

Małgorzata Godziejewska-Zawada

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a wirusowe zapalenia wątroby

Glucose abnormalities and hepatitis virus infections

STRESZCZENIE

Od czasu odkrycia wirusowego zapalenia wątroby typu C w 1989 roku zwraca się uwagę na możliwy związek między przewlekłą postacią tego schorzenia a rozwojem cukrzycy. Częstość zaburzeń gospodarki węglowodanowej i jawnej cukrzycy jest 4–10-krotnie większa niż w populacji ogólnej. W niektórych badaniach wykazano, że przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C albo związane z nim uszkodzenie wątroby może powodować cukrzycę typu 2. Nadal jednak nieznanne są mechanizmy prowadzące do powstania zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Cukrzyca typu 2 oraz związane z zakażeniem tłuszczyczenie wątroby mogą nasilać włóknienie i sprzyjać wystąpieniu raka wątroby. Interferon stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby może, według niektórych doniesień, poprawiać tolerancję glukozy. Jednocześnie jednak może nasilić proces autoimmunologiczny przeciwko komórkom beta, prowadząc do jawnej cukrzycy typu 1. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych, których wyniki wskażą, jaki jest rzeczywisty związek zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) z cukrzycą oraz jak skutecznie zapobiegać, wykrywać i leczyć cukrzycę u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C, co może także spowolnić przebieg samego zakażenia HCV.

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Godziejewska-Zawada
Klinika Endokrynologii, Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel./faks: (0 22) 834 31 31
e-mail: margo@cmkp.edu.pl
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 2, 50–57
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 08.01.2007 Przyjęto do druku: 07.02.2007

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, zapalenie wątroby typu C, HCV

ABSTRACT

Since the discovery of the hepatitis C virus in 1989, attention has been paid to the possibly association of chronic HCV infection and the development of diabetes. The prevalence of glucose abnormalities and overt diabetes is four to ten times higher than in general population. Some studies has shown that HCV infection or connected with HCV infection hepatic function impairment induces development of insulin resistance which may leads to type 2 diabetes. Till now we still haven't know the exact mechanisms which leads to glucose abnormalities. The presence of diabetes and hepatic steatosis may enhance fibrosis progression and hepatocellular carcinoma. Interferon which is used to treat HCV infection is reportedly associated with improved glucose tolerance. However, interferon might enhance underlying autoimmunity against beta cells, leading to overt type 1 diabetes. Further clinical researches are awaited in order to show the connection between chronic HCV infection and diabetes and how effectively detect, prevent, and treat HCV-associated type 2 diabetes, which would also slow the progression of hepatitis C itself.

Key words: type 1 diabetes, type 2 diabetes, hepatitis C, HCV

Wstęp

Zarówno w Polsce, jak i na świecie wzrasta liczba zachorowań na cukrzycę oraz na wirusowe zapa-

lenie wątroby typu C. Przewlekłe zakażenie wirusem C (HCV, *hepatitis C virus*) dotyczy około 170 milionów osób na świecie, z czego u około 20% rozwija się marskość wątroby. Wirusowe zapalenie wątroby typu C jest ciężką chorobą. W części przypadków zakażenie przebiega bezobjawowo, a przewlekłe zapalenie wykrywa się przypadkowo, badając krew na obecność wirusa u osób z podwyższonym stężeniem transaminaz albo gdy ujawni się choroba związana z HCV. Znanych jest wiele schorzeń wiążących się z HCV. Są to głównie choroby związane z autoimmunizacją, w tym zespół Sjögrena, trombocytopenia, choroby tarczycy, krioglobulinemia, kłębkowe zapalenie nerek i zapalenie stawów. Stwierdza się również kardiomiopatię i cukrzycę oraz neuropatię obwodową [1–5]. Zakażenie wirusem HCV stanowi czynnik ryzyka marskości wątroby i rozwoju raka tego narządu [6].

Od czasu odkrycia HCV w 1989 roku zwraca się uwagę na związek między zapaleniem wątroby typu C a rozwojem cukrzycy. Ze względu na wciąż wzrastającą liczbę chorych na cukrzycę i zakażonych HCV ważne jest zwrócenie uwagi diabetologów i specjalistów w zakresie chorób zakaźnych na współistnienie tych dwóch schorzeń. W niniejszej pracy przedstawiono dane dotyczące epidemiologii oraz przyczyn występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej w wirusowych zapaleniach wątroby.

Częstość występowania cukrzycy w wirusowych zapaleniach wątroby

Większość badań oceniających występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz przyczyn tych zaburzeń u pacjentów z wirusowymi zapaleniami wątroby dotyczy typu C. Częstość nieprawidłowej tolerancji węglowodanów, w tym cukrzycy typu 2, u osób z HCV zawiera się w przedziale od 14% (tylko cukrzyca) [7] do ponad 30% (różnego stopnia zaburzenia tolerancji węglowodanów) [8]. W największym badaniu populacyjnym *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) cukrzyca typu 2 u osób po 40. roku życia występowała 3-krotnie częściej u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby niż w populacji ogólnej [9]. Ten sam autor wykazał, że u osób z czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 jej częstość wzrasta aż 11-krotnie, jeżeli dojdzie do zakażenia HCV [10].

