

Diabetes Mellituslu Hastalarda Karaciğer Hastalığı

LIVER DISEASE IN PATENTS WITH DIABETES MELLITUS

Galip ERSÖZ*, Gökhan ÖZGEN**, Ahmet AYDIN***, Selda ERENŞOY****, Ahmet MUSOĞLU*****

* Uz.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
** Uz.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD,
*** Doç.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
**** Doç.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD.
***** Prof.Dr.,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, İZMİR

Özet

Bu çalışmada diabetes mellitus (DM) 'la hastalarda karaciğer fonksiyon test/erindeki (KCFT) bozukluğun sıklığını ve bunun nedenlerini araştırmak amacıyla aradık 82 erişkin tip DM'lu hasta incelendi. Tüm hastalarda ultrasonografik (USG) incelemeye ek olarak viral hepatii göstergeleri ve KCFT ile serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri araştırıldı. Kırkbeş vakada (%54.8) hepatomegali saptandı. Yirnidört ("4,29.3) vakada alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve alkalen fosfataz (AF) değerlerinden biri veya bir kaç yüksek bulundu. Bu vakaların 14'ünde (%58.3) karaciğer yağlanması, 2 sinde kronik viral hepatii ('ı4,8.3), bir vakada ("4,4.2) siroz saptanırken, kalan 7 vakada ("4,29.1) enzim anormalliğini açıklayacak bir patoloji bulunamadı. Bir vakada (%1.2) HBsAg, 2 vakada (%2.4) anti HCV yedi vakada (%8.5) anti HEV pozitif bulundu. Kırkdört (%53.6) vakada HBV göstergelerinden herhangi biri pozitif idi. USG' de toplam olarak 36 ("4,43.9) vakada karaciğer yağlanması saptandı.

Sonuç olarak, erişkin tip diyabetlilerde KCFT anormalliklerine sık rastlanmaktadır. Enzim test/erindeki anormalliğin en sık nedeni karaciğer yağlanmasıdır. Ancak kronik hepatii ve siroz gibi daha ciddi durumlar da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle KCFT bozuk bulunan DM'lu hastalarda karaciğer yağlanması dışındaki diğer nedenlerin, özellikle viral göstergelerin araştırılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus. Karaciğer hastalığı

T Klin Gastroenterohepatoloji 1998, 9:22-27

Diabetes mellitus (DM)'lu hastalarda karaciğer hastalığının göstergesi kabul edilen serum transaminaz yüksekliğine sık rastlanmaktadır ve genellikle de bu anormallik daha ileri bir

Yazışma Adresi: Dr.Galip ERSÖZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD
35100 Bornova, İZMİR

Summary

To determine the frequency and causes of abnormal liver functional tests (LFT) in patients with diabetes mellitus (DM) we evaluated 82 adult type DM cases. All patients were followed up by ultrasound (US) as well as additional viral hepatitis markers, LFT and serum cholesterol and triglyceride levels. Hepatomegaly was detected in 45 (54.8%) of the cases. In 24 (30%) patients, at least one of the following tests; aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (AF) and gamma glutamyl transpeptidase (GGT) have been found to be elevated. Among those 24 patients, 14 (58.3%) cases had fatty liver, 2 (8.3%) had chronic viral hepatitis, 1 (4.2 %) had cirrhosis. No pathology had been found to explain the enzyme abnormality in the remaining 7 (29.1 %) patients. In one (1.2%) case HBsAg, in 2 (2.4%) cases anti HCV and in 7 (8.5%) cases anti HEV had been found to be positive. At least one of the HBV markers was positive in 44 (53.6%) cases. Fatty liver had been seen by US in 36 (43.9%) cases

In conclusion, LFT abnormalities are frequent among adult type DM patients. The most common reason of the enzyme abnormalities has been found to be fatty liver. But more serious conditions such as chronic hepatitis and cirrhosis could also be seen. Therefore, apart from the fatty liver, other reasons, especially viral markers should be investigated in DM patients with abnormal LFT.

