

Cukrzyca i przewlekła choroba wątroby: etiologia i pułapki związane z monitorowaniem

Mihaela C. Blendea, MD, PhD, Michael J. Thompson, MD, Samir Malkani, MD

W skrócie

U chorych na przewlekłą chorobę wątroby częściej występują nietolerancja glukozy i cukrzyca, co wynika z insulinooporności i dysfunkcji komórek β . Wartości hemoglobiny A_{1c} u tych chorych są często fałszywie małe, co ogranicza przydatność pomiaru tego parametru jako testu diagnostycznego i narzędzia monitorującego.

Wątroba jest jednym z najważniejszych celów działania insuliny oraz hormonów o przeciwnym do niej działaniu, takich jak glukagon. Przewlekła choroba wątroby (chronic liver disease, CLD) często wiąże się z występowaniem nietolerancji glukozy i cukrzycą. Jest też dość rozpowszechniona w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych i dotyczy 2% dorosłych Amerykanów (5,3 miliona) zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B lub C¹ oraz 31% lub większej liczby osób z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD).²

Populacja Amerykanów z CLD nadal się zwiększa, co wynika z epidemii otyłości i cukrzycy. W niektórych podgrupach, takich jak wśród osób z chorobliwą otyłością, częstość występowania NAFLD wynosi nawet 88%.³ Współwystępowanie NAFLD oraz cukrzycy zwiększa ogólną śmiertelność.⁴

Marskość wątroby z powodu nadużywania alkoholu jest inną ważną przyczyną CLD.^{5,6} Choroby genetyczne, takie jak hemochromatoza (hemochromatosis, HC), mukowiscydoza i stwardniające zapalenie dróg żółciowych są rzadziej spotykanymi przyczynami CLD. Częstość występowania tych chorób ustalono na podstawie badań populacyjnych, a w przypadku HC homozygoty obserwuje się u 0,6-1% osób rasy białej.⁷ U chorych na HC iloraz szans wystąpienia cukrzycy wynosi 5,4 w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej.⁸

Ocena kontroli glukozy przy użyciu oznaczeń hemoglobiny A_{1c} lub fruktozamiiny u chorych na CLD ma istotne ograniczenia. Należy wyraźnie zdawać sobie z nich sprawę, aby uniknąć błędnej interpretacji wyników. U chorych, u których jest duże prawdopodobieństwo występowania fałszywie małych wartości, należy unikać wykonywania tych badań.

Związek między CLD i cukrzycą

Występowanie CLD wiąże się z istotnym upośledzeniem homeostazy glukozy. Nietolerancja glukozy obserwowana jest u 80% chorych na CLD, a jawną cukrzycę można stwierdzić u 30-60%.^{9,10} W zależności od etiologii CLD ma istotny wpływ na wątrobowy metabolizm glukozy.

Jedną z przyczyn CLD jest przewlekłe zapalenie wątroby typu C, któremu towarzyszy insulinooporność prowadząca do upośledzonej tolerancji glukozy. Za obserwowaną sytuację odpowiada wiele mechanizmów, łącznie z nagromadzeniem tłuszczu w hepatocytach, zwiększeniem insulinooporności wtórnie do wzrostu stężenia czynnika martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α , TNF α) oraz bezpośrednim czy autoimmunologicznym zniszczeniem komórek β wysp trzustkowych przez wirusa.¹¹

W badaniu prowadzonym wśród 229 Japończyków z wirusowym zapaleniem wątroby (WZW) typu C (u 27,6% występowała marskość wątroby, a 8,9% przewlekłe aktywne zapalenie wątroby) u 17,5% występowała cukrzyca w porównaniu z 5,3% osób z grupy kontrolnej. Przeciętna wartość BMI tych osób wyniosła 22,7 kg/m², a tylko u 10% cukrzyca występowała w wywiadzie rodzinnym w porównaniu z 40% chorych na cukrzycę z grupy kontrolnej.¹²

Wydaje się, że różne genotypy wirusa zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus, HCV) w odmienny sposób wpływają na metabolizm glukozy. Badania *in vitro* pokazują, iż genotypy 1 i 3 HCV wpływają

na szlak sygnałowy insuliny.¹³ W warunkach klinicznych u nieotyłych, niechorujących na cukrzycę dorosłych zakażonych genotypem 1 lub 2 HCV insulinooporność istotnie korelowała z wiramią i była niezależna od powierzchni tłuszczowej tkanki trzewnej pacjentów, co mierzono w badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej.¹⁴

U pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie interferonem i rybawiryną, stwierdzono istotne zmniejszenie insulinooporności w porównaniu ze wskaźnikiem wyjściowym. Także zgłaszana zapadalność na jawną cukrzycę była mniejsza u wyleczonych niż chorych nieodpowiadających na leczenie przeciwwirusowe.^{15,16} W innych badaniach nie wykazano jednak podobnego korzystnego działania długotrwałego usunięcia patogenu z organizmu.¹⁷