Chociaż wyniki większości badań nie wskazywały na większą zapadalność na cukrzycę u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w porównaniu z ogólną populacją, to w jednym z ostatnich badań oceniających częstość cukrzycy, które objęło 434 osoby z wirusowym zapaleniem

wątroby, w tym 174 zakażone wirusem typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i 260 zakażone HCV, nie stwierdzono różnic między tymi grupami. Częstość występowania cukrzycy w przypadku zakażenia HBV wyniosła 14%, a w przypadku zakażenia HCV — 13% i w obu grupach chorych była większa niż w populacji ogólnej [11]. Także we wcześniejszym badaniu Custro i wsp. z 2001 roku, w którym cukrzycę u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby stwierdzano 4-krotnie częściej niż w populacji ogólnej, nie wykazano różnic w występowaniu cukrzycy między chorymi z HCV i HBV. U ponad 40% wszystkich pacjentów, niezależnie od typu wirusowego zapalenia wątroby, stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy (w porównaniu z 11,7% w populacji ogólnej), a u 17% cukrzycę (w porównaniu z 4,9% w populacji ogólnej). Częstość występowania cukrzycy u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby zwiększała się wraz z wiekiem, ale nie z nasileniem procesu zapalnego. Natomiast u pacjentów z marskością wątroby zaburzenia tolerancji glukozy nie wiązały się z wiekiem, ale ze wskaźnikiem nasilenia marskości *Pugh-Child*. Na tej podstawie autorzy dowodzą, że większa częstość nieprawidłowości gospodarki węglowodanowej może się wiązać jedynie z zaburzeniami funkcji wątroby, niezależnie od ich przyczyny [12].

Jak dotychczas doniesienia łączące wystąpienie cukrzycy typu 1 z obecnością HCV to prace kazuistyczne. Znany jest opis 1 przypadku, w którym u 66-letniego mężczyzny kilka tygodni po przetoczeniu, w czasie którego doszło do zakażenia HCV, stwierdzono obecność przeciwciał typowych dla okresu przedcukrzycowego. Po około 12 miesiącach od zakażenia wystąpiła kwasica ketonowa, a w badaniu peptydu C potwierdzono cukrzycę typu 1 [13].

Czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy w wirusowym zapaleniu wątroby typu C

Czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 w populacji ogólnej są: wiek, otyłość, zwłaszcza otyłość trzewna, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, choroby układu sercowo-naczyniowego oraz wywiady rodzinne w kierunku cukrzycy. Natomiast za czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy u osób z HCV uważa się: starszy wiek, genotyp 3 HCV, ciężkie zwłóknienie wątroby lub marskość, rodzinne wywiady w kierunku cukrzycy i przebyte przeszczepienie nerek lub wątroby [14, 15].

Jednak ze względu na podstępny przebieg obu chorób bardzo trudno jednoznacznie stwierdzić, co jest czynnikiem predysponującym, a co przyczyną. Obecność HCV sprzyja wystąpieniu cukrzycy,

a jednocześnie chorzy na cukrzycę są bardziej narażeni na zakażenie HCV. Uwzględniając, że cukrzyca towarzyszy też niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NASH, *non-alcoholic steato-hepatitis*) z podwyższonym stężeniem transaminaz, bez wcześniejszych badań nie zawsze można mieć pewność, iż zakażenie HCV poprzedziło wystąpienie cukrzycy.

Dodatkową trudność w ocenie stanowi fakt, że nie tylko zakażenie HCV, ale sama marskość wątroby spowodowana różnymi przyczynami stanowią czynniki ryzyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W swoim badaniu Lecube i wsp. [8] nie stwierdzili różnic w występowaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów z marskością wątroby z dodatnimi i ujemnymi wynikami badań w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C. We wcześniej cytowanym badaniu Custro i wsp. [12] marskość wątroby, niezależnie od przyczyny zwiększała, częstość zaburzeń nieprawidłowej tolerancji glukozy 10-krotnie, a cukrzyca — 5,5-krotnie w porównaniu z populacją ogólną. Nie można więc wykluczyć, że zaburzenia tolerancji węglowodanów w wirusowych chorobach wątroby nie wiążą się z zakażeniem wirusowym, ale z zaburzeniami czynności wątroby, niezależnie od przyczyny.

Patomechanizm wystąpienia cukrzycy w wirusowym zapaleniu wątroby typu C

Patomechanizm wystąpienia cukrzycy w wirusowym zapaleniu wątroby typu C nie został poznany. Postulowano możliwość współistnienia zakażenia wirusem typu G, ale w 2 badaniach wykluczono takie powiązanie [16, 17]. W wielu pracach rozpatrywano możliwość występowania insulinooporności i zaburzeń w wydzielaniu insuliny. Przynajmniej w 2 badaniach wykazano zaburzenia wydzielania insuliny — w jednym stwierdzono niższe stężenia insuliny i peptydu C u pacjentów z HCV [18], a w drugim dysfunkcję komórek beta ocenianą za pomocą indeksu Matsudy i delta peptydu C [19]. W kolejnym badaniu wykazano, że wrażliwość na insulinę i pierwsza faza wydzielania insuliny są ujemnie skorelowane z indeksem zwłóknienia (*fibrosis score*) [20].

