Diabetes Mellituslu Hastalarda Kronik Hepatit C Sıklığının Değerlendirilmesi

Evaluation of Chronic Hepatitis C in Patients with Diabetes Mellitus

Şükran KÖSE¹, Gürsel ERSAN¹, Pelin ADAR¹, Ufuk SÖNMEZ¹, Sabri ATALAY¹

¹ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

* Bu çalışma 2014 Viral Hepatit Kongresi'ne bildiri olarak kabul edilmiş olup poster formatında sunulacaktır.

ÖZET

Giriş: Kronik viral hepatit C, karaciğer yağlanması indüklemekte ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)'yı artırarak, insülin direncine ve bunu takiben tip 2 diyabet gelişimine neden olabilmektedir. Bu çalışmada diyabet hastalarındaki hepatit C virüsü (HCV) sıklığının ve bu hasta grubunda HCV için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Hastanemiz dahiliye servislerinde izlenen diyabet tanılı 18 yaş ve üzeri toplam 420 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalardan serum örnekleri alınarak ELISA (Liaison, Diasorin, İtalya) yöntemiyle anti-HCV testi çalışıldı. Anti-HCV pozitif saptanan olgularda gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Ampliprep/Cobas Taqman HCV Quantitative Test, v2.0 Roche, Almanya) yöntemiyle serum HCV-RNA çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 420 olgunun yaş ortalaması 64.7 (29-86) yıl olup, %54 (229 hasta)'ü erkekti. Hastaların %92.8 (390 hasta)'i tip 2 diyabet hastası, %7.2 (30 hasta)'si tip 1 diyabet hastası olup, ortalama diyabet süresi 10.1 yıl (1-43 yıl arası) idi. Çalışmamızda sadece 1 (%0.2) hastada anti-HCV pozitif olarak saptandı ve HCV-RNA ile doğrulandı. Bu hastada kan transfüzyonu ve operasyon öyküsü mevcuttu.

Tartışma: Bu çalışmada diyabet hastalarında HCV araştırılmış ve bu hasta grubunda HCV sıklığının arttığına dair bir ilişki tespit edilmemiştir. Ancak bazı HCV genotiplerinin ve HCV'ye bağlı komplikasyonların diyabete neden olabilmesi ve diyabet hastalarının hemodiyaliz, kateterizasyon, kan transfüzyonu gibi invaziv girişimlere daha fazla maruz kalmaları nedeniyle HCV sıklığının artabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, kronik hepatit C, komplikasyon

Geliş Tarihi: 15.03.2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 22.06.2014 • **Yayınlanma Tarihi:** 03.07.2014

ABSTRACT

Introduction: Chronic hepatitis C induces hepatosteatosis, causes insulin resistance increasing tumor necrosis factor- α (TNF- α), and leads to the development of type 2 diabetes. This study aimed to evaluate the prevalence of hepatitis C virus (HCV) and its risk factors in the diabetic patients.

Materials and Methods: Four hundred and twenty patients over 18 years of age diagnosed with diabetes in internal medicine services of our hospital were evaluated, retrospectively. Anti-HCV was evaluated by ELISA (Liaison, Diasorin, Italy) and HCV-RNA was evaluated by real-time polymerase chain reaction (Ampliprep/Cobas Taqman HCV Quantitative Test, v2.0 Roche, Germany) in patients seropositive for Anti-HCV.

Results: The mean age of 420 patients was 64.7 (29-86) years and 54% (229 patient) were male. Among the patients, 92.8% (390) had type 2 diabetes and 7.2% (30) had type 1 diabetes, the mean time period for diabetes was 10.1 years (ranged between 1-43). Only one patient (0.2%) in the study having a history of surgery and transfusion was found to be seropositive for anti-HCV and confirmed by HCV-RNA test.

Conclusion: In this study, HCV was investigated in diabetic cases but no association was found between the increasing prevalence of HCV and diabetes mellitus. However, it is considered that the prevalence of HCV may increase due to the complications of HCV and some genotypes of HCV that leads to diabetes, and invasive operations such as transfusion, catheterization and hemodialysis.

Key words: Diabetes mellitus, chronic hepatitis C, complication.

Received: 15.03.2014 • **Accepted:** 22.06.2014 • **Published:** 03.07.2014

GİRİŞ

Diyabet, dünya nüfusunun önemli bir kısmını etkileyen hiperglisemiyle karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır. Diyabet için risk faktörleri arasında obezite, ileri yaş, cinsiyet, sigara içimi, sedanter yaşam, hepatit C virüsü (HCV) genotip 3, ağır karaciğer fibrozu, ailede diyabet öyküsü ve karaciğer/böbrek nakli yer almaktadır^[1]. Bazı klinik ve deneysel çalışmalarda, normal popülasyon ve kronik hepatit B tanısı olan olgularla karşılaştırıldığında, özellikle tip 2 diyabetin kronik hepatit C tanılı olgularda daha yaygın olduğu tespit edilmiştir^[2-4].

