



PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

La diabetes en la cirrosis hepática

Diego García-Compeán^{a,*}, Joel O. Jáquez-Quintana^a,
José A. González-González^a, Fernando J. Lavallo-González^b,
Jesús Z. Villarreal-Pérez^b y Hector J. Maldonado-Garza^a

^a Servicio de Gastroenterología y Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. José E. González, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

^b Servicio de Endocrinología y Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. José E. González, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

Recibido el 25 de enero de 2013; aceptado el 31 de enero de 2013

Disponible en Internet el 28 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Cirrosis hepática;
Curva de tolerancia
oral a la glucosa;
Mortalidad ;

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Liver cirrhosis;
Oral glucose
tolerance test;
Mortality

Resumen La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) clínica en la cirrosis hepática es del 30%, sin embargo en pacientes con glucemia en ayuno normal puede haber intolerancia a la glucosa y DM en el 90% de los casos después de una carga oral de glucosa. La DM tipo 2 puede producir una cirrosis, sin embargo, la cirrosis puede complicarse con una DM. A esta última forma de diabetes se la conoce como diabetes hepatógena. Se ha demostrado que la DM clínica o subclínica se asocia a un incremento de las complicaciones hepáticas y de la mortalidad. El tratamiento de la diabetes del cirrótico tiene muchas dificultades propias de la enfermedad hepática. Se desconoce cuál es el tratamiento más adecuado, ya que no existen guías de tratamiento. Además, no se sabe cómo impacta el manejo adecuado de este trastorno en la historia natural de la cirrosis hepática.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Diabetes in liver cirrhosis

Abstract The prevalence of overt diabetes mellitus (DM) in liver cirrhosis is about 30%. However, DM or impaired glucose tolerance can be observed in 90% after an oral glucose tolerance test in patients with normal fasting plasma glucose. Type 2 DM may produce cirrhosis, whereas DM may be a complication of cirrhosis. The latter is known as «hepatogenous diabetes». Overt and subclinical DM is associated with liver complications and death in cirrhotic patients. Treating diabetes is difficult in cirrhotic patients because of the metabolic impairments due to liver disease and because the most appropriate pharmacologic treatment has not been defined. It is also unknown if glycemic control with hypoglycemic agents has any impact on the course of the liver disease.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: digarciacompean@prodigy.net.mx (D. García-Compeán).

Introducción

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) abierta en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología es de alrededor del 30%¹. Sin embargo, por curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) en pacientes con glucemia en ayunas normal existe intolerancia a la glucosa (IG) y DM hasta en el 96%².

Existen 2 vertientes en la relación de la DM y la cirrosis hepática: a) la DM tipo 2 hereditaria, (que forma parte del síndrome metabólico con la obesidad, la hipertrigliceridemia y la hipertensión portal), puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática³⁻⁵. En una época en que la obesidad y la DM se han incrementado al grado de ser problemas de salud pública, las enfermedades hepáticas que resultan de estas alteraciones metabólicas adquieren mayor relevancia⁶, y b) por otro lado, la DM puede ser una complicación de la cirrosis. Esta diabetes se conoce con el nombre de «diabetes hepatógena» (DH). Ambos tipos de DM se asocian a un aumento de las complicaciones y de muerte⁷.

El tratamiento de la diabetes del cirrótico es complejo debido al daño hepático y a la hepatotoxicidad de algunos hipoglucemiantes orales. Actualmente no existen estudios que evalúen cuáles son los mejores esquemas terapéuticos de la diabetes en los cirróticos y se desconoce además si el control de la DM modifica la historia natural de la enfermedad hepática. En la presente revisión señalaremos también de forma breve el papel de la DM como factor de riesgo para el desarrollo y agravamiento del cáncer hepatocelular (CHC).

La diabetes mellitus tipo 2 es causa de enfermedad hepática crónica y de cáncer hepatocelular (CHC)

Epidemiología

En la actualidad no existen dudas de que el síndrome metabólico causa enfermedad hepática crónica y CHC independientemente del alcohol y de los virus⁸ (fig. 1).

En un estudio de cohortes con 173.643 pacientes, se estudiaron durante 10 años a 650.620 que no tenían DM tipo 2 en el momento de su inclusión. La incidencia de enfermedad hepática crónica no alcohólica y de CHC fue significativamente más alta en los pacientes diabéticos. Este riesgo fue independiente de enfermedad hepática alcohólica,

hepatitis viral y factores demográficos³. Sin embargo, no fueron tomados en cuenta otros factores del síndrome metabólico como la obesidad y la dislipidemia. No obstante, en otro estudio realizado en Canadá, recientemente publicado y conducido en población abierta, se observó que después de ajustar obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial los sujetos diabéticos tuvieron 2 veces mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática severa que los no diabéticos⁹.

Por otra parte, en otro estudio realizado en Dinamarca la tasa de incidencia estandarizada de CHC fue de 4,0 (IC 95%: 3,5-4,6) en hombres y de 2,1 (IC 95%: 1,6-2,7) en mujeres con DM tipo 2 comparados con la población general¹⁰, mientras que en otro estudio italiano reciente de casos y controles con 465 pacientes la prevalencia de DM fue más frecuente en los pacientes con CHC que en los controles (31,2 vs 12,7%; OR 3,12; IC 95%: 2,22-4,43). La DM había sido diagnosticada antes de la aparición del CHC en el 84% de los casos con un periodo promedio de 181,4 meses¹¹.

Recientemente se observó que los pacientes con hepatitis crónica por virus C, DM y fibrosis avanzada tenían un riesgo 3 veces mayor que los no diabéticos con fibrosis leve a moderada de desarrollar CHC a 5 años de seguimiento (13 vs 5%)¹².