Jednak nie we wszystkich doniesieniach wykazano obecność zaburzeń wydzielania insuliny u pacjentów z HCV i cukrzycą. Na przykład Lecube i wsp. [21] oraz Caronii i wsp. [16] nie dowiedli zaburzeń w wydzielaniu insuliny, a jedynie zwiększoną insulinooporność.

W zdecydowanej większości badań potwierdza się natomiast związek między zaawansowaniem choroby wątroby [wskaźnikiem zwłóknienia (*fibrosis score*) i marskością] a cukrzycą. Papatheodoridis i wsp. [11]

rzadziej stwierdzali cukrzycę u pacjentów ze wskaźnikiem zwłóknienia wynoszącym 0–2 (7,7%) niż u osób z jego wartością w przedziale 3–4 (10,4%) i 5–6 (29,2%). Ponadto obecność cukrzycy była niezależnie związana ze stężeniem gamma-glutamilo-transpeptydazy (GGT) i cięższym zwłóknieniem lub obecnością marskości oraz obecnością stłuszczenia i podwyższonym stężeniem triglicerydów. U pacjentów bez marskości obecność cukrzycy korelowała głównie ze starszym wiekiem i wyższymi stężeniami GGT.

We wcześniejszych doniesieniach również wskazywano, że charakterystyczną cechą marskości jest insulinooporność [22]. Nawet u dzieci z HCV stwierdzono zależność między zaawansowaniem zwłóknienia a wartościami stężenia glukozy, choć według autorów może to sugerować negatywny wpływ nieprawidłowego metabolizmu węglowodanów na przebieg HCV [23]. Natomiast w japońskim badaniu, w którym wykazano znamienne częstsze występowanie cukrzycy w wirusowym zapaleniu wątroby typu C niż typu B (30,8% vs. 11,8%), uznano, że cukrzyca bardziej niż z zakażeniem wiąże się z obecnością marskości wątroby [24].

Jednym z sugerowanych mechanizmów występowania cukrzycy u pacjentów z HCV jest zwiększenie insulinooporności spowodowane obecnością cytokin prozapalnych. U chorych na HCV, u których rozwinęła się cukrzyca, w surowicy krwi stwierdzono podwyższone stężenie cytokin prozapalnych, głównie czynnika martwicy guzów α (TNF- α , *tumour necrosis factor- α*), podwyższone stężenie rozpuszczalnych receptorów dla TNF typu 1 i 2 (sTNFR1 i sTNFR2) [25] oraz korelację ich stężeń ze wskaźnikami insulinooporności HOMA-IR i HOMA-beta [20]. Stężenia innych badanych cytokin, jak interleukiny-6 (IL-6) i interleukiny 1- β (IL-1 β), nie różniły się znamienne w porównaniu z grupą z HCV bez cukrzycy. Podobne wyniki uzyskano w japońskim badaniu oceniającym insulinooporność u pacjentów z HCV bez marskości wątroby. U osób z łagodnym i umiarkowanym zwłóknieniem wątroby stężenia transaminazy asparaginowej i TNF- α dodatnio korelowały ze wskaźnikiem HOMA-IR. Autorzy uznali, że kluczową rolę w zwiększaniu insulinooporności odgrywają łącznie zwłóknienie wątroby i proces zapalny [26].

Natomiast w badaniu oceniającym stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) stwierdzono korzystny wpływ HCV. Stężenia CRP mierzone metodą superczułą (hsCRP, *high-sensitivity CRP*) u chorych na cukrzycę i z HCV były co prawda znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej zdro-

wych osób, ale znamienne niższe niż w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 [27].

Przewlekłe choroby wątroby wiążą się także z nabytą opornością na hormon wzrostu (GH, *growth hormone*). W jednym z badań dotyczących tego zagadnienia Picardi i wsp. [28] wykazali, że podstawową przyczyną nabytej oporności na GH jest podwyższone stężenie TNF- α , choć inne cytokiny, takie jak interleukina-6 (IL-6) i interleukina 1- β (IL-1 β), mogą również mieć pewne znaczenie. Nabyta oporność na hormon wzrostu powoduje obniżenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*) i kompensacyjny wzrost stężenia GH, co nasila insulinoporność, i tak już obecna w przewlekłych chorobach wątroby.

Kolejnym nieprawidłowym zjawiskiem u chorych na cukrzycę z HCV jest zwiększona zawartość żelaza w wątrobie i podwyższone stężenie ferrytyny. W angielskim badaniu, które objęło 339 osób z HCV i cukrzycą, stwierdzono zwiększoną zawartość żelaza w wątrobie u 11%, a wyższe stężenia ferrytyny u 4,4% pacjentów. Stężenia ferrytyny były znamienne wyższe u chorych na cukrzycę i z nieprawidłową tolerancją glukozy, ale nie stwierdzono zależności między złogami żelaza w wątrobie a cukrzycą [29].

U większości osób z HCV i cukrzycą rozpoznaje się cukrzycę typu 2, choć profil metaboliczny pacjentów różni się znacznie od typowych przypadków tej choroby. Zazwyczaj stwierdza się prawidłowe lub niskie stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów, a większość pacjentów nie ma nadwagi ani otyłości. Dlatego niektórzy autorzy pytają: „Jaki typ cukrzycy należy rozpoznać u pacjentów chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C?” i, zwracając uwagę na różnice w fenotypie pacjentów, zgłaszając wątpliwości dotyczące klasyfikowania cukrzycy jako typu 2 w tej grupie chorych [30, 31].

