

TİP-2 DİYABET GELİŞİMİNDE KRONİK HCV İNFEKSİYONU BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜDÜR?

O. Öncül¹, C. Top², Ş. Çavuşlu¹

ÖZET

Bu çalışma kronik hepatitis C virus (HCV) infeksiyonlu hastalarda insülin direncindeki artış ve leptin duyarlılığındaki azalmanın diyabet gelişimine olan etkisini araştırmak üzere yapıldı.

Çalışmaya klinik ve histolojik olarak siroz bulgusu taşımayan olgulardan seçilen 44 kronik HCV infeksiyonlu hasta ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi dağılımı benzer olan ve karaciğer hastalığı bulunmayan 20 kontrol grubu hasta alındı. İnsülin sensitivitesi HOMA-yöntemiyle belirlenen insülin duyarlılık (HOMA-IR) skorlaması ile saptandı. Serum insülin ve leptin düzeyleri ELISA yöntemiyle araştırıldı.

Kronik HCV infeksiyonlu hastalarda serum açlık insülin seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu (22.5 ± 7.9 ve 9.0 ± 2.8 , $p < 0.001$). Serum leptin düzeyleri kronik HCV infeksiyonlu hastalarda kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı (11.8 ± 4.3 ve 6.0 ± 3.6 , $p < 0.001$). Serum leptin ve insülin ($r = 0.43$, $p < 0.001$) ile leptin ve HOMA-IR skorlaması ($r = 0.42$, $p < 0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Kronik HCV infeksiyonlu hastalarda, açlık insülin düzeylerinde artış ve leptin düzeylerinde yükselme ile uyumlu olarak insülin duyarlılığında bir azalma belirlendi. Bu bulgular bize kronik HCV infeksiyonunun bir komplikasyonu olarak diyabet riskinin varlığını düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Kronik HCV infeksiyonu, Diyabetes mellitus, leptin.

SUMMARY

IS HCV INFECTION AN ADDITIONAL RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF TYPE-2 DIABETES?

This study was done to investigate whether patients with chronic hepatitis-C virus (HCV) infection have an increased risk of insulin resistance, leptin insensitivity and to evaluate possible risk factors for diabetes.

We conducted a case-control study of 44 consecutive eligible patients with HCV infection and no clinical or histological evidence of cirrhosis, and a control group of 20 subjects without liver disease matched by age, sex, and body mass index and similar in their origin distribution. Insulin sensitivity was assessed by HOMA-estimated insulin sensitivity. Serum insulin and leptin levels were tested by methods of ELISA.

The fasting serum insulin levels were significantly elevated in patients with chronic HCV infection compared with control subjects (22.5 ± 7.9 vs. 9.0 ± 2.8 , $p < 0.001$). Serum leptin levels were also significantly elevated in patients with chronic HCV infection compared with control subjects (11.8 ± 4.3 vs. 6.0 ± 3.6 , $p < 0.001$). The fasting serum leptin and insulin levels, HOMA-estimated insulin sensitivity were correlated in the whole group. There was a significant positive correlation between serum leptin and insulin ($r = 0.43$, $p < 0.001$), leptin and HOMA-estimated insulin sensitivity ($r = 0.42$, $p < 0.01$).

Patients with chronic HCV infection have an decreased insulin sensitivity that was reflected by high serum fasting insulin levels, and also increased leptin levels. We supposed that chronic HCV infection can be complicated via an increased risk of diabetes.

Key words: Chronic Hepatitis C virus infection, diabetes mellitus, leptin.

Giriş

Hepatitis C Virus (HCV) infeksiyonlarında ekstrahepatik hastalıkların önemi giderek artış göstermektedir. Yapılan çalışmalar HCV infeksiyonlarına asemptomatik kriyoglobulinemiden, otoantikör değişiklikleri ya da monoklonal gammopatiden değişik otoimmün klinik sendromlara kadar farklı tabloların eşlik edebileceğini belirtmektedir (1,2). Diyabetes mellitus (DM) son zamanlarda HCV ile ilişkisi olduğu kabul edilen önemli bir metabolik hastalıktır (3,4).

