464 (66,1)
Pioglitazon	135 (19,2)
GLP-1 analogları	54 (7,69)
İnsülin	361 (51,4)
Hiperlipidemi ilaçları	
Statin grubu	388 (55,3)
Fibratlar	50 (7,12)
Antihipertansif ilaçlar	
ACE inhibitörü	180 (25,6)
ARB	149 (21,2)
Kalsiyum kanal bloörü	141 (20,1)
Beta-bloker	150 (21,4)
Alfa-bloker	23 (3,28)
Diüretik	188 (26,8)

DDP-4; Dipeptidil peptidaz-4, **SGLT-2;** Sodyum glukoz ko-transporter-2, **GLP-1;** Glukagon benzeri peptid-1, **ACE;** Anjiotensin dönüştürücü enzim, **ARB;** Anjiotensin-2 reseptör blokleri

Çalışmada toplam 169 hastaya karaciğer ultrasonografisi yapılmıştır. Bu hastaların hepatosteatoz açısından değerlendirilmesine dair sonuçlar Tablo 4.4'te gösterilmiştir. 31 kişide hepatosteatoz saptanmamıştır (%4,4). Hepatosteatoz saptanan 138 hastanın 55'inde grade 1 hepatosteatoz (%39,9), 67'sinde grade 2 hepatosteatoz (%48,5), 16'sında ise grade 3 hepatosteatoz saptanmıştır (%11,6).

Tablo 4.4: Hastaların hepatostetoz durumları

	n (%)
Karaciğer Ultrasonografi	
hepatosteatoz yok	31 (4,4)
hepatosteatoz var	138 (19,7)
Hepatosteatoz grade, n=138	
Grade 1	55 (39,9)
Grade 2	67 (48,5)
Grade 3	16 (11,6)

Çalışmada toplam 59 hastaya TTE yapılmıştır (Tablo 4.5). 59 hastanın ejeksiyon fraksiyonu ortancası %60'tır. Hastaların hiçbirinde sağ kalp disfonksiyonu yoktur. 40 hastada evre 1 diyastolik disfonksiyon (%67,8), 18 hastada evre 2 disfonksiyon (%30,5), 1 hastada ise evre 3 diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (%1,7). EYD kalınlığı ölçümlerinin ortancası 6 mm'dir (en küçük=3, en büyük=14). 34 hastanın EYD kalınlığı 7 mm'den küçük iken (%57,6), 25 hastanın ise 7 mm'ye eşit veya büyüktür (%42,4).

Tablo 4.5: Hastaların Ekokardiyografik değerlendirmeleri

	Ortanca Değer (en küçük-en büyük)
EF, %	60 (40-60)
Sağ kalp disfonksiyonu, n (%)	0 (0)
Diyastolik disfonksiyon, n (%)	
Evre 1	40 (67,8)
Evre 2	18 (30,5)
Evre 3	1 (1,7)
Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, mm	6 (3-14)
Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, n (%)	
<7 mm	34 (57,6)
≥7 mm	25 (42,4)

EF; Ejeksiyon fraksiyonu

Mikroalbuminürisi olan kişiler (n=253) ile mikroalbuminürisi olmayan kişilerin (n=449) demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.6'da gösterilmektedir. Cinsiyet açısından anlamlı fark yoktur (p=0.896). Mikroalbuminürisi olan grubun yaş ortalaması, olmayan gruba göre daha yüksektir (60,3±10,7 ve 58,1±11,0, p=0,009). İki grup arasında BKİ (p=0,599) ve bel çevresi (p=0,199) açısından anlamlı fark yoktur. Hipertansiyon tanılı

hastaların %40,8’inde mikroalbuminüri varken, hipertansif olmayan grupta ise mikroalbuminüri sıklığı %29,3’tür. Aradaki fark anlamlıdır (p=0,002).

Mikroalbuminüri olan ve olmayan grubun kan glukoz ölçümleri arasında anlamlı fark vardır (p<0,001). Mikroalbuminüri olan grubun glukoz ortancası olmayan gruba göre daha yüksektir (sırasıyla 170, 70-558 ve 144, 61-452). Yine mikroalbuminüri olan grubun üre düzeyi (p<0,001), trigliserid düzeyi (p=0,002) ve HbA1c düzeyi (p<0,001) mikroalbuminüri olmayan gruba göre daha yüksektir. Mikroalbuminüri olan grubun GFR’si (93,4; 42,4-152) olmayan gruba göre (96,4; 40-131) daha düşüktür (p=0,022). HDL düzeyi de mikroalbuminüri olan grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p=0,043). Diğer laboratuvar değerleri için anlamlı fark yoktur (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Mikroalbuminüri olan ve olmayan grup arasında demografik özelliklerin ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Mikroalbuminüri yok, n=449	Mikroalbuminüri var, n=253	p
Cinsiyet, n (%)			0,896
Erkek	261 (64,3)	145 (35,7)	
Kadın	188 (63,5)	108 (36,5)	
Yaş, ort±SS	58,1±11,0	60,3±10,7	0,009*
BKİ, ortanca (min-max)	31,2 (19,7-56,1)	30,9 (17,5-66,5)	0,599
Boy, ortanca (min-max)	162 (138-196)	162 (143-190)	0,611
Kilo, ortanca (min-max)	82 (49-170)	82 (43-181)	0,467
Bel çevresi, ortanca (min-max)	101 (68-160)	101 (70,0-173)	0,199
Sigara kullanımı, n (%)	100 (62,5)	60 (37,5)	0,731
Alkol kullanımı, n (%)	5 (50)	5 (50)	0,508
Diyabet süresi, n=650, n (%)	11 (1-41)	12,0 (1-42)	0,350
Hipertansiyon, n (%)	244 (59,2)	168 (40,8)	0,002*
Hiperlipidemi, n (%)	267 (63,4)	154 (36,6)	0,776
Lökosit, mm ³	8000 (4000-15000)	8000 (4000-21000)	0,559
Hemoglobin, gr/dl	14 (8,9-18)	14 (9-18)	0,396
Trombosit sayısı	270 (13,0-707)	268 (96-520)	0,669
ALT, U/L	17 (5-113)	19 (4-128)	0,360
AST, U/L	16 (5-98)	17 (6-223)	0,055
Glukoz, mg/dl	144 (61-452)	170 (70-558)	<0,001*
Üre, mg/dl	30 (2-59)	32 (15-62)	<0,001*
Ürik asit, mg/dl	4,3 (1,39-7,7)	4,4 (1,7-7,5)	0,319
Kreatinin, mg/dl	0,75 (0,41-1,39)	0,76 (0,38-1,7)	0,070
GFR, ml/dk	96,4 (40-131)	93,4 (42,4-152)	0,022*
Trigliserid, mg/dl	144 (39-930)	167 (46-1607)	0,002*
HDL, mg/dl	47 (12-133)	45,0 (22-94)	0,043*
LDL, mg/dl	102 (16-254)	109 (31-271)	0,146
HbA1c, mmol/mol	7,80 (5,5-17,0)	8,90 (5,2-16,9)	<0,001*
C-peptid, ng/mL	2,5 (0,02-8,17)	2,50 (0,21-8,11)	0,179

BKİ; Beden kütlesi indeksi, **AST;** Aspartat aminotransferaz, **ALT;** Alanin aminotransferaz, **GFR;** Glomerüler filtrasyon hızı, **HDL;** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL;** Düşük yoğunluklu lipoprotein, ***p<0,05.** Sürekli değişkenler ortanca (en küçük-en büyük) olarak sunulmuştur.

Tablo 4.7’de hastaların kullandıkları ilaçlar mikroalbuminüri durumuna göre karşılaştırılmaktadır. Metformin kullanan grubun %33,8’inde (n=187) mikroalbuminüri saptanmışken kullanmayan grubun ise %44,6’ında (n=66) mikroalbuminüri vardır.

Metformin kullanan grupta mikroalbuminüri sıklığı anlamlı olarak daha düşüktür (p=0.019). Diğer antidiyabetik ilaçlar ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Statin grubu ilaç kullanımı ya da fibrat kullanımı ile mikroalbuminüri arasında da ilişki yoktur (sırasıyla p>0,999, p=0,448). Antihipertansif ilaç grubunda ise sadece ACE inhibitörü kullanımı ile mikroalbuminüri arasında ilişki vardır (p=0,003). ACE inhibitörü kullanan grubun %45,6'sında mikroalbuminüri saptanmıştır. Kullanmayan grupta ise mikroalbuminüri sıklığı %32,8'dir.