Lecube i wsp. stwierdzili, że bardziej użyteczną metodą wykrycia zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów z HCV jest test doustnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) niż samo badanie glukozy na czczo. Za pomocą OGTT można było rozpoznać 9 (18%) nowych przypadków cukrzycy i 15 (30%) nieprawidłowej tolerancji glukozy pacjentów z dodatnim HCV którzy mieli prawidłowe stężenie glukozy na czczo. U pacjentów z ujemnym HCV nie stwierdzono takiej zależności [8]. Ponieważ wyższe stężenie glukozy na czczo może świadczyć o większych zaburzeniach w wydzielaniu insuliny, wyniki tego badania wydają się potwierdzać tezę, że u pacjentów z HCV przeważa insulinoporność.

Wzajemne zależności między wirusowym zapaleniem wątroby typu C a cukrzycą

Jednoczesne występowanie wirusowego zapalenia wątroby typu C i cukrzycy negatywnie wpływa na przebieg obu tych schorzeń.

Obecność cukrzycy stanowi czynnik ryzyka wystąpienia raka wątroby na tle marskości tego narządu u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i poalkoholową marskością wątroby [32, 33]. W dużym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, którym objęto 2061 osób z pierwotnym rakiem wątroby, cukrzyca stanowiła niezależny czynnik ryzyka tego nowotworu nie tylko u osób z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wirusowym zapaleniem wątroby typu B, alkoholową chorobą wątroby i hemochromatozą, ale także w populacji osób bez tych schorzeń [34]. Ponadto pacjenci z marskością w przebiegu HCV chorzy na cukrzycę są bardziej narażeni na występowanie encefalopatii wątrobowej w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Encefalopatia wątrobowa występuje u nich w cięższej postaci, we wcześniejszych stadiach dekomensacji metabolicznej i nadciśnienia wrotnego [35]. Insulinoporność kojarzy się też z większym włóknieniem wątroby oraz z gorszą odpowiedzią na leczenie przeciwwirusowe [36].

Oceniano również wpływ cukrzycy na rokowanie u pacjentów po przeszczepieniach wątroby. W badaniu, które obejmowało 618 osób po przeszczepieniu wątroby z 1 ośrodka, nie stwierdzono wpływu obecnej wcześniej cukrzycy na wyniki przeszczepu. Wśród 66 osób, które miały cukrzycę przed zabiegiem, choroba ustąpiła u 37 (56%), natomiast nowe przypadki cukrzycy pojawiły się u 39 (7,2%) spośród 552 badanych, którzy nie mieli cukrzycy przed przeszczepieniem. Nie stwierdzono zależności między wystąpieniem cukrzycy a leczeniem steroidami ani wpływu HCV i HBV na wystąpienie choroby. Znaczące ryzyko rokownicze miał natomiast rozwój cukrzycy wymagającej leczenia insuliną u pacjentów po przeszczepieniu. Według autorów cukrzyca nie stanowi przeciwwskazania do przeszczepienia wątroby [37].

Jednakże obecność HCV pogarsza rokowanie u chorych na cukrzycę. Wykazano, że HCV, podobnie jak wyjściowa czynność nerek, białkomocz, rasa, wiek i czas trwania cukrzycy, jest niezależnym czynnikiem ryzyka niepomyślnego przebiegu nefropatii cukrzycowej [38]. Jak już wspomniano na początku, samo zakażenie HCV bezpośrednio wpływa na nerki, powodując krioglobulinemię i skojarzoną z nią często glomerulopatię błoniasto-rozplamowaną.

Leczenie przeciwwirusowe interferonem a cukrzyca

Od kilku lat uznaną metodą leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C jest stosowanie interferonu α (INF- α) i rybawiryny. W 54–63% przypadków zastosowanie terapii tego typu powoduje eradykację wirusa i zapobiega postępowi choroby, w tym przejściu zapalenia w marskość wątroby i rozwojowi pierwotnego raka tego narządu na tle marskości [39].

Interferon (INF) w organizmie jest produkowany przez plazmocytoidalne komórki dendrytyczne w odpowiedzi na czynniki zakaźne. Jest on silnym aktywatorem limfocytów B, indukującym humoralną odpowiedź immunologiczną i ochronę przed zakażeniem wirusowym [40]. Stosowanie interferonu nie jest ograniczone jedynie do HCV. Odnotowano jego korzystne działanie w różnych typach nowotworów w skojarzeniu z chemioterapeutykami, zwłaszcza w pierwotnym raku wątroby [41, 42]. W badaniach populacyjnych stwierdzono, że uzyskanie za pomocą INF eradykacji HCV zmniejsza ryzyko wystąpienia raka wątroby u pacjentów z marskością tego narządu w przebiegu HCV [43].

Jak każde leczenie, także zastosowanie interferonu nie jest pozbawione powikłań. Stosowanie interferonu może spowodować nasiloną kardiomiopatię [44] oraz wznowę zakażenia gruźliczego [45]. Wiąże się też z występowaniem wielu chorób z autoagresji, w tym układowego toczenia rumieniowatego [46], agranulocytozy lub małopłytkowości [47] oraz różnych schorzeń autoimmunologicznych dotyczących gruczołów wydzielania wewnętrznego.

