

REGLAREA GLICEMIEI ÎN CONDIȚII PATOLOGICE
Anna Șciuchin, Ala Ambros, Lisii Leonid, Silvia Stratulat
Catedra de Biochimie și Biochimie Clinica USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Glycemia regulation in pathologic states

Glycemia depends on several factors, especially carbohydrate intake, changes of use, in case of alcohol – a strong effect on neoglucogenesis. The accomplished study was to reveal carbohydrate metabolism disorders in 68 non-diabetic patients with chronic alcoholism and alcoholic liver disease. The results indicate that in patients with alcoholic liver disease and alcoholism chronic disorders of carbohydrate metabolism are present in 90%, which hypoglycemia in 50% of cases. It is necessary to assess carbohydrate metabolism by the oral glucose-tolerance test extended to 6:00, all patients with alcoholic liver disease.

Rezumat

Glicemia depinde de o serie de factori, în special de aportul exogen de glucide, de variațiile de utilizare, iar în cazul alcoolului de efectul puternic asupra neoglucogenezei. Studiul efectuat a avut ca obiectiv evidențierea tulburărilor metabolismului glucidic la 68 pacienți nediabetici cu etilism cronic și boală hepatică alcoolică. Rezultatele evidențiază că la pacienții cu boală hepatică alcoolică și etilism cronic sunt prezente tulburări de metabolism glucidic în proporție de 90%, din care hipoglicemie în 50% din cazuri. Este necesară evaluarea metabolismului glucidic prin test de toleranță orală la glucoză prelungit la 6 ore, la toți pacienții alcoolici cu boala hepatică.

Actualitatea temei

Alcoolismul reprezintă una din cele mai frecvente cauze de hipoglicemie. Aceasta datorită frecvenței mari a consumului de alcool și a posibilității de apariție a hipoglicemiei nu numai la consumatorii cronici de alcool, dar și la cei ocazionali. Efectul hiperglicemiant ar apărea când există suficient glicogen în ficat și este proporțional cu cantitatea de alcool ingerată. Efectul hiperglicemiant inițial, atribuit unei acțiuni hormonale indirecte, este urmat de o scădere constantă a glicemiei, consecutivă perturbării sistemului redox hepatic. Hipoglicemia indusă de alcool nu este rară, existând și come mortale, mai ales la cei subnutriți.

Scopul lucrării

Evidențierea tulburărilor de metabolism glucidic în boala hepatică alcoolică și formularea unor concluzii practice pentru un management mai eficient al acestei categorii de bolnavi, care se adresează medicilor de diferite specialități (medicină internă, gastroenterologie, diabetologie, medicină de urgență, medicină de familie).

Material și metode

Am efectuat un studiu clinic prospectiv asupra modificărilor glicemiei la pacienții cu boală hepatică alcoolică și etilism cronic. Au fost incluși în studiu pacienți internați cu diagnosticul de boală hepatică alcoolică și etilism cronic. Au fost excluși din studiu pacienții care nu au cooperat pentru efectuarea testului de toleranță orală la glucoză, cei care au prezentat de la început hipoglicemie de altă cauză decât cea toxică (endocrinologică, funcțională etc.).

Evaluarea biochimică a constat în:

- Determinarea glicemiei la sosire, repetată până la normalizarea sa.
- Testul de toleranță la glucoză orală (TTGO) prelungit la 6 ore, efectuat conform cu recomandările în vigoare, în primele 24 ore de la internare. S-au realizat curbe ale TTGO clasificate în 7 tipuri, ținând cont de valorile înregistrate (**Tabelul 1**).
- Probe hepatice recoltate la internare și eventual în dinamică.

Rezultate

Lotul a fost constituit din 68 pacienți cu etilism cronic și boală hepatică alcoolică. În ceea ce privește forma clinică a bolii hepatice alcoolice: 16 cazuri aveau steatoză hepatică alcoolică, 19 cazuri erau cu hepatită cronică și 33 pacienți cu ciroze hepatice compensate. Markerii etilismului cronic (GGT crescută, macrocitoză), au fost prezenți la toți pacienții. Anamnezic au recunoscut.

