

T.C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DIABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
KARACİĞER MORFOLOJİSİ VE
BİYOKİMYASAL DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emin Yekta KİŞİOĞLU /

ESKİŞEHİR - 1991

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇLER VE YÖNTEM	19
BULGULAR	21
TARTIŞMA	34
SONUÇ	41
ÖZET	42
KAYNAKLAR	43

GİRİŞ

25 Eylül ve 1 Ekim 1979 tarihleri arasında Cenevre'de toplanan Dünya Sağlık Teşkilatı uzmanlar komitesine göre diabetin tanımı şu şekilde yapılmıştır: Diabetes mellitus, kronik bir hiperglisemi durumudur. Bu hiperglisemi durumunun temelinde, çevresel ve genetik etmenler bulunmaktadır. Hiperglisemi, beta hücrelerinin salgıladığı insülinin yokluğuna veya insülin etkisine zıt etmenlerin fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkar. İnsülin etkisiyle karşı etkenlerin arasındaki dengesizliğin sonucu olarak karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklar belirir.

Bu şekilde tanımlanan diabetes mellitus önceleri yaşam süresini oldukça kısaltırken, modern tedavi yöntemleri hastaların yaşam sürelerini uzatmaktadır. Fakat diabetik hastalarda ömrün uzaması bir başka sorunu ortaya çıkarmıştır. Bu da diabetin organ komplikasyonlarının daha sık ve çeşitli şekilde görülmesidir.

Bu komplikasyonlar arasında morbidite ve mortaliteyi artırdığı saptanan arterioskleroz, diabetik retinopati, nefropati, nöropati, diabetik ayak ülseri üzerinde çok durulmasına karşın diabetin karaciğerde yapmış olduğu değişiklikler üzerinde pek durulmamıştır. Bunun nedeni diğer komplikasyonların yanında diabetik karaciğer değişikliklerinin morbidite ve mortaliteyi çok fazla değiştirmemesidir.

Yapılan çalışmalar diabette en çok görülen histopatolojik bulgunun steatozis olduğunu göstermiştir.

Diabetik hastalarda siroz insidansında bir artma olduğu da bir gerçektir.

Ayrıca alkolik hepatite benzeyen bir başka tablo diabetiklerde saptanmış ve buna diabetik hepatit veya steatohepatit denmiştir.

Çalışmamızda diabette görülen histopatolojik tabloları inceledik ve bulgularla biyokimyasal değişkenler arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Uzun yıllardan beri karaciğerin karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Navyn diabetin oluşumunda karaciğerin işlev bozukluğunun bulunduğunu ileri sürmüştür. Daha sonraları yapılan çalışmalar bu sendromun pankreatik insülin yetmezliği veya etkisizliğine bağlı olduğunu ve karaciğerin bir son organ mediyatörü olarak önemli rolü olduğunu göstermiştir. Karaciğerin karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında rolü olmasının yanı sıra, Diabetes Mellitus'ta karaciğerle ilgili bir çok histopatolojik değişiklikler olur. Bu değişiklikler karaciğer yağlanması, steatohepatit ve siroz gibi geniş bir spektrum gösterir.

GÖRÜLME SIKLIĞI

Steatozis çeşitli çalışmalarda değişik oranlarda bulunmakla birlikte en geniş sınır %21-78 (3,4)'dir. Bunların %17'si Tip I diabette, %63'ü Tip II diabette saptanmıştır(5). Ayrıca karaciğer sirozu diabetes mellitusta normal popülasyona oranla 4 kat artmış bulunmuş; bu sirozluların %40'ında diabetes mellitus sirozdaki önce başlamıştır(11).

KLİNİK BULGULAR

Steatozis, steatohepatitis veya fibrozis hastalarda pek fazla semptom yaratmaz. Siroza bağlı bulgular da alkolik sirozdaki gibi gürültülü değildir. En belirgin semptomlar

yorgunluk, azalmış fiziksel aktivitedir. Ayrıca iştahsızlık barsak alışkanlığında değişiklikler, gaz, bulantı, potansda azalma görülebilir. Sağ üst kadranda yemekten sonra dolgunluk hissi olur.

FİZİK İNCELEME BULGULARI

%90 olguda hepatomegali bulunur. Sarılık, palmar eritem, spider nevi, ateş, asit geç dönemde ortaya çıkar veya çok hızlı ilerlemeyi gösterir.

LABORATUVAR BULGULARI

Steatohepatitli olguların 1/3'ünde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) normalin üst sınırında iken 2/3'ünde normalin iki katına çıkar. AST ve ALT genellikle eşit olarak artar. Gama glutamil tranpeptidaz (G.G.T.) immunglobulin A ve mean corpuscular volum (MCV) genellikle alkolik karaciğer hastalığındaki kadar yükselmese de yapılan bir çalışmada(3) G.G.T. 2 ile 8 kat arasında artmış bulunmuştur. ALT, Alkalen Fosfat, AST (sıklık sırasına göre) yükselirler. Yükseklikleri biopsi bulgularının şiddetiyle uyum göstermez. Serum kolinesteraz aktivitesi artabilir. Serumda trigliserit ve kolesterol yüksektir. Özellikle tip IV hiperlipoproteinemi görülür. Hasataların %80'ninde bromsulfofıtalein (BSP) retansiyonu artmış indosiyonin green klirensi bozulmuştur(11).

PATOLOJİK BULGULAR

Önceleri diabetes mellitusta karaciğerde sadece yağlanmanın arttığı belirtilmiş ve diabetli hastalarda siroz insidansının arttığı gösterilmiştir. Ancak daha sonra bu iki ana patolojinin dışında ara sendromların olduğu, bunların diabetik hepatit veya steatohepatit ve fibrozis olduğu görüşüne varılmıştır. Sonuçta diabette histopatolojik

spektrum, steatozis, steatohepatitis, fibrozis ve siroz olarak gösterilmiştir(3,6).

STEATOZİS

Steatozis normalde yağ içeriği görülmeyen parankim hücrelerinde yağ birikmesidir. Steatoziste ışık mikroskopunda ilk bulgu stoplazmada çekirdek çevresinde küçük yağ vakuollerinin görülmesidir. Yağ ilerledikçe vakuoller birleşerek çekirdeği hücre periferine iterek saydam bir boşluk oluştururlar. Bazen sadece portal alan görülerek karaciğer dokusu olduğu anlaşılır. Bu durumda karaciğerin trigliserit içeriği 5-6 kat artmıştır.

Formalinle fikse edilip parafin bloklara yerleştirilen karaciğer dokusunda yağ görülmez. Yağın olması gereken yerde boşluk görülür. Yağ ancak frozen kesitte Sudan-3 veya Kırmızı-0 (red-0) ile boyandığında görülür. Ayrıca elektron mikroskopta toluidin mavisi ile boyanır.

Yağlanma diabet, alkolik karaciğer hastalığı ve obesitede perivenüler zon 3'ten başlar. Protein eksikliğinde ise periportal başlar. Büyük veya küçük damlacık şeklinde olabilir. Yağlanmanın çok olduğu yerlerde daha belirgin olarak konnektif doku artışı görülür. Perivenüler zon 3'te ve daha az olarak portal alanda perisellüler kollajen artışı olur.

Nükleer glikojenizasyon diabette %75 sıklıkta görülür(6). diabet için patognomonik değildir. Normal kişilerde, septik inflamasyonda, tüberkülozda, bilier kanal hastalıklarında, siroz, kronik aktif hepatit, Wilson hastalığında da görülür. Steatozis ile birlikte glikojenizasyon bazı yazarlarca diabete spesifik kabul edilir(6). Steatozisin saptanmasında en iyi ve alternatifsiz yöntem karaciğer biopsisidir.

STEATOHEPATİT (=DİABETİK HEPATİT)

Steatohepatit steatozis ile karaciğer sirozu arasındaki patolojik tabloyu tanımlamaktır(6). Bu dönemin bir bulgusu olan santral hepatik fibrozisin steatozis ile siroz arasındaki intermediyer lezyon olduğu belirtilmiştir(3).

Steatohepatit'de hepatosellüler iskelet bozulmuştur. Bozukluk zon-3'ten başlar. Hepatositler poligonol görünümlemlerini kaybederler, şişerler, yuvarlak ve soluk hale gelirler. Hücredeki filamanlar asidofilik kitleler haline gelirler ve keratine benzer görünüm oluştururlar. Bunlara hyalen cisim veya Mallory cismi denir. Bu hyalen maddenin alkolik karaciğerde görülenden hiçbir farkı yoktur. 3 formu vardır.

- Tip I : Paralel dizili lif demetleri
- Tip II : Rastgele dizilmiş lif demetleri
- Tip III : Dağıtılmış fibrilleri içeren granüler ve amorf maddeler

Normal yapısını kaybetmiş hepatositler lökotriene bağlı nötrofil reaksiyonu ile ortadan kalıdırılırlar. Önce noktasal daha sonra perivenöz parankimal nekroz şeklini alır. Nekrotik alanlarda polimorf veya mononükleer hücre infiltrasyonu olabilir(1). Diğer bir özelliği nekrotik alanlar çevresinde kollajen formasyonu hızlı olması ve nekroza paralellik göstermesidir (sklerozan hyalen nekroz) (7).

Lobüllerdeki şiddetli lezyonlara karşın portal alan da belirgin etkilenir. Portal alandaki lenfosit infiltrasyonu ve piecemeal nekrozu oluşması kronik viral hepatitdekine benzer.

Özetlenecek olursa steatohepatit alkolik hepatitden histopatolojik olarak farksız bir tablodur. Hepatosit harabiyeti, hyalen cisimcik, inflamatuvar infiltrasyon, minimal perivasküler odaktan yoğun skara ve fibröz septaya kadar gidebilen fibrozis, yağlanma bulunur. Hafif hasar

perivenüler alanda bulunurken ağır tablolarda olay portal alana yayılır ve siroza kadar gidebilen nekrotik ve fibrotik köprüler oluşturabilir(23).

Steatohepatitin iki gidişi vardır. % 97'si perivenüler nekroz periferik yayılarak santral-portal köprüler yapar ve parankimi ayırır, %3'ü ise subakut dissemine gidiş gösterir ve hem lobüler yapı hem parankimin bütünlüğü bozulur, parçalanmış görünüm alır. Eğer neden ortadan kalkarsa 1-2 haftada steatohepatit elimine olur ve karaciğer rejenere olur. Perivenüler nekroz sonunda zararsız skarlar oluştururken bridging hepatik nekroz mikronodüler siroza neden olur(7). Ancak diabetik hepatit statik ve yavaş ilerleyen bir süreçtir, az bir kısmında fibrozis ve siroz gelişir(23).

STEATOZİS+PORTAL FİBROZİS

Steatozisin nedenleri ve sonucu ile oluşan biyokimyasal reaksiyonların fibroplaziyi çok güçlü indükleyici potansiyeli vardır(7).

Bu formun steatohepatitten tek farkı portal fibrozistir. Portal alanlar geniştir ve yıldız şeklini alır. Portal alanlar arası ve portal alan santral ven arası septa nadir görülür. Kollajen lifleri büyüktür ve polarize ışıktaki çift kırıcılık gösterirler. Daha çok sert tip kollajen olan tip I kollajendirler(7).