Tablo 4.7: Mikroalbuminüri olan ve olmayan grup arasında ilaç kullanımının karşılaştırılması

	Mikroalbuminüri yok, n=449	Mikroalbuminüri var, n=253	p
Antidiyabetik ilaçlar, n (%)			
Metformin, 554	367 (66,2)	187 (33,8)	0,019*
DPP 4 inhibitörü	242 (62,4)	146 (37,6)	0,370
SGLT-2 inhibitörü	298 (64,2)	166 (35,8)	0,904
Pioglitazon	90 (66,7)	45 (33,3)	0,529
GLP-1 analogları	39 (72,2)	15 (27,8)	0,243
İnsülin	220 (60,9)	141 (39,1)	0,102
Hiperlipidemi ilaçları, n (%)			
Statin grubu	248 (63,9)	140 (36,1)	>0,999
Fibratlar	29 (58,0)	21 (42,0)	0,448
Antihipertansif ilaçlar, n (%)			
ACE inhibitörü	98 (54,4)	82 (45,6)	0,003*
ARB	89 (59,7)	60 (40,3)	0,265
Kalsiyum kanal blokeri	80 (56,7)	61 (43,3)	0,057
Beta-bloker	88 (58,7)	62 (41,3)	0,154
Alfa-bloker:	12 (52,2)	11 (47,8)	0,329
Diüretik	120 (63,8)	68 (36,2)	>0,999

DDP-4; Dipeptidil peptidaz-4, **SGLT-2;** Sodyum glukoz ko-transporter-2, **GLP-1;** Glukagon benzeri peptid-1, **ACE;** Anjiotensin dönüştürücü enzim, **ARB;** Anjiotensin-2 reseptör blokeri

*p<0,05

Mikroalbuminüri olan ve olmayan grup arasında hepatosteatoz varlığı, TTE bulguları, FİB-4 ve VAI skorlarının karşılaştırılması Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Hepatosteatoz varlığı ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki yoktur (p=0,834). Grade 3 hepatosteatoz olan grubun (n=16) %50'sinde mikroalbuminüri varken, grade 1 hepatosteatoz olan grubun (n=55) %38,2'sinde mikroalbuminüri vardır. Fakat hepatosteatoz derecesi ile mikroalbuminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p=0,351). Yine, iki grup arasında EYD kalınlık ölçümleri arasında anlamlı fark yoktur (p=0,807 ve p=0,894).

Mikroalbuminüri olan ve olmayan grup arasında FİB-4 skoru ($p=0,008$) ve VAI skoru ($p=0,001$) açısından anlamlı fark vardır. Mikroalbuminüri olan grubun FİB-4 skoru ve VAI skoru, mikroalbuminüri olmayan gruba göre daha yüksektir.

Tablo 4.8: Mikroalbuminüri olan ve olmayan grup arasında hepatosteatoz varlığı, Ekokardiyografi bulguları, FİB-4 ve VAI skorlarının karşılaştırılması

	Mikroalbuminüri yok	Mikroalbuminüri var	p
Hepatosteatoz değerlendirme			
Hepatosteatoz grade, n=138			0,351
Grade 1	34 (61,8)	21 (38,2)	
Grade 2	46 (68,7)	21 (31,3)	
Grade 3	8 (50)	8 (50)	
Hepatosteatoz, n=169			0,834
yok	21 (67,7)	10 (32,3)	
var	88 (63,8)	50 (36,2)	
Ekokardiyografi bulguları, n=59			
EF, %	60 (60-60)	60 (40-60)	0,074
Diastolik disfonksiyon			0,536
Evre 1	24 (60)	16 (40)	
Evre 2	12 (66,7)	6 (33,3)	
Evre 3	0 (0)	1 (100)	
Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, mm	6 (3-14)	6 (3-10)	0,807
Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı			0,894
<7 mm	20 (58,8)	14 (41,2)	
≥7 mm	16 (64)	9 (36)	
Skorlar, n=702			
FİB-4	0,83 (0,24-19,4)	0,87 (0,26-7,29)	0,008*
VAİ	5,03 (0,51-50,1)	6,30 (0,11-49,7)	0,001*

EF; Ejeksiyon fraksiyonu, **FİB-4**; Fİbrozis-4, **VAİ**; Visseral adiposite indeksi

* $p<0.05$. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ortanca (en küçük-en büyük) olarak sunulmuştur.

Çalışmada toplam 169 hastaya batın ultrasonografisi ile hepatosteatoz değerlendirmesi yapılmıştır. Bu kişilerden 31'inde hepatosteatoz yoktur. Geri kalan 138 kişinin 55'inde (%39,9) grade 1, 67'sinde (%48,5) grade 2 ve 16'sında (%11,6) grade 3 hepatosteatoz saptanmıştır. Aşağıdaki tablolarda hepatosteatoz olan ve olmayan grup arasındaki karşılaştırmalara yer verilmiştir.

Hepatosteatoz olan ve olmayan grup arasında demografik özellikler karşılaştırıldığında cinsiyet ($p=0,258$) ve yaş ($p=0,652$) açısından anlamlı fark yoktur. İki grup arasında BKİ ($p<0,001$) ve bel çevresi ($p=0,001$) açısından anlamlı fark vardır. Hepatosteatoz olan grubun BKİ'si ve bel çevresi, olmayan gruba göre daha yüksektir.

Hepatosteatoz olan ve olmayan grubun lökosit ölçümleri arasında anlamlı fark vardır ($p=0,012$). Hepatosteatoz olan grubun lökosit ortancası olmayan gruba göre daha yüksektir (sırasıyla 8000, 4000-14000 ve 7000, 4000-11000). Trombosit sayısı ortancası hepatosteatoz grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,049$). Hepatosteatoz olan

grubun trigliserid düzeyi (167, 40-665), olmayan gruba göre (113, 67-683) daha yüksektir ($p<0,001$). Yine, hepatosteatoz olan grubun c-peptid düzeyi (2,71; 0,31-8,08), olmayan gruba (1,87; 0,40-8,17) göre daha yüksektir ($p<0,001$). Diğer laboratuvar değerleri için anlamlı fark yoktur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Hepatosteatoz olan ve olmayan grup arasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Hepatosteatoz yok, n=31	Hepatosteatoz var, n=138	p
Lökosit, mm ³	7000 (4000-11000)	8000 (4000-14000)	0,012*
Hemoglobin, gr/dl	14 (8,9-15)	14 (9-18)	0,118
Trombosit sayısı	242 (96,0-460)	266 (76,0-520)	0,049*
ALT, U/L	15 (6-83)	19 (4-128)	0,086
AST, U/L	16 (9-58)	18 (7-119)	0,234
Glukoz, mg/dl	139 (62-343)	142 (70-449)	0,807
Üre, mg/dl	31 (10-55)	31 (15-62)	0,972
Ürik asit, mg/dl	4,30 (1,39-6,2)	4,45 (1,60-7,7)	0,433
Kreatinin, mg/dl	0,77 (0,41-1,70)	0,76 (0,42-1,59)	0,646
GFR, ml/dk	94,8 (40,0-113)	93,9 (42,4-128)	0,922
Trigliserid, mg/dl	113 (67-683)	167 (40-665)	<0,001*
HDL, mg/dl	49 (33-82)	46 (25-133)	0,213
LDL, mg/dl	106 (41-232)	106 (23-254)	0,929
HbA1c, mmol/mol	7,4 (6-12,4)	7,7 (5,5-15,3)	0,690
C-peptid, ng/mL	1,87 (0,4-8,17)	2,71 (0,31-8,08)	<0,001*
İdrarda mikroalbumin, mg	15,4 (1,40-550)	21,8 (1,60-778)	0,293
Mikroalbuminüri, n (%)			0,834
Yok (<30 mg)	21 (19,3)	88 (80,7)	
Var (≥30 mg)	10 (16,7)	50 (83,3)	

AST; Aspartat aminotransferaz, ALT; Alanin aminotransferaz, GFR; Glomerüler filtrasyon hızı, HDL; Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL; Düşük yoğunluklu lipoprotein,

* $p<0,05$. Sürekli değişkenler ortanca (en küçük-en büyük) olarak sunulmuştur.

Hastaların kullandıkları ilaçlar hepatosteatoz durumuna göre karşılaştırılmaktadır. Antidiyabetik, antilipidemik ya da antihipertansif ilaç kullanımı ile hepatosteatoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmada toplam 59 hastaya TTE yapılmıştır. Bu hastalardan 34'ünün (%57,6) EYD kalınlığı 7 mm'in altındadır. Kalan 25 kişinin ise (%42,4) yağ dokusu kalınlığı 7 mm'e eşit ya da üzerinde saptanmıştır. Aşağıdaki tablolarda EYD kalınlığı <7 mm ve ≥7 mm olan gruplar karşılaştırmalara yer verilmiştir.

EYD kalınlığı <7 mm olan ve ≥7 mm olan gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.11'de gösterilmektedir. Cinsiyet ($p=0,654$) ve yaş ($p=0,322$) açısından anlamlı fark yoktur. İki grup arasında BKİ ($p=0,014$) ve bel çevresi ($p<0,001$) açısından anlamlı fark vardır. EYD kalınlığı ≥7 mm olan grubun BKİ'si ve bel çevresi, <7 mm olan gruba göre daha yüksektir.

