

11227

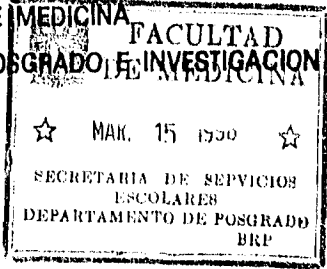
132

2e)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION DE LA MEDICINA



"PREVALENCIA DE DIABETES Y ALTERACION EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN PACIENTES CON

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES Y ASISTENCIA
SALVADOR ZUBIRAN
DIRECCION DE INVESTIGACION
MEXICO, D. F.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
ELENA GUADALUPE ZENTENO OCAMPO

SEDE :
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE LUIS POO RAMIREZ

CD. UNIVERSITARIA, FEBRERO DE 1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dedico este trabajo a mis papás y
a todos los que contribuyeron a mi
realización como especialista en
Medicina Interna .**

INDICE GENERAL

1.- ANTECEDENTES.	1
1.1 Introducción	1
1.2 Metabolismo de hidratos de carbono en el hígado	1
1.2.1 Hormonas reguladoras del metabolismo de los carbohidratos	2
1.2.2 Mecanismos de entrada de la glucosa a la célula	4
1.3 Epidemiología de la cirrosis	4
1.4 Epidemiología de la diabetes	5
1.5 Relación entre diabetes y cirrosis	6
1.6 Fisiopatología de la intolerancia a la glucosa en cirrosis	8
1.6.1 Resistencia a la insulina	8
1.6.2 Disminución en la secreción de insulina	9
1.6.3 Hipertensión portal e hiperinsulinemia	10
1.6.4 Hiperglucagonemia y otras alteraciones hormonales	10
1.6.5 Resistencia a la glucosa	10
1.7 Factores de riesgo para diabetes mellitus	11
1.8 Justificación y planteamiento del problema	12
2.- OBJETIVOS.	14
3.- HIPOTESIS	14
4.- MATERIAL Y METODOS.	15
4.1 Población en estudio	15
4.2 Tamaño de la muestra	16
4.3 Diseño del estudio	17
4.4 Actividades	18
4.5 Métodos de laboratorio	19
4.6 Variables de interés	19
5.- ANALISIS ESTADISTICO.	20
6.- RESULTADOS Y DISCUSION.	21
6.1 Pacientes con diabetes mellitus ya conocida	21
6.2 Características epidemiológicas	22

6.3 Características clínicas de los pacientes con cirrosis	23
6.4 Etiología de la cirrosis	24
6.5 Características bioquímicas	25
6.6 Resultados de la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG)	26
6.7 Interpretación diagnóstica de la curva de tolerancia oral a la glucosa	27
6.8 Reserva funcional hepática e intolerancia a la glucosa	29
6.9 Historia familiar de diabetes y diagnóstico de la CTOG	31
6.10 Evaluación antropométrica y de la ingesta calórica	32
6.10.1 Evaluación por género entre ambos grupos	32
6.10.2 Evaluación del índice de masa corporal en ambos grupos	34
7.- CONCLUSIONES	36
8.- BIBLIOGRAFIA	38
9.- TABLAS Y ANEXOS	43

1. ANTECEDENTES

1.1 Introducción

El hígado, la mayor glándula del cuerpo, tiene muchas funciones complejas las cuales incluyen formación de bilis, almacenamiento de hidratos de carbono, metabolismo de lípidos, formación de cuerpos cetónicos, reducción y conjugación de hormonas esteroides suprarrenales y gonadales, elaboración de proteínas plasmáticas, inactivación de polipéptidos hormonales, formación de urea, detoxificación, extracción y eliminación de compuestos químicos y protección inmune (1).

1.2 Metabolismo de hidratos de carbono en el hígado

El hígado y el tejido muscular son indispensables para la adecuada regulación del metabolismo de los hidratos de carbono. A través de la circulación portal, el hígado recibe la mayor parte de hidratos de carbono de la dieta; además, mediante diversas hormonas, regula la concentración de glucosa en sangre durante los periodos de ayuno e ingestión, proporcionando un aporte permanente de glucosa que cubre las necesidades energéticas de todos los tejidos del organismo. Las principales funciones del hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono incluyen:

- Retener glucosa proveniente de la dieta.
- Almacenar glucosa en forma de glucógeno en el interior de la célula hepática (glucogénesis).
- En ausencia de glucosa, transformar otros sustratos distintos de los hidratos de carbono (aminoácidos y lípidos) por la conversión de lactato en glucosa (gluconeogénesis).
- Despolimerizar el glucógeno en glucosa (glucogenólisis).
- El paso de la glucosa a ácido pirúvico y/o ácido láctico (glucólisis) (2).

1.2.1. Hormonas reguladoras del metabolismo de los carbohidratos:

Tanto la insulina como el glucagon y la hormona del crecimiento son las hormonas encargadas del metabolismo de los hidratos de carbono. La insulina disminuye la glucosa sanguínea; en cambio, el glucagon, la epinefrina, el cortisol y la hormona del crecimiento, que favorecen la gluconeogénesis y glucogenólisis elevan los niveles de glucosa sanguínea por lo cual son llamadas también hormonas contrareguladoras. La somatostatina inhibe las secreciones de dichas hormonas (insulina, glucagon y hormona del crecimiento) por lo cual puede dar lugar tanto a hipoglucemia como a hiperglucemia (3).

En el estado postprandial, la glucemia depende de un adecuado balance desde su acceso al hígado, a través de la vena porta (desde el intestino) hasta su utilización a nivel periférico. En este momento, gracias a la elevación de insulina, se favorece su entrada a las células sensibles a la insulina (tejido graso, músculo e hígado).

Una vez que penetra en la células, la glucosa es fosforilada (mediante la hexocinasa) a glucosa-6-fosfato (55-60% en el hígado) . En el hígado, existe además una enzima llamada glucocinasa que tiene gran especificidad por la glucosa la cual es almacenada en forma de glucógeno; la actividad de la glucocinasa, a diferencia de la hexocinasa, se incrementa por la insulina y disminuye en situaciones de inanición o diabetes mellitus (3,4).

