

Συχνότητα δεικτών του HBV σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Συσχέτιση με παράγοντες που πιθανόν ευθύνονται για την μόλυνση

Περίληψη

Ι. Αγοραστός
Ν. Παπάζογλου
Ι. Βακόλας
Α. Καλαμπάκας
Ι. Κοντογιάννης
Χ. Μανές
Γ. Γουλής

Σε 188 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη προσδιορίσθηκαν οι δείκτες HBsAg, HBcAb, HBsAb, με RIA. Από αυτούς 109 (58%) βρέθηκαν θετικοί ως προς ένα ή περισσότερους δείκτες και 79 (42%) αρνητικοί. Οι δύο ομάδες δεν είχαν διαφορά όσον αφορά την ηλικία, την διάρκεια της νόσου, την διάρκεια θεραπείας με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά φάρμακα. Στην ομάδα των θετικών βρέθηκαν 7 με HBsAg (3.7%), 107 είχαν HBcAb και 60 ήταν θετικοί στο HBsAb. Η κατανομή των δεικτών στα δύο φύλα δεν διέφερε. Οι 7 φορείς του αντιγόνου επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β ήταν νεώτεροι στην ηλικία, είχαν μικρότερη διάρκεια την νόσο σε σχέση με τους υπόλοιπους άνοσους και κανένας δεν ρυθμιζόταν με ινσουλίνη. Με βάση τα ευρήματα αυτά οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη δεν αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου μόλυνσης από τον HBV. Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν όσον αφορά την ύπαρξη πιθανών αιτίων μόλυνσης από τον HBV διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις, μεταγγίσεις αίματος, μακρά νοσηλεία σε νοσηλευτικά ιδρύματα για παθολογικές παθήσεις. Διαπιστώθηκε διαφορά στατιστικά σημαντική υπεροχή των θετικών γυναικών με πιθανά αίτια, 72.5% έναντι των γυναικών με μη πιθανά αίτια. Αντίθετα στους αρνητικούς ασθενείς, οι άνδρες με πιθανά αίτια ήταν περισσότεροι 73% έναντι 27%. Οι πιθανές αιτίες λοίμωξης από τον HBV σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ήταν οι επεμβάσεις για χολοκυστεκτομή, οι ουρολογικές, οι σπηκτικές μικροεπεμβάσεις και η μακροχρόνια νοσηλεία σε νοσηλευτικά ιδρύματα για παθολογικές παθήσεις. Η αριθμητική υπεροχή στις παραπάνω παθήσεις των γυναικών εξηγεί τη διαφορά της κατανομής των πιθανών αιτίων στα δύο φύλα.

Οι διαβητικοί ασθενείς αποτελούν ομάδα ασθενών με ιδιαίτερα προβλήματα διότι έχουν αυξημένη συχνότητα επιπλοκών και χειρουργικών επεμβάσεων, ενώ σε αρκετούς από αυτούς η παρεντερική θεραπεία είναι μακροχρόνια. Επιπλέον η αυξημένη νοσηρότητα και η ευαισθησία στις διάφορες λοιμώξεις αποτελούν αιτίες συχνών εισαγωγών σε νοσηλευτικά ιδρύματα πολλές φορές για μακροχρόνια νοσηλεία.

Οι παραπάνω παράγοντες είναι πιθανόν να αποτελούν αιτία μόλυνσης από τον ιό ηπατίτιδος Β τύπου.

Β₂ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.
και Παθολογική Κλινική
Νοσοκομείου Άγιος Παύλος
Θεσσαλονίκη

Μέτρο νοσηρότητας μιας χώρας από τον HBV θεωρείται το ποσοστό των χρόνιων φορέων του HBsAg οι οποίοι κατά κανόνα αποτελούν την κυριότερη πηγή μετάδοσης του ιού στο περιβάλλον τους.

Δεδομένου ότι στη χώρα μας η συχνότητα των φορέων του αντιγόνου επιφανεΐας είναι υψηλή, περίπου 5% του γενικού πληθυσμού¹, η οποία στις ομάδες υψηλού κινδύνου διπλασιάζεται ενώ στο οικογενειακό περιβάλλον με φορέα ή χρόνια ηπατοπαθή θετικό στο HBsAg φτάνει στο 13%^{2,3}, προβήκαμε στην παρακάτω μελέτη με στόχο την διερεύνηση της πιθανότητας υψηλής διασποράς του HBV στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και την πιθανή συσχέτιση με διάφορους παράγοντες οι οποίοι είναι συνέπεια της αυξημένης νοσηρότητας των ασθενών αυτών.