Tabelul 1: Clasificarea curbelor TTGO în funcție de criteriile de răspuns

tipul 1	curbă normală	glicemia à jeun este sub 110 mg%, la o oră glicemia maximală nu depășește 160 mg%, iar la 2 ore este sub 140 mg%;
tipul 2	curbă normală	cu hipoglicemie tardivă (curbă disociată) glicemia à jeun este sub 110 mg% (sânge total), la o oră depășește 180mg%, dar la 2, 3, 4 sau 5 ore de la încărcare coboară sub 50 mg%;
tipul 3	curbă plată curba prediabetică	clasică glicemia maximă, obținută în timpul încărcării nu depășește 120 mg%;
tipul 4	curbă plată	cu hipoglicemie tardivă creștere ≤ 20 mg, urmată de o scădere = 20 mg sub nivelul glicemiei à jeun; valorile hipoglicemice se înregistrează la 4 - 5 ore de la încărcare
tipul 5	curbă de tip diabetic	glicemia à jeun depășește 126 mg% (sânge total), la 2 ore glicemia depășește 180 mg%;
tipul 6	curbă de tip diabetic	scăderea toleranței la glucoză (STG) glicemia à jeun este sub 110 mg% (sânge total), dar la 2 ore se situează între 120-180 mg%;
tipul 7	curbă neinterpretabilă	nu se încadrează în nici una din situațiile descrise, demonstrând instabilitatea glicemiei în condițiile date și posibilele necunoscute consumul cronic de alcool

Aspectele curbelor TTGO înregistrate sunt prezentate în **Figura 1** (curbele normală cu hipoglicemie tardivă și plată cu hipoglicemie tardivă s-au considerat împreună). Compararea curbelor TTGO la lotul investigat a evidențiat că frecvența curbelor hipoglicemice este semnificativ mai mare – 50%, comparativ cu cele normale – 4% ($p = 0,008$).

Nu apar diferențe semnificative de frecvență a curbelor TTGO în funcție de sex. Analiza valorilor glicemiei la internare (**Figura 1**) evidențiază că frecvența glicemiei normale la internare este semnificativ mai mare (96%), față de glicemiile patologice (4%, $p = 0,006$), ceea ce sugerează faptul că doar determinarea glicemiei bazale la un moment dat este insuficientă pentru depistarea tulburărilor de glicoreglare la acești pacienți. Astfel, deși pacienții au prezentat la internare în proporție de 96% glicemia normală, totuși doar 4% au prezentat curbe TTGO de tip normal, restul fiind curbe patologice.

tipuri de curbe TTGO la pacienți cu etilism cronic

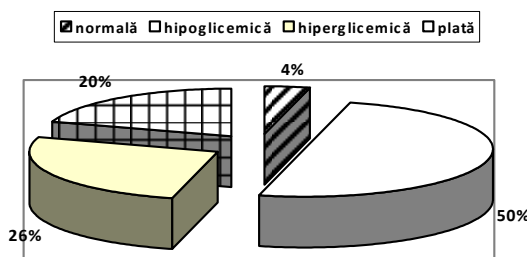
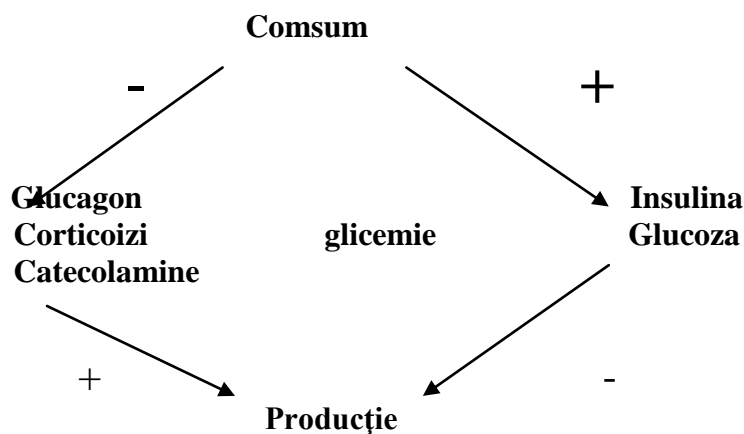