Kronik karaciğer hastalığı bulunanlarda glikoz intoleransının geli-

şebildiği bilinmesine karşın, diyabetin kronik HCV ile olan ilişkileri yeni yapılan çalışmalarla tanımlanmaya başlanmıştır (3,4,5,6,7).

Leptin çoğunlukla yağ dokusu kaynaklı olan ve yaklaşık 6 yıl önce keşfedilen bir proteindir. Leptin "obese" (ob) gen ürünü olup, vücut kitle yağ indeksi ile yakından ilişkilidir. Leptin ile ilgili yapılan araştırmaların bir çoğunda, bu proteinin vücut ağırlığı ve yağ metabolizması üzerindeki ilişkileri üzerinde durularak insan obesitelerinin fizyopatolojisi açıklanmaya çalışılmıştır. Bununla birlikte, leptinle ilgili

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul - Türkiye (1^{İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, 2^{Dahiliye Servisi})}

çok daha önemli veriler bu proteinin yalnızca besin alımı, yağ metabolizması ve enerji balansı düzenlenmesinde değil, aynı zamanda normal seksüel maturasyon ve üreme fonksiyonlarında da rol aldığını göstermektedir. Bu yüzden leptin, vücudun ağırlık regülasyonunda rol almasının yanında yeni bir endokrin mediatör olarak da kabul edilmektedir (8).

Leptin ve insülin arasındaki ilk ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarda, vücut kitlesinden bağımsız olarak açlık serum leptin ve insülin seviyelerinde görülen belirgin bulgular saptanmıştır (9, 10, 11). Bunun yanı sıra, insülinin leptin ekspresyonunu düzenlediğinin gösterilmiş olması da bu ilişkiyi doğrulamaktadır. İzole edilen yağ hücrelerinden yapılan çalışmalarda ortaya konmuş olan çok önemli bulgular, in vitro ortamda insülinin Mrna ekspresyonunu açıkça stimüle ettiği ve gerek insan gerek fare yağ hücre kültürlerinden leptin sekresyonunu artırdığı şeklindedir. Leptin muhtemelen, transkripsiyondan membran geçirgenliğine, insülin sentezinin inhibisyonuna kadar farklı intraselüler seviyelerde rol almaktadır. Leptin insülin üretimini bozarak perifer insülin direncinin ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Yüksek serum leptin düzeylerinin reseptör desensitizasyonuna neden olduğu, beta-hücrelerinde yerleşim gösteren ve bu reseptörlerin kronik hiperinsülinemiye yol açarak diyabet patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem

Olguların Seçilmesi:

Bu çalışmaya GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi tarafından düzenli olarak izlenen ve siroz bulguları taşımayan 48 kronik HCV hastası alındı. Çalışma kapsamına alınan tüm hastaların serolojik olarak anti-HCV antikörleri (Abbott ELISA-3 TEST; Abbott Laboratories) ve reverse transcriptase polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile HCV RNA'ları pozitifliği. Olguların tümünde ALT düzeyleri 1.5-2 kat yüksek olarak saptandı. Histolojik bulgular 29 HCV hastasında kronik persistant hepatit, 19'unda da kronik aktif hepatitle uyum gösterdi. Tüm hastalarda diğer kronik karaciğer hastalıklarına neden olabilen kronik HBV enfeksiyonu, alkolik hepatit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, hepatosteatoz ve wilson hastalığı gibi infektif ve metabolik hastalıklar dışlandı. ALT dışında karaciğer fonksiyon bozukluğunu yansıtan başka bir biyokimyasal parametre ile karşılaşılmadı. Olgularda antiviral, immunomodulator ve immunosuppressif tedavi öyküsü bulunmamasına özen gösterildi. Periferik insülin direncine neden olabilen otoimmün hastalıklar, diyabet gibi nedenler dışlandı.