Enfermedad hepática grasa no alcohólica

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) comprende un conjunto de afecciones que van desde la esteatosis simple hasta la cirrosis pasando por la esteatohepatitis y la fibrosis. Se estima que una tercera parte de los individuos adultos americanos pueden tener esteatosis hepática^{13,14}, la cual se considera como la manifestación más benigna de la EHGNA. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una manifestación severa de la EHGNA pues da lugar a inflamación tisular, daño celular y fibrosis. No obstante, la prevalencia de EHNA es baja (2-3%). La EHNA puede progresar a cirrosis y fallo hepático y existen evidencias de que es la causa más común de la cirrosis criptogénica^{6,15}.

Fisiopatogenia de la enfermedad hepática causada por diabetes mellitus tipo 2

Los mecanismos mediante los cuales la DM tipo 2 pudiera causar enfermedad hepática no alcohólica son complejos. La esteatosis hepática, la obesidad y la resistencia a la insulina actúan como cofactores para provocar daño hepático^{1,4,5}. La esteatosis es el resultado de una acumulación intracelular de triglicéridos debido a la captación aumentada de ácidos grasos libres y a la síntesis de novo en los hepatocitos¹⁴. El daño hepático consiste en necrosis celular e inflamación producidos por un incremento del estrés oxidativo mitocondrial de triglicéridos con la consecuente generación de peroxisomas y radicales libres^{16,17}. El estrés oxidativo mitocondrial se incrementa también por acción de las adipocinas como la leptina, adiponectina, interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), los cuales se producen en exceso debido a un estado de inflamación del tejido adiposo visceral y subcutáneo¹⁸. La reducción de adiponectina favorece la acción de las adipocinas inflamatorias¹⁹. Los mediadores químicos derivados de la inflamación y la necrosis celular, así como las adipocinas,

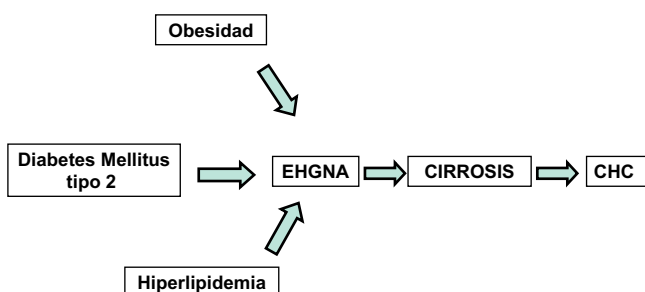


Figura 1 La DM tipo 2 puede causar enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) la cual podría progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC).

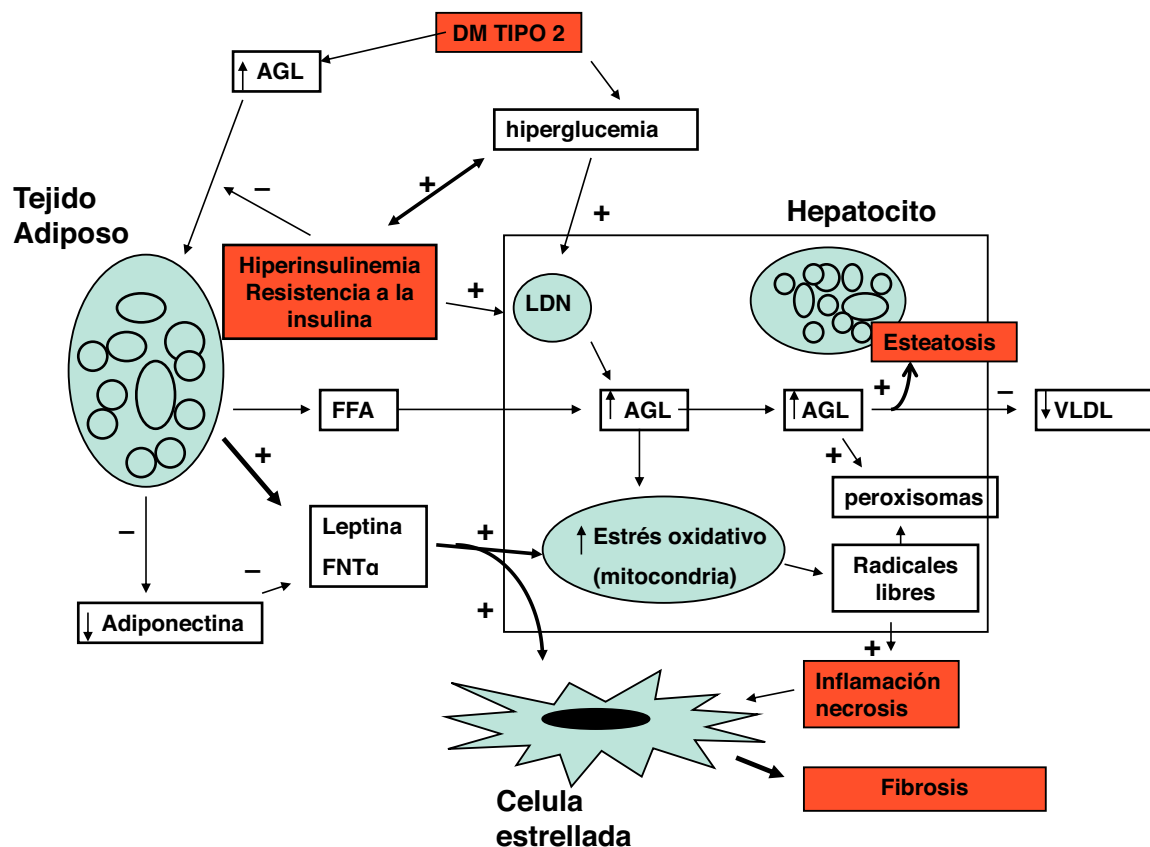


Figura 2 Daño hepático producido por la DM tipo 2. La resistencia a la insulina promueve liberación de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo. Los AGL se acumulan en el hepatocito a lo cual contribuye la lipogénesis de novo (LDN). La reducción de la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) satura la célula de grasa produciendo esteatosis. El estrés oxidativo mitocondrial se encuentra incrementado debido al exceso de AGL intracelulares y la acción de las adipocinas (leptina y factor de necrosis tumoral alfa [TNF α]). El exceso de estrés oxidativo produce radicales libres lo cual a su vez induce la inflamación y necrosis celular. La inflamación estimula las células estelares para que produzcan colágeno.

