

İdiopatik karaciğer steatozunda oral glukoz tolerans testine insulin ve C-peptid yanıtı

Insulin and C-peptid responses to oral glucose tolerance test in patients with idiopathic hepatosteatoz

Dr. Muhsin KAYA¹, Dr. Ali Reşit BEYLER¹, Dr. Murat Faik ERDOĞAN²

Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı¹ ve Endokrinoloji Bilim Dalı², Ankara

ÖZET: Kronik karaciğer hastalığında glukoz ve insulin metabolizmasındaki değişiklikler yoğun biçimde araştırılmıştır. Ancak herhangi bir etiyolojik faktör saptanmayan pür karaciğer yağlanması (idiopatik steatoz) glukoz, insulin ve C peptid metabolizmasını araştıran bir çalışma mevcut değildir. Biz bu çalışmada idiopatik karaciğer yağlanması glukoz, insulin ve C peptid metabolizmasını oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile araştırdık. Çalışmaya 16 erkek, 13 kadın toplam 29 hasta; 8 erkek, 3 kadın toplam 11 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların yaş ortalaması 34.96±9.22, vücut kitle indeksi (BMI) 23.87 ±2.69; kontrol grubunun yaş ortalaması 27.45 ±7.29 ve BMI 23.28 ±1.88 idi. Abdomen ultrasonografisinde diffüz hepatosteatoz düşünülen hastalara perkutan karaciğer biyopsisi yapılarak makroveziküler hepatosteatoz tanısı konuldu. Karaciğer fonksiyonlarını bozacak derecede fibrosis veya siroz olan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Hepatosteatoz yapabilecek bilinen tüm sebepler ekarte edildi. Hastalarımızdan birinde (1/29; % 3) AST, beşinde (5/29; % 17) ALT, beşinde (5/29; % 17) GGT yüksekliği (enfazla normalin üç katına varan) vardı. Hasta ve kontrol grubuna oral glukoz tolerans testi yapıldı. Bazal, 30., 60., 90., 120. dakika kan glukoz, insulin ve C peptid düzeyleri ölçüldü. Hasta grubuyla kontrol grubu bazal, 30., 60., 90., 120. dakika kan glukoz, insulin ve C peptid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P>0.05). Sonuç olarak idiopatik hepatosteatozu olan ve karaciğer fonksiyonlarını bozacak derecede fibrosis veya siroz olmayan vakalarda glukoz, insulin ve C peptid metabolizmasında bozukluk olmadığı kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: Hepatosteatoz, insulin, glukoz

SUMMARY: Alterations in glucose and insulin metabolism in liver cirrhosis was widely investigated so far. Yet, there has been no study on the glucose, insulin and C peptid metabolism in pure hepatosteatoz. In this study, we investigated the latter subject by means of oral glucose tolerance test (OGTT). In this study, 29 patients (13F/16M, age: 35±9, body mass index (BMI): 24±3) and 11 healthy people as control group (3F/8M, age: 27±7, BMI: 23±2) were studied. Macrovesicular hepatosteatoz was diagnosed by liver biopsy specimens. The patients with cirrhosis or fibrosis and all other etiological factors responsible for in hepatosteatoz were excluded. High ALT, AST and GGT levels were found in one (1/29; 3%), 5 (5/29; 17%), and 5 patients (5/29; 17%) respectively. In both groups, oral glucose tolerance test was performed. Blood glucose, insulin, and C peptide levels were determined at basal, 30., 60., 90., 120. min. There was no significant differences between the groups for any parameters. We concluded that there is no impaired function of glucose, insulin and C peptide metabolism in idiopathic hepatosteatoz.

