

Diyabetin Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

Mehmet Suat YALÇIN, Banu KARA

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Adana

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) 2013 verilerine göre dünya çapında 382 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir. 2035 yılında dünyada yaklaşık 592 milyon kişinin diyabetes mellitus tanısı alacağı tahmin edilmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı epidemik oranlarına ulaşmıştır (1). Diyabet vücutta hemen her organ sistemini etkiler, hastalığın süresi ve şiddeti organ tutulumu üzerinde etkilidir. Uzun süreli diyabetli hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonları yaygın olarak görülmesine rağmen, doktorlar arasında bu konudaki farkındalık düşük oranlardadır. Bu derlemede bu konu ile ilgili güncel bilgiler paylaşılacaktır.

ÖZOFAGUS İLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR

Özofagus Dismotilitesi

Diyabette özofagus dismotilitesinin sıklığıyla ilgili %63'e kadar ulaşan yüksek oranlar bildirilmiştir (2). Dismotilitesi olan hastalarda olmayanlara göre daha uzun süreli diyabet hastalığı olduğu saptanmıştır. Diyabetik hastalarda dismotilite sıklığı yüksek olmasına rağmen, küçük bir azınlık klasik semptomlar olan yutma güçlüğü ve göğüste yanma ile başvurmaktadır (3). Hastalara ilaç alımı sonrası ilaca bağlı özofajiti engellemek amacıyla bol sıvı alınması önerilmelidir.

Gastroözofageal Reflü

Gastroözofageal reflü (GÖRH) sıklığı diyabetli hastalarda %41'e kadar yüksek oranlarda görülebilmektedir (4). GÖRH sıklığı glisemik kontrolle ilişkilidir. Kötü glisemik kontrol GÖRH ve özofagus dismotilite sıklığını artırabilir (5).

Erozif Özofajit

Eroziv özofajit (EÖ) diyabetik nöropatili hastalarda (%66.7), nöropatisi olmayanlara göre (%33.3) daha sık görülmektedir, yine aynı grupta asemptomatik EÖ daha sık görülmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda periferik nöropati, EÖ için bağımsız bir risk faktörüdür. EÖ, bu hasta grubunda asemptomatik olabilir; bu nedenle bu hastalara gastroskopi kontrolü önerilir (6).

MİDE İLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR

Gastroparezi

Gastroparezi diyabetin en sık GİS komplikasyonlarından biridir ve fiziksel obstrüksiyon olmadan gastrik retansiyon bulguları meydana gelmesiyle karakterizedir (7). Diyabetli popülasyondaki gastroparezi insidansı tip 1 DM'de %5.2, tip 2 DM'de %1 olarak bildirilmiştir ve bu oranlar genel popü-

lasyona göre oldukça yüksektir (%0.2) (8). Gecikmiş mide boşalması tip 1 diyabetlilerde %27-65 arasında ve tip 2 diyabetlilerde %30 civarında görülebilir (9). Gastroparezi insidansı kadınlarda erkeklerden yaklaşık 4 kat fazladır (10). Ayrıca nöropatisi olan tip 2 DM hastalarında gastroparezi semptomlarının görülmesinde obezite bağımsız belirleyici bir faktör olarak saptanmıştır (11).

Diyabetik gastroparezinin patogenezi çok faktörlüdür ve tam olarak anlaşılmamıştır. Yüksek HbA1C, on yıldan uzun süreli diyabet varlığı ve diyabetin mikro-makrovasküler komplikasyonlarının gelişmiş olması diyabetik gastroparezi için risk faktörleri olarak kabul edilir. Hiperglisemi, vagal disfonksiyon, miyenterik pleksustaki nitrik oksit sentez kaybı ve oksidatif stres semptomların oluşmasına katkıda bulunur (12). Hayvan ve insan çalışmalarında vagal nöropatinin pılorda gevşeme, antral kasılma ve sonuçta antropilorik koordinasyon bozukluklarına sebep olduğu gösterilmiştir (13). Hayvan modelleriyle yapılan bir çalışmada apolipoprotein E eksikliğinin gastroparezi için risk oluşturduğu gösterilmiştir (14).