Kronik karaciğer hastalığına neden olan ve enzim düzeyi yüksek seyreden 4 hasta çalışma kapsamı dışında tutularak 44 olgu çalışma grubunu oluşturdu.

Olguların çalışma kapsamına dahil edilme kriterleri aşağıda sunulmuştur:

- 1- Hasta serumlarında anti HCV antikörlerinin pozitif olması,
- 2- Karaciğer iğne biyopsisinde kronik hepatiti destekleyen histolo-

jik bulguların varlığı,

3- En az 6 ay boyunca devamlılık gösteren 1.5 – 2 kat arasında ALT yüksekliği,

4- Normal açlık serum glikoz seviyesi.

Kontrol grubu olarak normal karaciğer fonksiyon testlerine sahip olan ve hepatit öyküsü bulunmayan 20 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların tümünde karaciğer fonksiyonunu bozabilen enfeksiyon ve metabolik hastalıklar dışlandı. Kontrol grubu hastaların yaş ve vücut kitle indekslerinin çalışma grubuna yakın değerlerde olmasına özen gösterildi.

Çalışmanın Düzenlenmesi:

Kronik HCV'li hastalar arasında çalışma kapsamına uyanlar seçilerek sorgulama formları dolduruldu. Tüm hastaların sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Bir gecelik 12 saatlik açlık süresinin ardından tüm olgularda açlık serum insülin seviyeleri, HOMA-yöntemiyle belirlenen insülin duyarlılığı (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) (HOMA-IR) ve serum leptin düzeylerine bakıldı. Glikoz seviyeleri bir glikoz oksidaz yöntemi (Hitachi 736 Auto Analyzer, Hitachi Co., Japan) ile belirlendi.

İmmünoreaktif insülin seviyeleri double-antibody radioimmunoassay (RIA) (COAT-A-COUNT, Los-Angeles, USA) yöntemiyle ölçüldü. Serum leptin seviyeleri ELISA (Quantikine R & D Human Leptin Immunoassay Systems, Inc-USA) yöntemiyle belirlendi.

HOMA-IR skorlaması Matthews tarafından tanımlanan aşağıdaki formüle göre yapıldı:

$HOMA - IR = [Açlık\ insülin\ düzeyi\ (\mu IU/ml) \times Açlık\ glikoz\ düzeyi\ (mmol/l)] / 22.5$

Bu formül ile HOMA-IR skorlarının yüksek ölçüm değerleri, düşük insülin duyarlılığının bir göstergesi olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz:

Tüm verilere ait standard sapma değerleri hesaplandı (mean \pm SD). Çalışma ve kontrol grupları arasındaki verilerin istatistiksel karşılaştırılması Mann-Whitney U yöntemiyle yapıldı. Test parametreleri arasındaki ilişkinin saptanmasında Pearson'ın korelasyon analiz yöntemi kullanıldı. Değerlendirmede 0.05'den daha küçük sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışma araştırma kriterlerine uyum gösteren 44 kronik HCV hastasında yapıldı. Çalışma grubunu oluşturan 40 erkek ve 4 kadın hastanın vücut kitle indeksi 22.6 ± 1.3 kg/m² ve ortalama yaşları 27.3 ± 6.8 idi. Çalışma kapsamına alınan 20 sağlıklı kontrol grubunun yaş, cins ve vücut kitle indeksi çalışma grubuyla benzerlik göstermekteydi.

Ortalama glikoz değeri 4.9 ± 0.4 mmol/l, ortalama vücut kitle indeksi (body mass index, BMI) 22.6 ± 1.3 kg/m², ortalama açlık insülin seviyeleri 22.5 ± 7.9 μ m/ml, ortalama HOMA – IR skoru 4.9 ± 1.7 ve ortalama serum leptin düzeyleri de 11.8 ± 4.3 ng/ml olarak belirlendi.