Cukrzyca towarzyszy słabej odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe, a w ostatnio przeprowadzonym badaniu¹⁸ tylko u 23% chorych na zapalenie wątroby typu C i cukrzycę uzyskano trwałą odpowiedź na leczenie skojarzone, złożone z pegylowanego interferonu i rybawiryny, w porównaniu z 46% chorych na zapalenie wątroby typu C, ale bez cukrzycy. Chorzy ze współistniejącą cukrzycą również zgłaszali więcej objawów niepożądanych leczenia. W przeciwieństwie do sytuacji powyżej nie stwierdzono żadnego wyraźnego związku insulinooporności ani cukrzycy z zakażeniem obserwowanym u chorych na WZW typu B.^{19,20}

Istnieje silny związek między występowaniem NAFLD a cukrzycą typu 2, a częstość występowania obydwu zaburzeń rośnie, co wynika ze wzrostu liczby przypadków otyłości.² Zarówno otyłość trzewna, jak i tłuszcz wątrobowy korelują z insulinoopornością, co stanowi ważny prekursor rozwoju cukrzycy typu 2. NAFLD może być prekursorem marskości wątroby i w dalszej kolejności wpływać na metabolizm glukozy.

W dużym badaniu >800 000 pacjentów objętych systemem opieki zdrowotnej

Veterans Affairs stwierdzono dwukrotnie częstsze występowanie NAFLD i raka wątrobowokomórkowego u mężczyzn chorych na cukrzycę w porównaniu z grupą kontrolną osób bez cukrzycy.²¹ Przypuszczalna sekwencja zdarzeń prowadząca do rozwoju NAFLD i marskości wątroby u tych osób obejmuje wzrost w krążeniu wolnych kwasów tłuszczowych wynikający z insulinoporności, wysycenie hepatocytów cholesterolem VLDL i w dalszej kolejności zwiększenie mitochondrialnego stresu oksydacyjnego powodującego stan zapalny, martwicę hepatocytów i zwiększenie wytwarzania kolagenu w wątrobie.¹⁰

Parametry monitorowania kontroli glikemii

Dostępnych jest kilka wskaźników świadczących o długotrwałej kontroli glikozy. Do wspomnianych wskaźników zaliczamy białka glikowane (hemoglobina, albumina i białko całkowite), które są odzwierciedleniem stężenia glukozy oraz tempa metabolizmu ich substratu (tabela). Jedynym dobrze wystandaryzowanym i szeroko stosowanym testem jest oznaczenie hemoglobiny A_{1c}.

Oznaczenie hemoglobiny A_{1c}

Wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) mierzona z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej stanowi złoty standard dla monitorowania kontroli stężenia glukozy w cukrzycy, służy też do rozpoznawania cukrzycy, kiedy wynosi $\geq 6,5\%$.²² Wartość HbA_{1c} stanowi odsetek hemoglobiny, która uległa nieodwracalnej glikozylacji nieenzymatycznej w miejscu jednej lub dwóch N-końcowych reszt waliny łańcucha β . Nazywamy to zasadą Schiffa.

Produkt opisywanego szybkiego, niestabilnego procesu może powoli przekształcać się do nieodwracalnej ketoaminy w wyniku przekształcenia Amadoriego.²³ Wspomniana stabilna postać ketoaminy utrzymuje się przez całe życie czerwonych krwinek (RBC) (~120 dni), a jej wartość dobrze koreluje ze średnimi stężeniami glukozy w osoczu w tym okresie. Ten parametr został zatwierdzony przez Diabetes Control and Complications Trial²⁴ i ponownie poddany ocenie w międzynarodowym badaniu A1C-Derived Average Glucose (ADAG).²⁵

Hemoglobina A_{1c} koreluje również z ryzykiem rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy.^{26,27} Stopień glikacji zależy od wielkości hiperglikemii, ale również czasu przeżycia RBC. Nieprawidłowe postacie hemoglobiny, które często są nieme kliniczne, mogą powodować występowanie fałszywie wysokich lub niskich pomia-

rów HbA_{1c} w zależności od wykorzystanej metody badawczej.^{28,29}

W aktualnych standardach opieki nad chorymi na cukrzycę²² American Diabetes Association (ADA) za prawidłową wartość HbA_{1c} uznaje się $\leq 5,6\%$, za zagrożenie cukrzycą między 5,7 a 6,4%, a rozpoznanie choroby ustala się przy wartości $\geq 6,5\%$. ADA zaleca również rutynową ocenę wartości HbA_{1c} u wszystkich chorych na cukrzycę podczas początkowej oceny, a później w ramach stałej opieki. Docelowa wartość HbA_{1c} chroniąca przed powikłaniami mikronaczyniowymi wynosi $< 7\%$.²²

