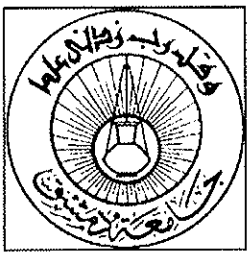
الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة



العلاقة بين التهاب الكبد الفيروسي المزمن C و الداء السكري

Relationship between Chronic Hepatitis C And Diabetes Mellitus

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في الأمراض الداخلية

إعداد

الدكتور معاذ عبد الوهاب

بإشراف

الأستاذ الدكتور أيمن علي

كلمة شكر

مع أفول شمس أربع سنوات من الجهد والتعب , وقد بدأ ذاك الزمن يلملم أغراضه مستعداً للرحيل , ها نحن نقف اليوم على أعتاب مرحلة جديدة من العلم والعمل , وتمر بذاكرتنا تلك السنوات التي مضت , وماقد تعلمناه وتلقيناه من أساتذتنا الأفاضل , الذين كانوا مشاعل نور ومنارات نهتدي بها على دروب العلم والمعرفة , وهنا لا أجد نفسي إلا أن أتوجه لهم بأسمى آيات الشكر والاحترام والتقدير , وأخص بالشكر :

الأستاذ الدكتور

أيمن فهد علي

الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذا البحث , فجزاه الله عنا كل خير وله منا كل التقدير والاحترام....

الإهداء.....

إلى من اسمه دواء...وذكره شفاء...وطاعته غناء....

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك...ولا يطيب النهار إلا بطاعتك...ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك...ولا تطيب الآخرة إلا بعفوك...ولا تطيب الجنة إلا برؤيتك... إليك ربي أهدي عملي هذا وأسألك العلم النافع والعفو والعافية.....

"قل اعملوا فسيرى الله عملكم ورسوله والمؤمنون" صدق الله العظيم

إلى السراج المنير...صاحب الخلق العظيم...طب القلوب ودواؤها...وعافية الأبدان وشفاؤها...نور الأبصار وضياؤها...

إلى من بلغ الرسالة...وأدى الأمانة ...ونصح الأمة...إلى نبي الرحمة ونور العالمين... **سيدنا محمد عليه السلام**

إلى من كلله الله بالهيبة والوقار...من أحمل اسمه بكل افتخار...إلى من طالما حلمت أن أصبح مثله...من بذل كل غالٍ ونفيس من أجل تعليمنا...من كان ومازال يحثنا على نهل العلم...من أفنى ويفني نفسه من أجل أن يؤمن لنا حياةً سعيدة ومستقبل زاهر...إلى من عرفت بابتسامته معنى النجاح...من أرى نفسي حلماً رائعاً يكبر في عينيه كأقحوانة جبلية تنتظر الربيع...من يتمنى أن يرمي الدنيا تحت قدمي ناسياً تعب حياته مقابل بسمة على شفتي...إلى رمز العزة والكرامة وتمثال العزم والتصميم في دربي...إلى خليل طريقي ومثلي الأعلى....

والدي الغالي د.زهير

إلى من حبها يسكن في الوجدان والضلوع...إلى القلب الذي ضخ في شرايييني العزيمة لا الخنوع...البركان الثائر عاطفةً وحباً وحناناً...إلى العيون التي سهرت معي ولأجلي في أصعب الليالي...إلى التي تملأ الدنيا حياةً بابتسامتها والتي كلمة الرضى لم تفارق ثغرها...من دعواتها كانت لي حرزاً من كل شر...من بدموعها الطاهرة روت الأرض فانفجر نهر الخير والعطاء...من أحاطت بحبها وخوفها خطوات حياتي بنفس ذاك الحب والخوف الذي أحاط أولى خطواتي...إلى من لا أتخيل الحياة إلا بين ذراعيها ...إلى ملاكي في الحياة...وسر الوجود...من هيأت لي سبل التقدم والنجاح...من رضاها مسماي ورسم بسمة على شفتيها هو أملي...فلعل نجاحي هذا يرسم تلك الابتسامة...

أمل حياتي ووالدتي الغالية

وأعشق عمري لأني إذا مت أخجل من دمع أمي

إلى الشموع الأربعة المتلألئة حولي والتي تزين حياتنا وتطفي الطمأنينة في أيامنا...من بدأت حياتي معهم وملأتها بهم...إلى باقة الورود العطرة...من شاركوني الحزن والفرح في دروب حياتي...من كانوا يمدوني بالقوة والعزيمة...من بوجودهم تكتمل سعادتي وبنجاحهم يكبر نجاحي...إلى تلك القلوب الصافية التي تنبض حباً وحناناً...أعشق ملامحهم...تأسرني محبتهم...أتوحد معهم...إلى رياحين حياتي وأجزاء روحي...ملائكة بيتنا

أخواتي الحبيبات رزان..حنان..رشا..حلا

إلى شقيق القلب...وحبيب النفس...وتوأم الروح والجسد...من به أكبر وعليه أعتمد...إلى شمعة متقدة تنير ظلمة حياتي...من تطلع لنجاحي بنظرات الأمل والتفاؤل...من بوجوده أكتسب قوةً لا حدود لها...إلى صاحب القلب الطيب والنوايا الصادقة...

أخي الغالي د.منذر

إلى من صادقتهم دون الناس وارتبطت بهم برباط المحبة والإخلاص,فأحببتهم وأحبوني بلا مقياس...من عشت معهم أحلى سنين عمري التي آمل أن نكررها مستقبلاً...من كتبنا معاً أجمل قصائد الحياة ورسمنا أحلى ألوان الفرح...إلى من تركوا في قلبي ذكرى لا تنسى....

أصدقائي وصديقاتي الأعزاء

إلى كل من حمل لي حباً..وتمنى لي التوفيق والنجاح والمستقبل الزاهر....

أقاربي

وأخيراً..أهدي نجاحي هذا.....

إلى الأنثى التي لا تزال مجهولةً في حياتي...إلى التي لم ألتقي بها حتى الآن...إلى من سأتابع معها مشواري في هذه الحياة.....من ستكون ملكةً تتربع على عرش قلبي...إلى نصفي الآخر...من ستكون توأم روحي..ولب فؤادي..ونفس حياتي..

حبيبتي

د. معاذ

دمشق 2016/10/25

المقدمة النظرية

تمهيد PREFACE:

يعتبر فيروس التهاب الكبد (C) السبب الرئيسي للمرض الكبدي المزمن ويشكل مشكلة صحية واسعة الانتشار عالمياً حيث يصيب حوالي 3٪ من سكان العالم تقريباً (1,2)، وتكون هذه النسبة مرتفعة جداً في المجتمعات المستوطنة Hyperendemic communities حيث تصل حتى 20-40٪ من السكان (كما هو الحال في مقاطعة Lein في جنوب تايوان حيث تصل إيجابية الـ anti HCV الى 15٪ وإيجابية الـ HBV حتى 11.8٪ من السكان (4,3)، وتشير الدراسات الحديثة إلى أن معدل سير المرض حالياً قد يكون أخف من السابق، وإذا علمنا أن معظم المصابين بهذا الفيروس أعمارهم أقل من 50 سنة، فإن عبء هذا المرض سوف يزداد في العقدين المقبلين وذلك عندما يصل هؤلاء المرضى الى العمر الذي تحدث فيه إختلاطات المرض الكبدي المزمن(5).

كما يعتبر النمط الثاني من الداء السكري أيضاً مشكلة صحية واسعة الانتشار وتتراوح نسبة الإصابة به، مابين 2-9.4٪ في الدول المتقدمة(6)، وتصل حتى 12.3٪ عند الذين تتراوح أعمارهم بين 40-74 سنة من العمر(7). إن انخفاض معدل الوفيات عند مرضى السكري إضافة إلى الانتشار السريع للبدانة ونمط الحياة الخاملة sedentary life style ينذر بزيادة دراماتيكية مستقبلية في شيوع النمط الثاني من الداء السكري(8،9).

لذلك فإن كلا المرضين (التهاب الكبد الفيروسي من النوع (C) والنمط الثاني من الداء السكري) يعتبران من الأمراض الشائعة وبالتالي فإن تصادف وجودهما معاً في شخص واحد لا يعد أمراً مستغرباً من الناحية الإحصائية البحتة على الأقل، وبالرغم من ذلك فإن عدة ملاحظات قد أثارت تساؤل الدارسين عن احتمال وجود علاقة خاصة بين المرضين أكبر من مجرد التصادف الإحصائي لوجودهما معاً في مريض واحد.

انتشار أضداد فيروس التهاب الكبد (C) عند مرضى الداء السكري

PREVALENCE OF HCV ANTIBODIES IN DIABETIC POPULATION

تتراوح نسب وجود الأجسام المضادة للفيروس (C) عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري بين 1.78 - 12.1٪(10،17). إن ارتفاع هذه النسبة يرجح وجود علاقة خاصة بين هذين المرضين بالذات ومما يدعم هذه الفرضية مجموعة الملاحظات التالية المستقاة من عدد من الدراسات العالمية في هذا المجال:

- ارتفاع نسبة وجود الأجسام المضادة للفيروس (C) عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري بشكل هام إحصائيا مما هو عليه عند عامة السكان(10،12،16).
- جميع الدراسات التي تضمنت مجموعة شاهد **control** غير مصابين بالداء السكري وجد فيها أيضاً أن انتشار الإصابة بالفيروس **HCV** أعلى عند مرضى السكري مما هي عليه في مجموعات الشاهد(10،12،16).
- لوحظ أن انتشار الإصابة بالفيروس **HCV** عند مرضى النمط الأول من الداء السكري لا تتعدى نسبتها عند عامة السكان(10،12،13،15،18).
- أظهرت العديد من الدراسات أن النسبة العالية لانتشار الإصابة بالفيروس **HCV** عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري غير مرتبطة بعوامل الخطر الأساسية المؤهبة للعدوى بهذا الفيروس (12،13،17،19).
- لم يلاحظ ارتفاع نسبة الاصابة بالفيروس **HBV** (والذي يشترك مع الفيروس **HCV** بالعوامل الوبائية لانتشار العدوى) عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري أكثر مما هي عليه عند عامة السكان(14،16،17،20،21).

انتشار النمط الثاني من الداء السكري عند المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد (C)

PREVALENCE OF TYPE 2 DIABETES AMONG HCV INFECTED PATIENTE

أظهرت دراسة *(NHANESIII) أن انتشار النمط الثاني من الداء السكري أعلى بثلاثة أضعاف عند المرضى المصابين بالفيروس HCV من غيرهم (OR:3.77)، وأنه لا يوجد ترافق بين النمط الأول من السكري والفيروس HCV، إضافة إلى أن الإصابة بالفيروس HBV لم تترافق مع زيادة خطورة النمط الثاني من السكري(21). كما أظهرت دراسة كبيرة أخرى معتمدة على المجتمع -community based study أن النمط الثاني من الداء السكري يترافق بقوة مع المرضى المصابين بالفيروس HCV في الأعمار بين 35-49 سنة(27).

التهاب الكبد المزمن ***Chronic Hepatitis*** : تتراوح نسبة انتشار النمط الثاني من الداء السكري عند المرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن (C) بدون وجود التشمع بين 4.9 - 33٪، وسجلت العديد من الدراسات بشكل مؤكد أن هناك زيادة كبيرة في نسبة انتشار النمط الثاني من الداء السكري عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C) إذا ما قورنوا مع مرضى التهابات الكبد المزمنة الناجمة عن أسباب أخرى ، أو مع عامة الناس(14،16،23،24،25،26).راجع الجدول رقم 1.

---

*The Third National Health and Nurition Examination Survey

تشمع الكبد ***Liver Cirrhosis*** : أظهرت العديد من الدراسات أنه على الرغم من ثبوت العلاقة بين زيادة نسبة انتشار النمط الثاني من الداء السكري والإصابة بالتهاب الكبد المزمن (C) أعلى مما هي عليه في التهابات الكبد المزمنة الأخرى، فإن هذه الزيادة قد تلاشت تماماً عندما اقتصرت الدراسة على مرضى تشمع الكبد، فقد تساوت نسبة انتشار السكري عند مرضى تشمع الكبد بين المصابين بالفيروس HCV وغير المصابين به، مثل مرضى تشمع الكبد الفيروسي (B)، أو التشمع الكحولي،وتتراوح هذه النسبة بين : 19.6 - 50٪ (14،16،24،25،28،29،30)، راجع الجدول رقم 1.

أي أن تشمع الكبد ألغى في الواقع الزيادة الملحوظة في ظهور السكري عند المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي (C) مقارنة مع غيرهم من المصابين بالتشمع، لأنه عند مرحلة حدوث التشمع فإن النمط الثاني من الداء السكري يظهر عند جميع مرضى التشمع مهما كانت أسبابه، وبنسبة أكبر من ظهوره عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C)، مما يدل على أن الارتباط الخاص بين الحالتين يبدأ في مرحلة مبكرة من الإصابة الكبدية سابقة لحدوث التشمع.

Table 1_ prevalence of diabetes among people with HCV infection in comparison with other liver diseases not HCV,taking into account the degree of liver damage(chronic hepatitis or cirrhosis).

