

Leszek Markuszewski¹, Michał Możdżan¹, Michał Barański², Jan Ruxer²

¹Klinika Kardiologii Interwencyjnej, Kardiodiabetologii i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
²Klinika Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Ocena epizodów niedocukrzeń u chorych na cukrzycę zdiagnozowaną w przebiegu marskości wątroby

Hypoglycaemic episodes in patients with diabetes in course of liver cirrhosis

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy była ocena liczby zdarzeń i czasu trwania hipoglikemii, w tym nieświadomych, zarejestrowanych systemem ciągłego monitorowania glikemii (CGMS, *continuous glucose monitoring system*) u chorych na cukrzycę rozpoznaną w przebiegu marskości wątroby.

MATERIAŁ I METODY. Do badania włączono 18 chorych ze cukrzycą zdiagnozowaną w przebiegu marskości wątroby. Grupę kontrolną stanowiło 18 chorych na cukrzycę typu 2. Badanie przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych w Poradni Diabetologicznej Kliniki Kardiologii Interwencyjnej, Kardiodiabetologii i Rehabilitacji Kardiologicznej w Łodzi. Czas rejestracji epizodów niedocukrzeń za pomocą CGMS wyniósł 72 godziny dla jednego chorego. Niedocukrzeenie rozpoznawano przy wartości glikemii poniżej 60 mg/dl.

WYNIKI. Liczba klinicznie jawnych hipoglikemii była prawie 2-krotnie większa w grupie chorych na cukrzycę z marskością wątroby niż w grupie kontrolnej ($p = 0,02$). Liczba hipoglikemii o niemych klinicznie przebiegu nie różniła istotnie badanych grup (NS). Analizując średni czas trwania hipoglikemii, w tym nieświadomych, nie zaobserwowano istotnych różnic między badanymi grupami (NS).

WNIOSKI. Chorzy na cukrzycę w przebiegu marskości wątroby są narażeni na częstsze epizody jawnych klinicznie niedocukrzeń niż chorzy na cukrzycę typu 2 bez marskości wątroby. System CGMS jest przydatny w diagnostyce niedocukrzeń u chorych na cukrzycę w przebiegu marskości wątroby.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, marskość wątroby, hipoglikemia, system ciągłego monitorowania glikemii

ABSTRACT

INTRODUCTION. The aim of the study was to evaluate hypoglycaemic episodes, including symptom-free events detected with continuous glucose monitoring system (CGMS) in patients with diabetes mellitus in course of liver cirrhosis.

MATERIAL AND METHODS. 18 patients with diabetes in course of liver cirrhosis and 18 type 2 diabetic patients (control group) were enrolled into the study. All patients were treated with insulin. During 72 hours glucose values with CGMS was measured, insulin treatment was not modified. The state of hypoglycemia assumed as glucose value < 60 mg/dl. Duration and number of hypoglycaemic events, including symptom-free hypoglycaemic episodes were analyzed in both groups.

RESULTS. Mean number of hypoglycaemic events detected with CGMS for three days was higher for patients with hepatogenous diabetes than for type 2 patients ($p = 0.02$). Mean number of symptom-free hypoglycaemic events detected with CGMS was statistically similar in both groups (NS). Mean duration

Adres do korespondencji: Michał Możdżan
ul. Wyszyńskiego 25a/4, 94-047 Łódź
tel. (0 42) 687 12 77
e-mail: mozdzanm@poczta.onet.pl
Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 6, 307-311
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 2.11.2005 Przyjęto do druku: 30.11.2005

of hypoglycaemic episodes, including symptom-free hypoglycaemic episodes was similar in both groups (NS).

CONCLUSIONS. It was concluded, that hepatogenic diabetes is associated with essentially higher number of hypoglycaemic events than type 2 diabetes. CGMS is useful in diabetic patients with liver cirrhosis for hypoglycaemic episodes detection.

Key words: diabetes mellitus, cirrhosis hepatis, hypoglycaemia, continuous glucose monitoring system

Wstęp

Wątroba odgrywa kluczową rolę w regulacji gospodarki węglowodanowej w okresie postabsorpcyjnym [1–4]. Od 30 do 60% glukozy wchłoniętej podczas posiłku magazynuje się w wątrobie, a następnie bierze udział w licznych procesach biochemicznych — głównie glikogenosyntezie i produkcji triglicerydów. Ilość glukozy przedostającej się do wątroby zależy od czynności hepatocytów, często zaburzonej w przebiegu różnych chorób, w tym marskości wątroby [5, 6].