EYD kalınlığı <7 mm olan ve ≥7 mm olan gruplar arasında trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlılık vardır (p=0,034). ≥7 mm olan grubun trombosit sayısı ortancası <7 mm olan gruba göre daha yüksektir (sırasıyla 294, 186-520 ve 257, 156-407). Yine, ≥7 mm olan grubun c-peptid düzeyi (3,2; 1,27-8,08), olmayan gruba (2,29; 0,31-5,24) göre daha yüksektir (p=0,04). GFR düzeyi ise ≥7 mm olan grupta daha düşüktür (p=0,003). Diğer laboratuvar değerleri için anlamlılık yoktur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Epikardiyal yağ doku kalınlığı <7 mm olan ve ≥7 mm olan gruplar arasında demografik özelliklerin ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	<7 mm, n=34	≥7 mm, n=25	p
Cinsiyet, n (%)			0,654
Erkek	20 (54,1)	17 (45,9)	
Kadın	14 (63,6)	8 (36,4)	
Yaş, ort±SS	56,4±8,1	60,1±9,4	0,322
BKİ, ortanca (min-max)	32,3 (21,9-41,3)	34,5 (26,1-48,9)	0,014*
Boy, ortanca (min-max)	160 (150-185)	159 (148-178)	0,345
Kilo, ortanca (min-max)	82 (52-109)	89 (68-127)	0,019*
Bel çevresi, ortanca (min-max)	99,5 (84,0-125)	111 (68,0-140)	<0,001*
Sigara kullanımı, n (%)	6 (54,5)	5 (45,5)	>0,99
Alkol kullanımı, n (%)	0 (0)	1 (100)	0,424
Diyabet süresi, n=55	10,0 (1,00-27,0)	12,0 (2,00-32,0)	0,357
Hipertansiyon, n (%)	21 (55,3)	17 (44,7)	0,827
Hiperlipidemi, n (%)	22 (55,0)	18 (45,0)	0,756
lökosit, mm ³	8000 (4000-12000)	9000 (5000-12000)	0,257
Hemoglobin, gr/dl	14 (12-16)	13 (10-18)	0,380
Trombosit sayısı	257 (156-407)	294 (186-520)	0,034*
ALT, U/L	19 (10-94)	18 (9-128)	0,939
AST, U/L	17,5 (10-56)	16 (10-119)	0,656
Glukoz, mg/dl	130 (84,0-341)	132 (96-371)	0,629
Üre, mg/dl	33 (17-62)	34 (22-57)	0,514
Ürik asit, mg/dl	4,1 (1,6-6,9)	5 (1,9-7,4)	0,079
Kreatinin, mg/dl	0,74 (0,51-1,27)	0,89 (0,42-1,59)	0,058
GFR, ml/dk	96,5 (61-122)	81,5 (42,4-128)	0,003*
Trigliserid, mg/dl	144 (42-547)	159 (67-540)	0,777
HDL, mg/dl	45,0 (25-111)	47,0 (25-71)	0,969
LDL, mg/dl	105 (35-171)	106 (69-217)	0,365
HbA1c, mmol/mol	7,6 (5,9-12,1)	7,7 (5,5-15,3)	0,707
C-peptid	2,29 (0,31-5,24)	3,20 (1,27-8,08)	0,040*
Mikroalbuminüri, n (%)			0,894
Var (≥30 mg)	14 (60,9)	9 (39,1)	
Yok (<30 mg)	20 (55,6)	16 (44,4)	

BKİ; beden kütle indeksi, **AST;** Aspartat aminotransferaz, **ALT;** Alanin aminotransferaz, **GFR;** Glomerüler filtrasyon hızı, **HDL;** Yüksek yoğunluklu lipoprotein, **LDL;** Düşük yoğunluklu lipoprotein,

Tablo 4.11’de EYD kalınlığı <7 mm olan ve ≥7 mm olan gruplar arasında kullanılan ilaçlar karşılaştırılmaktadır. Metformin kullanan grubun %34,7’sinin EYD kalınlığı ≥7 mm iken kullanmayan grubun %80’inin ≥7 mm’dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,013). Diğer ilaçlar ile EYD kalınlığı arasında istatistiksel anlamlılık yoktur.

Tablo 4.11: Epikardiyal yağ doku kalınlığı <7 mm olan ve ≥7 mm olan gruplar arasında ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

	<7 mm, n=34	≥7 mm, n=25	p
Antidiyabetik ilaçlar			
Metformin	32 (65,3)	17 (34,7)	0,013*
DPP 4 inhibitörü	19 (63,3)	11 (36,7)	0,523
SGLT-2 inhibitörü	23 (59)	16 (41)	0,989
Pioglitazon	7 (70)	3 (30)	0,494
GLP-1 analogları	4 (57,1)	3 (42,9)	>0,99
İnsulin	14 (66,7)	7 (33,3)	0,442
Hiperlipidemi ilaçları			
Statin grubu	18 (54,5)	15 (45,5)	0,784
Fibratlar	4 (44,4)	5 (55,6)	0,474
Antihipertansif ilaçlar			
ACE inhibitörü	10 (52,6)	9 (47,4)	0,800
ARB	7 (53,8)	6 (46,2)	>0,99
Kalsiyum kanal blokeri	6 (40)	9 (60)	0,195
Beta-bloker:	5 (45,5)	6 (54,5)	0,502
Alfa-bloker	0 (0)	2 (100)	0,175
Diüretik	10 (45,5)	12 (54,5)	0,235

DDP-4; Dipeptidil peptidaz-4, **SGLT-2;** Sodyum glukoz ko-transporter-2, **GLP-1;** Glukagon benzeri peptid-1, **ACE;** Anjiotensin dönüştürücü enzim, **ARB;** Anjiotensin-2 reseptör blokeri

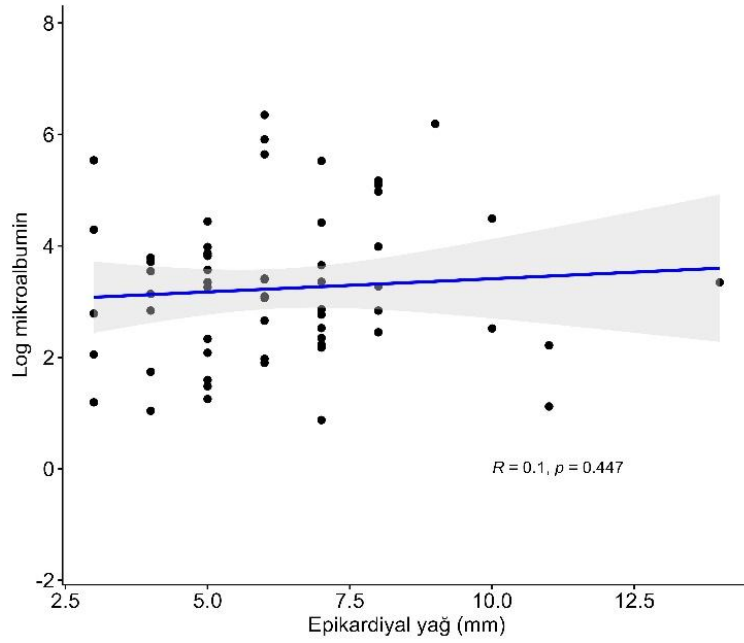
EYD kalınlığı <7 mm olan ve ≥7 mm olan gruplar arasında hepatosteatoz varlığı, TTE bulguları, FİB-4 ve VAI skorlarının karşılaştırılması Tablo 4.12’de gösterilmiştir. EYD kalınlığı ve hepatosteatoz grade’i arasında anlamlı ilişki yoktur (p=0,122). FİB-4 skoru (p=0,187) ve VAI skoru (p=0,368) açısından da anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.12: Epikardiyal yağ doku kalınlığı <7 mm olan ve ≥7 mm olan gruplar arasında hepatosteatoz, Ekokardiyografi bulguları, FİB-4 ve VAI skorlarının karşılaştırılması

	<7 mm, n=34	≥7 mm, n=25	p
Hepatosteatoz değerlendirmesi, n=59			
Hepatosteatoz grade			0,122
Grade 1	15 (60)	10 (40)	
Grade 2	12 (46,2)	14 (53,8)	
Grade 3	7 (87,5)	1 (12,5)	
Ekokardiyografi bulguları, n=59			
EF, %	60 (45-60)	60 (40-60)	0,807
Diyastolik disfonksiyon			0,753
Evre 1	24 (60)	16 (40)	
Evre 2	9 (50)	9 (50)	
Evre 3	1 (100)	0 (0)	
Skorlar, n=59			
FİB-4	0,91 (0,43-1,80)	0,82 (0,31-2,2)	0,187
VAİ	4,81 (0,78-27,3)	6,33 (2,04-41,7)	0,390

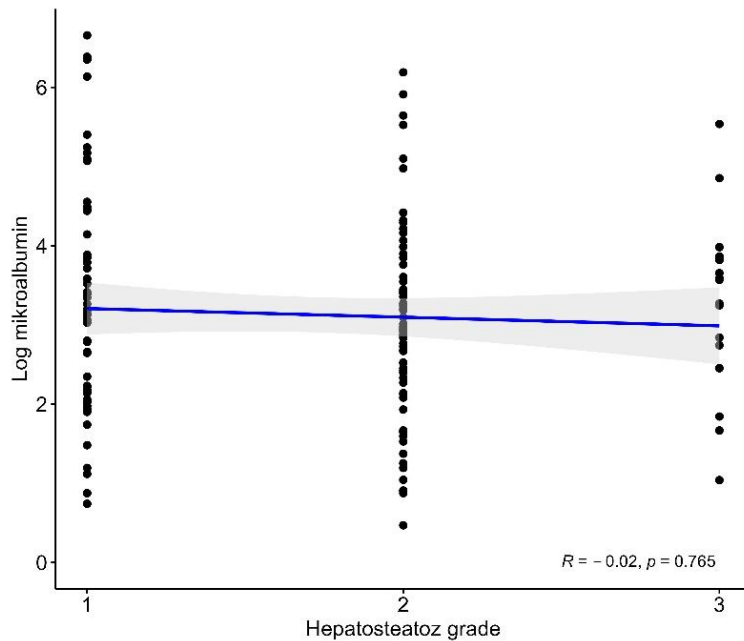
EF; Ejeksiyon fraksiyonu, **FİB-4;** Fİbrozis-4, **VAİ;** Visseral adiposite indeksi

EYD kalınlığı ile mikroalbuminürinin bakılmış olduğu 59 hasta için yapılan serpmme grafik Şekil 4.1’de gösterilmektedir. İki değişken arasında anlamlı korelasyon yoktur (Spearman $r=0.1$, $p= 0.447$)