Υλικό και μέθοδοι

Το υλικό της μελέτης απετέλεσαν 188 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (77 άνδρες και 111 γυναίκες μέσης ηλικίας 63 ± 8.5) οι οποίοι νοσηλεύτηκαν σε παθολογική κλινική νοσοκομείου ή παρακολουθούνταν στα διαβητολογικά εξωτερικά ιατρεία της κλινικής. Η αιμοληψία για δείκτες του HBV έγινε σε διάστημα 2-3 μηνών.

Στους ασθενείς καταγράφηκαν τα χρόνια του σακχαρώδους διαβήτη, το χρονικό διάστημα της θεραπείας με αντιδιαβητικά φάρμακα και ινσουλίνη καθώς και οι πιθανές αιτίες μόλυνσης από τον HBV. Σαν πιθανές αιτίες μόλυνσης θεωρήθηκαν οι μεταγγίσεις αίματος, οι διάφορες επεμβάσεις, οι επανειλημμένες νοσηλείες σε νοσηλευτικά ιδρύματα για παθήσεις οι οποίες κατά κανόνα συνδέονταν με τον σακχαρώδη διαβήτη είτε σαν επιπλοκές είτε σαν αυξημένη νοσηρότητα συνέπεια της νόσου.

Στον ορό των ασθενών προσδιορίστηκαν οι δείκτες του HBV ήτοι το αντιγόνο επιφανεΐας (HBsAg), το αντίσωμα επιφανεΐας (HBsAb) και το αντίσωμα του πυρήνα (HBcAb). Οι προσδιορι-

σμοί έγιναν με ραδιοϊσότοπα της εταιρείας AB-BOTT.

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με τη μέθοδο t Statistics και το X^2 .

Αποτελέσματα

Από τους 188 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που μελετήθηκαν για την ύπαρξη δεικτών έναντι του HBV βρέθηκαν 109 θετικοί (58%) ως προς ένα ή περισσότερους δείκτες του HBV και 79 (42%) αρνητικοί. Η κατανομή των 188 ως προς το φύλο ήταν 77 άνδρες (41%) και 111 γυναίκες (59%). Η διαφορά στην κατανομή των θετικών στα δύο φύλα δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επίσης οι θετικοί και αρνητικοί ασθενείς δεν είχαν διαφορά όσον αφορά την ηλικία, την διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, την διάρκεια θεραπείας με ινσουλίνη ή με αντιδιαβητικά φάρμακα (Πίν. 1).

Στην ομάδα των θετικών βρέθηκαν 7 με θετικό το HBsAg (φορείς) ποσοστό 3.72% στο σύνολο των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς της ομάδος των θετικών εκτός από 2 είχαν HBcAb θετικό, ποσοστό 57% και 60 είχαν HBsAb, ποσοστό 32%. Οι 7 φορείς του HBsAg διέφεραν σημαντικά από τους υπόλοιπους θετικούς ως προς τα αντισώματα. Κανένας από τους φορείς δεν ρυθμιζονταν με ινσουλίνη. Όσον αφορά την ηλικία ήταν νεότεροι σημαντικά ($P < 0.05$), το χρονικό διάστημα του σακχαρώδη διαβήτη ήταν μικρότερο (3.14 έναντι 10.4 χρόνια) ($P < 0.001$) και τα χρόνια θεραπείας με δισκία ήταν λιγότερα ($P < 0.001$). Σε καμιά περίπτωση δεν υπήρχε ενεργός ηπατική νόσος χρόνια ή οξεία, (Πίν. 2).

Η σχέση θετικών - αρνητικών με την πρόοδο της ηλικίας είναι αντίστροφη. Όπως φαίνεται στον πίνακα 3 σε ηλικία 40-55 χρονών η σχέση θετικοί - αρνητικοί είναι περίπου 1/2, στη συνέχεια γίνεται 1.5/1 στην ηλικία των 55-70 χρονών και αντιστρέφεται σε 2/1 μετά τα 70 χρόνια. Η μεγαλύτερη συχνότητα των θετικών παρατηρεί-

Πίνακας 1. Ασθενείς που μελετήθηκαν.