Marskość wątroby może być ostatnim stadium chorób wątroby o charakterze zapalnym, zastoinowym lub toksycznym. Do jej najczęstszych przyczyn należą nadmierne spożywanie alkoholu oraz przewlekłe zapalenie wątroby wywołane wirusami typu B i C [7].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej dotyczą znacznego odsetka osób z marskością wątroby [8–10]. U około 80% pacjentów z tym schorzeniem rozpoznaje się nieprawidłową tolerancję glukozy, natomiast u 20–30% — cukrzycę [11]. Główną przyczyną powstawania zaburzeń przemiany węglowodanowej w przebiegu marskości wątroby jest insulinooporność wątrobowa i wtórna do niej hiperinsulinemia [1, 2, 8, 9]. Ponieważ wzrost wydzielania insuliny z komórek β w początkowym stadium choroby jest w stanie zrekompensować narastającą insulinooporność, zaburzenia gospodarki węglowodanowej nie są od razu widoczne i ujawniają się w późniejszym okresie. Wzmóżona sekrecja insuliny staje się w końcu niewystarczająca do przełamania ciągle narastającej insulinooporności, co powoduje wzrost wartości glikemii, prowadzący do uszkodzenia komórek β i rozwinięcia pełnoobjawowej cukrzycy [5]. Z powodu zaburzeń w magazynowaniu, a następnie uwalnianiu glukozy z wątroby dochodzi do dużych wahań glikemii z tendencją do występowania okresów niedocukrzeń [12].

Celem badania była ocena liczby zdarzeń i czasu trwania hipoglikemii, w tym nieuświadomionych, zarejestrowanych przez system ciągłego monitorowania glikemii (CGMS, *continuous glucose monitoring system*) u chorych na cukrzycę rozpoznaną w przebiegu marskości wątroby.

Materiał i metody

Do badania włączono chorych w wieku 30–60 lat, będących w stanie abstynencji alkoholowej od minimum 14 dni, z cukrzycą zdiagnozowaną w przebiegu marskości wątroby, leczoną metodą podskórnej intensywnej insulinoterapii. Z badania wyłączone chorych, którzy byli w okresie niewyrównanej marskości wątroby, z zaawansowaną neuropatią, chorobami trzustki i innymi ciężkimi schorzeniami.

Badaniem objęto 18 chorych, u których histopatologicznie potwierdzono marskość wątroby w materiale uzyskanym z biopsji gruboigłowej. Przyczyną marskości wątroby w badanej grupie było: u 10 chorych — nadmierne spożywanie alkoholu, u 4 — przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, a u 4 — przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. Grupę kontrolną stanowiło 18 chorych na cukrzycę typu 2, leczonych metodą wielokrotnych podskórnych wstrzyknięć insuliny z negatywnym wywiadem w kierunku chorób wątroby i trzustki. Charakterystykę badanych grup chorych przedstawiono w tabeli 1.

Chorych przyjmowano w Poradni Diabetologicznej Kliniki Kardiologii Interwencyjnej, Kardiologii i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a badanie prowadzono ambulatoryjnie. Okres obserwacji jednej osoby wynosił 4 dni. W pierwszym dniu badania u wszystkich osób przeprowadzono podmiotowe i przedmiotowe badanie lekarskie oraz pomiar wzrostu i masy ciała. Wykonywano ultrasonografię jamy brzusznej w celu oceny miąższu wątroby i trzustki. Dodatkowo oznaczono morfologię krwi, wskaźnik protrombinowy, wartość hemoglobiny glikowanej, stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginowej, α -glutamylotranspeptydazy, bilirubiny oraz amylazy w surowicy krwi. U wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu przeprowadzono szkolenie na temat diety i obsługi CGMS. Od pierwszego dnia badania rozpoczęto ciągłe monitorowanie glikemii przy użyciu CGMS, wkładając elektrodę igłową podskórnie w okolicę pępka. System ciągłego monitorowania glikemii dokonuje pomiarów glukozy w płynie śródtkankowym, wykreślając krzywą stężenia glukozy w płynie śródtkankowym na podstawie 288 pomiarów na dobę, co zapewnia chorym na cukrzycę pełną rejestrację hipoglikemii [13–17]. Okres obserwacji zdarzeń

