

Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda Anti-HCV Seropozitifliği Sıklığı

FREQUENCY OF ANTI-HCV SEROPOSITIVE IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS

Ahmet Kemal GÜRBÜZ*, Melih ÖZEL**, Levent DEMİRTÜRK*, Faruk DEMİRKOL
Alp GÜNAY****, Yusuf YAZGAN**, Orhan TARÇIN****

* Doç.Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği,

** Yrd.Doç.Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği,

*** Uzm.Öğr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,

**** Yan Dal Uzm.Öğr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İSTANBUL

Özet

Karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri tip II diabetes mellituslu (DM) hastalarda sık karşılaşılan bir bulgudur. Ayrıca, siroz ile glukoz tolerans bozukluğu ve DM arasında bilinen bir ilişki vardır. DM'nin gelişimine hiperinsülinemi, insülin direnci, karaciğer glukoz tutulumunun azalması, pankreas bozuklukları ve altta yatan otoimmün olaylar katkıda bulunurlar. Son verilere göre, hepatit C virüs (HCV) enjeksiyonlu hastalarda DM'nin prevalansı %18.7-50 bulunmuştur. DM'lu hastahırdaki yeni çalışmalarda bunlara ek olarak, DM ve HCV enfeksiyonu gelişimi arasında olası bir birtelliğin olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada, HCV antikorlarını (Abbott Laboratories) kullanarak 114 tip II DM'li hastada HCV enfeksiyonunun sıklığını araştırdık. DM'li 114 hastanın (68 K, 46 E) ortalama yaşları 53.7 yıldı. DM'nin süresi 11.6 yıldı. Hastaların anti-HCV'leri test edildiği sırada %77'si oral antidiabetik ilaçlar ve %23'ü insülini kullanmaktaydı. 114 hastamızda HCV enfeksiyonu sıklığı %1.8 idi (2 olgu). Bazı çalışmalara göre, DM'da HCV enfeksiyonu prevalansı %,7.9-11.5'dir. HCV enfeksiyonunun sıklığının DM'de artması; diabetiklerin sağlık merkezlerine sık sık başvurmalarına, bozulmuş immün sistemleri nedeni ile viral enfeksiyonlara olan predispozisyonlarına ve HCV'nin diabetojenik viral aktivitesine bağlanmıştır. Diabetik hastalarımızda saptadığımız anti-HCV sıklığı (%1.8), normal toplumdaki prevalansına (%0.3-1.8) benzer oranlardadır. Çalışmamızın sonucu, DM'nin HCV enfeksiyonu için bir risk faktörü olmadığı ve bu ilişkiyi ortaya koyacak ve altında yatan mekanizmaları aydınlatacak Heri çalışmalara gereksinim olduğudur.

Anahtar Kelimeler: Tip II diabetes mellitus,
Hepatit C virüs enfeksiyonu

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10:113-116

Geliş Tarihi: 03.02.1999

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet Kemal GÜRBÜZ
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Gastroenteroloji Kliniği, İSTANBUL

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10

Summary

Abnormal liver function tests are frequently observed in patients with diabetes mellitus (DM). There is also a known association between cirrhosis and impaired glucose tolerance (70%) and DM. Hyperinsulinemia, insulin resistance, reduced hepatic uptake of glucose, disorders of pancreas and underlying autoimmune processes, contribute to the development of DM. According to the recent evidences, prevalence of DM is found to be 18.7-50% among patients with hepatitis C virus (HCV) infection. Additionally, recent studies of patients with DM have suggested a possible association between DM and development of HCV infection. In this study we investigated the frequency of HCV infection in 114 patients with type II DM, using HCV antibodies (Abbott Laboratories). The mean ages of the 114 patients with DM (68 F, 46 M) were 53.7 years. Duration of DM was 11.6 years. Seventy-seven percent of the patients was being treated with oral antidiabetic drugs and 23% with insulin at the time of anti-HCV testing. The frequency of HCV infection in our 114 patients was 1.8% (2 cases). According to various studies, the prevalence of HCV infection in DM is 7.9-11.5%. Increased prevalence of HCV infection in DM is attributed to the frequent admissions of diabetics to the health services, predisposition to viral infections because of impaired immune system and its diabetogenic viral activity. The frequency of anti-HCV we have found among our diabetic patients (1.8%) was similar to the prevalence in the normal population (0.3-1.8%). We conclude that DM is not a risk factor for HCV infection, and further studies to confirm this relationship and to elucidate the underlying mechanisms are needed.