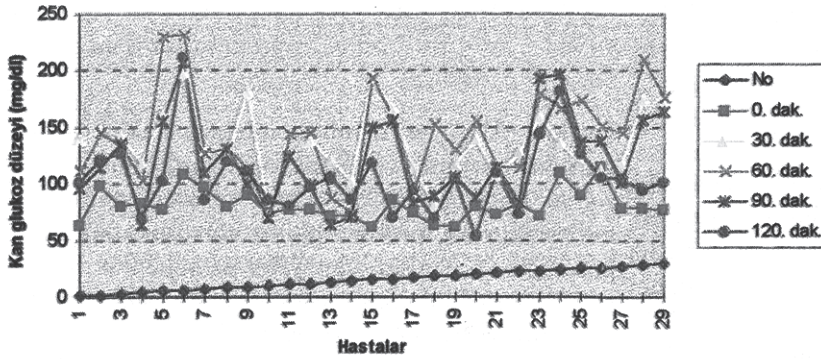
Key words: Hepatosteatoz, insulin, glucose

Hepatosteatoz en sık görülen karaciğer hastalığı olup, çoğu kez tesadüfen teşhis edilir. Vakaların çoğunda alkolün yanı sıra, diabetes mellitus, obezite, tetrasiklin kullanımı, konjenital hiperlipoproteinemi, Reye sendromu gibi faktörler bulunduğu halde; bir kısım hastalarda hiçbir predispozan faktör bulunmaz (1-7). Karaciğere aşırı derecede trigliserid ve bazen de kolesterol birikmesi ile ortaya çıkar. Karaciğerde aşırı yağ asiti sentezi, trigliseritlerin VLDL ile taşınmasının engellenmesi, yağ asitlerinin

mitokondrial oksidasyonunun bozulması durumlarında trigliseridler hepatositlerin stoplazmasında vakuoller şeklinde birikerek hepatosteatoza sebep olur (6). Nonobez Tip-II diabetes mellitus olgularının üçte birinde hepatosteatoz olduğu bildirilmiştir. Tip-II diabetes mellitusda Tip-I'den daha fazla oranda hepatosteatozun görülmesinin hiperlisemiden ziyade kronik hiperinsülinizme bağlı olduğu düşünülür (6). Hepatosteatozlu olguların çoğunda transaminazlar, bilirubin, alkalen fosfat, gamma glutamil transpeptidaz (GGT), albumin ve globulin düzeyleri normal seviyededir. Ancak vakaların yaklaşık % 38'inde transaminazlar normalin en fazla 3-4 katı kadar yükselir (3).

Tablo 1. Hasta grubunda bazal ve oral glukoz alınımı sonrası kan glukoz değerleri

NO	0.dak (mg/dl)	30. dak. (mg/dl)	60. dak.(mg/dl)	90.dak.mg/dl)	120.dak. (mg/dl)
1	91	139	159	117	125
2	99	149	146	114	121
3	81	142	133	135	127
4	84	118	103	63	70
5	78	163	230	155	103
6	109	198	231	208	212
7	97	130	127	110	86
8	80	126	131	131	120
9	91	182	113	100	112
10	75	74	69	71	86
11	78	126	144	124	81
12	77	138	145	99	97
13	72	120	88	63	106
14	72	103	74	70	86
15	62	193	194	150	118
16	86	166	157	156	70
17	75	115	93	83	95
18	64	82	153	89	69
19	62	117	130	106	105
20	80	140	156	88	54
21	73	107	115	114	110
22	83	128	115	83	73
23	72	159	179	193	144
24	110	136	166	197	182
25	90	119	174	137	127
26	116	114	151	138	106
27	79	118	145	102	105
28	79	175	210	157	94
29	77	174	177	164	101



Şekil 1. Bazal ve oral glukoz alınımı sonrası hastaların kan glukoz düzeyleri.

