

Kronik Hepatit C Virüs (HCV) Enfeksiyonunda Glukoz İntoleransı ve Glukoz Yüklemeye İnsülin C-Peptid Yanıtı

GLUCOSE INTOLERANCE IN CHRONIC HEPATITIS C VIRUS (HCV) INFECTION AND INSULIN C-PEPTID RESPONSE TO ORAL GLUCOSE LOAD

Fulya GÜNŞAR*, Ulus AKARCA**, Galip ERSÖZ**, Mehmet TUZUN***, Yücel BATUR****

* L'z.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD.

** Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD.

*** Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD,

**** Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, İZMİR

Özet

Kronik HCV enfeksiyonunda diğer siroz nedenlerinden farklı olarak daha yüksek oranda diabetes mellitus (DM) görülmektedir. Bu çalışmada kronik HCV enfeksiyonla hastalarda (43 hasta) glukoz metabolizmasındaki değişikliklere ışık tutabilmek için oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve bu teste insülin, C-peptid yanıtı incelenmiş, elde edilen değerler kronik B hepatitli hastalar (24 hasta) ve kontrol grubu (11 olgu) ile kıyaslanmıştır: OGTT ile kronik HCV enfeksiyonlu 6 (%14) olguda DM, 4 (%9) olguda glukoz intoreüsü teshir edilirken, kronik HBV enfeksiyonlu 4 (%16) olguda DM, 1 ("M)olguda glukoz intoleransı saptanmıştır. Kronik HCV'lu olgularda 1. saat insülin ve bazal C-peptid düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p < 0.05$). Eğri altında kalan glukoz alanları hem C hepatit hem de C sirozlu hastalarda, insülin alanı ise yalnızca C sirozlu olgularda kontrol grubundan yüksekti ($p < 0.05$). Kronik HCV enfeksiyonunda 1. saat C-peptid/insülin oranı kontrol grubundan belirgin olarak düşüktü ($p < 0.05$). Kronik B hepatit ve B sirozlu hastaların insülin ve bazal C-peptid düzeyleri, glukoz ve insülin alanları kontrol grubundan farklı değildi. Sonuç olarak glukoz, insülin alanları, bazal C-peptid düzeylerindeki yükseklik ve 1. saatteki hiperinsülinemi her 3 grup karşılaştırıldığında kronik HCV enfeksiyonunda belirgindir. Kronik İTO' enfeksiyonunda C-peptid/insülin oranında 1. saatte düşük değerler elde edilmesi karaciğerde insülin klirensindeki bir bozukluğa bağlı olarak oluşan hiperinsülinemiyi akla getirmektedir. Kronik HCV enfeksiyonunda hiperinsülinemiyeye karşın glukoz tolerans bozukluğu insülin direncini düşündürmektedir. Olasılıkla da insülin direnci HCV enfeksiyonundaki glukoz intoleransından sorumlu/aktörlerden bilidir.

Anahtar Kelimeler: HCV enfeksiyonu, Glukoz intoleransı

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10:105-112

Geliş Tarihi: 14.08.1997

Yazışma Adresi: Dr.Fulya GÜNŞAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Gastroenteroloji BD, Bornova, İZMİR

13. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi Jule (Ekim 1996 Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Summary

It's reported that an increased incidence of diabetes mellitus (DM) in chronic hepatitis C virus (HCV) infection is seen when compared with other chronic liver diseases. We studied oral glucose tolerance test (OGTT) in 43 patients with HCV infection comparing with 24 patients with HBV infection and 11 controls. And then we investigated insulin and C-peptide response to OGTT in these three groups. We determined 6 patients with DM and 4 patients with glucose intolerance in chronic HCV infection and 4 patients with DM and 1 patient with glucose intolerance in chronic HBV infection. Insulin levels at 1 hour and basal C-peptide levels were higher in patients with HCV infection than in controls ($p < 0.05$). Glucose areas under curve in patients with chronic HCV infection (hepatitis and cirrhosis) and insulin areas under curve in patients with chronic HCV cirrhosis were higher than in controls ($p < 0.05$). In patients with HBV infection the mean values of glucose levels at OGTT, insulin and C-peptide levels were not different from the levels in controls. We concluded that glucose areas under curve, basal C-peptide levels and insulin levels at 1 hour are higher in chronic HCV infection than in other two groups. The lower C-peptide/insulin ratios in HCV infection had indicated hyperinsulinemia because of the decreased hepatic insulin degradation. Glucose intolerance in HCV infection despite the hyperinsulinemia may point to insulin resistance as one of the causative factors of impaired glucose metabolism.