Warto zauważyć, że badanie ADAG, jak również podobne wcześniejsze próby kliniczne, wykluczały z udziału chorych z potencjalnie zaburzoną związką między wartością HbA_{1c} a przeciętnymi wartościami glikemii. W badaniu ADAG obecność niedokrwistości (hematokryt $< 39\%$ u mężczyzn i $< 36\%$ u kobiet), retikulocytozy, utraty krwi lub transfuzji w wywiadzie, przewlekłej choroby nerek lub wątroby i stosowania dużych dawek witaminy C lub erytropoetyny stanowiły kryteria wykluczające z badania.²⁵

Fruktozamina i albumina glikowana

Fruktozamina jest terminem określającym białka poddane glikacji, które tworzą stabilne ketoaminy i powstają w wyniku podobnej jak w przypadku hemoglobiny nieenzymatycznej reakcji z glukozą.³⁰ Pomiar fruktozaminy metodą spektrofotometryczną może być mniej kosztowny niż oznaczenie HbA_{1c}, ale na wynik testu mogą wpływać stany hipertriglicerydemii, hiperbilirubinemii, hemoliza oraz małe stężenia białka i albumin w surowicy.³¹ Niektórzy autorzy zalecają korektę wyników pomiaru fruktozaminy dla stężeń albuminy czy białka w surowicy, ale nie istnieje konsensus ustalający wielkość wspomnianej korekty.^{32,34} Prawidłowy zakres wartości fruktozaminy zależy od metody i laboratorium wykonującego badanie (w metodzie spektrofotometrycznej wynosi około 160-280 $\mu\text{mol/l}$).³⁵

U chorych ze stabilną kontrolą glikemii wydaje się istnieć liniowy związek między fruktozaminą a HbA_{1c}.³⁶ Obecnie oznaczanie fruktozaminy zalecane jest u chorych z hemoglobinopatiami oraz wymagających monitorowania z powodu niedawnych zmian w kontroli glikemii, takich jak kobiety w ciąży chore na cukrzycę. Współzależność wartości fruktozaminy ze średnim stężeniem glukozy nie została potwierdzona w takim samym stopniu, jak w przypadku oznaczenia HbA_{1c}.²²

Albumina glikowana (glycated albumin, GA) została uznana za dokładniejszy parametr w porównaniu z fruktozaminą w niektórych podgrupach chorych, np. hemodializowanych.^{37,38} Stężenie tego białka można wyrażać w wartościach bezwzględnych (g/dl) lub jako odsetek albuminy całkowitej.³⁸ Ponieważ $> 50\%$ mierzono stężenia fruktozaminy stanowi GA, znaczenie i ograniczenia wspomnianej metody są podobne. Okres półtrwania albuminy wynosi 14-20 dni – znacznie krótszy niż RBC. Dlatego też wspomniane testy wskazują średnie stężenia glukozy w przedziale 2-3 tygodni.

Ocena wartości HbA_{1c} u chorych na CLD

Wśród powikłań obserwowanych u chorych na CLD często spotyka się niedokrwistość, nadciśnienie wrotne, hipersplenizm oraz krwawienie z żyłaków przełyku. Wspomniane czynniki mogą przyczynić się do wydłużenia lub skrócenia przeżycia RBC³⁹ i prowadzić do zmiany wartości HbA_{1c}. Takie czynniki, jak niedokrwistość niedoborowa, mogą prowadzić do wydłużenia przeżycia RBC i fałszywego wzrostu wartości HbA_{1c}, natomiast krwawienie i hemoliza mogą skrócić czas przeżycia RBC i fałszywie obniżyć wartości HbA_{1c}. Na podstawie własnego doświadczenia klinicznego możemy stwierdzić, że chorzy na marskość wątroby często mają znacznie niższe wartości HbA_{1c}, niż mogłyby świadczyć pomiary glukozy wykonywane z krwi pobranej z palca.

Bardzo mało badań poświęconych jest systematycznej ocenie dokładności pomiarów HbA_{1c} u chorych na CLD. W badaniu dotyczącym 20 000 pomiarów HbA_{1c} pacjenci z bardzo niskimi jej wartościami (poniżej prawidłowych) zostali poddani dalszym analizom. Wśród 9 osób z nieprawidłowo niskimi wartościami 6 chorowało na marskość wątroby, u 2 występowała choroba rozrostowa krwi przebiegająca z niedokrwistością, a u 1 osoby wykryto hemoglobinę F.²⁸ W małym opisie przypadków (15 chorych ze skompensowaną marskością wątroby i 20 z przewlekłym zapaleniem wątroby) u 40% chorych na marskość wątroby i cukrzycę uzyskano wartości HbA_{1c} poniżej referencyjnych dla chorych bez cukrzycy, natomiast stężenie fruktozaminy było zwiększone u jednej trzeciej osób i prawidłowe u innych.⁴⁰

