

Diyabetik Hastalarda HCV Seropozitifliği ve Hepatit Belirleyicilerin Yükselmış Karaciğer Fonksiyon Testleri ile İlişkisi¹

PREVALENCE OF ANTI HCV SEROPOSITIVITY IN DIABETIC PATIENTS AND THE RELATIONSHIP BETWEEN ELEVATED LIVER FUNCTION TESTS AND HEPATITIS MARKERS

Mehmet DEMİR*, Fatih DEDE*, Mehmet KÖŞ**, Burçin BUDAKOĞLU***, Sertuğ AKKORLU**, Erdal ESKİOĞLU*

* Uz.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Servisi

** Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Servisi

*** Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Dahiliye Servisi, ANKARA

Özet

Amaç: Biz, bu çalışmada diyabetik hasta popülasyonunda anti-HCV seropozitifliğinin sıklığını, anti-HCV seropozitifliğinin diyabetin süresi, diyabetin tipi, uygulanan tedavi şekli ve yükselmış karaciğer fonksiyon testleri ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. ve 2. Dahiliye Kliniklerinde, 1998 Haziran-2000 Aralık tarihleri arasında diyabetes mellitus tanısı ile yatan 602 hasta retrospektif değerlendirilerek alındı. Diyalize giren, sık kan transfüzyonu yapılan (Talasemi Major, Hemofili gibi) hastalığı olanlar, anti-HCV seropozitiflik sıklığını etkileyebileceği düşüncesi ile, çalışma dışı bırakıldı. Elde edilen verilerin analizinde T-testi, Mann Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 519 (%86.21)'u tip 2 diyabet, 83 (%13.78)'ü tip 1 diyabetti. Tip 2 diyabetik hastaların 212 (%40.84)'si erkek, 307 (%59.15)'si kadın, yaş ortalaması 59.5±11.1 idi. Tip 1 diyabetik hastaların 52 (%62.65)'si erkek, 31 (%31.34)'i kadın, yaş ortalaması 28.1±10.3 idi. Çalışmaya alınan 519 tip 2 diyabetik hastanın 26 (%5.00)'sında anti-HCV seropozitifliği mevcuttu. Anti-HCV pozitif tip 2 diyabetik hasta grubu ile Anti-HCV negatif tip 2 diyabetik hasta grubu arasında yaş, cinsiyet, diyabet varlığının süresi, DM'un geç komplikasyonları ve tedavi şekli karşılaştırıldığında, istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05). Anti-HCV seropozitif 26 tip 2 diyabetik hastanın 14 (%53.84)'ünde karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yükselmış olarak tespit edildi. Anti-HCV negatif tip 2 diyabetik hasta grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). KCFT'leri yüksek olan 132 tip 2 diyabetik hastanın 27 (%20.45)'sinde viral hepatit belirleyicileri (anti-HCV, HbsAg, veya her ikisi) saptandı. Tip 2 diyabetik hastaların 29 (%5.58)'unda HbsAg seropozitifliği mevcuttu. Tip 1 diyabetiklerde HbsAg seropozitifliği %1.20, anti-HCV seropozitifliği %1.20 idi.

Sonuç: Tip 2 diyabetik hasta grubunda anti-HCV seropozitifliği, sağlıklı polüsyondan belirgin derecede artmış olarak tespit edildi. HbsAg seropozitifliği sağlıklı popülasyona benzer oranda idi. Tip 1 diyabetik hasta grubunda anti-HCV ve HbsAg seropozitifliği normal popülasyondan yüksek saptanmadı. KCFT'lerinde yükseklik saptanan tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %20'sinde viral hepatit belirleyicileri (HbsAg ve/veya anti-HCV) tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, Karaciğer fonksiyon testleri, Hepatit belirleyicileri

T Klin Gastroenterohepatoloji 2004, 15:31-37

Summary

Objective: To predict the prevalence of anti HCV seropositivity in a diabetic population and its relation to the type of diabetes, therapy, and course of the disease.

Material and Methods: The study was performed retrospectively on 602 patients with Diabetes Mellitus, hospitalized in the 1st and 2nd internal medicine wards of Ankara Numune Educational Hospital between June 1998 and December 2000. Patients on a dialysis program or having a disease requiring frequent blood transfusions (i.e. Thalasemia major, hemophilia) were excluded from the study to prevent any misleading effect on HCV seropositivity. Data analysis was done using the T – test, KI square test and the Mann Whitney U test.