Key Words: Type II diabetes mellitus,
Hepatitis C virus infection

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10:113-116

Diabetes mellituslu hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu sık rastlanan klinik bir tablodur. Bu fonksiyon bozukluklarının doğaldan diabetes mellitustan mı kaynaklandığının, yoksa eşlik

eden primer bir karaciğer hastalığına mı işaret ettiğinin anlaşılması çok kolay olmamaktadır. Öte yandan karaciğer sirozu ile glukoz tolerans bozukluğu ve diabetes mellitus arasındaki ilişki yıllardır bilinmektedir (1). Sirozlu hastaların %70'inde glukoz toleransı bozulmuştur (2). Sirozlu hastalarda diabetes mellitusun gelişiminden hiperinsülinemi, insülin rezistansı, siroz kaynaklı strese yanıt, glukozun karaciğer tutulumunun azalması, pankreas tutulumu (hemokromatoz, alkolizm) ve otoimmün olaylar sorumlu tutulmaktadır (3,4). Yapılan çeşitli çalışmalarda hepatit C virusuna bağlı kronik hepatitli hastalarda diabetes mellitus sıklığının % 18.7 ile %50 arasında değiştiği bildirilmiştir (5-7).

Hepatit C virüsü enfeksiyonunun diabetes mellitus için bir risk faktörü olarak ileri sürülmesi diabetes mellitusun da hepatit C virüsü enfeksiyonu için bir risk faktörü olabileceğini gündeme getirmiştir. Tip II diabetes mellituslu hastalarda gözlenen karaciğer fonksiyon bozukluklarının nedenlerini araştıran çeşitli çalışmalarda bu hastalarda hepatit C virüsü enfeksiyonu görülme sıklığının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (8-12). Başka bazı çalışmalarda ise konvansiyonel kriterlere göre diabetes mellitus tanısı (13) konulmuş hastalarda hepatit C virüsü enfeksiyonu görülme sıklığının normal popülasyondan farklı olmadığına işaret eden sonuçlara ulaşılmıştır (14,16). Ülkemizde sağlıklı popülasyonda anti-HCV seropozitifliği oranlarının %0.3 ile %1.8 arasında değiştiği bildirilmektedir (17).

Bu çalışmada tip II diabetes mellituslu hastalarda hepatit C virüsü enfeksiyonu sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji ve Endokrinoloji polikliniklerine müracaat eden, konvansiyonel kriterlere göre (13) tip II diabetes mellitus tanısı konulmuş, ardışık 114 hasta ile gerçekleştirildi.

Hastaların cinsiyetleri, yaşları, oral antidiabetik veya insülin kullanımları ve kaç yıldır diabetik oldukları sorgulandı. Geçirilmiş operasyonlar, parenteral ilaç kullanımı ve kan transfüzyonu anamnezi alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Alkol kullanan hastalar çalışmadan dışlandı.

Hastaların biyokimyasal parametreleri (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gamma glutamil transpeptidaz, alkalen fosfat, albumin, globulin, bilirimin, kolesterol, trigliserid, kan şekeri, protrombin zamanı) otoanalizör ile çalışıldı.

Hastaların anti-HCV durumları III. kuşak ELISA (Abbott AxSYM B3B440) ile araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede Türkiye'de sağlıklı popülasyonda varlığı bilinen anti-HCV seropozitifliği oranının bizim bulgularımızla karşılaştırılmasında "Evren Oranı Önemlilik Testi" kullanıldı.

Bulgular

Tip II diabetes mellitus tanısı konulmuş 68'i kadim, 46'sı erkek toplam 114 hasta çalışmaya alındı. Çalışma grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların yaş ortalamaları 53.7 yıl ve ortalama hastalık süreleri 11.6 yıl idi. Hastaların tümünde anti-HCV pozitifliği DM nedeni ile yapılan tetkikleri sırasında saptanmıştı. Hastalarda damar içi ilaç alışkanlığı, homoseksüalite, kan transfüzyonu öyküsü gibi HCV enfeksiyonu için risk faktörleri mevcut değildi. Hastaların %77'si oral antidiabetik, %23'ü insülin kullanmaktaydı. 114 tip II diabetes mellitus'lu hastadan 2'sinde (%1.8) anti-HCV (+) saptandı. Anti-HCV pozitif hastalarda risk faktörü olarak hastaneye yatırılma öyküsü mevcuttu. Anti-HCV (+) hastaların birinde ALT düzeyleri yüksek bulundu. Saptadığımız seropozitivite oranı (%1.8) ülkemizde normal popülasyonda çeşitli çalışmalarda bulunan oranlarla (%0.3-1.8) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (Evren Oranı Önemlilik Testi, $t=0.04-0.56$, $p>0.05$).