U chorych na CLD często spotykana jest niedokrwistość. Okazjonalnie autoimmunologiczne zapalenie wątroby może wiązać się z występowaniem niedokrwistości hemolitycznej,^{41,42} ale częściej przyczyną skrócenia przeżycia RBC jest hipersplenizm. Niedobór żelaza, witaminy B₁₂

Tabela. Metody monitorowania kontroli cukrzycy u chorych na CLD: znaczenie kliniczne i ograniczenia

Test	Ogólne znaczenie	Ograniczenia u chorych na CLD
HbA _{1c} ostatnich 3 miesięcy	Oszacowanie przeciętnego stężenia glukozy	Istnieje prawdopodobieństwo występowania fałszywie w trakcie niskich wartości. Unikać pomiarów w trakcie lub po leczeniu przeciwwirusowym zapalenia wątroby typu C (hemoliza). U każdego chorego na CLD i cukrzycę należy rozważyć sprawdzenie wartości hemoglobiny/hematokrytu, wykonanie testów oceny czynności wątroby i liczby retikulocytów. Jeśli u chorego obserwuje się ciężką postać niedokrwistości lub wysoki wskaźnik metabolizmu krwinek czerwonych, wartość HbA _{1c} może być nieadekwatna. W tej sytuacji należy rozważyć wykorzystanie alternatywnych parametrów do monitorowania stanu chorego.
Fruktozamina (FA)	Oszacowanie przeciętnego stężenia glukozy z ostatnich 2 tygodni	Prawdopodobnie nieodpowiednie badanie do stosowania u chorych z dysproteinemią, bardzo małymi stężeniami albumin w surowicy czy proteinurią.
Albumina glikowana (GA)	Niestosowany w praktyce ogólnej; podobne znaczenie do FA	Podobnie do FA
Parametry złożone (np. CLD-HbA _{1c})	Próba połączenia, a następnie skompensowania wad i korzyści różnych markerów	Badanie niezatwierdzone do stosowania w praktyce klinicznej; nieprzebadane u chorych z proteinurią.
Częsta samokontrola stężenia glukozy	Ma znaczenie, jeśli stężenie glukozy jest sprawdzane kilka razy na dobę o różnych porach; wyniki można ściągnąć z pamięci glukometru, co pozwala na uzyskanie średnich stężeń glukozy we krwi	Zaleca się chorym sprawdzanie stężenia glukozy przed i 2 h po posiłkach w różnych porach dnia. Wydaje się, iż jest to najlepszy parametr do monitorowania u chorych na CLD. Łatwy do wdrożenia u dobrze zmotywowanych chorych. Nie zależy od leczenia.
Ciągle monitorowanie stężenia glukozy	Obecnie zalecane u chorych leczonych insuliną, co dotyczy zwłaszcza osób z nawracającymi epizodami hipoglikemii	Nie jest stosowane rutynowo; nie zawsze jest finansowane z ubezpieczenia zdrowotnego. W przypadku chorych nieleczonych insuliną uważane jest za metodę pozbawioną wskazań do stosowania.

oraz kwasu foliowego (obserwowany u alkoholików lub osób niedożywionych) i choroby przewlekłe stanowią inne powszechnie występujące przyczyny niedokrwistości.

Teoretycznie RBC przeżywają dłużej u osób z niedokrwistością niedoborową, co mogłoby prowadzić do wzrostu wartości HbA_{1c}. W badaniach prowadzonych u chorych z niedoborem żelaza bez cukrzycy wykazano istotne obniżenie wyjściowej wartości HbA_{1c} o 1,2-1,3% po wyrównaniu niedoboru.^{43,44} W ostatnio opublikowanym badaniu, opartym na danych pochodzących z National Health and Nutrition Examination Survey,⁴⁵ niedobór żelaza wiązał się z przesunięciem wartości HbA_{1c} z <5,5 do ≥5,5% u >6600 dorosłych kobiet bez cukrzycy.

W późnym okresie ciąży u kobiet bez cukrzycy ze zmniejszeniem stężenia ferrytyny, transferazy i średniej masy hemoglobiny w krwince występowała tendencja do wzrostu wartości HbA_{1c} bez związku ze stężeniem glukozy czy GA.⁴⁶ Podobne dane przedstawiono ostatnio w przypadku ciężarnych chorych na cukrzycę.⁴⁷

Informacje dotyczące dzieci chorych na cukrzycę typu 1 również pokazują spadek wartości HbA_{1c} po wyrównaniu stęże-

nia żelaza, niezależnie od kontroli glukozy we krwi.⁴⁴ W niektórych badaniach u dzieci bez cukrzycy nie udało się ponownie wykazać różnicy między osobami z niedoborem i prawidłowym stężeniem żelaza.⁴⁸

