

## İç Hastalıkları Kliniğinde Yatan Diyabetik Hastalarda FIB-4 Skoru ve Mortalite Arası İlişki

### Relationship Between FIB-4 Score and Mortality in Diabetic Patients Hospitalized in Internal Medicine Clinic

Betül ÇAVUŞOĞLU TÜRKER\* 0000-0002-8041-1904

Ece ÇİFTÇİ ÖZTÜRK\* 0000-0002-9223-4212

Atay Can KULA\*\* 0000-0002-1873-338X

\* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*Balıkesir Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Balıkesir, Türkiye

**Yazışma Adresi:** Atay Can KULA

Balıkesir Üniversitesi Hastanesi, Balıkesir

**E-mail:** ataycankula@gmail.com

#### Öz

**Giriş:** Bu çalışmanın amacı İç hastalıkları kliniğinde yatarak tedavi gören diyabetik hastalarda, FIB-4 skoru ve mortalite gelişimi arası ilişkinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde, 1 Ocak- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan ve taburcu edilen 798 Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastasının tıbbi sağlık ve klinik veri kayıtları kullanılarak gerçekleştirildi. 18 yaş altı hastalar, gebeler, kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozu olanlar, hastaneye yatışı geciken (>24 saat), hematolojik maligniteler ve bozuklukları olan, nonsteroid antiinflamatuar ajanlar, hepatotoksik ajanlar, antiinflamatuarlar ve immünsüpresanlar (örn. steroidler) kullanan hastalar, tekrarlayan yatışları olan, verileri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, maligniteler (solid), glukoz, HbA1c, hemoglobin, trombosit (PLT), nötrofil, lenfosit, aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalın fosfataz (ALP), albümin, total kolesterol, trigliserit, kreatinin, INR, CRP gibi spesifik değişkenler kaydedildi. FIB-4 skoru tüm katılımcılar için hesaplandı. FIB-4 skoru ile T2DM hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite arası ilişki değerlendirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmaya toplam 798 hasta dahil edildi. Hayatta kalan hastalarla karşılaştırıldığında, ölen hastalarda hipertansiyon, malignite, kronik böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı prevalansı daha yüksekti (sırasıyla p:0,001 ve p<0,001). Ölen hastalarda INR, kreatinin, CRP, nötrofil düzeylerinin yükseldiğini, ayrıca lenfosit, hemoglobin, albümin, trigliserit, glukoz ve HbA1c düzeylerinin azaldığı görüldü. Eksitus olarak kabul edilen hastalarda FIB-4 skoru hayatta kalan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti.

**Sonuç:** Çalışmamızda FIB-4 skoru ne kadar yüksekse, T2DM bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalite görülme sıklığı da o kadar yüksek olarak saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetes Mellitus, İç Hastalıkları, Mortalite

#### Abstract

**Introduction:** The purpose of this study was to evaluate the relationship between the FIB-4 score and mortality development in patients with diabetes receiving inpatient treatment in an internal medicine clinic.

**Materials and Method:** The study was conducted using the medical health and clinical data records of 798 patients with type 2 diabetes who were hospitalized and discharged for any reason between January 1 and December 31, 2019, at the Sultangazi Haseki Training and Research Hospital Internal Medicine Clinic. Discharged patients between 1 January and 31 December 2019. Patients who are under 18 years, pregnant, who has chronic liver diseases and cirrhosis, delay (>24 hours) in hospital admissions, hematological malignancies and disorders, patients using nonsteroidal anti-inflammatory agents, hepatotoxic agents anti-inflammatories and immunosuppressants (e.g. steroids), readmissions, patients with insufficient data were excluded. Specific variables of age, gender, hypertension, coronary artery disease, chronic kidney disease, malignancies (solid), glucose, HbA1c, haemoglobin, platelet (PLT), neutrophil, lymphocyte, aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), albumin, total cholesterol, triglyceride, creatinine, INR, CRP were recorded. The FIB-4 score was calculated for all participants. The relationship between FIB-4 score and all-cause mortality in type 2 diabetes patients was evaluated.

**Results:** A total of 798 diabetic patients were included in this study. Compared with surviving patients, patients who died were had a higher prevalence of hypertension, malignancy, chronic kidney disease, and coronary artery disease (p:0.001 and p <0.001, respectively). We observed elevated INR, creatinine, CRP, neutrophil levels as well as decreased lymphocyte, haemoglobine, albumin, triglyceride, glucose and hbA1c level in the patients who died. FIB-4 score was significantly higher in patients who died.