Chronic hepatitis

	HCV Infection(n)	*prevalence of diabetes*	*other liver Diseases not HCV (n)*	*prevalence of diabetes*	*P*
Özlikan et al.(25)	*86*	*25.5*	*114HCV(-)*	*7.8*	*0.001*
Mangia et al.(26)	*102*	*4.9*	*22HBV,14OH*	*0.0*	*N.S*
Mason et al.(14)	*212*	*18.4*	*144HBV*	*9.7*	*0.02*
Knobler et al.(23)	*45*	*33*	*88HBV*	*12*	*0.004*
Ryu et al.(16)	*68*	*23.5*	*157HBV*	*8.2*	*0.002*
Lecube et al.(24)	*380*	*17*	*92HCV(-)*	*7*	*0.003*

Cirrhosis

	HCV Infection(n)	*prevalence of diabetes*	*other liver Diseases not HCV (n)*	*prevalence of diabetes*	*P*
Özlikan et al.(25)	*50*	*38.0*	*133HCV(-)*	*12.0*	*0.00006*
Mangia et al.(26)	*157*	*34.3*	*38HBV,49OH*	*31.5,28.5*	*NS, N.S*
Mason et al.(14)	*145*	*33.1*	*88HBV*	*20.0*	*0.04*
Zein et al.(37)	*64*	*25*	*78CDL,53OH*	*1.3,1.9*	*0.0001,NS*
Ryu et al.(16)	*28*	*25*	*102HBV,43OH*	*13.7,30.2*	*NS,NS*
Lecube et al.(24)	*118*	*40*	*52HCV(-)*	*36*	*NS*

CDL,cholostatic liver disease, HBV,chronic HBV infection, OH, alcohol hepatic disease.

الإصابة بفيروس التهاب الكبد (C) عامل خطر لحدوث الداء السكري بعد الزرع: *HCV infection as a risk factor for posttransplant diabetes (PTDM):*

يعتبر الداء السكري بعد الزرع (PTDM) من المشاكل الطبية الشائعة التي تواجه الطبيب أثناء متابعة المرضى الذين أجري لهم زرع كبد أو كلية، وقد زادت نسبة حدوثه خلال العقد الماضي. وقد تم وصف عدد من عوامل الخطر المستقلة لحدوث الـ PTDM بعضها يرتبط بمتلقي الطعم والأدوية المثبطة للمناعة المستخدمة لعلاج أو منع الرفض، وبعضها الآخر يرتبط بالمعطي.

تعد الإصابة المزمنة بفيروس الـ HCV أحد الاستطبابات الرئيسية لزرع الكبد، وتتراوح نسبة الإصابة بالـ PTDM عند المرضى المصابين بالـHCV الذين أجري لهم زرع كبد بين 40-64٪ ، وهذا الرقم أعلى بشكل هام مما هو عليه عند مرضى زرع الكبد لأسباب أخرى(29،31،32،33).

وأكدت بعض الدراسات أن الفيروس HCV هو عامل خطر مستقل لظهور الـ PTDM(29،32). علاوة على ذلك فقد سجل Baid ورفاقه(32) وجود علاقة زمنية وثيقة بين نكس التهاب الكبد (C) في الطعم الخيفي *allograft وبداية حدوث الـ PTDM عند نصف المرضى المصابين بالـ PTDM مع ايجابية أضداد الفيروس HCV.

إن 50٪ من مرضى القصور الكلوي النهائي ESRF يصابون بالفيروس HCV .

وقد أظهرت عدة دراسات أن فيروس التهاب الكبد (C) هو عامل خطر مستقل لحدوث الـ PTDM بعد زرع الكلية أيضاً(34،35)، وتراوحت نسبة الـ dds ratio (OR) غير المعدلة لحدوث الـ PTDM عند مرضى زرع الكلية المصابين بالـ HCV في الدراسات المنشورة بين 1.58 - 16.5 (36).

إن جميع البيانات المذكورة تدعم الفكرة القائلة بأن فيروس التهاب الكبد (C) هو سبب وليس نتيجة للداء السكري، ومما لاشك فيه أن ترافق النمط الثاني من الداء السكري مع الفيروس HCV يفاقم التأثير الضار للأخير على المرض وبقيا الطعم بعد زرع الكبد و / أو الكلية.

---

*Allograft: Agraft transplanted between genetically nonidentical individuals of the same species.

المرضى المصابين بالفيروس HCV كمجموعة عالية الخطورة لحدوث النمط الثاني من الداء السكري
HCV - infected patients as high-risk group for type2 diabetes development:

إن نسبة الانتشار المرتفعة للنمط الثاني من الداء السكري واضطراب سكر الدم الصيامي **IFG** عند المرضى المصابين بالفيروس **HCV** تقترح ان يعتبر هؤلاء المرضى كمجموعات عالية الخطورة لحدوث الداء السكري، وبالتالي يجب ان ينصحوا بإجراء اختبار نخل **Screening** للداء السكري.

وعلى الرغم من أن سكر الدم الصيامي **FBG** هو المعيار المنصوح باستخدامه لتشخيص الداء السكري من قبل لجنة خبراء تشخيص وتصنيف الداء السكري **Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes**، فإن بعض المجموعات عالية الخطورة لحدوث النمط الثاني من الداء السكري ينصح عندها باستخدام اختبار تحمل الغلوكوز الفموي **(OGTT)** لتشخيص اضطرابات غلوكوز الدم.

قامت إحدى الدراسات بإجراء اختبار تحمل الغلوكوز عند **50** مريض لديهم الـ **antiHCV** إيجابية و **50** مريض آخر لديهم **antiHCV** سلبية، وكلا المجموعتين لديهم التهاب كبد مزمن، وكان لديهم سكر الدم الصيامي طبيعي. شخص الداء السكري باستخدام اختبار تحمل الغلوكوز عند **18**٪ والـ **IFG** عند **30**٪ من المرضى المصابين بالفيروس **HCV**. وكانت هذه النتائج أعلى بشكل ملحوظ مما هي عليه عند غير المصابين (حيث كانت النسب **4** و **18**٪) على التوالي(**24**).

ان هذه الموجودات تقترح اعتماد اختبار تحمل الغلوكوز الفموي كمعيار لتقصي **screening** الداء السكري عند المرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن (**C**).

على الرغم من تعدد الدراسات وتواتر النتائج التي تؤكد وجود العلاقة الخاصة بين النمط الثاني من الداء السكري والإصابة بفيروس التهاب الكبد (C) فإن هناك بعض الصعوبات التي واجهت هذه الدراسات. الأمر الذي يتطلب المزيد من الدراسات لحل بعض المشاكل الخاصة بها. ومن أهم الصعوبات التي واجهت الدراسات السابقة هي تحديد شدة الأذية الكبدية، فكما هو معلوم أن أي أذية تصيب النسيج الكبدي يمكن ان تؤثر على استقلاب الغلوكوز إذا بلغت مرحلة معينة من التقدم بصرف النظر عن أسباب هذه الأذية، لذلك فإنه يجب دراسة أبعاد الأذية الكبدية عند دراسة العلاقة بين الحالتين. وفي الحقيقة فإن الكثير من نتائج الدراسات التي أجريت في هذا المجال قد فقدت الكثير من أهميتها بسبب عدم اشتمال هذه الدراسات على أخذ خزعات من الكبد المصابة لبيان مدى استفحال الأذية فيها وبالتالي استبعاد أن تكون الأذية الكبدية هي المسؤولة عن الخلل الحادث في استقلاب الغلوكوز.

إضافة لذلك يوجد سؤالاً آخر لا يزال يبحث عن إجابة وهو علاقة الأنماط الجينية المختلفة للفيروس (Genotypes C) بحدوث النمط الثاني من الداء السكري وهل هناك نمط جيني محدد من الفيروس (C) يعرض المصاب به للإصابة بالسكري أكثر من غيره؟ حيث أدت الدراسات التي أجريت لبيان هذه العلاقة الى نتائج متضاربة وبقي هذا السؤال بلا إجابة منتظراً المزيد من الدراسات والأبحاث.

عند هذه المرحلة لابد أن ينشأ السؤال الثالث المحير وهو عن كيفية نشوء العلاقة بين الحالتين ومن منهما السبب ومن منهما النتيجة. ولحل هذه الإشكالية فإنه من المفيد فهم العلاقة الزمنية بين الحالتين لمعرفة أيهما أسبق بالظهور عند المريض الذي يعاني من الحالتين معاً.

وبداية لابد من الإشارة إلا أنه لايمكن الحكم على هذه العلاقة الزمنية بين المرضين بشكل مؤكد إلا في ظل وجود دراسات مستقبلية (prospective study). ولأن مثل هذه الدراسات ليس متوفراً إلى الآن فإن الإجابة عن سؤال العلاقة الزمنية تظل ظنية أو غير مؤكدة في أحسن الأحوال.

ولكن بالرغم من هذا فإن هناك العديد من الأدلة التي ترجح أن العدوى بالفيروس HCV تنشأ قبل ظهور النمط الثاني من الداء السكري بفترة طويلة، فقد أظهرت إحدى الدراسات أن جميع المرضى الذين يعانون من الحالتين معاً ممن شملتهم هذه الدراسة، والذين لديهم قصة سابقة لنقل دم في الماضي (وهو الطريق الأرجح لانتقال الفيروس HCV) كانوا قد تعرضوا لنقل الدم قبل ظهور السكر بفترة تتراوح بين 10-20 سنة(12). وبشكل مشابه سجل Grimbert ورفاقه(22) أن النمط الثاني من السكري يحدث بعد 18 سنة تقريباً من الإصابة بالفيروس HCV، ومما يدعم هذه الملاحظات الدراسة التي قام بها Mason ورفاقه(14) حيث وجد أن 52٪ من المرضى المصابين بالحالتين معاً في دراسته كان لديهم عوامل خطورة للعدوى بالفيروس HCV قبل حدوث السكري، بينما لايوجد أي من هؤلاء المرضى نشأت هذه العوامل عنده بعد الإصابة بالسكري. إضافة لذلك سجل Knobler ورفاقه(23) أنه عند توصيف التسلسل الزمني لمعرفة أسبقية التشخيص بين الحالتين، فإن تشخيص الإصابة بالفيروس HCV يسبق تشخيص السكري في 72٪ من الحالات.

وبالرغم من أن نتائج هذه الدراسات تدعم بعضها بعضاً لتقوية الفرضية القائلة بأن التهاب الكبد الفيروسي (C) قد يؤهب المصابين به للإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري، إلا أننا نعود للتأكيد على أنه في غياب دراسات مستقبلية يظل هذا الفرض نظرية راجحة إلا أنها مازالت تفتقر الى الدليل القاطع.

والآن إذا كان فيروس التهاب الكبد (C) يسبق النمط الثاني من الداء السكري في الظهور ويبدو انه يؤهب للإصابة به فإن السؤال التالي الذي يتداعى بالضرورة هو كيف وماهي الآليات التي تؤدي الى ظهور النمط الثاني من الداء السكري عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي (C)؟

PATHOGENIC MECHANISMS INVOLVED IN THE DIABETOLOGIC ACTION OF HCV

1 - نظرية الخلل المناعي للخلايا β المحرض بالفيروس HCV

HCV as a trigger of β-cell autoimmunity

تترافق الإصابة بالفيروس HCV مع اضطرابات مناعية مثل داء الغلوبيولينات القرية Cryolobulinemia، التهاب كبيبات الكلية Glomerulonephritis، التهاب الدرق Thyroiditis، ومتلازمة جوغرن Sjoegren syndrome وبالتالي فقد اعتقد أن الفيروس HCV قد يكون مسؤولاً عن تحريض ارتكاس مناعي ذاتي ضد خلايا β مما يؤدي الى حدوث السكري، ومما أيد هذا الاعتقاد اكتشاف وجود تشابه في التركيب الجزيئي MOLECULAR MIMICRY، حيث أن هناك تطابق جزيئي في تسلسل الحموض الأمينية بين فيروس الـ HCV وأحد أضداد خلايا β وهي أضداد الـ GAD (GADA) وهي أحد المستضدات الرئيسية في خلايا الجزر البنكرياسية.

وعلى الرغم من أن سلوك الداء السكري الذي يصاحب الإصابة بالفيروس HCV يشابه النمط الثاني من الداء السكري عادة وليس النمط الأول، إلا أن هناك شكل مناعي من النمط الأول بطيء التطور وهو Latent Autoimmune Daibetes of Adult (LADA) والذي يتشابه سريرياً مع النمط الثاني.

وعلى الرغم من كل هذا فإن أيا من الدراسات القليلة التي أجريت لتحري وجود الأضداد المناعية للخلايا β عند المصابين بالفيروس HCV لم تلاحظ أي زيادة في نسب انتشار هذه الأضداد عند المصابين بالتهاب الكبد الفيروس (C) المصابين بالسكري عن النسبة الموجودة في مجموعة الشاهد.

حيث وجد Hieronimus ورفاقه (37) حالة واحدة فقط إيجابية الـ GADA من بين 47 حالة مصاب بالفيروس HCV كما لاحظ Mason ورفاقه (14) الـ GADA في حالتين فقط من أصل 25 مريض مصاب بالفيروس HCV والسكري. وفي دراسة ثالثة أجراها Piquer (38) لم يلاحظ أي فروق إحصائية هامة في شيوع الـ GADA أو أضداد التيروزين فوسفات antityrosinephosphate antibody أو أضداد خلايا الجزيرة isler cell autoantibody بين 26 مريض مصاب بالفيروس HCV مع السكري، و 277 مريض بالفيروس HCV غير سكري وبين 273 حالة شاهد. وبشكل مشابه لم تجد الدراسات الأخرى أي فرق احصائي هام في تكرر أضداد خلايا الجزيرة بين مرضى السكري المصابين أو غير المصابين بالفيروس HCV(23،39،40).

