

DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA HEPATİT C VİRUS İNFEKSİYON SIKLIĞI

The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with diabetes mellitus

İ Halil BAHÇEÇİOĞLU¹, Yusuf ÖZKAN², Selman ÇELEBİ², Emir DÖNDER³

Özet

Amaç: Bu çalışmada diabetes mellituslu hastalarda hepatit C infeksiyon sıklığını, diyabetin süresi, diyabetin tipi, uygulanan tedavi, hastanede yatış ve transfüzyon öyküsü açısından inceledik.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya diabetes mellitus tanısı konulan toplam 100 hasta, kontrol grubu olarak toplam 100 normal sağlıklı birey alındı. Diabetes mellituslu hastaların 88'i tip 2, 12'si tip 1 idi. Hasta ve kontrol grubunda anti-HCV, HBsAg, anti-HBs üçüncü kuşak ELISA testi ile çalışıldı.

Bulgular: Diabetes mellituslu hastaların % 7'sinde, kontrol grubunun ise % 1'inde anti-HCV pozitifliği. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Anti-HCV pozitif olguların hepsi tip 2 diabetes mellitustu. Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda hastaneye yatış, tip 2'ye göre daha fazla sayıdaydı. Anti-HCV pozitif olgularda transfüzyon öyküsü yoktu. Anti-HCV pozitif olguların % 85.7'sinde (6/7), kontrol grubunda % 17.2'sinde (16/93) alanin aminotransferaz normalden daha yüksekti. Fark anlamlıydı ($p < 0.05$).

Sonuç: Diabetes mellituslu hastalarda hepatit C infeksiyon sıklığı kontrol grubuna göre artmıştır. Hepatit C infeksiyonu ile tip 2 diyabet ilişkili görünmektedir. Bu ilişki HCV infeksiyonunun tip 2 diyabet gelişimine yol açtığı yönündedir. HCV'nun diabetojenik etkisi konusunda ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Abstract

Purpose: In this study, we aimed to determine the prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in patients with diabetes mellitus. We evaluated the relationship between HCV infection and diabetes mellitus in terms of the duration of diabetes, type of diabetes, treatment, hospitalization, operation and history of blood transfusion.

Patients and methods: A total of 100 patients with diabetes mellitus and a total of 100 normal healthy individuals were enrolled in the study. Eighty-eight of the patients were type 2 diabetes and 12 of the patients were type 1 diabetes. In patients and controls anti-HCV antibodies, HbsAg and anti-HBs antibodies were detected with the third generation ELISA test.

Results: The prevalence of anti-HCV in patients with diabetes mellitus was higher than the controls (7 %, 1%, respectively). The difference was statistically significant ($p < 0.05$). All of the anti-HCV positive cases were type 2 diabetes mellitus. Hospitalization was found more frequently in patients with type 1 diabetes mellitus. There was no history of blood transfusion in cases with anti-HCV positivity. Alanine aminotransferase level was higher than the normal level in 85.7 % of anti-HCV positive cases and 17.2 % of control cases. The difference was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: HCV infection appears to be related with type 2 diabetes mellitus. This relationship between HCV infection and diabetes mellitus indicates that HCV itself may be diabetogenic. Further investigation should be performed to establish the diabetogenic role of HCV.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Hepatit C

Key Words: Diabetes Mellitus, Hepatitis C

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Diabetes mellitus (DM)'lu hastalarda hepatit C infeksiyonu sıklığının arttığı bildirilmektedir (1-3), fakat DM ve hepatit C

infeksiyonu ilişkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. DM heterojen kökenli bir hastalık olarak kabul edilmektedir. DM'un otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır (4). Hepatit C'de Sjögren hastalığı, kriyoglobulinemi gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (5, 6). Bununla birlikte, kronik karaciğer hastalığında glukoz intoleransı ve DM

Fırat Üniversitesi, Fırat Tıp Merkezi ELAZIĞ
İç Hastalıkları. Y.Doç.Dr.¹, Araş.Gör.Dr.², Doç.Dr.³.

Geliş tarihi: 6 Kasım 1998

normal popülasyona göre dört kez daha fazla görülmektedir. Hepatit C virusuna (HCV) bağlı sirozlarda, diğer etyolojik faktörlere göre DM daha sık olarak tespit edilmiştir (7, 8).