activan las células estelares induciéndolas a producir colágeno aumentando la producción del factor de crecimiento de tejido conjuntivo y acumulación de matriz extracelular favoreciendo la fibrosis²⁰. La transcripción nuclear de factor *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR-γ) y el sistema endocanabinoide podrían tener un papel importante en la fibrogénesis y pudieran ser potenciales blancos terapéuticos²¹ (fig. 2).

La diabetes mellitus como complicación de la cirrosis hepática. Diabetes hepatógena

Epidemiología y etiología

A pesar que existen evidencias sólidas de que la diabetes es una complicación de la cirrosis hepática, este tipo de diabetes no es reconocida por la Asociación Americana de Diabetes en su nueva clasificación²². Además, es frecuentemente subestimada por los médicos gastroenterólogos a pesar de que se asocia a un aumento de las complicaciones hepáticas, resistencia a los antivirales y muerte en los pacientes cirróticos⁷. Si bien es cierto que no existen pruebas de laboratorio que permitan distinguir

entre una DH y una DM tipo 2 cuando ya está establecida la cirrosis, existen algunas diferencias clínicas entre ellas. La DH se asocia con menor frecuencia a antecedentes familiares de DM tipo 2, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y microangiopatía². Por estudios recientes se sabe que desde las etapas tempranas de la enfermedad hepática existe resistencia a la insulina e IG en la mayoría de los pacientes^{2,23,24}. A medida que se deteriora más la función hepática la DM se manifiesta clínicamente por lo que la DH puede considerarse como un indicador de enfermedad hepática avanzada^{2,25} (fig. 3). La etiología de la enfermedad hepática crónica es crucial ya que alcohol, el virus de la hepatitis C y la hemocromatosis son agentes que con más frecuencia producen DH.

Virus C

En un estudio realizado por el National Health and Nutrition Examination Survey en Estados Unidos se identificó un riesgo 3 veces mayor de DM en sujetos mayores de 40 años y hepatitis crónica C, en comparación con aquellos pacientes sin hepatitis²⁶. Knobler et al. observaron prevalencia de DM en el 33% de los pacientes no cirróticos con virus de la hepatitis C, comparado con 5,6% en un grupo control²⁷. En pacientes

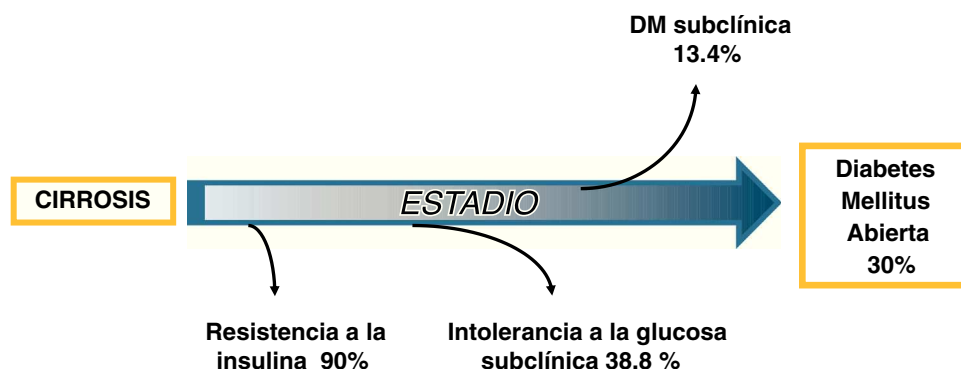


Figura 3 Alteraciones del metabolismo de la glucosa y su relación con el estadio de la enfermedad hepática en la diabetes hepatogénica.

infectados crónicamente se observa esteatosis hepática en un 30-70%²⁸.

En la infección por virus de la hepatitis C existe intolerancia a la glucosa en más del 40% y DM en más del 17%. La resistencia a la insulina observada en estos pacientes es un factor de riesgo independiente de esteatosis en relación con la severidad de la fibrosis²⁹⁻³².

El virus C induce resistencia a la insulina independientemente del índice de masa corporal y del estadio de la fibrosis. En el modelo animal transgénico, la proteína core del VHC fue capaz de inducir resistencia a la insulina, esteatosis y DM. El mecanismo principal parece relacionarse con la sobreproducción de FNT α , la cual fosforila los residuos de serina de los sustratos 1 y 2 del receptor de la insulina (IRS) y estimula la producción del supresor de citocinas (SOC3). La SOC-3 inhibe la fosforilación de AKT y de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K). Todos estos trastornos podrían bloquear la transactivación de GLUT-4, que tendría como resultado un bloqueo en la captación de glucosa celular (fig. 4). En el ratón transgénico el FNT α se correlaciona con hiperinsulinismo y el bloqueo de TNF α con fármacos anti-FNT α como el infliximab evita la aparición de resistencia a la insulina. Además, la sobreproducción de FNT α en pacientes con hepatitis crónica C se correlaciona con una progresión más rápida de la fibrosis y una menor respuesta al interferón³³.