Ultrasonografik olarak çoğu vakada diffüz, bazen de fokal olarak karaciğerde eko artışı görülür (3, 6). Bilgisayarlı tomografi hepatosteatoz tanısında ultrasonografiden daha sensitiftir (3, 6). Karaciğer biyopsisi en sensitif ve spesifik tanı yöntemidir. Hepatosteatoz çoğu olguda benign seyirlidir. Ancak nadiren steatozla beraber terminal dönem karaciğer yetmezliğine kadar gidebilen fibrosis ve karaciğer sirozu görülebilir (5, 6).

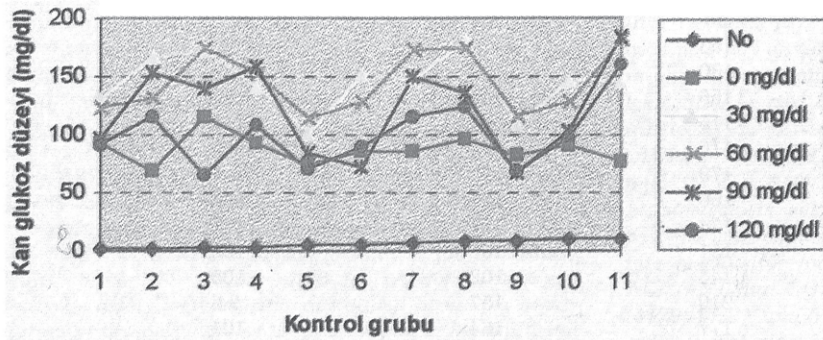
Karaciğer sirozunda glukoz ve insülin metabolizmasında bozukluk olduğu bilinmektedir. Ancak araştırmaların çoğu kompanse sirozlu vakalarda yapılmış olup, çoğu vakada kas dokusunda insülin

rezistansı olduğu bildirilmiştir (8, 9). Sirozlu olgularda bazal insülin düzeyi normale göre hafif artmıştır. Oral glukozla insülin cevabı hafif artmış olmakla beraber sağlıklı bireylere göre kan glukoz düzeyi de hafif artmıştır (7).

İdiopatik hepatosteatozda oral glukoz tolerans testine glukoz, insülin ve C-peptid cevabı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı kronik karaciğer hastalığı olmayan ve etiyolojisi saptanmayan hepatosteatozda oral glukoz yüklenmesine kan glukoz, insülin ve C-peptid yanıtlarını araştırmaktır.

Tablo 2. Kontrol grubu bazal ve oral glukoz alınımlı sonrası kan glukoz düzeyleri.

NO	0. dak.mg/dl	30.dak.(mg/dl)	60. dak.(mg/dl)	90. dak.(mg/dl)	120.dak.(mg/dl)
1	93	131	122	96	92
2	69	167	131	154	116
3	116	172	175	139	66
4	93	142	152	159	109
5	75	101	114	85	70
6	87	151	128	72	90
7	87	149	173	150	116
8	97	181	175	136	125
9	82	108	115	68	69
10	91	147	128	103	98
11	78	145	181	184	161

**Şekil 2.** Bazal ve oral glukoz alınımlı sonrası kontrol grubu kan glukoz düzeyleri

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 16 erkek, 13 kadın toplam 29 hasta; 8 erkek, 3 kadın toplam 11 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların yaş ortalaması 34.96 ± 9.22 , vücut kitle indeksi BMI 23.87 ± 2.69 ; kontrol grubunun yaş ortalaması 27.45 ± 7.29 ve BMI 23.28 ± 1.88 idi. Hastalarımızın en sık tesbit edilen fizik muayene bulgusu hepatomegaliydi. Abdomen ultrasonografisinde karaciğer ekosunda diffüz hepatosteatoz (diffüz eko artımı) bulguları olan; anamnezinde alkol kullanımı, hepatosteatoz yapabilecek ilaç kullanımı, diabetes mellitus, malnutrisyon, karaciğer parankim hastalığı hikayesi olmayan ve vücut kitle indeksi 27'nin altında olan (nonobez) hastalar çalışmaya alındı. Hastalarda hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, sedimentasyon, açlık kan şekeri, bilirubin, total protein, albumin, HDL, LDL, VLDL ve total kolesterol düzeyleri normal sınırlardaydı. Hastalarımızdan birinde (% 3) AST, beşinde (% 17) ALT, beşinde (% 17) GGT yüksekliği (enfazla normalin üç katına varan) vardı. Hepatit B virusu (HBV), hepatit C virusu (HCV), antinükleer