Dünyada yaklaşık 170 milyon kişi HCV ile enfekte-dir. HCV enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılıktan, akut hepatit ya da kronik hepatite kadar değişen farklı şekillerde görülebilir. Olguların önemli bir kısmında asemptomatik klinik tabloya rağmen histopatolojik ilerleme devam etmektedir. HCV enfeksiyonu; karaciğer sirozu, portal hipertansiyon ve hepatoselüler karsinoma gibi klinik tablolara yol açmaktadır. Karaciğer inflamasyonu yanında kronik HCV olgularının en az %38'inde ekstrahepatik bulgular da ortaya çıkmaktadır^[5]. Ekstrahepatik bulgular arasında diyabet, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, tiroidit, glomerulonefrit, porfiri, artrit gibi romatolojik bulgular ve kriyoglobulinemi sayılabilir^[6,7]. Hepatosteatoz ve sirotik karaciğerin yol açtığı hiperin-

sülinemi, insülin direnci ve glukoz geri alımının azalması gibi mekanizmaların tip 2 diyabete zemin hazırladığı düşünülmektedir^[8].

Kronik HCV enfeksiyonu ve diyabet, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan iki kronik süreçtir. Bu çalışmada diyabet hastalarında HCV sıklığı, bu hasta grubunda HCV için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada hastanemiz dahiliye servislerinde izlenen diyabet tanılı toplam 420 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların diyabet tipi, süresi, almakta oldukları tedavi, HCV için olası risk faktörleri (operasyon öyküsü, kan transfüzyonu öyküsü, intravenöz ilaç kullanım öyküsü, ailede kronik hepatit B ve/veya C öyküsü, kronik hepatit B taşıyıcılığı) sorgulandı. Hastalardan serum örneği alınarak anti-HCV testi ELISA (Liaison, Diasorin, İtalya) yöntemiyle çalışıldı. Anti-HCV pozitif saptanan olgularda gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Ampliprep/Cobas Taqman HCV Quantitative Test, v2.0 Roche, Almanya) yöntemiyle serum HCV-RNA düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 420 olgunun yaş ortalaması 64.7 (29-86) yıl olup, %54 (229 hasta)'ü erkekti. Hastaların %92.8 (390 hasta)'i tip 2 diyabet,

Tablo 1. Diyabet tanılı olgularda hepatit C virüsü için risk faktörlerinin dağılımı

Risk faktörleri	Sayı	Sıklık (%)
Operasyon geçirme	260	61.9
Kan transfüzyonu	163	38.8
Ailede kronik hepatit B ve/veya C	23	5.4
İntravenöz ilaç kullanımı	16	3.8
Kronik hepatit B taşıyıcılığı	7	1.6

%7.2 (30 hasta)'si tip 1 diyabet hastası olup; olguların %55 (231 hasta)'i insülin, %37.1 (156 hasta)'i oral anti-diyabetik, %3.9 (16 hasta)'u insülin ve oral anti-diyabetik tedavisini birlikte almakta idi. Geri kalan 17 (%4) hasta ise antidiyabetik ilaç kullanmamaktaydı. Ortalama diyabet süresi 10.1 (1-43 yıl arası) yıl idi. Anti-HCV pozitifliği için risk faktörleri arasında operasyon öyküsü ve kan transfüzyonu öyküsü mevcuttu (Tablo 1). Çalışmamızda sadece 1 (%0.2) hastada anti-HCV pozitif olarak saptandı ve HCV-RNA ile doğrulandı. Hastanın 18 yıllık diyabet öyküsü mevcut olup, oral antidiyabetik ve insülin kullanmaktaydı. Bu hastada kan transfüzyonu ve operasyon geçirme öyküsü mevcuttu.

TARTIŞMA

Diyabet, insülin sekresyon defekti, artmış glukoz aktivitesi gibi kompleks mekanizmaların yer aldığı ve gelişmesinin multifaktöryel (obezite, yaş, sedanter yaşam ve genetik faktörler) olduğu bir sistemik hastalıktır. Kronik HCV olgularında glukoz intoleransı ve insülin direnci önem taşımakla birlikte HCV'nin diyabete yakınlık oluşturma etkisi net değildir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, hemodiyaliz hastaları, hemofili hastaları, parenteral ilaç bağımlıları, talasemi hastaları ve transplant hastaları gibi genellikle virüsün parenteral bulaşması için risk altındaki kişilerde anti-HCV seropozitifliği incelenmiştir. Ancak diyabet ve HCV enfeksiyonu arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Tip 1 diyabetin patogeneğinde virüslerin rolü olabileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Virüsler bunu pankreas beta hücrelerinde replike olarak direkt sitotoksik etki sonucu veya otoimmüniteyi tetikleyerek geliştirir. HCV enfeksiyonu, karaciğer yağlanması indüklemekte ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)'yı artırmaktadır^[9]. Ayrıca, çeşitli mekanizmalarla insülin direnci ve bunu takiben tip 2 diyabet gelişimine neden olabilmektedir^[10].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda diyabet hastalarında HCV sıklığı %4.0-10.9 arasında bildirilmiştir^[11]. Literatürde daha önce yapılan benzer çalışmalarda bu oran %1.4-21 arasında değişmekte olup, bazı yayınlar da diyabeti olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur^[12,13]. Ancak Okan ve arkadaşları ile Mangia'nın çalışmasında kronik HCV enfeksiyonunun diyabet için bir risk faktörü olmadığı belirtilmiştir^[11,14].