Key Words: HCV infection. Glucose intolerance

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10:105-112

Kronik karaciğer hastalığında karbonhidrat intoleransı ilk kez 1906 yılında Naunyn tarafından 'Hepatojenik Diabet' olarak tanımlanmıştır (1). Sirozlu olgularda glukoz intoleransı %33-75 oranında görülürken, diabetes mellitus (DM) insi-

dansı %15 olarak bulunmuştur (2,3). Bazı çalışmalarda sirozlu hastalarda açlık kan glukoz değeri genellikle siroz olmayan olgulardan farklı bulunmamıştır (4). Ancak genelde siroz ilerledikçe hastalarda aşikar diabet geliştiği gösterilmiştir (3-5). Öte yandan yapılan çalışmalarda sirozlu olgularda hiperinsülinemi saptanmıştır (5,6). Hiperinsülineminin sebebinin insülin metabolizmasındaki bozukluk veya sentez fazlalığından kaynaklanabileceği gösterilmiştir (5,6). İnsülinin karaciğerde metabolize edilmesine karşın C-peptidin metabolize edilmemesi gerçeğine dayanarak yapılan çalışmalarda C-peptid/insülin oranının düşük bulunması insülinin karaciğerde klirensinin azaldığını düşündürmektedir (4,5). Ancak bazı çalışmalarda da artmış insülin sekresyonu gösterilmiştir (2).

Hiperinsülinemiye karşın glukoz tolerans bozukluğu, insülin direncini düşündürmektedir. İnsülin direncinde, sirozda saptanan insülin antagonist etkili, somatotropin, glukagon ve serbest yağ asitlerinin fazlalığı veya insülinin yağ dokusuna bağlanma bozukluğunun rolü olabileceği gibi reseptör sonrası bozukluklar da sorumlu olabilir (1,2,7). İskelet kasında defektif glukoz depolanmasının varlığı daha çok reseptör sonrası bozuklukları düşündürmektedir (2).

İlk kez 1994 yılında Allison ve ark. tarafından kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonunda diğer kronik karaciğer hastalığı etiyolojilerine göre DM insidansı yüksek bulunmuştur (3). Sonraki çalışmalar da bu gözlemi desteklemiştir (8-11). Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalar daha çok insidans çalışmaları olup kronik HCV enfeksiyonunda kanada glukoz ve insülin C-peptid ilişkileri ele alınmamıştır (8-11).

Bu çalışmada DM sıklığının yüksek olduğu kronik HCV enfeksiyonunda glukoz metabolizmasındaki bozukluğun nedenlerini ortaya çıkarmak, glukoz ve insülin C-peptid ilişkilerini araştırmak amacı ile kronik HCV enfeksiyonunda kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak oral glukoz tolerans testi ve bu teste insülin, C-peptid yanıtları incelemeye alınmıştır.

Materyel ve Metod

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji poliklini-

ğinde izlenen laboratuvar bulguları, karaciğer biyopsisi, laparoskopi bulguları ile kronik karaciğer hastalığı tanısı konmuş 43 kronik HCV enfeksiyonlu, 24 kronik HBV enfeksiyonlu hastaya, 11 olgulu kontrol grubuna (hasta grubu ile yaş ve 'Body Mass Index' uyumlu olabilecek sağlıklı olgular) oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmış ve bu teste insülin, C-peptid yanıtı araştırılmıştır. Hepatik ensefalopati, varis kanaması, masif asit olan dekompanse siroz olguları çalışmaya alınmamıştır.

Ayrıca hastaların kilo ve boya göre 'Body Mass Index', yaşlan ve ailedeki DM öyküsü değerlendirilmeye alınmıştır.

OGTT için hastalar 3 gün boyunca 400 kcal karbonhidrat içeren diyet almışlar ve 3 günün sonunda 12 saatlik açlığı takiben EÜTF Endokrinoloji laboratuvarında bazal ve 75 g glukoz (250 cc su içinde) alımından sonra 1., 2., 3., saatlerde venöz kan alınmıştır. Kan glukoz ölçümleri serum ayrılarak testin yapıldığı gün, insülin ve C-peptid için ise yine serum ayrılarak derin dondurucuda saklandıktan sonra toplu olarak çalışılmıştır.

Kanda glukoz ölçümü enzimatik yöntemle yapılmıştır. Bu yöntemde normal değerler %70-110 mg'dır.

Kanda C-peptid ölçümü Radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile (Radım, (R-7305-B), USA) yapılmıştır. Bu kit için normal değer 0.8-2.8 ng/ml dir.

Kanda insülin ölçümü RIA yöntemi ile (DPC (TKIN5-546), USA) ile çalışılmıştır. Bu kit için normal değeri 5-25 uIU/ml'dir.

Kanda anti-insülin antikor ölçümü RIA yöntemi (Radım, USA) ile insülin reseptör antikor ölçümü de yine RIA yöntemi ile yapılmıştır.