Tablo 1. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	Kadın	Erkek	Toplam
İl	68	46	114
Yaş ortalaması (yıl)	57.9	48.2	53.7
Diabet süresi (yıl)	13.6	8.8	11.6
OAD/İnsülin	52/16	36/10	88/26
Anti-HCV (+)	1	1	2 (% 1.8)

Tartışma

Diabetik hastalarda, karaciğer fonksiyon testlerinden biri veya birkaçının yüksekliği %80 oranında bildirilmektedir. Viral kökenli olmayan en önemli transaminaz yüksekliği nedeni karaciğer yağlanmasıdır (15). Hepatit C virüsü enfeksiyonu sıklığının tip II diabetes mellitusta artmış bulunması diabetiklerde (9-12), özellikle karaciğer fonksiyon testleri anormallığı olanlarda, hepatit C virüsü enfeksiyonu taramasını şart kılmaktadır. Bununla ilgili olarak tip II diabetes mellitus, hepatit C virüsü enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak ileri sürülmüşse de bu ilişkinin temelleri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çeşitli çalışmalarda hasta gruplarında anti-HCV pozitifliği incelenmiş, fakat genellikle bu hastalarda hemofili, hemodializ, parenteral ilaç bağımlılığı, talasemi ve transplantasyon gibi bulaşmayı kolaylaştırıcı faktörlerin varlığı söz konusu olmuştur. Diabetik hastalarda hepatit C virüsü enfeksiyonu ile ilgili yapılmış araştırmalar az sayıda olup, bu konuda henüz kesin fikir birliği oluşmamıştır.

Literatürde bazı çalışmalarda tip II diabetes mellitusta anti-HCV pozitifliğinin yaklaşık %10 civarında olduğu bildirilmektedir (8-12). Simo ve ark. 176 diabetik hastada yaptıkları bir çalışmada hepatit C virüsü enfeksiyonunu %11.5 oranında bulmuşlar ve herhangi bir epidemiyolojik faktör saptayamamışlardır (11). Gray ve ark. ise tip II diabetes mellituslu 200 hastada toplam anti-HCV pozitifliğini %8 olarak bulmuşlar ve hepatit C virüsü enfeksiyonunun diabetojen olup olmadığının ileri çalışmalar ile aydınlatılması gerektiğini bildirmişlerdir (12). Özyılkan ve ark.'nın 300 diabetik hastada anti-HCV sıklığını araştırdıkları bir çalışmada anti-HCV pozitifliği %10 olarak saptamış ve diabetes mellitus hepatit C virüsü enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak ilen sürülmüştür (9). Bahçecioğlu ve ark. da bu sonuçlara paralel olarak tip II diabetes mellituslu 88 hastada %7.9 oranında anti-HCV pozitifliği saptamışlardır (10). Diabetik hastalarda anti-HCV pozitifliğinin yüksekliğine neden olarak birçok faktör ileri sürülmüştür (8):

1. Diabetik hastalar sık olarak hastanelere başvurduklarından, hastane ortamında kolaylıkla virüs bulaşabilir.

2. Diabetes mellitus'un ve dolayısı ile hiperigüsmenin hastaların immün sisteminde yaptığı bozukluk, viral enfeksiyona eğilimi artırabilir.