Results: Five hundred and nineteen (86.21%) of the patients were type 2 DM, 83 (13.78%) of the patients were type 1 DM. Two hundred and twelve (86.21%) patients with type 2 diabetes were male, 307 (59.15%) were female, and median age of 59.5±11.1. Fifty two (62.65%) patients with type 1 diabetes were male, 31 (31.34%) were female, and had an age average of 28.1±10.3. Of the 519 patients in the type 2 diabetic group, 26 (5.00%) were found to be anti-HCV positive. When related to age, sex, duration of disease, late complications, and treatment type there was no statistical difference between seropositive and seronegative patients in the type 2 Diabetic group (P>0,05). Fourteen (53,84%) of the 26 patients seropositive for anti-HCV in the type 2 diabetic population were found to have elevated liver function tests. When compared to the anti-HCV negative type 2 diabetic group a statistically significant difference was observed (p<0,001). Viral hepatitis markers (anti-HCV, HbsAg, or both) were positive in 27 (20,45%) of 132 patients in the type 2 diabetic population with elevated liver function tests. Twenty nine (5,58%) of the type 2 diabetic patients were HbsAg seropositive. HbsAg seropositive and Anti-HCV seropositive were 1,20% in the type 1 diabetic group.

Conclusion: Anti-HCV seropositivity when compared to the normal population was found to be significantly higher in the type 2 diabetic patient group. HbsAg seropositivity was similar to the normal population. Anti-HCV and HbsAg seropositivity in the type 1 diabetic patient group was not found to be higher than the normal population. Viral markers (HbsAg, anti-HCV or both) were found in approximately 20% of type 2 diabetic patients with elevated liver enzymes.

Key Words: Diabetes mellitus, Liver function tests, Hepatitis markers

T Klin J Gastroenterohepatol 2004, 15:31-37

Karaciğer glikoz metabolizmasında önemli görevler üstlenmektedir. Karaciğer hastalıklarında hepatik karbonhidrat metabolizması bozulmaktadır. Son yıllarda hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ile Diabetes Mellitus (DM) arasında yakın bir ilişki olduğu öne sürülmektedir, fakat aralarındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır.

İlk kez 1994 yılında Allison tarafında kronik HCV enfeksiyonunda, diğer kronik karaciğer hastalığı etiyojilerine göre DM insidansı yüksek bulunmuştur (1). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu gözlemi desteklemiştir (2-5). HCV enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığı olan olgularda, DM sıklığı çeşitli serilerde %21-39 arasında bildirilmiştir (4-8). HCV enfeksiyonuna bağlı sirozu olan hastalarda bu oran %50'ye kadar ulaşmaktadır (1).

HCV enfeksiyonunun DM gelişimi için bir risk faktörü olarak ileri sürülmesi, DM ile HCV enfeksiyonu arasında olası bir sebep sonuç ilişkisini düşündürmüştür. Diyabetik hastalarda HCV seropozitifliğinin normal popülasyona oranla belirgin olarak yüksek olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu serilerde diyabetik hastalarda HCV seropozitifliği %4.2-18.7 arasında değişmektedir (5,8,9,10-12).

Bu konuyla ilgili ülkemizde yapılan çalışmaların sonucu birbiriyle çelişkilidir. Özyılkan ve ark.(13) %8 (Hasta sayısı:100), Bahçecioğlu ve ark.(14) %7.9 (Hasta sayısı:88), Kurt ve ark.(17) %4.6 (Hasta sayısı:130), Balık ve ark.(16) %6 (Hasta sayısı:101), Avşar ve ark.(17) %10 (Hasta sayısı:80), Aladağ ve ark.(18) %5 (Hasta sayısı:160) oranında, normal popülasyona göre yüksek bularak, ülkemizde DM'un HCV enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna karşın Orbay ve ark.(19) %3.3 (Hasta sayısı:179), Ersöz ve ark.(20) %2.4 (Hasta sayısı: 82), Özenirler ve ark.(21) %2 (Hasta sayısı:50), Gürbüz ve ark.(22) %1.8 (Hasta sayısı:114) oranında saptamışlardır. Bu oranlar ülkemizde normal popülasyonda saptanan HCV seropozitifliğine (%0.3-1.8) yakın değerlerdir.