إن النتائج السابقة كافية لنفي الترافق بين الإصابة بالفيروس HCV وحدوث المناعة الذاتية ضد خلايا β البنكرياسية، وبالتالي استبعاد نظرية المناعة الذاتية كسبب للعلاقة بين السكري والفيروس HCV.

2 - نظرية الأذية المباشرة لخلايا β Direct damage to β-cell

على الرغم من أن الفيروس HCV هو فيروس مولع بالخلايا الكبدية hepatotropic virus إلا أنه يوجد في نسج غير كبدية مثل الكلية، الرئتين، الخصيتين، وحيدات النوى، وأيضاً في الخلايا البنكرياسية. حيث سجل Laskus ورفاقه(51) وجود الحمض الريبي النووي الخاص بالفيروسC (HCV - RNA) في خلايا البنكرياس العنبية pancreas aciner cells والخلايا الظهارية للقنوات البنكرياسية. وحديثاً في عام 2005 سجل Masini ورفاقه(41) وجود جسيمات مشابهة للفيروس Virus - like Particles في خلايا β البنكرياسية المأخوذة من متبرعين مصابين بالفيروس HCV،

وقد صاحب ذلك تغيرات مورفولوجية في خلايا β (morphologic changes) ونقصاً في إفراز الأنسولين عند تحريض هذه الخلايا بالغلوكوز في المختبر (in vitro)، على كل حال فإن هذا يختلف مع ما نشره Lecube ورفاقه عام 2006 (42)، حيث لم يجد نقصاً في وظيفة خلايا β عند المصابين بالفيروس HCV غير السكريين مقارنة مع مرض التهاب الكبد المزمن سلبي الـanti HCV وعلى العكس من ذلك فقد لوحظ زيادة في إفراز الأنسولين عند المصابين بالفيروس HCV عندما درست وظائف خلايا β باستخدام نموذج β-(HOMA) واختبار الغلوكاغون glucagon test. فإذا أضفنا الى ذلك ماذكرناه سابقاً من أن الملامح السريرية للسكري المصاحب للإصابة بالفيروس HCV تشابه النمط الثاني وليس الأول، فإننا نستطيع أن ننفي نظرية الأذية المباشرة لخلايا β بالفيروس HCV كعامل مسبب للداء السكري المصاحب لالتهاب الكبد الفيروسي (C).

3 - نظرية فرط حمل الحديد ***Iron overlod***

هناك علاقة متبادلة بين السكري واستقلاب الحديد حيث يترافق النمط الثاني من الداء السكري بشكل شائع مع ارتفاع مستويات فيرتين المصل، ومن جهة أخرى فإن زيادة تركيز فيريتين المصل يصاحبه زيادة في مقاومة الأنسولين وزيادة خطورة النمط الثاني من الداء السكري عند الأصحاء. إضافة لذلك فإن ترسب الحديد في النسيج الكبدي يمكن أن يسبب زيادة مقاومة الأنسولين عن طريق تقليل قدرة الأنسولين على تثبيط إنتاج الغلوكوز من الخلايا الكبدية. فإذا أخذنا في الاعتبار أن هناك تقارير متعددة تشير إلى زيادة نسبة الفيريتين عند المصابين بالفيروس HCV، مثل التقرير المبني على دراسة NHNESIII(43)، فإنه من الممكن التفكير في استقلاب الحديد وزيادة كميته المختزنة في الجسم كرابط بين السكري والاصابة بالفيروس HCV، ولكن دراسة هذه التقارير يظهر بعض القصور في

الجوانب الإجرائية لهذه الدراسات مما يشكل صعوبة في الربط بين الإصابة بالفيروس HCV، وارتفاع مستويات فيريتين المصل لأن أغلب هذه الدراسات لا تحتوي على مجموعات مقارنة uncontrolled،

بالإضافة الى أن معظم هذه الدراسات يصعب تفسير نتائجها حيث لم تأخذ في اعتبارها بعض العوامل الفارقة مثل توزع الجنس بين عينات الأشخاص الذين تمت دراستهم، ونسبة استهلاك المواد الكحولية بينهم، ودرجة الضرر في النسيج الكبدي لديهم، والتغير في جين الهيموكروماتوز hemochromatosis gene أو حتى إصابتهم بالسكري من عدمه. كما تجدر الملاحظة أن مادة الفيريتين في الدم هي متفاعل الطور الحاد acute phase reactant ويمكن أن يتأثر مستواها بأي حالة التهاب في الجسم، وأنه يوجد أدلة متراكمة على أن النمط الثاني من الداء السكري يترافق مع درجة منخفضة من الالتهاب، وفي الحقيقة فإن إعادة النظر في الدراسات السابقة بشكل متأن يظهر أن المرضى المصابين بالفيروس HCV الذين لديهم مستويات الفيريتين مرتفعة هم فقط المصابين بالسكري (44) وأن غير السكريين منهم لم يلاحظ لديهم ارتفاع في مستويات فيريتين المصل مقارنة مع مجموعات الشاهد، وهذا يقترح أن النمط الثاني من الداء السكري (وليس الإصابة بالفيروس HCV) هو العامل الرئيسي المسبب لزيادة مستويات الفيريتين الملاحظة عند المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن (C). وفي هذا السياق لم يلاحظ Petit ورفاقه(19) أي علاقة بين المقاومة للأنسولين المقاسة بواسطة نظام الـ (HOMA) والدرجة النسيجية للحديد الكبدي.

وبناءً على ماتقدم فإنه يبدو أن فرط حمل الحديد لا يلعب دوراً مهماً في الآلية الإمراضية لترافق السكري مع الإصابة بالفيروس HCV.

4 - نظرية التشحم الكبدي *Hepatic steatosis*

تزيد معدلات حدوث تشحم الكبد عند المرضى المصابين بالفيروس HCV عنها في حالة الإصابة بالفيروس HBV، حيث تحدث في أكثر من 50٪ من حالات التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C). وفي حين أن تشحم الكبد الخفيف يمكن أن يصاحب ارتفاع الـ BMI والبدانة الحشوية، فإن تشحم الكبد المتوسط والشديد غالباً ماينجم عن تأثير مباشر للفيروس HCV وخاصة النمط الجيني3 . يمكن أن يكون التشحم الكبدي مسؤولاً عن ظهور السكري المصاحب للعدوى بالفيروس HCV وذلك عن طريق إعاقة قدرة الأنسولين على كبت إنتاج الغلوكوز من الكبد(45)، بالإضافة إلى تحريض التليف الكبدي(19،46). ولكن بالمقابل فإن كلاً من مقاومة الأنسولين والسكري قد تؤثر سلباً على سير التهاب الكبد المزمن (C) وتؤدي إلى تشجيع حدوث تشحم الكبد steatosis والتهاب الكبد التشحمي steatohepatitis، وتليف الكبد hepatic fibrosis.

5 - نظرية انطلاق السيتوكينات ماقبل الالتهابية *Proinflamatory cytokines*

إن العلاقة بين الالتهاب ومقاومة الأنسولين في الآلية المرضية للنمط الثاني من الداء السكري هي علاقة معروفة بشكل جيد. وقد ثبت وجود علاقة لبعض السيتوكينات cytokines مثل العامل المنخّر للورم Tumar Nicrosis Factor (TNF)-α α والـ Interleukin (IL)6 ليس فقط بحدوث مقاومة أنسولين وإنما بخطورة حدوث النمط الثاني من الداء السكري نفسه(47،48).

يمكن للعامل TNF-α أن يسبب مقاومة أنسولين بعدة آليات، أهمها تثبيط فسفرة التيروزين Tyrosinephosphorylation لركيزة مستقبلات الأنسولين-1

Insulin receptor substrate - 1 (IRS -1) وهذا يسبب ضعف عمل الأنسولين على الأنسجة المحيطية وقبط الغلوكوز الكبدي.

هناك تقارير متعددة أظهرت ارتفاع مستويات العامل TNF-α ومستقبلاته (TNFR1 and TNFR2) عند المرضى المصابين بالفيروس HCV. علاوةً على ذلك فقد وجد في إحدى الدراسات التجريبية أن الخلايا الكبدية المأخوذة من مرضى مصابين بالفيروس HCV غير سكريين تظهر إعاقة هامة في سبيل إشارات الأنسولين Insulin signaling pathways(49)، ومن الجدير بالذكر أن هذا التأثير يشابه بشدة مايفعله العامل TNF-α. وأكثر من هذا فقد استطاع Shintani ورفاقه (50) أن يقدموا دليلاً تجريبياً باستخدام أنواعاً معينة من فئران التجارب يثبت قدرة الفيروس HCV على إحداث مقاومة أنسولين وداء سكري من النمط الثاني، وقد بدا دور العامل TNF-α في إحداث مقاومة الأنسولين المرافقة للفيروس HCV واضحاً في هذه التجارب.

أما العامل Interleukin (IL-6) فهو سيتوكين متعدد الوظائف تنتجه نماذج مختلفة من الخلايا بما فيها الخلايا الكبدية وهو يزيد مقاومة الأنسولين في هذه الخلايا، وقد ثبت دور هذا العامل في خطورة حدوث النمط الثاني من الداء السكري عند الأصحاء(47)، وقد أثبتت الدراسات أن مستوى العامل Interleukin (IL)-6 يزداد عند المصابين بالفيروس HCV وأن هذه الزيادة تتناسب مع شدة الالتهاب الكبدي.

وفي دراسة حديثة قام بها Lecube ورفاقه(42) تم تقييم الآليات المختلفة لظهور السكري عند المصابين بالفيروس HCV، وقد تم تقديم الأدلة على أن المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي (C) غير السكريين لديهم علامات مقاومة للأنسولين أكثر من مرضى الأمراض الكبدية المزمنة الأخرى.

وأن هذه الحالة يرافقها زيادة في نشاط النظام الخاص بالعامل TNF-α وزيادة في مستويات (IL-6) وبالمقابل وكما ذكرنا سابقاً فإن وظائف خلايا β والتي تم تقييمها بال HOMA-β واستجابة الأنسولين والببتيد C لحقن الغلوكاغون وريدياً كانت أعلى عند المصابين بالفيروس HCV مقارنةً مع غير المصابين به.

وبناءً على ماتقدم فإنه يبدو أن مقاومة الأنسولين المحدثة بالسيتوكينات ماقبل الالتهابية **Proinflamatory cytokines** وليس نقص إفراز الأنسولين من الخلايا **β** هي الآلية المرضية الرئيسية المتورطة في حدوث الداء السكري المترافق مع التهاب الكبد الفيروسي المزمن(C).

مقاومة الأنسولين والتليف الكبدي

INSULIN RESISTANCE AND LIVER FIBROSIS

أشارت الدراسات إلى أن المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن (C) مع وجود درجة متوسطة إلى شديدة من التليف الكبدي لديهم زيادة في سكر الدم الصيامي ونقص في الحساسية للأنسولين(42،52)، ولكن الأمر لا يقف عند هذا الحد فقد لوحظ أيضاً أن المصابين بالفيروس **HCV** بدون وجود تليف كبدي (مرحلة التليف **0**) تكون مقاومة الأنسولين عندهم أشد مما هي عليه عند المصابين بالتشمع الصفراوي البدئي مع وجود درجات مختلفة من التليف الكبدي (مرحلة التليف **1-3**) ومما هي عليه عند الأصحاء أيضاً(53). هذه الموجودات تشير إلى أن فيروس التهاب الكبد (C) قادر على إحداث زيادة في مقاومة الأنسولين حتى قبل ظهور الدرجات الخفيفة من التليف الكبدي.

ومن جهة أخرى فإن مقاومة الأنسولين تعتبر حالياً من العوامل المسيئة لسير التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C)، فقد وصفت في إحدى الدراسات أنها عامل منبئ بوجود التليف الكبدي عند المصابين بالفيروس **HCV**(53)، وأشارت دراسات أخرى الى أن كلاً من مقاومة الأنسولين والسكري يؤديان لحث التشحم الكبدي **steatosis** والتليف (19،23،46،52) وحتى زيادة خطورة سرطان الخلية الكبدية(54،55)، أضف الى ذلك ماأشار إليه **Romero- Go'mez** ورفاقه(56) حديثاً من أن المقاومة

للأنسولين هي عامل منبئ مستقل بالاستجابة السيئة للمعالجة بمضادات الفيروسات عند المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن (C).

ذكرت العديد من الآليات التي تشرح دور مقاومة الأنسولين في حدوث التليف الكبدي(راجع الشكل رقم 1) فكما هو معروف أن فرط أنسولين الدم بحد ذاته يحرض نمو وتكاثر **proliferation** الخلايا النجمية **stellate cells** وبالتالي تشجيع إفراز المطراق خارج الخلوي **extracellular matrix**، أضف إلى ذلك أن كلاً من مقاومة الأنسولين وفرط سكر الدم قادرة على تحريض التعبير عن عامل نمو النسيج الضام **connective tissue growth factor (CTGF)** وهو السيتوكين المتهم في حدوث التليف في الكبد والأنسجة الأخرى.