Często stwierdza się obecność przeciwciał przeciw różnym narządom wydzielania wewnętrznego (tarczyca, nadnercza, komórki beta trzustki), natomiast jawne choroby autoimmunologiczne są rzadkie i dotyczą około 1–2% przypadków leczonych INF w skojarzeniu z rybawiryną [48, 49]. Spośród jawnych chorób autoimmunologicznych najczęściej stwierdza się schorzenia tarczycy [50], opisano również pojedyncze przypadki niedoczynności przysadki [51] oraz występowanie cukrzycy typu 1 [52–55]. W części przypadków niedoczynność tarczycy oraz opisane zapalenie autoimmunologiczne przysadki ustępowały po zaprzestaniu podawania interferonu. Jednak jak dotąd nie opisano ustąpienia cukrzycy typu 1, dlatego powikłanie to, choć bardzo rzadkie, może stanowić poważny problem dla pacjenta.

Z tego też powodu przeprowadzono liczne badania sprawdzające stan immunologiczny chorych przed leczeniem INF i po jego zakończeniu. Największe badania wykonano we Włoszech. W badaniu

Betterle i wsp. w grupie 70 badanych przed leczeniem interferonem żaden pacjent z HCV nie miał jawnej choroby autoimmunologicznej. W pojedynczych przypadkach stwierdzono przeciwciała przeciwko komórkom β (ICA, *inslet cell antibodies*), przeciw komórkom α (GCA, *glucagon-producing cell antibodies*), przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADAb, *glutamic acid decarboxylase antibodies*), przeciw komórkom okładzinowym (PCA, *parietal cell antibodies*), przeciwjądrowe (ANA, *anti-nuclear antibodies*), przeciwko mięśniom gładkim (SMA, *smooth muscle antibodies*), przeciwmikrosomalne (TMHA, *thyroid microsomal human antibodies*) i przeciw tyreoglobulinie (TGHA, *thyroglobulin human antibodies*). Częstość wymienionych przeciwciał nie różniła się znamienne w porównaniu z populacją ogólną. Stwierdzono natomiast znamienne różnice w częstości występowania przeciwciał przeciw insulinie (IAA, *insulin autoantibodies*). U pacjentów z HCV były one obecne u 41% badanych (29 osób na 70), natomiast w grupie kontrolnej tylko u 2% badanych. U 1 pacjenta z dodatnim mianem przeciwciał ICA/GADAb przed leczeniem doszło do zwiększenia miana ICA w czasie leczenia INF- α i rozwoju cukrzycy typu 1 w 5 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Dodatkowo u 1 pacjenta pojawiły się przeciwciała przeciw tarczycy, a ich miano wzrosło u 3 spośród 4 osób. U 2 z tych osób rozwinęła się niedoczynność tarczycy. W czasie leczenia INF wzrosło też miano przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym żołądka u 1 spośród 5 badanych. Nie zmieniły się miano innych badanych przeciwciał [w tym np. przeciw komórkom kory nadnerczy (ACA, *adrenocortical antibodies*) i komórkom rdzenia nadnerczy (AdMA, *adrenal medulla autoantibodies*) [56].

W badaniu Floreani i wsp. u 47 pacjentów analizowano nie tylko obecność swoistych i nieswoistych narządowo przeciwciał u 45 osób z HCV przed leczeniem oraz po 6 i 12 miesiącach terapii INF, ale również predyspozycję genetyczną z określaniem antygenów klasy II HLA (u 31 osób). W czasie obserwacji u 6 pacjentów wzrosło miano przeciwciał mikrosomalnych, a u 3 pojawiły się przeciwciała tyreoglobulinowe. U 3 osób spośród 6 rozwinęła się przetrwała niedoczynność tarczycy, u 1 przemijająca subkliniczna niedoczynność i u 1 przemijająca subkliniczna nadczynność tarczycy. U 2 pacjentów z dodatnimi mianami ICA i PCA nie wykazano zmian w czasie leczenia. Natomiast u 8 spośród 39 pacjentów bez przeciwciał przed leczeniem stwierdzono pojawienie się 1 lub więcej przeciwciał. U pierwszej z tych osób rozwinęła się przewlekła niedoczynność tarczycy, a u drugiej — cukrzyca typu 1. Natomiast u 4 spośród

6 pacjentów z dodatnim mianem ICA stwierdzono w badaniu genetycznym obecność allele nie-Asp 57, uważanego za marker genetycznej predyspozycji do cukrzycy typu 1 [57].

We włoskim badaniu obejmującym grupę 60 pacjentów z HCV i HBV oceniano obecność przeciwciał typowych dla okresu przedcukrzycowego. Stwierdzono IAA u 2/60 (3,3%), 8/60 (13,3%) i 4/30 (13,3%) pacjentów, odpowiednio: przed leczeniem INF- α oraz po 6 i 12 miesiącach terapii. U żadnego badanego nie stwierdzono przeciwciał przeciwwyspowych i żaden nie zachorował na cukrzycę typu 1 [58].

