

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۲ شماره ۵ آذر و دی ۱۳۸۹ صفحات ۱۱-۷

شیوع هیپاتیت C در بیماران دیابتی نوع دو

ناصر آقامحمدزاده: گروه غدد و متابولیسم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

Email: nmzmd@yahoo.com

رضا قوطاسلو: گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
مسعود جواد: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
فرزاد نجفی پور: گروه غدد و متابولیسم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
میترایان نیا: گروه غدد و متابولیسم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۸/۲/۲، پذیرش: ۸۸/۹/۳۰

چکیده

زمینه و اهداف: پیشنهاد شده است که یک رابطه اپیدمیولوژیک بین عفونت با هیپاتیت C و دیابت نوع دو وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی شیوع عفونت هیپاتیت C در بیماران با دیابت (DM) نوع دو می باشد.

روش بررسی: در یک مطالعه توصیفی، ۴۰۰ بیمار با تشخیص قطعی دیابت قندی نوع دو بررسی شدند. شرح حال و معاینه کامل در این بیماران بعمل آمد و نمونه خون وریدی ناشتا اخذ گردید. قند خون ناشتا و سطح سرمی تری گلیسیرید و کلسترول تعیین شد. تیترا سرمی آنتی بادی بر علیه هیپاتیت C به روش الیزای نسل سوم اندازه گردید.

یافته ها: چهارصد بیمار، ۲۶۸ مرد و ۱۳۲ زن با سن متوسط $54/87 \pm 8/36$ سال وارد مطالعه شدند. متوسط زمان تشخیص بیماری $9/26 \pm 7/04$ سال بود. سابقه مصرف سیگار در ۱۵۴ (۳۸/۵٪) بیمار وجود داشت. متوسط شاخص توده بدنی بیماران $26/59 \pm 4/53$ کیلوگرم بر مجذور متر بود. متوسط فشار خون سیستولی و دیاستولی بترتیب $141/50 \pm 25/46$ و $77/93 \pm 11/47$ میلی متر جیوه اندازه گیری گردید. متوسط قند خون ناشتا و سطوح سرمی تری گلیسیرید و کلسترول بترتیب $133/30 \pm 20/61$ ، $229/02 \pm 112/14$ و $197/53 \pm 75/66$ میلی گرم در دسی لیتر بود. بر اساس نتایج الیزا، ۱۰ (۲/۵٪) بیمار دچار عفونت با هیپاتیت C بودند ($95\%CI: 0/9-7/41$).

نتیجه گیری: شیوع عفونت با هیپاتیت C در جمعیت عمومی ایران کمتر از ۱٪ تخمین زده می شود. ما، شیوع بالایی از عفونت را در بیماران دیابتی نوع دو (تقریباً ۲/۵ برابر) پیدا کردیم.

کلمات کلیدی: هیپاتیت C، دیابت نوع دو، شیوع.

مقدمه

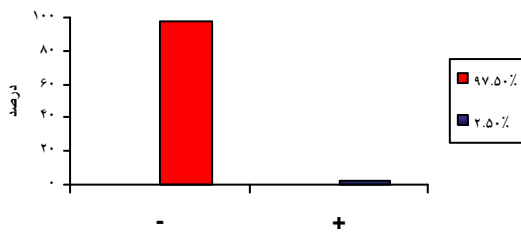
می باشد. HCV از خانواده فلاوی ویروس بوده، کوچک و پوشش دار می باشد. ژنوم آن تک زنجیره ای مثبت RNA و حدود ۹۴۰۰ باز دارد. هیپاتیت های ویروسی یکی از مشکلات بزرگ بهداشتی در تمام جوامع بشری محسوب می شود. ویروس هیپاتیت C عامل مهمی در بروز هیپاتیت حاد و مزمن است. در اکثر موارد عفونت HCV بی سر و صدا و بصورت سبب کلینیکال می باشد ولی ممکن است به طرف مراحل انتهایی بیماری های کبدی و کارسینوم هپاتوسلولر پیشرفت نماید. شایعترین هیپاتیت پس از ترانسفوزیون خون می باشد. ۵-۸٪ اهدا

دیابت یک نوع اختلال متابولیکی مزمن است که در اثر کمبود نسبی یا مطلق انسولین ایجاد می گردد. نقصان انسولین بر متابولیسم کربوهیدرات ها و پروتئین و چربی اثر می کند. علامت برجسته آن افزایش قند خون است که موجب پلی اوری و پلی دیپسی و کاهش وزن می شود. اشکال متعددی دارد که مهمترین آنها دیابت ملیتوس نوع یک و نوع دو می باشد. بیش از ۱۰۰ میلیون نفر در دنیا مبتلا به دیابت هستند. تقریباً حدود ۲-۵٪ کل جمعیت درگیر این بیماری هستند (۱). یکی از عوامل عفونی محتمل در ایجاد دیابت عفونت با هیپاتیت ویروسی C (HCV)

علوم پزشکی تبریز رسیده است. داده‌های به دست آمده بصورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته SPSSTM نسخه ۱۵ است.

