

Anti HCV seropozitif hastalarda hiperglisemi insidansı

Dr. Yasemin KOŞAR, Dr. Ülkü DAĞLI, Dr. Nurgül ŞAŞMAZ, Dr. Hülya ÖVER, Dr. Perihan OĞUZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Kliniğimize Şubat-Temmuz 1994 döneminde başvuran ve açlık kan şekeri normal bulunan anti-HCV seropozitif kronik aktif hepatitli 34 olguya oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı; test sonucu diabetik eğri çıkan hastaların insülin ve C peptid düzeylerine bakılarak Diabetes mellitus (DM) insidansı araştırıldı. Sonuçlar 34 olguluk kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Kronik C hepatitli hastaların %67.7'sinde (23 olgu) OGTT'de diabetik eğri saptanmış, %32.3'ü (11 olgu) normal bulunmuştur. 34 olguluk kontrol grubunda OGTT bozukluğu %20.6 (7 olgu) olarak gerçekleşmiştir. OGTT'de diabetik eğri bulunan kronik aktif hepatitli hastaların %56.5'inde (13 olgu) insülin ve %43.5'inde (10 olgu) C peptid düzeyleri yüksek olarak gözlenmiştir. Kontrol grubu ile C hepatitli hastaların hiperglisemi yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($P<0.05$).

Anahtar kelimeler: **Kronik hepatit C, insülin, C peptid, OGTT, diabetes mellitus**

AKUT ve kronik karaciğer hastalıklarında bozulmuş glukoz intoleransı ve aşikar diabet sık görülmektedir (1-3). Bu konuyla ilgili çalışmalar daha çok sirotik hastalar üzerinde yapılmıştır; bununla birlikte sirozun, glukoz intoleransına hangi mekanizmayla yol açtığı bilinmemektedir (1,4-6). Etyoloji ile ilgili suçlanan faktörlerden biri hiperinsülinemi diğer postreseptör bozukluğudur (3,5,7,8). Naunyn'in 1906'da öne sürdüğü hipotezine göre karaciğer fonksiyonlarındaki bozulma kendi başına karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluktan sorumludur (3). Bu görüş daha sonraki çalışmalarla da desteklenmiştir (3,6). Yapılan çalışmalarda sadece karaciğer histolojisindeki bozukluk incelenmiş, virüse ait faktörler üzerinde araştırma yapılmamıştır. Çalışmamızın amacı; izole C virusuna ait kronik hepatitlerde hiperglisemi insidansını normal popülasyonla kıyaslamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızı Ocak 1994- Temmuz 1994 tarihleri arasında kliniğimizde gerçekleştirdik. Çalışma grubuna alınacak kronik C hepatitli hastalar ile kontrol grubunu oluşturacak sağlıklı olguların se-

SUMMARY: The incidence of hyperglycemia with anti-HCV seropositive patients

34 cases with anti-HCV seropositive chronic hepatitis whose fasting blood glucose values were found normal applying to our clinic between February-July, 1994 were applied oral glucose tolerance test (OGTT). As a result of this test, the patients who showed diabetic curve were examined in connection with insulin, C peptide levels, and their diabetes mellitus (DM) incidence was investigated. The results were compared with 34 case control group. Diabetic curve at OGTT was established with 67.7% of chronic C hepatitis cases (23), while 32.3% were found normal (11). In 34 case control group OGTT disorder was found with 20.6% (in 7 of them). With the 56.5% (13 cases) of patients with chronic active hepatitis in whom diabetic curve was established at OGTT insulin levels were high, while in 43.5% (10 cases) C peptide levels were high. The difference of hyperglycemia percentages between control group cases and those with C hepatitis came out to be statistically significant ($p<0.05$).

Key words: **Chronic hepatitis C, insulin, C peptide, OGTT, diabetes mellitus**

çilmesinde; bireyde ve ailelerinde diabet öyküsü ile diğer sekonder diabet nedenleri sorgulandı. Önceden diabetli olanlar çalışma kapsamı dışında bırakılarak AKŞ ve glukozüri araştırıldı. AKŞ yüksekliği ve glukozürisi olan olgular ayrıldıktan sonra çalışma ve kontrol grupları oluşturuldu: 34 kronik C hepatitli hasta çalışma grubunda; 34 sağlıklı olguda kontrol grubunda yer aldı. Hastalık süreleri ortalama 2.4 yıl olan kronik C hepatitli

Tablo 1. Hasta grubu özellikleri (p: 34).