Por otra parte, los genotipos 1 y 4 del virus C se asocian con resistencia a la insulina en una proporción mayor que los genotipos 2 y 3 (37 vs 17%), con mayor carga viral (60 vs 45%) con esteatosis severa (44 vs 16%) y con fibrosis significativa (68 vs 44%)³¹. Sin embargo, la resistencia a la insulina es un factor de mayor peso que el genotipo en relación con la respuesta al tratamiento antiviral. En un estudio reciente se observó que en pacientes con genotipo 1 la respuesta viral sostenida a los antivirales fue 2 veces mayor en pacientes con HOMA < 2 (60,5%) que en pacientes con HOMA > 2 (32,8%)³⁴. En apoyo a este concepto en los experimentos llevados a cabo en células Huh-7 infectadas con ARN-VHC, la replicación viral se bloqueó al agregar interferón al sistema. Sin embargo, cuando se agregó insulina al interferón a la dosis de 128 μ U/ml (similar a la que se observa en los estados hiperinsulinémicos) la habilidad del interferón para bloquear la replicación viral se abolió³⁵. En términos generales se ha reportado que los pacientes con hepatitis crónica por virus C y resistencia a la insulina, independientemente del genotipo, tienen menor respuesta

sostenida al tratamiento con peginterferón mas ribavirina que los pacientes sin resistencia insulínica^{33,34}.

La erradicación del VHC se asocia con una reducción de la incidencia de diabetes. En un estudio reciente 234 pacientes con hepatitis crónica C y glucemia en ayuno normal fueron monitorizados durante 3 años después de terminar el tratamiento antiviral. A los 14 meses de seguimiento solo el 14,6% de los pacientes con respuesta viral sostenida y el 34,1% de los no respondedores desarrollaron intolerancia a la glucosa o DM ($p=0,04$)³⁶. Sin embargo, en otro estudio reciente se observó que la depuración del virus C mediante tratamiento con antivirales no redujo el riesgo de la incidencia de DM en pacientes con hepatitis crónica y glucosa sérica en ayunas normal durante un periodo de 8 años de seguimiento posterior al tratamiento. Los pacientes con respuesta viral sostenida tuvieron una incidencia semejante a los no respondedores³⁷.

Alcohol

Los pacientes con enfermedad hepática alcohólica tienen un riesgo relativo elevado de tener DM³⁸, el cual está en relación directa con la cantidad de alcohol ingerido ya que se aumenta al doble en los que ingieren más de 270 g de alcohol por semana en comparación con los que ingieren de 60 a 120 g³⁹. La intoxicación aguda provoca una disminución en la captación de glucosa mediada por insulina. Por otra parte, los pacientes con alcoholismo crónico con frecuencia presentan daño pancreático crónico y lesión de las células beta de los islotes pancreáticos dando como consecuencia DM¹.

Hemocromatosis

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad caracterizada por la acumulación de hierro en diversos tejidos, particularmente en el hígado, causada por una mutación del gen HFE. Además el hierro puede acumularse en el páncreas y el miocardio. En el páncreas la concentración de hierro es predominantemente en los acinos de secreción exocrina. Sin embargo, también se puede observar infiltración en los islotes de Langerhans con daño de las células β productoras de insulina. Es por esto que en pacientes con hemocromatosis hereditaria entre el 50 y el 85% presentan DM, particularmente en etapas avanzadas⁴⁰. A esta frecuencia elevada de DM contribuye también probablemente la serie de trastornos del metabolismo glucídico secundarios al daño hepático^{1,7}.

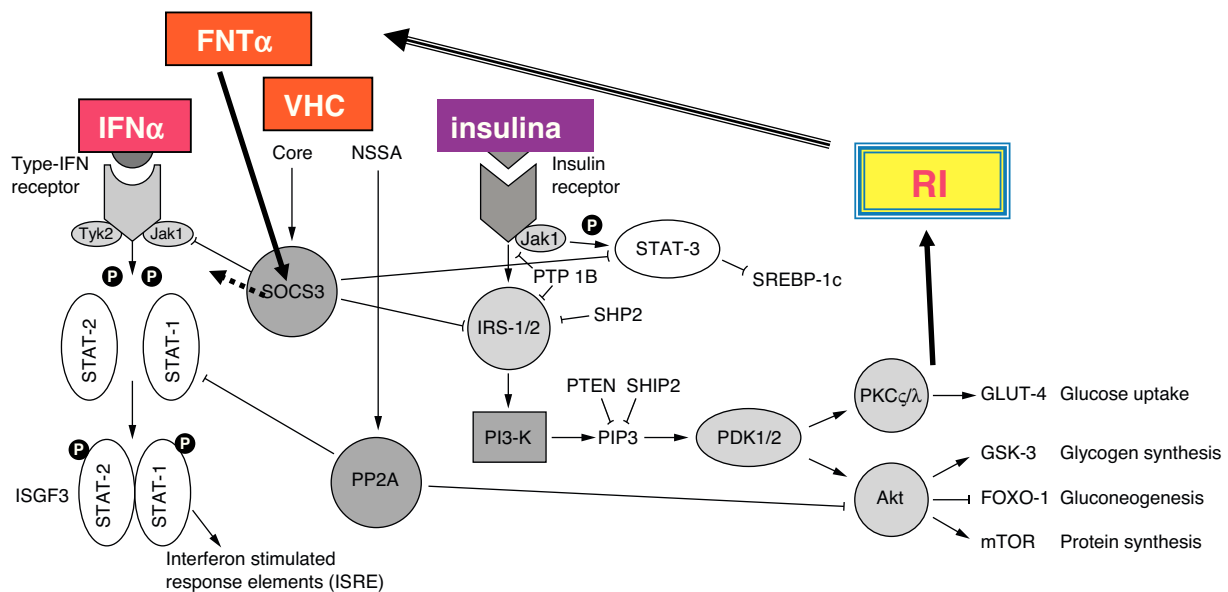


Figura 4 Las proteínas NSSA y core del virus de la hepatitis C pueden inhibir el efecto de la insulina y el interferón alfa (véase texto). Sustratos de receptor de insulina: P13 K: fosfatidil inositol 3 cinasa; PDK: cinasa dependiente de fosfoinositido; PKC: isoforma C de proteinacinas; PP2A: fosfatasa de proteína 2 A; SOCS3: supresor de señalización de citocinas 3; SREBP: proteína reguladora de síntesis de esteroides.