نتایج

چهارصد بیمار مبتلا به دیابت قندی نوع دو، ۲۶۸ (۶۷٪) مرد و ۱۳۲ (۳۳٪) زن با متوسط سنی $54/87 \pm 8/36$ سال وارد مطالعه شدند. متوسط مدت زمان تشخیص دیابت $9/26 \pm 7/04$ سال بود. سابقه مصرف سیگار در ۱۵۴ (۳۸٪) نفر وجود داشت. فشارخون سیستولی و دیاستولی زمان مراجعه بترتیب بطور متوسط $141/50 \pm 25/46$ و $77/93 \pm 11/47$ میلی‌متر جیوه بود. متوسط وزن و قد و شاخص توده بدنی بیماران در زمان مراجعه بترتیب $78/68 \pm 11/56$ کیلوگرم، $172/67 \pm 9/74$ سانتی متر و $26/59 \pm 4/53$ کیلوگرم بر مجذور متر بود. متوسط FBS، سطح کلسترول تام و سطح TG سرم زمان مراجعه بترتیب $229/02 \pm 112/14$ و $197/53 \pm 75/66$ ، $133/30 \pm 20/61$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. ۱۰ بیمار دچار عفونت HCV بودند (نمودار شماره ۱).



نمودار: درصد فراوانی موارد با (+) و بدون (-) عفونت HCV

بحث

ما در این مطالعه به بررسی فراوانی موارد دچار عفونت HCV به روش Elisa نسل سوم در بین ۴۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو پرداختیم. مطالعات قبلی بر کارایی، حساسیت و ویژگی بالای این روش در ارزیابی عفونت با HCV تاکید نموده اند (۱۳، ۱۴). در نهایت مشخص گردید که ۲/۵٪ این افراد دچار عفونت با HCV می باشند (۹۵٪ CI: ۰/۹-۷/۴/۱). در مطالعه فعلی بدلیل وجود برخی محدودیت‌ها و نیز جلوگیری از تورش انتخابی (selection bias) بررسی گروه شاهد از این نظر مقدور نگردید. تنها مطالعه جامعی که به مطالعه این امر در جمعیت ایرانی اقدام نموده است، توسط Alavian و همکاران در تهران بوده است. در این مطالعه نتیجه گیری شده است که شیوع عفونت HCV در جمعیت عمومی ایرانی کمتر از ۱٪ می باشد. در این مطالعه شیوع عفونت HCV در جمعیت‌های پرخطر (بیماران همودیالیزی، هموفیلیک و تالاسمیک) در مناطق مختلف

کنندگان خون آلوده به این ویروس می باشند. ویروس هیپاتیت C عامل حدود ۲۰٪ هیپاتیت حاد، ۷۰٪ هیپاتیت مزمن و ۳۰٪ سیروز و کارسینوم کبدی در آمریکا است (۲). از طرفی آنتی بادی های ضد هیپاتیت C در بیماران دیابتی شایعتر از اهدا کنندگان سالم خون گزارش شده است (۳). در طی چندین گزارش شیوع HCV در بیماران دیابتی بیشتر گزارش شده است (۱۰-۴). Caronia و همکاران در یک مطالعه ۴۹۵۸ نفر بالای ۴۰ سال را در تایوان به مدت ۷ سال از نظر خطر دیابت و ارتباط آن با HCV مورد مطالعه قرار دادند. ۳۴۸۶ نفر در این مدت از نظر HCV منفی و ۸۱۲ نفر مثبت بودند و تعداد ۴۷۴ نفر دچار دیابت شدند. در خاتمه محققین ادعا کردند که عفونت HCV یک عامل مستقل مستعد کننده دیابت خصوصاً در اشخاص جوان و چاق می باشد (۹). Simo و همکاران ۱۷۶ نفر از بیماران دیابتی را با تعدادی دهنده خون از جهت HCV مورد مقایسه قرار دادند. شیوع عفونت HCV در بیماران دیابتی بالاتر از گروه شاهد بود (۱۱/۵ درصد در برابر ۲/۵ درصد). در نهایت توصیه کرده اند که در کلیه بیماران دیابتی بهتر است از نظر HCV بررسی شوند (۱۱). ما نیز بر آن شدیم تا با طراحی یک مطالعه وضعیت بیماران دیابتیک شهر تبریز را از این بابت مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روشها