	N		Άνδρες		Γυναίκες	
Θετικοί	190	(58%)	47	(43%)	62	(57%)
Αρνητικοί	79	(42%)	30	(38%)	49	(62%)
Σύνολο	188		77		111	

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή των φύλων.

ται στις ηλικίες μεταξύ 55-70.

Στις δύο ομάδες των ασθενών θετικοί - αρνητικοί έγινε σύγκριση σχετικά με την ύπαρξη πιθανών αιτιών μόλυνσης από τον HBV, ήτοι χειρουργικών επεμβάσεων και λοιπών πιθανών αιτιών λοίμωξης, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.

Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή των θετικών γυναικών με πιθανά αίτια 72.5% έναντι των γυναικών με μη εμφανή αίτια 27.5% ($P < 0.05$). Στους θετικούς άνδρες δεν υπήρχε διαφορά (51% και 49% αντίστοιχα). Αντίθετα στους αρνητικούς ασθενείς οι άνδρες με πιθανά αίτια ήταν περισσότεροι (73% έναντι 27%) ($P <$

0.01), ενώ στις γυναίκες η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά την ηλικία, την διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη και την διάρκεια αγωγής με αντιδιαβητικά φάρμακα ή ινσουλίνη (Πίν. 5).

Σαφείς διαφορές μεταξύ θετικών και αρνητικών με προφανή και μη προφανή αίτια, βρέθηκαν στις περιπτώσεις της χολοκυστεκτομής, στις ουρολογικές επεμβάσεις, σε ασθενείς με μακροχρόνια νοσηλεία για παθολογικά αίτια και σε σηπτικές μικροεπεμβάσεις. Οι άλλες επεμβάσεις φαί-

Πίνακας 2. Κατανομή Δεικτών του HBV.

	HBsAg	HBcAb	HBsAb
Άνδρες	3	47	19
Γυναίκες	4	60	41
Σύνολο	7 (3.7%)	107 (57%)	60 (32%)
Ηλικία	59.8 ± 7.2	66.2 ± 8.5	$P < 0.05$
Διαρ. Σ.Δ.	3.1 ± 3.2	10.5 ± 8.7	$P < 0.001$
Χρόνος Θερ.	2.2 ± 2.9	6.5 ± 5.8	$P < 0.01$

Πίνακας 3. Κατανομή των δεικτών ανάλογα με την ηλικία.

Ηλικία	κάτω των 40	40-55	55-70	70 και πάνω
Θετικοί	0	8	68	33
Αρνητικοί	3	14	44	18
Αναλογία		1/2	1.5/1	2/1

Πίνακας 4. Πιθανά αίτια λοίμωξης με ιό ηπατίτιδας Β και η συχνότητα αυτών στους θετικούς και αρνητικούς.

Αίτιο	Θετικοί	Αρνητικοί	
Χολοκυστεκτομή	9	3	$P < 0.001$
Μακρά νοσηλεία για παθολογικά αίτια	22	6	$P < 0.001$
Ουρολογικές επεμβάσεις	7	2	$P < 0.001$
Σκωληκοειδεκτομή	26	21	-
Ορθοπεδικές επεμβάσεις	3	3	-
Αμυγδαλεκτομή	5	3	-
Γαστρορραγία	4	2	-
Γυναικολογικές επεμβ.	8	8	-
Διάφορες άλλες σηπτικές μικροεπεμβάσεις	10	4	$P < 0.05$

Πίνακας 5. Κατανομή θετικών και αρνητικών κατά φύλο ανάλογα με την ύπαρξη πιθανών αιτίων λοίμωξης.

	Θετικοί	
	Με πιθανά αίτια	Χωρίς αίτια
Άνδρες	24 (51%)	23 (49%)
Γυναίκες	45 (72%)	17 (28%)

Στατιστικά σημαντική υπεροχή στις γυναίκες

	Αρνητικοί	
	Με πιθανά αίτια	Χωρίς αίτια
Άνδρες	22 (73%)	8 (27%)
Γυναίκες	29 (59%)	20 (41%)

Στατιστικά σημαντική υπεροχή στους άνδρες

νευται ότι δεν παίζουν ρόλο στη μετάδοση του HBV.

Σημειώνεται δε ότι στις περιπτώσεις χολοκυστεκτομής και μακροχρόνιας νοσηλείας σε ιδρύματα υπήρχε σαφής υπεροχή των γυναικών ($P < 0,001$).