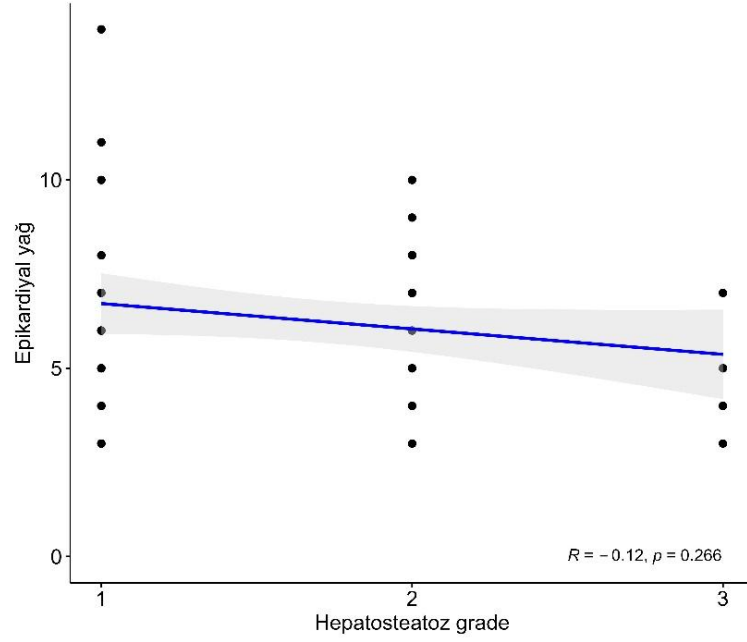
Şekil 4.1: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile mikroalbuminüri düzeyi arasındaki serpmme grafik, $n=59$

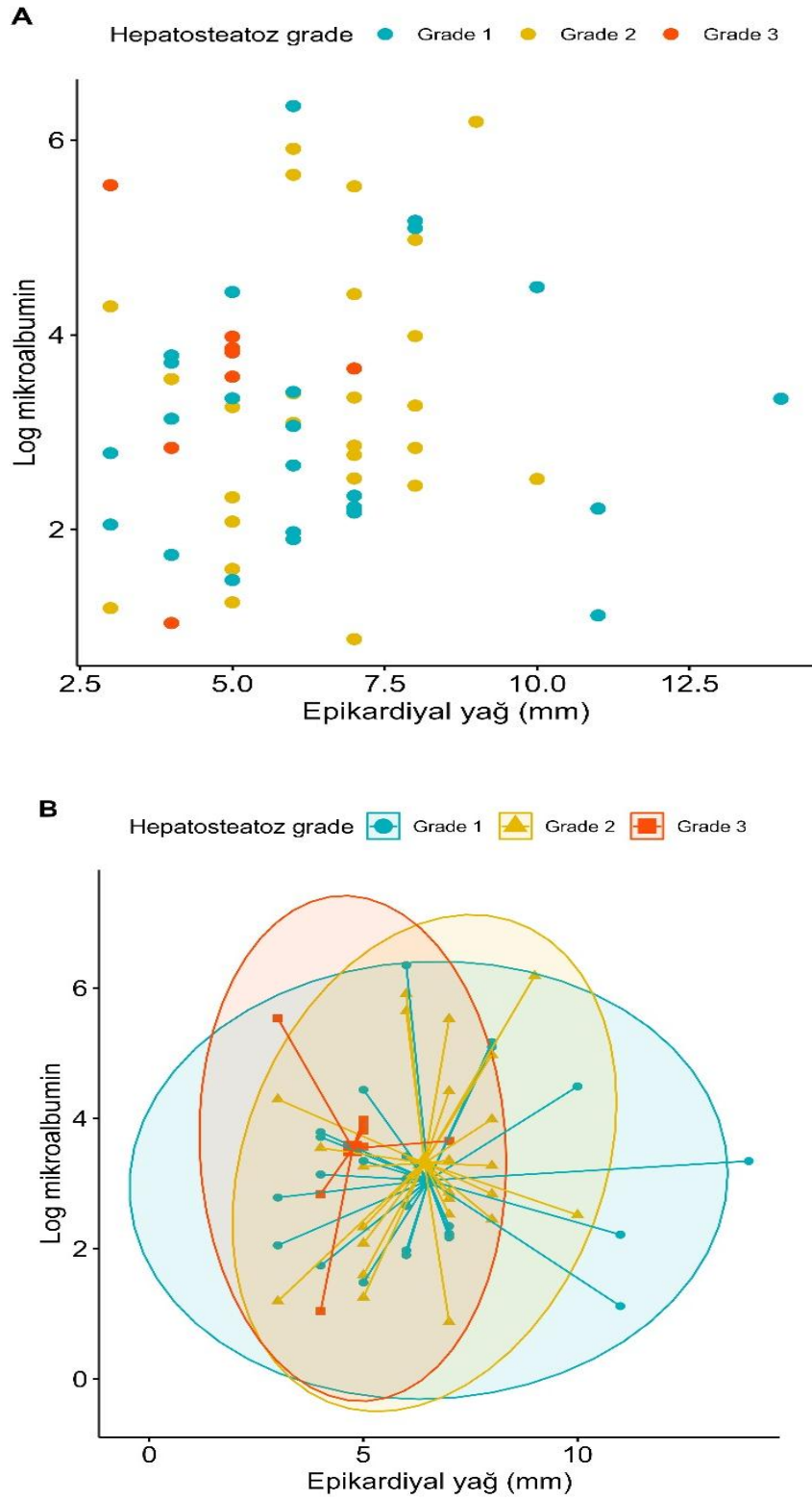
USG’da hepatosteatoz saptanmış olan ve mikroalbuminürinin de bakılmış olduğu 138 hasta için yapılan serpmme grafik Şekil 4.2’de gösterilmektedir. Hepatosteatoz grade’i ile idrarda mikroalbumin düzeyi arasında anlamlı korelasyon yoktur (Kendall $r=-0.02$, $p= 0.765$).



Şekil 4.2: Hepatosteatoz derecesi ile mikroalbuminüri düzeyi arasındaki serpmme grafik, $n=138$

EYD kalınlığı ile USG’de hepatosteatoz değ erlendirmesinin yapılmış olduğu 59 hasta için yapılan serpmme grafik şekil 4.3’te gösterilmektedir. Hepatosteatoz grade ile epikardiyal yağ kalınlığı arasında anlamlı korelasyon yoktur (Kendall $r=0.12$, $p= 0.266$).





Şekil 4.4: A: Epikardiyal yağ kalınlığı ve mikroalbuminüri düzeyinin hepatosteatoz derecesine göre gruplandırılmış serpmme grafiği, n=59; B: Epikardiyal yağ kalınlığı ve mikroalbuminüri düzeyinin hepatosteatoz derecesine göre gruplandırılması ile çizilen yıldız grafik. Merkez noktalar grup ortalamalarıdır

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Bu çalışmada diyabetik nefropatisi olan tip-2 DM hastalarında hepatosteatoz ve EYD arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Mikroalbuminüri olan grubun FİB-4 skoru ve VAI değerleri, mikroalbuminüri olmayan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların mikroalbuminüri düzeyleri ile hepatosteatoz dereceleri ve EYD kalınlığı arasında bir korelasyon olmadığı görülmektedir.

Mikroalbuminüri olan ve olmayan grup arasında hepatosteatoz varlığı ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Grade 3 hepatosteatoz olan grubun %50'sinde mikroalbuminüri varken, grade 1 hepatosteatoz olan grubun %38,2'sinde mikroalbuminüri olduğu bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamızdaki 138 hepatosteatozlu hastanın mikroalbuminüri düzeyi hepatosteatoz derecesine göre karşılaştırıldığında grade 1, 2, 3 hepatosteatozu olanlar arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatür gözden geçirildiğinde ise hepatosteatoz derecesi ile mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki gösteren herhangi bir veriye rastlanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da grade 3 hepatosteatoz saptanan hastalarda mikroalbuminüri yüzdesinin daha fazla görülmesi, daha büyük örneklemelerin olduğu kapsamlı çalışmalarla açıklığa kavuşturulması gereken bir durumdur.

Akbaş ve ark. 2014 yılında 200 tip 2 DM hastasını dahil ederek yapmış oldukları çalışmada, EYD kalınlığını mikroalbuminüri olan hastalarda normoalbuminüri olan hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır (163). Buna karşın çalışmamızda EYD kalınlığı ile mikroalbuminüri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. TTE yapılan 59 hastanın dahil edildiği bu çalışmada mikroalbuminürisi olan ve olmayan gruplar arasında EYD kalınlık ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

EYD ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar daha çok KVKH riskini belirlemek için yapılmıştır. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde koroner vasküler sistemde aterosklerozun başlamış olabileceği düşünülmektedir ve EYD'den salınan preaterojenik sitokinler suçlanmaktadır (6). Nakanishi ve ark. 2016 yılında 275 hastanın dahil edildiği çalışmada, hastalar GFR değerine göre KBH olan (30-60

ml/dk/1,73m²) ve KBH olmayan (>60ml/dk/1,73m²) olarak iki gruba ayırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda GFR ile EYD arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmış olup KBH olan hastalarda EYD kalınlığı KBH olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (162). Benzer olarak bizim çalışmamızda EYD kalınlığı ≥ 7 mm olan grupta GFR düzeyi daha düşük saptanmıştır.