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup chorych

	Grupa badana	Grupa kontrolna	p
Liczebność	18	18	
Płeć K/M	6/12	9/9	
Wiek (lata)	47,7 ± 4,9	49,1 ± 5,6	NS
BMI [kg/m ²]	25,6 ± 2,4	27,0 ± 1,8	NS
Czas trwania cukrzycy (lata)	2,9 ± 0,8	6,4 ± 3,4	p < 0,05
Czas trwania insulinoterapii (lata)	2,4 ± 0,7	3,1 ± 1,8	NS
Dawka dobową insuliny [IU/kg mc./d.]	0,56 ± 0,32	0,48 ± 0,27	NS
Średnia dobową glikemię w pierwszym dniu badania [mg/dl]	159 ± 71	148,5 ± 66	NS
HbA _{1c} (%) x ± SD	7,9% ± 2,6	7,7 ± 2,7	NS
Czas zdiagnozowania marskości wątroby (lata)	4,2 ± 2,9		

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; wyniki przedstawiono jako średnie ± SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; NS — nieistotne statystycznie

hipoglikemii rozpoczynał się o godzinie 8.00 rano dnia następnego. W czasie badania nie zmieniano dotychczasowego sposobu leczenia cukrzycy. Przez cały okres pacjenci oznaczali 8-punktowy profil glikemii (bezpośrednio przed i 2 h po głównych posiłkach: śniadaniu, obiedzie i kolacji oraz w nocy o godz. 1.00 i godz. 6.00). Następnie na podstawie tych pomiarów wyliczano średnią glikemię dobową. Każdy chory zobowiązał się do prowadzenia protokołu badawczego z poszczególnych dni trwania terapii, w którym zapisywał informacje dotyczące wszystkich pomiarów glikemii dokonanych za pomocą glukometru i ewentualnych odczuwanych objawów hipoglikemii. Za hipoglikemię rozpoznaną za pomocą systemu CGMS ustalono wartość glikemii wynoszącą poniżej 60 mg/dl. Hipoglikemię nieświadomioną rozpoznawano wówczas, gdy przy wartości glikemii poniżej 60 mg/dl, stwierdzonej na podstawie pomiaru za pomocą CGMS, nie obserwowano żadnych objawów klinicznych niedocukrzenia.

Do porównania średniej liczby hipoglikemii, średniego czasu trwania jednego epizodu hipoglikemii w 3-dniowym okresie obserwacji w badanych grupach

zastosowano test T dla prób niezależnych, przyjmując poziom istotności $\alpha = 0,05$. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu STATISTICA.

Wyniki

Na podstawie uzyskanych wyników badań wykazano, że liczba hipoglikemii jawnych klinicznie, wykrytych na podstawie CGMS była prawie 2-krotnie większa u chorych na cukrzycę w przebiegu marskości wątroby niż u chorych na cukrzycę typu 2 ($p = 0,02$). Liczba hipoglikemii nieświadomionych zarejestrowanych w 3-dniowym okresie obserwacji była porównywalna w obu grupach chorych (NS) (tab. 2).

Średni czas trwania jednego epizodu hipoglikemii, w tym nieświadomionej, nie różnił się w badanych grupach (NS) (tab. 3).

Dyskusja

Hipoglikemie należą do najczęstszych objawów niepożądanych występujących we wszystkich typach cukrzycy [18], w tym cukrzycy zdiagnozowanej w przebiegu marskości wątroby [19, 20]. Cukrzyca

Tabela 2. Średnia liczba hipoglikemii rozpoznana w ciągu 3 dni badania

	Średnia liczba jawnych klinicznie epizodów hipoglikemii rozpoznanych za pomocą CGMS		Średnia liczba epizodów nieświadomionych hipoglikemii rozpoznanych za pomocą CGMS	
	Średnia	SD	Średnia	SD
Grupa badana	2,3	1,3	0,9	0,7
Grupa kontrolna	1,1	0,7	0,8	0,6
Grupa badana vs. grupa kontrolna	p = 0,03		NS	

CGMS (*continuous glucose monitoring system*) — system ciągłego monitorowania glikemii; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; NS — nieistotne statystycznie

Tabela 3. Średni czas trwania jednego epizodu hipoglikemii w ciągu 3 dni badania

	Średni czas trwania jednego epizodu hipoglikemii jawnej klinicznie rozpoznanej za pomocą CGMS (min)		Średni czas trwania jednego epizodu nieświadomionej hipoglikemii rozpoznanej za pomocą CGMS (min)	
	Średnia	SD	Średnia	SD
Grupa badana	35	10	20	15
Grupa kontrolna	30	15	20	10
Grupa badana vs. grupa kontrolna	NS		NS	

CGMS (*continuous glucose monitoring system*) — system ciągłego monitorowania glikemii; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; NS — nieistotne statystycznie

występująca w marskości wątroby cechuje się znaczną chwiejnością glikemii, spowodowaną najczęściej przewlekłym nadużywaniem alkoholu i brakiem właściwej samokontroli w tej grupie chorych [21].