En estado post-absortivo (en ayuno), la concentración sanguínea de glucosa representa un equilibrio entre la captación tisular y la producción hepática de glucosa, la que a su vez depende de las reservas de glucógeno y de la gluconeogénesis. La mayoría de los cambios que tienen lugar durante el ayuno se atribuyen a las alteraciones en los niveles de hormonas circulantes encargadas de la regulación de la glucemia. La disminución de la concentración sanguínea de glucosa determina un descenso de la insulina, con un aumento en la concentración de glucagon, glucocorticoides, hormona del crecimiento y catecolaminas. La disminución en la concentración de insulina también favorece un incremento en la glucogenólisis (3,4).

Los principales precursores de la gluconeogénesis son los aminoácidos, el lactato, el piruvato y el glicerol. En el músculo la sustancia más importante para la gluconeogénesis es la alanina (proporciona alrededor del 10% de la glucosa total después de un ayuno nocturno). La alanina se forma en tejidos periféricos por transaminación del piruvato. En el hígado, la alanina es desaminada con conversión del amonio a urea y piruvato a glucosa. El lactato y el piruvato, derivados de la glucosa, pueden ser resintetizados a glucosa por la vía del ciclo de Cori. El glicerol, liberado por la hidrólisis de los triglicéridos en los depósitos grasos, también puede ser convertido en glucosa en el hígado (3,4).

El ayuno y el ejercicio físico aumentan la cantidad de sustratos necesarios para la gluconeogénesis. La insulina, al disminuir parcialmente la captación de alanina, lactato y piruvato, inhibe la gluconeogénesis (3,5).

Por otra parte, durante el ayuno prolongado se produce, en el tejido adiposo, un aumento en la lipólisis, lo que provoca un notable incremento en la captación por el hígado de ácidos grasos y, a su vez, un aumento en los cuerpos cetónicos que sirven como fuente de energía alternativa para los tejidos periféricos y eventualmente para el sistema nervioso central (1,3,4).

En los periodos postprandiales, la glucosa proveniente de la dieta se metaboliza y se distribuye por diferentes tejidos. Aproximadamente un 55-60% de la glucosa ingerida es captada por el hígado y almacenada en forma de glucógeno y en pequeñas cantidades de triglicéridos; un 15% es utilizado en tejido adiposo y muscular y sólo una cuarta parte pasa directamente al sistema nervioso central, células sanguíneas y médula ósea (1,3).

Otros monosacáridos, como la fructosa y la galactosa, son transformadas en glucosa y glucógeno en el hígado (2,3).

1.2.2 Mecanismos de entrada de la glucosa a la célula: Existe suficiente evidencia para sugerir que la glucosa entra a la célula en 4 fases. En la primera fase, la glucosa ocupa el sitio externo de unión sobre la superficie de la membrana, pero sin unirse al transportador. En la segunda fase se forma un complejo de transportador-glucosa que ocupa el sitio interno de la membrana celular. En la tercera fase el transportador libera la glucosa hacia el citoplasma de la célula. Por último, en la cuarta fase el transportador se recicla sobre la superficie de la membrana celular. Se han descrito 5 transportadores de glucosa; el GluT1 se expresa principalmente en las células endoteliales; el GluT2 aparece principalmente en órganos que liberan glucosa hacia la sangre, tales como el intestino, el hígado y el riñón; el GluT3 se encuentra en las neuronas cerebrales; el GluT4 se expresa principalmente en células musculares y adiposas; finalmente, el GluT5 también se expresa en intestino delgado y en riñón. Cada uno de estos 5 transportadores difiere en su capacidad para responder a la insulina, la cual tiene una remarcable capacidad para favorecer el ingreso de la glucosa hacia la célula a través de la estimulación de las 4 fases del transporte de glucosa previamente mencionadas. Cuando la insulina se une a la célula, activa una cascada de eventos moleculares que trae por consecuencia la redistribución de los transportadores de glucosa sobre la superficie de la membrana celular. La insulina se une a un receptor específico de membrana de naturaleza proteica, el cual es responsable de la transferencia de un grupo fosforilo del ATP a uno de los transportadores de glucosa ya mencionados, dando lugar a la formación de ADP, lo cual acelera el transporte de glucosa (6,7).

La diabetes se caracteriza por una resistencia a la insulina en el hígado y en el músculo. Se ha descrito una reducción en el número de receptores de la insulina así como disminución de la acción a nivel post-receptor (nivel citosólico) (6,7,8).

1.3 Epidemiología de la cirrosis

La cirrosis hepática representa una de las principales causas de muerte en nuestro país. Hay un significativo incremento de la mortalidad por cirrosis hepática en relación con la edad, afectando particularmente a aquellos en las etapas más productivas de la vida. En el grupo de edad de 30 a 40 años, la

tasa de mortalidad es de 20/100,000 habitantes, mientras que en el grupo de 50 a 60 años, la tasa se incrementa a 100/100,000 habitantes. Conviene resaltar que la magnitud de la mortalidad tiene una distribución regional heterogénea, siendo mayor en los estados de Hidalgo, Tlaxcala, México, Puebla y Distrito Federal. Además, la tasa de mortalidad por cirrosis en México se encuentra entre las más altas a nivel internacional. La mortalidad por cirrosis hepática se ha ubicado en las últimas décadas dentro de las primeras 10 causas de muerte llegando a ocupar el cuarto lugar en 1986 (9).

1.4 Epidemiología de la diabetes

En estudios epidemiológicos de incidencia y prevalencia se demuestra que la diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes del mundo. Hay una gran variabilidad en la prevalencia de diabetes mellitus según sea la población.

La prevalencia de diabetes mellitus en México parece haberse incrementado. En 1964, Zubirán (10) estimó una prevalencia del 3%. Sin embargo, en 1994, Posadas-Romero et al. (11) en un estudio de muestreo aleatorio de 805 personas de la Ciudad de México encontraron una prevalencia del 8.7%, siendo más frecuente en mujeres (10.6%) que en hombres (6.6%).

Por otro lado, la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (12) (ENEC), que es un estudio representativo de las zonas urbanas de toda la República Mexicana, realizada en 1993, mostró que el grupo de edades entre 65 a 69 años fue el más afectado por diabetes, con una prevalencia del 25%. Considerando un mayor intervalo de edad, la prevalencia entre 30 y 69 años fue del 9.6%. A medida que el índice de masa corporal (IMC) aumentó, el riesgo de padecer diabetes mellitus fue mayor. En los que tuvieron un IMC entre 20 y 29 kg/m², el riesgo fue de 1.7. En los que tuvieron un IMC mayor de 35 kg/m² el riesgo fue de 3.2.