antikor (ANA), anti mitokondrial antikor (AMA), anti düz kas antikor (ASMA), liver kidney mikrozomal antikor (LKMA), kan seruloplazmin, α -1 antitripsin ve protein elektroforezine bakılarak karaciğer hastalığı yapabilecek sebepler ekarte edildi. Tüm hastalara perkutan karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyallerinde en az beş adet portal alan incelemesinin yapıldığı ve % 40-95 arasında değişen oranlarda makroveziküler tipte steatoz bulguları olduğu rapor edildi. Biyopside hepatosteatoz dışında kronik karaciğer parankim hastalığı saptananlar (kronik hepatit ve/veya siroz) çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak da yapılan abdomen ultrasonografisinde karaciğer boyutları ve parankim ekosunu normal bulunan, anamnezinde glukoz metabolizması bozukluğu yapabilecek hastalığı olmayan, karaciğer enzimleri, bilirubin düzeyleri ve açlık kan glukoz düzeyleri normal olan bireyler alındı. Kontrol grubuna karaciğer biyopsisi yapılmadı. Hasta ve kontrol grubuna testten önce üç gün en az 250 mg karbonhidrat alınımlı sağlandı. Oniki saatlik açlıktan sonra kan örnekleri için vena brachialis branül takıldı. Bazal kan alınımlıdan sonra 1.5 gr/kg

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu bazal ve oral glukoz alınımlı sonrası ortalama kan glukoz düzeyleri

	0. dak. (mg/dl)	30 dak. (mg/dl)	60.dak. (mg/dl)	90. Dak. (mg/dl)	120. Dak. (mg/dl)
Hasta	81	136	143	120	105
Kontrol	88	144	144	122	101

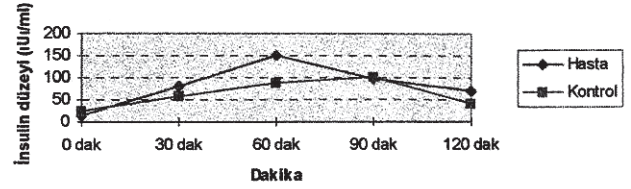
glukoz 100 cc su ile karıştırılıp içirildi. 30, 60 ,90, 120. dakikalarda kan alınıp glukoz, insülin ve C-peptid değerlerinin ölçümü için serum ayrıştırıldı. Hastalar bu iki saatlik süre içinde yatak istirahatinde tutuldu.

Serum glukoz düzeyleri otoanalizörde (RA 1000 Technicon) glukoz oksidaz metoduyla ölçüldü. Sonuçlar mg/dL cinsinden alındı. Serum insülin ve C-peptid düzeyi RIA metoduyla ölçüldü. İnsülin sonuçları IU/ml, C-peptid sonuçları ng/ml cinsinden alındı. Oral glukoz tolerans testinde diabetes mellitus, glukoz intoleransı ve normal değerler WHO kriterleri esas alınarak belirlendi.