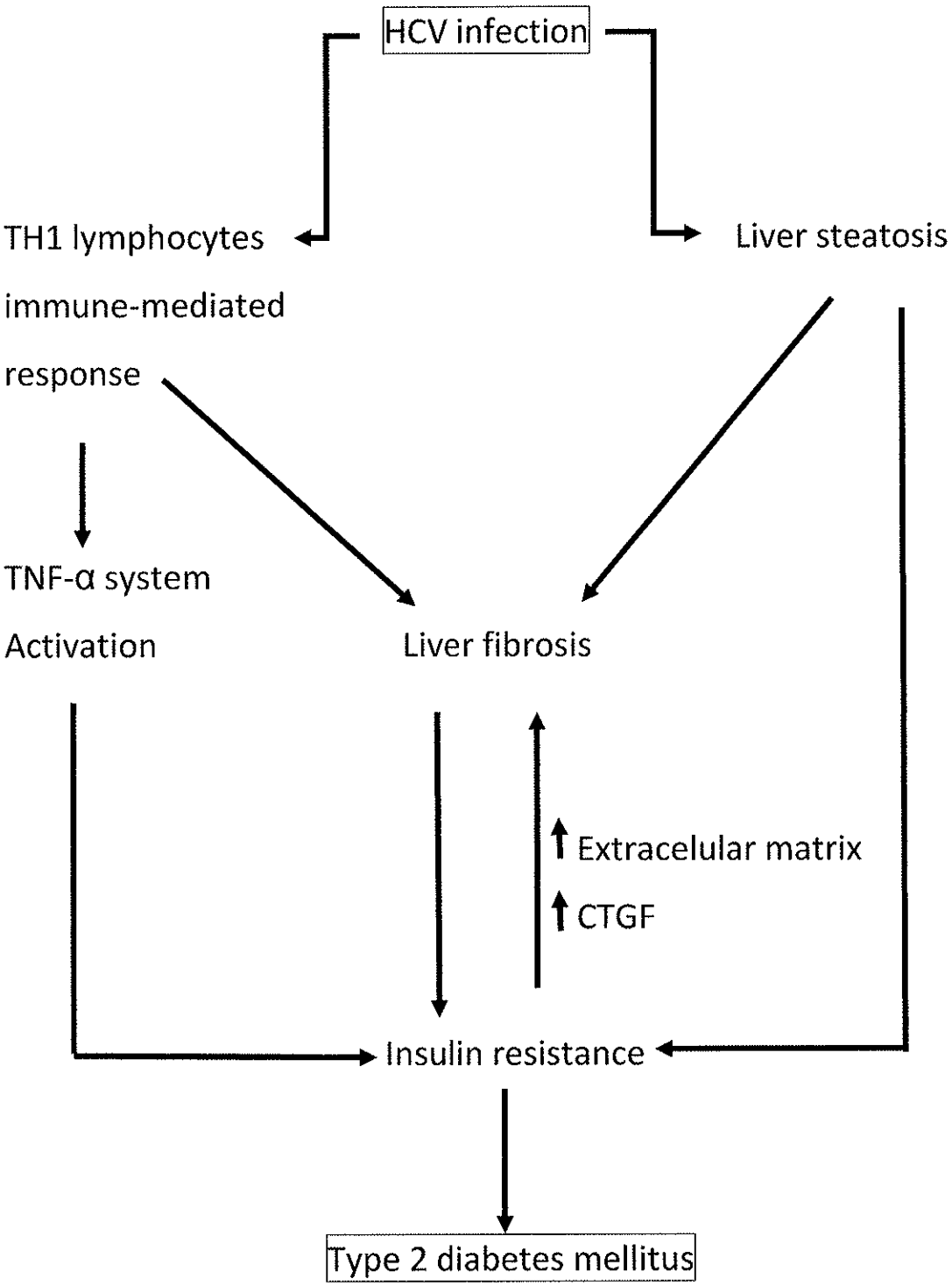


Figure 1- Mechanisms involved in the diabetogenic action of HCV. HCV infection induces an immune response characteristically mediated by Th1-cells. These lymphocytes secret γ-interferon as the predominant cytokine, which is able to enhance the production of TNF-α by macrophages. At the same time, HCV directly causes liver fat deposition. All three events could be potential risk factors for liver fibrosis. Liver fibrosis, TNF system, and liver steatosis are also associated with the development of insulin resistance and type 2 diabetes. Alternatively, hyperinsulinemia can adversely affect the course of liver fibrosis through both the proliferation of stellate cells, thus enhancing the secretion of extracellular matrix, and the expression of the connective tissue growth factor (CTGF).

CONCLUSION الخلاصة

إن كلاً من الإصابة بفيروس التهاب الكبد (C) والنمط الثاني من الداء السكري، هما مرضان شائعان جداً وتأثيرهما على الصحة العامة ونمط الحياة بات معروف الضرر. تم التأكيد بشكل ثابت على زيادة نسبة انتشار النمط الثاني من الداء السكري عند المصابين بالتهاب الكبد المزمن (C)، ويوجد أدلة متنامية تدعم فكرة أن الإصابة بالفيروس **HCV** هي عامل خطورة لحدوث النمط الثاني من الداء السكري. على كل حال لازلنا نحتاج لدراسات إضافية لإثبات هذه القضية. وإن الآلية النوعية التي يحدث فيها ذلك مازالت غيرمفهومة بشكل كامل، ولكن على مايبدو أن الدور الأهم في ذلك هو زيادة مقاومة الإنسولين الناجمة عن كلٍ من التشحم الكبدي **steatosis** وزيادة إنتاج السيتوكينات الالتهابية، وأن هذه الآليات تبدأ في مرحلة مبكرة من المرض الكبدي. إن معرفة الآلية المرضية لهذا الترافق سوف يمكننا من تحديد ذوي الخطورة العالية لحدوث السكري إضافة لانتقاء الخيار العلاجي الأفضل.

CLINICAL IMPLICATIONS التداعيات السريرية :

* إن ارتفاع الأنزيمات الكبدية عند مرضى السكري من النمط الثاني يجب ألا يعزى مباشرةً إلى تشحم الكبد قبل استبعاد التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C).

* يجب اعتبار المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن (C) كمجموعة عالية الخطورة لحدوث الداء السكري، لذلك يجب إجراء مسح طبي **screening** لهم لهذا الغرض، ويبدو أن اختبار تحمل السكر (**OGTT**) هو أفضل الطرق لهذا المسح.

* مازلنا بحاجة لحسم الخلاف حول النمط الجيني للفيروس (C) المسؤول عن الإصابة بالسكري أكثر من غيره.

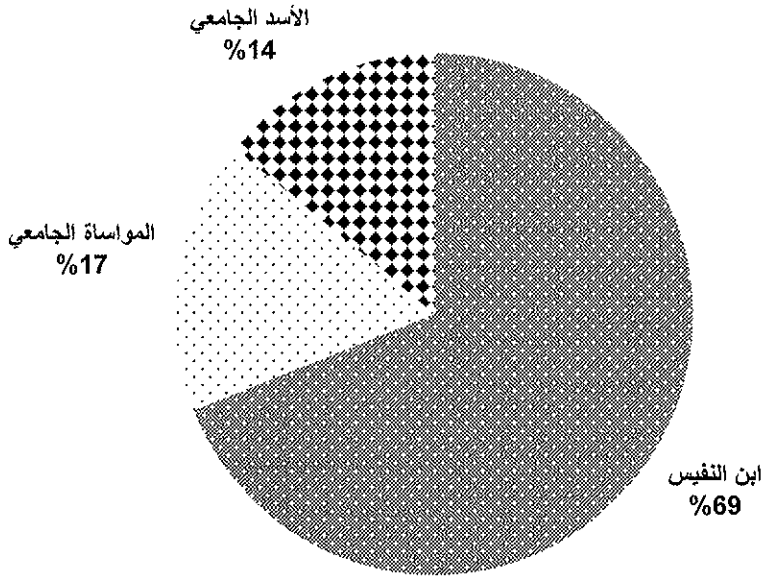
* عند تقييم انتشار النمط الثاني من السكري بين المصابين بالفيروس HCV يجب تقييم شدة الأذية الكبدية، لأن الاعتلال الكبدي المتقدم يترافق مع اضطراب في استقلاب الغلوكوز بغض النظر عن أسباب هذا الاعتلال.

البحث العملي

RESEARCH DESIGN AND METHODS

أجريت الدراسة في الفترة الواقعة بين شهر حزيران 2015 وتموز 2016، على المرضى المراجعين لتلقي المعالجة لمرض التهاب الكبد الفيروسي المزمن في مستشفى ابن النفيس، إضافة إلى لمرضى المقبولين في الشعبة الهضمية لمستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة الجامعي.

عدد المرضى الداخلين في الدراسة 336 مريض، 231 مريض كانوا من المراجعين لمستشفى ابن النفيس لتلقي العلاج كمرضى خارجيين، و56 مريض كانوا من المراجعين للشعبة الهضمية في مستشفى المواساة الجامعي، و 49 مريض كانوا من المراجعين للشعبة الهضمية في مستشفى الأسد الجامعي ومرضى هاتين المجموعتين راجعوا للدراسة والتشخيص أو لعلاج اختلاطات التهاب الكبد الفيروسي.



شكل توضيحي رقم (2): النسب المئوية لتوزع مرضى الدراسة حسب المستشفيات التي جمعت منها العينة.

تم مقابلة المرضى وأخذ قصة سريرية منهم وإجراء فحص سريري إضافة لبعض الفحوصات المخبرية، وتعبئة المعلومات في استمارات خاصة آخذين بعين الاعتبار التركيز على النقاط التالية:

- الجنس والعمر.
- التدخين: اعتبر المريض غير مدخن في حال كان لم يدخن مسبقاً أو أقلع عن التدخين منذ سنة على الأقل.
- وجود قصة سابقة للداء السكري أو استخدام الأنسولين أو أحد خوافض سكر الدم الفموية.
- القصة العائلية لوجود الداء السكري من النمط الثاني: واعتبرت القصة العائلية إيجابية في حال كان أحد أقارب الدرجة الأولى أو الثانية مصاباً بالداء السكري من النمط الثاني.
- قياس الطول والوزن وحساب مشعر كتلة الجسم Body Mass Index (BMI) وذلك بتقسيم الوزن بالكيلوغرام على مربع الطول بالمتر المربع. وتصنيف المرضى إلى مجموعتين اعتماداً على نقطة حدية هي 25كغ/م^2.
- تصوير البطن بالصدى Abdominal ultrasonography: لدراسة شكل الكبد وتحري وجود الحبن ascites والضخامة الطحالية splenomegaly.
- سكر الدم الصيامي Fasting Blood Glucose (FBG).
- تحاليل مخبرية أخرى:

SGPT; SGOT; Serum Albumin; Prothrombin Time; CBC.

- تم إجراء خزعة الكبد Liver Biopsy عند 248 مريض من أصل 336 مريض، ولم تجر الخزعة عند 88 مريض إما بسبب وجود حالة مرضية مؤهبة للنزف (النواعور Hemophilia)، أو وجود علامات سريرية وصدويه ومخبرية واضحة للتشمع Cirrhosis، أو وجود النمط الجيني 3، أو وجود حالة مرضية أخرى تمنع الخزعة (قصور كلية متقدم).
- أجري فحص مخبري لتحديد النمط الجيني للفيروس HCV Genotype (C) عند 96 مريض من أصل 187 مريض التهاب كبد فيروسي مزمن (C).

وضع تشخيص التهاب الكبد الفيروسي (C) اعتماداً على وجود إيجابية مصلية لأضداد الفيروس seropositive for anti-HCV (C)، وتشخيص التهاب الكبد الفيروسي (B) اعتماداً على وجود المستضد السطحي لالتهاب الكبد (Hepatitis B surface antigen) بوجود أو غياب المستضد Hepatitis Be antigen (e).

بدايةً تم استبعاد المرضى الذين شخّص لهم تشمع كبد Cirrhosis وعددهم 32 مريض وذلك بناءً على معايير سريرية (حبن Ascites، ضخامة طحال Splenomegaly، دوالي مري Esophageal Varices) أو مخبرية (نقص الألبومين، تطاول زمن البروثرومبين، نقص الصفيحات الدموية) أو وجود خزعة كبد مشخصة للتشمع. كما تم استبعاد المرضى المصابين بإنتان مشترك بكلا فيروسي التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C) و(B) وعددهم 3 مرضى. وبذلك أصبح حجم عينة الدراسة 301 مريض تم تصنيفهم حسب نوع التهاب الكبد الفيروسي المزمن إلى مجموعتين:

الأولى: مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C) وعددهم 187 مريض.

الثانية: مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن (B) وعددهم 114 مريض.

تم إجراء دراسة مقارنة (حالة - شاهد) Case-Control Study بين المجموعتين الأخيرتين لتحديد شيوع الداء السكري عند مجموعة الدراسة (مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن C) ومقارنتها مع مجموعة الشاهد (مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن B) وتحليل النتائج اعتماداً على عوامل الخطورة الأخرى لحدوث الداء السكري من النمط الثاني (العمر، الجنس، القصة العائلية، BMI، درجة الأذية الكبدية).