Znaczenie kliniczne przedstawionych danych nadal pozostaje w sferze badań. Najprawdopodobniej istnieją surowsze mechanizmy fizjologiczne ograniczające przeżycie starszych RBC, dlatego też wzrost wartości HbA_{1c} wynikający z niedoboru żelaza lub witamin powinien być minimalny. Wyniki niektórych badań sugerują, że obniżenie wartości HbA_{1c} jest ograniczone do „aktywnej fazy” uzupełniania niedoboru żelaza lub witamin, kiedy wzrasta tempo metabolizmu RBC.⁴⁹

Pomiar fruktozaminy lub albuminy glikowanej u chorych na CLD

Fruktozamina i albumina glikowana są parametrami kontroli cukrzycy gorzej wystandaryzowanymi i rzadziej wykorzystywanymi. Dodatkowo u chorych na CLD mogą również być nieprawidłowe. Wiadomo, że okres półtrwania albuminy jest istotnie dłuższy u pacjentów z chorobą wątroby w porównaniu z wartościami

prawidłowymi na poziomie 10,5 dnia i wynosi do 11,3 dnia w przewlekłym zapaleniu wątroby i do 15,9 dnia w marskości wątroby,⁵⁰ co wynika przede wszystkim ze zmniejszenia ich degradacji indukowanej samą hypoalbuminemią.⁵¹

Stężenia albuminy mogą korelować z uszkodzeniem wątroby, ale nie z aktywnością choroby stwierdzaną w obrazie histopatologicznym pobranego materiału.⁵⁰ Inne czynniki, takie jak gastroenteropatia wysiękowa związana z nadciśnieniem wrotnym⁵² lub nefropatia mogą przyczyniać się do hypoalbuminemii i wpływać na tempo metabolizmu tego białka. Wydaje się, że zwiększenie glikacji zależy od stężeń albuminy w osoczu,³² dlatego przeciwnie trendy mogą zmieniać wartość fruktozaminy/albuminy glikowanej w różnych kierunkach, co utrudnia interpretację wyników.

Mając na uwadze korzyść płynącą z zaburzenia metabolizmu albuminy i hemoglobiny w przeciwnych kierunkach, wynikającą z choroby wątroby, niedawno zaproponowano nowy parametr.⁵³ CLD-HbA_{1c} jest konwencjonalnym parametrem definiowanym jako [HbA_{1c} + GA/3]/2, gdzie GA jest wyrażana jako odsetek albuminy glikowanej w odniesieniu do

albuminy całkowitej. Autorzy przebadali 82 chorych na CLD (łącznie z 24 chorymi na cukrzycę) i odkryli, iż CLD-HbA_{1c} było dobrze skorelowane z wartością HbA_{1c} obliczoną na podstawie stężeń glukozy uzyskanych w czasie monitorowania obejmującego 7 pomiarów w ciągu doby. Wartość CLD-HbA_{1c} była niezależna od czynności wątroby oszacowanej na podstawie wartości cholinioesterazy, liczby płytek krwi lub stężeń albuminy. Z badania wykluczono osoby z chorobą nerek. Do zatwierdzenia wykorzystania nowych parametrów, takich jak CLD-HbA_{1c} potrzebne są dane obejmujące większą populację chorych.

Wpływ leków a monitorowanie

W przypadku chorych na CLD należy zwrócić szczególną uwagę na niektóre leki mogące istotnie zakłócać czas przeżycia RBC. Hemoliza jest znany skutkiem niepożądanym leczenia rybawiryną stosowaną u chorych na zapalenie wątroby typu C. Ciężka postać niedokrwistości rozwija się u około 10% leczonych i prawdopodobnie jest związana z dużym nagromadzeniem rybawiryny w RBC z zahamowaniem wewnątrzkomórkowego metabolizmu energetycznego i oksydacyjnym uszkodzeniem błony komórkowej. Opisująca sytuacja prowadzi do przyspieszonej pozanaczyniowej hemolizy w układzie siateczkowo-śródbłonkowym.⁵⁴ Rybawiryna może skracać przeżycie RBC ze 120 do 40 dni.⁵⁵

W badaniu obejmującym 20 chorych na przewlekłe zapalenie wątroby bez informacji na temat nietolerancji glukozy czy cukrzycy w wywiadzie u 20% wartości HbA_{1c} wynosiły <4,5%. Obserwowane u nich wartości fruktozaminy były prawidłowe. W podgrupie chorych leczonych rybawiryną połowa wyników oznaczenia HbA_{1c} była poniżej wartości referencyjnej dla osób bez cukrzycy.⁴⁰ W opisie przypadku³⁶ przedstawiono chorego na CLD leczonego rybawiryną, u którego wystąpił istotny spadek wartości HbA_{1c} z 11 do 4,9%, a następnie do 4,4%. Opisujący spadek wartości HbA_{1c} był związany raczej z działaniami niepożądanymi rybawiryny niż poprawą kontroli glikemii.