Key Words: Liver disease, Diabetes mellitus

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:22-27

araştırmaya gerek görülmeden karaciğer yağlanmasına atfedilmektedir. Bu hastaların karaciğerinin histopatolojik incelenmesinde; intranükleer ve sitoplazmik glikojen depolanması, yağlı karaciğer, nonalkolik steatohepatit, artmış demir depolanması, portal traktüs ve safra yolları anormallikleri ve sirozla karşılaşılabileceği bildirilmiştir (1). Bu anormalliklerin oluşmasında yalnızca DM'un mu sommlu olduğu, yoksa bu hastaların sıklıkla var

olan obezitenin ya da karaciğer hastalığına neden olan diğer faktörlerin rolünün olup olmadığını anlamak kolay olmamaktadır. Ayrıca bir çok hastada kronik karaciğer hastalığına sekonder olarak da glikoz intoleransı gelişmektedir (1-3).

Bu çalışmada, tip II diyabetli hastalarda karaciğer fonksiyon testlerindeki (KCFT) bozukluğun sıklığını belirlemeyi ve bunun nedenlerini araştırmayı amaçladık.

Materyel ve Metod

Ekim 1995 ile Haziran 1996 arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Diyabet polikliniğine başvurmuş olan ardışık 82 tip II DMTu hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastalardan 65' i oral antidiyabetik, 17'si insülin kullanmaktaydı. Alkol kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tip II diyabet tanısı National Diabetes Data Group klasifikasyonuna dayandırılmıştır (4). Obezitenin belirlenmesi için vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmıştır [(VKİ= ağırlık (kg)/boy² (m²)]. VKİ 20-24.9 arası değerler normal, 25-29.9 arası değerler hafif obez (grade I), 30-39.9 arası değerler orta derecede obez (grade II), 40 ve üzerindeki değerler ağır obez (grade III) olarak değerlendirilmiştir.

Hastalara fizik muayene yapıldıktan sonra, karın ultrasonografisi (3.5 ve 5 MHz'lik transduscrli Shimadzu ultrasonografi cihazı ile), hepatit B göstergeleri (HBsAg, HBeAg, total anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBe, anti-HBs), HBsAg pozitif olanlarda anti delta IgG, anti HCV, anti HEV, kan şekeri, alanin ammotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamma glulamil transpeptidaz (GGT), alkalin fosfataz (AF), albümin, globülin, bilirubin düzeyleri, total kolesterol ve trigliscrid tetkikleri yapılmıştır. HBsAg, HBeAg, total anfi-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBc, anti-HBs, anti-delta IgG, anti FIEV ve anti-HCV (2nci kuşak) mikroenzim immünassay yöntemiyle (Abbott, USA axsym kiti ile) çalışılmıştır. Konvansiyonel karaciğer fonksiyon testleri autoanalyzer ile tayin edilmiştir

Transaminazları yüksek olup, HBsAg ve anti HCV negatif bulunan hastalarda ayrıca doku antikorları (anti nükleer antikor, anti mitokondriyal antikor ve anti-düz adale antikor)- indirek immün

floresan yöntemle), serum ferritin, seruloplazmin, bakır ve idrar bakır düzeyleri tayin edilmiştir.

USG'de karaciğerin ekojenitesi böbrek korteksi, diyafragma ve portal ven dallarının eko yapısı ile kıyaslanarak, homojen eko artışı saptanması durumunda, karaciğer yağlanması olarak değerlendirilmiştir.

ALT ve AST'si yüksek, anti HCV ve HBsAg' si pozitif olan hastalardan karaciğer biyopsisini kabul eden, pıhtılaşma bozukluğu olmayan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmıştır.

Sonuçlar

Toplam 82 hasta çalışmaya alındı. Hastaların genel özellikleri ve tespit edilen patolojik bulgular Tablo 1'de gösterilmektedir.