OGTT'de elde edilen kan glukoz değerlerinin ve bu değerlere insülin yanıtlarının ortalamaları gruplar arasında karşılaştırmalı olarak tablo ve grafiksel eğriler halinde gösterilmiştir. Bu eğrilerin altında kalan alanlar (area under curve) olan glukoz alanı (mg.saatt/dl) ve insülin alanı (uTU.saatt/ml) olarak hesaplanmıştır. C peptid, C-peptid/insülin düzeyleri, insülin otoantikor ve insülin reseptör antikor pozitifliği gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Grupların genel özellikleri

	Kontrol	KHB	KHC
Sayı	11	24	43
Cinsiyet (E/K)	6/5	17/7	16/27
Yaş	49±6	44±12	49±10
Body Mass Index	24.6±3.1	23.9±2.8	24±3.2
Ailede DM	2	4	8
Glukoz İntoleransı	0	1	4
DM	0	4	6
Anti-insülin Antikor*	0/8	1/15	4/16
İnsülin Reseptör			
Antikor*	0/8	0/12	0/18

Her 3 grupta sıralanan parametreler arasında $p>0.05$

Yaş ve BMI Değerleri: ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Diğer parametrelerde huşta sayısı verilmektedir.

*: Otoantikor (+) olgu sayısı/otoantikor bakılan hasta sayısı

İstatistiksel değerlendirme parametrik veriler için student's t testi ve nonparametrik veriler için Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Gruplar arasındaki OGTT bozukluğu, DM oranı için Fisher's exact test kullanılmıştır.

Bulgular

Grubun genel karakteristikleri Tablo 1'de

özetlenmiştir. Yaş açısından ve 'Body Mass Index ve ailedeki DM öyküsü açısından her üç grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Kronik HCV enfeksiyonlu 43 hastanın 27'si kronik hepatit, 16'sı kompanse siroz, kronik HBV enfeksiyonlu 24 hastanın 13'ü kronik hepatit 11'i kompanse sirozlu idi.

Kronik HBV enfeksiyonunda hepatitli olguların Finde glukoz intoleransı (%7.7), Finde diabetes mellitus (%7.7), sirozlu olanlarda ise 3'ünde DM (%27) mevcuttu. Kronik HCV enfeksiyonunda ise hepatitlilerin birinde DM varken (%3.7), sirozluların ise 5'inde (%31.2) DM ve 4'ünde glukoz intoleransı (%25'inde) vardı. Kontrol grubunda OGTT normaldi. Sonuçta kronik karaciğer hastalığı olan 67 hastanın OGTT testi ile toplam 15'inde (%22) glukoz intoleransı ve DM saptanmış olmasına rağmen bunlardan 12'sinin açlık kan şekeri (AKŞ) normal düzeydeydi. AKŞ değerleri yüksek olan 3 olgudan 2 si B sirozlu biri C sirozlu hastalar idi.

Tablo 1'de verilen otoantikor (+)'lik oranları arasında her üç grup arasında fark yoktu.

Tablo 2'de OGTT'de her üç grup için bazal, 1., 2., 3. saat deki glukoz ve insülin değerleri, verilmiştir. Şekil 1'de de OGTT'deki glukoz değerleri

Tablo 2. Bazal 1.,2.,3., saatteki glukoz ve insülin değerleri

	GLUKOZ (mg/dl)			
	Bazal	1. saat	2. saat	3. saat
Kontrol	86±16	156±41*	105±30**	77±16*
Bh	88±20	167±52	130±55	90±41
Bs	91±33	197±79	179±126	116±106
Ch	89±11	193±74	128±35**	85±38
Cs	97±34	218±68*	184±97*†	140±103*

	İNSÜLİN (mIU/ml)			
	Bazal	1. saat	2. saat	3. saat
Kontrol	45±42	150±83P^	126±123	58±59
Bh	30±23	137±9()	113±100	37±28
Bs	29±20	160±127	150±130	96±106
Ch	61±90	230±124P	186±140	91±104
Cs	38F21	247±116^	226±140	113±91

Bh: B hepalili, Bs: B sirozu, Ch: C hepatili, Cs: C sirozu

*: Cs'unda 1., 2., 3. saat glukoz değerleri ile kontrol grubu arasında ($p<0.05$)

ot; Ch'de 2. saat glukoz değeri ile kontrol grubu arasında ($p<0.05$).

^: Cs'da 2. saat glukoz değeri ile Ch arasında ($p<0.05$).

(i: Ch'de 1.saat insülin değeri ile kontrol grubu arasında ($p<0.05$).

p.Ch'de 1.saat insülin değeri ile kontrol grubu arasında $p<0.05$.