Erkek/Kadın	15/19
Ortalama yaş	63.4
Yaş sınırı	26-66 yıl
KAH	31 (%91.1)
KPH	2 (%5.8)
KAH+S	1 (%2.9)

Tablo 2. Kontrol grubu özellikleri (p: 34).

Erkek/Kadın	7/27
Ortalama yaş	54.5
Yaş sınırı	35-60 yıl

Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarının OGTT sonuçları

	Toplam Olgu	Normal		Diabetik	
		Olgu	%	Olgu	%
Kronik Aktif Hepatit	31	10	32.2	21	67.8
Kronik Persistan Hepatit	2	1	50	1	50
Kronik Aktif Hepatit + S	1	-	-	1	100
Toplam (Çalışma grubu)	34	11	32.3	23	67.7
Kontrol Grubu	34	27	79.4	7	20.6

hastaların 19'u kadın, 15'i erkek olup yaş ortalaması 63.4 idi. Çalışma grubundaki kronik C hepatitli 34 hastaya karaciğer biopsisi yapıldı ve 31 hastada kronik aktif hepatit (KAH), 2 hastada kronik persistan hepatit (KPH), 1 hastada KAH + presirotik process saptandı. Kontrol grubunun 27 i kadın, 7 si erkek, yaş ortalamaları 54.5 idi. Kontrol ve çalışma gruplarındaki olguların özellikleri Tablo 1 ve 2 de özetlendi.

Tüm kronik C hepatitli hastalarda anti HCV pozitifliği 2. jenerasyon ELISA yöntemiyle tespit edildi ve HCV dışındaki viral markerler, antinükleer antikor (ANA), antimitokondrial antikor (AMA) tüm olgularda negatifti. Hastalar bu çalışma öncesinde ve sırasında interferon tedavisi almamışlardı.

34 kronik C hepatitli hasta ile kontrol grubundaki 34 olguya OGTT uygulandı. OGTT Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) öğördüğü şekilde uygulanıp, kriterlerine göre değerlendirilmiştir (9). Bu kriterlere göre kronik C hepatitli 23 hasta ile kontrol grubundaki 7 olguda diabetes mellitus (DM) tanısı konmuştur. DM tanısı konan olgularda serum insulin, C peptid düzeyleri araştırıldı.

Tüm olgularda kan şekerleri glukoz oksidaz tekniğiyle, insulin ve C peptid RIA yöntemiyle çalışılmıştır. İstatistiksel analizler yüzdeler arasında anlamlılık testiyle çalışılmıştır.

BULGULAR

Kronik C hepatitli hastaların 11 inde (%32.3) OGTT normal, 23 ünde (%67.7) diabetik eğri saptandı. Diabetik eğri saptanan 23 hastanın 13 ünde (%56.5) insulin düzeyleri, 10 unda (%43.5) C

peptid düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu hastalardan 10 unda insulin düzeyleri (%43.5), 13 ünde C peptid (%56.5) düzeyleri normal bulunmuştur. Insulin ve C peptid düzeyi düşük çıkan hasta olmamıştır.

Kontrol grubundaki 34 olgudan 27 sinde (%79.4) OGTT normal, 7 sinin (%20.6) diabetik çıkmıştır. Diabetik çıkan hastaların 4 ünün (%57.1) insulin ve C peptid düzeyleri yüksek, 3 ünün (%42.9) ise normal sınırlardadır. OGTT ile diabetik olgulardaki insulin ve C peptid sonuçları Tablo 3 ve 4'de özetlendi.

TARTIŞMA

Sirozda karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler sıktır ve hastalığın şiddetine göre değişmektedir. Sirozlu hastalarda açlık hiperglisemisi ve glukozuri ile aşikar DM %15-30 arasında bildirilmektedir (1,2,4,10,11). Bu oran iki hastalık arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Sirozda oluşan glukoz intoleransının fizyopatolojik temeli tam olarak bilinmemektedir (3,6), ancak artmış hepatik glukoz yapımı, azalmış glukoz utilizasyonu, periferik insulin rezistansı sorumlu tutulmaktadır (2,4-6,11,12). Çalışmaların çoğunda sirozun erken dönemlerinde ve kronik aktif hepatitlerde hiperinsülinizm saptanmıştır (4,8). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda etyolojide viral hepatitler ayrı olarak araştırılmamıştır.