Συζήτηση

Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα μας οι φορείς του αντιγόνου επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β που αποτελεί τον καλύτερο δείκτη του επιπολασμού του HBV σε ένα πληθυσμό, ήταν 3.7% ποσοστό που βρίσκεται χαμηλότερα από αυτό του γενικού πληθυσμού όπως φαίνεται από παλαιότερες μελέτες¹ και κοντά σε ποσοστά νεωτέρων ηλικιών και πρόσφατων μελετών⁴. Για τους υπόλοιπους άνοσους θετικούς το ποσοστό είναι σχετικά υψηλό (58%). Ωστόσο η μέση ηλικία των ασθενών μας ήταν μεγαλύτερη, γεγονός που εξηγεί μια σχετική διαφορά από άλλα βιβλιογραφικά δεδομένα της χώρας μας⁵.

Με βάση τα ευρήματα αυτά οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη δεν είναι ομάδα υψηλού κινδύνου όσον αφορά τη λοίμωξη από τον HBV. Το σχετικά χαμηλό ποσοστό φορέων του HBsAg πιθανόν να οφείλεται στη γενικότερα προφυλακτικά μέτρα που λαμβάνονται για την πρόληψη από τον HBV στη χώρα μας όπως η χρήση σφιγγών μιας χρήσης κλπ. και φαίνεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών μας εμπίπτει μέσα στα χρονικά

όρια που τα μέτρα αυτά έλαβαν γενικό χαρακτήρα στη χώρα μας, αφού η μέση διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη ήταν 10.4 ± 8.7 χρόνια. Επιβεβαίωση των παραπάνω αποτελεί και το γεγονός ότι κανένας φορέας δεν ρυθμιζόταν με ινσουλίνη ενώ δεν υπήρχε διαφορά στις ομάδες όσον αφορά το χρόνο θεραπείας με ινσουλίνη και αντιδιαβητικά φάρμακα.

Από άλλες μελέτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τα ευρήματα ήταν παρόμοια με τα δικά μας. Στη Βραζιλία βρέθηκαν φορείς 3% και HBsAb 43.3% έναντι 32% της δικής μας μελέτης⁶. Στην Ιταλία δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ σακχαροδιαβητικών ασθενών και γενικού πληθυσμού όσον αφορά την συχνότητα ηπατικής νόσου ή λοίμωξης από τον HBV. Ωστόσο οι φορείς ήταν 8% και οι άνοσοι θετικοί 55.8%⁷. Παρόμοια μείωση στη συχνότητα των φορέων του HBsAg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρατηρήθηκε και στη Γαλλία⁸.

Σχετικά με τις πιθανές αιτίες λοίμωξης των θετικών από τον HBV, όπως φαίνεται από τα ευρήματα μας δεν ήταν δυνατόν να ελεγχθεί η περίπτωση μεταγίσεων τόσο στις περιπτώσεις γαστρορραγιών όσο και κατά την διάρκεια των επεμβάσεων. Φαίνεται όμως ότι οι επεμβάσεις για ουρολογικά προβλήματα στους άνδρες και οι χολοκυστεκτομές, οι υπόλοιπες επεμβάσεις και οι επανειλημμένες νοσηλείες σε νοσηλευτικά ιδρύματα στις γυναίκες έδειξαν σαφή υπεροχή των θετικών έναντι των αρνητικών με πιθανά αίτια, γεγονός που σημαίνει ότι οι ασθενείς που υφίστανται τις επεμβάσεις αυτές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να μολυνθούν από τον HBV. Βέβαια όπως αναφέρθηκε δεν ήταν δυνατόν να διεκρινισθεί αν οι ασθενείς αυτοί μεταγίσθησαν και αν οι μεταγίσεις αυτές διέφεραν από τους υπόλοιπους. Η μεγάλη αριθμητική υπεροχή των γυναικών στις χολοκυστεκτομές, στις μακροχρόνιες νοσηλείες σε νοσηλευτικά ιδρύματα και στις άλλες επεμβάσεις εξηγεί τη σαφή υπεροχή των γυναικών στην ομάδα με τα πιθανά αίτια. Αντίθετα οι υπόλοιπες επεμβάσεις φαίνεται δεν παίζουν ρόλο στη μετάδοση του HBV. Ένας άλλος παράγοντας που δεν μπορούσε να ελεγχθεί ήταν η ύπαρξη συγγενών στο οικογενειακό περιβάλλον των ασθενών με HBsAg, γεγονός που αποτελεί σοβαρό παράγοντα μόλυνσης από HBV όπως αποδείχθηκε από παλαιότερες μελέτες^{2,3}.