Fabris i wsp. [59] opisali bardzo ciekawy przypadek wystąpienia cukrzycy typu 1 u 29-letniego mężczyzny po 5 miesiącach leczenia INF- α . Kiedy rozpoczęła się choroba, sprawdzono miano przeciwciała w zachowanej surowicy pacjenta przed leczeniem i 3 miesiące po rozpoczęciu terapii oraz w momencie wystąpienia choroby. Stwierdzono: ICA w mianie odpowiednio 5, powyżej 80 i ponad 80 jednostek JDF (*Juvenile Diabetes Foundation*); GAD-Abs powyżej 100 j./ml we wszystkich 3 oznaczeniach; IA2-Abs i IA-Abs były ujemne. W badaniu genetycznym wykazano genetyczną predyspozycję do cukrzycy typu 1 — obecność alleli: DRB1* 04/08, DQA1 52 Arg+/Arg+ i DQB1 57 N ASP/ASP.

Uwzględniając te dane, niektórzy autorzy postulują, aby przed rozpoczęciem kuracji INF sprawdzać obecność przeciwciał u pacjentów z HCV, gdyż pozwoliłoby to wyselekcjonować grupę chorych, która jest bardziej narażona na wystąpienie cukrzycy typu 1. Jednak jak na razie metoda ta wydaje się zbyt kosztowna.

Co ciekawe, INF- α , jako modulator reakcji immunologicznych jest lekiem, którego zastosowanie było sprawdzane w wielu chorobach autoimmunologicznych, także w cukrzycy typu 1 [60].

Problemem w ustalaniu, co jest przyczyną, a co skutkiem po leczeniu interferonem, jest fakt występowania przeciwciał lub chorób z autoagresji u pacjentów z HCV jeszcze przed leczeniem INF. Dlatego trudno mieć pewność, czy to leczenie interferonem spowodowało chorobę, czy też dana choroba wystąpiła z powodu HCV, a ujawniła się tylko w czasie leczenia INF. Przykładem może być trombocytopenia, która występuje u osób z HCV, a także bywa powikłaniem po leczeniu INF. W japońskim badaniu stwierdzono poprawę — wzrost liczby płytek po leczeniu INF- α u pacjentów po skutecznej eradykacji wirusa C, u których stwierdzano małą liczbę płytek przed tą terapią [61]. Wątpliwości mogą również dotyczyć zapalenia naczyń związanego z krio-

globulinemią. W 2005 roku opisano po raz pierwszy wystąpienie guzkowego zapalenia tętnic skojarzonego z krioglobulinemią u pacjenta z HCV po rozpoczęciu terapii interferonem [62]. Wcześniejsze doniesienia dotyczyły ewentualnego nasilenia zapalenia naczyń, które jest typowo skojarzone z HCV. Czy u danego chorego to interferon spowodował zapalenie naczyń, czy też ujawniło się ono tylko w czasie terapii? Trudno jednoznacznie odpowiedzieć.

Jednak leczenie interferonem oznacza nie tylko ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1. U chorych na cukrzycę typu 2 terapia ta może przywrócić zdrowie. Chociaż dopiero na początku 2006 roku opisano przypadek ustąpienia cukrzycy typu 2 po leczeniu interferonem [63], już wcześniej zwrócono uwagę na korzystny wpływ INF na zmniejszenie insulinooporności u pacjentów z HCV [64]. Korzystne działanie INF prawdopodobnie wiąże się z obniżeniem stężenia cytokin [65] oraz z poprawą wskaźnika włóknienia, co jest zapewne spowodowane wpływem INF na stężenie metaloproteinaz [66].

Podsumowanie

Cukrzyca typu 2 występuje częściej u osób z wirusowymi zapaleniami wątroby, zwłaszcza typu C, niż w populacji ogólnej. Jednak jak dotąd nie ma całkowitej pewności, czy ten związek jest spowodowany samym zakażeniem wirusowym, czy też zaburzeniami czynności wątroby, niezależnie od przyczyny. U pacjentów z HCV i HBV wskazana jest okresowa kontrola stężeń glukozy oraz właściwe leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, jeżeli się pojawiają, od samego początku. Także u chorych na cukrzycę właściwe wydaje się sprawdzenie stężenia transaminaz przy rozpoznaniu choroby, a w przypadku ich podwyższonych stężeń — wykluczenie (lub potwierdzenie) wirusowego zapalenia wątroby. Właściwe leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej poprawia nie tylko rokowanie w cukrzycy, ale również w wirusowym zapaleniu wątroby, spowalniając progresję choroby i zmniejszając częstość raka tego narządu. Osoby wdrażające leczenie interferonem u pacjentów z HCV powinny zebrać dokładny wywiad rodzinny w kierunku chorób z autoagresji, a w przypadku wcześniejszego ich występowania u chorego lub członka rodziny rozważyć zasadność leczenia INF. W czasie ewentualnej kuracji zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie tych schorzeń u danej osoby. Diabetolog powinien zwrócić uwagę pacjenta na konieczność uważnej samokontroli w trakcie terapii INF, ze względu na możliwość zmniejszenia się zapotrzebowania na leki lub insulinę.