KARACİĞER SİROZU

Van Waes terminal hepatik venlerin sklerozunun ilerleyici karaciğer hasarının göstergesi olduğunu ve siroza gidişi gösterdiğini belirtmiştir(3). Rejenerasyon nodüllerinin yaygınlığı hastadan hastaya hatta karaciğerin bölgeleri arasında farklılık gösterir. Sirotik karaciğerdeki steatohepatitin derecesi de çok farklı olabilir. Rejenerasyon nodülündeki hücreler yağ damlacıkları

içerirler. Bu damlacıklar nodülün merkezinde daha belirgindir.

Steatozisin uzun sürmesiyle siroz gelişeceğini belirten bazı yazarlara karşın steatozisin süresiyle siroz arasında ilişkinin olmadığını belirten araştırmacılar da bulunmaktadır(3,9).

DİABETES MELLİTUSTA KARACİĞERDEKİ PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN NEDENİ

GLİKOJEN BİRİKİMİ

Diabette görülen histopatolojik değişikliklerden en sık görüleni artmış hepatik glikojendir. Diabetlilerin %80'inde karaciğerde glikojen artar. Hepatik glikojen depoları hipergliseminin ilk saatlerinde azalmış bulunur. Buna karşın inişli çıkışlı kan şekeri olan ve hipoglisemiye eğilimli olan hastalarda glikojen depoları artar. Ekzojen insülin tedavisi ile insülin miktarındaki intermitant değişiklikler de glikojen depolarını artırır. Glikojen depolarının artması hepatomegalinin en önemli nedenlerinden biridir. Kan şekerinin çok iyi regüle edilmesiyle glikojen depoları ve hepatomegali azaltılabilir.

DİABETTE STEATOZİSİN NEDENİ

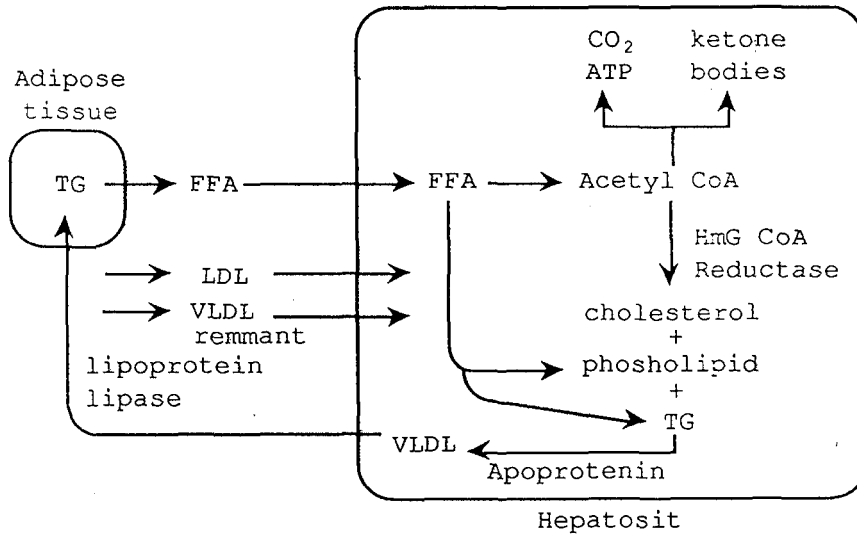
Steatozis genellikle trigliserit olmak üzere karaciğerde yağ birikmesi ve bunun karaciğer ağırlığının %5'ini geçmesi olarak tanımlanır. Ayrıca daha yeni araştırmalar diabetiklerde lipolizozomların arttığını, bunun serum kolesterol düzeyi ile steatozis arasında korelasyon olmadığını daha çok trigliserit düzeyiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda yayınlanmıştır(5). Karaciğer yağlanması en iyi göstergesi histolojik bulgulardır(11). Steatozisli hastaların % 4-46'sı diabetli hastalardır. Bu değişken sıklık hastalardaki obesiteye bağlanmıştır. Buna

karşın obeslerde karaciğer yağlanması %94 olarak bulunmuştur. Bu nedenle diyabetin steatozisin gerçek nedeni olmadığı görüşü ortaya atılmıştır(11).

Buna karşın diyabetes mellituslu hastalarda karaciğer yağlanmasının yaş, karbonhidrat anormalliğinin derecesi ve diyabetin süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Diyabetin kontrolü ile bağlantısı Tip II'de saptanamazken Tip I diyabetle iyi kontrol edilmemiş hastalarda karaciğer yağlanmasının daha çok olduğu görülmüştür. Tip II'de ise insüline yanıtın azalması suçlanmış, obeslerde insüline yanıtın azalması beklendiğinden obeslerdeki steatoziste bu teoriye uygun bulunmuştur(11).

Diyabetik steatozisin fizyopatolojisi tam ve açık olarak anlaşılammıştır. Ancak hepatik lipoprotein yapımı hakkındaki bilgiler potansiyel mekanizma konusunda ışık tutmuştur.

Serbet yağ asitleri adipositlerden salınır ve diyabette konsantrasyona bağlı bir mekanizma ile karaciğere alınır. Yağ asitleri karaciğerde keton cisimlerine okside olur veya fosfolipid ve trigliseridlere esterifiye olur. Trigliseridler VLDL partikülleri şeklinde sekrete edilir(Şekil 1).



Şekil 1 Lipid metabolizmasında karaciğerin rolü.

Steatozisin temelde karaciğerin trigliserit sentezinin karaciğerden trigliserit sekresyon hızını aşması ile geliştiği düşünülmektedir. Bu durum dört potansiyel mekanizma sonucu olabilir;

1. Diyetle alınan veya periferde sentezlenen serbest yağ asitlerinin artarak karaciğere ulaşmaları
2. Artmış trigliserit sentezi
3. Yağ asitlerinin ketonlara oksidasyonunun azalması
4. Trigliseritlerin VLDL partikülleri şeklinde karaciğerden atılımının azalması (5,11).

Bu mekanizmalardan hangisinin neden olacağı diabetin tipine ve kontrol derecesine göre değişir.

TIP I DIABETTE STEATOZİS NEDENİ

Tip I diabetes mellitusta steatozis sadece diabetik kontrolün yetersiz olması halinde görülür. Azalmış insülin nedeni ile adipöz dokudan açığa çıkan serbest yağ asitleri karaciğer tarafından alınır. Serbest yağ asitleri karaciğerde keton ve trigliserit sentezini stimüle eder. Karaciğerde trigliserit miktarı belirgin olarak artar. Aynı zamanda artan glukagon trigliseritlerin çok düşük dansiteli lipoprotein (Ç.D.D.L.) partikülleri şeklinde sekresyonlarını inhibe ederken trigliserit sentezini etkilemez. Sentez ve sekresyon arasındaki bu dengesizlik nedeniyle trigliseritler karaciğerde birikir. Bu mekanizma insülin tedavisi ile düzeltilerek steatozis önlenir.

TIP II DIABETTE STEATOZİS NEDENİ

Tip II diabetes mellitusta da serumda serbest yağ asitleri artar. Ancak tip I diabetteki insülin eksikliği değil, diyet ile alınan serbest yağ asitlerinin artması sonucu olur. Artmış serbest yağ asitleri karaciğere gelir;

trigliserit sentezini uyarır. Tip II diabette trigliseritlerin Ç.D.D.L. şeklindeki sekresyonunda bozukluk yoktur. Ancak trigliserit sentez hızı Ç.D.D.L. sekresyon hızını aştığı için hepatik trigliserit miktarı artar.

Özet olarak her iki tip diabette de steatozisin nedeni trigliseritlerin sentezinin sekresyonundan fazla olması ve karaciğerde birikmesidir.

Bu mekanizmaları göz önüne alacak olursak steatozisin tedavisi plazma ve hepatik serbest yağ asitlerini azaltmaya yönelik olmalıdır.

Tip I diabette insülin verilmesi ile adipoz dokudan serbest yağ asit salınımı azalır. Tip II diabette ise kilo kaybı ve karbonhidrat ve yağ alımının azalması ile karaciğerdeki trigliserit sentezi Ç.D.D.L. sekresyonunun altına iner ve steatozis geriler.

DİABETES MELLİTUSTA SİROZ GELİŞMESİ

Genel olarak kabul edilen, diabetik steatozisin daha ağır bir tabloya dönüşmeyeceğidir. Daha yeni bilgiler ise steatohepatit kavramını getirmiş ve bu tablonun siroz ile steatoz arasındaki intervali gösterdiğini ileri sürmüştür. Pankreektomize köpeklerde steatozisin siroza dönüştüğü gösterilmiştir(11). Ayrıca 12 diabetik steatozisli hastada yapılan seri biopsilerde üçünde fibrozis ikisinde siroz geliştiği gösterilmiştir(23). Bazı yazarlar steatozisin uzun yıllar statik kalmasına rağmen siroza dönüşebileceğini(23) ve bu gidişin diabetin kontrolü ile önlenemeyeceğini ileri sürmüşlerdir(1).

Diabette siroz normal popülasyona oranla dört kat artmış bulunmasına karşın sirozda da sekonder olarak karbonhidrat metabolizması bozulacağı için neden-sonuç tartışması olmaktadır. Creutzfeld ve arkadaşları siroz ve diabeti olanların %40'ında diabetin sirozdan önce başladığını görmüşlerdir. Yine de yüksek olan bu oranın diabette hepatit

B insidansının sıklığına bağlı olduğu belirtilmektedir(11). Khurl ve arkadaşları Beyrutta yaptıkları çalışmada 100 diabetli ve 395 sağlıklı kişide hepatit B virüs işaretlerini araştırmışlardır. Hepatit B yüzeysel antijeni (HB_sAg) her iki grupta da eşit oranda (%3) saptanmıştır. Diğer işaretlerde fark bulunmuştur. Diabetik grupta hepatit B işaretleri %52 iken kontrol grupta %28 bulunmuştur. Diabetik grupta insülin alan hastalarla almayanlar arası hepatit B işaretleri açısından fark bulunmamıştır(24).

DİABETES MELLİTUSTA LİPİD METABOLİZMASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Diabetes mellitusta steatozisin nedeni temelde lipid metabolizmasındaki değişikliklere bağlıdır. İyi kontrol edilemeyen diabette hiperlipidemi sık görülen bir sorundur. Diabetin tipine ve kontrol derecesine bağlı olarak artmış plazma lipidleri %20-90 arasında saptanmıştır(12,13,14,16,19,20,21).

DİABETES MELLİTUSTA HİPERTRİGLİSERİDEMİ

Hipertrigliseridemi diabet popülasyonunda en sık görülen lipid anomalisidir. Plazmada ÇDDL birikmesi sonucu olur. Karaciğer ÇDDL yapımının ve ÇDDL ile DDL'nin (Düşük dansiteli lipoprotein) klire edildiği en önde gelen organdır. Diabette ÇDDL'nin birikmesi yapımın artması, klirensinin azalması veya her ikisinin kombinasyonu sonucu oluşur(11,12).

TİP I DİABETTE HİPERTRİGLİSERİDEMİ

Tip I diabetli hastalarda yapılan çalışmalarda kan şekeri regülasyonunun iyi olmadığı hastalarda kolestrol, trigliserid (TG), ve yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) dışında tüm lipoproteinlerin yükseldiği görülmüştür. İyi regüle edilen hastalarda ise bu değerlerin hepsi kontrol

grubundan farksız bulunmuştur(13).

