



KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA PEG-İNERFERON+RİBAVİRİN KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN GLUKOZ METABOLİZMASINA ETKİLERİ

Ahmet Uludağ¹, Müjdat Canöz¹, Aylın İzat², Cüneyt Müderrisoğlu¹, Habip Gedik², Nurettin Tunç¹

¹ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul

² İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

• **Amaç:** Hepatit C virusu (HCV) nedeniyle kronik hepatiti olan hastalarda diabetes mellitus (DM) sıklığı artmaktadır. Bu çalışmada kronik HCV hepatitinde interferon tedavisinin glukoz metabolizmasına etkilerini tesbit etmek amaçlandı.

• **Gereç ve Yöntem:** Serolojik ve histolojik olarak kronik HCV hepatit olduğu ispatlanmış 45 hastada (20 erkek, 25 kadın) oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları araştırıldı.

• **Bulgular:** İnterferon tedavisi öncesi tüm hastalara 75 gram glukoz ile OGTT yapıldı. Tüm hastaların vücut

kitle indeksleri (VKİ) ölçüldü. OGTT'de bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalara bir yıl süre ile Peg-interferon + ribavirin kombinasyon tedavisi verildi. Tedavi sonrası tüm hastalara OGTT tekrarlandı. Kronik HCV hepatitli hastaların %35'inde (16/45) glukoz intoleransı tesbit edildi. Bu 16 hastadan 7'sinde DM, 9'unda bozulmuş glukoz toleransı saptandı ($p<0,01$).

• **Sonuç:** İnterferon tedavisi planlanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında açlık kan şekeri ve OGTT değerlerinin yakından takibi gerektiği kanaatine varıldı.

• **Anahtar Kelimeler:** Hepatit, interferon, oral glukoz tolerans testi. Nobel Med 2005; 1 (3): 4-6

ABSTRACT

EFFECTS OF PEG-INTERFERON + RIBAVIRIN COMBINATION TREATMENT ON THE GLUCOSE METABOLISM IN THE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

• **Aims:** Diabetes mellitus (DM) is common in patients with chronic Hepatitis C. The aim of this study is to show the effects of interferon (IFN) on glucose metabolism in patients with chronic hepatitis C.

• **Material and methods:** We performed oral glucose tolerance test (OGTT) in 45 chronic hepatitis C patients (20 male, 25 female) diagnosed by serologic and histologic data.

• **Results:** Body mass index (BMI) and 75 g OGTT was performed to all patients before IFN therapy. Patients with impaired OGTT were not included in the study. Combination therapy of Peg-IFN and ribavirin were used and OGTT was performed after one year of the therapy. Glucose intolerance was found in 16 of the patients (35%); 7 of them were diabetic while 9 had impaired glucose tolerance.

• **Conclusions:** We suggest to examine fasting glucose level and OGTT before and after the IFN therapy.

• **Key Words:** Hepatitis, interferon, oral glucose tolerance test. *Nobel Med 2005; 1 (3): 4-6*

AMAÇ

Hepatit C virusu (HCV) nedeniyle kronik hepatiti olan hastalarda diabetes mellitusa (DM) sıklıkla rastlanır. İnterferon (İFN) tedavisi, diabetik sürecin hızlanmasına yol açarak aşikar DM geliştirebilir. Bu çalışmanın amacı kronik HCV hepatitli hastalarda, interferon tedavisinin glukoz metabolizmasına etkilerini araştırmaktır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Kronik HCV hepatiti olduğu ispatlanmış 45 hasta (20 erkek, 25 kadın) çalışmaya alındı. İFN+ribavirin kombinasyon tedavisine başlanmadan önce her hastaya 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. OGTT değerleri normal olanlar çalışmaya alındı. Hastalara 1 yıl 1,5 µg/kg peg-İFN haftada birkez ve 1000-1200 mg/gün ribavirin kombinasyon tedavisi verildi. Tedavinin sonunda her hastaya 75 gr glukoz ile OGTT tekrarlandı. Sonuçlar Amerikan Diabet Derneği (ADA) kılavuzuna uygun olarak yorumlandı.