Gastroparezi semptomları bulantı, kusma, erken doyma, yemek sonrası dolgunluk, şişkinlik ve üst karın ağrısıdır. Hastalar tipik semptom olarak bir önceki gün yedikleri gıdaları sabah erkenden sindirilmemiş olarak kusabilirler. Bunun sonucunda zamanla beslenme bozuklukları ve kilo kaybı meydana gelir. Kan şekeri kontrolü sık sık bozulan ve hipohiperglisemik atakları olan hastalarda klinisyen gastroparezi açısından hastayı değerlendirmelidir. Hastaların %53'ünde kilo kaybı meydana gelirken, %18 ile %24'ünde kilo artışı görülebilir. Olguların üçte birinde periyodik olarak tekralayan semptomlar görülürken, üçte birinde kronik ilerleyici semptomlar görülür (9).

Fizik muayenede periferik ve otonom nöropati bulguları ile yemekten bir saat sonra meydana gelen epigastrik dolgunluğa odaklanılmalıdır. Ancak fizik muayene her zaman yararlı olmayabilir. Mekanik tıkanıklığı ekarte etmek için gastroskopi yapılmalıdır. Ciddi karın ağrısı varlığında biliyer koliki ekarte etmek için batın ultrasonografisi yapılmalıdır (16). Endoskopi ile 12 saatlik takip sonrasında, mide çıkış darlığı olmamasına rağmen midede gıdaların bulunması gastroparezi tanısını kuvvetlendirir. Gastroparezi tanısı ^{99m}Tc sülfür kolloid bağlı gıda kullanılarak yapılan mide boşalma sintigrafisi ile konulur (12). Bu non-invaziv test gastroparezi tanısı için altın standart olarak kabul edilir. Gastrik boşalmayı ölçmek için alternatif bir yöntem, gastrointestinal sistemden geçerken lümen içi basınç, pH ve sıcaklığı algılayan sindirilemeyen kablosuz motilite kapsül kullanımımızdır (15).

Gastroparezinin şiddetini ve uygun tedavi yaklaşımını belirlemek için bir sınıflandırma geliştirilmiştir (Tablo 1) (16).

İNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR

Diyabet ile ilişkili enteropatili hastalar diyare, kabızlık veya fekal inkontinans ile başvurabilirler. Enteropati gelişim mekanizması, diyabetin üst GİS tutulumu ile benzerdir (19). Otonom nöropatiye bağlı miyenterik sinir pleksusundaki hasar ve intestinal kas tabakalarındaki fibroza bağlı olarak bağırsak içeriğinin stazı meydana gelir. Azalmış bağırsak motilitesi sonucunda kabızlık ve bazen de taşma inkontinansı oluşur. İnce bağırsaklardaki bakteriyel aşırı çoğalma sonucu diyare meydana gelir ki bu da bağırsaklarda oluşan stazın sonucudur. Tekrarlayan kabızlık ve diyare atakları diyabetik enteropatinin en yaygın semptomlarıdır. Diyare tipik olarak ağrısızdır, fekal inkontinansla ilişkili olabilir ve gündüz olabilmekle beraber

Tablo 1. Gastroparezi şiddetinin sınıflandırılması.

Grade 1: Hafif	Semptomlar kolaylıkla kontrol edilebilir. Düzenli diyet/diyette küçük değişiklikler.
Grade 2: Kompanse	Prokinetikler ve antiemetiklerle kontrol edilebilen ılımlı semptomlar. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile beslenme ve bakım Hastaneye seyrek yatış oranı
Grade 3: Gastrik yetersizlik	Dirençli semptomlar Yetersiz beslenme Beslenme desteği ve tedavi için hastaneye yatış ihtiyacı Cerrahi veya endoskopik girişim veya pacemaker gerekebilir

daha çok geceleri meydana gelir (20). Diyabetik hastalarda diyarenin diğer nedenleri, pankreas enzim yetersizliği, steatore, safra tuzu malabsorpsiyonu ve ilaçlardır. Diyabetik enteropati tanısı konulmadan önce bunların dışlanması gerekir. Kabızlık uzun süreli diyabeti olan hastaların %60 kadarını etkileyen yaygın bir problemidir (21). Şiddetli kabızlığa bağlı megakolon ve kolonda psödo-obstrüksiyon nadiren gelişir. Sterkoral ülser, perforasyon ve taşmaya bağlı ishal seyrek olarak meydana gelir. Fekal inkontinans otonom nöropatiye sekonder olarak, iç ve dış sfinkter yetersizliği nedeniyle daha çok geceleri olan bir semptomdur (22).