Hipertrigliserideminin patogenezi diabetin tipine göre değişmektedir. Tip I diabetes mellitusta TG'in artmış yapımı ile azalmış klirensinin kombinasyonu söz konusudur.

Akut insülin yetmezliğinde periferdeki serbest yağ asidi mobilizasyonu bunların karaciğere alımı, TG sentezi ve ÇDDL şeklinde sekresyonu artar(11). Bu olay kısa sürelidir, yağ asitleri belirli seviyenin üzerine çıkarsa TG sentezini inhibe eder. Bu nedenle Tip I diabette ÇDDL sekresyonunda başlangıçta artma olmakla birlikte, bu artış zamanla azalır. Sonraki dönemde ÇDDL'nin plazmadan uzaklaştırılması azalır. Normal insanda TG'i taşımakla görevli ÇDDL lipoprotein lipaz (LPL) enzimi ile periferde hidrolize olur. Bunun sonucunda TG içeriği daha az olan artık maddelere dönüşür. Bu artık partiküllerdeki TG ya düşük dansiteli lipoprotein (DDL) yapımı için hidrolize olur ya da karaciğerde reseptör yolu ile temizlenir. Tip I diabette LPL aktivitesinde azalma vardır. Uygun insülin tedavisi ile LPL aktivitesi normale gelir ve plazma ÇDDL düzeyi düşer. Ayrıca DDL reseptör aktivitelerindeki azalma da TG katabolizmasındaki azalmaya neden olur. Sonuç olarak Tip I diabette hipertrigliseridemi ÇDDL klirensindeki azalma sonucu olur.

Son yıllarda yapılan çalışmalar diabetik ratlardan alınan plazmada normal ratlardaki ÇDDL klirensini inhibe edici bir maddenin varlığını göstermiştir(11). Tip I diabetli hastalarda yapılan bir çalışmada devamlı subkutan insülin infüzyonunun konvansiyonel insülin tedavisine oranla kolestrolu daha belirgin düşürdüğü, TG'yi her iki tedavinin de eşit oranda düşürdüğü gösterilmiştir(21).

TIP II DIABETES MELLITUSTA HİPERTRİGLİSERİDEMİ

Yüksek hasta gruplu çalışmalarda Tip II diabette kolesterol kontrol grubuna göre farksız bulunurken TG artmış olarak bulunmuştur. Bunun yanında obes diabetiklerde obes

olmayanlara göre TG daha fazla artmış bulunmuştur(12). Yine Tip II diabette TG artışı ile, glikozile hemoglobin artışı arasında doğru orantı bulunmuştur(17).

Tip I diabetin tersine tip II diabette LPL aktivitesi normaldir. Tip II diabette temel mekanizma ÇDDL'nin fazla yapılmasıdır. Çalışmalar ÇDDL'nin hidrolizinde azalma olmadan sadece yapımının arttığını göstermektedir(11). Bu artışta üç temel mekanizma suçlanmaktadır.

1-Artmış kalori alımı

2-Artmış yağ asitleri

- Yağ asidi turnoveri azalır

- Oksidasyonu azalır

- Non-oksidatif uzaklaştırılması azalır

3-Hiperinsülinizm

Tip II diabette lipoprotein metabolizması bozukluğunun diğer bir nedeni apoproteinlerdir. Bir LPL inhibitörü olan apoprotein C III'ün LPL aktivatörü olan apoprotein C II'ye oranı artmıştır. Apoprotein E ise ÇDDL artıklarının klirensi için gereklidir. Apoprotein E'nin diabetik ratlarda azaldığı görülmüştür(12).

Diğer taraftan DDL'deki apoprotein B'nin lizin ve arjinin rezidülerinin non-enzimatik glikozilasyonu reseptöre bağlı katabolizmayı azaltır. Ancak bu bulgular tip II diabette hipertrigliserideminin yalnızca yapım fazlalığı değil aynı zamanda yıkım azlığı sonucu olduğunu düşündürmektedir.

DIABETES MELLİTUSTA KOLESTEROL METABOLİZMASI

Yapılan araştırmalar diabette kolesterol düzeyleriyle ilgili çelişkili sonuçlar göstermiştir. Bir kısmında kolestrol artmış bulunurken(11) diğer bir grupta kontrol grubuna göre kolestrol düzeyi farksız bulunmuştur(14).

Diğer taraftan DDL-kolesterol seviyesinde artma olabileceği gibi normal de kalabileceği gösterilmiştir(12).

Hayvan deneylerinde diabette hepatik kolesterol sentezinin azaldığı gösterilmiştir(11). Total vücut kolesterolünün artması ile ters olan bu sonuç karaciğerin kolesterol sentezinin yarısından sorumlu olması ile de çelişkilidir. Bu çelişki diabetli hayvanlarda intestinal kolesterol sentezinin arttığına gösterilmesi ile açıklık kazanmıştır(11). Barsakta yapılan kolesterol şilomikronlar ile karaciğere getirilmekte ve burada hepatik kolesterol sentezini negatif feedback'le inhibe etmektedir. İnsülin verilmesi ile intestinal kolesterol sentezi normale getirilebilmektedir.

Diabette hiperkolesteroleminin bir diğer nedeni hepatik lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklardır. İki defekt söz konusudur. Birincisi artmış olan ÇDDL'nin %20'sini oluşturan kolesterolün dolaylı olarak artmasıdır. İkincisi daha çok Tip I diabette görülen DDL artışı ile ilgilidir. İnsanda DDL büyük oranda ÇDDL'nin hidrolizi sonucu oluşur. DDL partikülü plazmadan bir çok dokuda bulunan DDL reseptörüne bağımlı mekanizma ile temizlenir. Karaciğer bu işlevin yapıldığı major organdır. Diabette DDL reseptör aktivitesi azalır. Buna bağlı DDL katabolizması azalır. Diğer taraftan DDL proteinlerinin non-enzimatik glikozillenmesi de bu reseptörlere bağlanıp temizlenmesini engeller.

Sonuçta hiperkolesterolemi TG'nin karaciğerde, kolesterolün barsakta yapımının artması ile klirensinin azalmasının kombinasyonu sonucu oluşur.

Barret-Connor ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ÇDDL ve DDL deki serbest kolestrolün kolestrol esterleri ve fosfolipidlere oranının arttığını, bu lipoproteinlerin karaciğere transferinin bozularak katabolizmasının azaldığını göstermişlerdir(14).

DIABETES MELLİTUS TEDAVİSİ VE KARACİĞER

Diabetli hastalarda çeşitli hepatobilier hastalıkların artmış olduğu kesindir. Bunun yanında diabetes mellitus tedavisi karaciğer hastalığı açısından ayrı bir risk nedenidir. İnsülin tedavisinde sık yapılan enjeksiyonlar nedeniyle hepatit B ve hepatit C, diabetli hastalarda hepatite neden olur. Önceleri viral hepatit çok sık iken son zamanlarda bu konuya dikkat edilmesi ve kullanılıp atılan enjektörler kullanılması hepatit insidansını azaltmıştır. Buna rağmen Viyena'da yapılan bir çalışmada diabetik hastalarda viral hepatit normal popülasyona oranla 2-4 kat artmış bulunmuştur(11). Khuri ve arkadaşları ise hepatit B yüzeyel antijen pozitifliğinin diabetiklerle sağlıklı kontrolleri arasında farksız olduğunu, hepatit B yüzeyel antikörünün arttığını, bunun da insülin kullananlarla kullanmayanlar arasında fark göstermediğini belirtmişlerdir(24).

Oral hipoglisemik ajanlarla yapılan tedavinin de karaciğere yan etkileri vardır. En sık kullanılan oral hipoglisemik ajanlar sülfonilüre grubudur. (Klorpropamid, tolazamid, talbutamid, asetoheksamid). Bunların hepsi de sarılık yapabilir. En sık hepatotoksisite klorpropamidde saptanmıştır (%0.5-1)(11). Sülfonilüre toksisitesi genellikle kolestatik reaksiyon şeklinde olmakla birlikte yalnız hepatosellüler hasar veya kombine toksisite yapabilir. Oral hipoglisemik ilaçlar nadiren granülatöz karaciğer hastalığı yapabilir. Hepatosellüler nekroz en sık asetoheksamite bağlı görülür. Sülfonilüre grubu ilaç alındığında karaciğere gelir, burada santral sülfonil grubu antijenik özellik göstererek hipersensivite başlatır. Bu ilaçların kullanılmaya başlamasından 2-5 hafta sonra belirtiler ortaya çıkar. Eozinofili ve ateş belirir. İlacın kesilmesi ile hepatik lezyon düzelir.

DIABETES MELLİTUS DIŐI STEATOHEPATİT NEDENLERİ

ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI

Alkolik karaciğer hastalığının prevalansı ũlkelerin sosyo ekonomik ve kũltũrel farklılıklarına gŕre değişmektedir. Bilindiği gibi alkole bağlı karaciğer değişiklikleri klasik olarak alkolik yağlanma, alkolik hepatit ve siroz olarak sınıflandırılmaktadır. Diabetik karaciğer hastalığı ile alkolik karaciğer hastalığını ayırmak amacıyla yapılan bir çalışmada(8) diabetiklerde obesite ve kadın ũstũnlũĐũ saptanmıştır. Serum aspartat aminotransferaz (AST) ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) alkolik karaciğer hastalığında daha fazla artmış bulunmuştur. Karaciğer biopsisinin ayırıcı tanıda değerli olmadığı belirtilmiştir. Vakuoler nũkleusun diabet lehine yorumlanabileceği, perivenũler fibrozisin alkolik karaciğeri daha çok dũŐũndũrdũĐũ belirtilmiştir. Sentrilobũler nekroz, hyalen cisimcik, nŕtrofil infiltrasyonu her iki grupta da saptanmış. Safra duktul proliferasyonu hepatik hasara cevap olarak her iki grupta da bulunmuştur(7).

İLAÇLAR

KaraciĐerin yaĐ içeriğini artıran bir çok ilaç vardır. En çok kullanılanlar arasında prednison ve diğer kortikosteroidler sayılabilir. Lobul boyunca bũyũk damlacıklar ūeklinde bulunan yaĐ ayrılmıŐ hũcreler içinde bulunur. Methotrexate uygulamasından sonra yağlanma daha çok periportal geliŐir. Klinik olarak bir belirti vermeyen bu iki tip steatozis de biopsi ile saptanır. Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçların bir kısmı steatozis ve fibrozis yapabilir. Mikrosteatozis Tetrasiklin veya vtalproic asidin intravenŕz uygulamasından sonra olabilir. Bu yağlanma beyin ve bŕbrekle birlikte olur, ve fetal seyreder. Valproic asitle oluŐan akut mikrosteatozis kronik

karaciğer hastalığına yol açabilir.

Antianjinal bir ilaç olan perhexiline maleate fosfolipid karaciğer yağlanması yapmaktadır. Kilo kaybı, hepatomegali, aminotransferazlar bazen 10 kat artmaktadır. Hepatik yetmezlik, siroz gibi tablolarla hasta kaybedilebilir. Lizozomlarda, kupfer hücrelerinde ve periferik sinirlerde fosfolipid birikmektedir. Bu hastalarda HLA-B₈ varlığı saptanmış, otoimmün olabileceği düşünülmüştür(1).