Tablo 3. Bazal C-peptid değerleri

	C-peptid (ng/ml)
Kontrol*	2.1±1.6
Bh	1.9±1.4
Bs	5.2±4.6
Ch*	2.5±0.5
Cs*	4.1±2.2

*.- Bazal C-peptid düzeyinde Ch ile kontrol grubu ve Cs ile kontrol grubu arasında ($p < 0.05$)

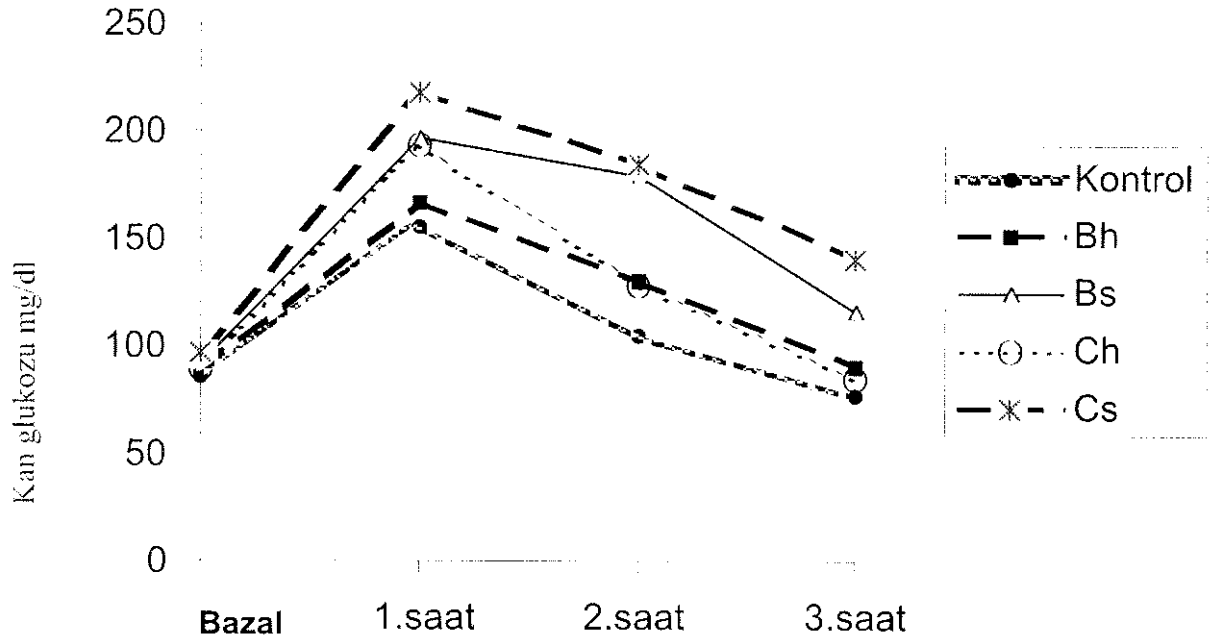
Tablo 4. Bazal ve 1. saatte C-peptid/insülin oranları

	Basal	1 .saat
Kontrol	0.15±0.18	0.09±0.07*
Kronik HBV enf.	0.13±0.09	0.07±0.06
Kronik HCV enf.	0.09±0.07	0.04±0.03*

*; Kronik HCV'de 1.saat C-peptid/insülin oranı ile kontrol grubu arasında ($p < 0.05$)