Hastalara diğer tanıları dışlamak için endoskopik muayene, ultrasonografi ve tomografi çekilmelidir. İnce bağırsaklardaki bakteriyel aşırı çoğalmayı göstermede aspirasyon ve jejumdan direkt kültür altın standart olarak kabul edilir. Ancak işlem sırasında orofarengeal kontaminasyon riski ve yama tarzında aşırı çoğalma alanlarından dolayı tek kültürün tanı için yeterli olamaması dezavantajlarıdır. Non invaziv olarak kullanılan testlerin hemen hepsinde, bakterilerin metabolizmalarında kullandıkları karbonhidratlardan ortaya çıkan hidrojenin solunum yoluyla ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Bu testlerin özgüllüğü %80, duyarlılığı %40 civarındadır (22). Fekal inkontinansı değerlendirmek için endoanal ultrasonografi ve anorektal manometri çalışmaları yapılabilir.

Diyabetik diyarenin tedavisi sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, beslenme, kan şekerinin kontrol altına alınması ve altta yatan diğer nedenlerin düzeltilmesini kapsar (23). Anti-diyare amaçlı kullanılan ajanlar toksik megakolon riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Rifaksimim oral alındığında emilim oranı düşük, gram (+), gram (-), aerobik, anaerobik etkinliği olan ve bakteriyel direnç riski düşük olan bir ilaçtır. Hastaların % 84'ünde bakteriyel aşırı çoğalmayı eradike etmiştir (24). Bu amaçla kullanılabilir diğer antibiyotikler amoksisilin-klavulanik asit, metronidazol, siprofloksasin, neomisin, doksisisiklin ve norfloksasindir. Otonom nöropati olan diyabetik hastalardaki inatçı sekreteruar diyarede somatostatın analogları ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (25).

Loperamid fekal inkontinansda yararlı olabilir. Kabızlık durumunda hızlı hidrasyon, düzenli egzersiz ve diyet içeriğindeki lif miktarı artırılarak tedavi edilebilir. Ciddi vakalarda laktuloz ve osmotik laksatifler gerekebilir. Kronik kabızlık tedavisi için geliştirilen yeni ilaçlardan prucalopride ve lubiprostone

selektif 5-HT₄ reseptör agonisti olup enterositlerdeki tip 2 klorid kanallarının aktivasyonu sonucunda kolonda su ve elektrolit salgılanmasını uyarırlar. Bunlar gelecekte diyabetik otonom nöropati olan hastalarda kronik kabızlık tedavisinde yararlı ajanlar olabilirler.

KARACİĞER İLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)'nın yaygınlığı dünyada %20-30 olarak tahmin edilmektedir (26). Obezlerde bu oran %57-74'e yükselmektedir (27). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneğinin (AASLD) önerisine göre NAYKH tanımı, görüntüleme veya histolojik olarak hepatik yağlanmanın varlığına rağmen buna sebep olabilecek alkol tüketimi, yağlanmaya neden olabilecek ilaç kullanımı veya kalıtsal hastalığın olmadığı durumlar için kullanılabilir (28). NAYKH kuvvetle metabolik sendrom, insülin direnci, santral obezite ve dislipidemi ile ilişkilidir. Bu nedenle NAYKH metabolik sendromun bir komponenti olarak kabul edilir (29). Histolojik olarak NAYKH, steatozis (non alkolik yağlı karaciğer-NAYK) ve non alkolik steatohepatit (NASH) alt gruplarına ayrılmıştır. Steatozis de karaciğerde yağlanma görülmekte fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır. NASH ise karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve bazı vakalarda Mallory cisimcikleri, megamitokondria, fibrozis gibi bulguların bulunduğu bir hastalıktır (30).

Çeşitli çalışmalarda NAYKH toplumda %6.3 ile %33 arasında değişen oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Bir ultrasonografik çalışmada tip 2 diyabetli hastaların %69'unda NAYKH saptanmıştır (31). Bir başka çalışmada 204 diyabetli hastanın 127'sinde (%62.3) ultrasonografide yağlı karaciğer saptanmış ve biyopsi ile bunların %87'sinde yağlı karaciğer tanısı doğrulanmıştır (32).