Συμπερασματικά οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη δεν αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για μόλυνση από τον HBV. Επεμβάσεις τύπου

χολοκυστεκτομής, ουρολογικές, μικρές σηπτικές επεμβάσεις και επανειλημμένες νοσηλείες σε νοσηλευτικά ιδρύματα πιθανόν αποτελούν αιτία μόλυνσης από τον HBV.

Φαίνεται ότι υπάρχει μια πτωτική τάση όσον αφορά την συχνότητα των φορέων του HBsAg στη χώρα μας. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι έχουμε φτάσει σε σημείο που να μην εντείνουμε τα μέτρα προφύλαξης από τον HBV, αν λάβουμε υπόψη ότι εκτός από τις ομάδες υψηλού κινδύνου που ξεχωρίζουν και έτσι αντιμετωπίζονται σχετικά καλύτερα, υπάρχει το πρόβλημα των φορέων του HBsAg μέσα στην οικογένεια το οποίο είναι πιο σοβαρό γιατί παρουσιάζει το υψηλότερο ποσοστό κινδύνου μετάδοσης του HBV στο περιβάλλον στη χώρα μας και δεν είναι δυνατό να ελεγχθεί γιατί στην πλειονότητα οι φορείς αυτοί είναι αδιάγνωστοι, πράγμα που τους κάνει πιο επικινδυνούς.

Abstract

Agorastos I, Papazoglou N, Vacolas I, Kalabacas A, Contogiannis I, Manes Ch, Goulis G. Hepatitis B virus infection in patients with Diabetes Mellitus. Possibly causes for the infection. Hellen Diabetol Chron, 1988, 1: 54-58.

We studied 188 patients with diabetes mellitus for HBsAg, HbCAb and HBsAb by RIA, to see which the prevalence of HBV infection was. 109 (58%) patients were positive to one or more HBV markers whereas 79 (42%) were negative. Seven patients were carriers of HBsAg (3.7%) and their age as well as duration of diabetes mellitus were significantly lower to the other patients, who were positive to antibodies. No one of the carriers was under treatment with insulin.

The results did not show any significant differences compared to the general population.

The possibility of HBV infection in patients with diabetes mellitus cannot be excluded, especially to patients who have been operated on for urological problems or septic conditions, have had cholecystectomy and have been hospitalized because of pathological problems.

Βιβλιογραφία

1. Trichopoulos D, Tabor E, Gerety R, Xirouchaki E, Sparros L, Munoz N, Linsell C. Hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma in a European population. *Lancet* ii, 1978, 1217-1219.
2. Αγοραστός Ι, Ακριβιάδης Ε, Βακόλας Ι, Γουλής Γ. Μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας Β στα μέλη της οικογένειας από χρόνιους ηπατοπαθείς και «αγχείς» φορείς του HBsAg. *Ελληνική Ιατρική*, 1983, 49: 46.
3. Αγοραστός Ι, Ακριβιάδης Ε, Βακόλας Ι, Γουλής Γ. One year follow up of serum markers in patients with chronic liver disease and their family members. Υπό δημοσίευση στην *Ελληνική Γαστρεντερολογία*.
4. Παπαπαυλάκης Γ, Ρουμελιώτου Α, Τριχοπούλου Ε, Κοτσιανούκου Μ. Σημαντική μείωση της ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα. 1^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 1988, Abstract 437.
5. Χατζηγιάννης Σ, Ζουμπούλη-Βαφειάδη Ε και Ψαλιδάκη Ε. Συχνότης αντι-HBs αντισωμάτων σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες στην Ελλάδα. *Ιατρική* 1978, 34: 36-42.
6. Mendes T, Kulz H, Mexas P, Herbert B. Infection by the hepatitis B virus in patients of a general hospital. *Arg Gastroenterol*. 1979, 16 (2) 73.
7. Colloredo Mels G, Bettale G, Bellati G, Guanziroli M, Tiraboschi L, Angeli G, Ideo G. Role of hepatitis B virus infection in chronic liver disease of diabetic patients: a case-control study. *Acta Diabetol. Lat.* 1986, 23 (1) 29-34.
8. Hasslacher C, Thamer G, Wahl P, Kommerell B. Antibodies against the hepatitis B surface antigen in diabetics. *Diabete Metab*, 1977, 3 (1) 19.