W dostępnym piśmiennictwie brakuje donieśń dotyczących tej grupy chorych analizujących liczbę zdarzeń i czas trwania hipoglikemii za pomocą CGMS, który jest pierwszą wersją urządzeń nowej generacji, zwanych potocznie „holterami glikemii” [13–17].

Na podstawie wyników prezentowanej obecnie pracy wykazano, że hipoglikemie wykryte za pomocą CGMS występują częściej u chorych na cukrzycę w przebiegu marskości wątroby niż u chorych na cukrzycę typu 2 bez marskości.

Uważa się, że przyczyną występowania epizodów hipoglikemii w marskości wątroby jest podwyższona insulinemia. Do wzrostu stężenia insuliny w tej grupie chorych dochodzi w wyniku zmniejszonego wychwytu i upośledzenia metabolizmu tego hormonu w wątrobie [19, 20]. Wyniki badań Shaha i wsp. [12] dowodzą, że u pacjentów z marskością wątroby występuje większy i dłużej trwający wzrost insulinemii po doustnym podaniu glukozy niż u osób bez tego schorzenia. Hiperinsulinemia występująca w tej grupie chorych jest wynikiem zmniejszonego wychwytu i metabolizmu insuliny przez komórki wątroby, a nie wzmożonej funkcji wewnątrzwydzielniczej trzustki.

Obserwowana tendencja do epizodów hipoglikemii występujących w przebiegu niektórych schorzeń wątroby może mieć podłoże endokryne. Sugeruje się, że za incydenty hipoglikemii u osób z chorobami wątroby odpowiada między innymi insulinopodobny czynnik wzrostu II IGF-II (*insulin growth factor II*) [22, 23].

Pun i wsp. [24] obserwowali 11 chorych z niealkoholową marskością wątroby i 29 osób z rakiem

wątroby, u których stwierdzono epizody hipoglikemii. U wszystkich osób włączonych do badania wykonano doustny test tolerancji glukozy i dożylny test z glukagonem. Autorzy badania zaobserwowali u pacjentów z marskością stan hiperinsulinemii na czczo jako wynik upośledzonej degradacji insuliny w wątrobie. Stwierdzony przez Puna i wsp. [24] wzrost stężenia insuliny w odpowiedzi na bodziec glukozowy, przy prawidłowych wartościach C-peptydu, wskazuje na istotny udział nieprawidłowego metabolizmu insuliny w powstawaniu hiperinsulinemii w tej grupie chorych. U pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby, u których obserwowano epizody hipoglikemii, nie stwierdzono zmian stężenia insuliny i C-peptydu po podaniu glukozy i glukagonu. Pun i wsp. [24] sugerują, że najważniejszą rolę w powstawaniu hipoglikemii u osób z pierwotnym rakiem wątroby odgrywa czynnik IGF-II [24].

W badaniu Nouela i wsp. [25] stwierdzono, że bezobjawowe epizody hipoglikemii często występują u chorych z marskością wątroby będących w sepsie. Nieświadomione hipoglikemie rozpoznano aż u 50% takich osób. Autorzy wnioskują, że u wszystkich chorych z marskością wątroby i infekcją należy regularnie kontrolować glikemię.

Wyniki badań autorów niniejszej pracy, wykazujące większe narażenie na hipoglikemię chorych na cukrzycę w przebiegu marskości wątroby w porównaniu z chorymi na cukrzycę typu 2, wskazują na konieczność ścisłej kontroli glikemii w tej grupie pacjentów. W związku z tym niezbędne jest prowadzenie intensywnej edukacji diabetologicznej oraz wyposażenie w indywidualne mierniki glikemii wszystkich chorych z marskością wątroby powikłaną cukrzycą. Umożliwiłoby to systematyczne monitorowanie glikemii i pozwoliłoby zminimalizować liczbę incydentów hipoglikemii, a dzięki temu — zwiększyłoby bezpieczeństwo terapii.