Los estudios efectuados en caucásicos han mostrado prevalencias menores de diabetes mellitus que lo encontrado en México, lo que indica que las diferencias étnicas son determinantes; incluso en lo que se refiere a la fisiopatogenia de la enfermedad, por lo que se han investigado en diferentes

grupos raciales. Los indios Pima, por ejemplo, tienen una prevalencia de Diabetes de 50% en los mayores de 35 años (13).

Se ha postulado que estas diferencias podrían ser debidas a la alta prevalencia de resistencia a la insulina de los naturales americanos, comparada con los caucásicos, lo que llevaría a un agotamiento temprano de las células beta del páncreas. En Estados Unidos, la prevalencia en personas mayores de 18 años es de 6.6% (14).

1.5 Relación entre diabetes y cirrosis

La asociación de diabetes y cirrosis fue descrita hace más de un siglo por Bernard Naunyn, quien fue el primero en describir que hasta un tercio de pacientes con diabetes tenía asociada una enfermedad hepática, y propuso que, en estos casos, la diabetes era consecuencia de la enfermedad hepática, ya que la mayoría de estos pacientes carecían de alteraciones en el páncreas durante la autopsia (15).

La presencia de ambas entidades en un mismo sujeto puede explicarse por dos circunstancias: por una lesión hepática en pacientes con diabetes, que se ha descrito como hepatitis diabética o esteatohepatitis y que es secundaria a la diabetes, y más bien parece estar relacionada a la obesidad que a la diabetes per se (16,17,18) y, por otro lado, por un aumento de la frecuencia de diabetes en pacientes con cirrosis.

Aproximadamente 80% de los pacientes con cirrosis tienen una respuesta anormal en la curva de tolerancia oral a la glucosa. La mayoría (60-80%) caen en el rango de intolerancia a la glucosa y un 20% en el criterio diagnóstico de diabetes (15).

Hay variaciones en la frecuencia de diabetes descrita en pacientes con cirrosis, esto se debe a los distintos criterios diagnósticos utilizados en los diversos estudios. No hay un acuerdo sobre que criterio utilizar en pacientes con hepatopatía, sin embargo se ha propuesto que, en este grupo de pacientes, la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) se debe evaluar de acuerdo a los criterios de la OMS (19).

Buzelli et al (20) realizaron un estudio para ver el grado de concordancia de los diferentes criterios más frecuentemente utilizados para definir intolerancia a carbohidratos (IC) y diabetes (DM); entre ellos el de Conn y Fajans, Grupo Nacional de Datos de Diabetes y el Grupo Europeo de Estudio de la Diabetes. El estudio incluyó 21 pacientes con hepatitis crónica persistente, 68 con hepatitis crónica activa y 57 con cirrosis y encontró las siguientes frecuencias: en hepatitis crónica persistente, la IC varió de 4.8 a 61.9% y la DM de 4.8 a 28.6%; en hepatitis crónica activa la IC varió de 13.2 a 61.8% y la DM de 8.8 a 29.4%; y en cirrosis la IC fue de 17.5 a 63% y la DM de 10.5 a 43.9%. En este estudio se demuestra las diferentes frecuencias para una misma alteración de acuerdo a diversos criterios de diagnóstico. En general hubo una correlación positiva entre el grado de intolerancia a los carbohidratos y la gravedad de la enfermedad hepática .

Kingston et al (21) determinaron la prevalencia y las características de la intolerancia a la glucosa en un grupo de pacientes con hepatopatía. Encontraron diabetes en el 8% de pacientes con hepatitis crónica persistente y hepatitis crónica activa leve, 44% en los pacientes con hepatitis crónica grave y 40% en los pacientes con cirrosis .

Gentile et al (19) estudiaron mediante una CTOG a 232 pacientes con cirrosis hepática no autoinmune, sin historia familiar de DM y sin otros factores diabetogénicos, y utilizando los criterios de la OMS encontraron que un 28% era normal, un 25% intolerante y 46% diabéticos. Este mismo autor siguió durante 4 años a un grupo de pacientes con cirrosis y una CTOG normal al inicio y observó que a un año, el 4% presentó una respuesta de DM en la CTOG y a 4 años el 21% tenía DM. Esta alta incidencia de DM fue mayor en aquellos pacientes que tuvieron empeoramiento de la función hepática y no encontró correlación con sexo, historia familiar, etiología alcohólica o hipertensión portal y la respuesta de la CTOG (22).

Cacciatore et al (23) realizaron un estudio en pacientes con hepatopatía y sin otros factores de riesgo conocidos, con glucemias de ayuno normal. Los sometió a una CTOG y según el criterio del GNDD encontró, en pacientes con

cirrosis, intolerancia en el 15% y DM en el 27% y en todos los casos con hepatitis crónica activa la CTOG fue normal, sobre este último hallazgo cabe comentar que eran únicamente 10 pacientes.

1.6 Fisiopatología de la Intolerancia a la glucosa en cirrosis

Los mecanismos que explican la Intolerancia a la glucosa en pacientes con cirrosis incluyen resistencia a la insulina, corto-circuitos porto-sistémicos, hiperglucagonemia y resistencia a la glucosa.

1.6.1. Resistencia a la insulina: Los niveles de insulina se han encontrado persistentemente elevados en pacientes con cirrosis, no solo por el aumento de la secreción si no como reflejo de la resistencia a la insulina. Mediante estudios con la técnica de la "pinza euglicémica insulinémica", Petrides ha demostrado una disminución de un 50% en la utilización de glucosa mediada por insulina, lo que confirma la resistencia a la insulina (15,24,). En pacientes con cirrosis, la resistencia a la insulina ocurre a nivel del tejido muscular, independientemente de la presencia o ausencia de alteración en la tolerancia a la glucosa. Se ha postulado que existe disminución de la unión de la insulina a su receptor pero estas evidencias no son concluyentes (24).

Miyamoto estudió a un grupo de pacientes con cirrosis estable y a un grupo de pacientes con DM mediante una pinza euglicémica y determinó además la unión de la insulina a eritrocitos. Observó una disminución en la sensibilidad y respuesta a la insulina en ambos grupos. En los pacientes con cirrosis encontró disminución del número de receptores a la insulina y en los pacientes con DM una disminución en la afinidad de la insulina por su receptor. Esto sugiere que, aunque hay similitud en la fisiopatología entre la DM y la resistencia a la insulina de la cirrosis, los mecanismos pueden tener algunas diferencias (25).