İstatistikî değerlendirilmeler için t-testi ve Levene's testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Hasta grubunun bazal, 30, 60, 90 ve 120. dakika kan glukoz sonuçları gösterilmiştir (Tablo.1, Şekil.1). Tüm hasta grubunda açlık kan glukoz düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Otuz dakika kan glukoz düzeyleri hiçbir vakada 200 mg/dl'nin üzerine çıkmadı. Altmışıncı dakika kan glukoz değerleri 5., 6. ve 28. vakada 200 mg/dl'nin üzerine çıktı. Doksanıncı dakika kan glukoz düzeyi 6. vakada 200 mg/dl üzerinde seyretti. Yüzyirminci dakikada 5., 23. ve 24. vakada kan glukoz düzeyi 140 mg/dl'nin üzerinde saptandı. Sonuç olarak çalışmaya alınan hasta grubundan dört vakada (5., 23., 24. ve 28. vakalar) glukoz intoleransı (4/29; % 13.7); altıncı vakada da diabetes mellitus (1/29; % 3) saptandı. Kontrol grubundaki tüm hastalarda açlık kan glukoz düzeyi normal sınırlarda saptandı. Hiçbir vakada test boyunca kan glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin üzerine çıkmadı. 11. vakada 120 dakika kan glukoz düzeyi 140 mg/dl'nin üzerinde (161 mg/dl) saptandı. Sonuç olarak kontrol grubunda 1 vakada glukoz intoleransı saptandı (1/11; % 9). Ancak hasta grubuyla kontrol grubunun bazal, 30., 60., 90. ve 120. daki-



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubu oral glukoz alınımlı sonrası ortalama kan glukoz düzeyleri

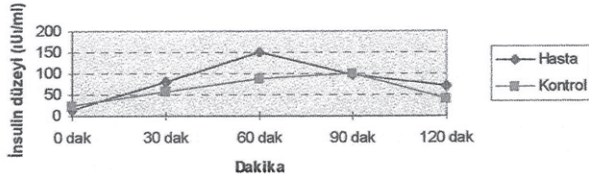
ka ortalama kan glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo.3, Şekil.3). Hasta ve kontrol grubu bazal ve glukozla uyarılmış kan ortalama insülin düzeyleri Tablo.4, Şekil.4'de gösterilmiştir. Her iki grupta da oral glukoz alınımlı sonrası 30. dakikadan itibaren kan insülin düzeyleri glukozla orantılı olarak belirgin artış gösterdi; 60 ile 90. dakikalarda en üst seviyeye ulaştı. 120. dakikada her iki grupta da kan insülin düzeyi glukoz düzeyiyle orantılı olarak düşüş gösterdi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunda bazal ve glukozla uyarılmış kan ortalama C-peptid düzeyleri Tablo.5, Şekil.5'de gösterilmiştir. Her iki grupta da glukoz alınımlı sonrası 30. dakikada kan C-peptid düzeyi kan glukoz ve insülin düzeyiyle orantılı olarak artış gösterdi; 60 ile 90. dakikada en üst seviyeye ulaştı. Yüzyirminci dakikada C-peptid düzeyi hasta grubunda glukoz ve insülin düzeyiyle orantısız olarak yüksek seyrettiği halde; kontrol grubunda orantılı olarak düşüş gösterdi. Ancak, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Klasik olarak nonalkolik hepatosteatoz obezite, tip-II diabetes mellitus, hipertrigliseridemi, tetrasiklin kullanımı, malnutrisyon ile beraber olur. Bu sebeplerin dışında jejunoileal bypass, total parenteral nutrisyon, kronik C hepatiti, ülseratif kolit, Wilson hastalığı, kalsiyum kanal blokerleri, yüksek doz sentetik östrojenler, metotreksat ve amiodaron gibi ilaçlar nonalkolik hepatosteatoza sebep olur. Hepatosteatoz eti-yopatogenezi multifaktöryeldir. Karaciğere aşırı yağ asiti taşınması, karaciğerde salgılayabileceğinden fazla yağ asiti sentezi, hepatosit mitokondrisinde yağ asiti oksidasyonunun bozulduğu durumlarda hepatosit sitoplazmasında trigliseridler makroveziküller şeklinde birikir.