Figura 1: Distribuția după tipul curbelor TTGO la lotul studiat

Discuții

Glucosa este sursa majoră de energie pentru celula nervoasă, celula medulară, suprarenală sau hematie și o sursă importantă pentru toate celelalte celule ale organismului mamiferelor. Organismul uman dispune de 10-15 g de glucoză în lichidul interstițial și de un depozit de circa 300 g sub formă de glicogen. Hipoglicemia moderată este suferința simptomatică, uneori severă, iar cea sub 20 mg/dl produce leziuni ireversibile nervoase prin neuroglicopenie. În aceste condiții există mecanisme deosebit de complexe care asigură menținerea unui nivel al glicemiei în limite foarte stricte. Reglarea este dependentă de multiple circuite endocrine, iar un rol esențial îl are ficatul, care funcționează pentru glucoză ca depozit (prin glicogen), sursă (prin gluconeogeneza hepatică) și consumator (prin glicogenogeneză sau alte procese metabolice). Îndeplinește aceste roluri diferite în funcție de informația endocrină și metabolică pe care o primește prin sângele portal (**Figura 1**). Orice boală hepatică, acută sau cronică, care duce la deficit funcțional poate perturba aceste funcții și duce la hipoglicemie, atât prin scăderea depozitului de glicogen, cât și prin diminuarea neogluconezei și implicit prin nivelul insulinemiei, al dinamicii hormonilor de contrareglare și/sau efectului periferic al insulinei în contextul biologic dat.



Reglarea hepatică a glicemiei

Alcoolul, unul dintre factorii cauzali sau agravanți ai bolilor hepatice cronice, are efecte proprii asupra homeostaziei glicemice. Pe de o parte, prin conținutul în glucoză al multora din băuturile alcoolice, poate apare deseori, imediat după consum hiperglicemie, pe de altă parte, prin efectul alcoolului de sensibilizare la acțiunea insulinei și inhibare a neogluconezei, poate apărea hipoglicemie, mai ales după o perioadă de post, de exemplu nocturn. În aceste condiții, bolile hepatice de origine alcoolică, mai ales în condițiile continuării consumului toxic, pot fi însoțite de variate perturbări ale echilibrului glicemic. În acest articol am analizat acest aspect la bolnavii cu hepatopatii și etilism cronic. Trebuie remarcată varietatea afectării hepatice, de la steatoză la ciroză. Am urmărit atât valorile glicemiei bazale, cât și cele ale testului oral de toleranță la glucoză și am dedus că dacă glicemiile bazale sunt în limite normale la practic toți pacienții (96% din 68 pacienți, respectiv 65 dintre bolnavii incluși în studiu), testul de toleranță la glucoză apare patologic la un procent similar, în majoritate prin curbe cu aspect hipoglicemic – 50%, hiperglicemic – 20% sau plat – 23%. S-a folosit o modificare a testului de toleranță prelungind recoltarea probelor până la 6 ore. În aceste condiții, la pacienții cu test standard normal și la cei cu aspect de curbe plate apare hipoglicemie tardivă. Desigur, compararea cu un grup martor indemn de boala hepatică (eventual și cu un grup cu boală hepatică nonalcoolică) la care să se efectueze un test în condiții similare (prelungit) ar fi permis o interpretare mai riguroasă, permițând diferențierea reacției normale de cea secundară numai bolii hepatice și de cea datorată consumului cronic de alcool. De asemenea, o informație privind starea funcțională a ficatului, așa cum apare prin alte investigații, ar fi fost utilă în înțelegerea și integrarea perturbării homeostaziei glicemice în tabloul general al afectării metabolice secundare hepatopatiei.