HCV genel olarak parenteral geçişli olarak kabul edilmektedir (9). Kan transfüzyonu öyküsü olanlarda, hemodiyaliz hastaları ve intravenöz ilaç bağımlılarında infeksiyonun sıklığı yüksektir (10-12). DM'lu hastalar, hastalıkları süresince çok sık olarak hastanelere başvurmakta, sık injeksiyonlara maruz kalmaktadırlar.

Biz bu çalışmada DM'lu hastalarda hepatit C infeksiyon sıklığını araştırdık. Bu hastalardaki anti-HCV pozitifliğini, hepatit B seropozitivitesi ve normal sağlıklı bireylerdeki anti-HCV seropozitivitesi ile karşılaştırdık. DM'lu hastaları; yaş, cinsiyet, diabetin süresi ve tipi, uygulanan tedavi, transfüzyon öyküsü, karaciğer enzimleri gibi demografik ve klinik özellikleri açısından inceledik.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Diyabet Polikliniğine Ekim 1997 ile Mart 1998 tarihleri arasında başvuran, en az bir yıl önce DM tanısı konulmuş 100 hasta alındı. DM tanısı uluslararası diyabet cemiyetinin tanı kriterlerine göre konuldu ve sınıflandırıldı (11). Hastaların 39'u erkek, 61'i kadındı ve yaş ortalaması 51.3 ± 12.6 (17-73) yıl idi. Kontrol grubu olarak 42'si erkek, 58'si kadın, yaş ortalamaları 48.3 ± 8.9 (20-65) yıl olan toplam 100 normal sağlıklı birey alındı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, transfüzyon ve operasyon yapıp yapılmadığı, uygulanan tedaviler ve hastanede yatarak tedavi görme öyküleri sorgulandı. Operasyona dış çekimi, jinekolojik girişim, anjiyografik girişimler dahil edildi. Ayrıca

diğer parenteral (perkütan) bulaş yolları da (kulak delinmesi, akupunktur vs) sorgulandı. Tüm olgularda HBsAg, anti-HBs, anti-HCV üçüncü kuşak ELİSA (Enzyme Linked İmmuno Sorbent Assay; Sorin diagnostics, s.r, Italy) ile değerlendirildi. Anti-HCV pozitif olgulardan beş hastada HCV-RNA PCR (polimerase chain reaction) ile çalışıldı.

İstatiksel analizde ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

DM'lu hastaların 88'i (% 88) tip 2, 12'si (%12) ise tip 1 idi. Ortalama diabet süresi 7.51 ± 2.6 (1-32) yıldır. DM'lu hastalarda anti-HCV pozitifliği % 7, kontrol grubunda ise % 1 olarak saptandı. Fark istatiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). DM'lu hastaların dördünde HBsAg, 41'inde ise anti-HBs pozitif olarak saptandı. HBs ve anti-HBs pozitiflik oranlarını farklı hastalar oluşturuyordu. Kontrol grubunda ise 3 kişide HBsAg pozitifliği bulundu (Tablo 1). Tip 2 DM'lu hastaların % 7.9'unda (7/88) anti-HCV pozitif saptanırken, tip 1 DM'lu hastaların tümünde negatif olarak bulundu. Anti-HCV pozitif DM'lu hastaların beşinde HCV-RNA bakıldı ve beşi de pozitifdi.

Tip 1 diyabetli hastaların % 83'ü (10/12), tip 2 diyabetli hastaların ise % 8.4'ü (12/88) hastanede yatarak tedavi görmüşlerdi. Fark anlamlıydı ($p < 0.05$). Anti-HCV pozitif hastaların % 28.5'ünde (2/7), anti-HCV negatif hastaların ise %17.2'sinde (16/93) dış ile ilgili girişim, anjiyografi, jinekolojik operasyon öyküsü vardı. Anti-HCV pozitif olguların hiç birinde transfüzyon öyküsü yoktu. Anti-HCV pozitif olguların % 85.7'sinde (6/7), kontrol grubunun ise %17.2'sinde (16/93) karaciğer enzimleri yüksekti ve aradaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$). Anti-HCV pozitif ve negatif diyabetik hastaların çeşitli özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo I. Diabetli hastalarda ve kontrol grubunda anti HCV, HbsAg ve anti-HBs pozitifliği

	Diabetli hastalar (n=100)	Kontrol (n=100)
Anti-HCV	7 *	1
HBsAg	4	3
Anti-HBs	41	39