Fisiopatogenia de la diabetes hepatógena

La fisiopatogenia de la DH es compleja y no se conoce con precisión. La resistencia a la insulina de los tejidos periféricos tiene un papel central^{1,3,41-46}. Se ha propuesto que la reducida extracción hepática de insulina y los cortocircuitos portosistémicos da como resultado una hiperinsulinemia, la cual es potenciada por la elevación de los niveles de hormonas contrainsulínicas (glucagón, hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina, ácidos grasos libres y citocinas)^{3,42,44,46}. En un estudio reciente con pacientes cirróticos en estadio B de Child-Pugh se observó que el hiperinsulinismo podría deberse a un incremento de la sensibilidad de las células beta del páncreas a la glucosa mientras que la extracción hepática de insulina no fue significativa⁴⁷. Se ha especulado también que podrían existir factores genéticos y ambientales por una parte y algunos agentes etiológicos de la cirrosis por otra, como el virus C, el alcohol, depósitos de hierro los cuales actuarían de manera sinérgica⁴¹. En conclusión, la DM podría resultar de 2 alteraciones que ocurren simultáneamente: resistencia a la insulina del tejido muscular y una respuesta inadecuada de las células β para secretar insulina^{43,44} (fig. 5).

La diabetes mellitus tipo 2 y la diabetes hepatógena agravan el curso de la cirrosis hepática y del cáncer hepatocelular

La diabetes mellitus incrementa la morbimortalidad de la cirrosis hepática

En estudios retrospectivos transversales se ha observado que la DM se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones

de la cirrosis de cualquier etiología⁴⁸⁻⁵⁰. De acuerdo con el estudio de Verona, el cual se basa en una población de más de 7.000 sujetos con DM tipo 2, se observó un riesgo de muerte a los 5 años de 2,52 veces mayor (IC 1,96-3,2) que en la población general⁵¹. Otros estudios reportan que la DM, la obesidad y la esteatosis se asocian a enfermedad hepática y fibrosis más severa en hepatitis crónica C^{52,53}.

Solo se han publicado muy pocos estudios prospectivos en los cuales se ha evaluado la influencia de la diabetes en la morbimortalidad de los pacientes cirróticos con o sin descompensación hepática (tabla 1). En un estudio con 110 pacientes cirróticos, 50 de ellos con DM, la supervivencia acumulada a 3 años fue significativamente menor en los diabéticos. En el análisis de regresión la DM fue predictiva de mortalidad. La creatinina sérica y la clasificación de Child-Pugh fueron también predictores independientes de muerte⁵⁴. Se ha demostrado también que los trastornos subclínicos del metabolismo de la glucosa (IG y DM) tienen efecto negativo en la supervivencia a largo plazo de los pacientes cirróticos^{55,56}. En un estudio con 56 pacientes con glucemia en ayuno normal en quienes se realizó CTOG con una carga de 75 g de glucosa se observó que la supervivencia a 5 años en los pacientes con la prueba normal fue más alta (94,7%) que en aquellos con IG o DM (68,8 y 56,6% respectivamente). Las diferencias entre los pacientes con CTOG normal vs pacientes con IG y DM fueron estadísticamente significativas. El análisis de regresión múltiple mostró que la albúmina y la CTOG fueron predictores independientes de supervivencia⁵⁵. En otro estudio con 54 pacientes cirróticos, 35 (64%) sin DM, se observó que aquellos con IG y DM detectados por CTOG y con DM abierta tuvieron una reducción significativa de la supervivencia acumulada a 5 años⁵⁶.

Recientemente, en 78 pacientes cirróticos descompensados a quienes se realizó CTOG se observó que aquellos cuya prueba fue anormal tuvieron significativamente una