Amiadorone fosfolipidozisle yağlı karaciğer ve nöropati yapan antiaritmik bir ajandır. Klinik ve histolojik olarak perhexiline maleate benzer. Hepatik ilaç metabolize eden enzim sistemini inhibe eder(1). Choloroquine'in ratlarda yağlı karaciğer yaptığı gösterilmiştir. Yüksek dozda östrojen, özellikle sentetik tipleri, Mallory cisimli yağlı karaciğere neden olmakta, hasta yavaş da olsa siroza gidişe neden olmaktadır(1).

Alkolik karaciğer hastalığı ve ilaçların dışında

- Parenteral alimantasyon
- Kwashiorkor
- Jejunioileal by-pass
- Ağır seyirli ülseratif kolit
- Tüberküloz
- Sepsis

gibi hastalıklarda da yağlı karaciğer gelişebilir(1)

GEREÇLER VE YÖNTEM

Eylül-Aralık 1990 tarihlerinde Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde diabetes mellitus tanısıyla izlenen 27 olgu çalışmaya alındı.

Olguların tümünün öykü, fizik inceleme ve laboratuvar incelemeleri yapıldı. Laboratuvar incelemelerinde açlık kan şekeri, total lipid, total kolesterol, DDL, ÇDDL, YDL, trigliserit, total protein, albumin, aspartat aminotransferaz (AST) alanin aminotransferaz (ALT), gamaglutamil transpeptidaz (GGT), total bilirubin, direkt bilirubin, glikozile hemoglobin (HbA_{1c}) (kolon kromatografi tekniği ile) hepatit B virüs işaretleri (HB_sAg, anti HB_s, HB_eAg, anti HB_c, anti HB_e) çalışıldı. Tüm vakalara karın ultrasonografisi yapıldı.

Öykü, fizik ve laboratuvar incelemeleri sonucu alkol ve yağlanma yapacak bir ilaç kullanmayan, parenteral alimantasyon, jejun-ileal by-pass, tüberküloz, sepsisi olmayan hastalara karaciğer biopsisi yapıldı.

Karaciğer biopsisi 6 saatlik açlıktan sonra dispomed biopsi kanülü ile 8. veya 9. interkostal aralıktan yapıldı. Biopsi öncesi protrombin zamanı (PT) aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombosit sayılarına bakıldı. Tüm hastalarda bu parametreler normal sınırlar içindeydi (PT kontrolün en çok 2 saniye üzerinde, aPTT kontrolün en çok 5 saniye üzerinde, trombosit sayıları 100.000/mm³ ün üzerinde idi.) Olguların hiçbirinde biopsi sonrası komplikasyon olmadı.

Alınan doku örnekleri Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalında incelendi. Örnekler %10'luk formalinle tespit edilip hazırlanan parafin bloklar 4-6 μm kalınlığında kesilerek tüm kesitler Hematoksilen-Eosin, PAS ve Gümüşleme (Gridley retikülüm boyası ile) bazıları trikrom (Gomori) boyası ile boyandı.

Tüm sonuçlar Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik bölümünde değerlendirmeye alındı. Değerlendirmede Pearson korelasyon matrisi ve ki-kare testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 27 hastanın yaşları 17 ile 66 arasında, ortalama yaş 47.6 ± 2.751 di. 15 hasta kadın (%55), 12 hasta erkek (%45), 6 olgu Tip I diabet (%22), 21 olgu Tip II diabet (%88) idi. Hastaların 9'u (%33) insülin, 18'i (%66) oral antidiabetik kullanmaktaydı. Diabetin başlangıcından beri geçen süre en az 1 yıl en çok 22 yıl, ortalama 10 ± 1.171 'di. (Bakınız Tablo-I)

Olguların hiçbirinde daha önce geçirilmiş sarılık, asit, ansefalopati öyküsü yoktu. Diabet dışında steatozis yapacak başka bir neden öykülerinde saptanmadı.

19 hastada diabetik retinopati (%70), 7 olguda (%26) diabetik nöropati, 1 olguda (%0.3) ayak ülseri, 3 olguda daha önce geçirilmiş ketoasidoz (%11), 4 olguda (%14) geçirilmiş hipoglisemi koması saptandı. 7 olguda (%26) hipertansiyon, 2 olguda (%0.7) duodenum ülseri, 1 hastada (%0.3) anjina pectoris, 1 hastada (%0.3) hipotiroidi diabete eşlik ediyordu.

10 hasta (%37) obes, 17 hasta (%63) normal kilodaydı.

Fizik incelemede 21 hastada (%77) 2 ile 6 cm arasında hepatomegali saptandı. Sarılık, siroz ve portal hipertansiyon bulgusu hiç bir hastanın fizik incelemesinde bulunmadı.

Laboratuvar incelemelerindeki biyokimyasal değerler Tablo-II'de, bu parametrelerin en düşük, en yüksek değerleri ile standart sapma ve hataları Tablo-III'de gösterilmiştir.

Tablo-I Olguların yaş, cins, diabet süresi, diabet tipi, diabet regulasyonu ve obesitesi

Olgu No	Yaş	Cins.	Obesite	Diabet süresi (Yıl)	Diabet tipi	Diabet rugülasyonu OAD: oralandiabetik İns: insülin
1	22	K	-	6	I	ins
2	65	E	-	15	II	ins
3	46	K	+	17	II	OAD
4	50	E	-	22	II	OAD
5	46	K	+	10	II	OAD
6	56	K	-	3	II	OAD
7	56	K	-	6	II	OAD
8	60	K	-	15	II	OAD
9	66	E	-	6	II	OAD
10	22	K	+	5	I	ins
11	22	E	-	11	I	ins
12	33	K	-	6	I	ins
13	52	E	+	19	II	OAD
14	58	K	+	2	II	OAD
15	65	E	+	8	II	OAD
16	45	E	-	1	II	OAD
17	47	E	-	5	II	OAD
18	45	E	-	15	II	OAD
19	33	E	-	9	I	ins
20	65	E	-	5	II	OAD
21	60	K	+	15	II	OAD
22	17	K	-	3	I	ins
23	50	K	+	12	II	OAD
24	52	K	+	16	II	OAD
25	46	K	-	6	II	OAD
26	48	K	+	10	II	OAD
27	58	K	-	22	II	ins

Tablo-II Olguların biyokimyasal değerleri

Olgu No	AST ü/ml	ALT ü/ml	Alkalen fosfataz ü/ml	GGT ü/ml	Trigliserit mg/dl	Kolesterol mg/dl	DDL mg/dl	ÇDDL mg/dl	YDL mg/dl	HbA _{1c} %
1	20	22	40	36	391	164	100	78.2	34	15.7
2	25	25	64	16	122	222	101	24.4	97	9
3	22	20	16	14	85	267	175	17	53	5.8
4	38	28	37	69	27	177	45.7	54	202	7.2
5	18	12	34	17	48	206	118	96	78	12.4
6	20	32	40	24	289	364	242	57.8	64	12.4
7	27	24	94	45	366	242	139	73.2	30	9.3
8	42	43	47	17	97	149	109	19.4	21	10.8
9	12	8	27	16	111	182	31	22.2	129	10.2
10	17	13	110	53	119	122	69	23.8	29	6.5
11	16	16	28	59	157	167	68	31.4	68	14.7
12	32	25	40	43	56	169	64	11.2	94	11.5
13	24	22	30	46	120	209	171	24	14	9.1
14	24	22	43	62	162	226	111	32.4	83	5.7
15	24	22	51	23	209	172	104	51.8	26	12.7
16	20	16	20	20	201	200	120	67	22	10.3
17	22	25	73	38	134	235	164	26.8	44	15.6
18	28	28	40	98	182	200	120	60.6	61	6.5
19	60	12	213	250	160	140	84.6	53.3	52	8.5
20	18	25	63	43	211	168	139	52.2	24	12.6
21	16	12	47	70	238	205	104	57.6	53	6.3
22	20	16	43	56	142	217	171	28	18	9.4
23	16	12	30	46	49	133	56	9.8	67	5.3
24	46	43	50	13	132	232	60	26.4	62	8.4
25	24	22	41	28	258	210	109	51.6	57	15
26	43	42	36	35	138	197	118	27.6	51	5.9
27	24	25	35	12	320	208	102	66	223	19.2

Tablo-III Biyokimyasal değerlerin normal, mininum, maksimum, ortalama, standart sapma ve standart hataları.

	Normal değer	Mininum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma	Standart hata
AST	0-40 ü/ml	12	60	25.8	11	2.1
ALT	0-35 ü/ml	8	43	22.6	9.3	1.8
Alkelen Fosfataz	0-50 ü/ml	16	213	51.5	38.3	7.3
GGT	7.70 ü/ml	12	250	45.8	46	8.8
Trigliserit	36-165 mg/dl	27	391	167	95	18.2
Total kolesterol	140-250 mg/dl	122	364	199	48.1	9.2
DDL	65-175 mg/dl	31	242	111	46	8.9
ÇDDL	13-33 mg/dl	5.4	78	36	21	4
YDL	35-65 mg/dl	14	223	65	50.6	9.7
HbA _{1c}	%4-8	5.3	19.2	10.3	3.6	0.7

AST 2 olguda yüksek bulundu ancak normal değerlerin 1 katını geçmiyordu. ALT bir hastada normalin üst sınırında idi. Alkelen fosfataz 7 hastada (%26) yüksek bulundu; bir hastada normalin 4 katı, bir hastada 2 katı, diğerleri bir katın altındaydı. GGT 4 hastada (%14) yüksek bulundu. 1 olguda 3 kat yüksekti. TG 10 olguda (%37) yüksek bulundu. Kolesterol 13 (%48), DDL 3 (%11), ÇDDL 10 (%37), olguda yüksek bulundu. YDL 8 olguda (%30) düşük, 10 olguda (%37) yüksek bulundu. HbA_{1c} 19 olguda (%70) yüksek bulundu.

Hepatit B yüzeyel antijeni (HB_sAg) 1 olguda (%0.37) pozitif idi. 13 olguda (%48) hepatit B yüzeyel antikoru (anti HB_s) pozitif idi. 5 hastada (%18) anti hepati kor antikoru (anti HB_c) (IgM negatif), 11 olguda (%40) hepatit B e antikoru (anti HB_e) pozitif idi. Hepatit B e antijeni tüm hastalarda negatif idi. Toxoplazma IgM ve anti Hepatit A IgM tüm hastalarda negatif idi.

Histopatolojik değerlendirmede yağlanma, balon dejenrasyon, nükleer glikojenozis, iltihabi hücre infiltrasyonu, (polimorfonükleer, mononükleer) hyalen cisimcik, fokal nekroz, fibrozis (perisellüler, perisantral, perisinüsoidal, periportal, bridging), steatohepatitis, siroz araştırıldı.

Bu bulguların herbirine şiddetine göre derece verildi.

- 0 yok
- + hafif
- ++ orta derece
- +++ şiddetli

şeklinde değerlendirildi.

Yağlanma için değerlendirme yapılırken karaciğer parankiminin tutulma yüzdesine göre derecelendirildi.

- Parankimde %25'den az yağlanma +
- %25-50 arası yağlanma ++
- %50'den fazla yağlanma +++

şeklinde değerlendirildi.

Nükleer glikojenozis için

- 25 hücreden azında varsa +
- 25-50 hücrede varsa ++
- 50 hücreden fazlasında varsa... +++

olarak derecelendirildi.

Hyalen cisimcik, balon dejenerasyon, fokal nekroz, steatohepatitis ve siroz saptanan hastalar değerlendirmeye alındı. Histopatolojik değerlendirme yapılan parametreler Tablo-I ve II'de görülmektedir.