Petrides y otros investigadores (24,26) han demostrado que el principal defecto en pacientes con cirrosis con resistencia a la insulina es una alteración de la síntesis de glucógeno (en el metabolismo no oxidativo de la glucosa), la cual está disminuida de 50% independientemente de si son tolerantes o no a la

glucosa. Se desconoce cuál es el mecanismo para la disminución de la actividad de la glucógeno-sintetasa y se postula que podría ser un defecto intrínseco de la insulina (en la señal de transducción), un defecto en el transporte de la glucosa o de la fosforilación que lleva a disminución de la síntesis de glucógeno, o anomalías a nivel de traslación de la proteína glucógeno sintetasa (15). Además en pacientes con cirrosis y diabetes hay una disminución también de la vía oxidativa de la glucosa (15).

En pacientes cirróticos, el hígado parece desarrollar un estado refractario a la hiperinsulinemia crónica, como una adaptación para mantener una producción de glucosa normal durante periodos de ayuno, a pesar de la hiperinsulinemia basal. Sin embargo, también se ha demostrado que el hígado mantiene una respuesta normal a pequeños incrementos plasmáticos de insulina, disminuyendo su producción de glucosa (24).

1.6.2 Disminución en la secreción de insulina: Aún no están claros los factores que causan una progresiva pérdida de la secreción de insulina en respuesta a la hiperglicemia y disminución en la capacidad de las células beta para secretar insulina, tanto en la primera como en la segunda fase (27).

Una posible explicación sería el efecto tóxico de la hiperglicemia sobre el páncreas y otra sería que aquellos cirróticos, que llegan a diabetes tienen genes diabetógenos (15). Si esto último fuera cierto, la incidencia de diabetes en pacientes con cirrosis sería igual que la observada en la población general .

Marchesini et al (28) estudiaron en un grupo de pacientes cirróticos la respuesta de insulina a un bolo de glucagon y observaron que el nivel basal de péptido C era normal alto en pacientes sin diabetes y significativamente alto en aquellos con diabetes. Sin embargo, los niveles pico de péptido C en respuesta al glucagon se encontraban normales bajos en pacientes sin diabetes y significativamente bajos en pacientes con diabetes. Sampelean (29) encontró también disminución en la secreción de insulina en respuesta a un bolo de glucagon intravenoso, apoyando que esta alteración en la secreción de insulina puede sumarse a la resistencia a la insulina en el establecimiento de una diabetes franca en pacientes con cirrosis.

En conclusión, la aparición de intolerancia a la glucosa en cirróticos resulta de dos anormalidades que ocurren simultáneamente: resistencia a la insulina en músculo y en hígado, así como una respuesta inadecuada de las células del páncreas para vencer la resistencia a la insulina. Además, la resistencia a la insulina no está relacionada con la etiología de la cirrosis, ni con el estado nutricional de los pacientes, pero sí con el grado de función hepática.

1.6.3. Hipertensión portal e hiperinsulinemia: Hay evidencia de que los cortocircuitos portosistémicos contribuyen a la hiperinsulinemia, sin embargo, algunos estudios son controversiales. Por ejemplo, la creación de los cortocircuitos quirúrgicos no ejerce mayor influencia en la liberación hepática de glucosa o en la utilización periférica de la misma. Por otro lado, Petrides estudió a mujeres con hiperplasia nodular regenerativa del hígado e hipertensión portal demostrando que la tolerancia a la glucosa fue normal pero a expensas de marcada hiperinsulinemia sugiriendo disminución de la degradación hepática de insulina. Para estudiar la acción de la insulina, hicieron una pinza euglicémica insulinémica y encontraron un defecto en la utilización no oxidativa de la glucosa (15).

Por lo tanto, la hipertensión portal per se también podría jugar un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina en cirróticos lo cual deberá aún ser estudiado.

1.6.4. Hiperglucagonemia y otras alteraciones hormonales: Un exceso de hormonas contrarreguladoras de insulina podría contribuir a la alteración en el metabolismo de hidratos de carbono en pacientes con cirrosis. Estas hormonas alteran el metabolismo de glucosa disminuyendo el transporte o alterando pasos intracelulares en el metabolismo de la glucosa. En estos pacientes es característico un aumento en las concentraciones de glucagón, hormona de crecimiento y ácidos grasos libres (30).

1.6.5. Resistencia a la glucosa: Normalmente el 80% de una carga de glucosa se almacena en el hígado pero en los pacientes con cirrosis estos mecanismos de almacenamiento están alterados, permitiendo el paso de glucosa a la circulación periférica ocasionando hiperglicemia (1). En individuos normales, la concentración de glucosa promueve su propia utilización por un efecto de

acción de masa independiente de la Insulina, estimulando el sistema de transporte de la glucosa y las enzimas intracelulares como la glucógeno sintetasa y la piruvato deshidrogenasa; sin embargo, este sistema de transporte está disminuido en pacientes con hiperglicemia crónica . En el paciente con cirrosis hepática, se ha demostrado una resistencia a la glucosa relacionada con un aumento crónico de la gluцемia . La utilización periférica de la glucosa está disminuida en un 38% (31). En cambio, en el hígado de estos pacientes, la producción y la sensibilidad a la glucosa son normales (24,31) permitiendo suprimir la hiperglicemia (31).

1.7 Factores de riesgo para la diabetes mellitus

Obesidad: la presencia de diabetes mellitus es 3 veces mayor en el individuo obeso. Desde hace 2000 años se reconoce que existe una clara relación entre ambas. A mayor grado de obesidad, medida como índice de masa corporal, mayor será el riesgo de diabetes.

El paciente obeso cursa con resistencia a la insulina, que es causada por cambios en los receptores y postreceptores de la insulina, lo cual contribuye a la intolerancia a la glucosa o a diabetes mellitus (32).

Edad: la tolerancia a la glucosa disminuye con la edad. En la Encuesta Nacional de Diabetes Mellitus en Estados Unidos (33) se encontró que, en los varones de 65 a 74 años, la probabilidad de padecer diabetes mellitus es 10 veces mayor que en los de 24 a 34 años. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la hiperglicemia que ocurre en el envejecimiento, como podría ser una disminución en la síntesis de insulina y cambios en los receptores de insulina o en la composición corporal.