Bizim çalışmamızda kronik C hepatitlerde latent diabet %67.6 bulunmuş olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (%20.6) anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Sirozda DM %15-30, glukoz intoleransı %50 olarak bildirilmektedir (4,11,13). Bununla karaciğerin glukoz assimile etme kapasite-

Tablo 4. OGTT'de diabetik olgularda insulin ve C peptid sonuçları

OGTT'de Diabetik Olgular		İnsulin				C peptid			
		Normal		Yüksek		Normal		Yüksek	
		Olgu	%	Olgu	%	Olgu	%	Olgu	%
KAH	21	9	42.9	12	57.1	12	57.1	9	42.9
KPH	1	1	100	-	-	1	100	-	-
KAH + S	1	-	-	1	100	-	-	1	100
TOPLAM	23	10	43.5	13	56.5	13	56.5	10	43.5
KONTROL GR.	7	4	57.1	3	42.9	4	57.1	3	42.9

sinin azalmasına bağlı olarak düşünülmektedir (4,13).

OGTT de diabetik eğri saptadığımız hastaların 13'ünde (%56.5) hiperinsülinizm, 10'unda (%43.5) C peptid düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu oranlar sirozdaki gibi endojen insüline karşı rezistansı gözönüne çıkarmaktadır (5,14). Hiperinsülineminin nedeni bazı yazarlara göre insülin yıkımının bozulması bazılarına görede hipersekresyondur (5). Bizim sonuçlarımızda şimdiye kadar yapılan çalışmaları desteklemektedir. Hiperinsülinizm; periferik rezistansı ve/veya hepatik glukoz yıkımındaki artmayı düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Muting D, Wohlgemuth D, Dorsett R. Liver cirrhosis and diabetes mellitus. *Geriatrics* 1969; 24: 91-99.
2. Petrides SA, Vogt C, Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 616-621.
3. Creutzfeldt W, Freichs H, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. In: Popper H, Scheffner P eds. *Progress in Liver disease Vol 3* London Grune-Stratton 1970: 371-407.
4. Kingston ME, Ashraf M, Atiyeh AM, Donnelly RJ. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 87: 688-694.
5. Taylor R, Heine RJ, Collins J, James OFW, Alberti KGMM. Insulin action in cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5: 64-71.
6. Proietto J, Alford FP, Dudley FJ. The mechanism of the carbohydrate intolerance of cirrhosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1980; 51: 1030-1036.
7. Megyesi C, Sarnols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967; ii: 1051-1056.
8. Cavallo P, Cassader M, Bozzo C et al. Mechanism of a combined receptor and postreceptor defect. *J Clin Invest* 1985; 75: 1659-1665.
9. Who Expert Commite on Diates Mellitus second report, world health organisation technical report series 646, 198.
10. Shmueli E, Record CO, Alberti KGMM. Liver disease, carbohydrate metabolism and diabetes mellitus. *Baillieres Un. Endocrinol metab* 1992; 6: 719-743.
11. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 119-125.
12. Peterson KF, Tygstrup A. A liver factor increasing glucose uptake in rat hindquarters. *Journal of Hepatology* 1994; 20: 461-465.
13. Collins JR, Lacy WW, Stial JN et al. Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease. *Arch Intern Med* 1970; 126: 608-61.
14. Riggio O, Merli M, Cangiano C et al. Glucose intolerance in liver cirrhosis. *Metabolism* 1982; 31: 627-634.

Kronik C hepatitli hastalardaki OGTT bozukluğu ve hiperinsülinizm görülme nedeni kronik hepatite bağlanabilirse de bu kadar yüksek oranda görülmesi (%67.6) HCV nin etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Kingston ve arkadaşlarının çalışmasında KAH'ta %44, KPH'de %8 oranı bildirilmektedir (5). Sadece KAH gözönüne alınırsa çalışmamızda oran %67.8 bulunmaktadır. Bu da bölgesel bir virus farklılığını akla getirmektedir; bunun içinde HCV RNA'nın PCR ile genetik varyasyonlarının tespit edilebilmesi ve varyasyonlardaki hiperglisemi oranlarının saptanmasının yararlı olacağı kanısındayız. Bu konuda daha ileri araştırmalara özellikle B virüsü ile karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.