Tablo 4. Bazal ve oral glukoz alınımlı sonrası hasta ve kontrol grubunun kan insulin düzeyleri

	0. dak. (uIU/mL)	30. Dak (uIU/mL)	60. Dak (uIU/mL)	90. Dak (uIU/mL)	120. dak. (uIU/mL)
Hasta	13	79	151	96	71
Kontrol	25	56	86	99	41

**Şekil 4.** Bazal ve oral glukoz alınımlı sonrası hasta ve kontrol grubu ortalama kan insulin düzeyleri

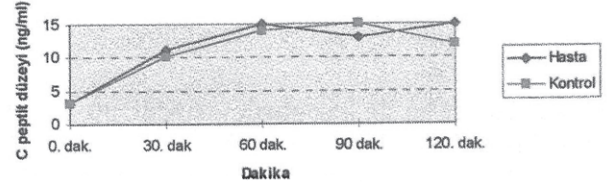
Ancak hepatositte trigliserit birikimi ile karaciğerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu arasındaki ilişkinin mekanizması tam belli değildir. Nonobez, nondiyabetik ve hepatosteatoz yapacak herhangi bir sebebin olmadığı bireylerde hepatosteatozun sebebi bilinmemektedir (4-6). Nonalkolik hepatosteatozun kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konulur. Patolojik olarak karaciğerde makroveziküler steatosis, lobüler ve portal miks inflamatuvar hücre infiltrasyonu, Mallory hyalin cisimcikleri, perisinüzoidal fibrosis; sonuçta portal hipertansiyon ve siroz gelişimi görülebilir (2, 4-6). Nonalkolik hepatosteatoz vakalarının % 21'inde fibrozis, % 15'inde siroz olduğu bildirilmiştir (4).

Bütün hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulgularında hepatosteatoz yaptığı bilinen sebep saptanmadı. Hiçbir hastanın karaciğer histopatolojisinde ileri derecede parankim harabiyetine sebep olabilen aktif hepatit veya siroz yoktu. Laboratuvar olarak da tüm vakalarda karaciğer fonksiyonları hakkında sağlıklı bilgi veren protrombin zamanı, kan total protein, albumin, bilirubin düzeyleri normal sınırlardaydı. Ayrıca tüm vakalarımızda literatürle uyumlu olarak karaciğerin temel anatomik çatısını koruduğu; ve histopatolojik olarak da değişik yoğunluklarda makroveziküler steatoz; portal alanda ve perisinüzoidal alanlarda hafif bağ dokusu artışı ile beraber miks tipte inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardı.

Pankreas langerhans adacıklarından proinsulin salgılandıktan sonra proteaz enzimleri vasıtasıyla

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu bazal ve glukozla uyarılmış ortalama kan C-peptid düzeyleri.

	0.dak. (ng/mL)	30. Dak. (ng/mL)	60. Dak. (ng/mL)	90. Dak. (ng/mL)	120. Dak. (ng/mL)
Hasta	3	11	15	13	15
Kontrol	3	10	14	15	12