Estrés: el estrés fisiológico y mental puede disminuir la tolerancia a la glucosa y precipitar diabetes en personas cuya tolerancia está alterada . El estrés en enfermedades infecciosas o traumatismos, cirugías o infarto del miocardio puede precipitar la diabetes en una persona con alteraciones previas en la tolerancia a la glucosa. El estrés fisiológico del embarazo también puede disminuir la tolerancia a la glucosa (34). Es posible que el estrés mental

agrave la enfermedad por la liberación de catecolaminas, las cuales disminuyen la tolerancia a la glucosa (35).

Fármacos: los glucocorticoides (por ser hormonas contrarreguladoras) y los diuréticos como el furosemide (por mecanismos desconocidos) pueden alterar la tolerancia a la glucosa o agravar a la diabetes existente (14).

Oligoelementos: se ha demostrado que el zinc aumenta la acción de la insulina al promover la captura de la glucosa por el tejido adiposo (36). El cromo junto con el ácido nicotínico se asocian al "factor de tolerancia a la glucosa" ("glucose tolerance factor") que se requiere para el metabolismo normal de los hidratos de carbono y lípidos. Una deficiencia del cromo, que se observa con frecuencia en el envejecimiento, quizá explique el deterioro de la tolerancia a la glucosa que se observa en algunas personas de edad avanzada (37).

Factores genéticos: en general se admite que la mayoría de las veces, la diabetes constituye una enfermedad familiar y aunque el grado de herencia de este síndrome varía ampliamente, la historia familiar positiva ocurre en el 20 a 25% de los casos (14).

1.8 Justificación y planteamiento del problema

La presencia de diabetes en los pacientes con cirrosis puede aumentar la gravedad del padecimiento (4). Es probable que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, observadas en los pacientes con cirrosis, aumenten la susceptibilidad a infecciones lo cual tendría un mayor impacto en la morbi-mortalidad (4). La diabetes mellitus por sí misma tiene una tasa de mortalidad de 32.6/100,000 habitantes, de acuerdo a datos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática en 1992, además es bien sabido que la cirrosis y la diabetes se encuentran dentro de las 10 primeras causas de muerte en nuestro país (38).

Es importante notar que el diagnóstico de diabetes mellitus frecuentemente permanece sin descubrirse debido a que los síntomas que aquejan al paciente se atribuyen a la enfermedad hepática, y si bien es cierto que la supervivencia de los pacientes con cirrosis depende en gran medida de la hepatopatía y de la hipertensión portal, en un trabajo de factores pronósticos en cirrosis se encontró que la diabetes se correlacionó con mayor mortalidad en el análisis a largo plazo(39).

También hay que considerar que, dadas las alteraciones del metabolismo de la glucosa que ocurren en la cirrosis, y que parecen ser parte de la fisiopatología de la hepatopatía misma, habrá que tomar con reserva el establecer un diagnóstico de diabetes en base a la CTOG, como se hace en gente sin hepatopatía; sin embargo es probable que la hiperglicemia que sufren contribuya a mayor riesgo de infecciones y probablemente a mayor mortalidad. No hay estudios que hayan valorado qué complicaciones ocurren a largo plazo, en pacientes con cirrosis que presentan alteración de la CTOG compatible con el diagnóstico de diabetes, y que puedan atribuirse a la hiperglicemia crónica. El presente trabajo puede servir de base para planear estudios prospectivos que valoren a largo plazo las implicaciones en morbilidad que puede tener la alteración en el metabolismo de la glucosa en pacientes con cirrosis.

En México, se ignora cuál es la prevalencia de diabetes en pacientes con cirrosis; en otros países, se ha encontrado que entre el 7 y 76% de pacientes con cirrosis también presentan diabetes mellitus (20), lo cual dificulta el tratamiento y empeora el pronóstico (40). Es de utilidad conocer nuestra prevalencia de diabetes y de alteración en la tolerancia a la glucosa, ya que de esa forma se valora la magnitud del problema y se puede tomar medidas preventivas como sugerir modificaciones en la dieta habitual (por ejemplo incrementar la cantidad de fibra) en todos los pacientes con cirrosis, incluso antes de que se presente la intolerancia a la glucosa y disminuir los carbohidratos simples, así como evitar el sobrepeso.

2.OBJETIVOS

General:

Determinar la prevalencia de diabetes y de intolerancia a la glucosa (CTOG) en un grupo de pacientes con cirrosis.

Específicos:

1. Valorar la prevalencia de diabetes en el grupo de pacientes con cirrosis y compararla con la población general en México y con un grupo control.
2. Valorar la respuesta durante la CTOG en un grupo de pacientes con cirrosis y glucosa basal normal.
3. Valorar si hay relación entre la alteración en la CTOG y el grado de alteración hepática.
4. Valorar si existe correlación entre el estado nutricional y el grado de alteración en la CTOG.
5. Valorar si existe correlación entre el grado de hipertensión portal y el grado de alteración en la CTOG.

3. HIPOTESIS

Ho

La prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con cirrosis es igual que la de la población general, así como la respuesta a la CTOG.

Ha

La prevalencia de diabetes mellitus es mayor en pacientes con cirrosis que en la población general y aquellos que no tienen diabetes, tienen, en su mayoría, alteración en la respuesta a la CTOG.

4. MATERIAL Y METODOS

4.1 Población en estudio:

Se evaluaron 100 pacientes con cirrosis (diagnóstico histológico), obtenidos en forma consecutiva del archivo de pacientes con cirrosis del Departamento de Gastroenterología y se compararon con sujetos controles (sanos del hígado y sin diabetes), obtenidos de la consulta de Gastroenterología, que acudían por problemas menores tales como trastornos funcionales digestivos.

Inicialmente, se determinó, en el grupo de pacientes, la prevalencia de diabetes, la cual se encontró en 25 casos. Los datos de estos pacientes se tomaron del expediente para el análisis posterior; a los demás (que tenían glucosas en límites normales o no diagnósticas de diabetes), se les invitó a participar en el estudio para la realización de una CTOG y una valoración antropométrica.

a. Criterios de inclusión:

De los casos:

1. Pacientes con cirrosis y con diabetes. (los 25 casos que se encontraron en forma consecutiva al revisar el archivo).
2. Pacientes con cirrosis sin diagnóstico previo de diabetes que aceptaron que se les realizara una CTOG.
3. Ambos sexos.
4. Cualquier edad.
5. Obtener su consentimiento de participación por escrito.