**Conclusion:** In our study, it was determined that the higher the FIB 4 score, the higher the incidence of all-cause mortality in diabetic individuals.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Internal Medicine, Mortality

## Giriş

Günümüz dünyasının en önemli temel halk sağlığı sorunlarından biri Tip 2 Diabetes Mellitus'tur (T2DM). Ülkemizde yapılan TURDEP 2 çalışmasına göre T2DM sıklığı %7,7'den, %13,7'e çıkmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olan diyabetin görülme sıklığı buna paralel olarak dünya çapında %10,5'lara ulaşmıştır (1). Hızlı nüfus artışı, obezite, sanayileşme artışı, ortalama yaşam süresinde uzama ve artmış şehirleşme gibi nedenlerle diyabetin görülme sıklığı hızla yükselmektedir (2). 2045 yılına gelindiğinde tüm dünyada diyabetik birey sayısının 783 milyona çıkacağı öngörülmektedir.

Diyabet hastalığı olan bireylerde, diyabetik olmayanlara göre kardiyovasküler hastalık (KVH) ve ölüm riski 2 ila 4 kat daha fazladır (3). T2DM varlığı serebrovasküler olayların görülme sıklığını arttırmaktadır.

Diyabetik nefropati ve retinopati, T2DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarıdır. T2DM aynı zamanda son dönem böbrek hastalığı (SDBY) vakalarının 1/4'ünün nedenidir (4). Bu nedenle diyabetik bireylerde, diyabetik komplikasyonları ve ölümü önleyebilecek öngördürücü prognostik faktörlerin belirlenmesi hastalığın seyri ve tedavisinde oldukça önemlidir.

FIB-4 skoru, ALT, AST, Plt ve hastanın yaşı ile hesaplanan basit bir puanlama indeksidir. İlk olarak hepatit C enfeksiyonunda ilerlemiş fibrozisi öngörmek amacıyla geliştirilmiştir (5). Daha sonra FIB-4 skoru ile çeşitli hastalıklarda mortalite arası ilişki olabileceği araştırılmış ve yapılan çalışmalar, COVID-19 prognozu ile FIB-4 skoru arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (6). Ayrıca FIB-4 skorunun alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda kronik böbrek hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu, kalp yetersizliği olan hastalarda ise tüm ölüm nedenleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (7-8). Bir diğer çalışmada ise, mikroskobik polianjiit ve granümatöz polianjiit hastalarında tanı anında  $\geq 1,45$  olan FIB-4 skorunun, takip sırasında tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu gösterilmiştir (9). FIB-4 skorunun yüksekliği ile T2DM gelişimi arasında da ilişkinin olduğuna yönelik çalışmalar literatürde izlenmiştir (10).

Bu çalışmada FIB-4 skoru ile T2DM hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite arası ilişkinin araştırılması amaçlandı.

## Gereç Ve Yöntem

### Çalışma Katılımcıları ve Laboratuvar Ölçümleri

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından kabul edildi. Bu retrospektif kohort çalışması, iyi klinik uygulama ilkelerine ve Helsinki bildirgesine göre yönetildi. Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden (No 252-2023- 27.12.2023) etik kurul onayı alındı. Hastaların yatışları sırasında bilgilendirilmiş onamları alındı. Bu retrospektif kohort çalışması, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları kliniğinde, 1 Ocak- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan ve taburcu edilen 798 T2DM hastalarının tıbbi sağlık ve klinik veri kayıtları kullanılarak gerçekleştirildi. 18 yaş altı hastalar, gebeler, kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozu olanlar, hastaneye yatışı geciken (>24 saat) hastalar, hematolojik maligniteler ve bozuklukları olan, solid malignitesi olan hastalar, nonsteroidal antiinflamatuar ajanlar, hepatotoksik ajanlar, antiinflamatuarlar ve immünsüpresanlar (örn. steroidler) kullanan hastalar, tekrarlayan yatışları olan, verileri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Doğal olmayan ölümler (örn. kazalar, intiharlar veya cinayetler) dışında tüm nedenlere bağlı ölümleri dört yıllık takip süresi içinde olmayan hastalar da hariç tutuldu (Medyan 36 ay minimum 0 - maksimum 48 ay).

Tüm takip verileri Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi bilgi işlem sisteminden toplandı ve tüm mortalite verilerinin raporlarının doğrulanması ve tespiti için Ulusal Ölüm bildirim sistemi (ÖBS) kullanıldı. Çalışmaya ilişkin hastaların demografik bilgileri, tıbbi geçmişi, mortalite verileri ve laboratuvar muayeneleri Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin elektronik hastane yönetim sistemi dağıtım kayıtlarından ve veri tabanlarından alındı.

Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, maligniteler (solid), glukoz, HbA1c, hemoglobin, trombosit (Plt), nötrofil, lenfosit, aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalın fosfataz (ALP), albumin, total kolesterol, trigliserit, kreatinin, INR, CRP gibi spesifik değişkenler kaydedildi.

FIB-4 skoru tüm katılımcılar için şu formül kullanılarak hesaplandı: (yaş × AST) / trombosit değeri × karekök (ALT) . Skorun  $\geq 1,5$  olması fibrozis olmadığını,  $\geq 3,25$  olmasının ise anlamlı fibrozis varlığını gösterdiği kabul edildi. Hastalar skorlarına göre üç gruba ayrıldı (Grup 1 <1,45, Grup 2 1,45 – 3,25, Grup 3 >3,25).

Tüm laboratuvar testleri için rutin kan örnekleri, sabah 6 ile 7 arasında 12 saatlik açlık döneminden sonra alındı. İlaç tedavisine başlanmadan önce, hastaların hastaneye yatışlarının ilk gününde kan örnekleri alındı ve hemen analiz edildi. Laboratuvar bulguları hastaların elektronik tıbbi kayıtlarından elde edildi. Listelenen biyokimyasal parametreler tüm katılımcılar için ölçüldü. Takip döneminde 376 katılımcının eksitus olduğu tespit edildi.

#### İstatiksel Analiz

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. İstatistiksel analiz SPSS 24.0 (SPSS IBM. Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Ortalamalar, standart sapmalar, aralıklar ve yüzdeler dahil olmak üzere temel tanımlayıcı istatistiksel parametreler uygulandı. Dağılımın normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. İki bağımsız grup arasındaki ortalama değerler, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testiyle ve kategorik parametreler ki kare ( $\chi^2$ ) testiyle kontrol edildi; ikiden fazla alt grup arasındaki karşılaştırmalar ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri ile yapıldı. İki değişkenli korelasyonlar Pearson (sürekli değişkenler) kullanılarak incelendi.  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkilerini analiz etmek için Cox regresyon modeli kullanıldı. 0,05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi. Olay- süre verilerinin analizini gerçekleştirmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve her grup arasındaki farkları karşılaştırmak için log-rank testi kullanıldı.

#### Bulgular

Bu çalışmaya toplam 798 hasta (458 kadın ve 340 erkek) dahil edildi. Hayatta kalan ve eksitus olan grupların temel bulguları tablo-1'de gösterildi. Hayatta kalan hastalarla karşılaştırıldığında ölen hastaların hipertansiyon, malignite, kronik böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı prevalansı daha yüksekti (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ). Ölen hastalarda INR, kreatinin, CRP, nötrofil düzeylerinin yükseldiğini, ayrıca lenfosit, hemoglobin, albumin, trigliserit, glukoz ve hbA1c düzeylerinin azaldığı görüldü. Yine eksitus olan hastalarda, FIB-4 skoru yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksekti (Tablo-1).