BULGULAR

45 Kronik hepatit C'li hasta çalışmaya alındı. Yirmibeş kadın hastanın yaş ortalaması 51,8 ± 1,5 ve 20 erkeğin yaş ortalaması 50,5 ± 1,8 bulundu. Cinsiyet ve yaşın açlık ile 2. saat tokluk kan şekereine etkisi saptanmadı (p>0,05). Erkeklerin vücut kitle indeksi (VKİ) 27,21 ± 0,74 kg/m² iken, kadınlarınki 26,34 ± 0,52 kg/m² idi. İkinci saat kan şekeri (KŞ) >200 mg/dl olan hastaların VKİ'leri ile cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). İkinci saat KŞ >140 mg/dl olan hastaların VKİ ile cinsiyetler arasında ilişki bulunamadı (p>0,05). OGTT'nin 2. saatinde KŞ değerleri

200 mg/dl üzerinde olan 7 hastada VKİ ile şeker ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). OGTT nin 2. saatinde KŞ 140-200 mg/dl arasında saptanan 9 hastada da VKİ ile KŞ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (p>0,05). Kronik HCV hepatitli hastaların 1 yıl peg-İFN+ribavirin tedavisini takiben yapılan OGTT'sinde hastaların %35'inde (16/45) glukoz metabolizmasında bozukluk tespit edildi. Bu hastalardan 7 tanesi (%15) DM tanısı alırken 9 tanesinde (%20) bozulmuş glukoz toleransı (İGT) saptandı.

TARTIŞMA

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda DM prevalansının yüksek olduğuna dair deliller giderek artmaktadır. Ancak hala kronik HCV enfeksiyonun DM'ye eğilim yarattığı tam olarak bilinmemektedir.¹ Akbar ve ark. HCV hastalarında tip II DM'nin HBV hastalarına nazaran daha sık olduğunu bildirmişlerdir.² Yapılan bir çalışmada insülin reseptörü ile ilişkili insülin reseptör substratda (İRS-1) postreseptör düzeyinde bir defekt olduğu, fosfatidil inositol 3 kinaz (PI3 kinaz) sinyalizasyonunun bozulduğu ve buna bağlı olarak tip 2 DM gelişme riskinin arttığı ifade edilmektedir.³

Maeno ve ark. kronik HCV hepatiti olan 131 hastada 75 gr oral glukoz tolerans testi ile insülin direncini ve β hücre fonksiyonlarını değerlendirmişler ve kronik HCV hepatiti olan hastaların %27,5'inde (36/131) glukoz intoleransı tesbit etmişler ve HOMA-R değerlerini yüksek bulmuşlardır.¹

Okanoue ve ark. haftada 3 kez 6-10 MÜ alfa interferon verdikleri 987 kronik hepatit C'li hastanın 5'inde DM,

→ **KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA PEG-İNTERFERON+RİBAVİRİN KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN GLUKOZ METABOLİZMASINA ETKİLERİ**

6'sında hipotiroidi, 12'sinde hipertiroidi geliştiğini bildirmişlerdir.⁴

Öncül ve ark. kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda serum insülin seviyelerini kontrol hastalarına kıyasla yüksek bulmuşlardır.⁵

Nemesanszky ve ark. 1993-1997 yılları arasında, haftada iki kez, 3 MÜ alfa interferon tedavisi alan, kronik hepatit C'li 32 vakayı incelemişlerdir. Tedavi öncesinde 3 hastada diabetes mellitus, bir hastada bozulmuş glukoz toleransı bulunmuş, hastalara 6 aylık tedavi uygulandıktan sonra diabetes mellitusu olan 3 hastanın ikisinde oral antidiabetik ilaçtan insülin tedavisine geçmek gerekmiş, bozulmuş glukoz toleransı olan hastada yavaş ilerleyen bir diabet ortaya çıkmıştır. Çalışma başında normal olarak değerlendirilen 28 hastanın 9'unda bozulmuş glukoz toleransı saptanmış, interferonun oluşturduğu bu değişikliklerin reversibl olduğunu bildirmişlerdir.⁶