Biz, bu çalışmalarda ortaya çıkan farklı sonuçların kısıtlı hasta sayısına bağlı olabileceği düşüncesi ile, geniş diyabetik hasta popülasyonunda anti-

HCV seropozitifliğinin sıklığını, anti-HCV seropozitifliğinin diyabetin süresi, diyabetin tipi, uygulanan tedavi şekli ve yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. ve 2. Dahiliye Kliniklerinde, 1998 Haziran-2000 Aralık tarihleri arasında diyabetes mellitus tanısı ile yatan 602 hasta, retrospektif değerlendirilerek alındı. Hastaların 519 (%86,21)'u tip 2 diyabet, 83 (%13,78)'ü tip 1 diyabetti. Tip 2 diyabetik hastaların 212 (%40,85)'si erkek, 307 (%59,15)'si kadın idi. Yaş ortalaması 59.5±11.1 olarak hesaplandı. Tip 1 diyabetik hastaların 52 (%62,65)'si erkek, 31 (%37,34)'i kadın idi. Yaş ortalaması 28.1±10.3 olarak hesaplandı.

Diyalize giren, sık kan transfüzyonu yapılan (Talassemi Major, Hemofili gibi) hastalığı olanlar, anti-HCV seropozitiflik sıklığını etkileyebileceği düşüncesi ile, çalışma dışı bırakıldı.

Aspartat aminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT), gamaglutamiltransferaz (GGT), alkalenfosfataz (ALP) ve açlık plazma glikoz düzeyi, hastaneye yattıktan sonraki ilk açlık serum örneklerinde, OLYMPUS AU800 otoanalizör ile ölçülen değerleri kaydedildi. HbsAg, anti-HCV üçüncü kuşak ELİSA (Enzym Linked İmmuno Sorbent Assay; ETİ-AB-HCVK-3 (Diasorin S.A) enzim immüno assay kiti ve ETİ-MAK-3 (Diasorin S.A) enzim immüno assay kiti) ile çalışıldı.

Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, ALT yüksekliği, ALT ile birlikte yükselmiş AST yüksekliği, GGT yüksekliği, GGT ile birlikte ALP yüksekliği olarak tanımlandı. Tek başına AST yüksekliği veya tek başına ALP yüksekliği, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olarak değerlendirilmedi. ALT yüksekliği, ALT ile birlikte yükselmiş AST yüksekliği sitolitik tipte, GGT yüksekliği, GGT ile birlikte ALP yüksekliği kolestatik tipte, ALT yüksekliğine eşlik eden GGT yüksekliği kombine tipte enzim yüksekliği olarak tanımlandı.

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 programına girilmiş ve analizler bu programda yapılmıştır. Ölçümle belirtilip; parametrik test varsayımlarını yerine getiren verilerin analizinde T-testi, parametrik varsayımları yerine getirmeyen verilerin analizinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sayımla belirtilen verilerin analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya toplam 602 (519 tip 2, 83 tip 1) diyabetik hasta dahil edildi. Diyabetik hastaların klinik ve epidemiyolojik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tip 2 diyabetik hastaların 212 (%40.85)'si erkek, 307 (%59.15)'si kadın idi. Yaş ortalaması 59.5 ± 11.1 olarak hesaplandı. Hastaların 137 (%26.40)'si oral antidiyabetik, 244 (%47.01)'ü insülin, 85 (16.38)'i insülin ve oral antidiyabetik ilaç kullanmaktaydı. 53 (%10.21)'ü sadece diyet ile regüle edilmekteydi. Ortalama diyabet süresi 10.0 ± 7.9 yıldır. Çalışmaya alınan 519 tip 2 diyabetik hastanın 26 (%5.00)'sında anti-HCV seropozitifliği mevcuttu. Anti-HCV pozitif 26 tip 2 diyabetik hastanın 12 (%46.15)'si erkek, 14 (%53.85)'ü kadın idi. Anti-HCV pozitif tip 2 diyabetik hasta grubu ile Anti-HCV negatif tip 2 diyabetik hasta grubu arasında yaş, cinsiyet, diyabet

Tablo 1. Diyabetes Mellitus'lu hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin dağılımı

	Diabetik Populasyon	Tip 2	Tip 1
Hasta sayısı	602	519	83
Yaş	55.2 ± 15.4	59.5 ± 11.1	28.1 ± 10.3
Cinsiyet (E/K)	264/338	212/307	52/31
Diabet varlığı süresi (yıl)	9.8 ± 8.1	10.0 ± 7.9	8.1 ± 9.2
Açlık kan şekeri	196.3 ± 99.1	195.7 ± 94.4	200.2 ± 125.1
Geç komplikasyonlar	468	412	56
Tedavi			
Sadece diyet	59	53	6
Oral ajanlar	138	137	1
Insülin	312	244	68
Insülin+Oral ajanlar	93	85	8
Viral hepatit belirleyicileri			
HbsAg	30 (%4,98)	29 (%5,58)	1 (%1,20)
Anti-HCV	27 (%4,48)	26 (%5,00)	1 (%1,20)