در یک مطالعه توصیفی، ۴۰۰ بیمار با تشخیص قطعی و تایید شده دیابت نوع دو (diabetes mellitus type 2) بصورت پشت سر هم مورد ارزیابی قرار گرفتند. این بیماران از نظر عفونت با HCV بررسی شده و درصد فراوانی موارد مبتلا تعیین گردید. مکان انجام پژوهش کلینیک غدد و متابولیسم مرکز آموزشی درمانی سینا بود. مدت انجام مطالعه ۱۲ ماه (بهمن ۸۶ لغایت بهمن ۸۷) بود. پس از توجیه کامل بیماران در مورد اهداف و روش کار و کسب رضایتنامه، نمونه خون وریدی پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی اخذ گردید. بر این اساس، آزمایشات قند خون ناشتا (FBS)، کلسترول تام سرم (توسط دستگاه اتوآنالیزور و با کیت راندوکس) و تری گلیسیرید (TG) خون در تمامی افراد شرکت کننده انجام شد. همچنین در زمان مراجعه شرح حال گیری و معاینه کامل بیماران و اندازه گیری فشارخون سیستولی و دیاستولی، قد و وزن نیز صورت گرفته و بر این اساس، شاخص توده بدنی محاسبه گردید. آنتی بادی ضد HCV توسط نسل سوم کیت الیزا (ELISA) در نمونه خون افراد شرکت کننده مورد اندازه گیری قرار گرفت. کیت مورد استفاده در این بررسی ساخت شرکت DIA.PROTM ایتالیا و با نام تجاری دیپلاس بود. جهت مقایسه نتایج حاصل از مطالعه فعلی، نتایج حاصل از بررسی های اپیدمیولوژیک موجود در ایران در زمینه شیوع عفونت HCV در جمعیت عادی مدنظر قرار گرفته است (۱۲). داده‌ها، نتایج و اطلاعات مربوط به بیماران محرمانه باقی مانده است. این مطالعه به تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه

عفونت HCV را تنها در موارد بیماری مزمن یافته اند، تایید کننده این فرضیه می باشد، در حالی که مطالعات دیگر که این رابطه را بین عفونت HCV (حاد یا مزمن) می دانند، آن را زیر سوال برده اند (۲۶، ۲۵). در برخی مطالعات دیگر خود ویروس HCV و یا پاسخ التهابی میزبان نسبت به عفونت بعنوان عامل خطر بروز دیابت قندی عنوان شده است. بعبارت دیگر دیابت قندی بعنوان یک تظاهر خارج کبدی عفونت HCV مطرح گردیده است (۲۷). در یک مطالعه حیوانی نشان داده شده است که دیابت در این دسته از بیماران بعلت ایجاد مقاومت نسبت به انسولین در کبد ایجاد می گردد. علت این مقاومت وجود سطوح افزایش یافته TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) در داخل کبد عنوان شده است (۲۶). از سوی دیگر، در یک مطالعه دیگر استاتوز کبدی در HCV مزمن دلیل اصلی ایجاد دیابت قندی گزارش شده است (۲۸). همان گونه که ملاحظه می گردد فرضیات متعددی در رابطه با وجود ارتباط بین عفونت HCV و دیابت قندی مطرح شده است. با این وجود، در برخی مطالعات دیگر وجود چنین رابطه ای بطور کلی نفی می گردد. Wang و همکاران در یک مطالعه نتیجه گیری نمودند که رابطه معنی داری بین عفونت با HCV و ایجاد دیابت قندی وجود ندارد (۲۹). Lee و همکاران نیز در یک بررسی مشابه به همین نتیجه رسیده و رابطه ای بین این دو وضعیت متصور نشده اند (۳۰). منانت و همکاران نیز در یک مطالعه در زاهدان ۵۰۵ فرد مبتلا به دیابت و ۱۳۹۹ فرد سالم (اهدا کننده خون) را با استفاده از روش ELISA نسل سوم و سپس تایید با استفاده از PCR مورد بررسی قرار دادند. در هر دو گروه تنها ۱ مورد عفونت HCV وجود داشت (بترتیب ۰/۲٪ در برابر ۰/۰۷٪؛ تفاوت غیرمعنی دار). دوره بیماری، نوع دیابت، سن و جنس نیز تاثیری در این زمینه نداشته است (۳۱). این قضیه نیز مطرح شده است که علت شیوع بالاتر HCV در دیابتی ها بعلت افزایش استفاده از سوزن (خونگیری های متعدد جهت کنترل قند و نیز تزریق انسولین) و نیز بستری های بیمارستانی بیشتر این دسته از بیماران است. در برخی مطالعات نشان داده شده است که علی رغم شیوع بیشتر عفونت HCV در این دسته از افراد، شیوع HBV تفاوتی با جمعیت عادی ندارد و همین امر رد کننده این فرضیه می باشد (۱۶).