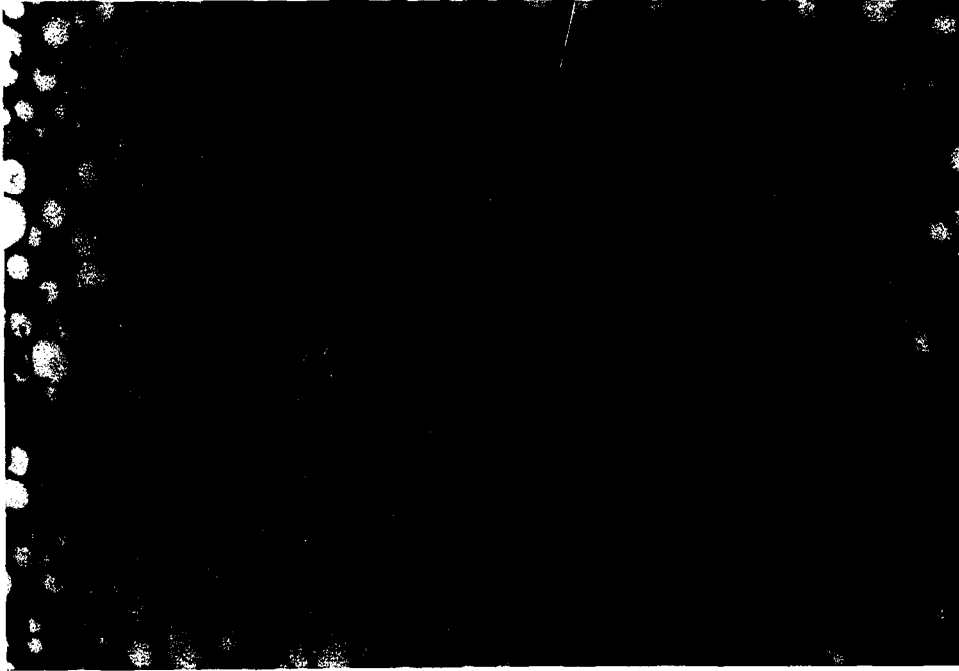
Tablo-I

Histopatolojik bulgular	0	+	++	+++	Toplam	
Yağlanma	14	6	6	1	13	
Nükleer glikojenezis	5	12	6	4	22	
Mononükleer infiltrasyon	5	9	8	5	22	
Polimorfonükleer infiltrasyon	24	3	-	-	3	
Fibrozis	Perisellüler	20	5	1	1	7
	Perisinüsoidal	21	3	2	1	6
	Perisantral	25	2	-	-	2
	Periportal	22	2	1	2	5
	Bridging	24	1	-	2	3

Tablo-II

Histopatolojik bulgu	Olgu sayısı
Balon dejenerasyon	10
Fokal nekroz	7
Steatohepatit	5
Presiroz	2
Siroz	1

Değerlendirilen parametrelere ait histopatolojik bulgular Resim I, II, III, IV, V, VI'da gösterilmiştir.



Resim-I Karaciğerde şiddetli derecede yağlı dejenerasyon görülmektedir. PAS x 32

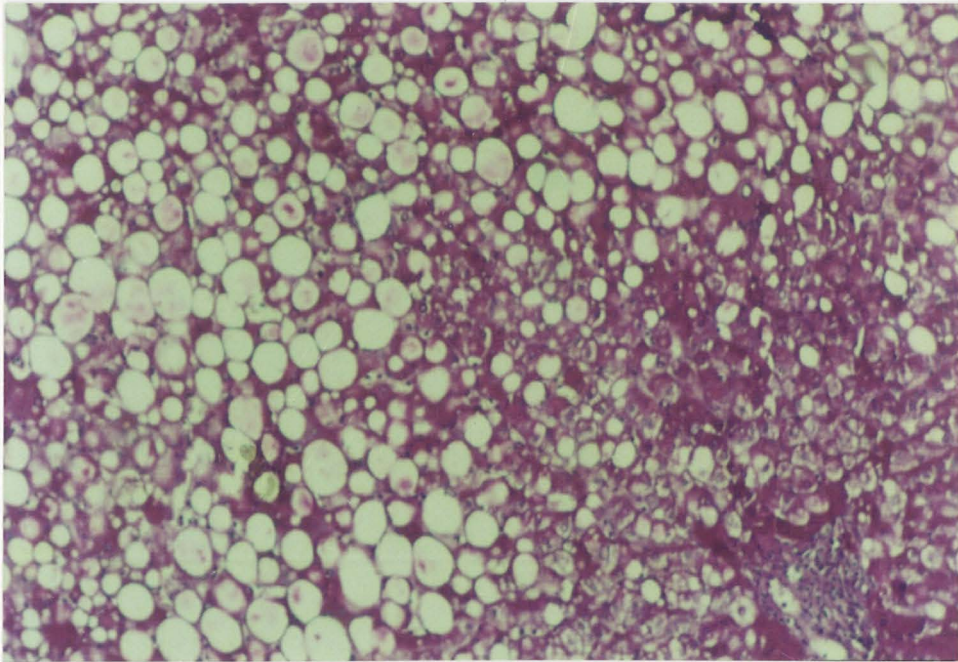
Tablo-I

Histopatolojik bulgular		0	+	++	+++	Toplam
Yağlanma		14	6	6	1	13
Nükleer glikojenozis		5	12	6	4	22
Mononükleer infiltrasyon		5	9	8	5	22
Polimorfonükleer infiltrasyon		24	3	-	-	3
Fibrozis	Perisellüler	20	5	1	1	7
	Perisinüsoidal	21	3	2	1	6
	Perisantral	25	2	-	-	2
	Periportal	22	2	1	2	5
	Bridging	24	1	-	2	3

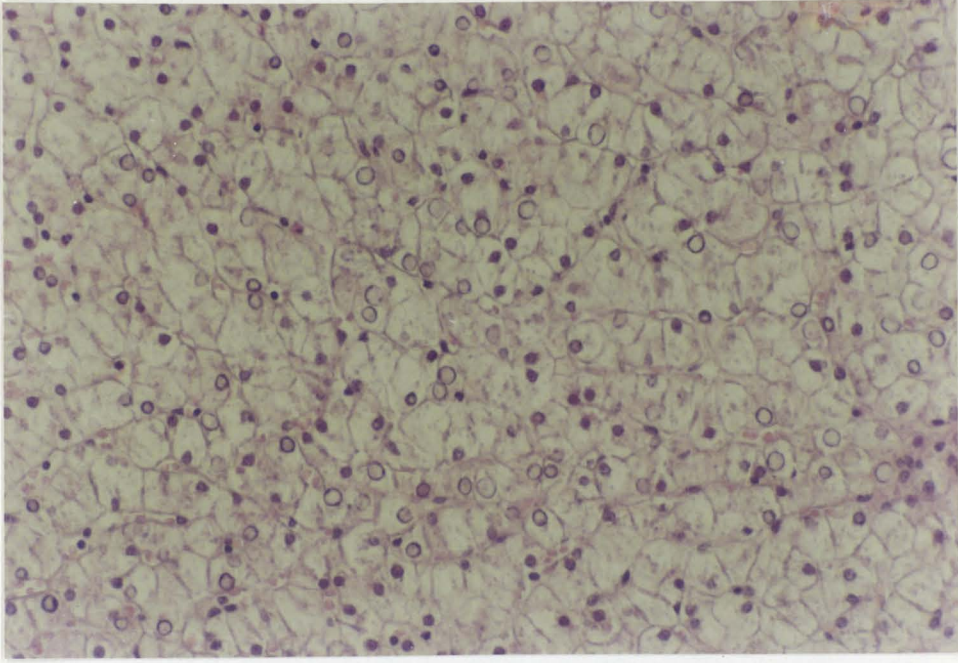
Tablo-II

Histopatolojik bulgu	Olgu sayısı
Balon dejenerasyon	10
Fokal nekroz	7
Steatohepatit	5
Presiroz	2
Siroz	1

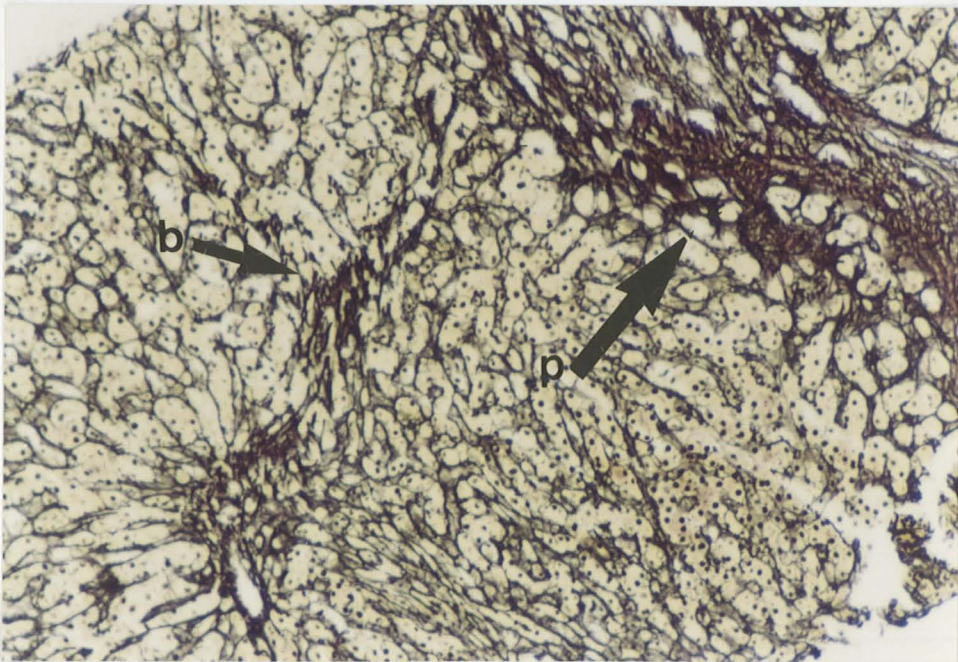
Değerlendirilen parametrelere ait histopatolojik bulgular Resim I, II, III, IV, V, VI'da gösterilmiştir.