Tablo 2. Tip 2 Diyabetes Mellitus'lu hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin HCV anti-kor durumuna göre dağılımı

	Tip 2 Diyabetes Mellitus		p*
	Anti-HCV(-)	Anti-HCV(+)	
Hasta sayısı	493	26	
Yaş	59.4 ± 11.0	61.9 ± 12.4	0.468
Cinsiyet (E / K)	200/293	12/14	0.683
Diyabet varlığının süresi (yıl)	10.1 ± 7.9	9.3 ± 7.9	0.587
Geç komplikasyonlar	388	24	0.133
Tedavi			
Sadece diyet	51	2	1.000
Oral ajanlar	130	7	0.868
Insülin	230	14	0.609
Insülin+Oral ajanlar	82	3	0.785
Karaciğer Fonksiyon Testleri			
YKFT**	118 (%23,9)	14 (%53,84)	0.001
Sitolitik	38 (%7,70)	9 (%34,61)	0.001
Kollestatik	36 (%7,30)	1 (%3,84)	1.000
Sitolitik+Kollestatik	44 (%8,92)	4 (%15,38)	0.287

* Mann Whitney U testi ve Ki-kare testi uygulanmıştır.

**Yükselmiş karaciğer fonksiyon testi

varlığının süresi, DM'un geç komplikasyonları ve tedavi şekli karşılaştırıldığında, istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$). Anti-HCV seropozitif 26 tip 2 diyabetik hastanın 14 (%53.84)'ünde KCFT'leri yükselmiş olarak tespit edildi. Buna karşılık anti-HCV negatif 493 tip 2 diyabetik hastanın 118 (%23.9)'ünde KCFT'lerinde yükseklik saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Anti-HCV pozitif tip 2 diyabetik hastalardaki KCFT'lerindeki yükseklik sitolitik özellik göstermekte idi ($p < 0.001$). Tip 2 DM'lu hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin anti-HCV durumuna göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir. Çalışmaya alınan 519 tip 2 diyabetik hastanın 132 (%25.43)'sinde KCFT'lerinde yükseklik saptandı.

KCFT'leri yüksek olan 132 tip 2 diyabetik hastanın 27 (%20.45)'sinde viral hepatit belirleyicileri (anti-HCV, HbsAg, veya her ikisi) saptandı. Yalnız anti-HCV 13 (%9.85) hastada, yalnız HbsAg 13 (%9.85) hastada ve 1 (%0.76) hastada anti-HCV, HbsAg birlikte mevcuttu. KCFT'leri yüksek saptanan tip 2 DM'lu hastalar, viral hepatit belirleyicilerine göre 3 gruba ayrılarak klinik özellikleri değerlendirildi (Tablo 3). Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve diyabet varlığının süresi karşılaştırıldığında, istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 3. Karaciğer fonksiyon testi yüksek olan Tip 2 Diyabetes Mellitus'lu hastaların yaş, cinsiyet ve diyabet sürelerinin hepatit belirleyicilerine göre dağılımı

Hastalar	Marker (-)	HBsAg (+)	Anti-HCV (+)	p*
Hasta sayısı	105	14**	14**	
Hasta yüzdesi	79.0	10.5	10.5	
Yaş	59.3±10.9	55.4±14.2	60.9±13.1	0.496
Cinsiyet (E/K)	53/52	10/4	7/7	0.329
Diyabet varlığının süresi (yıl)	10.6±8.1	7.3±6.8	6.8±5.4	0.175

* ANAVO ve ki-kare testi uygulanmıştır.

** Bir hastada anti-HCV ve HBsAg seropozitifliği birlikte saptanmıştır.

Tip 2 diyabetik hastaların 29 (%5.58)'unda HbsAg seropozitifliği mevcuttu. Bu oran kızılây kan merkezinin 1985-1998 yıllarında toplanan 5.420.125 kanda saptanan %5.1 HbsAg seropozitiflik oranına yakın değerdedir (23).

Tip 1 diyabetik hastaların 52 (%62.65)'si erkek, 31 (%31.34)'i kadın idi. Yaş ortalaması 28.1±10.3 olarak hesaplandı. Hastaların 1 (%1.20)'i oral antidiyabetik, 68 (%81.93)'i insülin, 8 (%9,64)'i insülin ve oral antidiyabetik ilaç kullanmaktaydı. 6 (%7.23)'sı sadece diyet ile regüle edilmekteydi. Ortalama diyabet süresi 8.1±9.2 yıldır. Çalışmaya alınan 83 tip 1 diyabetik hastaların 1 (%1.20)'inde anti-HCV seropozitifliği saptandı. Tip 1 DM'lu hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin anti-HCV durumuna göre dağılımı Tablo 4'de görülmektedir. Hastaların 1 (%1.20)'inde HbsAg seropozitifliği saptandı.