Fizik muayenede 45 vakada (%54.8) kot kavsi- ni 2 cm ile 7 cm arasında arasında değişen uzunlukta aşan hepatomegali saptandı. Tüm vakalarda hepatomegali USG ile de doğrulandı. Hepatomegalisi olan vakaların 11 (%24.4)'inde ALT ve/veya AST, 7 (%15.5)'sinde GGT, 8 (%17.7) vakada AF yüksek bulundu. Yirmiiki (%49) vakada hepatomegali ile birlikte karaciğer yağlanması bulguları vardı.

VKİ'ye göre 32 (%39) hasta obez olarak kabul edildi. Bunlardan 16' sı hafif, 10'u orta derecede obes ve 6'sı ise ağır derecede obez idi. Obez hastaların 16'sında (%50) hepatomegali, 25'inde (%71.4) karaciğer yağlanması mevcuttu.

Oniki (%14.6) vakada ALT ve/veya AST yüksekliği saptandı. Bu vakaların 5'inde (%6) sadece

Tablo 1. DMTu hastaların genel özellikleri

	Vaka sayısı	%
Yaş ortalaması	55.18±12.82	
Cins K/E	50/32	
DM süresi ort.	7.41±8.1 yıl	
Hepatomegali	45	54.8
ALT ve/veya AST yüksekliği	12	14.6
GGT yüksekliği	13	15.8
AF yüksekliği	14	17
Hipoalbüminemi (<3.5g/dl)		2.4
Hiperbilirubinemi (>1mg/dl)	2	2.4
Total kolesterol yüksekliği	45	54.8
Trigliserid yüksekliği	38	46.3
Karaciğer yağlanması	36	43.9
Kolesistektomi ve kolelitiazis	18	21.9

ALT (normal değeri: 5-40 U/L), Tinde (%1.2) sadece AST (normal değeri: 5-35 U/L) 6'sında (%7.3) ise her iki enzim birlikte yüksek bulundu. Onüç (%15.8) vakada GGT (normal değeri: 7-50 U/L) yüksekliği belirlendi. Bu vakaların 4'ünde transaminaz yüksekliği de mevcuttu. Çalışılan 82 diyabetik hastanın 14'iinde (%17.1) AF (normal değeri: 98-290 U/L) yüksek bulundu. Bunların 8'inde GGT, 3'ünde transaminaz düzeyleri de yüksek idi. Genel olarak değerlendirildiğinde. 24 (%29.3) vakada ALT, AST, GGT ve AF enzimlerinden en az birinin yüksek olduğu görüldü. Bu vakaların 14'iinde (%58.3) karaciğer yağlanması, 2'sinde (%8.3) kronik viral hepatit, birinde (%4.2) siroz tanısı kondu. Kalan 7 (%29.1) vakada enzim yüksekliğini açıklayacak patolojik bulgu saptanmadı.

İki (%2.4) vakada serum albümin düzeyi 3.5 g/dl'nin altında belirlendi. Bunlardan birinde siroz (S.albümin 2.9 g/dl), diğerinde kronik C hepatit (S.albümin 3.2 g/dl) tanısı kondu.

Total bilirubin yüksekliği (normal değeri: 0.1-1mg/dl) 2 (%2.4) vakada saptandı. Her 2 vakada birlikte transaminazlar da yükselmişti. Bu hastaların birinde karaciğer sirozu, diğerinde ise kronik hepatit C mevcuttu.

Kırkbeş (%54.9) vakada serum total kolesterol düzeyi yüksek (normal değeri: 100-200 mg/dl) bulundu. Bu vakalardan ancak 8'inde (%17.8) 300 mg/dl'yi aşmaktaydı. Otuzsıkiz (%46.3) vakada trigliseridler yüksek olarak saptandı (normal değeri: 30-150mg /dl). Yirmisekiz (%34.1) vakada hem kolesterol, hem de trigliserid düzeyleri yüksek bulundu. Kolesterol yüksekliği olan vakaların 26'sında (%57.7), trigliserid yüksekliği bulunan vakaların ise 29'unda (%76.3) USG'de karaciğer yağlanması saptanırken, kolesterol ve/veya trigliserid yüksekliği olan 54 vakanın 28'inde (%51.9) karaciğer yağlanması vardı.