Pozostałe opcje dotyczące monitorowania stężenia glukozy u chorych na CLD

Samokontrola stężenia glukozy

Częste pomiary stężenia glukozy we krwi pobranej z palca, wykonywane o różnych porach dnia, pozwalają na właściwe określenie rzeczywistej kontroli glikemii u wszystkich chorych na cukrzycę. Wspom-

niania strategia monitorowania może być szczególnie interesująca u chorych na CLD, mając na uwadze wady standardowych parametrów, które opisano powyżej. Przesyłanie odczytów stężenia glukozy z pamięci glukometru jest szczególnie przydatne, ponieważ programy komputerowe mogą podawać średnie wartości glikemii, które można porównać z wartościami HbA_{1c} (i obliczanym na tej podstawie średnim stężeniem glukozy). Tak więc różnica między monitorowanymi parametrami może być łatwo oceniona.

Stałe monitorowanie stężenia glukozy (continuous glucose monitoring, CGM) za pomocą czujników śródmiąższowych jest kolejną opcją, którą można rozważyć. Obecnie CGM uważane jest za przydatne uzupełniające narzędzie dla dorosłych chorych, którzy nie rozpoznają stanów hipoglikemii lub u których te stany występują często.²² Chorzy na CLD – zwłaszcza z marskością wątroby – mają niewielką rezerwę wątrobową glikogenu i dlatego znajdują się w grupie szczególnie dużego ryzyka występowania stanów hipoglikemicznych.⁵⁷ Ponadto insulina jest preferowaną formą leczenia chorych na marskość wątroby i cukrzycę, ponieważ większość leków doustnych charakteryzuje się pewnego stopnia hepatotoksycznością⁵⁸ lub upośledzonym metabolizmem w przypadku chorych na CLD. Zastosowanie CGM należy więc rozważyć u wybranych chorych, zwłaszcza z nawracającymi epizodami hipoglikemii leczonych insuliną.

Podsumowanie

Kontrola glikemii u chorych na CLD może stanowić wyzwanie. Podsumowanie różnych dostępnych metod pomiaru oraz ich mocne strony i ograniczenia przedstawiono w tabeli.

Pomiar wartości HbA_{1c} jest zawodny u chorych na marskość wątroby i u wielu chorych na przewlekłe zapalenie wątroby. Jakikolwiek wzrost metabolizmu hemoglobiny wtórny do krwawienia z przewodu pokarmowego, hemolizy w wyniku hipersplenizmu lub stosowanych leków może być przyczyną znacznego niedoszacowania stężenia glukozy, dając w ten sposób chorym i lekarzom fałszywe wrażenie dotyczące zagrożenia powikłaniami cukrzycy. W świetle aktualnych zaleceń ADA może to opóźnić rozpoznanie cukrzycy, jeśli w badaniach przesiewowych u tych chorych stosuje się wartość HbA_{1c}.

Ponieważ obecnie wartość HbA_{1c} jest stosowana zarówno jako test diagnostyczny, jak i parametr monitorowania kontroli

glikemii, łatwo przeoczyć fakt, że związek wartości tego parametru ze stężeniem glukozy we krwi był ustalany u chorych bez niedokrwistości, przewlekłej choroby nerek czy wątroby, niestosujących leków mogących wpływać na uzyskiwane wyniki badań. Mierząc wartość HbA_{1c} u chorych na CLD, lekarze powinni w pełni zdawać sobie sprawę ze wspomnianych ograniczeń. Jeśli wartość HbA_{1c} mierzona jest w tej grupie chorych, dla lepszej interpretacji wyników należy przejrzeć wartości i dynamikę zmian stężenia hemoglobiny, liczbę retikulocytów, stosowane leki oraz wyniki testów czynności wątroby. Parametrami drugorzędowymi monitorowania kontroli glikemii mogą być fruktozamina czy albumina glikowana, ale one również mają swoje ograniczenia, które należy znać.

Przeglądanie aktualnych odczytów z glukometru, przy założeniu, że pacjenci często i o różnych porach dnia sprawdzają stężenie glukozy, lepiej odzwierciedla stopień kontroli glikemii. Urządzenia do CGM mogą mierzyć wahania glikemii u chorych na CLD i należy rozważać ich stosowanie u osób leczonych insuliną, zwłaszcza jeśli występują u nich nawracające stany hipoglikemii.

Podczas monitorowania tej trudnej grupy chorych należy stosować zindywidualizowane podejście, dostosowane do różnych etapów choroby wątroby.

Clinical Diabetes, Vol. 28, No. 4, 2010, p. 139.
Diabetes and Chronic Liver Disease: Etiology and Pitfalls in Monitoring.