Table-1: Çalışma ve kontrol grubu arasında saptanan istatistiksel farklılıklar (Mann Whitney U test)

Değişken (birim)	Kronik HCV'li hasta sayısı (44)	Kontrol sayısı (20)	P değeri
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 1.3	23.7 ± 0.9	NS
Glikoz (mmol/l)	4.9 ± 0.4	5.0 ± 0.6	NS
Açlık insülin düzeyi (µU/ml)	22.5 ± 7.9	9.0 ± 2.8	P< 0.001
HOMA-IR	4.9 ± 1.7	2.0 ± 0.6	P< 0.001
Leptin (ng/ml)	11.8 ± 4.3	6.0 ± 3.6	P< 0.001

Mann Whitney: P>0.05, NS

Table-2: Serum leptin düzeyi ile insülin ve HOMA-IR arasındaki istatistiksel ilişki (Pearson korelasyon analiz yöntemi)

Serum leptin düzeyi	Açlık insülin düzeyi+	HOMA - IR
	r = 0.43** P<0.001	r = 0.42* P<0.01

(* P<0.01, ** P<0.001)

Kontrol grubunun ortalama yaş ortalaması 26.2 ± 4.2, ortalama glikoz değeri 5.0 ± 0.6 mmol/l, BMI 23.7 ± 0.9 kg/m², ortalama açlık insülin seviyeleri 9.0 ± 2.8 µm/ml, ortalama HOMA – IR skoru 2.0 ± 0.6 ve ortalama serum leptin düzeyleri de 6.0 ± 3.6 ng/ml idi.

Çalışma grubunu oluşturan kronik HCV'li hastalar ile kontrol grubu arasında HOMA-IR skoru ve açlık serum insülin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık saptandı. Bu sonuçlar tablo-1'de özetlenmiştir.

Pearson'un korelasyon analiz yöntemine göre serum leptin düzeyleri ile açlık insülin seviyeleri (r=0.43, p<0.001) ve HOMA-IR skoru (r=0.42, p<0.01) arasında anlamlı bir farklılık bulundu. Bu sonuçlar tablo-2'de özetlenmiştir.

Tartışma

Henüz yeni bir hormon olan leptinin fizyolojisi ile ilgili çok çeşitli veriler bulunmasına karşın, HCV enfeksiyonlarındaki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Leptinin bulunmasının ardından fonksiyonları ile ilgili ilk kapsamlı açıklama leptinin vücudun ağırlık regülasyonundaki rolleri konusunda olmuştur. Ardından vücudun yağ kitlesinin düzenlenmesindeki etkin rolleri açıklığa kavuşturulmuştur. Leptinin çoğunlukla yağ hücreleri tarafından sentezlendiği ve insanlardaki plazma seviyelerinin vücut kitle indeksi ve yağ kitlesi ile belirgin derecede ilişkili olduğu bugün için bilinen bir gerçektir (8, 9, 10, 11).

Leptin reseptörleri, insülin hormonunun hedefi olan karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu gibi klasik 3 doku tarafından uyarılarak bu dokulardaki insülin yanıtını etkileyebilmektedir (12, 13, 14, 15). Leptin reseptörleri insan hepatositlerinde yer alır ve bu hücrelerde çeşitli insülin kaynaklı aktiviteleri düzenler. İnsülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in insüline bağımlı tirozin fosforilasyonunu azaltarak insülin uyarılarını antagonize eder. PEP-karboksikinas'ı artırıp, glikokinaz ekspres-

yonunu azaltarak, glikoneojenezi artırır ve glikojenolizi azaltır. Yüksek leptin seviyeleri hepatik etkilere neden olarak karaciğer dokusunda insülin direncinin oluşmasına katkıda bulunabilir (16, 17, 18).