Aceasta, cu atât mai mult, cu cât varietatea tipului de afectare hepatică (de la steatoză la ciroză) implică grade diferite de deficit funcțional hepatic.

De un interes deosebit ar fi dozări ale insulinei și hormonilor de contrareglare glicemică. Asemenea dozări ar permite o interpretare mai nuanțată a perturbării metabolice, dar sunt foarte dificil de realizat în condițiile noastre. Continuarea studiului în această direcție și pe un număr mai mare de bolnavi va crește interesul și va contribui la definirea mai corectă a implicațiilor clinice și terapeutice ale afectării metabolice glicemice la o categorie, din păcate, numeroasă de bolnavi. Glicemia depinde de o serie de factori, în special de aportul exogen de glucide, de variațiile de utilizare, iar în cazul alcoolului și de efectul puternic asupra neoglicogenezei. Este necesară evaluarea metabolismului glucidic prin test de toleranță orală la glucoză prelungit la 6 ore, la toți pacienții alcoolici cu boală hepatică. Ingestia de alcool poate provoca fie o hiperglicemie, fie dimpotrivă o hipoglicemie. Alcoolul nu poate fi depozitat, el fiind obligatoriu oxidat, predominant în ficat. În hepatocite, există 3 căi de metabolizare a alcoolului, fiecare situată în alt compartiment subcelular:

- 1) calea alcool dehidrogenazei (ADH), situată în citosol;
- 2) calea sistemului oxidant microsomal (MEOS), situată în reticulul endoplasmic;
- 3) calea catalazei, situată în peroxizomi.

Toate aceste căi duc la formarea de acetaldehidă, metabolit cu înaltă toxicitate pentru hepatocit (6,7). ADH catalizează conversia alcoolului în acetaldehidă și hidrogen. Acetaldehida este metabolizată de aldehyd-dehidrogenază până la acetat, care este eliberat în mare parte în torrentul sanguin, iar surplusul de hidrogen este transferat cofactorului nicotin-adenin-dinucleotid (NAD), convertindu-l în forma sa redusă (NADH). Alcoolul, dar mai ales metabolizării săi (acetaldehida și acetatul) și excesul de NADH și NADPH alterează profund căile metabolice glucidice, lipidice și proteice. Alcoolul „per se” are un efect anti-insulinic prin cel puțin 2 mecanisme:

a) prin agresiune directă asupra celulelor betainsulare, cu instalarea în timp a pancreatitei cronice calcifiante și a amiloidozei pancreatice;

b) prin creșterea concentrației de catecolamine (cu efect hiperglicemiant demonstrat) ca urmare a hipersecreției medulo-suprarenalei, a inhibiției recaptării sinaptice a noradrenalinei și a inhibării degradării catecolaminelor.