Piśmiennictwo

- 1 Institute of Medicine: Hepatitis and liver cancer: a national strategy for prevention and control of hepatitis B and C [consensus report]. Available online from www.iom.edu/Reports/2010/Hepatitis-and-Liver-Cancer-A-National-Strategy-for-Prevention-and-Control-of-Hepatitis-B-and-C.aspx. Accessed 3 May 2010
- 2 Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH: Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40:1387–1395, 2004
- 3 Angulo P: GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 25:883–889, 2007
- 4 Adams LA, Harnsen S, St Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T, Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 105:1567–1573, 2010
- 5 Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF: Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 64:830–842, 2007
- 6 National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism: Age-specific and age-adjusted death rates for cirrhosis with and without mention of alcohol, United States, 1970–2005. Available online from <http://www.niaaa.nih.gov/Resources/DatabaseResources/QuickFacts/Liver/cirmrt3b.htm>. Accessed 12 May 2010

- 7 Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP: Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 318:1355–1362, 1988
- 8 Crooks CJ, West J, Solaymani-Dodaran M, Card TR: The epidemiology of haemochromatosis: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 29:183–192, 2009
- 9 Petrides AS: Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev* 2:1–18, 1994
- 10 García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H: Hepatogenous diabetes: current views of an ancient problem. *Ann Hepatol* 8:13–20, 2009
- 11 Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Colaci M, Sansonno D, Fallahi P: Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 5:26–34, 2009
- 12 Kuriyama S, Miwa Y, Fukushima H, Nakamura H, Toda K, Shiraki M, Nagaki M, Yamamoto M, Tomita E, Moriwaiki H: Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease. *J Clin Biochem Nutr* 40:116–122, 2007
- 13 Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R: Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. *J Virol* 82:2606–2612, 2008
- 14 Yoneda M, Saito S, Ikeda T, Fujita K, Mawatari H, Kirikoshi H, Inamori M, Nozaki Y, Akiyama T, Takahashi H, Abe Y, Kubota K, Iwasaki T, Terauchi Y, Togo S, Nakajima A: Hepatitis C virus directly associates with insulin resistance independent of the visceral fat area in nonobese and nondiabetic patients. *J Viral Hepat* 14:600–607, 2007
- 15 Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, Corpas R, Cruz M, Grande L, Vázquez L, Muñoz-De-Rueda P, López-Serrano P, Gila A, Gutiérrez ML, Pérez C, Ruiz-Extremera A, Suárez E, Castillo J: Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 128:636–641, 2005
- 16 Simó R, Lecube A, Genescà J, Esteban JI, Hernández C: Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* 29:2462–2466, 2006
- 17 Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, Ciancio A, Abate ML, Olivero A, Pellicano R, Cassader M, Gambino R, Bo S, Ciccone G, Rizzetto M, Saracco G: Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *Am J Gastroenterol* 103:2481–2487, 2008
- 18 Elgouhari HM, Zein CO, Hanouneh I, Feldstein AE, Zein NN: Diabetes mellitus is associated with impaired response to antiviral therapy in chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci* 54:2699–2705, 2009
- 19 Kumar M, Choudhury A, Manglik N, Hissar S, Rastogi A, Sakhuja P, Sarin SK: Insulin resistance in chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 104:76–82, 2009
- 20 Wang CC, Hsu CS, Liu CJ, Kao JH, Chen DS: Association of chronic hepatitis B virus infection with insulin resistance and hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol* 23:779–782, 2008
- 21 El-Serag HB, Tran T, Everhart JE: Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 126:460–468, 2004
- 22 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2010. *Diabetes Care* 33 (Suppl. 1):S11–S61, 2010
- 23 Hodge JE: The Amadori rearrangement. *Adv Carbohydr Chem* 10:169–205, 1955
- 24 Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE: Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25:275–278, 2002
- 25 Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1C-Derived Average Glucose Study Group: Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 31:1473–1478, 2008
- 26 DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977–986, 1993
- 27 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405–412, 2000
- 28 Schnedl WJ, Lahousen T, Krause R, Wallner SJ, Pischwanger-Soelkner C, Lipp RW: Evaluation of conditions associated with glycated hemoglobin values below the reference range. *Clin Lab* 53:179–181, 2008
- 29 Molinaro RJ: Targeting HbA1c: standardization and clinical laboratory measurement. *MLO Med Lab Obs* 40:10–14, 16–19, 2008
- 30 Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR: Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein: an index of diabetic control. *Clin Chim Acta* 127:87–95, 1983
- 31 Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan DM, Peterson CM; American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S91–S93, 2004