*Kontrol grubuna göre $p<0.05$

Tablo II. Anti-HCV pozitif ve negatif diabetli hastaların karşılaştırılması

Paremetreler	Anti-HCV pozitif (n=7)	Anti-HCV negatif (n=93)
Yaş (ortalama yıl; sınırlar)	52.4±8.4 (42- 56)	50.9±12.5 (17-71)
Cins (E/K)	4/3	35/58
Diabetesin tipi, n (%)		
Tip 1	0 (0)	12 (13)
Tip 2	7 (100)	81 (87)
Diabetesin süresi (ortalama yıl; sınırlar)	6.5±11.2 (1-12)	7.9±12.9 (1-32)
Uygulanan tedavi, n (%)		
İnsulin	2 (28.5)	18 (19.4)
Oral antidiabetik	5 (71.5)	75 (80.6)
Hastanede yatış, n (%)	2 (28.5)	20 (21.5)
Operasyon* ve diğer parenteral bulaş, n (%)	2 (28.5)	16 (17.2)
Transfüzyon öyküsü, n (%)	0 (0)	5 (5.3)
ALT düzeyi normalden yüksek olanlar, n (%)	6 (85.7)**	16 (17.2)
ALT düzeyi (ortalama U/L, sınırlar)	52.8±12.7 (36-110)	38.8±24.5 (10-100)

*Diş ile ilgili girişim, anjiyografi, jinekolojik operasyon dahil edilmiştir.

** $p<0.05$; Diabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek.

TARTIŞMA

HCV Dünya'da kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir (12). Ülkemizde normal popülasyonda anti-HCV sıklığı % 0.3-1.8 arasındadır (13). Hemodiyaliz hastaları, çok sayıda transfüzyon yapılanlar, intravenöz ilaç bağımlıları

önemli risk gruplarıdır (9,10,13). Son yıllarda DM'lu hastalarda da infeksiyonun sıklığının arttığını bildiren yazılar vardır. Bunlardan Gray ve arkadaşları (3) tip 2 diabetli hastalarda Afrika kökenli olanlarda % 16, Avrupa kökenlilerde % 6, Asya kökenli olanlarda ise % 4 oranlarında saptamışlardır. Bu oranların normal bireylerden yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Taliani ve

arkadaşları (14) da diabetli hastalarda anti-HCV sıklığını % 18.7 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Özyılkan ve arkadaşları (15) % 8, Balık ve arkadaşları (1) % 6, Kurt ve arkadaşları (16) % 6.8 oranında anti-HCV pozitifliği saptamışlardır. Biz çalışmamızda DM'lu hastalarda normal bireylere göre anlamlı olarak yüksek anti-HCV pozitifliği saptadık ($p<0.05$). Tespit ettiğimiz oran ülkemizde farklı merkezlerde elde edilen sonuçlarla oldukça benzerlik göstermektedir. Ayrıca diabetli hastalarda anti-HCV sıklığı kontrol grubu ve diabetli hastalardaki HBsAg sıklığından yüksekti. HCV çoğunlukla parenteral geçişli bir hastalık olarak kabul edilmektedir (9,10). HCV infeksiyonunun diabetiklerde daha sık bulunmasının nedeni tam olarak izah edilememiştir. Bu hastaların daha sık hastaneye başvurularının, kan tetkiklerinin daha sık yapılmasının, operasyonlar ve kan transfüzyonlarının sorumlu olabileceği üzerinde durulmuştur (17). Bu faktörler diabetli hastalarda HCV infeksiyon sıklığını artıran bir neden olabilir. Ancak benzer bulaş yolları olan hepatit B virus belirleyicilerinin de yüksek olmasını beklerdik. HBsAg ve anti-HBs seropozitivitesi normal kontrolden farklı değildir. Özyılkan ve arkadaşları (15) tip 2 diyabetin HCV infeksiyonu için bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak tip 1 DM'lu hastalar bu riskleri tip 2'ye göre daha fazla taşımaktadırlar. Buna rağmen tip 1'de 12 olgunun tümünde de anti-HCV negatiftir. Bu da DM'un anti-HCV için bir risk faktörü olduğu görüşünü desteklememektedir.

Balık ve arkadaşları (1), Gray ve arkadaşları (3) HCV infeksiyonun tip 2 DM mellitusa neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Literatürdeki bu konuda yapılan diğer çalışmalar ve çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç anti-HCV pozitifliğinin tip 2 DM'le

ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Yine yapılan çalışmalarda (1,18) kronik HCV infeksiyonunda, DM sıklığı kronik hepatit B infeksiyonuna göre anlamlı olarak artmış bulunması da bu görüşü destekler niteliktedir. Anti-HCV'nin hangi mekanizmalarla diabete yol açacağı tam olarak bilinmemektedir. Buna karşılık çok sık olarak otoimmün ekstrahepatik tablolarla birlikte bulunması diabet oluşumuna da bu tip bir mekanizmayla yol açması muhtemeldir (19).