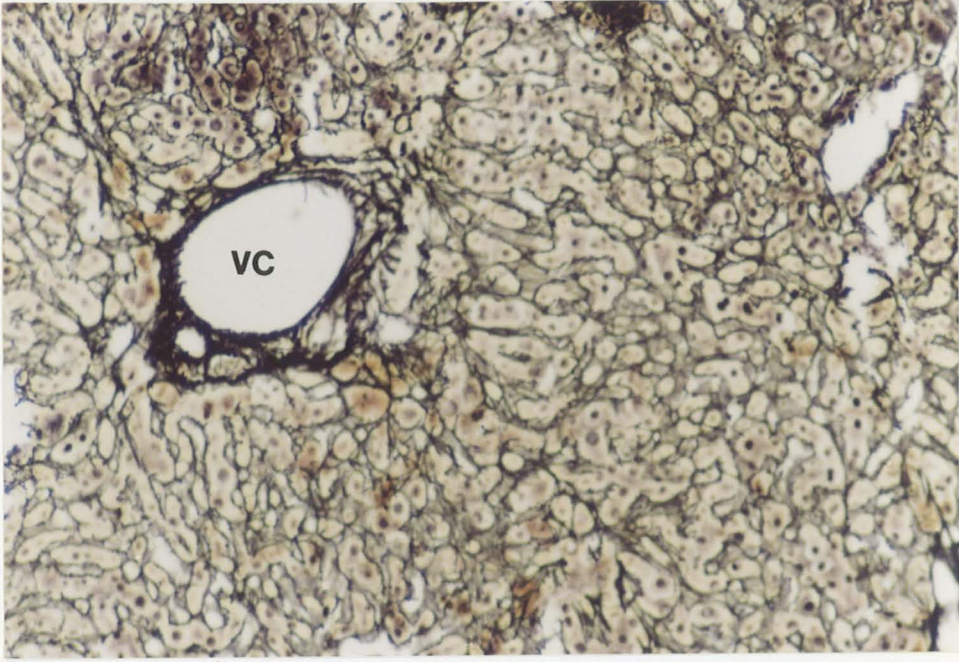
Resim-I Karaciğerde şiddetli derecede yağlı dejenerasyon görülmektedir. PAS x 32



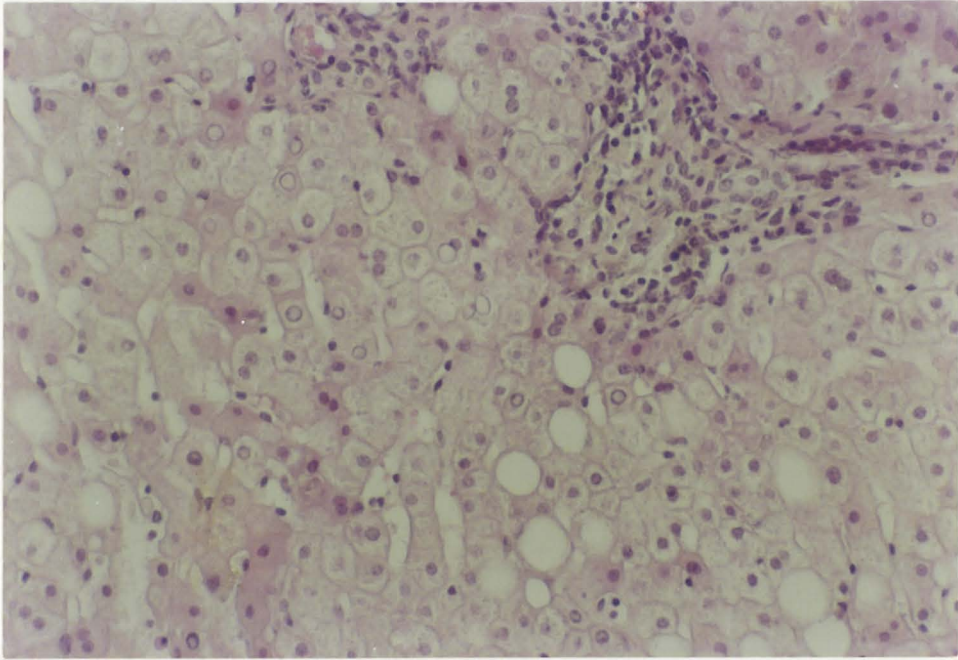
Resim-II Orta dereceden şiddetli dereceye kadar değişen nükleer glikojenozis görülmektedir.
Hematoksilen Eosin x 64



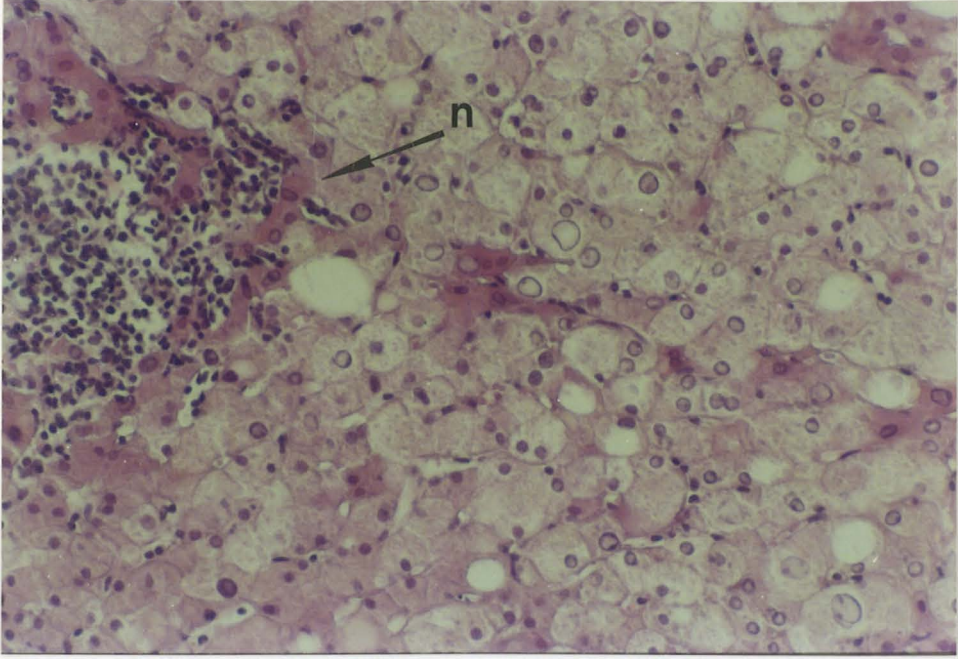
Resim-III Portal ve bridging fibrozis. Gümüşleme (Gridley retikülüm boyası) x 32
b-bridging fibrozis p-portal fibrozis



Resim-IV Perisantral fibrozis ve yaygın perisellüler fibrozis görülmektedir. Gümüşleme x 32
vc-vena santralis



Resim-V Steatohepatitis olgusunda portal alanda ve parankim içinde mononükleer ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu görülmektedir. H + E x 64



Resim-VI Steatohepatitis olgusunda parankim içinde mononükleer ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu içeren nekroz alanı görülmektedir.
H + E x 64 n-nekroz

Histopatolojik incelemede steatohepatit'e ait patolojik bulguları içeren 5 olgu vardı. Bunun dışındaki 3 olguda fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu bulunmasına karşın steatozis ve nükleer glikojenozis saptanmayan 3 olgu da steatohepatit veya diabetik hepatit olarak değerlendirilmedi. Bu olgulardan ikisi presiroz biri ise siroz olarak değerlendirildi. Bunun dışında sadece steatozisi olan 8 olgu (%29) bulundu.

Çalışmamızda diabetes mellitusta karaciğerdeki morfolojik değişiklikleri ve bunların klinik ve laboratuvar incelemeleriyle ilgisini araştırmak istedik. Bu amaçla saptanan tüm morfolojik bulguları tüm klinik ve laboratuvar bulgular ile karşılaştırdık.

Steatozisi değerlendirdiğimizde 27 hastanın 6'sında (%22) hafif 6'sında (%22) orta şiddetli ve 1'inde (%0.3) şiddetli steatozis bulundu. Yağlanma, olguların birinde

mikro vakuoler, diğ erlerinde iri vakuoler tipteydi. Aynı olguların 5'inde diğ er steatotepatit bulguları mevcuttu.

Steatozis ile diabetin başlangıcından beri geçen süre karşılaştırıldı. Tüm hastaların diabet süresi 10 yıl iken steatozisli hastalarda 11.3 yıl di. Görülen bir artma olmasına karşın bu fark istatiks el olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Steatozis ile obesite ilişkisi araştırıldı. Tüm hastaların %37'si obes iken steatozisli hastaların %46'sı obes bulundu. İstatiks el olarak obesite ile steatozis arasındaki ilişki önemli bulunmadı ($p>0.05$).

Steatozis ile diabetes mellitusun tipi karşılaştırıldı. Tüm hastaların %22'si tip I diabet iken steatozisli hastaların hiçbir i tip I diabetes mllituslu değildi. Bu fark istatiks el olarak önemli bulundu ($p<0.05$).

Steatozis ile diabetin regülasyon şekli (insülin,oral antidiabetik) karşılaştırıldı. Oral antidibetik alanlarda steatozisin daha fazla olduğu görüldü ($p<0.05$). Steatozisli hastaların %92'si oral antidiabetik kullanırken %0.7'si insülin kullanmakta idi.

Steatozis ile diabetin regüle olup olmaması karşılaştırıldı. Bunun için HbA_{1C} ile steatozisin ilişkisine bakıldı. %61'inde HbA_{1C} yüksek bulunurken steatozisi olmayanların %85'inde tüm hastaların %70'inde HbA_{1C} yüksek bulundu. İstatiks el olarak HbA_{1C} ile steatozis ilişkisi anlamsız bulundu ($p>0.05$).

Steatozis ile serum trigliserit düzeyleri karşılaştırıldı. Steatozisli hastaların %46'sında serum trigliseriti yüksek bulunurken steatozisi olmayanların %28'i tüm hastaların %37'sinde trigliserit yüksek düzeylerdeydi. Trigliserit steatozisli hastalarda daha yüksek bulunmuş olmasına karşın istatiks el önemi yoktu ($p>0.05$).

Serum total kolesterolu ile ilişkisine bakıldığında steatozisli hastaların %53'ünde, steatozisi olmayanların

%42'sinde, tüm olguların %48'inde total kolesterol yüksek bulundu. Steatozisle kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Steatozis ile DDL karşılaştırıldığında 3 olguda DDL yüksek bulundu bunlardan yalnızca birinde steatozis vardı.

Steatozis ile ÇDDL karşılaştırıldı. ÇDDL steatozisli olguların %61'inde yüksek iken steatozisi olmayanların %35'inde yüksek bulundu. Steatozisli olgularda ÇDDL daha yüksek bulunmasına karşın istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0.05$).

YDL tüm hastaların %29'unda düşük, %26'sında yüksek, %45'inde normaldi. Steatozis ile YDL düzeyleri arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

GGT tüm hastaların 4'ünde yüksek bulundu. Bunların ikisi steatozisli olgulardı. İstatistiksel önemi yoktu ($p>0.05$).

Steatozis ile ALT, Alkalen fosfataz, total protein, albumin, PT, aPTT, fibrinojen arasında istatistiksel ilişki bulundu ($p<0.05$).

Orta veya şiddetli derecede yağlanma, nükleer glikojenozis, mononükleer veya polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, fokal nekroz olan hastalar steatohepatit olarak değerlendirildi. Bu olguların bir kısmında perisellüler, perisinüsoidal, perisantral, bridging ve periportal fibrozis bulunmaktaydı. Bu özellikleri içeren 5 olguda diğer klinik ve biyokimyasal parametreler karşılaştırıldı. Hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel değerler önemli değildi.

Steatohepatit diabetin süresi ile karşılaştırıldı. Tüm hastalarda başlangıçtan beri geçen süre ortalama 10 yıl, steatohepatiti olanlarda bu süre ortalama 13.2 yıl olarak bulundu. Steatohepatitli hastalarda süre artmış olmasına karşın istatistiksel önemi saptanmamıştır.

Steatohepatit diabetin tipi ile karşılaştırıldı. Steatohepatitli olguların tümü tip II diabetliydi. Olgu

sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$).

Steatohepatitli olguların 4'ü oral antidiabetik alırken, biri insülin kullanmakta idi. İstatistiksel önemi yoktu.

5 steatohepatitli olgunun 3'ü obesdi. İstatistiksel önemi yoktu.