Wnioski

1. Chorzy na cukrzycę w przebiegu marskości wątroby są narażeni na częstsze występowanie klinicznie jawnych hipoglikemii niż chorzy na cukrzycę typu 2.
2. System ciągłego monitorowania glikemii jest szczególnie przydatny w diagnostyce niedocukrzeń u chorych na cukrzycę w przebiegu marskości wątroby.

PIŚMIENICTWO

1. Nolte W., Hartmann H., Ramadori G.: Glucose metabolism and liver cirrhosis. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1995; 103: 63–74.
2. Petrides A.S., Vogt C., Schulze-Berge D.: Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 616–627.
3. Brodanova M.: Diabetes mellitus and the liver. *Vnitr. Lek.* 2001; 47: 238–244.
4. Saini J.S., Pruthi H.S., Naqvi S., Karnani I., Shetty K.L.: Glucoregulatory hormones in hepatic cirrhosis. *J. Assoc. Physicians.* 1992; 40: 448–451.
5. Niebiesz A.: Marskość wątroby a cukrzyca. *Przewodnik lekarza* 2005; 3: 82–85.
6. Tsukamoto K., Teramoto T.: Carbohydrate and lipid metabolism in liver cirrhosis. *Nippon Rinsho.* 1994; 52: 150–158.
7. Gąsiorowska A., Daniel P., Małecka-Panas E., Mokrowiecka A.: Choroby wątroby. W: Małecka-Panas E. (red.). *Zarys gastroenterologii.* Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego, Łódź 2004; 132–156.
8. Muller M.J., Willmann O., Rieger A.: Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2033–2041.
9. Muller M.J., Pirlich M., Balks H.J., Selberg O.: Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences. *Eur. J. Clin. Biochem.* 1994; 32: 749–758.
10. Gentile S., Loguercio C., Marmo R., Carbone L., Del Vecchio Blanco C.: Incidence of altered glucose tolerance in liver cirrhosis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1993; 22: 37–44.
11. Petrides A.S.: Hepatogenic diabetes: pathophysiology, therapeutic options and prognosis. *Z. Gastroenterol.* 1999; 1: 15–21.
12. Shah P., Mares D., Fineberg E. i wsp.: Insulin autoimmune syndrome as a cause of spontaneous hypoglycemia in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1673–1676.
13. Mastrototaro J.: The Mini Med Continuous Monitoring System. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1999; (supl. 3): 751–758.
14. Bode B.W.: Clinical utility of the Continuous Monitoring System. W: Skyler J.S., Klonoff D.C., Grodsky G.M. (red.). *Diabetes Technology and Therapeutics.* Mary Ann Liebert Inc., Larchmont 2000; 35–41.
15. Chase P., Kim L.M., Owen S.L.: Continuous subcutaneous monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: 222–226.
16. Kaufman F., Austin J., Neinstein A., Jeng L., Halvorson M.: Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *Journal of Pediatrics* 2002; 141: 625–630.
17. Możdżan M., Ruxer J.: System ciągłego monitorowania glikemii — nowe narzędzie kontroli metabolicznej chorych na cukrzycę. *Problemy Medycyny Rodzinnej* 2005; 7: 38–42.
18. Tatoń J.: *Diabetologia kliniczna.* PZWL, Warszawa 1988; 279–298.
19. Hartl O., Clodi P.H.: Hepatic hypoglycaemia. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1978; 90: 85–87.
20. Hirvonen M., Rasanen M.A.: A case of hepatogenous hypoglycemia. *Ann. Med. Intern. Fenn.* 1952; 41: 87–90.
21. Ischii H., Ito D.: Pathogenesis of glucose intolerance in alcoholics. *Nippon Rinsho.* 1996; 54: 2733–2738.
22. Yonei Y., Tanaka M., Ozawa Y. i wsp.: Primary hepatocellular carcinoma with severe hypoglycemia: involvement of insulin-like growth factors. *Liver* 1992; 12: 90–93.
23. Asakawa K., Hizuka N., Takano K. i wsp.: Radioimmunoassay for insulin-like growth factor II (IGF-II). *Endocrinol. Jpn.* 1990; 37: 607–614.
24. Pun K.K., Ho P.W., Yeung R.T.: C-peptide in non-alcoholic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J. Endocrinol. Invest.* 1988; 11: 337–343.
25. Nouel O., Bernuau J., Rueff B., Benhamou J.P.: Hypoglycemia. A common complication of septicemia in cirrhosis. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 1477–1488.