3. Diğer bazı viruslar gibi hepatit C virüsü de diabetojen olabilir.

Bu çalışmaların aksine bizim araştırmamızda 114 tip II diabetes mellituslu hastada anti-HCV pozitifliği %1.8 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde ülkemizde diabetes mellituslu hastalarda yapılan çalışmalarda Ersöz ve ark. %2.4 (n:82) (14), Özenirler ve ark. %2 (n:50) (16), Aladağ ve ark. %5 (n:160) (18) ve Orbay ve ark. da %3.3 (n:179) (19) oranında anti-HCV pozitifliği saptamışlardır. Bu sonuçlar ülkemizde hepatit C virüsü enfeksiyon sıklığının %0.3-1.8 saptandığı araştırmalara (17) yakın değerler olmakla birlikte, diabetes mellitus ile anti-HCV seropozitivitesi ilişkisini istatistiksel olarak doğrulamaktan uzaktır. Bizim çalışmamızdaki bulgularımız da "Evren Oranı Önemlilik Testi" ile değerlendirildiğinde, normal populasyondaki oranlarla aralarında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yukarıda belirttiğimiz yaklaşık 800 diabetik hastayı kapsayan bazı araştırmalara göre diabetiklerde, diabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında hepatit C virüsü enfeksiyonu % 10 gibi yüksek oranlarda izlenmektedir (8-12). Fakat bu sonucun aksine bizim çalışmamızda olduğu gibi hepatit C virüsü enfeksiyonunun toplumdaki sıklığına benzer şekilde düşük olarak saptandığını bildirilen yayınlar da bulunmaktadır (14,16). Her ne kadar bizim olgularımızda bu oranın düşüklüğü sınırlı olgu sayısına bağlanabilirse de, diabetes mellitus ile hepatit C virüsü enfeksiyonu arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara gerek duyulduğu kanaatindeyiz. Bu çelişkili sonuçlar; tip II diabetes mellitusun hepatit C virus enfeksiyonu için bir risk faktörü olup olmadığının netleşmesi hususunda, daha geniş hasta popülasyonlarında araştırma yapılması gereğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Creutzfeldt W, Frerichs H, Sickinger K. Liver disease and diabetes mellitus. In: Popper H, Schaffner F, eds. Progress In Liver Diseases, Vol. III. New York: Grune and Stratton, 1970; 371-407.
2. Kruszynska YT, Melntyre N. Carbohydrate Metabolism. In: Melntyre N, Benhamou J-P, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J. eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford: Oxford University Press, 1991.
3. Johnston DG, Albeni KGMM, Faber OK, Binder C, Wright R. Flyperinsulinism of hepatic cirrhosis: diminished degradation or hypersecretion? Lancet 1977; i: 10-3.

4. Proietto J, Dudley FJ, Aitken P, Alford FP. Hyperinsulinemia and insulin resistance of cirrhosis: the importance of insulin secretion. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 657-65.
5. Allison MED, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJM. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in cirrhotic population. *J Hepatol* 1994;21:1135-9.
6. Eraser GM, Harman I, Meller N, NivY, Porath H. diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C but not chronic hepatitis B infection. *Isr J Med Sci* 1996; 32 (7): 568-70.
7. Taliani G, Poliandri G, Clementi C, et al. Chronic hepatitis C and diabetes mellitus. *J Flepatol* 1992; 16 (suppl): SI 16.
8. Kahraman H, Özyılkan E, Günaydın M, Kesim G, Dabak S, Tanyeri F. Diyabetik hastalarda Hepatit C virusu antikoru prevalansı. *Klimik Derg* 1997; 10 (2): 83-6.
9. Özyılkan E, Kahraman H, Günaydın M, Tanyeri F, Kesim G, Dabak S, Yıldırım S. diabetes mellituslu hastalarda anti-HCV sıklığı. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1998; 9 (suppl 1):316.
10. Babçeciöğlü İH, Özkan Y, Karaoğlu A, Çelebi S, Dönder E. diabetes mellitus ile Hepatit C ilişkisi. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1998; 9 (suppl 1):318.
11. Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jardi R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19 (9):
12. Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, Alexander GJ, Turner RC, O'Rahilly S. High prevalence of hepatitis C in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med* 1995; 12 (3): 244-9.
13. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, diabetes 1979; 28: 1039-57.
14. Ersöz G, Özgen G, Aydm A, Erensoy S, Musoğlu A. Diabetes Mellituslu Hastalarda Karaciğer Hastalığı. *T Klin Gastroenterohepatol* 1998, 9:22-7.
15. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Oxford, London: Blackwell Scin Pub, 1993; 23:414-7.
16. Özenirler S, Kandilci U, Çakır N. Diabetes mellituslu hastalarda hepatit C virus antikoru. XII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi özet bildiri kitabı İzmir 1995; 161.
17. Çakaloğlu Y. Hepatit C virus enfeksiyonu. Epidemiyoloji-patogenez-klinik-tedavi. in: Kılıçtırgay K, cd. Viral Hepatit '94 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 1994; 191-235.
15. Aladağ M, Kanncaoğlu M, Kantarçeken B, Sertkaya A, SeçkinY, Doğan İ, Bahçeci F, Yıldırım B, Hilmioğlu F. Diabetes mellitusta HCV ve HBV seroprevalansının normal populasyonla kıyaslanması. III. Ulusal Hepatoloji Kongresi Bildiri Kitapçığı İstanbul 1999; 39.
19. Orbay E, Bayramiçli O.U., Kılıç D, Kavaklı B, Ertürk S, Yayla A. Diabetes mellituslu hastalarda hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. III. Ulusal Hepatoloji Kongresi Bildiri Kitapçığı İstanbul 1999; 29.