- 32 Schleicher ED, Olgemöller B, Wiedenmann E, Gerbitz KD: Specific glycation of albumin depends on its half-life. *Clin Chem* 39:625–628, 1993
- 33 Hill RP, Hmdle EJ, Howey JEA, Lemon M, Lloyd DR: Recommendations for adopting standard conditions and analytical procedures in the measurement of serum fructosamine concentration. *Ann Clin Biochem* 27:413–424, 1990
- 34 MacDonald D, Pang CP, Cockram CS, Swaminathan R: Fructosamine measurements in serum and plasma. *Clin Chim Acta* 168:247–252, 1987
- 35 Chen HS, Wu TE, Lin HD, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin SH: Hemoglobin A1C and fructosamine for assessing glycemic control in diabetic patients with CKD Stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 55:867–874, 2010
- 36 Jerntorp P, Sundkvist G, Fex G, Jeppsson JO: Clinical utility of serum fructosamine in diabetes mellitus compared with hemoglobin A1C. *Clin Chim Acta* 175:135–142, 1987
- 37 Paroni R, Ceriotti F, Galanello R, Battista Leoni G, Panico A, Scurati E, Paleari R, Chemello L, Quaino V, Scaldaferrri L, Lapolla A, Mosca A: Performance characteristics and clinical utility of an enzymatic method for the measurement of glycated albumin in plasma. *Clin Biochem* 40:1398–1405, 2007
- 38 Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, Okamura M, Okada S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y; Osaka CKD Expert Research Group: Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 18:896–903, 2007
- 39 Morse EE: Mechanisms of hemolysis in liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 20:169–174, 1990
- 40 Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R, Lipp RW, Krause R, Little RR, Schnedl WJ: Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol* 10:2284–2286, 2004
- 41 Gurudu SR, Mittal SK, Shaber M, Gamboa E, Michael S, Sigal LH: Autoimmune hepatitis associated with autoimmune hemolytic anemia and anticardiolipin antibody syndrome. *Dig Dis Sci* 45:1878–1880, 2000
- 42 Kondo H, Kajii E, Oyamada T, Kasahara Y: Direct antiglobulin test negative autoimmune hemolytic anemia associated with autoimmune hepatitis. *Int J Hematol* 68:439–443, 1998
- 43 Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A: Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1C in nondiabetic patients. *Acta Haematol* 112:126–128, 2004
- 44 Tarım O, Küçükerdogan A, Günay U, Eralp O, Ercan I: Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1C in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 41:357–362, 1999
- 45 Kim C, McKeever BK, Herman WH, Beckles G: Association between iron deficiency and A1C levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care* 33:780–785, 2010
- 46 Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, Hamada S, Wasada K, Imai S, Murata Y, Kasayama S, Koga M: A1C but not serum glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care* 31:1945–1948, 2008
- 47 Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, Morimoto Y, Wasada K, Imai S, Waguri M, Toyoda R, Fujita T, Kasayama S, Koga M: A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* 33:509–511, 2010
- 48 Aslan D, Gursel T: The usefulness of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in discriminating between iron deficiency and thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol* 23:307–315, 2006
- 49 Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Andersen T, Olesen L: Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron- and vitamin B12 deficiency. *J Intern Med* 227:133–136, 1990
- 50 Takeuchi J, Takada A: Hypoproteinemia in liver diseases. *Japan J Med* 7:305–307, 1968
- 51 Weigand K: The regulation of serum albumin in physiological and pathological conditions. *Klin Wochenschr* 55:295–305, 1977
- 52 Takada K, Kobayashi J, Takeuchi J: Gastroenteric clearance of albumin in liver cirrhosis: relative protein-losing gastroenteropathy. *Digestion* 3:154–164, 1970
- 53 Koga M, Kasayama S, Kanehara H, Bando Y: CLD (chronic liver diseases): HbA1c as a suitable indicator for estimation of mean plasma glucose in patients with chronic liver diseases. *Diabetes Res Clin Pract* 81:258–262, 2008
- 54 Russmann S, Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G: Ribavirin-induced anemia: mechanisms, risk factors and related targets for future research. *Curr Med Chem* 13:3351–3357, 2006
- 55 Krishnan SM, Dixit NM: Estimation of red blood cell lifespan from alveolar carbon monoxide measurements. *Transl Res* 154:15–17, 2009
- 56 Robertson M: Artificially low HbA1c associated with treatment with ribavirin. *BMJ* 336:505, 2008
- 57 Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH: Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 30:734–743, 2007
- 58 McNeely M: Case study: diabetes in a patient with cirrhosis. *Clinical Diabetes* 22:42–43, 2004

*Mibaela C. Blendea, MD, PhD
i Samir Malkani, MD są adiunktami
w University of Massachusetts Medical
Center Department of Medicine,
Division of Endocrinology and Diabetes
w Worcester, Mass.
Michael J. Thompson, MD jest adiunktem
w George Washington University
Department of Medicine, Division of
Endocrinology and Metabolism
w Waszyngtonie, D.C.*