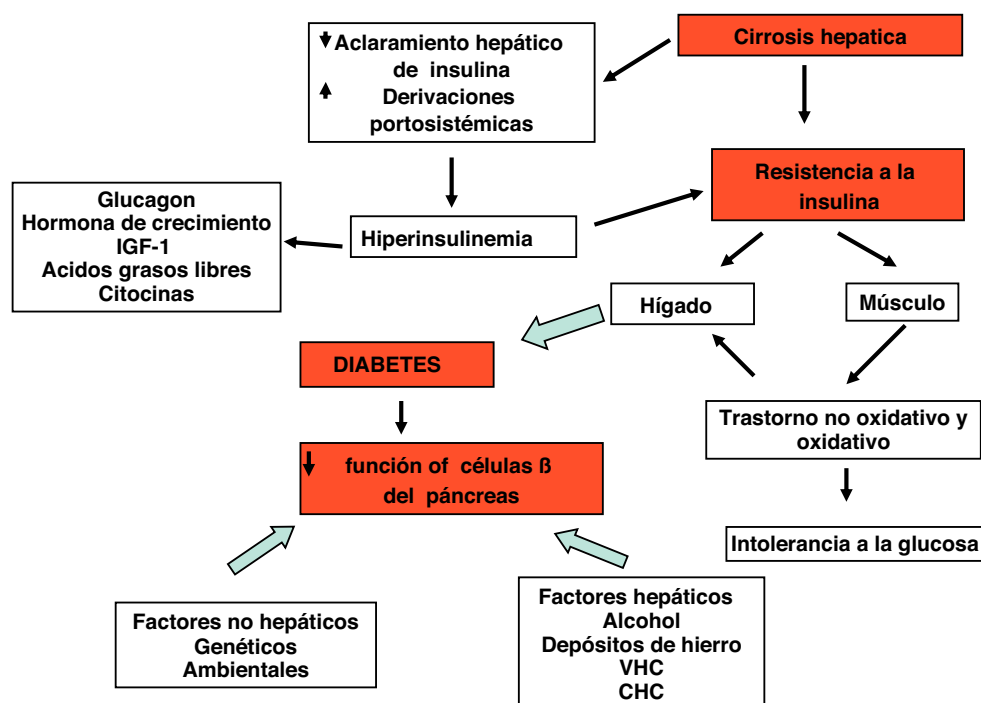


Figura 5 Fisiopatología de la cirrosis hepática. El fenómeno clave es la resistencia a la insulina. La disminución en la depuración de la insulina y los cortocircuitos portosistémicos causados por la cirrosis por una parte y la desensibilización de las células beta del páncreas por diversos agentes por otra parte produce hiperinsulinemia. La resistencia a la insulina es a nivel del músculo inicialmente y del hígado en etapas posteriores. La resistencia a la insulina en el músculo es a nivel del metabolismo oxidativo y no oxidativo.

Tabla 1 Estudios prospectivos con pacientes cirróticos en los cuales se evalúa la influencia de la diabetes mellitus en la supervivencia

Autor	N	Tipo de estudio	Duración	Resultados
Bianchi et al., 1994 ⁵⁰	382	Retro y prospectivo	5 años	Diabetes, albúmina, ascitis, EH, bilirrubina y plaquetas fueron predictores de muerte
Holstein et al., 2002 ⁵⁵	54	Prospectivo	5 años	Los que tenían DM abierta o CTOG anormal tuvieron menor supervivencia
Nishida et al., 2006 ⁵⁶	56	Prospectivo	5 años	Pacientes con glucemia en ayuno normal. Con CTOG anormal tuvieron menor supervivencia
Jáquez et al., 2011 ⁵⁴	110	Prospectivo	3 años	Pacientes compensados. Con DM abierta menor supervivencia acumulada
Hagel et al., 2011 ⁵⁷	78	Prospectivo	30 días	Pacientes descompensados. CTOG anormal asociada a mayor mortalidad a los 30 días
García-Compeán et al., 2013	150	Prospectivo	4 años	Pacientes compensados. CTOG normal mejor supervivencia a 4 años

menor supervivencia a corto plazo (30 días)⁵⁷. De forma similar, nosotros hemos observado en 150 pacientes cirróticos compensados que la CTOG normal permite identificar pacientes con una supervivencia acumulada a 4 años significativamente más alta (resultados no publicados).

La DM en conjunto con la infección por virus de la hepatitis B y C y cirrosis hepática por alcohol incrementan hasta 10 veces el riesgo de CHC^{1,3}.

Por otra parte, los pacientes con DM y CHC tienen un riesgo de mortalidad mayor que los pacientes sin diabetes. En otro estudio con 160 pacientes con CHC aquellos

que tenían DM tuvieron mayor mortalidad a un año que los pacientes sin diabetes. Además, tuvieron enfermedad más extensa⁵⁸.

Probables mecanismos mediante los cuales la diabetes mellitus se asocia a un aumento de la morbilidad

Se ha especulado que la DM y la IG mediante los mecanismos previamente señalados podrían agravar la enfermedad

hepática promoviendo la inflamación y la fibrosis con la consecuente insuficiencia hepática. La DM podría reducir la supervivencia al incrementar las complicaciones. Se ha demostrado que los pacientes cirróticos con DM fallecen por causas principalmente relacionadas con la enfermedad del hígado^{50,54-56}. No obstante, este hecho podría deberse a la corta duración de la diabetes y la reducción de la esperanza de vida del paciente cirrótico o bien al efecto protector del sistema cardiovascular y la aterosclerosis producido por la enfermedad hepática⁵⁹. Por otra parte, la DM reduce la inmunocompetencia de los pacientes aumentando la incidencia de infecciones severas. En un estudio reciente la peritonitis bacteriana espontánea fue significativamente más frecuente en pacientes con cirrosis criptogénica⁶⁰. Los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea tuvieron una elevada mortalidad intrahospitalaria, fallo hepático y síndrome hepatorenal⁶¹.

Tratamiento de la diabetes del paciente cirrótico

A pesar del cúmulo de información reciente en relación con el impacto negativo de la DM en la supervivencia de los pacientes cirróticos, hasta el momento actual se han publicado muy escasos estudios terapéuticos con el objetivo de conocer cuáles son los regímenes de tratamiento más adecuados de la diabetes y, sobre todo, para saber cuál es el impacto del tratamiento en la supervivencia de los pacientes. Además, la DM del paciente cirrótico puede ser con frecuencia subestimada por los médicos como lo ilustra un estudio realizado en Alemania en donde se envió una encuesta a 576 gastroenterólogos con preguntas específicas basándose en publicaciones recientes. De 253 cuestionarios contestados, el 90 y 40% de los médicos subestimaron la prevalencia de IG y DM en los pacientes cirróticos, respectivamente⁶². Este estudio podría reflejar que una proporción sustancial de la comunidad médica, incluyendo la altamente especializada, podría no tener suficiente información acerca de las implicaciones de la DM en la cirrosis. Quizá todo lo anteriormente señalado explique por qué no existen guías de tratamiento orientadas a los médicos generales y especializados.