Alcoolul induce rezistență periferică la insulină prin anomalii de utilizare a glucozei, având efect direct asupra volumului mitocondriilor și asupra enzimelor glicolitice musculare. Excesul de NADH are efect hiperglicemiant, prin scăderea utilizării glucozei (blocarea ciclului Krebs) și prin creșterea producției hepatice de glucoză, ca urmare a accentuării glicogenolizei. Hipoglicemia poate surveni fie la ingestia de alcool „à jeun”, fie în condițiile depleției de glicogen hepatic, procesul de neoglicogenază fiind alterat. Această paletă, extrem de complexă, a anomaliilor biochimice explică varietatea expresiei metabolice în suferința hepatică de etiologie alcoolică: hipoglicemia, scăderea toleranței la glucoză, diabetul zaharat. La alcoolici, datorită excesului de NADH este blocată neoglicogeneza din acid lactic și alanină, astfel explicându-se predispoziția spre hipoglicemie, mai ales când depozitele de glicogen sunt epuizate. Populația studiată este una predominant tânără. Deși constanța glicemică nu suportă modificări semnificative în afara patologiei metabolice, ea are variabilități importante atât à jeun, câtuși în cazul testelor de provocare. Studiul nostru are în vedere interpretarea curbelor având drept „criteriu” suferința hepatică. Fiecare caz este propriul său martor, în sensul în care, pe grupe de vârstă (sau și pe boli) se pot calcula semnificațiile pentru cele 6 ore. Obișnuit, creșterile glicemice maximale în cursul TTGO se înregistrează între 30 și 60 minute (ceva mai târziu la diabetici), scăzând apoi către valoarea de pornire sau puțin sub aceasta. La o urmărire mai îndelungată, o stabilizare a glicemiilor nu se înregistrează înainte de 3-4 ore. Oscilațiile glicemice din decursul hiperglicemiei provocate sunt determinate în principal de doi factori: secreția intermitentă de insulină, ce corespunde oscilațiilor glicemice înregistrate paralel și ritmul de absorbție a glucozei, mai rapid în prima fază și apoi mai lent. Rezultă în final o scădere la fel de fluctuantă a glicemiei însoțită de o scădere la fel de fluctuantă a insulinemiei.

Tabelul 2: Caracteristicile pacienților și rezultatele obținute

Lot	(număr pacienți n=68)
Sex, M/F	52/13
Vârstă, ani	42,5 ± 10,13
Etilism (acut/cronic)	0/68
Forma clinică (ușoară/ medie/ gravă)	16/19/33
Glicemia la internare (mg/dl):	
• normală (60-110)	65 (96%)
• hipoglicemie ($\square \square$ 50)	0 (0%)
• hiperglicemie ($\square \square$ 110)	3 (4%)
Curbe TTGO (cumulate):	
• normală	3 (4%)
• hipoglicemică	34 (50%)
• plată	14 (20%)
• hiperglicemică (diabetică, STG)	19 (26%)

Dat fiind că există o variabilitate diurnă a glicemiei, care sunt mai mari la un test efectuat după amiază, față de cel efectuat în cursul dimineții (explicată prin ritmul diferit de secreție al hormonilor de contrareglare în raport cu secreția de insulină), la pacienții incluși în studiu s-a efectuat TTGO în cursul dimineții. Curba plată cu hipoglicemie tardivă are o semnificație specială. Clasic, hipoglicemia apare la 2 ore de la încărcarea cu glucoză. La această categorie de pacienți, homeostazia glicemică, în care ficatul are un rol binecunoscut, este incapabilă să asigure normalitatea glicemică, apărând această hipoglicemie „tardivă”, ceea ce face ca terapia acestei categorii de pacienți să țină cont de acest fenomen, asigurând un timp mai îndelungat tratamentul specific, până la obținerea „normalității” glicemice.

Am constatat ponderea mai mare a curbelor TTGO patologice la etilicii cronici la care există o patologie asociată, hepatică și/sau pancreatică, cunoscându-se efectele alcoolului în toxicitatea cronică. Doar 4% din alcoolicii au curbe de aspect normal, deși testarea s-a făcut în condiții de abținere. Așa cum evidențiază **Figura 1**, aproape toți pacienții cu boală hepatică alcoolică și etilism cronic din lotul nostru au curbe diferite de normal. Sunt mai frecvente curbele de tip hipoglicemic (remarcăm faptul că această hipoglicemie a fost depistată tardiv, la 4-5 ore de la încărcarea cu glucoză), un procent redus de pacienți prezentând curbe normale. Curbele înregistrate la acești pacienți, mai ales cea normală cu hipoglicemie tardivă și cea plată cu hipoglicemie tardivă, sunt elemente care nu ar apărea la o testare uzuală (TTGO cu determinări à jeun, la 1 oră și la 2 ore). Ele au o semnificație deosebită, fiind expresia unor anomalii mult mai profunde, de alterare a producției hepatice de glucoză, prin prăbușirea rezervelor glicogenice și/sau enzimatice hepatice exprimate prin apariția acestor hipoglicemii la 4-5 ore postprandial.