Ülkemiz dünya haritasında HCV prevalansı %1-1.9 arasında olan ülkeler içinde yer almaktadır^[15]. Çalışmamızda ise diyabet hastalarında HCV prevalansı %0.2 olarak tespit edilmiş ve genel popülasyona göre bir artış saptanmamıştır. Bu sonuç, çalışmaya alınan hasta grubunun %90 gibi yüksek bir oranda tip 2 diyabet hastalarından oluşması, tip 2 diyabet etiyolojisinin daha çok obezite, yaş gibi çevresel faktörlere bağlı olmasıyla açıklanabilir. Diyabet patogeneğinde HCV genotip 3 daha çok sorumlu tutulmuştur. Ülkemizde yaygın HCV genotipinin 1b olması diyabet patogeneğinde HCV genotipleri arasında fark olduğunu ve çalışmamızda saptanan düşük oranları açıklayabilir. Çalışmamızda hastaların büyük bölümünde operasyon geçirme (%61.9) ve kan transfüzyonu uygulanması (%38.8) HCV enfeksiyonu için en sık risk oluşturan durumlar olarak belirlenmiştir. Buna rağmen düşük oranda HCV enfeksiyonu tespit edilmiş olması bu girişimler sırasında alınan önlemlerin ve serolojik incelemelerin etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda diyabet hastalarında HCV enfeksiyonu sıklığı genel toplumdaki sıklıkla paralel bulunmuştur. Ancak tip 1 diyabet hastalarının ve kronik komplikasyonların daha yaygın olduğu çok sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Löwel H. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the MONICA Augsburg cohort study. *Arch Intern Med* 2002;162:82-9.
2. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2008;4:1856-62.
3. Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic

- hepatitis B/C infection: a follow up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111-21.
4. Hung CH, Lee CM, Chen CH, Hu TH, Jiang SR, Wang JH, Lu SN, Wang PW. Association of inflammatory and anti-inflammatory cytokines with insulin resistance in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:1086-93.
 5. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I. EH manifestations associated with HCV infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC Groupe d'Etude et de Recherche en Medicine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepateite C. *Medicine [Baltimore]* 2000;79:47-56.
 6. Ko HM, Hernandez-Prera JC, Zhu H. Morphologic features of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clinical and Developmental Immunology*, vol. 2012, Article ID 740138, 9 pages, 2012.
 7. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:647-52.
 8. Huang JF, Dai CY, Hwang SJ, Ho CK, Hsiao PJ, Hsieh MY, Lee LP, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Shin SJ, Chang WY, Chuang WL, Yu ML. Hepatitis C viremia increases the association with type 2 diabetes mellitus in a hepatitis B and C endemic area: an epidemiological link with virological implication. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1237-43.
 9. Noto H, Raskin P. Hepatitis C infection and diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2006;20:113-20.
 10. Hung CH, Lee CM, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Lin CY, Lu SN. Impact of diabetes mellitus on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based antiviral therapy. *Int J Cancer* 2011;128:2344-52.
 11. Okan V, Araz M, Demirci F, Kaslıgil T, Sezer A, Micozkadıoğlu H, Aktaran Ş, Kepekçi Y. Tıp 2 diabetes mellituslu olgularda hepatit B ve C virüs infeksiyonu prevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2000;6(3).
 12. Kurt H, Dağcı İlgin Ş, Çorapçıoğlu D. Diabetes mellitusta hepatit C virüs infeksiyonu prevalansı. *Türk Diabet Yıllığı* 1997-1998:12-6.
 13. Kaabia N, Ben Jazia E, Slim I, Fodha I, Hachfi W, Gaha R, Khalifa M, Hadj Kilani A, Trabelsi H, Abdelaziz A, Bahri F, Letaief A. Association of hepatitis C virus infection and diabetes in central Tunisia. *World J Gastroenterol* 2009;15:2778-81.
 14. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2363-7.
 15. Barut HS, Günel Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. *Klinik Derg* 2009;22:38-43.

Yazışma Adresi /Address for Correspondence

Dr. Pelin ADAR

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği
İzmir, Türkiye

E-posta: estrellabella_83@hotmail.com