PIŚMIENICTWO

1. Kamimura T., Sato H., Iwamoto M. i wsp.: Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C, severe thrombocytopenia, hypertrophic cardiomyopathy, and diabetes mellitus. *Intern. Med.* 2005; 44: 657–661.
2. Muratori L., Bogdanos D.P., Muratori P. i wsp.: Susceptibility to thyroid disorders in hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 595–603.
3. Sene D., Limal N., Cacoub P.: Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab. Brain Dis.* 2004; 19: 357–381.
4. Sterling R.K., Bralow S.: Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2006; 8: 53–59.
5. Viganì A.G., Macedo-de-Oliveira A., Pavan M.H., Pedro M.N., Goncalves Jr F.L.: Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, and peripheral neuropathy: a case report. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2005; 38: 1729–1734.
6. Michielsen P.P., Francque S.M., van Dongen J.L.: Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J. Surg. Oncol.* 2005; 20: 27.
7. Zein C.O., Levy C., Basu A., Zein N.N.: Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 48–55.
8. Lecube A., Hernandez C., Genesca J. i wsp.: High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care* 2004; 27: 1171–1175.
9. 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. *An. Inter. Med.* 2000; 133: 592–599.
10. Mehta S.H., Brancati F.L., Strathdee S.A. i wsp.: Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 50–56.
11. Papatheodoridis G.V., Chrysanthos N., Savvas S. i wsp.: Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with the extent of liver fibrosis. *J. Viral Hepat.* 2006; 13: 303–310.
12. Custro N., Carroccio A., Ganci A. i wsp.: Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab. (Paris)* 2001; 27: 476–481.
13. Chen L.K., Chou Y.C., Tsai S.T. i wsp.: Hepatitis C virus infection-related type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2005; 22: 340–343.
14. Noto H., Raskin P.: Hepatitis C infection and diabetes. *J. Diab. Complic.* 2006; 20: 113–120.
15. Petit J.M., Bour J.B., Galland-Jos C. i wsp.: Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2001; 35: 279–283.
16. Caronia S., Taylor K., Pagliaro L. i wsp.: Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 30: 1059–1063.
17. Zein N.N., Abdulkarim A.S., Wiesner R.H., Egan K.S., Persing D.H.: Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J. Hepatol.* 2000; 32: 209–217.
18. Grimbert S., Valensi P., Levy-Marchal C. i wsp.: High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1996; 20: 544–548.
19. Narita R., Abe S., Kihara Y., Akiyama T., Tabaru A., Otsuki M.: Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2004; 41: 132–138.
20. Konrad T., Zeuzem S., Vicini P. i wsp.: Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon- α . *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30: 111–121.
21. Lecube A., Hernandez C., Genesca J., Simo R.: Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case-control study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1096–1101.
22. Petrides A.S.: Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev.* 1994; 2: 2–18.
23. Wiśniewska-Ligier M., Woźniakowska-Geicka T., Kups J., Sulat-Syncerek D.: Metabolizm węglowodanów u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. *Przegl. Lek.* 2004; 61: 1342–1345.
24. Arao M., Murase K., Kusakabe A. i wsp.: Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus. *J. Gastroenterol.* 2003; 38: 355–360.
25. Knobler H., Zhornicky T., Sandler A., Haran N., Ashur Y., Schatner A.: Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 2751–2756.
26. Maeno T., Okumura A., Ishikawa T. i wsp.: Mechanisms of increased insulin resistance in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 18: 1358–1363.
27. Skowroński M., Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B.: Ocena stężenia białka C-reaktywnego u chorych na cukrzycę ze współistniejącym zapaleniem wątroby typu C. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2005; 5: 65–70.
28. Picardi A., Gentilucci U.V., Zardi E.M. i wsp.: TNF-alpha and growth hormone resistance in patients with chronic liver disease. *J. Interferon Cytokine Res.* 2003; 23: 229–235.
29. D'Souza R.F., Feakins R., Mears L., Sabin C.A., Foster G.R.: Relationship between serum ferritin, hepatic iron staining, diabetes mellitus and fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 519–524.
30. Behrendt C.E., Ruiz R.B.: Hyperglycemia among persons with hepatitis C: not the classical diabetic phenotype. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006; 71: 68–74.
31. Skowroński M., Zozulińska D., Juszczyk J., Wierusz-Wysocka B.: Jaki typ cukrzycy należy rozpoznać u pacjentów z chorych na zapalenie wątroby typu C? *III Karpacka Konferencja Diabetologiczna* 2006; O-5: 64.
32. N'kontchou G., Paries J., Htar M.T. i wsp.: Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 1062–1068.
33. Tazawa J., Maeda M., Nakagawa M. i wsp.: Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47: 710–715.
34. Davila J.A., Morgan R.O., Shaib Y., McGlynn K.A., El-Serag H.B.: Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut.* 2005; 54: 533–539.
35. Sigal S.H., Stanca C.M., Kontorinis N., Bodian C., Ryan E.: Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1490–1496.
36. D'Souza R., Sabin C.A., Foster G.R.: Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1509–1515.
37. Steinmuller T.H., Stockmann M., Bechstein W.O., Settmacher U., Jonas S., Neuhaus P.: Liver transplantation and diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2000; 108: 401–405.
38. Crook E.D., Penumalee S., Gavini B., Filippova K.: Hepatitis C is a predictor of poorer renal survival in diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 2187–2191.
39. Friedrich-Rust M., Zeuzem S., Sarrazin C.: Current therapy for hepatitis C. *Int. J. Colorectal Dis.* 2005; 21: 1–9.
40. Tovey M.G., Lallemand C., Meritet J.F., Maury C.: Adjuvant activity of interferon alpha: mechanism(s) of action. *Vaccine* 2006; 24 (supl. 2): 46–47.
41. Kojiro S., Yano H., Ogasawara S. i wsp.: Antiproliferative effects of 5-fluorouracil and interferon-alpha in combination on a hepatocellular carcinoma cell line *in vitro* and *in vivo*. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 21: 129–137.