Tanaka ve ark. 15 kronik hepatit C'li hastaya 6 MÜ interferon alfa tedavisi vermişler, tedavi öncesinde OGTT 'de 4 hastada normal, 5 hastada bozulmuş glukoz toleransı, 4 hastada diabetik patern saptamışlar, tedaviden 4 hafta sonra 4 hastada normal, 8 hastada bozulmuş glukoz toleransı bulmuşlar, interferonun viral enfeksiyonlarda glukoz toleransını bozduğunu, fakat hepatik enzim sevi-

yelerindeki iyileşme ile birlikte glukoz toleransının iyileştiğini söylemişlerdir.⁷

Konrad ve ark. kronik hepatit C'li 15 hastaya haftada 3 kez 6 MÜ alfa interferon tedavisi vermişler, tedavi öncesi ve sonrasında oral glukoz tolerans testi yapmışlar, başlangıçta 13 hastanın normal, 2 hastanın DM olduğunu tesbit etmişlerdir. 4 haftalık interferon tedavisi sonrasında normal glukoz toleransı olanlarda ve diabetik olanlarda insülin duyarlılığında anlamlı derecede iyileşme saptadıklarını bildirmişler ve bu etkiyi ilk faz insülin sekresyonunda artmayla açıklamışlardır.⁸

SONUÇ

Çalışmamızda tedavi sonrası 45 hastanın 16'sında glukoz intoleransı saptandı. Bu 16 hastadan 7 tanesinde diabetik patern mevcuttu. Bulgularımız, kronik HCV hepatitli hastalarda yaygın olarak kullanılmakta olan peg-IFN + ribavirin kombinasyon tedavisinin glukoz toleransına olan olumsuz etkilerini ortaya koymaktadır. Interferon tedavisi planlanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında açlık kan şekeri ve OGTT değerlerinin yakından takibi önemlidir. IFN tedavisi ile DM gelişebileceği, oral antidiabetik kullanan hastalarda ise insülin tedavisine gerek duyulabileceği akılda tutulmalıdır.

İ İLETİŞİM İÇİN: Dr. Ahmet ULUDAĞ, SB. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği, İstanbul, aaludag44@e-kolay.net
✓ GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 21 / 02 / 2005 • KABUL TARİHİ: 21 / 06 / 2005

REFERANSLAR

- 1 Maeno T, Okumura A, Ishikawa T, Kato K, Sakakibara F, et al. Mechanisms of increased insulin resistance in non-cirrotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1358-1363
- 2 Akbar DH, Siddique AM, Ahmed MM. Prevalance of Type II diabetes in patients with hepatitis C and B virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. *Med Princ Pract* 2002;11: 82-85
- 3 Aytug S, Reich D, Sapiro LE, et al. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type -2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 1384-1392
- 4 Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996; 25: 283-291
- 5 Öncül O, Top C, Çavuşlu T. Correlation of serum leptin levels with insulin sensitivity in patients with chronic hepatitis-C infection. *Diabetes Care* 2002; 25: 937
- 6 Nemesanszky E, Pusztay M, Csepregi A. Effects of interferon treatment on the glucose metabolism of patients with chronic hepatitis C. *Eur J Intern Med* 2000; 11:151-155
- 7 Tanaka H, Shiota G, Kawasaki H. Changes in glucose tolerance after interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Med* 1997; 28: 335-346
- 8 Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, et al. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 111-121

- 41. *Ulusal Diyabet Kongresi'nde (11-15 Mayıs 2005) poster olarak tebliğ edilmiştir.*