Tartışma

Karaciğer glikoz metabolizmasında önemli görevler üstlenmektedir ve kronik karaciğer hastalıklarında hepatik karbonhidrat metabolizması bozulmaktadır. Bu durumu ilk kez 1906 yılında Nauny tarafından 'Hepatojenik Diyabet' olarak tanımlamıştır (24). Sirozlu olgularda glikoz intoleransı %33-75 oranında görülürken, DM sıklığı %15 olarak rapor edilmiştir (1,25). Bazı çalışmalarda sirozlu hastalarda açlık kan glikoz değeri sirozu olmayan olgulardan farklı bulunmamıştır (26). Ancak siroz ilerledikçe hastalarda aşikar diyabet geliştiği gösterilmiştir (1,26,27).

Tablo 4. Tip 1 Diyabetes Mellitus'lu hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin HCV anti-kor durumuna göre dağılımı

	Tip 1 Diyabetes Mellitus		
	Anti-HCV (-)	Anti-HCV (+)	p*
Hasta sayısı	82	1	
Yaş	28.1±10.4	33	0.286
Cinsiyet (E/K)	51/31	1/	1.000
Diabet varlığının süresi (yıl)	8.1±9.3	12.00	0.304
Geç komplikasyonlar	55	1	1.000
Tedavi			
Sadece diyet	5	1	
Oral ajanlar	1	---	0.005
Insülin	68	---	
Insülin+Oral ajanlar	8	---	
Karaciğer Fonksiyon Testleri			
YKFT**	15	---	
Sitolitik	8	---	---
Kolestatik	---	---	---
Sitolitik+Kolestatik	7	---	

* Mann Whitney U testi ve Ki-kare testi uygulanmıştır.

**Yükselmiş karaciğer fonksiyon testi

İlk kez 1994 yılında Allison kronik HCV enfeksiyonunda, diğer kronik karaciğer hastalığı etiyojilerine göre DM insidansını yüksek bulmuştur (1). Bu çalışmada transplantasyona verilen 100 sirozlu hastada, 34 HCV enfeksiyonlu hastanın 17 (%50)'sinde, buna karşılık 64 HCV enfeksiyonu olmayan sirozlu hastanın 6 (%9)'sında DM saptanmıştır. Sonraki yapılan çalışmalarda bu gözlemi desteklemiştir (2,6,7). Coronia ve ark. 113 kronik HCV enfeksiyonuna bağlı sirozlu olgunun %22'sinde aşikar DM saptamışlardır (2).

HCV enfeksiyonuna sahip sirozlu hastalarda DM sıklığındaki artışın nedeni henüz bilinmemektedir. HCV enfeksiyonlu hastalarda ekstrahepatik bulgular sık rastlanmaktadır. HCV enfeksiyonu ile krioglobulinemi, siyaloadenit, liken planus ve Hashimoto tiroiditi arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (28,29). Ekstrahepatik tutulumlar immünolojik mekanizmalar veya tutulan dokularda virüs invazyonu ve replikasyonu sonucu ortaya çıkabilmektedir. Diyabet gelişimi için henüz bu türden bir bağlantı gösterilememiştir. Son yıllarda bazal insülin değerlerinin HCV enfeksiyonuna bağlı siroz gelişen hastalarda, diğer etiyojistik ajanlara bağlı sirozlu olgularından daha fazla olduğu, bunun periferik insülin rezistansı sonucu geliştiği

ve insülin rezistansının da artmış demir depolanmasına bağlı olduğu yönünde görüşler bildirilmiştir (30).

HCV enfeksiyonuna bağlı siroz gelişen hastalarda, ileri yaş, obezite, ciddi karaciğer fibrozisi ve ailede diyabet hikayesinin olması, DM gelişimi açısından potansiyel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (31).