Hastaların viral hepatit göstergelerinin pozitiflik oranları Tablo 2'de. USG bulguları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Karaciğer yağlanması saptanan 36 vakadan 20'si kadın, 16'sı erkek olup, bu hastaların 18'ini (%50) obez hastalar oluşturmuştur. Bunların 22'sinde (% 61.1) hepatomegali, 20'sinde (%55.6) AST, ALT, AF veya GGT testlerinden biri veya

Tablo 2. DM'lu hastalarda viral hepatit göstergeler

	Vaka Sayısı	%
HBsAg, anti HBc (+)	1	12
Anti HBc, anti HBe, anti HBs (+)	7	s. 5
Anti HBc, anti HBc (+)	5	6.1
Anti HBc, anti HBs (!)	16	19.s
Anti HBs (+) (aşılanmamış)	9	1(19
Anti HBc (+)	4	4.9
Anti HBc, anti HBs (+)	1	12
Anti HBc, Anti HBc, anti HBs, anti Delta(-)	1	1 2
HBV ile karşılaşan vaka sayısı	44	53.6
Anti HCV (+)	2	2.4
Anti HEV (+)	7	8.5

Tablo 3. Ultrasonografik bulgular

	Vaka sayısı (%)	K / E
Karaciğer yağlanması	36 (% 43.9)	20 / 16
Heterojen ekojenite	2 (%2.5)	1 / 1
Kolclitiazis	9 (% 10.9)	5 / 4
Kolcsistektomi	9 (% 10.9)	8 / 1
Safra çamuru	1 (% 1.2)	0 / 1

birkaçı, 8'inde (%22.2) ise yalnızca transaminaz değerleri yüksek bulundu. Onaltı vakada (%44.4) karaciğer yağlanması olmasına rağmen KCFT'de bozukluk saptanmadı. Yirmisekiz karaciğer yağlanması vakasında (%77.7) serum kolesterol ve /veya trigliserid düzeyleri yüksek bulundu.

Transaminazları yüksek olan 12 vakadan 8'ine karaciğer biyopsisi yapılabildi. Protrombin zamanı uzun olduğu için biyopsi yapılmayan bir vakada HCV ye bağlı karaciğer sirozunun klinik ve laboratuvar bulguları vardı. Transaminazı yüksek diğer 3 vaka biyopsiyi kabul etmedi. Karaciğer biyopsisi yapılan anti HCV pozitif bir vakada ve HBsAg pozitif bir hastada kronik hepatit bulguları saptandı. HBsAg ve anti HCV negatif olup transaminazları yüksek bulunan 9 vakada doku antikorları negatif, serum bakır ve ferritin düzeyleri normal bulundu. Bu vakaların 8'inde USG incelemesi ile saptanan karaciğer yağlanması dışında transaminaz yüksekliğini açıklayacak bir bulgu saptanmadı. Bunlardan biyopsi yapılan toplam 5 vakanın 2'sinde steatohepatit, 3'ünde karaciğer yağlanması hispatolojik bulguları rapor edildi (Tablo 4).

Tablo 4. ALT ve /veya AST yüksekliği olan vakalar

	Vaka sayısı	Histopatolojik tanı
Anti FICV (+)	2	-Karaciğer sirozu (Klinik olarak) -Kronik hepatit
HBsAg (+)	1	-Kronik hepatit
Karaciğer yağlanması	5	-2 vaka steatohepatit -3 vaka karaciğer yağlanması -3 vaka (Biyopsi yapılamadı)
Belirli bir neden bulunamayan	1	-Biyopsi yapılamadı.

Tartışma

DM ile ilgili karaciğer bulgu ve belirtileri; 1) hepatomegali ile birlikte ya da hepatomegali olmaksızın karaciğer testlerinde hafif anormallik, 2) hepatomegali, sağ hipokondrium ağrısı, anormal KCFT, 3) karaciğer testlerinde bozukluk ya da bozukluk olmaksızın görüntüleme incelemeleri sırasında, 4) portal hipertansiyon bulguları ile birlikte hepatomegali, 5) siroz, 6) otopsi ya da laparotomide, 7) sarılık, kolanjit, AF yüksekliği tablosuyla olabilmektedir (1).

Hepatomegali, özellikle kan şekeri iyi regüle edilemeyen diyabetik hastalarda daha sık olarak saptanmakta olup, çoğu kez karaciğer yağlanması ile birlikte. Ancak diyabetik hastalarda saptanan hepatomegalinin tek nedeni karaciğer yağlanması değildir (5). Nitekim hastalarımızın %54.8'inde hepatomegali saptanmış olup bunların sadece %49'unda karaciğer yağlanması, %2.2'sinde (1 vaka) kronik C hepatiti tanısı konmuştur. Transaminaz düzeyleri yüksek olan hemen hemen tamamında (%92) hepatomegalinin de var olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, hepatomegalinin karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluğun bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.

Klasik bir kitapta diyabetik hastalarda ALT, AST, AF ve GGT' testlerinden biri veya birkaçının yüksekliği %80 oranında bildirilmiş ve diyabetiklerde non viral nedenli transaminaz yüksekliğinin en önemli nedeninin karaciğer yağlanması olduğu belirtilmiştir (6). Bizim vakalarımızın ise 24'ünde (% 29.3) KCFT'den en az biri yüksek bulunmuş olup, bunların % 58.4'ünde karaciğer yağlanması saptanmıştır

Vakaların %15.8'sinde GGT yüksekliği saptanmıştır. GGT' nin yüksek değerleri karaciğer, biliyer sistem ve pankreas hastalıklarında sıklıkla

bulunmaktadır (7). Serum GGT düzeylerinin diyabetiklerde daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar varsa da (8), Collcrado ve ark. yaptığı çalışmada GGT düzeyleri bakımından kontrol grubu ile diyabetikler arasında fark bulunmamış olup diyabetiklerin %17.5 'inde, kontrol grubunun % 23'ünde GGT yüksekliği saptanmıştır (9).

Karaciğer yağlanması tip I diyabetiklerde nadir olmasına rağmen, tip II diyabetiklerde sık rastlanan bir bulgudur. Karaciğer yağlanmasının tanı ve takibinde USG pratik ve değerli bir yöntemdir (10). Diyabetin aşikar ya da gizli olmasının görülme sıklığına etkisi yoktur. Nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen tip II diyabetiklerde karaciğerdeki yağ mfiltrasyonundan diyabetin bizzat kendisinin değil de esas olarak obezitenin sorumlu olduğu düşünülmektedir (5). Ayrıca karaciğer yağlanmasının obezite ve glikoz intoleransının derecesi ile korelasyon gösterdiği iddia edilmiştir. Diyabetik hastaların yaklaşık yarısında karaciğer yağlanması olduğu bildirilmiştir (1,5). Bizim vakalarımızda saptadığımız %43.9 oranındaki karaciğer yağlanması varlığı genel olarak literatür verileri ile uyumludur. Diyabetik hastalarda obezite ve hipertrigliseridemi gibi diğer karaciğer yağlanması yapan nedenlerin sıklıkla birarada bulunması nedeniyle, diyabetin buradaki gerçek rolünü belirlemek zordur. Vaka gruplarında obezite ya da hipertrigliseridemi gibi karaciğer yağlanması yapan diğer nedenlerin farklı oranlarda olabileceği bilinmelidir. Bu çalışmada karaciğer yağlanması saptanan 36 vakanın %50'sinde obezite, %77.7'sinde kolesterol ve /veya trigliserid yüksek bulunmuştur. Karaciğer yağlanmasının kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (5). Kadın erkek farklılığı bizim vakalarımızda çok belirgin değildir (%57'si kadın). Bu durum vaka sayısının çok fazla olmamasına bağlı olabilir.