نتیجه گیری

در مقایسه نتیجه حاصل از مطالعه فعلی با نتایج مطالعاتی که ذکر گردید، همان گونه که اشاره شد ظاهراً فراوانی موارد HCV در بیماران دیابتی مطالعه ما بیشتر از جمعیت عمومی است. در عین حال در مقایسه با سایر کشورها این میزان در حد پایینی قرار دارد که از شیوع پایین تر بیماری در جمعیت عمومی نیز تبعیت می کند. برخی مطالعات نشان داده اند که شیوع ژنوتیپ های خاص ویروسی در این زمینه اهمیت دارند. بعنوان مثال در مطالعه

ایران از ۵/۵ تا ۷۶/۶ درصد متغیر بوده است (۱۲). با توجه به نتایج این مطالعه، هرچند درصد فراوانی عفونت HCV در بیماران دیابتی بررسی شده تقریباً ۲/۵ برابر بیشتر از جمعیت عمومی است، ولی کمتر از میزان گزارش شده در سایر گروه های پرخطر می باشد. Mehta و همکاران در یک مطالعه نشان دادند که وجود HCV مزمن در افراد بالای ۴۰ سال خطر بروز دیابت قندی نوع دو را تا ۳/۷۷ برابر افزایش می دهد. در این مطالعه این افزایش خطر تنها در بیماران مبتلا به HCV مزمن مشاهده شد، در حالی که عفونت HCV رابطه ای با دیابت قندی نداشت (۱۵). Chen و همکاران در یک مطالعه بر روی ۸۲۰ بیمار مبتلا به دیابت قندی نوع دو و ۹۵۰ فرد سالم بعنوان گروه شاهد، با استفاده از روش ELISA نسل ۳ نشان دادند که فراوانی عفونت با HCV در گروه مورد بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد است (۶/۸ در برابر ۲/۶ درصد، OR=۲/۸۷) (۱۶). Allison و همکاران در یک مطالعه دیگر، ۳۴ بیمار سیروتیک ناشی از عفونت با HCV در انتظار پیوند را با سایر بیماران سیروتیک مقایسه نمودند. در گروه اول ۵۰٪ افراد دچار دیابت قندی و در گروه بعدی تنها ۹٪ دچار دیابت قندی بودند (۱۷). Ozyilkan و همکاران نیز در یک مطالعه افزایش معنی دار آنتی بادی علیه HCV را در افراد دیابتی (و بویژه دیابت نوع ۲) در مقایسه با گروه سالم گزارش نمودند (۱۸). مطالعات دیگری نیز در این زمینه وجود داشته اند که رابطه بین عفونت مزمن HCV را با دیابت قندی مورد تاکید قرار داده اند (۹، ۲۰، ۱۹). هرچند در این دسته از مطالعات پاتوفیزیولوژی دقیق و قطعی ارتباط عفونت HCV و دیابت قندی هنوز مشخص نشده است، ولی برخی فرضیه ها مطرح شده اند. Kruszynska و همکاران در یک مطالعه نشان دادند که رابطه مستقیمی بین سیروز و دیابت قندی وجود دارد. در این مطالعه سیروز در ۸۰٪ موارد باعث اختلال تحمل گلوکز و در ۲۰٪ موارد منجر به دیابت بارز شده است (۲۱). با این وجود Knobler و همکاران در یک مطالعه نشان دادند که رابطه بین HCV و دیابت مستقل از وجود سیروز می باشد. در این مطالعه شیوع دیابت قندی در ۴۵ بیمار مبتلا به HCV فاقد سیروز کبدی ۳۳٪ و ۶ برابر بیشتر از گروه شاهد گزارش گردید (۲۲). یکی دیگر از مکانیسم های پیشنهادی، وجود فزونی آهن در مبتلایان به HCV است. نشان داده شده است که فزونی آهن خود یکی از عوامل خطر بروز دیابت قندی می باشد (۲۳). از سوی دیگر خود این فرضیه می تواند رابطه بین عفونت HCV و ایجاد دیابت را زیر سوال ببرد. در یک مطالعه نشان داده شد که سطح فریتین در بیماران مبتلا به HCV و دیابت بطور معنی داری بیشتر از افراد مبتلا به HCV و فاقد دیابت است و بنابراین، ایجاد دیابت ممکن است تنها بدلیل وجود فزونی آهن باشد و نه عفونت HCV (۲۴). در برخی مطالعات ایجاد فیروز کبدی در بی HCV مزمن بعنوان عامل ایجاد دیابت قندی معرفی شده است. برخی نتایج که رابطه بین دیابت قندی و

هستند. برخی تفاوت‌های نژادی در زمینه میزان عفونت با HCV تاییدکننده این امر می‌باشند (۳۲).