HCV parantral olarak bulaşır. Anti-HCV'nin serumda saptanabilir hale gelmesi ile virüsün seroepidemiolojisine ait veriler hızla artmıştır ve risk gurupları tanımlanmıştır. Hemodiyaliz hastaları, çok sayıda transfüzyon yapılanlar (Talessemi major hastaları, hemofili hastaları) ve intravenöz ilaç bağımlıları önemli risk guruplarını oluşturmaktadır. Son yıllarda diyabetik hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin normal popülasyona oranla belirgin olarak yüksek olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Taliani ve ark.(10) diyabetli hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin sıklığını %18.7 olarak bildirmişlerdir. Simo ve ark.(9) %11.5, Mason ve ark.(5) %4.2 , Sangiorgo ve ark.(11) %7.6 , Gray ve ark.(12) ise Afrika kökenli olanlarda %16, Avrupa kökenli olanlarda %6, Asya kökenli olanlarda %4 oranında saptamışlardır. Bu çalışmalara karşın Yunanistanda yapılan 423 tip 2 diyabetik hastayı içeren çalışmada, anti-HCV seropozitifliği %1.65 olarak, normal popülasyondan daha düşük oranda bildirilmiştir (32).

Bu konuyla ilgili ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişkilidir. Özyılkan ve ark.(13) %8 (Hasta sayısı:100), Bahçecioğlu ve ark.(14) %7.9 (Hasta sayısı: 88), Kurt ve ark.(15) %4.6 (Hasta sayısı:130), Balık ve ark.(16) %6 (Hasta sayısı:101), Avşar ve ark.(17) %10 (Hasta sayısı: 80), Aladağ ve ark.(18) %5 (Hasta sayısı:160) oranında, normal popülasyona göre yüksek bularak, ülkemizde DM'un HCV enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna karşın Orbay ve ark.(19) %3.3 (Hasta sayısı:179), Ersöz ve ark.(20) %2.4 (Hasta sayısı: 82), Özenirler ve ark.(21) %2 (Hasta sayısı: 50), Gürbüz ve ark.(22) %1.8 (Hasta sayısı:114) oranında bildirmişlerdir. Bu oranlar ülkemizde normal popülasyonda saptanan anti-HCV seropozitifliğine (%0.3-1.8) yakın değerlerdir.

Biz, ülkemizde yapılan bu çalışmalarda ortaya çıkan farklı sonuçların, çalışmaların içerdiği kısıtlı hasta sayısına bağlı olabileceği düşüncesiyle yaptığımız çalışmada, 519 tip 2 diyabetik hastanın 26 (%5.00)'sında anti-HCV seropozitifliği saptadık. Bu oran normal popülasyonda saptanan anti-HCV seropozitifliğinden yaklaşık olarak 5 kat daha fazla idi.

Bu konuyla ilgili ülkemizde yapılan 10 çalışma toplam 1059 tip 2 diyabetik hastayı içermektedir. HCV seropozitifliği %5.09 hesaplanmıştır. Bu oran bizim çalışmamızda ortaya çıkan orana çok yakındır ve Gray ve ark.'nın Asya ırkında saptadığı %4 oranı ile uyumaktadır (12). Sonuç olarak bu veriler ülkemizde tip 2 diyabetik hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin belirgin oranda artmış olduğunu göstermektedir.

HCV enfeksiyonunu tip 2 diyabetik hastalarda daha sık bulunmasının nedeni tam olarak izah edilememiştir. HCV çoğunlukla parantral geçişli olarak kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda düzenli kan şekeri takibi ve biyokimyasal incelemeler nedeniyle, sık sık kapiller ve venöz kan örnekleri alınmaktadır. Bu yolla HCV'nün hastane ortamında, hastadan hastaya geçiş olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmanın sonuçları hastanedeki günlük medikal uygulamaların diyabetik hastalara HCV bulaşmasında rol oynamadığı yönündedir(33). Son yıllarda kan örneklemede tek kullanımlık enjektör ve lancet ile yapıldığından bu yolla bulaşma ihtimali düşük görünmektedir. Bulaşmada insülin enjektörlerinin sorumlu olabileceği düşünülmüştür fakat, bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada da tedavi şekli ile anti-HCV seropozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır (9,14,17,33).

Bizim çalışmamızda 519 tip 2 diyabetik hastanın 29 (%5.58)'unda HbsAg seropozitifliği saptandı. Bu oran kızılai kan merkezinin 1985-1998 yıllarında toplanan 5.420.125 kanda saptanan %5.1 HbsAg seropozitiflik oranına yakın değerdedir. Tip 1 DM'lu 88 hastanın 1 (%1.2)'inde HBsAg pozitifliği saptandı. Sonuçta bizim çalışmamızda, diyabetik hasta popülasyonunda, HBsAg seropozitifliği normal popülasyondan yüksek saptanmamıştır. Bu

sonuç ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla da uyumaktadır (14,16,17).