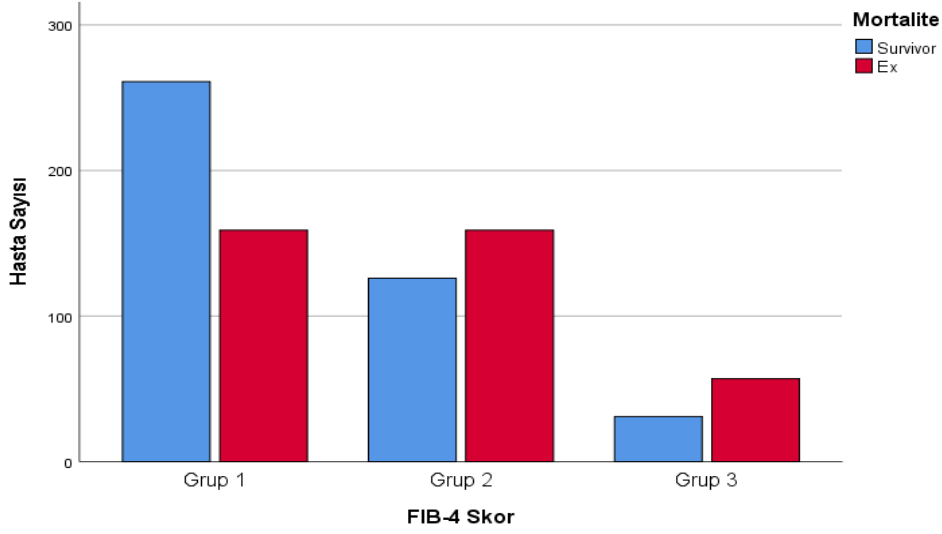
**Tablo 1.** Diyabetik Olgularda Yaşayan ve Eksitus Olan Grubun Temel Özellikleri, Klinik, Laboratuvar ve Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Yaşayan(n:412)	Yaşamayan(n:376) (n:376)	p
Yaş	58.8±14.6	70.2±11.2	<b>0.001</b>
Kadın	247	211	0.519
Erkek	175	165	
Glukoz (mg/dL)	205.4±106.5	184.5±91.9	<b>0.004</b>
	8.7±2.9		
Hba1c (%)		7.8±2.3	<b>0.001</b>
Hemoglobin (g/dl)	11.2±2.5	10.1±2.2	<b>0.001</b>
Platelet ( $\times 1000/\text{mm}^3$ )	255.1±89.4	257.5±100.8	0.726
Nötrofil $\times 10^9/\text{L}$	6.1±3.2	7.3±4.3	<b>0.001</b>
Lenfosit $\times 10^9/\text{L}$	1.7±0.8	1.3±0.7	<b>0.001</b>
AST (U/L)	28.4±34.3	29.4±32.2	0.674
ALT (U/L)	25.1±36.5	24.7±48.6	0.861
GGT (U/L)	51.2±84.2	66.5±85.1	<b>0.012</b>
ALP (U/L)	101.1±48.1	134.3±147.1	<b>0.001</b>
Albumin (g/dL)	34.7±5.2	30.8±5.8	<b>0.001</b>
Total Kolesterol (mg/dl)	176.6±80.4	166.1±68.5	0.077
Trigliserid (mg/dL)	197.6±212.4	162.1±161.4	<b>0.018</b>
Kreatinin (mg/dL)	1.5±1.7	1.9±1.6	<b>0.001</b>
INR	1.1±0.4	1.2±0.7	<b>0.001</b>
CRP (mg/L)	43.3±72.4	73.5±83.4	<b>0.001</b>
Kronik Böbrek Hastalığı (n)	91	155	<b>0.001</b>
Hipertansiyon (n)	285	294	<b>0.001</b>
Koroner Arter Hastalığı (n)	140	180	<b>0.001</b>
Fib-4 skoru	1.51±1.19	2.05±1.49	<b>0.001</b>
Grup 1 (<1.45)	261	159	<b>0.001</b>
Grup 2 (1.45 - 3.25)	126	160	<b>0.001</b>
Grup 3 (>3.25)	31	57	<b>0.001</b>
		0.001	

\* ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, ALP: Alkalın Fosfataz, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, CRP: C reaktif Protein  $p < 0,05$ ; istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

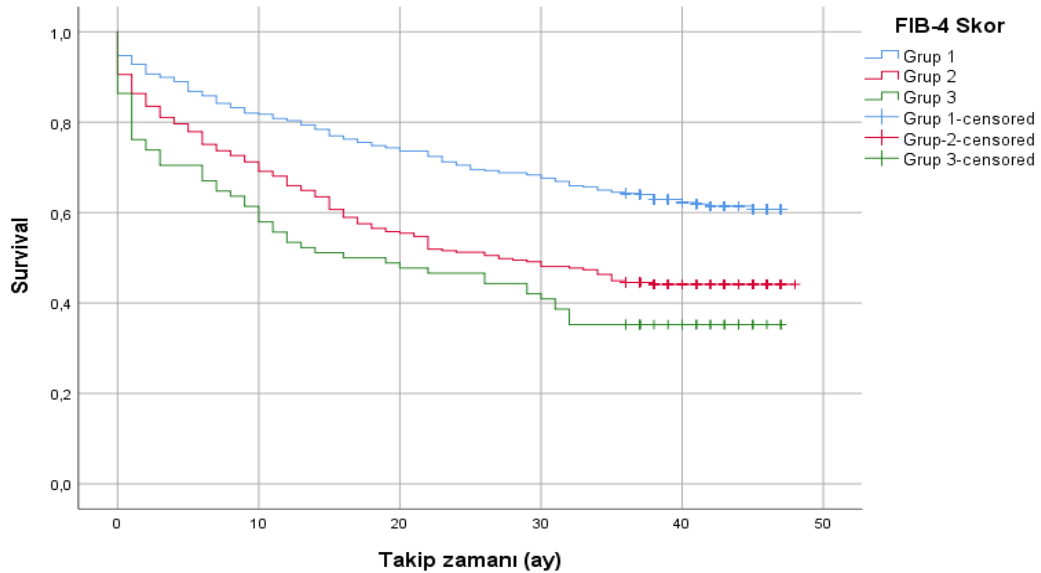
88 hastanın FIB-4 düzeyi 3,25 üzeri, 286 hastanın FIB-4 düzeyi 1,45 – 3,25 arası ve 420 hastanın FIB-4 düzeyi 1.45'in altındaydı. FIB-4 grup 2 ve 3'te ölen hasta sayısı, hayatta kalan hasta sayısından fazlaydı (Grafik-1).