تم اعتبار أن المريض مصاباً بالداء السكري إذا كان لديه قصة للعلاج بأحد خوافض سكر الدم الفموية أو الأنسولين في فترة التقصي Survey، أو كان لديه سكر الدم الصيامي ≥ 126مغ/ دل. وتم تصنيف الداء السكري على أنه من النمط الأول إذا كان المرض قد شخص قبل عمر 30 سنة وترافق التشخيص مع نقص وزن شديد وحاجة للعلاج بالأنسولين خلال 6 أشهر من التشخيص أو ترافق مع تشخيص حالة حماض كيتوني سكري Diabetic Ketoacidosis (DKA)، أما المرضى المصابين بالداء السكري غير المحققين لهذه المعايير فقد تم اعتبارهم مرضى سكري من النمط الثاني وهم جميع مرضى السكري في عينة الدراسة. وتم تعريف اضطراب سكر الدم الصيامي Impaired Fasting Glucose (IFG) على أنه الحالة التي يكون فيها سكر الدم الصيامي FBG يتراوح بين رقم 100 ورقم 125مغ/ دل، وذلك اعتماداً على التقارير الأخيرة لجمعية السكري الأمريكية American Diabetes Association (ADA) كما هو موضح في الجدول رقم (2).

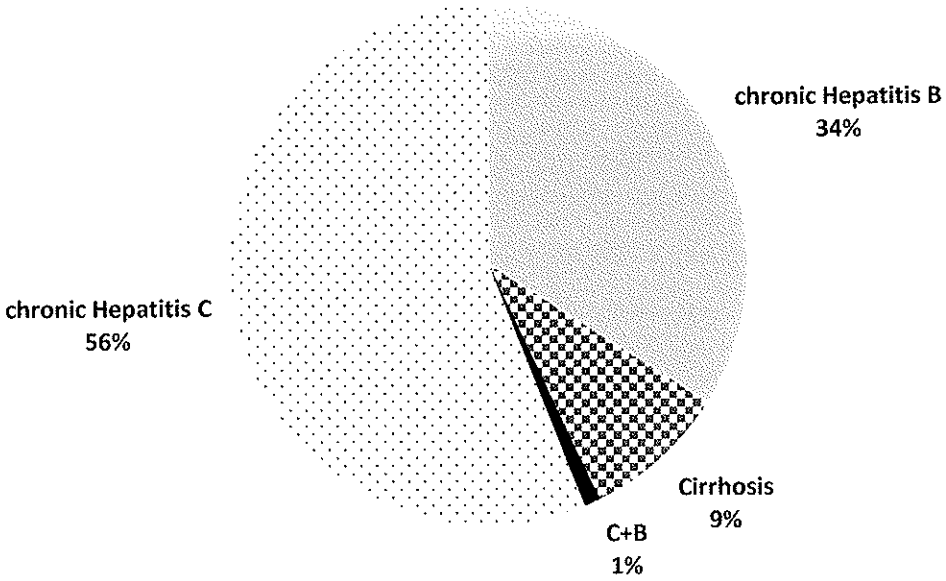
TABLE (2): CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF DIABETES

Test	Normoglycemia (mg/dL)	IFG (mg/dL)	IGT (mg/dL)	Diabetes
FPG	< 100	100-125		≥ 126 mg/Dl
2-hr PG	< 140		140-199 mg/dL	≥ 200 mg/Dl
Casual Plasma glucose concentration				≥ 200 mg/dL plus symptoms of diabetes

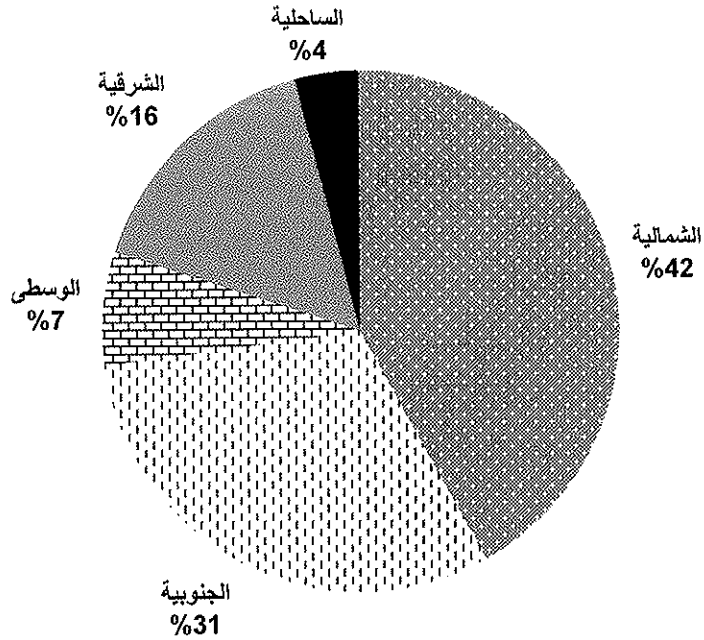
Reproduced from: Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Copyright © 2008 Saunders, An Imprint of Elsevier.

التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

أدخلت البيانات إلى الحاسب باستخدام برنامج **Microsoft Office Excel 2013**، وتم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج **SPSS.v17**، وتم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لجميع المتغيرات الكمية، وتم إجراء المقارنة باستخدام اختبار **T test** للمقارنة بين متوسطين باعتماد مستوى الدلالة بحيث يساوي **0.05**، وتمّ اعتماد اختبار كاي مربع **Chi Square Test** للمقارنة بين المتغيرات الإسمية، وتم اعتماد مستوى الدلالة بحيث يساوي **0.05**.



شكل توضيحي رقم 3: توزع مرضى الدراسة حسب نوع فيروس التهاب الكبد وشدة الإصابة الكبدية.



شكل توضيحي رقم 4: التوزع الجغرافي لعينة الدراسة حسب مناطق سورية.

RESULTS النتائج

تضمنت الدراسة 336 مريض مصاب بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن، تم استبعاد 32 مريض بعد أن شخص لهم تشمع كبد بناءً على معايير سريرية أو مخبرية أو تشريحية مرضية، كما تم استبعاد 3 مرضى بسبب إصابتهم بكلا نوعي فيروسات التهاب الكبد (C) و(B) بوقت واحد، وبذلك أصبح حجم عينة الدراسة 301 مريض لديهم التهاب كبد فيروسي مزمن، 187 مريض مصاب بالفيروس (C)، و114 مريض مصاب بالفيروس (B). يوضح الجدول رقم 3 الملامح الرئيسية لمرضى عينة الدراسة.

	Anti HCV + Patients	HBV + Patients
NO	187	114
Age (years) mean ± SD	43.4 ± 15.8	34.7 ± 12.7
BMI (Kg/m2) mean ± SD	25.5 ± 5.2	25 ± 3.6
Sex (F/ M) %	50.8/49.2	20.2/79.8
Smoking (year) %	19.3%	28.9%
Family History for Type2 DM%	24.6%	35.1%
Liver Biopsy		
Stage ≥ 3%	49.7%	24.1%
Stage < 3%	50.4%	75.8%
FBG mean ± SD	112.3 ± 53	96.3 ± 32
Treated with IFN or Peg-IFN%	96.8	79.8

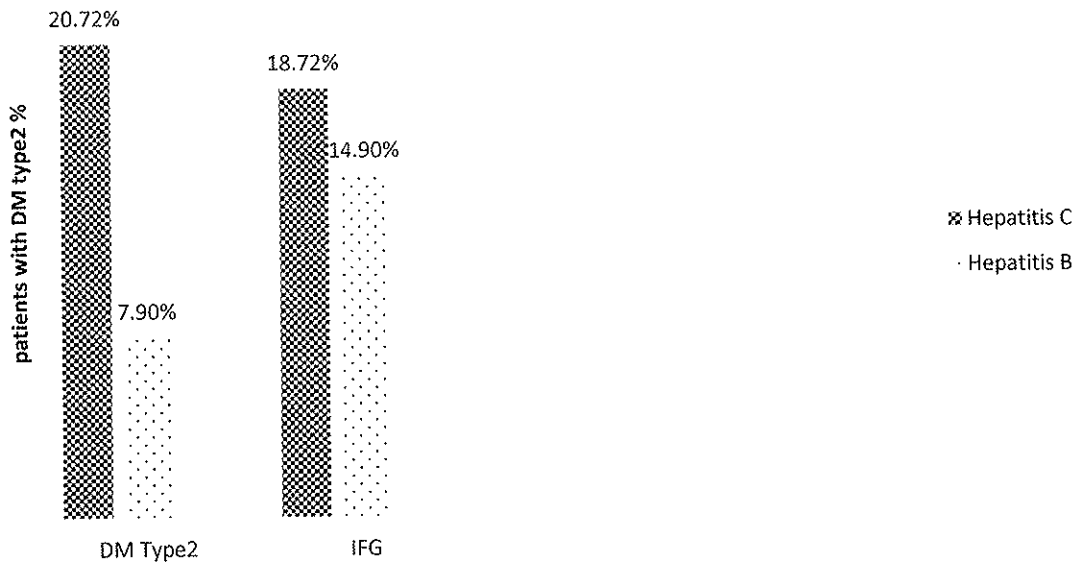
TABLE (3): The main characteristics of patients included in the study

1. نسبة شيوع اضطرابات سكر الدم عند مرضى الدراسة:

تم تشخيص النمط الثاني من الداء السكري عند **39** مريض لديهم التهاب كبد فيروسي مزمن (C) (**20.72٪**) و**9** مرضى لديهم التهاب كبد فيروسي مزمن (B) (**7.9٪**) (**P < 0.001**). في حين لم يشخص النمط الأول عند أي مريض في كلا المجموعتين. وتم تشخيص اضطراب سكر الدم الصيامي عند **35** مريض في مجموعة الدراسة و**17** مريض في مجموعة الشاهد (**18.72 VS. 14.9٪ P = 0.4**). راجع الجدول رقم **(4)** والمخطط البياني رقم **(1)**.

	Anti HCV + Patients		HBV + Patients		HCV + DM/HBV + DM
	N	%	N	%	
Type 2 DM	39	20.72	9	7.9	P<0.001
IFG	35	18.72	17	14.9	P=0.4

TABLE (4): Prevalence of glucose abnormality in anti HCV + and HBV + patients



مخطط بياني رقم **(1)**: يوضح نسبة شيوع اضطرابات سكر الدم عند مجموعتي الدراسة.

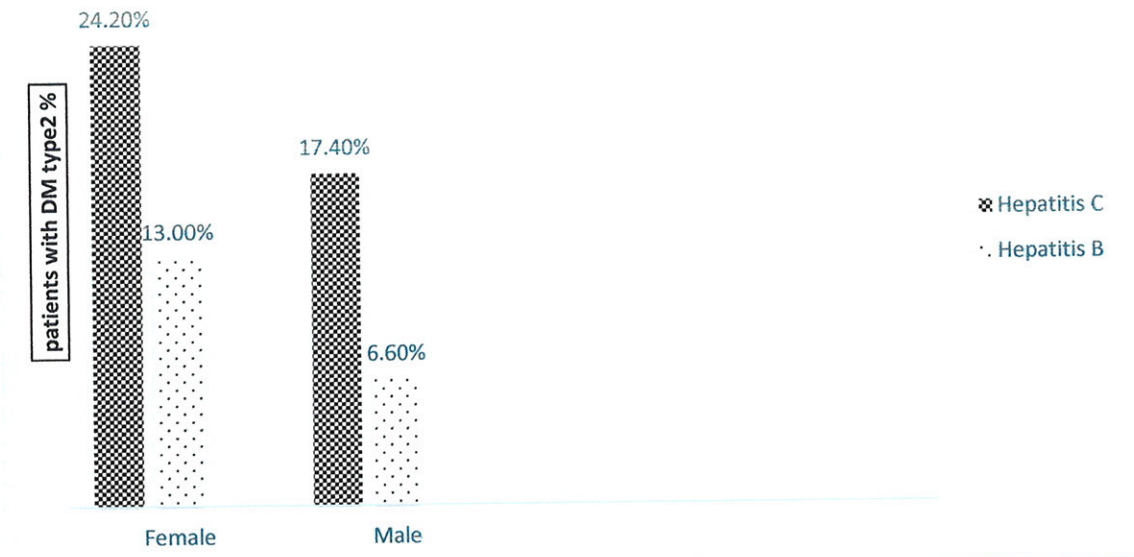
2. تأثير عوامل الخطورة الأخرى للإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري:

* الجنس:

عند مقارنة نسبة حدوث النمط الثاني من الداء السكري عند مجموعتي الدراسة والشاهد مع الأخذ بعين الاعتبار التوزع حسب الجنس لوحظ أن نسبة حدوث الداء السكري في مجموعة التهاب الكبد الفيروسي المزمن C أعلى مقارنة مع مجموعة التهاب الكبد الفيروسي المزمن B عند كلا الجنسين. فكانت النسبة عند الإناث (24.2 VS. 13٪) والنسبة عند الذكور (17.4 VS. 6.6٪). وكانت هذه الزيادة ذات قيمة إحصائية مهمة (P = 0.02). كما لوحظ أن النمط الثاني من الداء السكري أعلى بين الإناث مما هو عليه عند الذكور مما يقترح الجنس الأنثوي كعامل خطورة للإصابة بالداء السكري. راجع الجدول رقم (5) والمخطط البياني رقم (2).

	Anti HCV + Patients			HBV + Patients			P value
	N	DM	%	N	DM	%	
Females	95	23	24.2	23	3	13	0.02
Males	92	16	17.4	91	6	6.6	

TABLE (5): Prevalence of Type 2 DM in anti-HCV + and HBV + patients according to sex.