Hastalar sadece enzim yüksekliği olan hafif formdan, fibroz ve nodüler dejenerasyonun olduğu ciddi karaciğer hastalığı formuna kadar farklı tablolarda karşımıza çıkabilirler. Bir çalışmada NAYKH olanların %30'unda izole yağlanma ve yaklaşık %20'sinde siroz (%40'ı dekompanse) tespit edilmiştir (33).

Basit yağlı değişim olan hastalarda mortalitede değişim saptanmamıştır ancak NASH'li hastaların surveyi kısalmıştır. NASH'li hastalarda karaciğer hastalığı ile ilgili ölüm sayısından daha fazla sayıda kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm meydana gelmiştir (34).

Hepatosellüler karsinom (HSK) NAYKH'na bağlı gelişen siroz vakalarının iyi bilinen bir komplikasyonudur (35). NAYKH olan olgular arasında diyabet, yüksek vücut kitle indeksi ve karaciğerde fibroz varlığı HSK'a ilerleme açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir (36). Son zamanlarda hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda NASH ve HSK gelişiminde metabolik sendrom varlığı bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (37).

NAYKH patogeneğinde karmaşık mekanizmalar mevcuttur. NAYKH'nın başlangıcı hepatositlerde trigliserid birikimi şeklinde olmaktadır. Bunu basite indirgeyerek düşündüğümüzde hastalığın başlangıcının trigliserid sentezi ile yıkımı (veya karaciğerden uzaklaştırılması) arasındaki dengenin bozulması olduğunu ifade edebiliriz. Bununla birlikte çok farklı nedenlerle oluşabilen karaciğer yağlanmasının tek ve basit bir patogenetik süreç içerisinde açıklanması olanaklı değildir. İnsülin direnci (İD), sitokin regülasyonundaki anormallikler, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon gibi faktörlerin hastalığın gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (38).

NAYKH hastalarının yönetimi karaciğer hastalığı ve eşlik eden obezite, hiperlipidemi, insülin direnci ve tip 2 diyabetin tedavisinden oluşur. Sedanter yaşam tarzı ve obezite ile ilgili bir hastalık olan NAYKH'nda yaşam tarzı değişiklikleri, diyet ve fazla kiloların verilmesi tedavinin temel taşlarıdır (41,42). İnsülin direnci NAYKH patogeneğinde anahtar rol oynar. Tiyazolidindionlar ve biguanidler NASH/NAYKH hastalarının tedavisinde kullanılan insülin duyarlılaştırıcı iki ana ilaç grubudur. (43). Metforminle başlangıçta küçük çalışmalarda insülin direnci ve aminotransferazlarda düşme saptanmış ancak karaciğer histolojisinde önemli bir düzelme görülmemiştir (44,45). Yeni yapılan bir meta-analiz de metformin ve/veya yaşam tarzı değişikliklerinin NAYKH'de yararı gösterilemedi (46). Metforminin karaciğer histolojisi üzerine hiçbir etkisi gösterilememiştir ve yetişkin NASH'li hastalarda spesifik bir tedavi olarak önerilmez. Pioglitazon tip 2 DM tedavisinde son on yılda kullanılmaya başlanmıştır. Periferde ve karaciğerde

insülin duyarlılığını artırır ve dolaşımdaki adiponektin düzeyini yükseltir (47). Tip 2 DM'lu NAYKH'li hastalarda pioglitazon tedavisinin histolojik iyileşme sağladığı karaciğer biyopsisi ile gösterilmiştir. Ancak diyabetik olmayan hastalarda yararı kanıtlanmamıştır. AASLD uzun vadeli güvenliği ve etkinliği bilinmese de pioglitazonu tip 2 diyabetik NAYKH'li hastalarda ilk basamak tedavide tavsiye etmektedir (28).

İki yıl E vitamini alan hastalarda karaciğer histolojisinde düzelme görülmüştür ancak insülin direnci ve plazma triaçilgliserollerde artış olmuştur (46). Bu nedenle AASLD tarafından biyopsi ile kanıtlanmış NASH'li diyabetik olmayan yetişkinlere günlük 800 IU E vitamini birinci basamak tedavide önerilir. Bununla beraber diyabeti olan NASH hastaları, biyopsi yapılmayan NAYKH ve kriptojenik sirozlu vakalarda yeterli kanıt olmadığından E vitamini önerilmez.