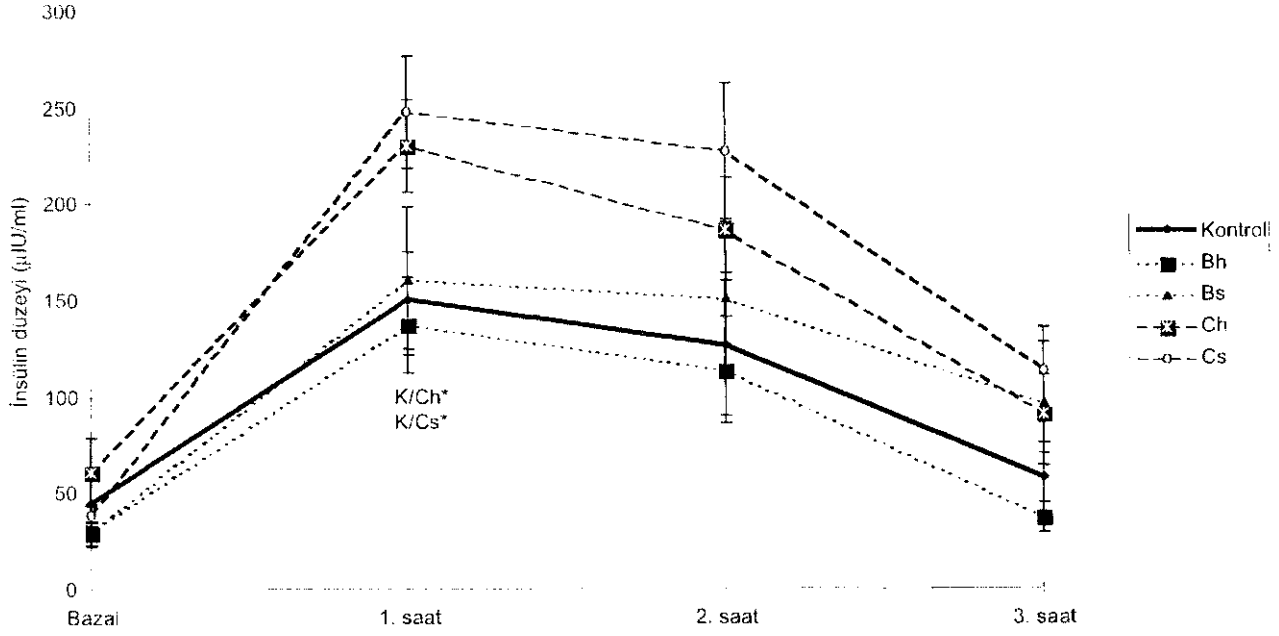
grafik olarak (glukoz tolerans eğrileri) izlenmektedir. OGTT'de HCV sirozunda 1,2,3- saat, C hepatitinde 2. saat glukoz değerleri kontrol grubundaki değerlerden belirgin olarak yüksekti ($p < 0.05$). Ayrıca C sirozunda 2. saat glukoz değerleri C hepatitindeki değerlerden yüksekti ($p < 0.05$). Şekil 2'de de glukoz yüklemeyen sonra elde edilen insülin değerleri grafik olarak gösterilmiştir. Maksimum insülin değerleri 1. saatte gözlenmiştir ve 1. saatte C hepatit ve C sirozunda kontrolden anlamlı olarak yüksek değerler saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 3 'de ise bazal C peptid seviyeleri verilmiştir. Tabloda özellikle B sirozunda bazal C-peptid düzeyleri kontrol grubuna göre farklı gibi gözükmeyle birlikte C hepatit ve sirozundaki, C-peptid bazal değerleri kontrole göre istatistiksel olarak yüksekti ($p < 0.05$). Burada B sirozu olan hastalarda kontrol grubuna göre bazal C-peptid düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık olmaması B sirozundaki hasta sayısının az olması ve standart sapmadaki belirgin yükseklikten kaynaklanmıştır. C-peptid düzeylerinin 1.,2.,3. saat değerleri arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p > 0.05$).



Kontrol grubu ile Cs 1., 2., 3. saat kan glukoz değerleri arasındaki fark anlamlı $p < 0.05$
Ch ile kontrol grubu, Ch ile Cs 2. saat glukoz değerleri arasındaki fark anlamlı $p < 0.05$

Şekil 1. Glukoz tolerans eğrileri.



*1. saat kontrol grubu ile Ch ve Cs arasındaki fark anlamlı $p < 0.05$

Şekil 2. Oral glukoz verilmesinden sonra serum insülin düzeyleri.

Tablo 4'te bazal ve 1. saatteki C-peptid / insülin oranları verilmiştir. Kronik HCV grubunda 1. saatte kontrole göre C-peptid/insülin oranı düşüktü ($p < 0.05$). Bazal, 2., 3. saatte C-peptid/insülin oranlarında gruplar arasında farklılık yoktu ($p > 0.05$).

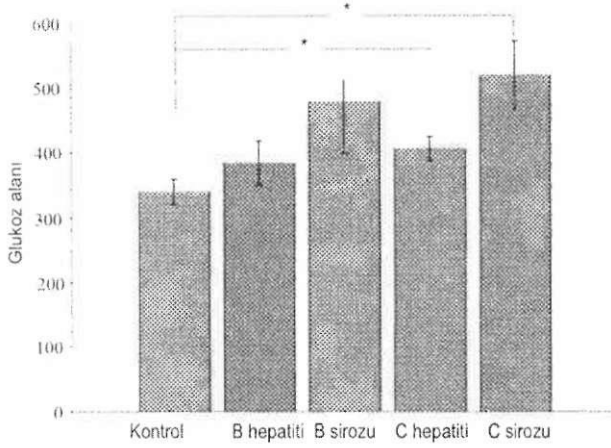
Şekil 3'de glukoz alanları izlenmektedir. C hepatit ve sirozunda glukoz alanları kontrole göre daha yüksekti ($p < 0.05$). Şekil 3'de görsel olarak glukoz alanlarında B sirozunda da kontrole göre farklılık var gibi gözükmeyle birlikte B sirozunda hasta sayısının azlığı ve standart sapmanın yüksekliği nedeni ile farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Şekil 4'de de izlendiği gibi C sirozunda insülin alanları kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ($p < 0.05$).