Steatohepatit ile HbA_{1C} karşılaştırıldı. 5 olgunun üçünde HbA_{1C} yüksek bulundu. Tüm diabetlilerle karşılaştırıldığında bu oran yüksek değildi. İstatistiksel olarak da ilişki saptanmadı.

Steatohepatitli olguların 2'sinde TG, 3'ünde kolesterol, 2'sinde ÇDDL yüksek bulundu. DDL ve YDL 5 olguda da normal bulundu. Bu sonuçlarla lipid fraksiyonlarının hiçbirinin steatohepatitle istatistiksel ilişkisi olmadığı görüldü.

Steatohepatitli olguların birinde AST, birinde ALT yüksekti. GGT, total protein, albumin, PT, aPTT, fibrinojen değerleri normal sınırdıydı. Tüm değerlerde istatistiksel önem saptanmadı.

Fibrozis toplam 13 hastada görülürken sırasıyla perisellüler (7 olgu) perisinüsoidal (6 olgu), periportal (5 olgu), bridging (3 olgu), perisantral (2 olgu) fibrozis saptandı. Fibrozis tipleri ile klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. 1 ilişki dışındaki tüm karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Anlamlı olan bulgu periportal fibrozis ile diabetin süresi arasındaki pozitif ilişki idi. Tüm hastalarda diabet süresi 10 yıl, periportal fibrozisi olanlarda ortalama diabet süresi 14 yıl olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0.05$).

2 hastada presiroz 1 hastada siroz bulguları vardı ve bu olgularda steatozis saptanmadı. Bu nedenle steatohepatit olarak değerlendirilmediler. Bu üç olgunun da hepati B yüzeyel antijenleri negatif idi. Birinde tüm hepatit B işaretleri negatif, birinde anti HB_e ve anti HB_c birinde ise

anti HB_s pozitif bulundu.

Biyokimyasal değerleri birbiriyle karşılaştırdığımızda HbA_{1c} ile TG ve DDL arasında pozitif ilşki bulundu (p<0.01).

TARTIŞMA

Kronik bir hiperglisemi durumu olarak tanımlanan diabetes mellitus bu kronik gidiş sırasında birçok komplikasyona neden olur. Diabetik retinopati, nefropati, nöropati bu komplikasyonlar arasında en önemlileridir. Bunların yanında diabetes mellituslu hastaların karaciğeri bir end-organ mediatörü olarak oldukça etkilenmesine karşın son yıllardaki çalışmalar dışında göz ardı edilmiştir.

Son 10 yıl içinde yapılan çalışmalar diabetes mellituslu olgularda daha önceki klasik bilgilere göre bilinen steatozis dışında bulguların olduğunu ve bu bulguların geniş bir spektrumu içerdiğini göstermiştir.

Bu araştırmada diabetes mellitusun karaciğerde ne gibi morfolojik değişiklikler yaptığı ve bu değişikliklerin karaciğer fonksiyonlarını ve biyokimyasal değerleri ne ölçüde değiştirdiği, ayrıca karaciğer bulgularının diabet tipi, süresi, regulasyonu, serum lipid fonksiyonları ile ilişkisi incelenmiştir.

Formalinle fikse edilip parafine yerleştirilen kesitlerde yağ tanecikleri yerinde boşluk görülmekte idi. Olguların sadece birinde mikrovakuoler diğerinde ise iri vakuoler yağlanma bulunmuştur.

Steatozis olguların %48'inde saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda %21 ile %78 arasında saptanmıştır (3,4). Steatozisli hastaların tümü tip II diabetliydi. Tip I ve tip II karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($P < 0.05$).

Wasastjerna ve arkadaşları steatozisi tip II diabette

%63, tip I diabetle %17 bulmuşlardır. Tip II diabetteki bu anlamlı fark bu hastaların obes olmasına bağlanmıştır (3,11). Obeslerde yapılan çalışmalar %91 yağlanma göstermesine karşın çalışmamızda yağlanma ile obesite arasındaki ilişki istatikselsel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0.05$). Steatozisli hastalarda obes olanlar steatozisi olmayanlardan fazla idi ancak istatikselsel değeri yoktu.

Tip II diabetes mellitusta steatozis oluşmasında obesite insüline yanıtızsızlık yarattığı için insülin etkisinin azalması ile steatoza neden olduğu bildirilmiştir(11). Bu nedenle obeslerde steatozisin fazla olması beklenen bir bulgu idi. Buna karşın tip II diabette kontrolün iyi olmadığı olgularda steatozis olduğu belirtilmesine(11) karşın çalışmamızda HbA_{1c} ile steatozis arasında ilişki olmaması yağlanmayı artıran başka faktörlerin de olabileceğini düşünmektedir. Falckhuk ve arkadaşları ile diabetin kontrolü ile steatozisin ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir(3).

Olası faktörlerden birisi diabetin süresiydi ancak araştırmamızda steatozisin diabet süresiyle de korelasyon göstermediği görülmüştür.

Wasastjerna ve arkadaşları insülin kullanan hastalarda steatozisin daha az olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda da insülin kullananlarda steatozisin anlamlı olarak oral antidiabetik alanlara göre az olduğu gösterilmiştir ($P<0.05$). Ancak insülin kullananlar ile tip I diabetikler aynı olgular olduğundan bu sonucun diabet tipiyle mi yoksa insülin-oral antidiabetik alınımıyla mı ilgili olduğu açık değildir.

TG ve Ç.D.D.L.'ler %37 hastada yüksek bulundu ve HbA_{1c} yüksekliği ile her ikisinde pozitif ilişki göstermekteydi ($P<0.01, P<0.05$).

Pfeifer ve arkadaşları tip II diabette TG yüksekliğinin LPL aktivitesinin azalmasına bağlı olduğunu ve HbA_{1c} 'nin

düzelmesi ile LPL ve TG'nin normale indiğini göstermişlerdir(17).

Sosenko ve arkadaşları da tip I diabette TG, kolestrol ve YDL hariç tüm lipoproteinlerin HbA_{1c} ile doğru orantılı olarak arttığını göstermişlerdir(13).

Diabetik hastalarda iyi regüle olmayanların yükselen serum lipoproteinleri (YDL hariç) aterosklerozda önemli rol oynamaktadır(12,13,17).

Wasastjerna ve arkadaşları 91 diabetik olguda yaptıkları çalışmada steatozis ile kolestrol düzeyinin ilişkili olmadığını gözlemişlerdir. Aynı çalışmada TG'i yüksek olan diabetiklerde steatozisin arttığını göstermişlerdir(5).

Çalışmamızda steatozisi olan hastaların TG ve Ç.D.D.L. düzeylerinin steatozisi olmayanlardan fazla olduğu saptanmıştır, ancak istatikselsel olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Steatozisi olduğu halde TG'i yüksek olmayan hastaların karaciğerde TG'in artmış olmasına karşın perifere verilmesindeki yavaşlama nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Silverman ve arkadaşları 100 olguda yaptıkları çalışmada steatozis ve steatohepatit ile AST, laktik dehidrogenaz, alkalen fosfataz ve total bilirübin arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bunlardan sadece AST ile çok zayıf bir ilişki saptamışlar ve bunu önemsiz olarak yorumlamışlardır(22).

Lee ise 49 steatohepatit^e olguda %82 AST, %73 ALT, %39 alkalen fosfataz yüksekliği %4 albümin düşüklüğü saptamıştır.

Çalışmamızda AST iki hastada ALT 1 hastada yüksek bulunmasına karşın ALT'nin serum düzeyi ile steatozis arasında doğru orantı saptanmıştır(P0.05). Ancak ALT değerlerinin genel olarak normal olması nedeniyle bu bulgunun klinikte önemli olmayacağı düşünülmüştür. Çalışmamızda bu sorunun nedeni histolojik incelemede hücre

nekrozunun sadece 5 olguda ve sınırlı düzeyde olmasıyla ilgili olabilir. Steatozisli olgularda nekrozun hiç olmaması bu parametrelerin normal çıkmasıyla uyum göstermektedir.

27 olgudan 5'inde steatohepatit saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda steatohepatitle ilgili olgu sayısı yüksek çalışma olmadığı için prevalans açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmada steatohepatitli olguların oluşmasıyla ilgili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler (diabet süresi, diabet tipi, HbA_{1c}, lipid fraksiyonları vb.) ile steatohepatit sonucu oluşabilecek biyokimyasal değişikliklerin (ALT,AST,Total protein, albümin,PT,aPTT vb) morfolojik bulgularla ilgisini araştırmayı amaçladık. Ancak olgu sayısının azlığı nedeniyle istatikselsel olarak anlamlı sonuç elde edemedik. Yine de araştırılan ilişkilere bakıldığında şunları gözledik:

5 steatohepatitli olguda fizik bulgu olarak yalnızca hepatomegali vardı. 2 olguda ALT ve AST değerleri normalin çok az üstündeydi (42 ü/ml, 46 ü/ml) (normal 40 ü/ml). Olgularda histopatolojik olarak hücre nekrozu hafif derecede olduğundan enzim yüksekliklerinin fazla olmaması beklenebilir. Diğer taraftan Lee 49 steatohepatitli olguda yaptığı çalışmada önemsiz AST yüksekliği dışında bulgu saptamamış ve morfolojik değişikliklerle labaratuvar değerleri arasında önemli istatikselsel ilişki olmadığını belirtmiştir(23).

Steatohepatitli olguların 5'i de tipII diabetli idi. Steatoziste olduğu gibi steatohepatitde de tip II diabet üstünlüğü dikkati çekmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da aynı sonuca varılmıştır. Tip I diabette steatohepatit diabetin kontrolünün yetersiz olduğu olgularda saptanmıştır(4).

Steatohepatitli olguların 4'ü sülfonilüre grubu oral antidiabetik ajan almaktaydı. Bu grup ilaçların kolestatik

ve/veya hepatosellüler sarılık yapmalarına karşın steatozis veya steatohepatit yaptıkları gözlenmemiştir. Bu nedenle oral antidiabetik alanlardaki steatohepatit fazlalığı bu grubun tip II diabet olmasından kaynaklanmaktadır.

Steatohepatitli hastalarda diabetin süresi tüm hastaların diabet süresinden daha uzun bulundu. Ancak istatikselsel önemi yoktu. Önceki çalışmalarda bu ilişki araştırılmadığı için karşılaştırma olanağı olmamıştır.

Steatoziste olduğu gibi steatohepatitli olgularda da diabetin değüle olup olmaması ile steatohepatit arasında bir ilişki bulunmamıştır. Silverman ve arkadaşları 100 olgulu çalışmalarında aynı sonuca varmışlardır(22). Ancak olguların hepsi tip II diabetes mellitusluydu. Tip I diabetlilerde steatozis ve steatohepatitis yalnızca regüle edilmeyenlerde saptandığından bulgularımız tip I diabetliler için geçerli olmayabilir.

Steatohepatitli olguların lipid fraksiyonlarıyla ilişkisi araştırıldığında istatikselsel önemli bulgu saptanmamıştır.