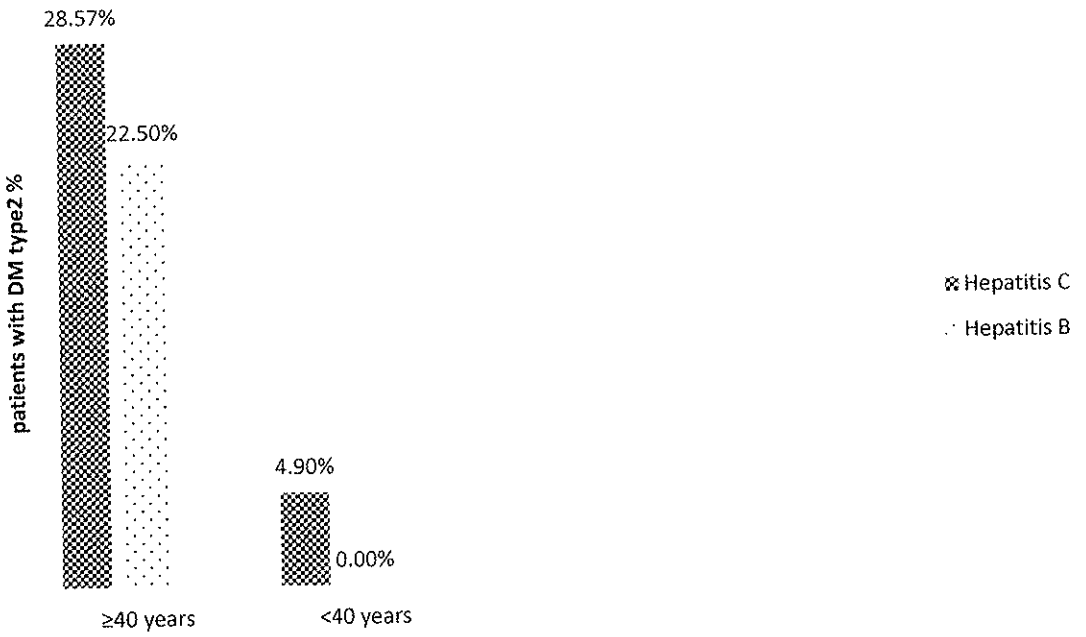
مخطط بياني رقم (2): يوضح نسبة شيوع النمط الثاني من الداء السكري عند مجموعتي الدراسة اعتماداً على الجنس.

* العمر:

تم تصنيف المرضى إلى مجموعتين حسب العمر، مجموعة الأعمار الأكبر من 39 سنة، والمجموعة الثانية الأصغر من 40 سنة. وجد أن الداء السكري أشيع عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C) مما هو عليه عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن (B) في المجموعتين العمريتين، فكانت النسبة في مجموعة الأعمار الكبيرة (28.6 VS. 22.5٪) وفي مجموعة الأعمار الأصغر من 40 سنة (4.9 VS. 0٪. وكانت هذه الزيادة ذات دلالة إحصائية مهمة ($P < 0.001$). وجد أن نسبة حدوث الداء السكري أعلى في الأعمار المتقدمة، مما يقترح دور العمر كعامل خطورة مهم لحدوث النمط الثاني من الداء السكري.

	Anti HCV + Patients			HBV + Patients			P value
	N	DM	%	N	DM	%	
≥ 40 years	126	36	28.57	40	9	22.5	P < 0.001
< 40 years	61	3	49	74	0	0	

TABLE (6) Prevalence of Type 2 DM in anti-HCV + and HBV + Patients according to age.



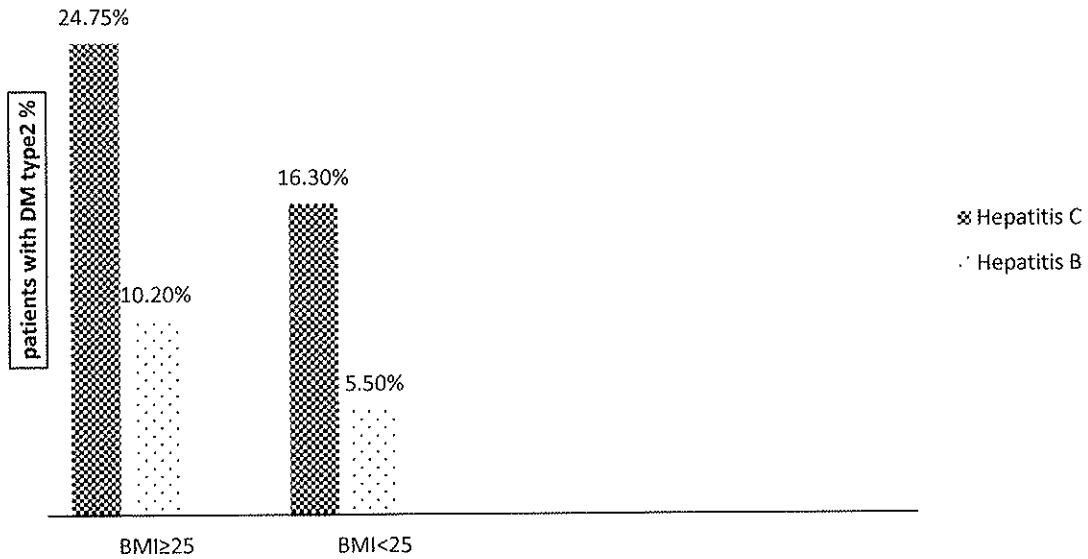
مخطط بياني رقم (3): يوضح نسبة شيوع النمط الثاني من الداء السكري عند مجموعتي الدراسة اعتماداً على العمر.

* مشعر كتلة الجسم الـ BMI:

تم قياس الطول والوزن عند كل المرضى وحساب مشعر كتلة الجسم، ومن ثم تصنيف المرض إلى مجموعتين، الأولى ذات الـ BMI الطبيعي حيث يكون فيها الـ BMI < 25كغ/م2 ،والثانية المرضى الذين لديهم زيادة وزن أو بدانة ويكون الـ BMI >24.9كغ/م2.وفي كلتا الحالتين كانت نسبة شيوع الداء السكري أكبر عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن C. وكانت هذه النسبة ذات دلالة إحصائية مهمة (P<0.001). وكان من الواضح أن نسبة شيوع الداء السكري أكبر عند البدينين أو زائدي الوزن من ذوي الأوزان الطبيعية. مما يؤكد دور البدانة كعامل خطورة إضافي لحدوث النمط الثاني من الداء السكري.

	Anti HCV + Patients			HBV + Patients			P value
	N	DM	%	N	DM	%	
BMI ≥ 25	101	25	24.75	59	6	10.2	< 0.001
BMI < 25	86	14	16.3	55	3	5.5	

TABLE (7) Prevalence of Type 2 DM in anti-HCV + and HBV + patients according to BMI.



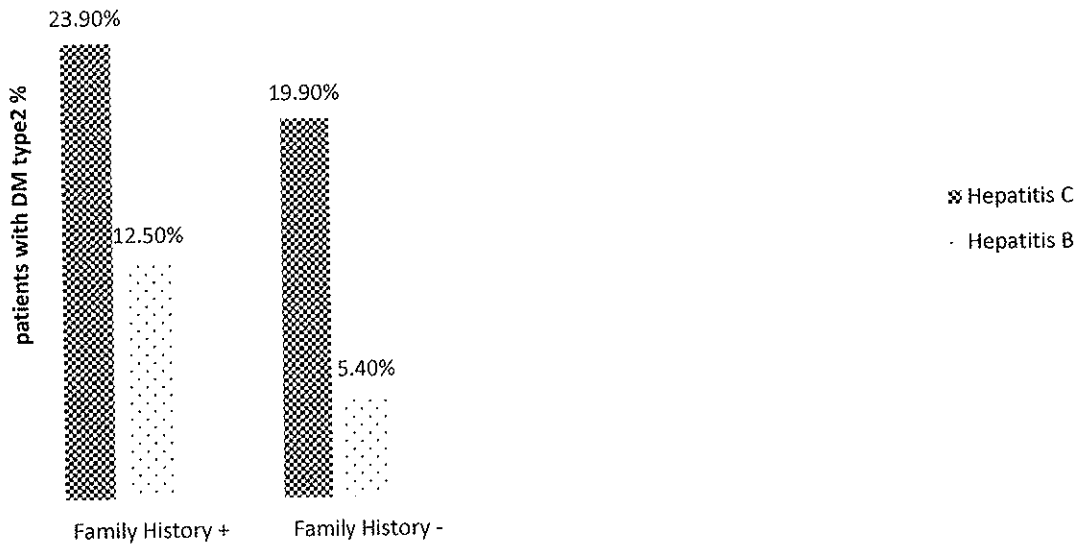
مخطط بياني رقم (4): يوضح نسبة شيوع النمط الثاني من الداء السكري عند مجموعتي الدراسة اعتماداً على الـ BMI.

* القصة العائلية لحدوث النمط الثاني من الداء السكري:

تم اعتبار أن القصة العائلية لحدوث النمط الثاني من الداء السكري إيجابية إذا كان المريض لديه أحد أقارب الدرجة الأولى أو الثانية مصاباً بهذا المرض. وبذلك تم تصنيف المرضى إلى مجموعتين، الأولى أصحاب القصة العائلية الإيجابية والثانية أصحاب القصة العائلية السلبية. لوحظ أن الداء السكري أكثر شيوعاً في كلتا المجموعتين عند المرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن C مما هو عليه عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن B، حيث كانت النسبة عند أصحاب القصة العائلية الإيجابية (23.9 VS 12.5٪) وعند أصحاب القصة العائلية السلبية (19.9 VS 5.4٪). ولكن التحليل الإحصائي أظهر أن هذه الزيادة غير مهمة من الناحية الإحصائية (P = 0.12) ربما لأن المجموعة التي كانت عندها القصة العائلية إيجابية كانت صغيرة نسبياً. وفي جميع الحالات كانت النسبة أعلى عند وجود القصة العائلية الإيجابية.

	Anti HCV + Patients			HBV + Patients			P value
	N	DM	%	N	DM	%	
Family History +	46	11	23.9	40	5	12.5	0.12
Family History -	141	28	19.9	74	4	5.4	

TABLE (8): Prevalence of Type 2 DM in anti-HCV + and HBV + Patients according to family History.



مخطط بياني رقم (5): يوضح نسبة شيوع النمط الثاني من الداء السكري عند مجموعتي الدراسة اعتماداً على القصة العائلية.

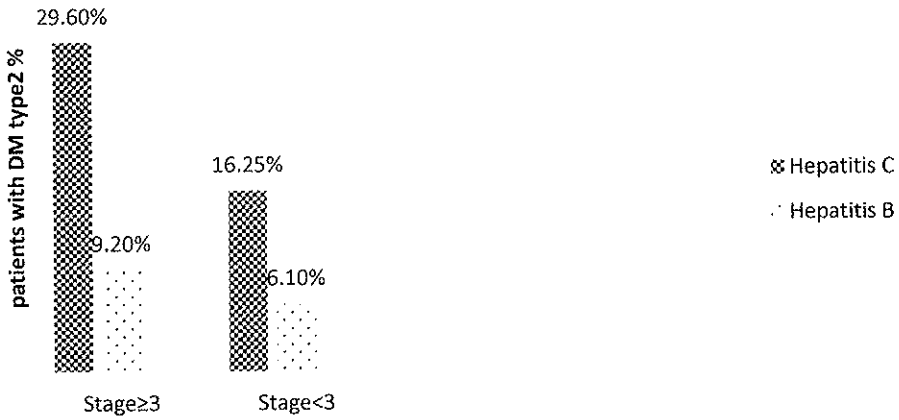
* الأذية الكبدية:

تعتبر الأذية الكبدية المتقدمة (خاصة التشمع) عامل خطورة مستقل للإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري أجريت خزعة الكبد عند 248 مريض من المجموعة المدروسة، وتم اعتماد مرحلة التليف الكبدي كمؤشر لشدة الأذية الكبدية، وتصنف الأذية الكبدية إلى خمس مراحل (0-4) اعتماداً على التصنيف النسيجي لمرحلة التليف.

تم تقسيم مرضى الدراسة إلى مجموعتين: الأولى تتضمن المرضى الذين وجد لديهم مرحلتي التليف الكبدي 3 و4، أما المجموعة الثانية فتتضمن المرضى الذين وجد لديهم مرحلة التليف الكبدي أقل من 3. وجد أن النمط الثاني من الداء السكري أشيع عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C) مما هو عليه عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن (B) وذلك في المجموعتين المذكورتين، وكانت نسبة شيوع الداء السكري في مجموعة الإصابة الكبدية المتقدمة (29.6 VS 9.2٪) أما في المجموعة الأخرى فكانت النسبة (16.2 VS 6.1٪). وكانت هذه الزيادة ذات دلالة إحصائية مهمة (P = 0.003). كما وجد أن نسبة الشيوع تزداد مع زيادة شدة الأذية الكبدية.

	Anti HCV + Patients			HBV + Patients			P value
	N	DM	%	N	DM	%	
Stage ≥ 3	81	24	29.6	21	2	9.2	0.003
Stage < 3	80	13	16.25	66	4	6.1	

TABLE (9): Prevalence of Type 2 DM in anti-HCV + and HBV + patients according to severity of liver fibrosis.



مخطط بياني رقم (6): يوضح نسبة شيوع النمط الثاني من الداء السكري عند مجموعتي الدراسة اعتماداً على شدة الأذية الكبدية.