Hepatit B virüsü (HBV), HCV gibi paranteral geçişli olarak kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda HBV belirleyicileri, bizim çalışmamızda olduğu gibi, normal popülasyondan farklı bulunmamış olması, diyabetik hastalardaki anti-HCV seropozitifliğindeki artışı açıklayacak paranteral bulaş yolunun olmadığını telkin etmektedir.

Diyabetik hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin daha sık saptanması üzerine, diyabetin HCV enfeksiyonu için risk oluşturduğuna yönelik görüşler ileri sürülmüştür. Tip 1 DM'lu hastalar bu riskleri en az tip 2 DM'lu hastalar kadar taşımaktadırlar. Buna rağmen Tip 1 DM hastalarda artmış anti-HCV seropozitifliği saptanmamıştır (9,14,17). Bizim çalışmamızda da 83 tip 1 DM'lu hastanın 1 (%1.2)'inde anti-HCV seropozitifliği saptandı. Bu da DM'un HCV enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu görüşünü desteklememektedir.

DM yağlı karaciğere yol açan en önemli etiyolojik faktörlerden birisidir. Diyabetik hastaların karaciğer biopsisinde genellikle mevcut olan bulgular, artmış glikojen depolanması, yağ infiltrasyonu ve intrasellüler hiyalen depolanmasıdır (34). Nadiren sirotik değişikliklerde saptanır. Bu histopatolojik bulgular diyabetteki metabolik düzensizliğe bağlanmaktadır. Genellikle asemptomatik ve ılımlı transaminaz yüksekliği ile seyreder. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastaların %20'sinde KCFT'de yükseklik saptanmıştır (11).

Bizim çalışmamızda 519 tip 2 diyabetik hastanın 132 (%25.43)'sinde KCFT'lerinde yükseklik mevcuttu. KCFT'leri yüksek olan 132 tip 2 diyabetik hastanın, 27 (%20.45)'sinde viral hepatit belirleyicileri (anti-HCV, HbsAg, veya her ikisi) saptandı. Anti-HCV pozitif 26 diyabetik hastanın 14 (%53.8)'ünde, anti-HCV negatif 493 tip 2 diyabetik hastanın 118 (%23.9)'inde KCFT'lerinde yükseklik mevcuttu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Anti-HCV seropozitif tip 2 diyabetik hastalardaki KCFT'lerindeki yükseklik sitolitik özellik göstermekte idi ($p<0.001$).

Bu sonuçlar özellikle de sitolitik tipte enzim yüksekliği saptanan tip 2 diyabetik hastaların, enzim yüksekliğinin karaciğer steatozuna bağlanmadan önce, viral hepatit yönünden araştırılmasının gerekliliğini göstermektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, tip 2 diyabetik hastalardaki anti-HCV seropozitifliğindeki artışı açıklayacak bulaş yolunun bulunmaması ve HCV enfeksiyonuna bağlı gelişen kronik karaciğer hastalığında, diğer kronik karaciğer hastalığı etiyolojilerine göre DM insidansının yüksek bulunmuş olması, HCV'nün diyabetojen olduğunu düşündürmektedir.

Biz mevcut literatür bilgileri ışığında, diyabetes mellitusa genetik olarak yatkın olanlarda, HCV'nün, diyabet gelişimini henüz bilmediğimiz bir mekanizma ile tetiklediğini düşünmekteyiz. HCV enfeksiyonu ile DM'un tüm dünyadaki yaygınlığı düşünüldüğünde, ikisinin arasındaki ilişkinin aydınlatılmasının, halk sağlığı açısından önemi büyük olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Allison MED, Wreghitt T, Chris R. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population J Hepatol 1994; 21:1135-9.
2. Corania S, Rahilly SO, Alexander GJM. Chronic hepatitis C virus infection and non-insulin dependent diabetes mellitus. Gut 1996; 38 (supp 1):A49.
3. Uzunalimoğlu Ö, Sipahi N, Dökmeci A. A link between hepatitis C infection and diabetes mellitus in a mediterranean population Hepatol 1995; 23 (supp 1):179.
4. Özyılkan E, Arslan M. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 1996; 91:1480-81.
5. Günşar F, Ersöz G, Akarca US. Kronik hepatit B ve C enfeksiyonunda diyabetes mellitus. 13. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi bildiriler kitabı 1996; 7(supp 1):B79.
6. Fraser GM, Harman I, Meller N. Diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C but not chronic hepatitis B infection. Isr J Med Sci 1996; 32:526-30.
7. Grimbirt S, Valensi P, Levy-Marchal C. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study. Gastroenterol Clin Biol 1996; 20:544-8.
8. Mason AL, Lau JY, Hoang N. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 1999; 29:328-33.
9. Simo R, Hernandez C, Genesca J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. Diabetes Care 1996; 19:998-1000.
10. Taliani G, Poliandri G, Clementi C. Chronic hepatitis C and diabetes mellitus. J Hepatol 1992; 16(supp):116.