Tip 2 diyabetin en önemli komplikasyonu diyabetik böbrek hastalığıdır. Mikroalbuminüri ve azalmış eGFR DBH'nın en önemli göstergelerindendir (1). Metabolik sendrom ile diyabet arasında oldukça sıkı bir ilişki vardır. Metabolik sendromda sıklıkla visseral yağ doku birikimi gözlenir ve abdominal obezitenin yanında kalp ve karaciğer gibi visseral organların etrafında da yağlanma olmaktadır (163). Bu yağ dokusu zamanla organ disfonksiyonuna hatta endokrin ve parakrin etkileri ile kardiyovasküler hastalıklara neden olur (164). Diyabetik hastalarda NAYKH saptamada FİB-4 skorunun kullanılması önerilmektedir (126). NAYKH'nın KBH ile ilişkisi bilinmektedir bu skorun DBH veya KBH ile ilişkisine dair çalışmalar kısıtlıdır. Literatürde mikroalbuminüri ile yapılmış çalışmalara rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda mikroalbuminüri olan grubun FİB-4 skoru, mikroalbuminüri olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Wei Xu ve arkadaşlarının yaptığı 2015 yılındaki bir çalışmada NAYKH olan bireylerde FİB-4 skorunun KBH için yüksek özgüllükte öngörücü olduğu ve 1,1 değerinin altındaki değerlerde KBH ekarte edilebileceği bildirilmiştir (165). Kuma ve arkadaşlarının 2022 yılında erkeklerde yaptığı bir çalışmada FİB-4 skoru KBH gelişiminin bir göstergesi olup olmadığı araştırılmış. Bu çalışmada NAYKH olan ve eGFR<60 ml/dk olan hastalar dışlanmıştır. Çalışmanın 5 yıllık takip sonucunda FİB-4 skorunun eGFR düşüşü ile bağımsız ilişkili olduğu saptanmıştır (166). Kotoku ve arkadaşlarının 2021 yılında orta yaşlı ve yaşlılarda yaptığı bir çalışmada karaciğer fibrozu ve KBH arasındaki ilişki araştırılmış. Karaciğer fibrozu için FİB-4 skoru, KBH için eGFR<60 olarak alınmış ve çalışma sonucunda karaciğer fibrozunun KBH ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olmadığı ancak sağlıklı popülasyona göre yararlı bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (167).

Tip 2 diyabet abdominal visseral yağ doku artışıyla birlikteliği sık görülmektedir. Visseral yağ dokuyu göstermede VAI değerleri sık kullanılan bir indeks haline gelmiştir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan DBH birçok metabolik süreci beraberinde getirmektedir. DBH gelişen hastalarda komplikasyon gelişmeden yıllar öncesinde glukoz metabolizma bozukluğu ve insülin direncinin başlamış olduğu bilinmektedir (137). Yeni tanı almış tip 2 diyabette mikroalbuminüri belli aralıklarla takip

edilmeli hastalar kardiyovasküler ve renal komplikasyonlara karşı erken dönemde saptanmalı ve gerekli tedaviler yapılmalıdır. Qi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yeni tanı almış diyabet hastalarında VAI değerleri ile mikroalbuminüri arasındaki ilişki incelenmiş, VAI'nin yeni tanı almış T2 DM hastalarında üriner mikroalbumin oluşumu için prediktif değerlere sahip olduğu doğrulanmıştır (168). Wen ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarında VAI ve mikroalbuminüri arasındaki ilişki araştırılmış, net bir ilişki saptanmıştır (169). VAI, yeni teşhis edilmiş Tip 2 DM hastalarında erken evre böbrek hasarını değerlendirmek için hızlı ve güvenilir bir araç olabilir. Sun ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada VAI ve mikroalbuminüri ilişkisi üzerinde durulmuş, VAI ile değerlendirilen visseral yağ birikimi, orta yaşlı ve yaşlı Çinlilerde artan idrar albümin atılımı ile bağımsız olarak ilişkili saptanmıştır (170). ABD'de 2023 yılında yapılan bir çalışmada VAI ile albuminüri, düşük eGFR ve KBH prevalansı karşılaştırılmış, albüminüri (OR =1,03; %95 GA:1,00; 1,06) ve KBH (OR = 1,04; %95 GA:1,02; 1,06) ile VAI arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir. Ancak VAI ile düşük eGFR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (171). Çalışmamızda VAI ile EYD kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, mikroalbuminüri ile VAI arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup albuminüri olan grupta VAI anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Daha evvel literatürde yapılan çalışmalar ile metforminin renoprotektif yönleri olduğu gösterilmiştir (172). Bizim çalışmamızda da metformin kullanan hastalarda mikroalbuminüri anlamlı olarak daha az olduğu bulunmuştur. Bu durum daha önce gösterilmiş metforminin renoprotektif özelliğinin bir açıklaması olabilir.

EYD kalınlığı üzerine etkili kanıtlanmış bir tedavi henüz literatürde ve kılavuzlarda bulunmamaktadır. Ancak literatür gözden geçirildiğinde SGLT-2 inhibitörleri gibi antidiyabetik ilaçlar ve statin tedavileri ile ilgili hayvan çalışmaları dahil olmak üzere birçok çalışma mevcuttur (173–177). Sato ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı KAH ve tip 2 DM hastalarında dapagliflozin tedavisinin HbA1c düşüşü, TNF-alfa düzeyinde azalma ve EYD kalınlığında azalma üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (173). Buna karşın Gaborit ve arkadaşları tarafından 2021 yılında diyabetik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada empagliflozin tedavisinin EYD kalınlığı üzerine etkili olmadığı saptanmıştır (176). Packer tarafından 2019 yılında kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada anti-inflamatuar ilaçların EYD disfonksiyonu üzerine etkileri araştırılmış, statin, metformin, SGLT-2 inhibitörlerinin EYD disfonksiyonunu azalttığı, ancak GLP-1 reseptör agonistleri ve tiazolidindionlarda aynı etkinin görülmediği bildirilmiştir (175). Ziyrek ve

arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise yeni tanı tip-2 DM hastalarda metformin monoterapisinin 3 aylık kontrollerde EYD kalınlığı ve BKİ üzerinde anlamlı azalma sağladığı saptanmıştır (178).

DBH'nın progresyonunun diyabetin iyi regüle edilememesi ile ilişkisi bilinmektedir. Daha önceki çalışmalarda HbA1c yüksekliği ile albuminüri ilişkisi ortaya konmuştur (179). Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmada da HbA1c değeri yüksek olan grupta mikroalbuminüri belirgin olarak daha fazladır.

Daha önceki çalışmalarda albuminürinin varlığı KBH progresyonu açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (180). Bizde çalışmamızda albuminüri olan grupta eGFR'nin daha düşük olduğunu bulduk. Albuminüri varlığı bizim hastalarımızda da KBH progresyonu için bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir.

Mikroalbuminüri oluşması hatta diyabetik böbrek hastalığının Tip 2 DM'li hastalarda ortaya çıkışı uzun bir hiperglisemik süreç sonrasında oluşmaktadır. Bu hastalarda yaşla birlikte eGFR düşüşünün beklenmesi ve mikroalbuminüriye neden olabilecek ek hastalıkların yaş ile artış göstermesinin büyük oranda etkili olduğu düşünülmektedir (181,182). Bizim çalışmamızda mikroalbuminüri olan grubun yaş ortalaması daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Bel çevresi ile diyabet, hipertansiyon, KAH ve visseral obezite ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmişti (163,183). Benzer olarak çalışmamızda BÇ kalınlığı fazla olanlarda EYD kalınlığı anlamlı olarak fazla olduğunu bulduk. Bel çevresindeki kalınlık EYD kalınlığı ve dolayısı ile indirekt olarak kardiyovasküler olayları öngörmek için risk faktörü olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmada TTE ile değerlendirilen hasta sayısının küçük olması, yaş cinsiyet dağılımının eşit olmaması ve kısa bir zaman diliminde çalışmanın yapılması kısıtlayıcı yönleriydi. Ayrıca tüm hastalar tedavi açısından eşit dağılım göstermiyordu. Bu nedenle daha büyük örneklemenin yapıldığı uzun süreli takiplerin olduğu prospektif çalışmaların bu konuda daha büyük katkı sağlayacağı muhakkaktır.