Tartışma

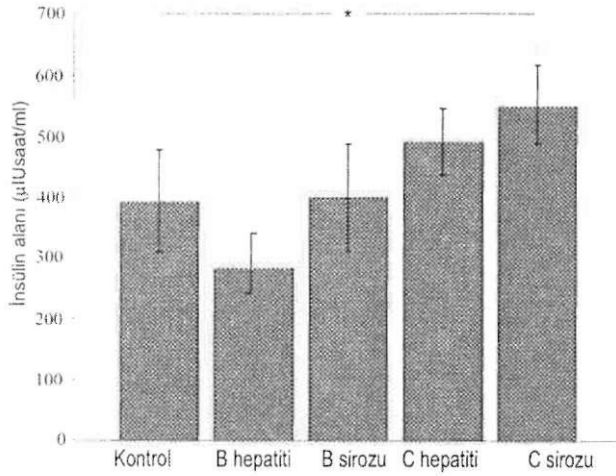
Kronik HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik tezahürleri olduğu ve Sjogren sendromu, glomerulonefrit, kriyoglobulinemi gibi bazı otoimmün hastalıklar ile ilişkileri bilinmektedir (3). Son yıllarda kronik karaciğer hastalığı ile DM ilişkisini

araştıran çalışmalarda kronik HCV enfeksiyonunda DM'un diğer kronik karaciğer hastalığı nedenlerinden daha sık olduğu dikkati çekmiştir (3,8-11). Allison ve ark. transplantasyona verilen 100 sirozlu hastada HCV enfeksiyonlu olanların %50'sinde DM saptayarak ilk kez bu konuya dikkati çekmiştir (3). Caronia ve ark. ise 113 kronik HCV enfeksiyonuna bağlı siroz olgusunun %22'sinde insüline bağımsız DM saptamışlardır (8). Uzunalımoğlu ve ark. da toplam 392 kişilik kronik karaciğer hastalığı olan hasta grubunda, 140 kronik HCV enfeksiyonlu hastanın 34'ünde (%24), 210 kronik HBV enfeksiyonlu hastanın 1 Tinde (%5), 42 alkolik sirozlu hastanın 4'ünde (%9.5) DM saptamışlardır (9). Özyılkan ve ark., 427 olguda DM'tı 156 HCV enfeksiyonlu hastanın 4 Tinde (%26.2), HBV enfeksiyonu olan 271 olgunun 25'inde (%9.2), 200 kişilik yaş uyumlu kontrol grubunun 3'ünde (%1.5) bulmuşlardır (10). Bilim dalımızda hepatoloji polikliniğinde izlenen kronik HCV enfeksiyonu olan 127 hastanın 28'inde (%22), kronik HBV enfeksiyonu olan 258 hastanın 20'sinde (%7.8) DM saptanmıştır (11). Bu özetlenen araştırmaların hepsinde kronik HCV enfeksiyonunda DM oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur



*: Belirtilen gruplar arasındaki fark anlamlı $p < 0.05$

Şekil 3. Oral glukoz tolerans testindeki glukoz alanları.



*: Belirtilen gruplar arasındaki fark anlamlı $p < 0.05$

Şekil 4. Oral glukoz verilmesinden sonra insülin eğrisi altında kalan alanlar.

(3,8-11). Ayrıca DM'lu hastalarda kronik HCV enfeksiyonunu araştıran çalışmalarda HCV enfeksiyonu sıklığı da oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur (12-14). Özyılkan ve ark 25 tip 1 DM ve 75 tip 2 DM olgusunda HBV ve HCV enfeksiyonunun sıklığını araştırdıkları çalışmalarında, DM'lu hastalarda HBV enfeksiyonunu %13 ve HCV enfeksiyonunu ise tip 2 DM olan 8 hastada (%8) saptamışlardır. Bu değerler normal Türk toplumunda

rapor edilen HBV enfeksiyonu oranlarına yakıncen (%4.5-13.9) HCV enfeksiyonu için rapor edilen değerlerden (%0-0.7) belirgin yüksek bulunmuştur (12). Balık ve ark. da kronik HBV enfeksiyonu olan 72 hastanın %2.7'sinde, 38 kronik HCV enfeksiyonu olan hastanın %34.2'sinde DM saptamışlardır (13). Aynı araştırmacılar 101 tip 2 diabetli olguda HBsAg pozitifliğini %5 ve anti HCV pozitifliğini %6 bulmuşlar ve DM'daki bu anti-HCV pozitiflik oranının genel Türk toplumundaki anti HCV pozitiflik oranından (%0.2-1) belirgin yüksek olduğunu vurgulamışlardır (13). Kurt ve ark. da benzer şekilde anti-HCV pozitifliğini, 130 DM'lu olguda 6 kişide (%4.6), 400 kişilik kontrol grubunda 3 kişide (%0.75) bulmuşlar ve DM'lu olgularda anti HCV pozitifliğinin kontrol grubundan belirgin olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir (14).