De los controles:

1. Paciente sin alteración de las pruebas de funcionamiento hepático ni hepatopatía clínica.
2. Sin diagnóstico conocido de diabetes.
3. Sin evidencia clínica de enfermedad importante
5. Dispuesto a la realización de la CTOG.

b) Criterios de exclusión:

1. Evidencia de tumor hepático
2. Infección aguda concomitante.
3. Uso de esteroides.

4.2 Tamaño de la muestra:

100 casos de cirrosis y 50 controles.

Para determinar el tamaño de la muestra, se tomaron en cuenta los siguientes datos de la literatura:

- a) prevalencia de diabetes en pacientes con cirrosis hepática = 28% (40),
- b) prevalencia de diabetes en la población general = 6.6% (11).
- c) diferencia buscada = > 21.4 %.

Para calcular la "n" para cada grupo se utilizó la fórmula para proporciones:

$$N = \frac{2 P (1-P) (a+\beta)^2}{\Delta^2}$$

donde:

p_1 =proporción de pacientes con cirrosis que tienen diabetes = 0.28

p_2 =prevalencia de diabetes en la población general = 0.066

α error alfa (tipo I) de 5% = 1.96

β error beta (tipo II) de 20% = 0.84

Δ (valor delta) es la diferencia buscada = 0.214

$$P = p_1 + p_2 / 2$$

Al aplicar esta fórmula se obtuvo una "n" de 48 pacientes por cada grupo. Sin embargo, en cuanto al grupo de pacientes cirróticos fue importante considerar la heterogeneidad que existe en la etiología (alcohólica, viral, biliar, autoinmune, etc.) y en el grado de reserva funcional hepática (Child-Pugh A, B ó C). Por lo tanto, se incrementó la muestra de cirróticos a 75 pacientes para poder realizar comparaciones intergrupales de acuerdo al grado de reserva funcional hepática, lo cual permitió cumplir con uno de los objetivos específicos de este estudio. En cuanto al grupo control, dado que no es fácil lograr su reclutamiento, se pensó que con tan sólo 50 tendríamos un número adecuado. En resumen, la muestra final de la población a estudiar fue de 150 dividida en 100 cirróticos y 50 controles.

4.3 Diseño del estudio :

Es un estudio observacional, (ya que no se modificaron voluntariamente ninguna de las variables), transversal (ya que las variables de interés se midieron una sola ocasión en los mismos individuos) , parcialmente retrospectivo (ya que se tomaron datos de los expedientes clínicos), a su vez es prospectivo (pues se obtuvieron datos nuevos de la CTOG), y comparativo (ya que se compararon 2 poblaciones), por lo tanto es una encuesta comparativa.

4.4 Actividades:

1. Inicialmente se hizo la búsqueda de bibliografía mediante el uso del Medline.
2. Se seleccionaron a los dos grupos: los casos y los controles del archivo del Departamento de Gastroenterología .
3. Se revisaron los expedientes de 100 pacientes cirróticos tomados de manera consecutiva de la consulta de Hígado del INNSZ, encontrándose 25 casos con diabetes ya conocida.
4. Se recabaron los datos del expediente de los 25 casos con diabetes ya conocida (revisión retrospectiva).
5. A los pacientes con cirrosis que no tenían diagnóstico de diabetes y a los controles se les invitó a participar en el estudio y se les pidió su autorización por escrito.
6. Se les explicó detalladamente que consistía en la realización de una CTOG, una valoración antropométrica y un recordatorio de dieta.
7. Se citaron a la clínica de Gastroenterología para la realización de la CTOG , la cual se realizó con 75 grs de glucosa, de una solución al 50%, se tomaron muestras en ayuno y cada 30 minutos hasta las 2 hrs. Las muestras se tomaron a través de un cateter de venoclisis y se centrifugaron para guardar el suero en congelación para su análisis posterior.
8. Durante la realización de la curva se les pidió un recordatorio de dieta y posteriormente se les realizó la valoración antropométrica (talla, peso, IMC, pliegues cutáneos).
9. Posteriormente se realizó el análisis químico de los sueros (medición de glucosa) en el Departamento de Gastroenterología.

10. Se fueron recolectando los datos obtenidos en una computadora Macintosh del Departamento de Gastroenterología.

11. Finalmente se realizó el análisis de los datos y la obtención de las conclusiones.

4.5 Métodos de laboratorio:

Para la medición de glucosa en suero se utilizó el reactivo de Technicon RA 100 de Bayer que contiene (por litro) hexoquinasa > 1000 U, GPD > 800 U; ATP 1.4 mmol; NAD 0.8 mmol; Mg 10 mmol; amortiguador y estabilizador . Según este método la D- glucosa es fosforilada por la Adenosin 5 fosfato en presencia de hexoquinasa e iones de Mg. El producto de esta reacción , la glucosa 6 fosfato, es convertida a D-glucono-lactona en una reacción catalizada por la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (GDP) con una reducción de la coenzima NAD produciendo NADH. La cantidad de NADH formada es directamente proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra de suero y puede ser cuantificada midiendo la absorbancia del producto de la reacción a 340 nm.

El coeficiente de variación obtenido con el control 1 de Bayer fue de 3.2% (para un valor de 83.9 +/- 2.67 mg/dl) .

4.6 Variables de Interés:

1. Cirrosis: diagnóstico histológico y/o clínico evidente. Se consideró también la etiología.

2. Hipertensión portal: Várices esofágicas (diagnóstico por endoscopia o serie esofágica), ascitis y/o esplenomegalia por ultrasonido o clínico, o gradiente de presión de suprahepáticas mayor de 5 mm.

3. Diagnóstico previo de diabetes: Glucosa en ayuno mayor a 140 mg por lo menos en 2 ocasiones, o bien uso de hipoglucemiantes orales .

4. Análisis de la CTOG, según criterios de la OMS(41)

Diabetes: glucosa igual o mayor a 200 mg/dl a las 2 hrs.

Intolerancia a la glucosa: glucosa entre 140 y 200 mg/dl a las 2 hrs.

5. ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizaron medianas con desviación standard, prueba de chi cuadrada para la comparación entre las variables cualitativas, prueba de T de Student y prueba exacta de Fisher para la comparación de variables cuantitativas, y análisis de varianza para la comparación de variables cuantitativas en más de 2 grupos (por ejemplo, cuando se dividieron los resultados por clasificación de Child Pugh). También se buscó correlación entre variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

6. RESULTADOS Y DISCUSION

Se estudiaron 100 pacientes con cirrosis hepática que acudieron en forma consecutiva a la consulta de la Clínica del Hígado. Veinticinco pacientes tenían diagnóstico ya establecido de diabetes mellitus (prevalencia de 25%). Los 75 pacientes restantes fueron sometidos a una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) así como los 50 sujetos controles.

6.1 Pacientes con diabetes mellitus ya conocida:

En 12 de los 25 pacientes con diagnóstico concomitante de cirrosis y diabetes, el diagnóstico de diabetes precedió al de la cirrosis, en un promedio de 46 meses (dispersión de 6 a 138 meses); el tiempo de evolución promedio de la diabetes fue de 98 meses (dispersión de 24 a 192 meses) y el de la cirrosis de 48 meses (dispersión de 6 a 144 meses). Seis de los doce pacientes tenían complicaciones crónicas de la diabetes; un paciente tenía neuropatía periférica, 2 pacientes tenían neuropatía periférica y retinopatía, un paciente tenía nefropatía con microalbuminuria y neuropatía visceral y otro tenía retinopatía, neuropatía visceral y periférica; el paciente que tenía las 4 complicaciones (neuropatía sensitiva, visceral, nefropatía y retinopatía) tenía 156 meses de evolución de su enfermedad. Esto coincide con lo que se ha dicho en la literatura, que la DM sigue a la cirrosis en aproximadamente 50% de los casos en los pacientes con esta asociación de enfermedades. Bianchi et al en su estudio de factores pronósticos en cirrosis, encontraron que el diagnóstico de DM se había establecido antes que el de la cirrosis en 44%, fue simultáneo en 31% y siguió a la cirrosis en un 25% y no encontró diferencias en edad ni pruebas de función hepática entre los 3 grupos (38).

En los otros 13 pacientes la DM se diagnosticó en forma simultánea o posterior a la cirrosis. En 3 pacientes el diagnóstico de diabetes se estableció a su ingreso al Instituto en forma simultánea al diagnóstico de cirrosis (en ninguno de ellos se han documentado complicaciones crónicas). En cuanto a los otros 10 pacientes, 4 tuvieron glucemias de ingreso entre 115 y 130 mg/dl y durante su seguimiento en la consulta, en promedio 29 meses después (dispersión de 2 a 84 meses) presentaron glucosas diagnósticas de diabetes (> 140 mg/dl); en los otros 6 pacientes, las glucemias de ingreso estuvieron por

abajo de 115 mg/dl pero, posteriormente, en promedio 13 meses después (dispersión de 10 a 20 meses) presentaron valores de glucemia de ayuno diagnósticos de diabetes. Sólo dos pacientes tenían complicaciones crónicas del tipo de la neuropatía sensitiva; esta complicación ha sido descrita hasta en un 50% de los pacientes al diagnóstico de la DM (14). En los 10 pacientes en los que el diagnóstico de diabetes se estableció meses después del diagnóstico de cirrosis se podría pensar que la hepatopatía contribuyó al desarrollo de la alteración en el metabolismo de la glucosa. Sin embargo la alta prevalencia de historia familiar de diabetes en estos 25 pacientes (75%) podría ser un factor contribuyente.

En cuanto al tratamiento de los pacientes con diabetes, 9 (el 36%) tenían dieta únicamente, 14 (el 56%) utilizaban hipoglucemiantes orales, uno (4%) se controlaba con mezcla de hipoglucemiantes orales e insulina y el último paciente (4%) recibía insulina.

6.2 Características epidemiológicas:

La distribución por edad y género de los pacientes cirróticos y los controles se muestra en el cuadro 1. Como puede observarse, los valores son similares entre ambos grupos, lo cual les hace comparables entre sí. Si bien, el grupo de controles en promedio es 5 años más joven, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Cuadro 1. Características epidemiológicas

	Controles (n=50)	Cirrosis (n=100)
Edad (años)	49±13	54±11
Sexo masculino (%)	18	26
femenino (%)	82	74
Peso (kg)	68.9±12.9	67.2±15.2
IMC (kg / m ²)	27.8±4.9	27.1±5.0
Historia familiar de DM %	65	58

Es importante notar que el índice de masa corporal (IMC) también fue similar en ambos grupos lo cual evita un posible sesgo relacionado con el peso. Además, ninguno de los pacientes tenía ascitis clínicamente significativa.

En el grupo control, hubo mayor frecuencia de historia familiar de diabetes, 65% contra 58% (NS) lo cual podría explicarse por un sesgo de referencia (uno de los motivos por el cual los controles acudieron a la CTOG fue porque tenían el antecedente familiar de DM y un mayor interés asociado al diagnóstico de DM).

6.3 Características clínicas de los pacientes con cirrosis:

Las características clínicas del grupo de pacientes con cirrosis se muestran en el cuadro 2, dividiéndose en aquellos con diabetes ya conocida y aquellos sin diabetes previa.

Cuadro 2. Características clínicas del grupo cirrosis

Parámetros	Con DM (n=25)	Sin DM (n=75)
Edad	59 ± 8	53 ± 11*
Evolución (meses)	47 ± 55	50 ± 38
Historia de infecciones previas%	52	37
Historia familiar de DM %	76	51*
Hepatomegalia %	16	26
Esplenomegalia %	40	47
Ascitis %	44	37
Encefalopatía %	8	12
Várices esofágicas %	84	81
grado I	34	27
grado II	38	42
grado III	28	31

* p=0.03

La edad fue significativamente mayor en aquellos con cirrosis y diabetes, lo cual contribuyó probablemente a la aparición de la DM. Llama la atención que el tiempo de evolución de la cirrosis fue similar en los 2 grupos. La frecuencia de hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, encefalopatía y varices esofágicas no mostró diferencias estadísticamente significativas. El antecedente familiar de diabetes fue significativamente mayor en los pacientes con diabetes ya conocida (76 versus 51%, $p < 0.05$). Este porcentaje es alto para ambos

grupos, ya que según la ENEC (12), el 50% de los sujetos con diagnóstico de diabetes tenían historia familiar positiva de diabetes. Bianchi et al, (39) en su estudio de factores pronósticos en cirrosis tampoco encontró diferencias en las características clínicas o de laboratorio en pacientes con cirrosis con y sin DM, a excepción de la edad y de la historia familiar, igual que nuestros hallazgos, ya que los pacientes con DM y cirrosis eran 3 años más grandes y su historia familiar de DM era 2 veces más frecuente.