**Şekil 5.** Hasta ve kontrol grubu bazal ve glukozla uyarılmış ortalama kan C-peptid düzeyleri

parçalanarak insulin ve C-peptid'e dönüşür. Endojen insulin kana salgılandıktan sonra yarı ömrü yaklaşık 3-5 dakikadır. Karaciğer, böbrek ve plasentada bulunan insulinaz enzimi tarafından parçalanır. İnsulin portal ven yoluyla karaciğerden bir sefer geçtiğinde yaklaşık olarak % 50'si parçalanır. C-peptidin biyolojik aktivitesi tam bilinmemektedir. Pankreastan insulinle aynı ekimolar düzeyde salgılanır. Kan yarı ömrü insulinin yaklaşık 3-4 katı kadardır. İnsulinden farklı olarak karaciğerde metabolize olmaz. Temel olarak böbrekler yoluyla parçalanır veya atılır (10). Karaciğer sirozunda glukoz ve insulin metabolizması birçok çalışmada araştırılmıştır. Sirozlu vakalarda bazal insulin düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Bu vakalarda oral glukoz tolerans testine (OGTT) artmış insulin cevabına rağmen; glukoz toleransının bozulduğu bildirilmiştir (7). Glukoz ve insulin metabolizmasını en iyi değerlendiren euglisemik insulin klemp tekniğiyle yapılan çalışmalarda glukozun kas dokusunda yıkımının ve glukojene dönüşümünün bozulmasının temel sebebinin insulin resistansı olduğu bildirilmiştir (1). Sirozlu olgularda hiperinsulinizmin temel sebebinin parankim harabiyeti veya portosistemik şantlar nedeniyle karaciğerde insulin yıkımının azalmasına bağlı olduğu düşünülür. Sirozlu olgularda OGTT sonrası C-peptid/insulin oranının düşmüş olması bu teoriyi destekler (9). Nonalkolik hepatosteatoz vakalarının % 31'inde oral glukoz intoleransı bildirilmiştir. İdiopatik hepatosteatoz vakalarında da intravenöz glukoz tolerans testinde kan glukoz ve insulin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır (1).

Literatürde idiyopatik hepatosteatozda oral glukoz tolerans testi sonrası kan glukoz, insulin ve C-peptid metabolizmasıyla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda oral glukoz alınımı sonrası glukoz ve insulinle beraber karaciğer patolojisinden etkilenmeyen C-peptid düzeylerini de ölçmemiz çalışmamızı daha güvenilir hale getirdiği kanaatindeyiz. Çalışmaya alınan hasta grubundan dört vakada (5., 23., 24. ve 28. vakalar) oral glukoz intoleransı (4/29; % 13.7); altıncı vakada da diabetes mellitus (1/29; % 3) saptandı. Kontrol grubunda ise bir vakada glukoz intoleransı saptandı (1/11; % 9). Ancak daha önce literatürde bildirilenin tersine hasta grubuyla kontrol grubunun bazal, 30., 60., 90. ve 120. dakika ortalama kan glukoz düzeyleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunun bazal, 30., 60., 90. ve 120. dakika kan insulin ve C-peptid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda non alkolik hepatosteatoz ve idiyopatik hepatosteatoz olgularında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede glukoz intoleransı ve insulin yüksekliği bildirilmiş olmasına karşın, bizim yaptığımız çalışmada glukoz, insulin ve C-peptid metabolizmasında anlamlı patoloji saptanmadı.

Sonuç olarak idiyopatik hepatosteatozu olan ve karaciğer fonksiyonlarını bozacak derecede fibrozis veya siroz olmayan vakalarda glukoz, insulin ve C-peptid metabolizmasında bozukluk olmadığı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Şentürk H, Özyazar M, Hacıbekiroğlu M, Korugan Ü. Glukose and insulin metabolism in fatty liver. *T Klin Gastroenteroloji* 1992; 3: 250-5.
2. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: A pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-7.
3. El-Hassan AY, İbrahim EZ, Al-Mulhim F et al. Fatty infiltration of liver: Analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. *Br J Radiol* 1992; 65: 774-8.
4. Bacon BR, Farahvash MJ, Lanney C et al. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
5. Holzbach R T. Nonalcoholic fatty liver. Structural and clinical implications. *Cleve Clin J Med* 1988; 55: 136-44.
6. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1147-66.
7. Johnston DG, Alberti KGMM. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: Diminished degradation or hypersecretion? *Lancet* 1977; 1: 10-2.
8. DeFronzo RA, Ferranini E, Hendler R et al. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes* 1983; 32: 35-45.
9. DeFronzo RA, Jacot E, Jeguler E et al. The effect of insulin of disposal of intravenous glucose: results from indirect calorimetry and hepatic and venous catheterization. *Diabetes* 1981; 30: 1000-7.
10. Greenspan FS. Basic and Clinical Endocrinology *Lance Medical*. Third Ed. 1991; 594.