Pentoksifilin bir TNF-alfa inhibitörüdür. Basit karaciğer yağlanmasının steatohepatite ilerleyişinde suçlanan önemli bir sitokin olmasından dolayı pentoksifilin tedavide kabul görmüştür. NASH'li hastalarda pentoksifilin ile yapılan çalışmalarda, aminotransferaz ve Homa-IR gibi biyokimyasal belirteçlerde iyileştirmeler saptanmıştır (48,49). Bununla birlikte histolojik iyileşmeyi göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İnkretinler yemek alımı sonrasında pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını uyan gastrointestinal hormonlardır. Bu hormonların en çok üzerinde çalışılanı GLP-1'dir. GLP-1 analogları olan eksenatide ve liraglutidin rolleri obez tip 2 DM hastalarında iyi bilinmektedir. Patogenezindeki benzerlik nedeniyle bu ilaçlar NAYKH'de yeni seçenekler olabilirler. Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri GLP-1 aktivitesini alternatif olarak artıran ilaçlardır. NASH'li hastaların DPP-4 aktivitesi artmıştır ve bu da karaciğer yağlanmasının derecesi ve histolojik aktivite ile pozitif korelasyon gösterir (50). DPP-4 inhibitörleri diyabet tedavisindeki veriler ve bazı deneysel çalışmalara göre karaciğerdeki inflamasyon ve yağlanmayı azaltabilir (51,52). İnkretinler gelecekte NAYKH'da progresyonu önlemede bir tedavi seçeneği olabilir.

Glikojenik Hepatopati

Glikojenik hepatopati genellikle uzun süre kontrolsüz seyreden tip 1 diyabetli hastalarda gözlenen bir tablodur. Hepatositlerde aşırı glikojen depolanması sonucu genişleme ve karaciğer enzimlerinde düzensiz bir seyir ile karakterizedir

(53). Tip 1 DM'un yetersiz kontrolü ile beraber glukozun aşırı yükselmesi ve insülinin etkisi sonucunda karaciğerde glikojen depolanması artar, karaciğerde glikojenoliz bloke edilir (54). Bu hastalar genellikle karın ağrısı, bulantı, kusma ve anormal karaciğer enzim düzeyleri ile başvururlar. Klinik ve ultrasonografi ile NAYKH'den ayırtılamaz, karaciğer biyopsisi yapılması gerekir (53). Glikojenik hepatopati tip 1 DM'li hastalarda meydana gelen bir karaciğer fonksiyon bozukluğu olmakla beraber, ayırıcı tanı açısından viral hastalıklar, otoimmün hepatit ve metabolik bozuklukların laboratuvar desteğiyle dışlanması gerekir. Çünkü bu durum glisemik kontrol ile tamamen düzelebilen, geri dönüşümlü bir tablodur. Karaciğer yağlanması durumunun aksine glikojen aşırı birikiminin fibroza ilerlediğine dair bir bilgi bulunmamaktadır

(55). Bu hastalarda 4 haftalık uygun insülin tedavisi ile iyileşme gözlenmektedir (56).