Kronik HCV enfeksiyonunda DM ve glukoz intoleransın normalden ve kronik HBV enfeksiyonundan daha yüksek oranda olduğunu bildiren bu çalışmalarda glukoz metabolizmasındaki bozulğun nedeni tam olarak ortaya konamamıştır. Sunduğumuz çalışmada bir adım daha ileri gidilerek kronik HCV enfeksiyonunda bazal insülin ve C peptid düzeyleri çalışılmış ve oral glukoz yüklemesine insülinin ve C peptidin verdiği yanıtlar incelenmiştir; bu değişkenler hem kronik HBV enfeksiyonlu hastalarınki ile, hem de kontrol grubunun değerleri ile kıyaslanmıştır. Kronik HBV ile HCV enfeksiyonunda saptamış olduğumuz DM ve glukoz intoleransı oranları arasında her iki grup arasında fark yoktu. AKŞ değerleri de kronik hepatitli ve sirozlu hastalarda kontrol grubundan farklı değildi ancak kronik HBV ve HCV enfeksiyonu olan 3 hastada AKŞ yüksekti ve 67 hastanın 12'inde AKŞ normal olduğu halde glukoz intoleransı veya DM vardı. Johnston ve ark. çalışmasında da kontrol grubunda (7 olgu) ve sirotik hasta grubunda (14 olgu) AKŞ sonuçları arasında farklılık bulunmamıştır (4). Bu çalışmada ve araştırmamızda da hasta sayısının kısıtlı oluşu nedeni ile gruplar arasında farklılık çıkmamıştır. Ayrıca bu sonuçlar kronik karaciğer hastalarının kontrollerinde sadece AKŞ değerlerine göre glukoz metabolizmasını değerlendirmenin yetersiz olduğunu da düşündürmektedir.

Araştırmamızda kronik HCV enfeksiyonunda OGTT'de glukoz alanının diğer gruplardan daha yüksek bulunması glukoz intoleransının göstergelerinden biri olarak değerlendirilmiştir.

Sirozlu hastalarda glukoz metabolizması incelendiğinde bir çok çalışmada hiperinsülinemi saptanmıştır (5-7,15,16). Sirozlu hastalarda yapılan öglisemik klamp testi ile hiperinsülinemiye rağmen kontrole göre daha az miktarda glukoz tüketimi periferik msülin direncinin varlığını düşündürmektedir. (7,16). Çalışmamızda da kronik HCV ve HBV enfeksiyonlu hastalarda insülin bazal değerleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. İnsülin peak değeri olarak kabul edilen oral glukoz verilmesinden sonraki birinci saat insülin değerleri kronik HCV enfeksiyonunda hem sirozlu hem de hepatitli olgularda diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. Kronik HCV enfeksiyonunda saptanan hiperinsülinemiye karşın glukoz tolerans testindeki bozuklukların yine HCV enfeksiyonunda egemen olması insüline karşı bir direnç varlığını telkin etmektedir. Kronik HCV'de daha belirgin olan hiperinsülinemi kronik HBV ye göre glukoz metabolizmasında saptayabildiğimiz önemli bir farklılıktır.

Kronik HCV enfeksiyonunda hepatitli veya sirozlu hastalarda bazal C-peptid düzeyi normalden ve HBV enfeksiyonlu hastalardan yüksek bulunmuştur. Bazal glukoz değerlerinin normal olmasıyla birlikte yüksek bazal C-peptid düzeyleri bazal insülin salgısında bir artış olduğunu, yani periferde ister reseptör düzeyinde, ister reseptör sonrası düzeyde bir insülin direncine bağlı olabilecek sentez fazlalığını düşündürmektedir. Benzer bulgular Taylor ve ark. çalışmasında da gösterilmiştir (7).