**Grafik 1.** FIB-4 Gruplarına Göre Hayatta Kalan ve Hayatta Olmayanların Sayısı



Kaplan-Meier eğrileri, hastanede yatan diyabetik hastalarda FIB-4'e göre kategorize edilen tüm nedenlere bağlı ölümlerin görülme sıklığını göstermektedir. Tüm nedenlere bağlı ölümlerin kümülatif insidansı, FIB-4 skoru daha yüksek olan hastalarda anlamlı derecede yüksekti (Şekil-1).

**Şekil 1.** FIB-4 Skor Gruplarına Göre Mortalite ve Kaplan Meier Eğrisi



## **Tartışma Ve Sonuç**

Bu çalışmada T2DM tanılı hastalarda yüksek FIB-4 skorunun tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu saptadık. Bu çalışma T2DM hastalarında mortalite öngördürücü faktör olarak FIB-4 skorunun ortaya konması ve literatüre katkıları açısından değerli bir çalışmadır. Yine bu çalışmada diyabetik hastalarda hipertansiyon, malignite, kronik böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı prevalansı mortalite grubunda beklenildiği gibi daha yüksek saptandı. T2DM ve ona eşlik eden kronik hastalıkların artmış mortaliteye neden olduğu bilinmektedir (11).

FIB-4 skoru ile tüm nedenlere bağlı mortalite arası ilişkiyi açıklayabilecek altta yatan mekanizmalar henüz açıkça belirlenmemiştir. Bildiğimiz gibi FIB-4 skoru, ileri karaciğer fibrozunu değerlendirmek için oldukça duyarlı bir biyobelirteçtir. Ancak son yıllarda FIB-4 skorunun kardiyovasküler hastalıklar (KVH) oluşumu ve prognozu üzerine etkisini araştıran çalışmalar yoğunlaşmaya başlamıştır. Lihua Guan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızı destekler biçimde diyabetik bireylerde artmış FIB-4 skorunun mortalite ile ilişkili olduğunu saptamıştır (12). Bizim çalışmamızın bu çalışmadan güçlü yanı, kronik karaciğer hasarı, alkol alımı gibi karaciğer veya hemogram parametrelerini etkileyen /bozan hastaları dışlayarak T2DM hastalarında FIB-4 skorunun gerçekten mortalite üzerine etkin olduğunu saptamış olmamızdır.

Artmış FIB-4 skoru düzeyinin tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkisini tartışacak olursak bunun ilk nedenlerinden biri diyabetiklerde artmış inflamasyon olarak gösterilebilir. İnflamasyon, çeşitli inflamatuvar sinyaller yoluyla sistemik fibrotik değişikliğe neden olabilir. Bu nedenle, karaciğer fibrozunun derecesi dolaylı olarak kardiyovasküler hastalıklar gibi karaciğer dışı hastalıklarda biriken inflamatuvar yükün derecesini gösterebilir. Bu nedenle yüksek FIB-4 skoru artmış KVH ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Yine Park ve arkadaşları, tanı anında hesaplanan FIB-4 skorunun, mikroskobik polianjiit ve granüloamatöz polianjitis gibi vaskülitik hastalıklarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi benzer şekilde öngörebildiğini göstermiştir. Tüm bu sonuçlar ele alındığında FIB-4 skorunun diyabetik hastalarda mortalite üzerinde benzer bir etkiye sahip olabileceğini düşünebiliriz.