DM'li hastalarda HCV enfeksiyonuna sık rastlandığı bilinmektedir. Hastalarımızın 2'sinde (%2.4) anti HCV (+) bulunmuştur. Gray ve ark 100 Avrupa Tip II diyabetinde anti HCV pozitifliğini %6 bulmuşlardır (1). Türkiye' de donör ve sağlıklı kişilerde yapılan taramalarda anti HCV pozitifliği %0.3-1.8, kliniğimizde yapılan bir çalışmada normal populasyonda %0.5 bulunmuşken (13,14), Özenirler ve ark., 50 tip II DM'li vakada anti HCV pozitifliğini %2 olarak saptamışlardır (15). Anti HCV pozitifliğinin daha da yüksek oranda bildirildiği çalışmalar da vardır. Örneğin Afrikalı diyabetiklerde %16 olarak bildirilmiştir (12). Görüldüğü gibi DM'li hastalarda HCV enfeksiyonu diyabetik olmayanlardan daha sıktır. Bizim vakalarımızda bu oranın düşük olması vaka sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Ayrıca kronik C hepatitli hastalarda, sirozda gözlenen bozulmuş glikoz toleransı ile ilişkili olmaksızın, DM insidansının arttığı ifade edilmektedir (15).

Bu çalışmada DM'li hastaların % 53.6'sının HBV ile karşılaştığı belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada bu oran 419 sağlıklı kan donöründe %28.9 olarak bulunmuştur (16). HBV seropozitivite oranı Türkiye'nin de dahil olduğu orta derecedeki endemik bölgelerinde % 20-60 arasında bildirilmiştir (17). Görüldüğü gibi DM'li vakalarda HBV seropozitifliği daha yüksektir. Gerek anti HCV, gerekse HBV seropozitifliğinin tip II diyabetiklerde yüksek olması hasta grubunun daha yaşlı olması, bu hastaların sağlık kuruluşlarına daha sık gitmeleri, özellikle daha önceki yıllarda sık olarak tekrar kullanılabilir iğne ve enjektörleri kullanmaları ile ilgili olabilir. DM'li hastalarda atipik serolojik B hepatit göstergeleriyle de sık karşılaşmıştır. Hastaların %6.1'inde anti HBe ile anti HBe birlikte (+) iken, %4.9'unda yalnız anti HBe, %10.9'unda aşılı olmamalarına rağmen yalnız anti HBs (+) bulunmuştur. Bu konunun araştırılmaya değer olduğunu düşünmekteyiz.

Ülkemizde HEV seroprevalansının araştırıldığı geniş kapsamlı bir çalışmada, Badur ve ark (19) 1350 vakanın 80'inde (%5.9) anti HEV pozitifliği belirlemişlerdir. İlman ve ark'nın yaptıkları çalışmada ise (20), kontrol grubunda %8.4, diyabetiklerde %17.8 oranında anti HEV pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada diyabetiklerde saptanan %8.5 oranındaki anti HEV pozitifliği, ülkemizdeki genel HEV sero-prevalansına oldukça yakın oran-

dadır. Ancak İlman ve ark'nın diyabetiklerde bildirdikleri orandan düşüktür.