42. Hung C.H., Lee C.M., Wang J.H., Tung H.D., Chen C.H., Lu S.N.: Antiviral therapy after non-surgical tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20: 1553–1559.
43. Hung C.H., Lee C.M., Lu S.N. i wsp.: Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J. Viral Hepat.* 2006; 13: 409–414.
44. Condat B., Asselah T., Zanditenas D. i wsp.: Fatal cardiomyopathy associated with pegylated interferon/ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 287–289.
45. Sabbatani S., Manfredi R., Marinacci G., Pavoni M., Cristoni L., Chiodo F.: Reactivation of severe, acute pulmonary tuberculosis during treatment with pegylated interferon-alpha and ribavirin for chronic HCV hepatitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2006; 38: 205–208.
46. Lodato F., Tame M.R., Colecchia A. i wsp.: Systemic lupus erythematosus following virological response to peginterferon alfa-2b in a transplanted patient with chronic hepatitis C recurrence. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 4253–4255.
47. Elefsiniotis I.S., Pantazis K.D., Fotos N.V., Moulakakis A., Mavrogiannis C.: Late onset autoimmune thrombocytopenia associated with pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 21: 622–623.
48. Pellicano R., Smedile A., Peyre S. i wsp.: Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view. *Gastroenterol Dietol.* 2005; 51: 55–61.
49. Wesche B., Jaeckel E., Trautwein C. i wsp.: Induction of autoantibodies to the adrenal cortex and pancreatic islet cells by interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Gut.* 2001; 48: 378–383.
50. Huang J.F., Chuang W.L., Dai C.Y. i wsp.: The role of thyroid autoantibodies in the development of thyroid dysfunction in Taiwanese chronic hepatitis C patients with interferon-alpha and ribavirin combination therapy. *J. Viral Hepat.* 2006; 13: 396–401.
51. Ridruejo E., Christensen A.F., Mando O.G.: Central hypothyroidism and hypophysitis during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alpha and ribavirin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 693–694.
52. Selmi C., Lleo A., Zuin M., Podda M., Rossaro L., Gershwin M.E.: Interferon alpha and its contribution to autoimmunity. *Curr. Opin. Investig Drugs* 2006; 7: 451–456.
53. Bosi E., Minelli R., Bazzigaluppi E., Salvi M.: Fulminant autoimmune Type 1 diabetes during interferon-alpha therapy: a case of Th1-mediated disease? *Diabet. Med.* 2001; 18: 329–332.
54. Kado S., Miyamoto J., Komatsu N. i wsp.: Type 1 diabetes mellitus caused by treatment with interferon-beta. *Intern. Med.* 2000; 39: 146–149.
55. Eibl N., Gschwantler M., Ferenci P., Eibl M.M., Weiss W., Schernthaner G.: Development of insulin-dependent diabetes mellitus in a patient with chronic hepatitis C during therapy with interferon-alpha. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13: 295–298.
56. Betterle C., Fabris P., Zanchetta R. i wsp.: Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. *Diabetes Care* 2000; 23: 1177–1181.
57. Floreani A., Chiamonte M., Greggio N.A. i wsp.: Organ-specific autoimmunity and genetic predisposition in interferon-treated HCV-related chronic hepatitis patients. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 30: 71–76.
58. di Cesare E., Previti M., Russo F. i wsp.: Interferon-alpha therapy may induce insulin autoantibody development in patients with chronic viral hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41: 1672–1677.
59. Fabris P., Floreani A., Tositti G., Vergani D., De Lalla F., Betterle C.: Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 18: 549–558.
60. Brod S.A., Atkinson M., Lavis V.R. i wsp.: Ingested INF- α preserves residual beta cell function in type 1 diabetes. *J. Interferon Cytokine Res.* 2001; 21: 1021–1030.
61. Iga D., Tomimatsu M., Endo H., Ohkawa S., Yamada O.: Improvement of thrombocytopenia with disappearance of HCV RNA in patients treated by interferon-alpha therapy: possible etiology of HCV-associated immune thrombocytopenia. *Eur. J. Haematol.* 2005; 75: 417–423.
62. Beuthien W., Mellinghoff H.U., Kempis J.: Vasculitic complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2005; 24: 507–515.
63. Tahrani A., Bowler L., Singh P., Coates P.: Resolution of diabetes in type 2 diabetic patient treated with IFN-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 291–293.
64. Tai T.Y., Lu J.Y., Chen C.L. i wsp.: Interferon-alpha reduces insulin resistance and beta-cell secretion in responders among patients with chronic hepatitis B and C. *J. Endocrinol.* 2003; 178: 457–465.
65. Janczewska-Kazek E., Marek B., Kajdaniuk D., Borgiel-Marek H.: Effect of interferon alpha and ribavirin treatment on serum levels of transforming growth factor-beta1, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with chronic hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 961–965.
66. Guido M., De Franceschi L., Olivari N. i wsp.: Effects of interferon plus ribavirin treatment on NF-kappaB, TGF-beta1, and metalloproteinase activity in chronic hepatitis C. *Mod Pathol.* 2006; 19: 1047–1054.