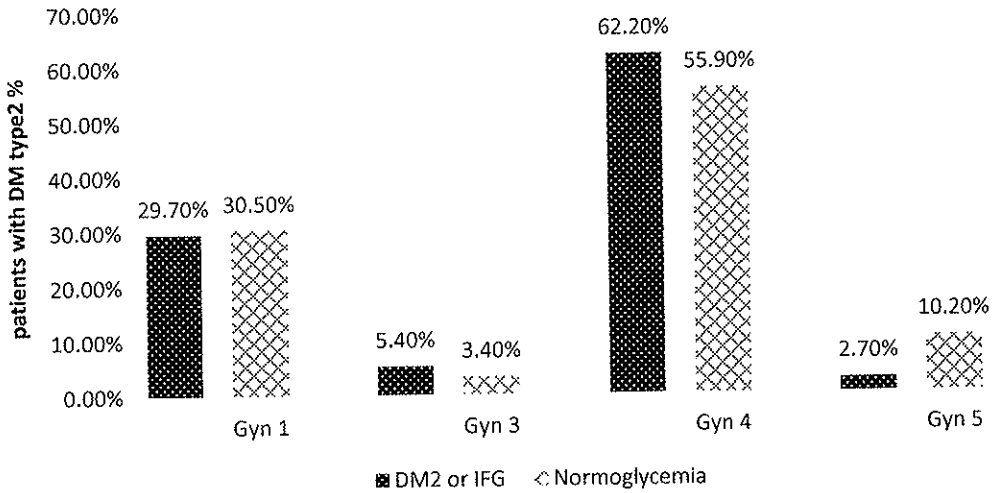
* النمط الجيني للفيروس C:

ضمن مجموعة مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C) تم إجراء تحديد النمط الجيني للفيروس (C) عند 96 مريض، 59 مريض منهم كان لديه سكر الدم الصيامي طبيعي، والبقية (37) مريض كان لديهم اضطراباً في سكر الدم الصيامي (إما داء سكري صريح وعددهم 18 مريض أو اضطراب سكر دم صيامي IFG وعددهم 19 مريض).

لم يلاحظ فروقات مهمة في حدوث الداء السكري عند الأنماط الجينية المختلفة، علماً أنّ النمط الجيني 4 كان أشيع الأنماط الجينية في مجموعة الدراسة (عند السكريين وغير السكريين) على كل حال فإن عدد المجموعة التي أجري لها النمط الجيني كان صغيراً نسبياً، لا سيما بعد تقسيمها إلى مجموعات فرعية، لذلك لم نتمكن من الحكم بدقة على تأثير النمط الجيني في حدوث الداء السكري عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C). وكانت قيمة P الإحصائية غير هامة.

HCV Genotype	Anti HCV + Patients (N = 96)		P
	Normoglycemia (N = 59)	Glucose Abnormalities (DM or IFG) (N = 37)	
1(%)	18(30.5)	11(29.7)	0.93
3(%)	2(3.4)	2(5.4)	0.63
4(%)	33(55.9)	23(62.2)	0.54
5(%)	6(10.2)	1(2.7)	014

TABLE (10): Prevalence to Glucose abnormalities in anti-HCV + patients according of Genotype of the HCV.



مخطط بياني رقم (7): يوضح نسبة شيوع النمط الثاني من الداء السكري عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن اعتماداً على النمط الجيني للفيروس C.

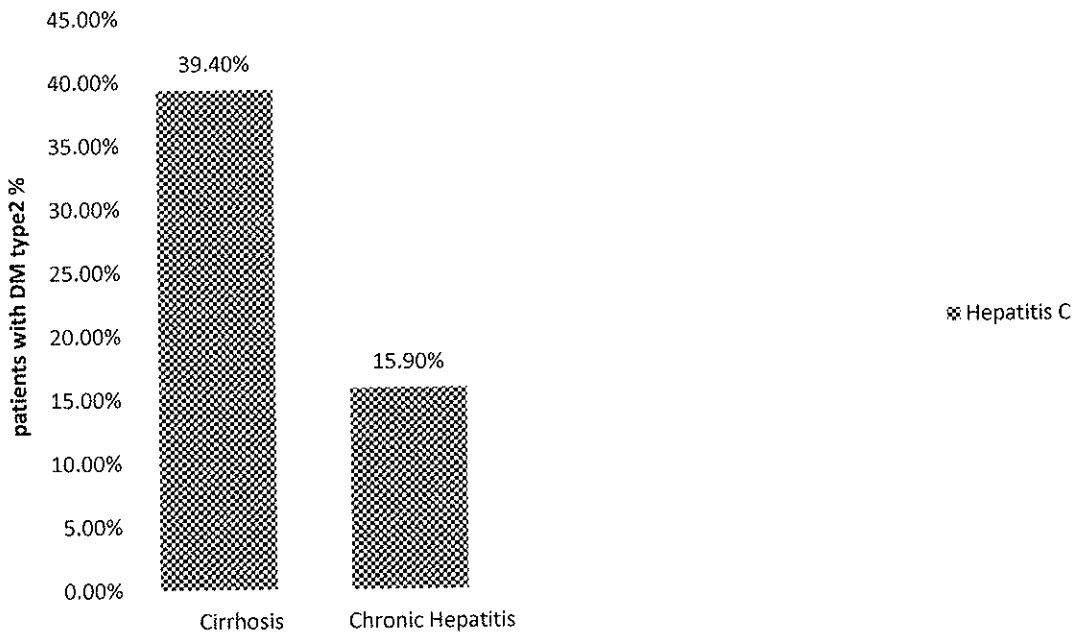
3. نسبة النمط الثاني من الداء السكري عند مرضى التشمع:

في مجموعة المرضى المصابين بتشمع الكبد التي تم استبعادها من الدراسة لوحظ أن نسبة النمط الثاني من الداء السكري كانت مرتفعة 39.4٪ حيث وجد الداء السكري عند 13 مريض من أصل 33 (18 مصاب بالـ HBV، و14 مصاب بالـ HCV، ومريض واحد مصاب بالفيروسين معاً).

وكان هذا الرقم مرتفعاً جداً مقارنة مع مجموعة المرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن 15.9٪ (48 من أصل 301 مريض لديهم إصابة بالـ HCV أو الـ HBV) وذو قيمة إحصائية مهمة (P = 0.001).

	N	DM	%	P
Chronic Hepatitis	301	48	15.9	0.001
Cirrhosis	33	13	39.4	

TABLE (11): Prevalence of Type 2 DM in anti-HCV + patients according to degree of liver injury



مخطط بياني رقم (8): يوضح نسبة شيوع النمط الثاني من الداء السكري عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن C اعتماداً على وجود التشمع أو التهاب الكبد المزمن.

4. تحليل عوامل الخطورة *Analysis of risk factors for type 2 diabetes mellitus*:

عند مقارنة المرضى المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري مع المرضى غير المصابين بهذا المرض الداخلين في الدراسة وجدنا أن المرضى السكريين غالباً ما كانت أعمارهم متقدمة، ومصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن (C)، ومرحلة التليف الكبدي لديهم أكثر تقدماً، وكانوا من الإناث غالباً، وفي معظم الأحيان كانوا زائدي الوزن. أما المرضى غير المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري فغالباً كانت أعمارهم أقل، وغير مصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن (C)، ومرحلة التليف الكبدي لديهم أقلّ شدةً، ومن الذكور غالباً، وفي معظم الأحيان كانت أوزانهم طبيعية. ولم نجد فروقاً مهمة من الناحية الإحصائية بين إيجابيي وسلبيي القصة العائلية للإصابة بالداء السكري. وبذلك مكنتنا هذه النتائج من ترتيب عوامل الخطورة للإصابة بالداء السكري حسب الأهمية وهي كالتالي:

* *العمر المتقدم*: أهم عامل خطر على الإطلاق (odds ratio (OR) = 16.4, 95 percent confidence interval (CI): 5-54).
* *تشمع الكبد Liver Cirrhosis*: يأتي في المرتبة الثانية من حيث الأهمية (OR = 3.43, 95٪ CI: 1.6-7.3).
* *التهاب الكبد الفيروسي المزمن (C)*: يأتي في المرتبة الثالثة من حيث الأهمية (OR = 3.1, 95٪ CI: 1.4-6.6).
* *التليف الكبدي المتقدم* (OR = 2.6, 95٪ CI: 1.3-5.1).
* *الجنس الأنثوي* (OR = 2.1, 95٪ CI: 1.1 - 3.3).
* *مشعر كتلة الجسم (BMI) الأكبر من 25كغ/م2* (OR = 1.75, 95٪ CI: 0.9-3.3).
* *القصة العائلية*: غير مهمة حسب نتائج دراستنا (OR = 1.3, 95٪ CI: 0.6-2.6).

All Patients (N = 301) DM/ non DM				
	NO	%	OR	95% CI
Cirrhosis	13/33	15.9	3.34	1.6-7.3
Chronic Hepatitis:				
C	39/187	20.7	3.1	1.4-6.6
B	9/114	7.9	0.33	
Age (years):				
≥40	45/166	27.1	16.4	5-54
<40	3/135	2.2	0.06	
Sex:				
Female	26/118	22	2.1	1.1-3.3
Male	22/183	12	0.48	
BMI:				
≥ 25	31/160	19.3	1.75	0.9-3.3
< 25	17/141	12	0.57	
Family History for Type 2 DM:				
Positive	16/86	18.6	1.3	0.6-2.6
Negative	32/215	14.9	0.77	
Liver Fibrosis:				
Stage ≥ 3	26/102	25.5	2.6	1.3-5.1
Stage < 3	17/146	11.6	0.39	

جدول رقم (12): يظهر عوامل الخطورة للإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري وأهميتها حسب دراستنا.

الخلاصة والمقارنة مع الدراسات العالمية

أجريت هذه الدراسة لتقديم دليل عملي على العلاقة الوبائية بين مرض التهاب الكبد الفيروسي المزمن C والنمط الثاني من الداء السكري في المجتمع السوري. حيث أجريت دراسة مقارنة بين 187 مريض مصاب بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن C وبين 114 مريض مصاب بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن B (بعد استبعاد 32 مريض مصاب بالتشمع و3 مرضى مصابين بكلا الفيروسين معاً) مع إجراء مقابلة للمجموعتين من حيث العمر، والجنس، والقصة العائلية للداء السكري، ومشعر كتلة الجسم، وشدّة الأذية الكبدية.

وجدنا أنّ النمط الثاني من الداء السكري أكثر انتشاراً بشكل واضح عند المرضى المصابين بالفيروس HCV (20.7٪) مما هو عليه عند المصابين بالفيروس HBV (وهي مجموعة المقارنة) (7.9٪) وكانت هذه الزيادة ذات دلالة إحصائية مهمة ($P < 0.001$). وبالمقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا فإنّ هذه النسبة تقارب النسب العالمية التي تتراوح بين 20-30٪ (24، 16، 37، 14، 26، 25، 60، 59، 58، 57، 56). راجع الجدول رقم 13.

عندما تمت مقارنة نسبة شيوع الداء السكري بين المجموعتين مع الأخذ بعين الاعتبار عوامل الخطورة الأخرى وجد أنّ النسبة دائماً أعلى في مجموعة التهاب الكبد الفيروسي المزمن C مما يقترح أنّه عامل خطر مستقل لحدوث النمط الثاني من السكري.

تميزت دراستنا عن معظم الدراسات العالمية السابقة بالاهتمام بدرجة الأذية الكبدية وعزلها كعامل خطر مستقل عن الإصابة بالفيروس HCV نفسه، حيث تمّ استبعاد مرضى تشمع الكبد من البداية ومن المعروف أنها مجموعة عالية الخطورة لحدوث النمط الثاني من الداء السكري، وقد وجدنا الداء السكري عند 39.4٪ من هذه المجموعة مقارنة مع 15.9٪ عند المرضى غير المصابين بالتشمع ($P = 0.001$).

وهذه النسبة تقارب النسب المنشورة في العديد من الدراسات العالمية (الجدول رقم 1 صفحة 6) (25، 24، 16، 14، 27، 26). إضافة إلى ذلك فقد أجريت الخزعة الكبدية عند 248 مريض من عينة الدراسة وتمّ تقدير شدّة التليّف الكبدي بالفحص النسيجي، وتبين أنّ نسبة شيوع السكري أعلى عند المصابين بالفيروس HCV حتى في حالة التليّف الكبدي المتقدّم.

	HCV infection (n)	Prevalence of diabetes	Other liver Diseases not HCV (n)	Prevalence of diabetes	P
Our study	187	20.7	114 HBV*	7.9	< 0.001
El-Zayadi et al. (56) Egypt	591	25.4	223 HBV	11.2	< 0.001
Akbar et al. (57) Saudia Arabia	165	21.2	234 HBV	14.1	
Qureshi et al. (58) Karachi	302	24.5	98 HBV	19.4	NS
Zhao et al. (59) China	308	32.8	305 HBV, 310 HCV (-)	9.8, 8.4	< 0001
Brischetto et al. (60) Italy	224	32.8	30HBV, 22 OH§	15.3	0.007
Ozylilkan et al. (25)	86	25.5	114 HCV (-)	7.8	0.001
Mangia et al. (26) Italy	102	4.9	22HBV, 14 OH	0.0	NS
Mason et al. (14) USA	212	18.4	144HBV	9.7	0.02
Knobler et al. (23)	45	33	88 HBV	12	0.004
Ryu et al. (16) Korea	68	23.5	157 HBV	8.2	0.002
Lecube et al. (24) USA	380	17	92 HCV (-)	7	0.03

جدول رقم (13): يظهر مقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية فيما يخص العلاقة بين النمط الثاني للداء السكري والتهاب الكبد الفيروسي المزمن C.