Hepatojenöz Diyabet

Sirozlu olguların %79'unda glukoz metabolizması bozuklukları görülür. Hepatojenöz diyabet terimi sirozlu hastalarda meydana gelen diyabeti tanımlamak için kullanılır (57). Sirozda insülin reseptörlerinde down-regülasyon, periferik hiperinsülinemi ve insülin klirensinde azalmaya bağlı olarak diyabet meydana gelir (58). Hepatojenöz diyabette, tip 2 DM'den farklı olarak mikroanjyopati daha az sıklıkla görülürken, sirozla ilgili komplikasyonlar daha sık görülür. Bununla beraber hepatojenöz diyabet tanımı henüz Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul görmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 for the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 103: 137-149.
2. Gustafsson RJ, Littorin B, Berntorp K, et al. Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 268-275.
3. Luch I, Ascaso JF, Mora F, et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 919-924.
4. Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 709-712.
5. Lee SD, Keum B, Chun HJ, Bak YT. Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus With or Without Peripheral Neuropathy. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 274-278.
6. Lauffer A, Forcelini CM, Ruas LO, et al. Gastroesophageal reflux disease is inversely related with glycemic control in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2011; 21: 864-870.
7. Hasler WL. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 621-628.
8. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 82-88.
9. Parkman HP, Yates K, Hasler WL, et al. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1056-1064.
10. Jung HK, Choung RS, Locke GR, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009; 136: 1225-33.
11. Boaz M, Kislov J, Dickman R, Wainstein J. Obesity and symptoms suggestive of gastroparesis in patients with type 2 diabetes and neuropathy. *J Diabetes Complications* 2001; 25: 325-328.
12. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1592-622.
13. Ishiguchi T, Nakajima M, Sone H, et al. Gastric distension-induced pyloric relaxation: central nervous system regulation and effects of acute hyperglycaemia in the rat. *J Physiol* 2001; 533: 801-13.
14. Ravella K, Yang H, Gangula PR. Impairment of gastric nitric oxide and NRF2 system in apolipoprotein E knockout mice. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1504-1509.
15. Lee A, Wilding G, Kuo B. Variable abnormal physiological motility in the proximal upper gastrointestinal tract in gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 652-657.
16. Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 263-283.
17. Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, et al. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 131-138.
18. Chen P, Zhao J, Gregersen H. Up-regulated expression of advanced glycation end-products and their receptor in the small intestine and colon of diabetic rats. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 48-57.
19. Gangula PR, Maner WL, Micci MA, et al. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G725-33.
20. Lee TH, Lee JS. Ramosetron might be useful for treating diabetic diarrhea with a rapid small bowel transit time. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 106-107.
21. Ohlsson B, Melander O, Thorsson O, et al. Esophageal dysmotility, delayed gastric emptying and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis. *Diabetologia* 2006; 49: 2010-2014.
22. Russo A, Botten R, Kong MF, et al. Effects of acute hyperglycaemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004; 21: 176-182.
23. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab* 1998; 24: 530-536.

24. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 349-358.
25. Meyer C, O'Neal DN, Connell W, et al. Octreotide treatment of severe diabetic diarrhoea. *InternMed J* 2003; 33: 617-618.
26. Milić S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig Dis*. 2012;30:158–162.
27. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221–1231.
28. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023.
29. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, et al. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int*. 2006;26:856–863.
30. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Güncel gastroenteroloji dergisi*. 2011; 15/2:98-106.
31. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1741-1747.
31. Ebert EC. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Dis Mon* 2005; 51: 620-663.
33. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521-533.
34. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873.
35. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-140.
36. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *JHepatol* 2005; 42: 132-138.
37. Nishida T, Tsuneyama K, Fujimoto M, et al. Spontaneous onset of nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in a mouse model of metabolic syndrome. *Lab Invest* 2013; 93: 230-241.
38. McClain CJ, Mokshagundam SP, Barve SS, et al. Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Alcohol* 2004; 34: 67-79.
39. Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117-21.
40. Choi S, Diehl AM. Role of inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 702-7.
41. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, et al. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38: 413-419.
42. Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J GastroenterolHepatol* 2006; 21: 191-198.
43. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1682-1698.
44. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-894.
45. Uygun A, Kadayıfci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *AlimentPharmacol Ther* 2004; 19: 537-544.
46. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885-904.
47. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-1685.
48. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2365–2368.
49. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1946–1952.
50. Balaban YH, Korkusuz P, Simsek H, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DDP IV) in NASH patients. *AnnHepatol* 2007; 6: 242-250.
51. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 1194-1199.
52. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
53. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, et al. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 508-513.
54. Rogal SS, Ukomadu C, Levy BD, Loscalzo J. Clinical problem-solving. A sweet source of abdominal pain. *N Engl J Med* 2011; 364: 1762-1767.
55. Saxena P, Turner I, McIndoe R. Education and Imaging. Hepatobiliary and pancreatic: Glycogenic hepatopathy: a reversible condition. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 646.
56. Abaci A, Bekem O, Unuvar T, et al. Hepatic glycogenesis: a rare cause of hepatomegaly in Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 325-328.
57. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Lavallo-González FJ, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis. A prospective study. *Ann Hepatol* 2012; 11: 240-248.
58. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, et al. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 677-681.