Leptinin tip-2 diyabet gelişiminde oynadığı rol son yıllarda büyük bir merak konusu olmuştur. Leptinin insülin üretimini bozabildiği ve hatta perifer dokularda insülin direncine neden olabildiği bugün artık bilinen bir gerçektir. Bütün bu veriler yüksek leptin düzeyinin pankreas dokusundan insülin sekresyonunu baskılayarak obez hastalarda insülin direnci ve tip-2 diyabetin gelişiminde önemli rol oynadığı gerçeğini ortaya çıkarmıştır. Leptin düzeyine bağlı artış gösteren periferik insülin direnci, glikoz intoleransına da neden olmaktadır. Leptine bağlı insülin sekresyonunun supresyonu bir süre sonra etkisiz kalarak sekresyon artışı olur ve hiperinsülinemi tablosu ortaya çıkar. Bu konuda ortaya atılan bir başka görüş ise, obez hastalardaki yüksek serum leptin düzeylerinin reseptör desensitizasyonuna yol açarak kronik hiperinsülinemiye neden olması ve pankreasın beta hücrelerinde leptin reseptör defekti oluşturması ile açıklanmaktadır (19, 20, 21).

Leptin aynı zamanda karaciğerde yağ depolanmasında da önemli bir rol oynamaktadır. Steatozis kronik HCV enfeksiyonlarında yaygın olarak saptanan bir bulgudur. Dokularda aşırı lipit birikimi diyabet gibi lipotoksik komplikasyonları tek başına artırabilen bir risk faktörüdür. Kakuma ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada lipojenik transkripsiyon faktör ve sterol regülatory element bindig protein-1 (SREBP-1) adıyla tanımlanan ve lipit metabolizmasında önemli rol oynayan proteinleri araştırmıştır. Bu çalışmada zucker tipi yağ kitlesi fazla olan diyabetli ratlarda karaciğer ve pankreas salgı hücrelerinde m-RNA düzeyleri ölçülmüş ve kontrol grubuna göre hepatik SREBP-1 m-RNA düzeylerinin 2-4 kat daha yüksek olduğu, bunun da karaciğer ve pankreas salgı hücrelerinde SREBP-1 C ekspresyon artışından kaynaklandığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada SREBP-1 C ekspresyonu troglitazone tedavisi ile

bloke edilerek diyabetik fenotip gelişimi önlenmiştir (22). Uygun ve arkadaşları tarafından steatohepatitli hastalarda serum leptin düzeylerinin belirgin düzeyde yüksek olduğu saptanmış ve bunların da hepatic steatozis ve steatohepatitis gelişimini artırdığı bildirilmiştir (23).

Kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda karaciğerin sentez fonksiyonlarında görülen bozulmalar glikoz intoleransına da neden olmaktadır. Bu durum diyabet gelişimini de kolaylaştırmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hepatosteatozlu kronik HCV hastalarında insülin duyarlılığındaki azalma ve leptin düzeylerindeki artışı ortaya koyan çok az çalışma bulunmaktadır. Ancak hepatosteatoz olmayan kronik HCV'li hastalarda leptinin rolü tam olarak bilinmemektedir. Mehta ve arkadaşları tarafından yapılan Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışmasında HCV enfeksiyonu ve tip-2 diyabet arasındaki ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmada ABD'de bulunan kronik HCV'li yetişkin yaş populasyonunda tip-2 diyabet prevalansı araştırılmış ve HCV'li hastalarda kontrol grubuna göre tip-2 diyabetin yaklaşık 3 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır (Adjusted odds ratio, 3.77 [95 % CI, 1.80-7.87]). Bu çalışmada ayrıca 40 yaşın üstündeki kronik HCV'li hastalarda tip 2 diyabetin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (6).