Aceste curbe sunt expresia tulburărilor de metabolism glucidic întâlnite în boala hepatică alcoolică. Curba plată reprezintă expresia hiperinsulinismului care se întâlnește frecvent în stadiile inițiale ale diabetului zaharat (prediabet, diabet zaharat latent sau chimic), fiind o manifestare fiziologică doar la copii. Curba plată și prezența hipoglicemiei tardive evidențiază un exces de insulină, responsabilă de hipoglicemie, în prezența unui parenchim hepatic afectat. Acest eveniment este relativ frecvent, dar ignorat, statusul hipoglicemic al bolnavilor cu hepatopatii cronice de etiologie alcoolică (de exemplu ciroză alcoolică) forțând supralicitarea celorlalte metabolisme, proteic în special, pentru obținerea de energie.

Ficatul alcoolic exprimat sub forma hepatitei cronice alcoolice, dar mai ales sub forma cirozelor hepatice micronodulare, prezintă particularități metabolice legate de efectele alcoolului atât asupra echipamentelor enzimatice hepatocelulare cât și asupra celulelor beta pancreatice și implicit asupra insulinosекреției. Hipoglicemia este expresia fie a excesului de insulină, nemetabolizată de ficatul alterat, fie a lipsei depozitelor de glicogen și a incapacității procesului de neogliconează de a contribui la homeostazia glicemică prin utilizarea substratelor

spolierea funcțională pancreatică, cu apariția diabetului zaharat. Un studiu randomizat asupra a 100 pacienți etilici cronici, pe care s-a efectuat TTGO prelungit pe 6 ore la internare, comunică o rată de 60% a curbelor de tip hipoglicemic, curbele de tip diabetic și prediabetic fiind întâlnite la 13% dintre pacienți, restul de 27% prezentând curbe plate. Constatăm ca există similitudini între rezultatele acestui studiu și studiul propriu, remarcând procentul extrem de redus de curbe TTGO normale la această categorie de pacienți cu etilism cronic și boală hepatică alcoolică și faptul că hipoglicemia se evidențiază tardiv, dincolo de determinările „clasice” la 1 și 2 ore ale TTGO. Fenomenul hipoglicemic ar putea fi ignorat dacă testul nu este urmărit în continuare, până la 5-6 ore, astfel că tulburările de glicoreglare la pacienții cu boală hepatică alcoolică pot să scape unui diagnostic precoce.

Concluzii

Studiul efectuat a folosit TTGO prelungit la 6 ore pentru evidențierea tulburărilor de glicoreglare prezente la pacienți cu ficat alcoolic. S-a evidențiat hipoglicemia tardivă, la 4-5 ore de la încărcarea cu glucoză, la pacienți cu boală hepatică alcoolică și etilism cronic, ca o întârziere în adaptarea răspunsului fiziologic, determinată de prezența suferinței hepatice toxice. Pacienții cu boală hepatică alcoolică și etilism cronic, pot fi evaluați prin TTGO prelungit la 6 ore, pentru cuantificarea tulburărilor de glicoreglare asociate.

Bibliografie

1. Beliș V. – *Aspecte toxicologice, clinice și medicolegale în etilism*. Ed. Medicală, 1988, 25-50.
2. Dincă Mihaela, Georgescu E.F. – *Homeostazia glicemică în boala cronică hepatică*, Fundația Scrisul Românesc, 1999, 59-173.
3. Lieber C.S. – Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients, *Annu Rev Nutr.* 2000; 20: 395-430.
4. Mincu I. – Explorarea metabolismului glucidic în: Păun R. (sub red.) – *Tratat de medicină internă. Boli de metabolism și nutriție*. Ed. Medicală, 1986; 298-308.
5. Lionte Cătălina – *Hipoglicemiile în practica medicală și toxicologică*, Ed. Junimea Iași, 2004.