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از زحمات کادر محترم آزمایشگاه بیمارستان امام رضا(ع) و پرسنل گروه غدد و تیم پژوهشی غدد درون ریز و متابولیسم و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز کمال تشکر و قدردانی را می‌نمایند.

References:

- Kumar V. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 8th ed. USA, WB Saunders, 2000; PP: 1003-1030.
- Hejazi MS, Ghotaslou R, Farshdoosty Hagh M, Mohammadzadeh Sadigh Y. Genotyping of Hepatitis C Virus in Northwest of Iran. *Biotechnology* 2007; **6**(3): 302-308.
- Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, Toffolo G, Briem D, Lormann J, et al. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha. *Eur J Clin Invest* 2000; **30**(2):111-121.
- 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. *Hepatology* 2001; **33**(6): 1554-1561.
- Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Yoshikawa T. Hepatitis C virus and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2003; **289**(10): 1245-1256.
- Howard AA, Klein RS, Schoenbaum EE. Association of hepatitis C infection and antiretroviral use with diabetes mellitus in drug users. *Clin Infect Dis* 2003; **36**(10): 1318-1323.
- Wilson C. Hepatitis C infection and type 2 diabetes in American-Indian women. *Diabetes Care* 2004; **27**(9): 2116-2119.
- Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; **29**(2): 328-333.
- Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; **30**(4): 1059-1063.
- Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2007; **166**(2): 196-203.
- Simó R, Hernández C, Genescà J, Jardí R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; **19**(9): 998-1000.
- Alavian SM, Adibi P, Zali MR. Hepatitis C virus in Iran: epidemiology of an emerging infection. *Arch Iranian Med* 2000; **8** (2): 84- 90.
- Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 1997; **26**(1): 43-47.
- Lok AS, Gunaratnam NT. Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology* 1997; **26**(1): 48-56.
- Mehta S, Brancati F, Sulkowski M, Strathdee S, Szklo M, Thomas D. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; **133**(8): 592-599.
- Chen HF, Li CY, Chen P, See TT, Lee HY. Seroprevalence of hepatitis B and C in type 2 diabetic patients. *J Chin Med Assoc* 2006; **69**(4): 146-152.
- Stone BG, Van Thiel DH. Diabetes mellitus and liver. *Semin Liver Dis* 1985; **5**(2): 8-28.
- Özyilkan E, Erbas T, Simsek H, Telater F, Kayhan B, Telater H. Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994; **235**(3): 224-283.
- Özyilkan E, Arslan M. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1996; **91**(7): 1480-1481.
- Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, Alexander GJM, Turner RC, O'Rahilly S. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med* 1995; **12**(3): 244-249.
- Kruszynska YT, McIntyre N. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, 6th ed. Oxford, Oxford University Press, 1991; PP: 129-143.
- 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**(4): 355-359.
- Ford E, Cogswell M. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; **22**(12): 1978-1983.

24. National Center for Health Statistics. *Plan and Operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. 2nd ed. USA, DHHS Pub, 1994; PP: 1317.
25. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003; **125**(6): 1695–1704.
26. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; **126**(3): 840–848.
27. Mason A, Nair S. Is type 2 diabetes another extra hepatic manifestation of HCV infection? *Am J Gastroenterology* 2003; **98**(2): 243–246.
28. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Malé P, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000; **33**(1): 106–115.
29. 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* 2003; **158**(12): 1154–1160.
30. Lee PL, Wang JH, Lu SN, Kuo HL. Does hepatitis C virus (HCV) infection increase the risk of diabetes mellitus? A cross-sectional community study in a HCV-endemic village. *J Intern Med Taiwan* 2003; **14**(4): 58–61.
31. Metanat M, Sharifi-Mood B, Sanei Moghaddam S, Alavi-Naini R, Naderi M, Khosravi S. Prevalence of hepatitis C among diabetes mellitus patients in Zahedan. *Tabib Shargh* 2006; **8**(3): 179-186.
32. Samimi-Rad K, Nategh R, Malekzadeh R. Molecular epidemiology of hepatitis C virus in Iran as reflected by phylogenetic analysis of the NS 5B region. *J Med Virol* 2004; **74**(2): 246-252.