NHANES III çalışmasında HCV enfeksiyonu ve diyabet arasındaki ilişkiyi gösteren temel analizler yapılmış olmasına karşın, biyokimyasal alanında bu konuyla ilgili büyük bir boşluğun bulunduğu farkedilmiştir. Bu konuda kronik HCV enfeksiyonu ile diyabet gelişimi arasındaki ilişkinin biyolojik mekanizmaları ortaya konmaya çalışılmış ve bu mekanizmaların tüm ciddi karaciğer hastalıklarında da görülüp görülmediği araştırılmıştır (6). Mısır'dan El-Zayadi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kronik HCV'li hastalarda, HCV'si seronegatif kontrol grubuna oranla diyabetin gelişme şansının 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (24). Her iki hastalık arasında kuvvetli bir epidemiyolojik ilişkinin varlığı Baig ve arkadaşları tarafından da ortaya çıkarılmıştır. Bu ilişki araştırmacılar tarafından bir endokrin organ olarak kabul edilen karaciğer dokusundaki fonksiyon bozukluklarının multisistemeye yansıyan bir görüntüsü olarak kabul edilebileceği vurgulanmıştır (25). Tüm kronik HCV'li hastalarda akut insülin yanıtının azalmış olduğu ve bunun da diyabet gelişimini kolaylaştıran beta-hücrelerinde fonksiyon bozukluğuyla sonuçlanabileceği Caronia ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (26). Benzer bir çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda diyabet gelişiminin görülebildiği ve bu ilişkinin tek başına kronik karaciğer hastalığı olmasının ötesinde HCV enfeksiyonunun kendisinden kaynaklandığı belirtilmiştir (5). Bir başka çalışmada kronik HCV enfeksiyonu ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkinin siroz gelişimini etkilemediği öne sürülmüştür (27).

Hiperinsülinemi kronik karaciğer hastalarında insülin direnç gelişim patogenezinde rol oynayabilmektedir (28). Yapılan bir çalışmada normal glikoz toleranslı HCV hastalarında insülin direncinin ve glikoz tolerans bozukluğunun ortaya çıkışında HCV enfeksiyonuna bağlı gelişen karaciğer doku hasarının yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (29). Karaciğer hasarı aynı zamanda leptin salınımını da azaltmaktadır (30). Bonora tarafından yapılan bir araştırmada karaciğer hastalarındaki pe-

riferal hiperinsülineminin pankreasın aşırı salgısından daha çok periferdeki insülinin reseptör düzeyindeki duyarlılık azalmasından kaynaklandığı saptanmıştır (31).

Çalışmamızda kronik HCV'li hastalarda serum açlık insülin ve leptin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0.001$). HOMA- IR skorları ayrıca kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu sonuçlar kronik HCV'li hastalarımızda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında insülin duyarlılığının düşük ve leptin düzeylerinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. İnsülin direnci ve leptin düzeylerindeki artışın, kronik HCV'li hastalarda yalnızca tip-2 diyabetin dışında aynı zamanda aterosklerotik kalp hastalıkları riskini de artırdığı düşünülmektedir (32). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar tip-2 diyabet için böyle bir riskin varlığını doğrulamakla birlikte aterosklerotik kalp hastalıkları ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (6, 24).

Çalışma sonuçlarımız benzer çalışmalarla uyum göstermektedir. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak hepatosteatozu bulunmayan kronik HCV hastalarında tip-2 diyabet riskinin serum leptin düzeyi, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR skoru ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki kronik HCV hastalarında serum leptin düzeyinin insülin direnç gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kronik HCV'li hastalarda bulunan yüksek serum leptin düzeylerinin insülin direncini artırdığı ve tip-2 diyabet gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle kronik HCV'li hastaların glikoz tolerans bozukluğu ve tip-2 diyabet gelişim riskleri göz önünde bulundurularak yakından izlenmesi ve konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Gumber SC, Chopra S: Hepatitis C: a multifaceted disease, review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med*, 1995, 123: 615-620.
- 2- Di Bisceglie AM: Hepatitis C. *Lancet*, 1998, 351: 351-355.
- 3- Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jordi R, Mesa J: High prevalence of Hepatitis C Virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1996, 19: 998-1000.
- 4- Balık I, Yılmaz N, Turkcapar N, Yasa H: Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1999, 30: 584.
- 5- Mason AL, Lov JYN, Hoang N et al.: Association of diabetes mellitus and chronic Hepatitis C Virus infection. *Hepatology*, 1999, 29: 328-333.
- 6- Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL: Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C Virus infection in the United States. *Ann Intern Med*, 2000, 133: 592-599.
- 7- Ozyilkan E, Arslan M: Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection, *Am J Gastroen-*

terol, 1996, 91: 1480-1481.