11. Sangiargo L, Attardo T, Gangemi R. Increased frequency of HCV and HBV infection in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 48:147-51.
12. Gray H , Wreight T, Stratton IM. High prevalence of hepatitis C virus infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med* 1995; 12:244-9.
13. Özyılkan E, Erbaş T, Şimşek H. Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994 235:283-4.
14. Bahçecioğlu Hİ, Özkan Y, Çelebi S. Diyabetes mellituslu hastalarda hepatit C virus enfeksiyon sıklığı. *Erciyes Tıp Dergisi* 1999; 21(2):83-7.
15. Kurt H, Tonyukuk-Cesur V, Dağcı IŞ. Diyabetes mellituslu hepatit C enfeksiyonu prevalansı. *Türk Diyabet Yıllığı* 1998; 13:12-6.
16. Balık İ, Yılmaz N, Yaşa H. Kronik C hepatiti ve diyabetes mellitus. *Flora* 1996; 3:167-71.
17. Avşar M, Ersöz HÖ, Yavuz D. Diyabetik hastalarda hepatit c virüs enfeksiyonu sıklığı. *Endokrinolojide Yönelişler* 1999; 8(4):125-7.
18. Aladağ M, Karıncaoğlu M, Kantarçeken B. Diyabetes mellitusta HCV ve HBV seroprevalansının normal popülasyonla kıyaslanması. 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi bildiri kitapçığı İstanbul 1999; 39.
19. Orbay E, Bayramiçli OU, Kılıç D. Diyabetes mellituslu hastalarda hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi bildiri kitapçığı, İstanbul 1999; 29.
20. Ersöz G, Özgen G, Aydın A. Diyabetes mellituslu hastalarda karaciğer hastalığı. *T Klin Gastroenterohepatol* 1998, 9:22-7.
21. Özenirler S, Kandilci U, Çakır N. Diyabetes mellituslu hastalarda hepatit C virus-antikoru 12. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi özet bildiri kitabı İzmir 1995; 161.
22. Gürbüz AK, Özel M, Demirtürk L. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda anti-HCV seropozitifliği sıklığı. *T Klin Gastroenterohepatol* 1999, 10:113-6.
23. Mıstık R, Balık İ. Türkiyede viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. IN. Tekeli E eds. *Viral hepatit 2003. Viral hepatitlerle savaşım derneği*. Ankara 2003:12.
24. Cavvallo-Perin P, Cassader M, Bozzo C. Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1985; 75:1659-65.
25. Conn HO, Atterbury CE. Diabetes. In: Schiff L, Schiff ER eds. *Diseases of Liver* JB Lippincott Company, 1993; 2:913.
26. Johnston DG, Alberti KGM. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis. Diminished degradation or hypersecretion? *Lancet* 1977; 1:10-2.
27. Yıldız M, Varddareli E, Efe B. Kronik karaciğer hastalığında diyabetes mellitus. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 1992; 2:335-8.
28. Murray RW. Hepatitis C-associated autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24(2):353-74.
29. Cohen P. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Presse Med* 2000; 29:209-14.
30. Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Lepe Jimenez JA. Hepatitis C virus infection, increased serum ferritin and hyperinsulinemia. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93:639-48.
31. Petit JM, Bour JB, Gland-Jos C. Risk factors of diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 35:279-83.
32. Sotiropoulos A, Peppas TA, Skliros P. Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients. *Diabet Med* 1999; 16:250-2.
33. Rudoni S, Petit JM, Bour JB. HCV infection and diabetes mellitus. Influence of the use of finger stick devices on nosocomial transmission. *Diabetes Metab* 1999; 25:502-5.
34. Nagore N, Scheuer PJ. The pathology of diabetic hepatitis. *J Pathol* 1988; 78:155-60.

Geliş Tarihi: 21.05.2003

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet DEMİR
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
2.Dahiliye Kliniği
Sıhhiye, ANKARA

[¶]*Bu çalışma 12. Word Congress of International Association of Surgeons & Gastroenterologist'de bildiri olarak yayımlanmıştır.*