5.2. SONUÇ

Tip 2 DM hastalarında komplikasyonları öngörmede uzun süredir kullanılan mikroalbuminüri ile NAYKH ve EYD kalınlığı arasında korelasyonu araştırdığımız bu çalışmamızda her üç parametre arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak

mikroalbuminüri saptadığımız grubun karaciğer fibroz göstergelerinden biri olan FİB-4 skoru ve visseral yağlı dokuyu değerlendirdiğimiz VAI skorları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Apr 15];102(5S):S1–127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36272764/>
2. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* [Internet]. 1994 [cited 2023 Apr 19];107(4):1103–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7523217/>
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Apr 18 [cited 2023 Apr 18];346(16):1221–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11961152/>
4. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2023 Apr 19];7(10):1104–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19523535/>
5. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 Apr 24];17(4):625. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19322142/>
6. Jeong JW, Myung HJ, Kyeong HY, Seok KO, Eun MP, Yun KK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* [Internet]. 2007 [cited 2023 Apr 29];71(4):536–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17384455/>
7. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* [Internet]. 1994 Mar 1 [cited 2023 Apr 24];73(7):460–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141087/>
8. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Apr 24];33(4):920. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2045052/>
9. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Apr 7];174(3):385–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166222/>
10. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Brun DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Jun [cited 2023 Apr 7];34(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617108/>
11. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 7];11(11):1969–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797889/>
12. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jun 8 [cited 2023 Apr 7];354(23):2473–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16760447/>

13. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Apr 7];16(1):51–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31527790/>
14. Miller WG, Jones GRD. Estimated Glomerular Filtration Rate; Laboratory Implementation and Current Global Status. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Apr 7];25(1):7–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499890/>
15. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* [Internet]. 2011 [cited 2023 Apr 7];79(12):1341–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21307840/>
16. Olivarius N de F, Andreassen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study “Diabetes Care in General Practice”, Denmark. *Diabetologia* [Internet]. 1993 [cited 2023 Apr 7];36(10):1007–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8243848/>
17. Di Vincenzo A, Bettini S, Russo L, Mazzocut S, Mauer M, Fioretto P. Renal structure in type 2 diabetes: facts and misconceptions. *J Nephrol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Apr 7];33(5):901–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656750/>
18. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* [Internet]. 1984 Jul 12 [cited 2023 Apr 7];311(2):89–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6738599/>
19. Fagot-Campagna A, Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Robbins DC, Go O, et al. Plasma lipoproteins and the incidence of abnormal excretion of albumin in diabetic American Indians: The Strong Heart Study. *Diabetologia*. 1998;41(9):1002–9.
20. Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GY, et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events and Mortality in a General Population of Patients with Type 2 Diabetes Without Cardiovascular Disease: A Danish Cohort Study. *Am J Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Apr 8];133(6):e269–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205071/>
21. Halis Tanrıverdi M, Karadağ A. DERLEME. 2010 [cited 2023 Apr 8];2(2):27–32. Available from: www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr
22. Wyld MLR, Morton RL, Aouad L, Magliano D, Polkinghorne KR, Chadban S. The impact of comorbid chronic kidney disease and diabetes on health-related quality-of-life: a 12-year community cohort study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Apr 8];36(6):1048–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170940/>
23. Nichols GA, Ustyugova A, Déruaz-Luyet A, O’Keeffe-Rosetti M, Brodovicz KG. Health Care Costs by Type of Expenditure across eGFR Stages among Patients with and without Diabetes, Cardiovascular Disease, and Heart Failure. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Apr 8];31(7):1594–601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487562/>
24. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA* [Internet]. 2016 Aug 9 [cited 2023 Apr 8];316(6):602–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532915/>
25. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, Atkins RC, Reutens AT, Magliano DJ. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Apr 8];34(7):887–901. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164387/>
26. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, Atkins RC, Reutens AT, Magliano DJ. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Apr 8];34(7):887–901. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164387/>

27. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA* [Internet]. 2017 Feb 28 [cited 2023 Apr 8];317(8):825–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28245334/>
28. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2023 Apr 14];1(3):1175–232. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733640/>
29. Williams WW, Salem RM, McKnight AJ, Sandholm N, Forsblom C, Taylor A, et al. Association testing of previously reported variants in a large case-control meta-analysis of diabetic nephropathy. *Diabetes* [Internet]. 2012 Aug [cited 2023 Apr 8];61(8):2187–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22721967/>
30. Choi AI, Weekley CC, Chen SC, Li S, Kurella Tamura M, Norris KC, et al. Association of educational attainment with chronic disease and mortality: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 Apr 8];58(2):228–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21601328/>
31. Narres M, Claessen H, Droste S, Kvitkina T, Koch M, Kuss O, et al. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Apr 8];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26812415/>
32. Nicholas SB, Kalantar-Zadeh K, Norris KC. Socioeconomic disparities in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Apr 8];22(1):6–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25573507/>
33. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2023 Apr 8];34(3):509–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24554606/>
34. Choung HYG, Bomback AS, Stokes MB, Santoriello D, Campenot ES, Batal I, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in patients with morbid obesity. *Kidney Int* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Apr 8];95(3):647–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712921/>
35. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 8];23(2):194–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12704579/>
36. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* [Internet]. 2000 Aug 12 [cited 2023 Apr 8];321(7258):405–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10938048/>
37. Ku E, McCulloch CE, Mauer M, Gitelman SE, Grimes BA, Hsu CY. Association Between Blood Pressure and Adverse Renal Events in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 8];39(12):2218–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27872156/>
38. Zuk A, Bonventre J V. Recent advances in acute kidney injury and its consequences and impact on chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Apr 13];28(4):397–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925515/>
39. Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, Tuttle KR. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2017 Apr 7 [cited 2023 Apr 14];312(4):F716–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27558558/>
40. Brenner BM, Lawler E V., Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* [Internet]. 1996 [cited 2023 Apr 14];49(6):1774–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8743495/>

41. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, Van Bommel EJ, Heerspink HJL, Van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Apr 14];28(4):1023–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143897/>
42. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 24 [cited 2023 Apr 14];380(4):347–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415602/>
43. van Bommel EJM, Lytvyn Y, Perkins BA, Soleymanlou N, Fagan NM, Koitka-Weber A, et al. Renal hemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in hyperfiltering people with type 1 diabetes and people with type 2 diabetes and normal kidney function. *Kidney Int* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Apr 14];97(4):631–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32200854/>
44. Hill J V., Findon G, Appelhoff RJ, Endre ZH. Renal autoregulation and passive pressure-flow relationships in diabetes and hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2010 [cited 2023 Apr 14];299(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660017/>
45. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, Van Bommel EJ, Heerspink HJL, Van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Apr 14];28(4):1023–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143897/>
46. Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Apr 14];16(4):206–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31942046/>
47. Tesch GH. Macrophages and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* [Internet]. 2010 May [cited 2023 Apr 14];30(3):290–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620673/>
48. Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Naini SM, Wang N, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest* [Internet]. 2013 Sep 3 [cited 2023 Apr 14];123(9):4023–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23979159/>
49. Awad AS, You H, Gao T, Cooper TK, Nedospasov SA, Vacher J, et al. Macrophage-derived tumor necrosis factor- α mediates diabetic renal injury. *Kidney Int* [Internet]. 2015 Oct 3 [cited 2023 Apr 14];88(4):722–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26061548/>
50. Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, Iglesias-De La Cruz MC, Hong SW, Isono M, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2000 Jul 5 [cited 2023 Apr 14];97(14):8015–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10859350/>
51. Border WA, Brees D, Noble NA. Transforming growth factor-beta and extracellular matrix deposition in the kidney. *Contrib Nephrol* [Internet]. 1994 [cited 2023 Apr 14];107:140–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8004960/>
52. Riser BL, Denichilo M, Cortes P, Baker C, Grondin JM, Yee J, et al. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2000 Jan [cited 2023 Apr 14];11(1):25–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10616837/>
53. Gnudi L. Angiopoietins and diabetic nephropathy. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Apr 14];59(8):1616–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207083/>
54. An Y, Xu F, Le W, Ge Y, Zhou M, Chen H, et al. Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Apr 14];30(2):257–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25063425/>

55. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* [Internet]. 2005 Jun [cited 2023 Apr 14];54(6):1615–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15919781/>
56. Bonventre J V. Can we target tubular damage to prevent renal function decline in diabetes? *Semin Nephrol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 14];32(5):452–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23062986/>
57. O’Shaughnessy MM, Hogan SL, Poulton CJ, Falk RJ, Singh HK, Nickleleit V, et al. Temporal and Demographic Trends in Glomerular Disease Epidemiology in the Southeastern United States, 1986-2015. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 15];12(4):614–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325866/>
58. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Apr 15];42(Suppl 1):S124–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559237/>
59. Ali MK, Bullard KMK, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Apr 15];6(5):392–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29500121/>
60. Tan J, Zwi LJ, Collins JF, Marshall MR, Cundy T. Presentation, pathology and prognosis of renal disease in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Apr 15];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878938/>
61. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Apr 15];59(11):2298–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531506/>
62. De Boer IH, Afkarian M, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, et al. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Apr 15];25(10):2342–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925722/>
63. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, Nahas M El, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* [Internet]. 2011 [cited 2023 Apr 7];80(1):17–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21150873/>
64. Lin HYH, Niu SW, Kuo IC, Lim LM, Hwang DY, Lee JJ, et al. Hematuria and Renal Outcomes in Patients With Diabetic Chronic Kidney Disease. *Am J Med Sci* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Apr 15];356(3):268–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286822/>
65. O’Neill WM, Wallin JD, Walker PD. Hematuria and red cell casts in typical diabetic nephropathy. *Am J Med* [Internet]. 1983 [cited 2023 Apr 15];74(3):389–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6829589/>
66. Mottl AK, Gasim A, Schober FP, Hu Y, Dunnon AK, Hogan SL, et al. Segmental Sclerosis and Extracapillary Hypercellularity Predict Diabetic ESRD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Apr 15];29(2):694–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29180393/>
67. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Dec 6 [cited 2023 Apr 15];367(23):2204–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121378/>
68. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Dec 4 [cited 2023 Apr 15];359(23):2417–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19052124/>

69. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Nov 11 [cited 2023 Apr 15];2013(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24214280/>
70. Amod A, Buse JB, McGuire DK, Pieber TR, Pop-Busui R, Pratley RE, et al. Glomerular Filtration Rate and Associated Risks of Cardiovascular Events, Mortality, and Severe Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: Secondary Analysis (DEVOTE 11). *Diabetes Ther* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Apr 15];11(1):53–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31667706/>
71. Manley SE, Stratton IM, Cull CA, Frighi V, Eeley EA, Matthews DR, et al. Effects of three months' diet after diagnosis of Type 2 diabetes on plasma lipids and lipoproteins (UKPDS 45). *Diabetic Medicine*. 2000;17(7):518–23.
72. Birmingham BK, Swan SK, Puchalski T, Mitchell P, Azumaya C, Zalikowski J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rosuvastatin in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Apr 15];33(4):233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494963/>
73. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: Effects on kidney disease. *American Journal of Medicine*. 2004 Feb 15;116(4):263–72.
74. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2023 Apr 15];372. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441402/>
75. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: Cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2004 [cited 2023 Apr 15];40(4):578–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15030972/>
76. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pinter T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Apr 15];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36819523/>
77. Sonsuz A, Baysal B, Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İ, Hastalıkları-Gastroenteroloji Bilim Dalı İ. Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit.
78. Ong JP, Younossi ZM. Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2005 Nov;9(4):617–34.
79. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 Apr 15];34(3):274–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21623852/>
80. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 15];21(1):17–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296693/>
81. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell W. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* [Internet]. 1990 [cited 2023 Apr 15];11(1):74–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2295475/>
82. Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, Leeth RR, Abrams GA. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. *Obes Surg* [Internet]. 2006 Oct [cited 2023 Apr 15];16(10):1351–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17059746/>

83. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Apr 15];10(6):646–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22245962/>
84. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* [Internet]. 1994 [cited 2023 Apr 15];107(4):1103–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7523217/>
85. Loomba R, Schork N, Chen CH, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2023 Apr 15];149(7):1784–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26299412/>
86. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Apr 15];68(2):268–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122391/>
87. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2005 [cited 2023 Apr 16];115(5):1343–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864352/>
88. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2023 Apr 16];37(4):909–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12668986/>
89. Jin X, Ye YF, Chen SH, Yu CH, Liu J, Li YM. MicroRNA expression pattern in different stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 Apr 16];41(4):289–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18922750/>
90. Pagadala M, Kasumov T, McCullough AJ, Zein NN, Kirwan JP. Role of ceramides in nonalcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Aug [cited 2023 Apr 16];23(8):365–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609053/>
91. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* [Internet]. 2002 [cited 2023 Apr 16];35(2):373–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11826411/>
92. Hae JK, Hyeong JK, Kwang EL, Dae JK, Soo KK, Chul WA, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Oct 25 [cited 2023 Apr 16];164(19):2169–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15505132/>
93. Carulli L, Canedi I, Rondinella S, Lombardini S, Ganazzi D, Fargion S, et al. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2009 Nov [cited 2023 Apr 16];41(11):823–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403348/>
94. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2010 Sep [cited 2023 Apr 16];52(3):894–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20684021/>
95. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 [cited 2023 Apr 16];133(2):496–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17681171/>

96. Wieckowska A, Papouchado BG, Li ZZ, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2023 Apr 16];103(6):1372–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18510618/>
97. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2012 Jan [cited 2023 Apr 29];35(1):66–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22050199/>
98. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 18];120(5):1183–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11266382/>
99. Hruszkewycz AM. Evidence for mitochondrial DNA damage by lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1988 May 31 [cited 2023 Apr 18];153(1):191–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2837198/>
100. Tajiri K, Shimizu Y, Tsuneyama K, Sugiyama T. Role of liver-infiltrating CD3+CD56+ natural killer T cells in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2023 Apr 18];21(6):673–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318971/>
101. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 18];59(4):1406–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123276/>
102. Machado M V., Michelotti GA, De Almeida Pereira T, Boursier J, Kruger L, Swiderska-Syn M, et al. Reduced lipoapoptosis, hedgehog pathway activation and fibrosis in caspase-2 deficient mice with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Apr 18];64(7):1148–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25053716/>
103. Sastre J, Pallardó F V., Llopis J, Furukawa T, Vinã JR, Viña J. Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. *Life Sci* [Internet]. 1989 [cited 2023 Apr 18];45(2):183–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2747425/>
104. Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Biochem* [Internet]. 2007 Jul [cited 2023 Apr 18];40(11):776–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17477913/>
105. Pacana T, Sanyal AJ. Vitamin e and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Nov;15(6):641–8.
106. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 18];98(11):2485–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14638353/>
107. Viganò M, Vergani A, Trombini P, Pozzi M, Palcari F, Piperno A. Insulin resistance influence iron metabolism and hepatic steatosis in type II diabetes. *Gastroenterology* [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 19];118(5):986–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10841644/>
108. Woods J, Plessinger MA, Fantel A. An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 1998 [cited 2023 Apr 19];25(1):219–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9547768/>
109. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* [Internet]. 1996 Nov 15 [cited 2023 Apr 19];274(5290):1185–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8895466/>

110. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KSL, Cooper GJS. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2023 Apr 19];112(1):91–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12840063/>
111. Satoh H, Nguyen MTA, Miles PDG, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic “hyper-resistinemia” leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest* [Internet]. 2004 [cited 2023 Apr 19];114(2):224–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15254589/>
112. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Apr 19];64(2):399–408. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26394161/>
113. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Grose RH, Cummins AG, Dymock RB, McCarthy PJ. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 19];48(2):206–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11156641/>
114. Zhao M, Zhao L, Xiong X, He Y, Huang W, Liu Z, et al. TMAVA, a Metabolite of Intestinal Microbes, Is Increased in Plasma From Patients With Liver Steatosis, Inhibits γ -Butyrobetaine Hydroxylase, and Exacerbates Fatty Liver in Mice. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Apr 19];158(8):2266–2281.e27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105727/>
115. Enomoto N, Yamashina S, Kono H, Schemmer P, Rivera CA, Enomoto A, et al. Development of a new, simple rat model of early alcohol-induced liver injury based on sensitization of Kupffer cells. *Hepatology* [Internet]. 1999 [cited 2023 Apr 19];29(6):1680–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10347108/>
116. Kurdi P, Kawanishi K, Mizutani K, Yokota A. Mechanism of growth inhibition by free bile acids in lactobacilli and bifidobacteria. *J Bacteriol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 Apr 19];188(5):1979–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484210/>
117. Savransky V, Bevans S, Nanayakkara A, Li J, Smith PL, Torbenson MS, et al. Chronic intermittent hypoxia causes hepatitis in a mouse model of diet-induced fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Oct;293(4).
118. Wouters K, van Gorp PJ, Bieghs V, Gijbels MJ, Duimel H, Lütjohann D, et al. Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2008 Aug [cited 2023 Apr 19];48(2):474–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18666236/>
119. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. *Front Physiol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 19];10(MAR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31057418/>
120. Chung GE, Kim D, Kwak MS, Yim JY, Ahmed A, Kim JS. Longitudinal Change in Thyroid-Stimulating Hormone and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Apr 19];19(4):848–849.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109637/>
121. Richardson MM, Jonsson JR, Powell EE, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Bhathal PS, et al. Progressive fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: association with altered regeneration and a ductular reaction. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 [cited 2023 Apr 19];133(1):80–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631134/>
122. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 Apr 19];37(6):1286–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12774006/>

123. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Apr 19];67(1):328–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714183/>
124. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Feb [cited 2023 Apr 19];288(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15339742/>
125. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Apr 19];64(6):1388–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062661/>
126. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. 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). *Endocr Pract* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Apr 19];28(5):528–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35569886/>
127. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2023 Apr 19];44(3):366–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19016382/>
128. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* [Internet]. 2004 Jun [cited 2023 Apr 19];39(6):1647–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15185306/>
129. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 Apr 19];57(12):1711–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19013295/>
130. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2023 Apr 19];56(4):944–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023985/>
131. Simon TG, Henson J, Osganian S, Masia R, Chan AT, Chung RT, et al. Daily Aspirin Use Associated With Reduced Risk For Fibrosis Progression In Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Apr 19];17(13):2776–2784.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077838/>
132. OZAN DrH. Perikard Anatomisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji - Özel Konular* [Internet]. 2009 [cited 2023 Apr 24];2(6):1–5. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-perikard-anatomisi-57331.html>
133. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Jun 26;11(6):363–71.
134. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Hormone and Metabolic Research*. 2008 Jul;40(7):442–5.
135. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling Protein-1 and Related Messenger Ribonucleic Acids in Human Epicardial and Other Adipose Tissues: Epicardial Fat Functioning as Brown Fat. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2023 Apr 25];94(9):3611–5. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/9/3611/2597534>
136. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2011 [cited 2023 Apr 24];43(12):1651–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21967993/>

137. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2020 Jan 29;10.
138. Sons HU, Hoffmann V. Epicardial fat cell size, fat distribution and fat infiltration of the right and left ventricle of the heart. *Anat Anz* [Internet]. 1986 [cited 2023 Apr 25];161(5):355–73. Available from: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/3729005/Epicardial_fat_cell_size_fat_distribution_and_fat_infiltration_of_the_right_and_left_ventricle_of_the_heart_
139. Barber MC, Ward RJ, Richards SE, Salter AM, Buttery PJ, Vernon RG, et al. Ovine adipose tissue monounsaturated fat content is correlated to depot-specific expression of the stearoyl-CoA desaturase gene. *J Anim Sci* [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 25];78(1):62–8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/12632300_Ovine_adipose_tissue_monounsaturated_fat_content_is_correlated_to_depot-specific_expression_of_the_stearoyl-CoA_desaturase_gene
140. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* [Internet]. 1989 [cited 2023 Apr 25];94(2):225–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2591189/>
141. Kim MK, Tomita T, Kim MJ, Sasai H, Maeda S, Tanaka K. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol.* 2009 Jan;106(1):5–11.
142. Mazurek T, Zhang LF, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* [Internet]. 2003 Nov 18 [cited 2023 Apr 25];108(20):2460–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14581396/>
143. Shirani J, Berezowski K, Roberts WC. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Apr 25];76(5):414–8. Available from: https://www.academia.edu/28610555/Quantitative_measurement_of_normal_and_excessive_cor_adiposum_subepicardial_adipose_tissue_its_clinical_significance_and_its_effect_on_electrocardiographic_QRS_voltage
144. Singh N, Singh H, Khanijoun HK, Iacobellis G. Echocardiographic Assessment of Epicardial Adipose Tissue - A Marker of Visceral Adiposity. *McGill Journal of Medicine : MJM* [Internet]. 2007 [cited 2023 Apr 25];10(1):26. Available from: <https://pmc/articles/PMC2323549/>
145. Expert Panel on Detection E and T of HBC in AEP on DE and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* [Internet]. 2001 May 16 [cited 2023 Apr 25];285(19):2486–97. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193847>
146. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* [Internet]. 2002 Dec 4 [cited 2023 Apr 25];288(21):2709–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12460094/>
147. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: Role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes* [Internet]. 2004 Nov [cited 2023 Apr 25];28(11):1357–64. Available from: https://www.researchgate.net/publication/8356717_Obesity_and_impaired_fibrinolysis_role_of_adipose_production_of_plasminogen_activator_inhibitor-1
148. Goodarzi MO, Guo X, Taylor KD, Quiñones MJ, Saad MF, Yang H, et al. Lipoprotein Lipase Is a Gene for Insulin Resistance in Mexican Americans. *Diabetes* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2023 Apr 25];53(1):214–20. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/53/1/214/11621/Lipoprotein-Lipase-Is-a-Gene-for-Insulin>

149. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* [Internet]. 2008 Feb 5 [cited 2023 Apr 25];117(5):605–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212276/>
150. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* [Internet]. 2004 Aug [cited 2023 Apr 25];44(2):127–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15262911/>
151. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* [Internet]. 2008 Jan [cited 2023 Apr 25];47(1):51–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17955548/>
152. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Apr 24];90(11):6300–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16091479/>
153. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Apr 24];16(4):887–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18379565/>
154. Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, Corsi MM, Morricone L, Ambrosi B. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* [Internet]. 2007 Sep 14 [cited 2023 Apr 24];121(1):132–4. Available from: <http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167527306011430/fulltext>
155. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2023 Apr 24];19(3):211–7. Available from: <http://www.nmcd-journal.com/article/S0939475308001099/fulltext>
156. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Is Related to Anthropometric and Clinical Parameters of Metabolic Syndrome: A New Indicator of Cardiovascular Risk. 2003 [cited 2023 Apr 24]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/88/11/5163/2656363>
157. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2011 [cited 2023 Apr 24];10:183. Available from: </pmc/articles/PMC3224548/>
158. Lemieux I. Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2004 May [cited 2023 Apr 24];24(5):795–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15132969/>
159. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2006 Jun [cited 2023 Apr 24];113(25):2943–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16801475/>
160. Mathieu P, Pibarot P, Larose É, Poirier P, Marette A, Després JP. Visceral obesity and the heart. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 24];40(5):821–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18201922/>
161. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Jun 4 [cited 2023 Apr 26];158(11):807–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23732714/>

162. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, Otsuka K, Taguchi H, Yoshikawa J, et al. Epicardial Adipose Tissue Accumulation Is Associated With Renal Dysfunction and Coronary Plaque Morphology on Multidetector Computed Tomography. *Circ J* [Internet]. 2016 Dec 25 [cited 2023 Apr 29];80(1):196–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497330/>
163. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic Syndrome and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2023 Apr 28];6(10):2364. Available from: [/pmc/articles/PMC3186450/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2186450/)
164. Şengül C, Özveren O. Epicardial adipose tissue: A review of physiology, pathophysiology, and clinical applications. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2013;13(3):261–5.
165. Xu HW, Hsu YC, Chang CH, Wei KL, Lin CL. High FIB-4 index as an independent risk factor of prevalent chronic kidney disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepato Int* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Apr 29];10(2):340–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-015-9690-5>
166. Kuma A, Mafune K, Uchino B, Ochiai Y, Miyamoto T, Kato A. Potential link between high FIB-4 score and chronic kidney disease in metabolically healthy men. *Scientific Reports* | [Internet]. 123AD [cited 2023 Apr 29];12:16638. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21039-0>
167. Kotoku K, Michishita R, Matsuda T, Kawakami S, Morito N, Uehara Y, et al. The Association between Decreased Kidney Function and FIB-4 Index Value, as Indirect Liver Fibrosis Indicator, in Middle-Aged and Older Subjects. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Apr 29];18(13):6980. Available from: [/pmc/articles/PMC8297372/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737822/)
168. Qi L, Kang N, Li Y, Zhao H, Chen S. The Predictive Value of Visceral Adiposity Index and Lipid Accumulation Index for Microalbuminuria in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 29];14:1107–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737822/>
169. Wen J, Yuan H. Independent association between the visceral adiposity index and microalbuminuria in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Apr 29];36(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31228226/>
170. Sun K, Lin D, Li F, Qi Y, Feng W, Ren M, et al. Visceral adiposity index is associated with increased urinary albumin excretion: A population-based study. *Clin Nutr* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Apr 29];38(3):1332–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895473/>
171. Qin Z, Chen X, Sun J, Jiang L. The association between visceral adiposity index and decreased renal function: A population-based study. *Front Nutr* [Internet]. 2023 Mar 10 [cited 2023 Apr 29];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36969806/>
172. De Broe Farshad Kajbaf Jean-Daniel Lalau ME, De Broe ME. Clinical Practice: Review Renoprotective Effects of Metformin. *Nephron* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 1];138:261–74. Available from: www.karger.com/nef
173. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 29];17(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5753537/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3053537/)
174. Li B, Po SS, Zhang B, Bai F, Li J, Qin F, et al. Metformin regulates adiponectin signalling in epicardial adipose tissue and reduces atrial fibrillation vulnerability. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Apr 29];24(14):7751–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32441464/>
175. Packer M. Drugs That Ameliorate Epicardial Adipose Tissue Inflammation May Have Discordant Effects in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction as Compared With a Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Apr 29];25(12):986–1003. Available from: <http://www.onlinejcf.com/article/S1071916419305299/fulltext>

176. Gaborit B, Ancel P, Abdullah AE, Maurice F, Abdesselam I, Calen A, et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Apr 29];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33648515/>
177. Beltowski J. Epicardial adipose tissue: The new target for statin therapy. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Apr 29];274:353–4. Available from: <http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167527318342347/fulltext>
178. Ziyrek M, Kahraman S, Ozdemir E, Dogan A. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019 Jun 1;38(6):419–23.
179. Chiu WC, Lai YR, Cheng BC, Huang CC, Chen JF, Lu CH. HbA1C Variability Is Strongly Associated with Development of Macroalbuminuria in Normal or Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Six-Year Follow-Up Study. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 1];2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047814/>
180. Saito T, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Metabolic syndrome and risk of progression of chronic kidney disease: a single-center cohort study in Japan. *Heart Vessels* [Internet]. 2013 May [cited 2023 May 1];28(3):323–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22526382/>
181. Olivarius N de F, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study “Diabetes Care in General Practice”, Denmark. *Diabetologia* [Internet]. 1993 [cited 2023 Apr 6];36(10):1007–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8243848/>
182. Ruggenenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type-2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1998 Nov [cited 2023 Apr 7];9(11):2157–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9808106/>
183. Tirandi A, Carbone F, Montecucco F, Liberale L. The role of metabolic syndrome in sudden cardiac death risk: Recent evidence and future directions. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Apr 28];52(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34714544/>

EKLER

EK 1. BENZERLİK RAPORU

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA ALBUMİNÜRİ, EPİKARİYAL YAĞ DEPOLANMASI VE KARACİĞER YAĞLANMASI ARASINDAKİ KORELASYON VE HER ÜÇ PARAMETRENİN BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİNİN KLİNİK, TERAPÖTİK VE PROGNOSTİK DEĞERİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 17	% 16	% 3	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%4
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%4
3	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	books.akademisyen.net İnternet Kaynağı	%1
5	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
8	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	<%1

tez.sdu.edu.tr

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 21.12.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tıp 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Albuminüri, Epikariyal Yağ Depolanması ve Karaciğer Yağlanması Arasındaki Korelasyon ve Her Üç Parametrenin Birlikte Değerlendirilmesinin Klinik, Terapötik ve Prognostik Değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Miraç Vural Keskinler- Dr. Ümmügülsüm Durak			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Retrospektif	☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
Diğer:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0724	Tarih: 21.12.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

T.C.S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİV.
GÖZTEPE E. A. H.

Dr. ÖNER

Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 21.12.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Albuminüri, Epikariyal Yağ Depolanması ve Karaciğer Yağlanması Arasındaki Korelasyon ve Her Üç Parametrenin Birlikte Değerlendirilmesinin Klinik, Terapötik ve Prognostik Değeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

T.C.S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİV.
H.
ŞÜKRÜ SADIK ÖNER
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER