

# Diabetes Mellitus'ta Gastrointestinal ve Hepatobiliyer Sistem Bozuklukları

GASTROINTESTINAL AND HEPATOBILIYER SYSTEM DISORDERS IN DIABETES MELLITUS

M Kürşad TÜRKDOĞAN\*, Ekrem ALGÜN "

\* Dr.YÜ2Üncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Gastroenterohepatoloji BD

\*\* Dr.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, VAN

Diabetes Mellitus yüzyıllar boyunca bilinen ve organizmada mültisistemik fonksiyon bozukluklarına yol açarak morbidite ve mortalitede artışa neden olan önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Diabetes Mellitus'un bilinçli bir tedavi ve bakım ile kontrol altına alınmadığı durumlarda ortaya çıkan mültisistemik organ komplikasyonları içinde gastrointestinal ve hepatobiliyer sistem komplikasyonları önemli bir yer tutar. Bu organ komplikasyonları ve fonksiyonel bozukluklardan başlıca otonom ve enterik sinir sistemi ile ilgili dejeneratif değişiklikler sorumlu tutulmuştur (1,2,3). Gastrointestinal sistemde özofagus ile anüs arasında değişik motilite bozuklukları ve bunlarla ilişkili olarak hastaların yaklaşık %75'inde çeşitli semptomlar (disfaji, kusma, karın ağrısı, diyare, konstipasyon, fekal inkontinans vs..) ortaya çıkar (4).

Özofagus'a ait semptomlar hafif olup prozisten disfajiye kadar değişebilir. Özofagus motor letli bozuklukları diabetiklerin %75'inden fazlasında ve özellikle gastroparezisli olanlarda bildirilmiştir. Koordine Peristaltik hareketlerin yokluğu ve düzensiz, tersiyer kontraksiyonların varlığı söz konusudur. Bu motilite bozuklukları genellikle asemptomatik seyirlidir ve ancak vakaların 1/3'de disfaji ortaya çıkabilir (5,6). Alt özofagus sfinkter basına istirahatte azalmıştır ve reflü özofajite bağlı retrosternal yanma ortaya çıkabilir. Candida infeksiyonu gelişebilir. Bu bulgular insuline bağımlı diabetes mellitus (İDDM)'da daha sık oranda bildirilmiştir (1,7,8). Diabetik ketoasidozda üst gastrointestinal kanamalar %1.3-9 oranında ve transfüzyon gerekliliği ise %22 oranında bildirilmiştir. Bu kanamaların en sık nedeni vakaların %88'inde görülen erozif özofajit lezyonlarıdır (9,10).

Diabetes Mellitus'ta gastrit motilite ve boşalmada yavaşlama (Gastroparesis diabeticorum) ultrasonogram ve sintigrafi ile vakaların %20-50'sinde tesbit edilebilir

(2,11-14). N.Vagus mide motilitesi ile asid sekresyonunda etkilidir ve otonom nöropatiye bağlı vagal de nervasyon sonucu gastroparezi, hipoklorhidri ve hiper-gastrinemi gelişebilir. Sıvı gıdaların boşalması normal, fakat katı gıdaların boşalma süresi uzamıştır. Antrumda "sindirim arası ilerleyen motor kompleks" (Interdigestive migratory motor complex- İMMC) faz 3 kontraksiyonları azalmıştır. Gastrik ve duodenal motor letiler arasında integrasyon bozulmuş pilor kontraksiyonlarında uzama (pilor spazmı) tesbit edilmiştir (15,16). Ayrıca, diabetik farelerde myenterik pleksusta nitrik oksit (NO) salgılayan nöron sayısının ve NO salgısının azalması sonucu gastrik relaksasyonda azalma olduğu öne sürülmüştür (17). Deney çalışmalarında akut hipergliseminin diabetikler ve normal kişilerde mide boşalmasında gecikmeye neden olduğu ve bu durumun nöroendokrin veya viseral düz kas disfonksiyonuna bağlı olduğu öne sürülmüştür (18,19,20). Diabetik gastroparezi hastalarının plazma motilin düzeylerinde artış bulunmuş ve prokinetik ilaçlarla tedavi sonrası bu düzeyler normale dönmüştür. Bu sonuçlar motilin artışının kompensatuar nitelikli olduğunu göstermektedir (21,22). Gastroparezi hastalarının küçük bir kısmında semptomlar (epigastriumda dolgunluk, bulantı, şişkinlik, postprandiyal kusma) ortaya çıkar, bazen atıpkı olarak akut kolesistiti taklid eden sağ üst kadranda ağrısı olabilir (23).

Mide motilitesinde yavaşlama hipergliseminin düzeylerinin tedavisinde ve takibinde güçlükler neden olur. Diabetik farelerde gastrik mukozada spontan lezyonlar, toksik maddelere duyarlılık ve mukozanın iyileşmesinde, rejenerasyonunda yetersizlik bulunmuştur (24-26). Diabetiklerde gastrik insidansı kontrol grubuna göre daha yüksektir. H.pylori prevalansı %62, kontrol grubunda ise %21 bulunmuştur (27) ve gastritin histolojik derecesi ile yakın ilişkilidir. Diabetik ketoasidozda erozif özofajitle birlikte erozif gastrit gelişmesi başlıca hemorajik nedenidir (28). Hipoklorhidri nedeniyle diabetiklerde duodenal ülser insidansı düşüktür ve aklorhidri %17 oranında bulunmuştur. Uzun süreli Diabetes mellitusta gastrik atrofi gelişebilir. Bu kişilerde serumda gastrik parietal hücre (GPC) antikorları normale göre 4 kat yüksektir ve pernisiöz anemi insidansı artmıştır.

Geliş Tarihi: 26.6.1995

Yazışma Adresi: Dr.M Kürşad TÜRKDOĞAN  
Yüzüncü yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD,  
Gastroenterohepatoloji BD, VAN

Diabetiklerde bazal ve yemek sonrası plazma gastrik inhibitör peptid (GİP) ve glukagon-benzeri peptid (GLP-1) düzeyleri artmıştır (29,30). Bazal ve yemek sonrası mide asiditesinin düşüklüğü GİP yüksekliği ile ilişkili görülmüştür. Ayrıca, bu iki peptid insulintropik etkilidir ve tip 2 obez diabetiklerde postprandiyal hiperinsülinemiye neden olurlar.

Diabetik otonom nöropatiye bağlı olarak ince barsak ve kolonlarda değişik motilite bozuklukları ortaya çıkar. Diabetik diare günde 200 gr'ın üzerinde, erkeklerde daha sık, özellikle geceleri olan, kronik, intermitent seyirli ve %10 oranında görülen bir hastalık tablosudur (31,32). Diabetin uzun süreli ve kötü regülasyonlu olması nedeniyle gelişen ince barsakta yaygın olarak sempatik ganglion hücrelerinin alfa-2 adrenoreseptörlerinin duyarsızlığı sonucu sıvı ve elektrolit emilimi bozulmasıyla sonuçlanabilir. Tedavide alfa-2 reseptör agonisi Clonidine etkilidir (33,34). Steatorenin görülmesi ön planda otonom nöropatiye bağlı pankreas ekzokrin salgı yetersizliğini düşündürür. Hastaların küçük bir kısmında motilite azalmasına bağlı bakteriyel aşırı üreme ve safra asitlerinin dekonjugasyonu sonucu hafif steatore ortaya çıkabilir. Gluten enteropatisi insidansı HLA DR3 ve DR4 doku grupları olan otolimmün etyolojili diabetik hastalarda artmıştır (35). Bazı diabetik diarelerin sadece glutensiz diyetle tedavisi mümkündür (36). Gluten enteropatisi hastalarda IDDM sıklığı %5.4 bildirilmiştir (37). Ayrıca, bir somatostatın analogu olan Octreotide muhtemelen diabetik diareye neden olan gastroenteropankreatik peptidleri inhibe ederek ve oral-çekal transit zamanını uzatarak tedavide etkili bulunmuştur (38,39). Uzun süreli ve otonom nöropatili diabetiklerde kolonların tutulumu siktir ve kabızlık en önemli semptomdur. Kolon motilitesinde azalma vakalarının %70'inde tesbit edilmiş (14,40) ve oral-çekal transit zamanı anlamlı olarak uzamış bulunmuştur (41,42). Distal kolon motilite azalmasının en belirgin olduğu bölümdür (42). İleri derecede motilite bozukluğu megakolon ve kolonik psödoobstrüksiyona neden olabilir (43). Kronik intestinal psödoobstrüksiyon vakalarında diabet insidansı %32 kaydedilmiştir (44). Substance P barsak motilitesinde etkili bir peptiddir ve diabetiklerde rektal mukozada azaldığı bildirilmiştir (45). Ayrıca, ince barsak hipomotilitesi etyolojisinde barsak düz kasının uyarılmasında önemli nörotransmitter fonksiyonu olan Nöropeptid Y ve MET- enkefalinin kısmi yetersizliği söz konusudur (46). Akut mezenter iskemisi diabetes mellitusun fatal sonuçlanabilen ciddi bir intraabdominal komplikasyondur. Erken teşhis ve cerrahi müdahale hayati önem taşır (47). İskemik kolit ortalama 60 yaşlarında görülür, rektal kanamalara neden olur ve bu hastalarda diabet prevalansı %17 bildirilmiştir (48,49). Diabetik ketoasidozun seyirinde şiddetli, yaygın abdominal ağrı, bulantı, kusma gibi semptomlar hızlı ve uygun tedavi ile 6 saat içinde düzelmeye gösterir. Bu semptomların düzelmemesi ve akut abdomen tablosunun belirlenmesi ketoasidoz komasını aktive eden ağır seyirli

intraabdominal patolojiler (akut kolesistit, pankreatit, apandisit, iskemik, organ perforasyonu vs..) akla getirilmelidir.

Torasik poliradikülopatli üst abdominal ağrılara neden olabilir, birlikte anoreksi ve kilo kaybıda bulunur (50). Diabetiklerde otonom nöropatiye bağlı olarak %20 oranında anorektal inkontinans gelişir, internal anal sfinkterin defekasyon sırasında refleks relaksasyonu ve istirahat döneminde tonusu bozulmuştur (3,51). İnkontinans diabetik diare ve %30 vakada steatore ile birlikte görülebilir (2).

Pankreas hastalıkları diabetiklerde sık görülür. Akut pankreatit insuline bağımlı diabetiklerde normal topluma göre iki kat daha siktir (52). Ağır seyirli akut pankreatit ilk defa bir diabet tablosunun ortaya çıkmasına veya mevcut diabetin prognozunun ağırlaşmasına ve ölümlere neden olabilir (53). Diabetik otonom nöropatili hastaların önemli bir kısmında pankreas ekzokrin salgı fonksiyonu sekretin ve kolesistokinin ile uyarıya rağmen azalmıştır (54). Özellikle pankreasda kalsifikasyonu olan kronik alkollik pankreatit vakalarında diabet insidansı %70'e ulaşmaktadır (55). Safra yolları hastalığına, travmaya bağlı veya idyopatik kronik pankreatitte diabet insidansı daha düşüktür. Pankreas adenokarsinomu diabetik ve alkollik kişilerde normal topluma göre 2-4 kat daha fazla görülmekte ve pankreas kanseri olan kişilerin %80'inde 1 yıl içinde diabet ortaya çıkmaktadır (56). Diabetiklerde plazma insülin eksikliği ile birlikte somatostatın düzeylerinde artış bildirilmiştir (57). Somatostatın gastrointestinal sistemde başlıca motilite ve sekresyon (asid, gastrin, insülin vs.) fonksiyonları üzerinde inhibitör etkiye sahip bir nöropeptid hormondur. Diabetik farelerde açlık plazma somatostatın ve enteropankreatik glukagon düzeyleri artmış, plazma gastrin düzeyi ve antral G hücreleri dansitesi ise azalmış bulunmuştur. Gastrik nöroendokrin atrofi ve intestinal mukozada hiperplazi kaydedilmiştir (58).

Somatostatinom vakalarında ve uzun süreli somatostatın analogu kullanımında kolesistolitiaz insidansında artış kaydedilmiş ve diabetes mellitus insidansı somatostatinomali hastalarda %55 oranında bildirilmiştir (57,59).

Uzun süreli ve iyi regüle olmayan diabetes mellitusda en sık görülen karaciğer komplikasyonu %21-78 oranında hepatosteatoz'dur (2,60). Obez ve tipli diabetiklerin yanında tip I diabetiklerde de karaciğerde aşırı glukojen depolanması sonucu ortaya çıkar. Japonya'da hepatosteatozlu hastaların %13'ünde diabetes mellitus bildirilmiştir (61). Progressif hepatosteatoz perisantal hepatik fibroz ve santral hyalin skleroz sonucu %5-6 oranında karaciğer sirozuna neden olabilir (3).

Diabetiklerde siroz insidansı otopsi incelemelerinde %10 dolayındadır ve genel topluma göre iki kat artmıştır (62). Sirozlu hastaların %80'den fazlasında glukoze tolerans testi bozukluğu bulunur (63,64). Otopsi

İncelemelerinde tirozülularda diabet insidansı %5.6-12, genel toplumsa ise %3-5.5 bulunmuştur. Nondiabetik tirozülularda pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyon kapasitesinin arttığı, diabetik tirozülularda ise insülin sekresyonunun azaldığı gözlenmiştir (65). Ayrıca, tirozülularda fonksiyon gören parenkim hücrelerinin azalması ve hasan insülin etkisinin yetersiz olmasına neden olur. Tirozülularda intravenöz arginine bağlı glukagon salgısının artış gösterdiği ve bu artışın diabetik tirozülularda daha belirgin olduğu gözlenmiştir (66).

Diabetes mellitus'ta viral ve ilaç (oral hipoglisemik) bağlı hepatitler normal topluma göre daha sık kaydedilmiştir (67). Diabetiklerde Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu %2.5, Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ise %4 oranlarında bildirilmiştir. Kronik HBV enfeksiyonu olanlarda diabet prevalansı %5.2-12.7, kronik HCV enfeksiyonunda ise %21-24.2 oranında kaydedilmiştir (68,69,70). OGTT bozukluğu kronik HCV enfeksiyonunda %71, kronik HBV enfeksiyonunda ise %20 oranında bildirilmiştir (71). Bu sonuçlara göre HCV enfeksiyonunda diabet insidansı HBV enfeksiyonu ve normal toplumdaki diabet insidansına göre anlamlı yüksektir ve HCV genotip II (a ve b) diabetiklerde en sık görülen genotiptir.

Diabetes mellitus pediatrik yaş grubunda iliver-kidney mikrozomal antikorutıp 1 (anti LKM-1) ile karakterize, ekstrahepatik otoimmün hastalıkları (tirodit, vitiligo vs.) olan ve akut hızlı bir seyirle tiroza ilerleyen tip II otoimmün hepatitle birlikte bulunabilir (72). Diabetiklerde hepatoselüler karsinoma ise kontrol grubuna göre 2.5 kat daha yüksek oranda bulunmuştur (73). Kolelitiaz insidansında diabetes mellitusta artmıştır. 20 yaş üstü diabetiklerde bu insidans %30 oranında iken, normal toplumda %11.6 bulunmuştur. İnsüline bağımlı olmayan tip II diabetiklerde tip I diabetiklere göre kolelitiaz sıklığı (%29'a %5) anlamlı artmıştır (2,74). Diabetik otonom nöropatiye bağlı olarak ince barsak transit zamanı uzaması sonucu safra tuzlarının enterohepatik dolaşımı azalır, safra asitlerinin sekresyonu azalır ve kesede kolesterol saturasyonu artar (75). Bunun yanında, hiperglisemi, vagal disfonksiyon ve kolesistokinin duyarsızlık nedeniyle hipokontraktilite sonucu gelişen safra kesesi hipomotilitesi kolesistolitiaz patogeneğinde önemli rol oynar (76-78).

Diabetes mellitus'ta gastrointestijnal ve hepatobiliyer sistem bozukluklarında ortaya çıkan değişik nöropeptid ve hormonların etki mekanizmaları tabloda özetlenmiştir.

Diabetik otonom nöropatiye bağlı gastrointestijnal hipomotilitede çastjtti prokinetik ajanlar denenmiştir. Son yıllarda özellikle domperidone, cisapride ve motilin agonistj eritromisin gibi Maçların etkili oldukları bildirilmektedir (41,79,80,81,82)

Diabetik farelerde aldoz redüktaz inhibitörlerinin (ARI) pankreas ekzokrin salgı yetersizliğini düzelttiği bildirilmiştir (83). Levosulpirikje, domperidone gibi, bir do-

pamin D2 reseptör antagonistjdir ve diabetik gastroparezi tedavisinde etkili bulunmuştur (84).

Sonuç olarak, insanlık tarihi kadar eski bir geçmişli olan Diabetes mellitus bir multisistem hastalığı olup gastrointestijnal ve hepatobiliyer sistemde de önemli organik ve fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır. Morbidite ve mortalite açısından önemli bir toplum sağlığı sorunu olan bu hastalığın tedavisinde hastaların eğitimi ve bilinçli olmaları yanında konu ile ilgilenen gastroenterolog ve hepatologların patogenezi fizyopatoloji ve tedavide modern görüşler ve yenilikler hakkında yeterli bilgi sahibi olmaları zorunludur.

**Tablo Diabetes Mellitus'ta Gastrointestijnal Bozukluklarda Ortaya Çıkan Peptid ve Hormonlar**

Nöropeptid veya Hormon	Etkisi
-Motilin	Açlıkta Interdigestif intestinal myoelektrik kompleksi aktive eder. Diabetiklerde plazma düzeyi artar.
-Gastrik inhibitör polipeptid (GIP)	Hiperglisemide insülin salgısını artırır. Mide asiditesini azaltır. Diabetiklerde plazma düzeyi artmıştır.
-Glucagon-like peptid (GLP-1)	insülin salgısını artırır.
-Substance P	Mide asiditesini azaltır (?) Özofagus ve barsak peristaltizmini artırır. Diabetiklerde G.I mukozada azalmıştır.
-Nöropeptid Y ve MET- enkefalin	intestinal düz kası nörotransmitter olarak uyarırlar. Diabetde her ikisinde azalmıştır.
-Somatostatin (SMS)	Midede asit, gastrin ve pankreasta insülin salgısını azaltır. Diabetde plazma düzeyi artar. G.i motiliteyi azaltır, kolelitiaz insidansı artar. Octreotide intestinal ve pankreas enzim ve bikarbonat salgılarını inhibe eder, glukagon salgısını azaltır ve portal ven basıncını düşürür.
-Glukagon	Diabetde plazma düzeyi artar, glikoz düzeyini artırır. Glukagonomada %83-90 glikoz tolerans bozukluğu vardır. G.I salgı ve motiliteyi azaltır, portal ven basıncını artırır.

## KAYNAKLAR

1. Freston JW, More JR. Approach to gastrointestinal problems associated with common clinical conditions, In Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology 1991;1:928-31.
2. Ryan JC, Seisenger MH. Effects of systemic and extraintestinal disease on the gut. In Seisenger and Fordtran eds. Gastrointestinal disease 1993; vol.1; 200-6.

3. May RJ, Goyal RK. Effects of Diabetes mellitus on the digestive system. In Joslin's Diabetes mellitus 1904: 921-54.
4. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 378.
5. Loo DF, Dodds WJ, Soergel KH, Arndorfer RC. Multiple peaked esophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy. *Gastroenterology* 1985; 88:485.
6. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Luerweg C. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin treated diabetes mellitus. *Dig. Dis.* 1990; 8: 23.
7. Murray FE, Lombard MG, Ashe J, Lynch D. Esophageal function in diabetes mellitus with special reference to acid studies and relationship to peripheral neuropathy. *Am J Gastr* 1987; 82:840.
8. Parkman HP, Schwartz SS. Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med* 1987; 147:1477.
9. Be R, Kolts BE, Achem SR. Upper GI bleeding during diabetic ketoacidosis. *Gastroenterology (suppl)* 1995; 108(4): A4
10. Fafjel D.O, Metz DC. Upper gastrointestinal hemorrhage complicating diabetic ketoacidosis: prevalence, etiology and prognosis. *Gastroenterology (suppl)* 1995; 108(4): A91.
11. Urbain JJ, Vekemans MC, Bouillon R, et al. Characterization of gastric antral motility disturbances in diabetes using a scintigraphic technique. *J.Nucl. Med.* 1993; 34(4):576-81.
12. Horowitz M, Fraser R. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37(6):543-51.
13. Dollars D, Schilling D, Riemann JF. The feasibility of ultrasonography for the evaluation of stomach motility disorders. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119(16):575-80.
14. Iber FL, Parveen S, Vandrunen M et al. Relation of symptoms to impaired stomach, small bowel and colon motility in long standing diabetes. *Dig Dis Sci* 1993; 38(1):45-50.
15. Camillieri M, MaJageda JR. Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest* 1984; 14:420.
16. Mearing F, Camillieri M, MaJageda JR. Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology* 1986; 90:1919.
17. Takahashi T, Sima AAF, Owyang C. Functional and morphologic evidence that gastric nitric oxide neural pathway is defective in diabetic BB/W rats. *Gastroenterology (suppl)* 1995; 108(4):A696.
18. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM et al. Gastric and oesophageal emptying patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32:151.
19. MaoGregor IL, Guelfer R, Watts HD and Meyer JH. The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man. *Gastroenterology* 1976; 70:190.
20. Karasik SM, Dunzerdorfer T, Lee V: Acute hyperglycemia impairs gallbladder and small intestinal motility in normal men. *Gastroenterology (Suppl)* 1993; 104:A530.
21. Achem-Karam SR, Funakoshi A, Vlnk AI, Owyang C. Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis: Effect of metoclopramide. *Gastroenterology* 1985; 88:492.
22. Jionssens J, Peeters TL, Vantrappen G et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin: Preliminary studies. *N Eng J Med* 1990; 322:1018.
23. Kumar A, Pham DH, Meindok H, Aggarwal S. Diagnosis of diabetic gastroparesis on Tc-99m hepatobiliary scintigraphy. *Clin Nucl Med* 1993; 18(2):135-6.
24. Nakashima M, Atomi Y, Shinkawa H, Matsuoka H. Delayed restitution of gastric mucosa in STZ-DM rat in vitro. *Gastroenterology (Suppl)* 1995; 108(4):A175.
25. Takeuchi K, Okabe S. Delayed healing of hot induced gastric lesions in diabetic rats: effect of bFGF. *Gastroenterology (Suppl)* 1995; 108(4):A232.
26. Goldin E, Casadevall M, Cirera I et al. Characterization of gastric microcirculation and mucosal injury in experimental diabetes. *Gastroenterology (Suppl)* 1995; 108(4):A286.
27. Simon L, Tornoczky J, Toth M, Jambor M. The significance of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologic and diabetic practice. *Arv HerJ* 1989; 130:1325-29.
28. Dotevall G. Gastric secretion of acid in diabetes mellitus during basal conditions and after maximum histamine stimulation. *Acta Med Scan* 1961; 170:59.
29. Nadanome C, Akai H, Umezumi M et al.: Gastric inhibitory polypeptide (GIP) response to an oral glucose load in the patients with diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 1983; 139:287.
30. Fukase N, Igarashi M, Takahashi H, Manaha H et al. Hypersecretion of truncated glucagon like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in obese patients. *Diabet Med* 1993; 10(1):44-9.
31. Ogbannaya KI, Arem R. Diabetic diarrhea. Pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1990; 150:262.
32. Spengler U, Stellaard F, Ruckdeschel G, Scheurlen C. Small intestinal transit bacterial growth and bowel habits in diabetes mellitus. *Pancreas* 1989; 4:65.
33. Migliore A, Barone C, Manna R, Greco AV: Diabetic diarrhea and Clonidine. *Ann Intern Med* 1988; 109:170.
34. Öztürk Y, Yildizoglu, An N, Özuari A et al. Decreased beta adrenergic responses of rat small intestine due to non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 9:123.
35. Green ST, Ng JP, Chan-Lam D. Insulin dependent diabetes mellitus, myasthenia gravis, pernicious anemia, autoimmune thyroiditis and adrenalitis in a single patient. *Scott Med J* 1988; 33:213.

36. Mann NS, Mann SK. Celiac sprue and diabetes mellitus. *J.Clin. Gastroenterol* 1993; 16(1):4-5.
37. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P. Coeliac disease associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35(9):1215-18.
38. Duadl RJ, Anderson DS, Forsythe AB, Ziegler MG, O'Dorioso TM. Treatment of diabetic diarrhea and orthostatic hypotension with somatostatin analogue SMS201-995. *Am J Med* 1987; 83:584.
39. Mourad FH, Gorard D, Thilainayagam AV, Colin-Jones D. Effective treatment of diabetic diarrhea with somatostatin analogue octreotide. *Gut* 1992; 33(11):1578-80.
40. Atkinson M, Hosking DJ. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Clin Gastroenterol* 1983; 12:633.
41. Samo S, Erasmus LP, Halsbeck M, Holzl R. Orocaecal transit, bacterial overgrowth and hydrogen production in diabetes mellitus. *Ital J Gastroenterol* 1993; 25(9):490-6.
42. Kawagishi T, Nishizawa Y, Okuno Y, Sekiya K. Segmental gut transit in diabetes mellitus; effect of cisapride. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 17(2):137-44.
43. Anuras S, Shirazi SS. Colonic pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 1984; 79:525.
44. Camilleri M, Balm RK, Low PA. Autonomic dysfunction in patients with chronic intestinal pseudo obstruction. *Clin Auton Res* 1993; 3(2):95-100.
45. Lysy J, Karmeli F, Goldin E. Decreased substance P (SP) levels in the rectal mucosa of diabetics with diabetic diarrhea. *Gastroenterology (Suppl)* 1995; 108 (4):A642.
46. Lucas PT, Sardar AM: Effects of diabetes on cholinergic transmission in two rat gut preparations. *Gastroenterology* 1991;100:123.
47. Marston A. Vascular disease of the gastrointestinal tract. Pathophysiology, recognition and management. Baltimore, Williams and Wilkins 1986.
48. Fagin RR, Kirsner JB. ischemic diseases of the colon. *Adv Intern Med* 1971; 17:343.
49. Longo WE, Ballantyne GN, Gusberg RJ. ischemic colitis: patterns and prognosis. *Dis Colon Rectum*. 1992; 35(8):726-30.
50. Hayes FJ, Redmond JM, McKenna MJ. Thoracic polyradiculopathy-abdominal wall swelling and sensory symptoms in diabetes mellitus. *Ir Med J* 1994;87(5):150-1
51. Schiller LR, Santa Ana CA, Schmulen C, Hendler RS. Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus: Evidence for internal anal sphincter dysfunction. *N Engl J Med* 1982:307;1666.
52. Hillemeier C, Gryboski J. Diabetes and the gastrointestinal tract in the pediatric patient. *Yale J. Biol. Med.* 1983; 56: 195.
53. Renner IG, Savage WT, Pantoja JL. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1985; 30:1005.
54. Newihi H, Dooley CP, Saad C. Impaired exocrine pancreas function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 705
55. Sjokerg RJ, (Odd GS. Pancreatic diabetes mellitus. *Diabetes care* 1989; 12:715,
56. Cuzick J, Babiker AG. Pancreatic cancer, alcohol, diabetes mellitus and gallbladder disease. *Int.J. Cancer* 1989; 43: 415.
57. Todd LS, Sleisenger HM: Effects of systemic and extraintestinal disease on the gut. in *Gastrointestinal Diseases*. 1989; 43:415.
58. Nwokoio CU, Debnam ES, Booth JD, Sim R. Neuroendocrine changes in rat stomach during experimental diabetes mellitus. *Dig Dis Sei.* 1992; 37(5): 751-6.
59. Boden G, Shimoyama R: Somatostatinoma. in Cohen S. and Soloway R.D. (Eds) *Hormone producing tumors of the gastrointestinal tract*. New York. Churchill Livingstone 1985; 85.
60. Falchuk KR, Conlin D. The intestinal and liver complications of diabetes mellitus. *Adv. intern. Med.* 1993; 38: 269-86.
61. Iwamura K: Clinical and pathophysiological aspects of fatty liver of unknown tiology in modem Japan. *Tokai j. Exp. Clin. Med.* 1989M4: 61,
62. Johnson PJ. The effect of endocrine diseases on liver function, in Mcintyre N, Benhamou JP (Eds): *Oxford textbook of Clinical Hepatology* 1991; vol.2:1194-5.
63. Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhosis: elinical aspects, in Mcintyre N, Benhamou JP (Eds): *Oxford textbook of Clinical Hepatology* Ibid 1991; 1:380-9.
64. Kruszynska Y, Mcintyre N. Carbonhydrate metabolism. In Mcintyre N, Benhamou JP (Eds): *Oxford textbook of Clinical Hepatology* Ibid 1991; 1:129-43.
65. Kruszynska YT, Goulas S, Mcintyre N. Changes in insulin secretory capacity in diabetic and nondiabetic cirrhotic patients. *Hepatology (Suppl)* 1995; 22(4):A526.
66. Kruszynska YT, Goulas S, Mcintyre N. Glucagon secretion in diabetic and nondiabetic cirrhotic patients. *Hepatology (Suppl)* Ibid. 1995;22(4):A1340.
67. Yang R, Arem R, Chan L: Gastrointestinal tract complications of diabetes mellitus. Pathophysiology and management. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144: 1251.
68. Mason AL, Lau IYN, Oian KP, Hoang N et al. Association of diabetes mellitus with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology (suppl)* 1995;22(4): A977.
69. Fräser GM, Harman I, Meiler N, Nev Y. Diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology (suppl)* 1995; 108(4): A 1066.
70. Uzunlamoğlu Ö, Sipahi N, Dökmeci A, Özden A ve ark. Kronik aktif hepatitde diabetes mellitus. 1. Ulusal Hepatoloji kongresi 1995: 5
71. Koşar Y, Oğuz P, Dağlı Ü, Şaşmaz N. Şahin T. Kronik aktif hepatitde diabetes mellitus. 1. Ulusal HePatoloji Kongresi 1995; 5.