Como si lo anterior fuera poco, el tratamiento de la DM del paciente cirrótico es difícil por lo siguiente: a) alrededor de la mitad de los pacientes tiene malnutrición; b) cuando se diagnostica la DM el paciente tiene insuficiencia hepática avanzada; c) la mayor parte de los hipoglucemiantes orales y la insulina se metabolizan en el hígado; d) estos pacientes tienen con frecuencia episodios de hipoglucemia; e) la adherencia al tratamiento posiblemente es baja, particularmente en los alcohólicos, y f) la persistencia de la ingestión de alcohol⁴.

En un estudio retrospectivo de reciente publicación con 87 pacientes cirróticos con DM, el 39,1% de los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad hepática recibieron tratamiento potencialmente nocivo por parte del médico. Un tercio de los pacientes continuó la intoxicación alcohólica en forma importante durante el tratamiento y en 41,4% no hubo adherencia a la medicación. Solo el 28,7% de

los pacientes tuvieron control satisfactorio de la glucemia (definido por HbA1c < 6,5%)⁶³.

El tratamiento inicial de los pacientes con hiperglucemia leve a moderada y enfermedad hepática compensada podría ser el cambio del estilo de vida, ya que en esta etapa la resistencia a la insulina es un factor predominante. Sin embargo, estas medidas terapéuticas pueden verse comprometidas por dietas muy restrictivas que podrían agravar el estado de malnutrición. El ejercicio, el cual mejora la resistencia a la insulina, no es adecuado en pacientes con enfermedad hepática activa⁴⁴.

En estadios avanzados de la enfermedad hepática, cuando la DM se manifiesta clínicamente, puede ser necesario el uso de hipoglucemiantes orales. Sin embargo, la mayor parte de estos fármacos se metaboliza en el hígado, por lo que la monitorización de las cifras de glucosa en sangre durante el tratamiento debe ser estrecha para evitar la hipoglucemia⁶⁴. La metformina, que disminuye la resistencia a la insulina, podría ser de utilidad. Sin embargo, este medicamento está relativamente contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática avanzada y en los que continúan la ingesta de alcohol por el riesgo de acidosis láctica⁶⁵.

Los secretagogos de la insulina, a pesar de que son medicamentos seguros, probablemente no son útiles ya que no modifican la resistencia a la insulina y los pacientes con cirrosis alcohólica con frecuencia tienen daño en las células beta de los islotes pancreáticos⁶⁶.

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa reducen la absorción intestinal de hidratos de carbono por lo que disminuyen los riesgos de la hiperglucemia posprandial la cual es común en estos pacientes. En un estudio doble ciego con 100 pacientes con cirrosis hepática compensada y DM tratada con insulina el control de la glucemia en ayunas y posprandial mejoró de forma significativa con el uso de acarbose⁶⁷. En otro estudio controlado cruzado con placebo en pacientes con encefalopatía hepática la acarbose produjo una mejoría significativa de la glucemia posprandial, una reducción de los niveles plasmáticos de amonio y un incremento de la frecuencia de las evacuaciones⁶⁸.

Las tiazolidinas pueden ser especialmente útiles, ya que incrementan la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, la troglitazona ha sido retirada del mercado debido a su potencial efecto hepatotóxico. No obstante, la rosiglitazona y la pioglitazona, al parecer más seguros⁶⁹, no se recomiendan si hay evidencia de enfermedad hepática activa o si los niveles de ALT están por encima de 2,5 ULN.

Los requerimientos de insulina pueden variar. En pacientes con cirrosis compensada los requerimientos pueden ser mayores, ya que en estos predomina la resistencia a la insulina mientras que en los pacientes con cirrosis descompensada el metabolismo hepático de la insulina está muy deteriorado. La insulina debe utilizarse de preferencia con el paciente internado con monitorización estrecha de las glucemias por el riesgo de hipoglucemia⁷⁰.

Finalmente, el trasplante hepático normaliza la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina de forma rápida. Se piensa que este efecto se debe a una mejora de la depuración hepática y de la disposición periférica de la glucosa. Este último efecto podría ser secundario a una corrección de la hiperinsulinemia crónica^{45,71}. No obstante, el trasplante hepático cura la DH solo en el 67% de los casos. En el 33% la diabetes no fue corregida debido a la persistencia de

una reducción del funcionamiento de las células beta del páncreas⁷².

Perspectivas de la investigación de la diabetes mellitus en la cirrosis hepática

En el futuro deberán aclararse los siguientes puntos: a) la importancia del diagnóstico temprano de la diabetes (mediante CTOG) en la reducción de la mortalidad de los pacientes con cirrosis; b) los beneficios que aporta el control de la DM en el manejo de las complicaciones de la cirrosis hepática y la supervivencia, y f) el establecimiento de guías de tratamiento en el manejo de la diabetes del paciente cirrótico.