8- Wauters M, Considine RV, Van Goal LR: Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European Journal of Endocrinology*, 2000, 143: 293-311.

9- Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D: Plasma leptin and insulin relationships in obese and non-obese humans. *Diabetes*, 1996, 45: 695-698.

10- Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicholson M, Moore J, Morowiecki A et al: Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1476-1481.

11- Widjaja A, Stratton IM, Han R, Holmon RR, Turner R, Broban G, UKPDS 20: Plasma leptin, obesity and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82: 654-657.

12- Kolaczynski JN, Nyce MR, Considine R, Boden G, Nolan JJ, Henry R et al: Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans—studies in vivo and in vitro. *Diabetes*, 1996, 45: 699-701.

13- Wabitsch M, Jensen PB, Blum wf, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, et al: Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*, 1996, 45: 1435-1438.

14- Hardie L, Guilhot N, Trayhurn P: Regulation of leptin production in cultured mature white adipocytes. *Hormone and Metabolic Research*, 1996, 28: 685-689.

15- Sivitz WC, Walsh S, Morgan D, Thomas M, Haynes W: Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology*, 1997, 138: 3395-3401.

16- Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science*, 1996, 274: 1185-1188.

17- Rosetti L, Massillan D, Barzila N, Vuguin P, Chen W, Hawkins M, et al: Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272: 27758-27763.

18- Liu L, Karkanias GB, Morales JC, Hawkins M, et al: Intracerebroventricular leptin regulates hepatic but not peripheral glucose fluxes. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273: 31160-31167.

19- Zimmet P, Alberti K: Leptin: is it important in diabetes? *Diabetic Medicine*, 1996, 13: 501-503.

20- Taylor SI, Barr V, Reitmann M: Does leptin contribute to diabe-

tes caused by obesity? *Science*, 1996, 274: 1151-1152.

21- Seufert J, Kieffer TS, Leech CT, Holz GG, et al: Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999, 84: 670-676.

22- Kakuma T, Lee Y, Higa M, Wang ZW, Pan W, Shimomura I, Unger R: Leptin, troglitazone and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, 97: 8536-8541.

23- Uygun A, Kadayırcı A, Yeşilova Z, et al: Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 8584-8589.

24- El – Zayadi AR, Selim OE, Hamdy H, Dabbus H, et al: Association of chronic hepatitis C infection and diabetes mellitus. *Trop Gastroenterol*, 1998, 19: 141-144.

25- Baig NA, Herrine SK, Rubin R: Liver disease and diabetes mellitus. *Clin Lab Med*, 2001, 21: 193-207.

26- Corona S, Taylor K, Pagliaro L et al: Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1999, 29: 1059-1063.

27- Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A: Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C Virus infection. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75: 355-359.

28- Bonora E, Orioli S, Coscelli C, et al: Possible roles of insulin, glucagon, growth hormone and free fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance of subjects with chronic liver diseases. *Acta Diabetol Lat*, 1984, 21: 241-250.

29- Konrad T, Zeuzen S, Toffalo G, et al: Severity in noncirrhotic patients with chronic HCV infection. *Digestion*, 2000, 62: 52-59.

30- Testa R, Franceschini R, Giannini E, et al : Serum leptin levels in patients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis. *J Hepato*, 2000, 133: 33-37.

31- Banoro E, Coscelli C, Orielli S, et al : Hyperinsulinemia of chronic active hepatitis: impaired insulin removal rather than pancreatic hypersecretion. *Hormone Metab Res*, 1984, 16: 111-114.

32- Couillard C, Maunieg P, Prud'homme D, Nadeau A, et al: Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diabetologia*, 1997, 40: 1178-1184.