72. Schüler A, Manns MP. Treatment of autoimmune hepatitis. In Arroyo V, Bosch J, Rodes J, eds. Treatments in Hepatology 1995:5
73. Veccia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Francheschi S. Medical history and primary liver cancer. Res 1990; 50:6274.
74. Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, Pyorala K. Gastrointestinal symptoms in middle aged diabetic patients. Scand J Gastroenterol 1993; 28(5): 427-32.
75. Qi-Wei XU, Eldon AS. Cisabride improves gallbladder contractility and bile lipid composition in an animal model of gallstone disease. Gastroenterology 1993; 105:1184.
76. Dörderioi Ö. Safra yolları ve safra kesesinin fonksiyonel bozuklukları. Gastroenteroloji 1992; 4:801.
77. Fiorucci S, Bosso R, Scionti L. Neurohumoral control of gallbladder motility in healthy subjects and diabetic patients with and without autonomic neuropathy, (abstract MEDLINE'den) Dig-Dius-Sci. 1990; 35:1089.
78. Algön E, Alioğlu T, Ergen AK, Erdinç B ve ark. Diabetes mellirjs'un safra kesesi fonksiyonlarına etkisi. Haseki Tıp bülteni 1994; 32(3):183-6.
79. Louis PT. Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. Gastroenterology 1993; 105:1890.
80. Agarwal B, Mehta P, Saluja S, Sethuranman KR.. Erythromycin ameliorates abnormal gallbladder contraction in diabetic autonomic neuropathy Gastroenterology (suppl) 1995; 108(4):A404
81. Koch KL, BLingaman S, Stem RM. Withdrawal study of domperidone vs placebo in diabetic patients: effect on upper gastrointestinal symptoms and gastric myoelectrical activity. Gastroenterology (Suppl) 1995; 108(4):A630.
82. Borovicka J, Lehmann R, Kunz P, Creller G. Effects of cisapride on gastric emptying and gastric motility in diabetic patients with autonomic neuropathy: an MRI study. Gastroenterology (Suppl) 1995; 108(4):A574.
83. Nakashima M, Atomi Y, Ubukata N, Matsuoka H. Effect of aldose reductase inhibitor on pancreatic exocrine secretion in STZ-DM rats. Gastroenterology (Suppl) 1995; 108(4):A378.
84. Mansi C, Savarino V, Vigneri S, Perilli D. et al. Gastrokinetic effects of Levosulpride in dyspeptic patients with diabetic gastroparesis. Am.J.Gastroenterol. 1995; 90(11): 1989-96.