Hastalarda dibetin ve hepatit C virus infeksiyonun tam olarak ne zaman başladığını tam olarak dökümente edemedik. Diabetin süresi ve uygulanan tedavi ile de anlamlı bir ilişki tespit edemedik.

DM'ta karaciğer fonksiyon bozukluğuna çok sık rastlanmaktadır (5). DM yağlı karaciğere yol açan en önemli etyolojik faktörlerdendir. HCV infeksiyonu da karaciğerde yağlanmaya yol açmaktadır (20). Bu hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu çoğunlukla karaciğerde yağlanmaya bağlanabilir ve ileri tetkik yapılmayabilir. Lın ve arkadaşlarının (20) çalışmasında alkole bağlı olmayan yağlı karaciğerde anti-HCV sıklığı %5.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda anti-HCV pozitif diabetik hastaların 6'sında karaciğer enzimleri normalden daha yüksekti. Bu da diabetik hastalardaki enzim yüksekliğinin özellikle HCV infeksiyonu açısından titizlikle araştırılmasını gerekli kılar.

Sonuçta, DM'lu hastalarda anti-HCV sıklığı artmıştır. HCV infeksiyonu ile tip 2 diabet ilişkili görünmektedir. HCV infeksiyonunun diabetojenik etkisi konusunda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Diabetik hastalardaki karaciğer fonksiyon bozukluğu HCV infeksiyonu açısından incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Balık İ, Yılmaz N, Türkçapar N ve ark. Kronik C hepatiti ve Diabetes mellitus. *Flora* 1996; 3: 167-171.
2. Avcı M, Ersöz Ö, Avcı E ve ark. Diabetes Mellitusta HCV sıklığı. *Türk J Gastroenterol* 1997; 8 (suppl 1): 294.
3. Gray H, Wreight T, Stratton IM, et al. High prevalence of Hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med* 1995; 12: 244-249.
4. Feingold KR, Gavin LA, Schambelan M, Sebastian A. Endocrine diseases. In: Andreoli TE, Carpenter CJ, Plum F, Smith L (eds). *Cecil Essentials of Medicine, 2nd edition*. A.B Saunders Company, Philadelphia: 1990: 448-506.
5. Misiani R, Bellavita P. Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1121.
6. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339:321-323.
7. Fraser GM, Harman I, Meller N, et al. Diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C, but not chronic hepatitis B infection. *J Med Sci* 1996; 32 (7) : 526-530.
8. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, et al. Evidence of a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994; 21 (6): 1136-1139.
9. Alter JH, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1494-1500.
10. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, et al. Hepatitis C antibodies risk groups in Spain. *Lancet* 1989; ii: 294-297.
11. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.
12. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671-672.
13. Çakaloğlu Y. Hepatit C virusu infeksiyonu, Kılıçturgay K (ed), *Viral Hepatit 94. 1. Baskı Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul* 1994; 191-234.
14. Taliani G, Poliandri G, Clementi C, et al. Chronic hepatitis C and diabetes mellitus. *J Hepatol* 1992; 16 (Suppl): 116.
15. Özyılkan E, Erbas T, Şimşek H, et al. Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994; 235:283-284.
16. Kurt H, Dağcı İlgin Ş, Çorapcıoğlu D ve ark. Diabetes mellitus'ta hepatit C virüs infeksiyonu prevalansı. *Türk Diabet Yıllığı* 1997-1998; 13: 12-16.
17. Koşar Y, Dağlı Ü, Şaşmaz N ve ark. Anti-HCV seropozitif hastalarda hiperglisemi insidansı. *Türk J Gastroenterol* 1995; 6: 21-23.
18. Fraser GM, Harman I, Meller N, et al. Diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C but not chronic hepatitis B infection. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 568-570.
19. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, et al. Evidence for link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in cirrhotic population. *J Hepatol* 1994; 21: 1135-1139.
20. Lin SC, Shih SC, Kao CR, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients with non-alcoholic fatty liver. *Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa- Chih-Taipei*. 1995; 56 (2): 80-85 (Abstract).