Birinci saat değerlerinde HCV enfeksiyonlu grupta (siroz veya hepatitli) C-peptid / insülin oranı diğer hasta gruplarından daha düşük bulunmuştur. İnsülinin karaciğerde metabolize edilmesine karşın (C-peptid metabolize edilememektedir. Bu nedenle C-peptid/insülin oranındaki düşüklüğün nedeni karaciğerde insülin küresinin bozukluğu ile ilgili olabilir. Bu bulgunun siroz gelişmemiş olan kronik C hepatitli hastalarda da bulunması insülin klirensindeki bozukluğun sadece sirozdaki karaciğer parankim hücrelerindeki hasarın derecesi veya gelişen portal sistemik hipertansiyon ile izah edilemeyeceğini göstermektedir. Benzer şekilde

Iwasaki ve arkadaşlarının da yaptığı araştırmada tüm sirozlu olgularda bazal C-peptid değerleri yüksek ve C-peptid/insülin oranı düşük bulunmuş ve sirozdaki hiperinsülinemide insülin sentez fazlalığından çok insülin klirensinin bozulmasının etken olduğunu belirtmişlerdir (15).

Kronik HCV enfeksiyonunun seyrinde çeşitli otoimmün hastalıklar ve otoantikolar gelişebilmektedir (3,17). Çalışmamızda anti-insülin antikor ve insülin reseptörü antikor çalışılmış ancak antikor pozitifliği açısından hasta grupları ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Bu durum insülin direncinden en azından bu iki otoantikoinin sorumlu olmayacağını düşündürmektedir.

Sonuç olarak kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda siroz gelişirse bile kronik HBV enfeksiyonu ve kontrol grubundan farklı olarak glukoz metabolizmasında belirgin değişiklikler olmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonunda saptanmış olduğumuz hiperinsülineminin nedeni sentez fazlalığından ziyade karaciğerdeki insülin klirensinin azalmasıdır. Hiperinsülinemiye rağmen glukoz tolerans bozukluğu olası olarak periferdeki insülin direncine işaret etmektedir. İnsülin direncinden otoantikolar sorumlu değildir, ancak hangi mekanizmalarla insülin direnci veya insülin metabolizmasında bozukluk olabileceğini anlamak için öglisemik glukoz klamp testi ve reseptör ve postreseptör düzeyinde çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cavallo-Perin P, Cassader M, Bozzo C. Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1985; 75:1659-65.
2. Conn HO, Atterbury CE. Diabetes. In: Schiff L, Schiff ER eds. *Diseases of Liver*. JB Lippincott Company. 1993; 2: 913.
3. 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; 21:1135-39.
4. Johnston DG, Alberti KGM. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis. Diminished degradation or hypersecretion? *Lancet* 1977; 1:10-2.
5. Yıldız M, Vardareli E, Efe B. Kronik karaciğer hastalığında diabetes mellitus. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi* 1992; 2:335-8.

6. Wong F, Logan A, Blendis Laurance. Hyperinsulinemia in preascitic cirrhosis: Effects on systemic and renal hemodynamics, sodium homeostasis, forearm blood flow, and sympathetic nervous activity. *Hepatology* 1996; 23: 414-22.
7. Taylor R, Heine RJ, Collins J. Insulin action in cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5:64-71.
8. Caronia S, Rahilly SO, Alexander GJM. Chronic hepatitis C virus infection and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1996; 38 (suppl): A49.
9. IJzimalimoğlu Ö, Sipahi N, Dökmeci A. A link between hepatitis C infection and diabetes mellitus in a mediterranean population. *Journal of Hepatology* 1995; 23 (suppl 1): 179.
10. Özyılkan E, Arslan M. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. *AJG* 1996; 91:1480-81.
11. Günşar F, Ersöz G, Akarca US ve ark. Kronik hepatit B ve C infeksiyonunda diabetes mellitus. 13. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi bildiriler kitabı 1996; 7 (suppl 1): B79.
12. Özyılkan E, Erbaş T, Şimşek H. ve ark. Increased prevalence of hepatitis C vims antibodies in patients with diabetes mellitus. *J Int Med* 1994; 235: 283-5.
13. Bahk İ, Yılmaz N, Türkçapar, Yaşa H. Kronik C hepatiti ve diabetes mellitus. *Flora* 1996; 3: 167-71.
14. Kurt H, Cesur VT, Şen ID ve ark. Diabetes mellitus'da hepatit C vims infeksiyonu prevalansı. 2.Uluslar arası Obesite Sempozyumu ve 33.Ulusal Diabet Kongresi kitapçığı 1997; 27 nolu bildiri: 42.
15. Iwasaki Y, Ohkubo A, Kajinuma H. Degradation and secretion of insulin in hepatic cirrhosis. *JCE & M* 1978; 47: 774-9.
16. Kruszynska Y, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14:103-11.
17. Gerber MA, Thung SN. Immunopathology of hepatitis C. Immunopathology of hepatitis C. In: Büschenfelde KHM, Hoofnagle JH eds. *Immunology and liver*. Kluwer Academic Publishers, 1993: 96-101.