Quizá la combinación de la diabetes o de intolerancia a la glucosa con los instrumentos predictivos de morbilidad actualmente utilizados en los pacientes cirróticos (Child-Pugh y MELD) tenga mejor sensibilidad y especificidad en cierto tipo de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med*. 2007;120:829–34.
- García-Compeán D, Jaquez Quintana JO, Lavallo Gonzalez FJ, Reyes Cabello E, GonzalezGonzalez JA, Munoz Espinosa LE, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis- A prospective study. *Ann Hepatol*. 2012;11:240–8.
- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;126:460–8.
- 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*. 2007;30:734–43.
- El-Serag HB, Everhart JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002;122:1822–8.
- TellezAvila FI, Sanchez-Avila F, Garcia-Saenz de Cicilia M, Chavez Tapia NC, Franco Guzman AM, Lopez Arce G, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4771–5.
- García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol*. 2009;15:280–8.
- Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, Galati G, Fiori E, Spataro S, et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22:274–83.
- Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ*. 2010;182:526–31.
- Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L, Chow WH, Linet M, Keehn S, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1360–5.
- Donadon V, Balbi M, Casarin P, Vario A, Alberti A. Association between hepatocellular carcinoma and type 2 diabetes mellitus in Italy: potential role of insulin. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5695–700.
- Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2008;47:1856–62.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387–95.
- Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:883–9.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999;29:664–9.
- Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS, Asghar A, Foresman B, Hall SD, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003;37:544–50.
- Pessayre D, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondrial injury in steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1095–105.
- Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, Hernández-Guerra M, Mayorga M, Domínguez-Díez A, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology*. 2001;34:1158–63.
- Sanyal AJ. American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:1705–25.
- Bertolani C, Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology*. 2008;15:91–101.
- Anty R, Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35:10–20.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1: S64–71.
- Buzzelli G, Chiarantini E, Cotrozzi G, Relli P, Matassi L, Romanelli RG, et al. Estimate of prevalence of glucose intolerance in chronic liver disease. Degree of agreement among some diagnostic criteria. *Liver*. 1988;8:354–9.
- Niedermaier C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1996;110:1107–19.
- Del Vecchio Blanco C, Gentile S, Marmo R, Carbone L, Coltorti M. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;8:29–36.
- Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med*. 2000;133:592–9.
- Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:355–9.
- Anty R, Gelsi E, Giudicelli J, Mariné-Barjoan E, Gual P, Benzaken S, et al. Glucose intolerance and hypoadiponectinemia are already present in lean patients with chronic hepatitis C infected with genotype non-3 viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:671–7.
- Custro N, Carroccio A, Ganci A, Scafidi V, Campagna P, di Prima L, et al. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab*. 2001;27:476–81.
- Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: A case-control study. *Diabetes Care*. 2006;29:1096–101.
- Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C:

- association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:416–23.
32. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology*. 2003;125:1695–704.
33. Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7075–80.
34. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005;128:636–41.
35. Sanyal AJ, Chand N, Comar K, Mirshahi F. Hyperinsulinemia blocks the inhibition of hepatitis C virus (HCV) replication by interferon: a potential mechanism for failure of interferon therapy in subjects with HCV and nonalcoholic liver disease. *Hepatology*. 2004;40 4 Suppl. 1:179A.
36. 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*. 2006;29:2462–6.
37. Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, Ciancio A, Abate ML, Olivero A, et al. 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*. 2008;103:2481–7.
38. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol*. 2000;32:209–17.
39. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Blair SN. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*. 2000;23:18–22.
40. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med*. 1991;90:445–9.
41. Barthel A, Schmoll D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:685–92.
42. Tappy L, Minehira K. New data and new concepts on the role of the liver in glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4:273–7.
43. Petrides AS, Vogt C, Schulze-berge D, Matthews D, Strohmeier G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology*. 1994;19:616–27.
44. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology*. 1998;28:141–9.
45. Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaldo MC, Strati F, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology*. 1999;30:649–54.
46. Petrides AS, Groop LC, Riely CA, de Fronzo RA. Effect of physiologic hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. *J Clin Invest*. 1991;88:561–70.
47. Greco AV, Mingrone G, Mari A, Capristo E, Manco M, Gasbarrini G. Mechanisms of hyperinsulinaemia in Child's disease grade B liver cirrhosis investigated in free living conditions. *Gut*. 2002;51:870–5.
48. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:68–76.
49. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Studys. *Diabetes Care*. 1999;22:756–61.
50. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994;20:119–25.
51. Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:24–7.
52. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 1999;29:1215–9.
53. Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakao K, Nishimura D, Goto T, et al. Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2752–9.
54. Jáquez Quintana JO, García-Compeán D, González JA, Pérez JZ, González FJ, Espinosa LE, et al. The impact of diabetes mellitus in mortality of patients with compensated liver cirrhosis—a prospective study. *Ann Hepatol*. 2011;10:56–62.
55. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts EH. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:677–81.
56. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:70–5.
57. Hagel S, Bruns T, Herrmann A, Stallmach A, Schmidt C. Abnormal glucose tolerance: a predictor of 30-day mortality in patients with decompensated liver cirrhosis. *Z Gastroenterol*. 2011;49:331–4.
58. Amarapurkar DN, Patel ND, Kamani PM. Impact of diabetes mellitus on outcome of HCC. *Ann Hepatol*. 2008;7:148–51.
59. Marchesini G, Ronchi M, Forlani G, Bugianesi E, Bianchi G, Fabbri A, et al. Cardiovascular disease in cirrhosis—a point-prevalence study in relation to glucose tolerance. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:655–62.
60. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Perella O. Clinical presentation and prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cryptogenic cirrhosis and features of metabolic syndrome. *Can J Gastroenterol*. 2004;18:381–6.
61. Cheruvattath R, Balan V. Infections in patients with end-stage liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:403–11.
62. Gundling F, Schepp W, Schumm-Draeger PM. Hepatogenous diabetes in cirrhosis: academic sport or a neglected disease? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120:469–71.
63. Gundling F, Seidl H, Strassen I, Haller B, Siegmund T, Umgelter A, et al. Clinical manifestations and treatment options in patients with cirrhosis and diabetes mellitus. *Digestion*. 2013;87:75–84.
64. Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:555–77.
65. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr Jr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:23–8.
66. Choudhury S, Hirschberg Y, Filipek R, Lasseter K, McLeod JF. Single-dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:634–40.
67. Gentile S, Turco S, Guarino G, Oliviero B, Annunziata S, Cozzolino D, et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab*. 2001;3:33–40.
68. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagiala, Fierro M, Annunziata S, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:184–91.
69. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care*. 2002;25:815–21.

70. Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev.* 1994;2:2–18.
71. Blanco JJ, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Gómez-Manero N, Pardo F, et al. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: midterm results, survival, and adverse events. *LiverTranspl.* 2001;7:226–33.
72. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology.* 2000;31:694–703.