Histopatolojik incelemede fibrozis değerlendirildiğinde en sık perisellüler fibrozis saptandı. 7 olguda vardı. Ayrıca perisinüsoidal, periportal, bridging ve perisantral fibrozis bulundu. Yapılan bir çok çalışmada diabetik steatohepatitte bu bulgular gözlenmiştir(1,3,10,23). Tüm fibrozis tipleri klinik ve biyokimyasal bulgularla karşılaştırıldı. Bunların arasında diabet süresi ile periportal fibrozis arasında pozitif ilişki saptandı($P < 0.05$). Falchuk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bridging fibrozis ile diabet süresinin ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(3). Bu bulgular diabette karaciğer patolojisinin zamanla ilerleyip, ilerlemediği sorusunu akla getirmektedir.

Önceki çalışmalar bunu desteklemese de son yıllarda yapılan çalışmalar steatohepatitte fibrozisin artış

gösterdiğini ve siroza gittiğini belirtmektedir(1,3,10,23).

Lee ve arkadaşları 13 non-alkolik steatohepatitli hastayı 1.7 ile 6.1 yıl arasında seri biopsilerle izlemişlerdir. 5 hastanın fibrozisi ilerlemiş, 2 hastada siroz gelişmiştir. Falchuk ve arkadaşları ise 2 olguda 1 yıl arayla biopside fibrozisin ilerlediğini(3), Thaler ise 2 olguda mikronodüler siroz geliştiğini bildirmiştir(23). Bu konuda yapılan tüm çalışmalardan çıkan ortak sonuç steatohepatitin yavaş ilerleyen bir durum olduğu, az bir bölümünde fibrozisin arttığı ve siroz geliştiğidir. Diabetik steatohepatit alkolik hepatitden farklı olarak daha az hücre hasarına yol açar. İlerleyici fibrozis ve siroz gelişmesi için agrave edici etkenler gerekir. Az miktarda alkol alımı, diyetteki protein yetmezliği, açlık, jejunoileal by-pass gibi faktörler eklenirse steatohepatit daha ileri tablolara dönüşebilir(23). Bu konudaki bilgilerimizi kesinleştirmek için uzun dönem takipli karaciger biopsi çalışmaları yapılmalıdır.

Diabetik hastalarda siroz insidansının normal popülasyona göre 4 kat arttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bu olguların %40'ında diabetin sirozdan önce başladığı saptanmıştır(11). Bu sıklığın nedeni diabetiklerde hepatit B insidansının artmasına bağlayan yazarlar vardır. Viyana halkında yapılan çalışmada Hepatit B insidansının diabetlilerde normallere göre 2-4 kat arttığı gözlenmiştir(11). Beyrutta yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile diabetikler arasında Hepatit B yüzeyel antijeni pozitifliğinde fark saptanmamıştır(%3)(24). Çalışmamızda 27 olgudan yalnızca birinde hepatit B yüzeyel antijen pozitifliği vardır. Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesinde donörlerden yapılan çalışmada hepatit B yüzeyel antijen pozitifliği %5.3 olarak bulunmuştur(25). Tüm bu sonuçlara bakıldığında diabetiklerde siroz insidansının artmasını hepatit B enfeksiyonuna bağlamak güçtür. Ancak bu konuya

daha açıklık getirmek için hepatit C'nin de ekarte edilmesi gerekmektedir.

Olguların birinde siroz, ikisinde presiroz bulguları saptanmıştır. Üç olgunun da karaciğerinde belirgin yağlanma olmaması siroz nedeninin ilerlemiş bir steatohepatite bağlanmasını engellemiştir. Her üç olguda hepatit B yüzeyel antiijeni negatif, iki olguda anti HBs, bir olguda ise anti HBc pozitif bulundu. Bu sonuçlar karaciğer patolojilerinin hepatit B ye bağlanmasını şüpheyeye sokmuştur ancak hastalarda hepatit C ekarte edilememiştir.

Diabetik karaciğerlerde yapılan biopsilerde hücre infiltrasyonu açısından çelişkili sonuçlar vardır. Nagore ve Schever 9 steatohepatitli hastanın 4'ünde mononükleer, 5'inde polimorfonükleer hücre infiltrasyonu(1) bulunurken, Falchuck ve arkadaşları hiç polimorfonükleer hücre bulunmadığını ve bunun alkolik hepatitten ayırmak için kullanılabileceğini belirtmişlerdir(3). Lee ise 49 diabetli olgunun hepsinde polimorf 4'ünde mononükleer hücre infiltrasyonu saptamıştır. Çalışmanızda ise 27 olgunun 22'sinde mononükleer hücre infiltrasyonu saptanırken yalnızca 3 olguda minimal (+) polimorfonükleer hücre infiltrasyonu bulunmuştur.

SONUÇLAR

1. 27 diabetes mellituslu olgunun 13'ünde (%48), steatozis saptanmıştır.
2. 5 olguda steatohepatit, 1 olguda siroz geliştiği görülmüştür.
3. 13 olguda çeşitli fibrozis tipleri saptanmıştır (perisellüler, perisinüsoidal, perisantral, periportal, bridging). En sık (7. olgu) perisellüler fibrozis bulunmuştur.
4. Steatozis tip II diabetes mellitusta daha sık olarak saptanmıştır. ($p<0.05$)
5. Steatozis oral antidiabetik alanlarda insülin alanlara oranla daha sık bulunmuştur. ($p<0.05$)
6. Steatozis ile AST arasında pozitif ilişki görülmüştür. ($p<0.05$)
7. Periportal fibrozis süresi uzun olgularda daha sık bulunmuştur. ($p<0.05$)
Ayrıca biyokimyasal bulgular aralarında karşılaştırıldığında:
8. HbA_{1C} ile TG arasında pozitif ilişki gözlenmiştir ($p<0.05$)
9. HbA_{1C} ile ÇDDL arasında pozitif ilişki bulunmuştur. ($p<0.05$)
10. Olguların birinde Hb_sAg pozitif bulunmuştur.

ÖZET

Bu çalışmada diabetes mellitus olan hastalarda karaciğer histopatolojik bulguları ve bu bulgularla klinik ve biyokimyasal değişkenler arası ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamına alınan 27 olgunun 6'sı tip I, 21'i tip II diabetes mellitusluydu. Hastaların 13'ünde steatozis, 5'inde steatohepatit geliştiği görülmüştür. 13 olguda çeşitli fibrozis tipleri bulunmuş, steatozis tip II diabette ve oral antidiabetik alanlarda daha sık olarak saptanmıştır. Steatozis ile AST arasında pozitif ilişki olduğu görülmüştür. Periportal fibrozis uzun süreli diabetik olgularda daha sık bulunmuştur. Olguların yalnızca birinde Hb_sAg pozitif bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Norma Nagore, Peter J. Schever: The Pathology of Diabetic Hepatitis, *Journal of Pathology*, 156: 155-160, (1988).
- 2- Emmet B. Keeffe, et al.: Steatosis and Cirrhosis In An Obese Diabetic, *Digestive Diseases and Sciences*, 32; 4: 441-445, (1987).
- 3- Falchuk KR, Fiske SC, Haggit RC, Federman M, Trey C, Pericentral hepatic fibrosis and intracellular hyalin in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 78: 535-541, (1980).
- 4- Lenerts J., Verresen L., Steenbergen WV., Fevery J: Fatty liver hepatitis and Type 5 Hyperlipoproteinemia in Juvenil Diabetes Mellitus, 12; 1: 93-7, (1990).
- 5- Wasastgerna C., Ressel P., Karjalainen J., Ekelund P.: Fatty liver in Diabetes, *Acta. med. scand* 191: 225-228, (1972).
- 6- Batman P.A, Schewer P.J,: Diabetic Hepatitis Preceding the Onset of Glucose Intolerance, *Histopatology* 9: 237-243, (1983).
- 7- Schaffer F., Thaler H,: Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Progress in Liver Diseases*, Vol. VIII 283-298, (1986).
- 8- Itoh S, Youngel T, Kawagoe K, Comparision between non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am.J. Gastroenterol*, 82:650-654, (1987).
- 9- Itoh S, Matsuas., Ichinoe A, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis with Mallory's, hyalin, with ultrastructural study of one case. *Dig Dis Sci* 27:341-346, (1982).

- 10- Kern WH., Heger AH, Payne JH, et al, Fatty metamorphosis of the liver in morbid obesity. Arch pathol, 96: 342-326, (1973).
- 11- Stone BG, Van Thiel DH. Diabetes mellitus and the liver, Semin Liver Dis, 5: 8-28, (1985).
- 12- Geoffrey F. Gibbons, Hyperlipidemia of diabetes, Clinical Science, 71: 477-486, (1986).
- 13- Sosenko, J.M., Breslow, J.L., Miettinen, O.S. and Gobbary, K.H. Hyperglycaemia and plasma lipid levels, A prospective study of young insulin-dependent diabetic patients, New England Journal of Medicine, 302: 650-654, (1980).
- 14- Barret-Connor E., Grundy S.M., Holdbrook M.J., Plasma Lipid and Diabetes Mellitus in an Adult Community, Am J Epidemiol, 115: 657-663, (1982).
- 15- Greenfield M., Kolterman O., Olefsky. J., and Reaven G.M., Mechanism of Hypertriglyceridaemia in Diabetic Patients with Fasting Hyperglycaemia, Diabetologia, 18: 441-446, (1980).
- 16- Kenneth R. Feingold, Importance of Small Intestine in Diabetic Hypercholesterolemia, Diabetes, 38: 141-145, (1989).
- 17- Pfeifer, M.A., Brunzell JD., Best J.D., Judzewitsch RG., Halter JB., Porte Djr, The response of plasma triglyceride, cholesterol and lipoprotein lipase to treatment in non-insulin-dependent diabetic subject without familial hypertriglyceridemia, Diabetes 32: 525-531, (1983).
- 18- Kasim SE., Tseng K., Jen C, and Khilnani S., Sagnificance of Hepatic Triglyceride Lipase Activity in the Regulation of serum High Density Lipopoteins in Type II Diabetes Mellitus, J Clin Endocrinol Metab., 65: 183-187, (1987).
- 19- Groop L.C., Bonadonna RC., Delprato S., Ratheiser K., Zyak K., Ferrannini E., DeFronzo RA., Glucose and Free Fatty

Acid Metabolism in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus, J Clin invest, 84: 205-213, (1989).

20- Luoma P.V., Savolainen M.J., Sotaniemi E.A., Arranto A.J., Polkonenro., Plasma HDL Cholesterol and Blood Glucose in Non, insulin-dependent Diabetis Related to liver Lipids and Microsomal Enzyme Activity, Acta Med Scand, 217: 473-479, (1985).

21- Pietri A., Dunn FL., Raskin P., The Effect of Improved Diabetic Control on Plasma Lipid and Lipoprotein Levels, Diabetes, 29: 1001-1005, (1980).

22- Silverman JF., O'Brien KF., Long J., Laggt N., R.N., Khanzanie P., Pories W.J., Norris H.T., Caro J.F., Liver Pathology in Morbidly Obese Patients with and without Diabetes, The American Journal of Gastroenterology, 85: 1349- 1355, (1990).

23- Lee R.G., Nonalcoholic steatohepatitis; A study of 49 patients, Hum pathol, 20: 594-598, (1989).

24- Khuri KG., SHAMMA'A M.H., Aboruizk N., Hepatits B Virus Markers in Diabetes Mellitus, Diabetes Care 8: 250-253, (1985).

25- Gezer S., Akgün N, Gülbaş Z., Akın E., Işıklı A.: Kan Bağışları ve Hastane çalışanlarında HB_s Ag Sıklığı, Anadolu Tıp Dergisi 10; 2: 41-44, (1988).