Hasta yaşı arttıkça FIB skoru ile mortalite arasındaki ilişki daha anlamlı olmaktadır. Yaş faktörü, FIB-4 skoru puanını oluşturan değişkenlerden biri olduğundan, FIB-4 skorunun diyabetik hastalarda artmış mortaliteyle ilişkilendirilmesinde önemli faktörlerden biri olabilir. Bildiğimiz gibi yaş arttıkça T2DM görülme sıklığı artmakta, diyabete bağlı akut ve kronik komplikasyon görülme oranları da buna paralel artmaktadır.

Üçüncü bir neden ise diyabetik hastalarda görülme oranının fazla olduğunu bildiğimiz alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olabilir ve bu da FIB-4 skoru artışına neden olur. NAFLD, hepatik trigliserit birikimi ve buna eşlik eden artmış insülin direnci ile karakterizedir (13).

Hepatik steatozdan alkolsüz steatohepatite (NASH) kadar uzanan hastalıkları içeren geniş bir spektrumdur. NAFLD'nin ilerlemiş formu olan NASH, fibroza ilerleyebilir, karaciğer hasarı ve buna bağlı olabilen hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riski ile ilişkilidir. Ayrıca son çalışmalar ileri fibrozis ile karaciğer hasarı ve buna bağlı artmış mortalite oranlarını ortaya koymuştur (14). Evre 4 karaciğer fibrozu olan hastalarda mortalite riskinin beş kat arttığı gösterilmiştir (15).

FIB-4 skoru ve mortalite arası ilişkide dördüncü ve son neden ise trombosit sayısı olabilir. Vinholt ve arkadaşları trombosit sayısı ile mortalite arasında U şeklinde bir ilişki olduğunu göstermiştir. Normal aralıktaki yüksek trombosit sayısının artan kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğunu, düşük trombosit sayısının ise artan kanser riskiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (16).

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Laboratuvar verilerini baz alan retrospektif bir çalışmadır. Bulgularımızı doğrulamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç olabilir.

Çalışmamızda Kaplan Meier eğrilerinin gösterdiği gibi, FIB-4 skoru ne kadar yüksekse, diyabetik bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalite görülme sıklığı da o kadar yüksekti. Çalışmamız yüksek sayıda olgu içermesi nedeniyle oldukça önemli bir çalışmadır. Ayrıca Türkiye'de diyabetik hastalarda FIB-4 skoru ve mortalite arası ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışmalardan biridir.

## Kaynaklar

1. GBD 2019 Diabetes Mortality Collaborators. Diabetes mortality and trends before 25 years of age: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(3):177-192.
2. Hosseini Z, Whiting SJ, Vatanparast H. Type 2 diabetes prevalence among Canadian adults - dietary habits and sociodemographic risk factors. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019;44(10):1099-1104
3. Wan Z, Guo J, Pan A, Chen C, Liu L, Liu G. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(2):350-357
4. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephroarmacol.* 2015;5(1):49-56
5. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-1325
6. Li Y, Regan J, Fajnzylber J, et al. Liver Fibrosis Index FIB-4 Is Associated With Mortality in COVID-19. *Hepatal Commun.* 2021;5(3):434-445
7. 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. *Hepatal Int.* 2016;10(2):340-346.
8. Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart.* 2017;4(1):e000598. Published 2017 Apr 28
9. Park HJ, Park JY, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Fibrosis-4 index at diagnosis is associated with all-cause mortality in patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):90. Published 2019 Jun 13
10. Corbin KD, Pittas AG, Desouza C, Grdinovac KK, Herzig KH, Kashyap SR, Kim SH, Nelson J, Rasouli N, Vickery EM, Knowler WC, Pratley RE. Indices of hepatic steatosis and fibrosis in prediabetes and association with diabetes development in the vitamin D and type 2 diabetes study. *J Diabetes Complications.* 2023 Jun;37(6):108475. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108475. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37104979; PMCID: PMC10683797.
11. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, Gregg EW. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia.* 2022;65(1):3-13
12. Guan L, Li L, Zou Y, Zhong J, Qiu L. Association between FIB-4, all-cause mortality, cardiovascular mortality, and cardiovascular disease risk among diabetic individuals: NHANES 1999-2008. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1172178. Published 2023 Sep
13. Kawano Y, Cohen DE. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2013;48(4):434-441.
14. Sato Y, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Liver stiffness assessed by Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with heart failure. *Open Heart.* 2017;4(1):e000598. Published 2017 Apr 28.
15. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019;70(3):531-544
16. Vinholt PJ, Hvas AM, Frederiksen H, Bathum L, Jørgensen MK, Nybo M. Platelet count is associated with cardiovascular disease, cancer and mortality: A population-based cohort study. *Thromb Res.* 2016;148:136-142