* HBV, chronic HBV infection; §, OH, alcohol hepatic disease.

قمنا بتحري النمط الجيني للفيروس HCV عند 96 مريض، ووجدنا أن أشيع الأنماط الجينية انتشاراً في سورية هو النمط الرابع عند السكريين وغير السكريين، ولم نجد فروقاً هامّة من الناحية الإحصائية ترجح دور أحد الأنماط الجينية كعامل خطورة للإصابة بالنمط الثاني من الداء السكري. هذا وكانت النتائج في الدراسات العالمية متضاربة فيما يخص هذا الموضوع ففي حين كان النمط الجيني 1b هو الأشيع (41٪) عند مرضى السكري في دراسة Zhao ورفاقه (59)، ذكر Masson ورفاقه (14) أنّ النمط الجيني 2a هو المسيطر (33٪) عند مرضى السكري المصابين بالفيروس HCV.

قمنا في دراستنا بإجراء تحليل إحصائي لعوامل الخطورة الأخرى للإصابة بالداء السكري ومقارنتها مع بعضها من حيث الأهمية، ووجدنا أنّ مرضى السكري غالباً ما كانت أعمارهم متقدمة (OR: 16.4) ولديهم التهاب كبد فيروسي مزمن (C) (OR: 3.1)، ولديهم أذية كبدية متقدمة وهي إمّا تشمع كبد (OR: 3.3) أو تليّف كبدي متقدّم (OR: 2.6)، وغالباً ما كانوا إناثاً (OR: 2.1)، وزائدي الوزن (OR: 1.75).

وبذلك وجدنا أنّ أهم عوامل الخطورة للإصابة بالسكري هي: العمر، التهاب الكبد المزمن الفيروسي C، والأذية الكبدية المتقدمة. وهذه النتائج تتوافق مع ما ذكر في العديد من الدراسات العالمية المنشورة (61، 59، 57، 16، 14). في حين أنّ الإناث كعامل خطورة للإصابة بالداء السكري يختلف مع بعض الدراسات التي ذكرت أن الجنس الذكري عامل خطر مستقل مثل دراسة Arao ورفاقه (61) (OR: 1.54).

التوصيات:

1- عند مصادفة مريض مصاب بالنمط الثاني من الداء السكري لديه ارتفاع بوظائف الكبد يجب أخذ الموضوع على محمل الجد وعدم تفسير ذلك بالتشحم الكبدي المرافق للسكري قبل أن يتم استبعاد الإصابة بالفيروس **HCV**.

2- يجب اعتبار المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن **(C)** كمجموعة عالية الخطورة لحدوث السكري، لذلك يجب إجراء مسح طبّي **Screening** لهم لهذا الغرض، ويبدو أنّ اختبار تحمّل السكر **(OGTT)** هو أفضل الطرق لهذا المسح.

3- بالرغم من كثرة الدراسات التي تناولت هذا الموضوع إلا أنها كثيراً ما كانت قاصرة في العديد من الجوانب الإجرائية، لذلك ما زالت الحاجة موجودة لإجراء دراسة استباقية واسعة، تأخذ على عاتقها تفسير التسلسل الزمني للعلاقة بين المرضين، وإجراء تقييم مرافق لشدة التليّف الكبدي وعوامل الخطورة الأخرى للإصابة بالداء السكري، ودراسة النمط الجيني للفيروس **HCV** وعلاقته بالداء السكري.

Reference المراجع

1. World Health Organization and Viral Hepatitus Prevention Board: Global surveillance and control of hepatitis C: Report of a WHO *Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis* Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 6: 35-47, 1999
2. Ray Kim W: Global epidemiology and burden of hepatitis C. Microbes Infect 4: 1219-1225, 2006
3. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001; 345: 41-52.
4. Wang CS, Chang TT, Yao WJ, et al. Comparison of hepatitis B virus and hepatitis C virus prevalence and risk factors in a community-based study. Am J Trop Med Hyg 2008; 66: 389-93.
5. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer la, Kaslow RA, Margolis HS: The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. N Engl J Med 341: 556-562, 2002
6. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 21: 1414-1431, 1998
7. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care 21: 518-524, 1998.
8. Kuzmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL: Increasing prevalence of overweight among US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1960 to 1991. JAMA 272: 205-211, 1994
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of Diabetes: estimates for the year 2000 and projections 2030. Diabetes Care 27: 1047-1053, 2009.

10. O" zyilkan E, Erbas T, Simsek H, Telatar F, Kayhan B, Telatar H: Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. J Intern Med 235: 283-284, 1999.
11. Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, Alexander GJ, Turner RC, O'Rahilly S: High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function test. Diabet Med 12: 244-249, 1999
12. Simo' R, Herna'ndez C, Genesca' J, Jardi' R, Mesa J: High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. Diabetes Care 19: 998-1000, 2003.
13. Rudoni S, Petit JM, Bour JB, Aho LS, Castaneda A, Vaillant G, Verges B, Brun JM: HCV infection and diabetes mellitus: influence of the use of finger stick devices on nosocomial transmission. Diabetes Metab 25: 502-505, 2002
14. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, perrillo RP: Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 29: 328-333, 1999
15. Sotiropoulos A, Peppas TA, Skliros E, Apostolou O, Kotsini V, Pappas SI: Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients. Diabet Med 16: 250-252, 1999
16. Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S: Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients. Korean J Intern Med 16: 18-23, 2008.
17. Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, Demirci F: Increased frequency of HCV BUT NOT HBV infection in type2 diabetic patients in Turkey. Int J Clin Pract 56: 175-177, 2009.
18. Cerutti F, Palomba E, Sacchetti C, Gay V, Versace A, Tovo pa: Anti-HCV antibodies in a population of insulin-dependent diabetic children and adolescents. Diabetes Care 22: 1587-1588, 2006

19. Petit JM. Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, Brun JM, Hillon P: Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. J Hepatol 35: 279-283, 2009.
20. Boluda Monzo S, Mesa Manteca J, Obiols Alfonso G, Simo' Canonge R: [Surface antigen of hepatitis B in diabetes mellitus] (Letter). Med Clin (Barc) 92: 397, 1999 [article in Spanish] 26.
21. 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 133: 592-599, 2010
22. Grimbert S, Valensi P, Levy-Marchal C, Perret G, Richardet JP, Raffoux C, Trinchet JC, Beaugrand M: High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C: a case-control study: Gastroenterol Clin Biol 20: 544-548, 1999
23. 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 75: 355-359, 2010
24. Lecube A, Herna' ndez C, Genesca' J, Esteban JI, Jardi' R, Simo' R: High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. Diabetes Care 27: 1171-1175, 2006
25. O"zylilkan E, Arslan M: Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 91: 1480-1481, 1999
26. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, Marmo R, Bruno F, Villani MR, Cascavilla I, Fantasia L, Andriulli A: HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. Am J Gastroenterol 93: 2363-2367, 1999
27. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P: Community-based study of hepatitis C virus infection and type 2 diabetes: an association affected by age and hepatitis severity status. Am J Epidemiol 158: 1154-1160, 2009

28. Thuluvath PJ, John PR: Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race: a case-control study. Am J Gastroenterol 98: 438-441, 2013
29. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner Rh, Egan KS, Persing DH: Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. J Hepatol 32: 209-217, 2010
30. Parolin MB, Zaina FE, Araujo MV, Kupka E, Coelho JC: Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Brazilian liver transplant candidates: negative association with HCV status. Transplant Proc 36: 2774-2775, 2008
31. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, Wanless IR, Hemming AW, Croxford R, Greig PD, Lilly LB, Heathcote JE, Levy GA, Cattral MS: Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. Hepatology 32: 87-90, 2007
32. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, Tolkoff-Rubin N, pascual M: Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. Transplantation 72: 1066-1072, 2006
33. Knobler H, Stagnaro-Green A, Wallenstein S, Schwartz M, Roman SH: Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. J Clin Gastroenterol 26: 30-33, 1999
34. Gentil MA, Rocha JL, Pereira P, Algarra GR, Lopez R: High incidence of diabetes mellitus after kidney transplant in patients with hepatitis C (Letter). Nephron 82: 85, 1999
35. Yildiz A, Tu" tu" ncu Y, Yazici H, Acalla V, Kayacan SM, Sever MS, Carin M, Karsidag K: Association between hepatitis C virus infection and development of posttransplantation diabetes mellitus in renal transplant recipients. Transplantation 74: 1109-1113, 2008
36. Fabrizi F, Lampertico P, Lunghi G, Mangano S, Aucella F, Martin P: Review article: hepatitis C virus infection and type -2 diabetes mellitus in renal

disease and transplantation (Review).Aliment Pharmacol ther 21: 623-632, 2014

37. Hieronimus S, Fredenrich A, Tran A, Benzaken S, Fenichel P: Antibodies to GAD in chronic hepatitis C patients (Letter). Diabetes Care 20: 1044, 1999
38. Piquer S, Herna'ndez C, Enri'quez J, Ross A, Esteban JI, Genesca J, Bonifacio E, Puig-Domingo M, Simo' R: Islet cell and thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: effect of treatment with interferon. J Lab Clin Med 137: 38-42, 2011
39. Ando H, Nagai Y, Yokohama M, Takamura T, Kobayashi K: Antibodies to GAD in diabetic patients with chronic hepatitis C (Letter). Diabet Med 15: 797, 1999
40. Harman-Boehm I, Zingman L, Hilzenrat N: No evidence for anti-islet autoimmunity in diabetes mellitus associated with chronic hepatitis C infection (Letter). Hepatology 30: 342, 1999
41. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, Torri S, Del Prato S, Mosca F, Filipponi F, Marchetti P: Hepatitis C virus infection and human pancreatic-cell dysfunction (Brief Report). Diabetes Care 28: 940-941, 2005
42. Lecube A, Herna'ndez C, Genesca' J, Simo' R: Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case-control study. Diabetes Care 29: 1096-1101, 2006
43. Paris R: Association of hepatitis C and diabetes mellitus. Ann Intern Med 135: 141-142, 2011
44. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JI, Jardi R, Garcia L, Simo R: Diabetes in the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. Diabetes Care 27: 2669-2675, 2006
45. Castera L, Chouteau P, Hezode C, Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM: Hepatitis C virus-induced hepatocellular steatosis. Am J Gastroenterol 100: 711-715, 2005

46. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, Powell EE: Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. Hepatology 29: 1215-1219, 1999
47. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, inter-leukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 286: 327-334, 2008
48. Fernandez-Real JM, Broch M, Ricart W, Casamitjana R, Gutierrez C, Vendrell J, Richart C: Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance. Diabetes 47: 1757-1762, 1998
49. Aytug S, Reigh D, Sapiro lE, Bernstein D, Begum N: Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. Hepatology 38: 1384-1392, 2009
50. Shintani Y, Eujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K; Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. Gastroenterology 126: 840-848, 2004
51. Laskus T, Radkowski M, Wang LF, Vargas H, Rakela J: Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: specific detection of negative-strand viral RNA in various tissues. Hepatology 28: 1398-1401, 1998
52. Konrad T, Zeuzem S, Toffolo G, Vicini P, Teuber G, Briem D, Lormann J, Lenz T, Hermann G, Berger A, Cobelli C, Usadel K: Severity of HCV-induced liver damage alters glucose homeostasis in noncirrhotic patients with chronic HCV infection. Digestion 62: 52-59, 2000
53. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J: Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. Gastroenterology 125: 1695-1704, 2006

54. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE: The role of diabetes in hepatocellular carcinomia: a case-control study among United States Veterans. Am J Gastroenterol 96: 2462-2467, 2007
55. Tazawa J, Maeda M, Nakagawa M, Ohbayashi H, Kusano F, Yamane M, Sakai Y, Suzuki K: Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 47: 710-715, 2008
56. el-Zayadi AR, Selim OE, Hamdy H, Dabbous H, Ahdy A, Moniem SA: Association of chronic hepatitis C infection and diabetes mellitus. Trop Gastroenterol. 1998 Oct-Dec; 19(4): 141-4
57. Akbar DH, Siddique AM, Ahmed MM: Prevalence of Type-2 diabetes in patients with hepatitis C and B virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. Med Princ Pract. 2009 Apr-Jun: 11(2): 82-5
58. Qureshi H, Ahsan T, Mujeeb SA, Jawad F, Mehdi I, Ahmed W, Alam SE: Diabetes mellitus is equally frequent in chronic HCV and HBV infection. J Pak Med Assoc. 2002 Jul; 52(7): 280-3.
59. Zhao P, Wang JB, Jiao J: Investigation on the incidence of diabetes in chronic hepatitis C patients and their HCV genotypes. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2006 Feb; 14(2): 86-8.
60. Brischetto R, Corno C, Amore MG, Leotta S, Pavone S, Bonsignore L, Calcagno MP, Calcara G: Prevalence and significance of type 2-diabetes mellitus in chronic liver disease, correlated with hepatitis C virus. Ann Ital Med Int. 2003 Jan-Mar; 18(1): 31-6.
61. Arao M, Murase K, Kusakabe A, Yoshioka K, Fukuzawa Y, Ishikawa T, Tagaya T, Yamanouchi K, Ichimiya H, Sameshima Y, Kakumu S: Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2003; 38(4): 355-60.