Bu çalışmada araştırılan 82 diyabetik hastanın 3'ünde (%3.6) viral orijinli kronik karaciğer hastalığı tesbit edilmiştir. Hastalardan birinde karaciğer sirozu, 2'sinde kronik hepatit belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada diyabet hastanesine başvuran diyabetik hastalarda hepatit ve karaciğer sirozu oranının %3 civarında olduğu bildirilmiştir (21). Belirlediğimiz oran bu oranla benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak, tip II diyabetlilerde KCFT anormalliklerine sık rastlanmaktadır. Enzim testlerindeki anormallığın en sık nedeni karaciğer yağlanmasıdır. Ancak kronik hepatit ve siroz gibi daha ciddi durumlar da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle KCFT bozuk bulunan DM'li hastalarda karaciğer yağlanması dışındaki diğer nedenlerin, özellikle viral göstergelerin araştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Smanik EJ, Barkoukis H, Mullen KD, McCullough AJ. The liver and its effect on endocrine function in health and disease. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993:1373-410.
2. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. Lancet 1967; 2:1051-5.
3. Stone BG, Van Thiel DH. Diabetes mellitus and the liver. Semin Liver Dis 1985; 5:8-28.
4. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28:1039-57.
5. Alpers DH, Sabesin SM, White HM. Fatty Liver: Biochemical and Clinical Aspects. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993:825-55.
6. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system: Oxford, London: Blackwell Scin Pub, 1993; 23: 414-7.
7. Kaplan MM. Laboratory tests. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993:108-44.
8. Oli JM, Onwuamaeze IC, Okonkwo PO. Raised gamma glutamyl transferase in Nigerian diabetics: possible clinical implications. J Trop Med Hyg 1983 ; 86 : 179-83.
9. Colloredo Mels G, Bettal G, Bellati G, Guanziroli M, Bertone V, Angeli G. Gamma Glutamyl transpeptidase in diabetics: a case control study. Clin Chim Acta 1988; 175: 189-95.
10. Spuhler A, Posl H, Sander R, Gotz U. Ultrasonography in the diagnosis of fatty liver. Leber Magen Darm 1981; 11: 15-20.

11. Cıray H, Wreghitt T, Stratton IM, Alexander GJ, Turner RC, O'Rahilly S. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med* 1995; 12: 244-9.
12. Çakaloğlu Y. Hepatit C virus enfeksiyonu. Epidemiyoloji-patogenez-klinik-tedavi. In: Kılıçturgay K, ed. Viral hepatit '94 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 1994: 191-235.
13. Ertem S, Özütemiz AÖ, Aydın A, Yönetet N, Keskin M, Batur Y. İzmir'de Genel kadınlarda anti HCV prevalansı. *Gastroenteroloji* 1993; 4: 591-3.
14. Özenirler S, Kandilci U, Çakır N. Diabetes mellituslu hastalarda hepatit C virus antikoru. XII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi özet bildiri kitabı İzmir 1995; 161.
15. Uzunlumoğlu Ö, Sipahi N, Dökmeçi A, Özden A, Sümer N, Kesim E, ("etinkaya II, Dönderiei ö, Karayalçın S, Yıtrdaydın C. A link between hepatitis C infection and diabetes mellitus in mediterranean population. *J Hcpatology* 1995;23 (suppl 1): 179.
16. Ersöz G, Erensoy S, Akarca US, Topalak Ö, **Özaçar** T, Bilgiç A, Batur Y. HBsAg(-) karaciğer sirozlarında HBV serolojik göstergeleri. III. Ulusal viral hepatit simpozyumu program ve kongre kitabı Ankara 1996:24.
17. Balık İ. Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K. cd. Viral hepatit ' 94 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Stf 1994: 91-101.
18. Dalgıç G, Yükselen V, Değertekin H, Badur S. Güney Doğu anadolu bölgesinde akut viral hepatitlerde hepatit E'nin yeri. 1. Ulusal Hepatoloji Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı İstanbul 1995:9.
19. Thomas DL, Mahlcıy RW, Badur S, Palaoglu ICE, Önnm TC. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. *Lancet* 1993 19;341:1561-2.
20. İıman N, Yıldız M, Tülek N, Çetiner M, Mert A, Türkkan A. Diyabctik hastalarda hepatit E virus sıklığı. XII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi özet bildiri kitabı izmir 1995:156.
21. Kingston ME, Ali MA, Atiyeh M, Doimely R.I. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 87:688-94.