La prevalencia de infecciones fue mayor en pacientes con diagnóstico previo de DM (52 versus 37%, $p > 0.05$). La infección más frecuente fue urosepsis (44%), seguida de neumonía (16%) y peritonitis bacteriana espontánea (12%).

6.4 Etiología de la cirrosis:

Las diversas causas de cirrosis en la población estudiada se muestran en el cuadro 3, siendo la más frecuente la cirrosis viral, seguida de la cirrosis alcohólica.

Cuadro 3. Etiología de la cirrosis en 100 pacientes

Tipo de cirrosis	%
Viral	52
Alcohólica	17
Criptogénica	15
Biliar primaria	10
Autoinmune	5
Biliar secundaria	1

Estas causas de cirrosis difieren de lo habitualmente publicado en la literatura mundial y de México, ya que la cirrosis por alcohol sigue siendo la causa más frecuente (1,42); este hallazgo puede explicarse por el hecho de que en el Instituto Nacional de la Nutrición no siempre se aceptan pacientes con cirrosis alcohólica (sesgo de selección). Además, se sabe que en el género femenino predomina la cirrosis de origen viral (1,42).

La mayoría tenía buena función hepática, el 57% se encontraba en estadio A de Child, el 33% en estadio B y el 10% en estadio C. Nueve pacientes tenían medición del gradiente de presión de las suprahepáticas y el promedio fue de 13±2 mmHg (dispersión de 9-16 mmHg), confirmando la presencia de hipertensión portal sinusoidal. El 52% de los pacientes tomaba propranolol para manejo de la hipertensión portal a una dosis promedio de 48±22 mg.

6.5 Características bioquímicas.

Las hallazgos bioquímicos se muestran en el cuadro 4. No se encontraron diferencias en los valores de bilirrubinas totales, albúmina, AST, ALT, colesterol, triglicéridos y creatinina entre los pacientes con DM ya conocida y aquellos sin diagnóstico previo.

Cuadro 4. Hallazgos bioquímicos en pacientes con cirrosis con y sin diabetes mellitus (DM) conocida.

	Sin DM (n=75)	Con DM (n=25)
Bilirrubinas Totales (mg/dl)	1.7±1.4	1.6±1.1
Albúmina (g/dl)	3.8±0.7	3.8±0.6
ALT U/l	54±54	62±48
AST U/l	70±49	58±29
Colesterol (mg/dl)	148±46	150±39
Triglicéridos (mg/dl)	108±49	119±51
Creatinina (mg/dl)	0.9±0.3	0.9±0.2
Glucosa al ingreso (mg/dl)	96±17	156±81 *
Glucosa previa más alta (mg/dl)	109±18	278±127*

* p<0.05

De todos los parámetros evaluados sólo la glucemia resultó significativamente más alta en pacientes con DM ya conocida, tanto al ingreso al Instituto como en la determinación previa a la inclusión en el estudio.

En los pacientes sin diagnóstico previo de DM (75 casos), la glucosa de ingreso tuvo un promedio de 97 mg/dl (dispersión de 58 a 130 mg/dl); 64 pacientes tenían glucosa menor a 115 mg/dl; sólo 11 pacientes tenían valores entre 115 y 130 mg/dl. En las determinaciones subsiguientes de glucemia, el promedio del valor más alto de glucosa fue de 109 mg/dl (dispersión de 68 a

134 mg/dl); 48 casos presentaban valores menores a 115 mg/dl y 27 casos tenían valores entre 115 mg/dl y 134 mg/dl. En los pacientes que ya habían tenido glucemias arriba de 115 mg/dl estaba recomendado realizar una CTOG, la cual no se había solicitado en la consulta. Aunque en este último grupo de pacientes se podía sospechar intolerancia a la glucosa, estrictamente no se podía establecer ningún diagnóstico sin los resultados de la CTOG.

6.6 Resultados de la CTOG.

Setenta y cinco pacientes con cirrosis y 50 controles fueron sometidos a CTOG y los resultados se muestran en el cuadro 5.

Cuadro 5 . Comportamiento de la curva de tolerancia a la glucosa.

Tiempo	Controles (n=50)	Cirrosis (n=75)
Basal	90 ± 14	92 ± 16
30 min	169 ± 44	179 ± 48
60 min	187 ± 60	222 ± 64*
90 min	173 ± 66	231 ± 67*
120 min	156 ± 50	221 ± 93*
ABC	163 ± 46	197 ± 53*
Vmax	199 ± 60	260 ± 83*
Tmax	64 ± 27	84 ± 28

ABC = área bajo la curva; Vmax= valor máximo; Tmax = tiempo para valor máximo; * p < 0.01

Como puede observarse, los valores basales de glucemia fueron similares entre ambos grupos. Sin embargo, los valores de glucemia a los 60, 90 y 120 minutos fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con cirrosis ($p < 0.01$).

Además, el área bajo la curva de 120 min. de concentración de glucosa (ABC) así como el valor máximo (Vmax) también fueron significativamente mayores en los pacientes cirróticos ($p < 0.01$).

El tiempo para alcanzar el valor máximo (Tmax) fue más prolongado en el grupo con cirrosis (84 ± 28 versus 64 ± 27 min, $p > 0.05$). Esta elevación tardía de la glucosa podría ocurrir por resistencia a la insulina, habiendo una respuesta muy tardía de la insulina y menor utilización de la glucosa en los primeros minutos. La otra explicación sería por retraso en su absorción a nivel intestinal en los pacientes con cirrosis ya que su absorción depende de un mecanismo de transporte activo mediado por un "acarreador" sodio dependiente (5). En pacientes con cirrosis se ha descrito disminución en la capacidad de absorción de algunos otros nutrientes que dependen de transporte activo, como el zinc y se ha reportado que la absorción de D-xilosa es normal hasta en el 98%, por lo que en caso de existir un defecto en la absorción de glucosa, sería de tipo funcional más que anatómico (43).

6.7 Interpretación diagnóstica de la CTOG.

Aunque puede ser discutible establecer el diagnóstico de DM o de intolerancia a la glucosa en cirrosis mediante una CTOG; para fines de valorar el grado de alteración en la tolerancia a la glucosa se aplicaron los criterios de la OMS (41), que son los que se han sugerido en pacientes con hepatopatía. Desde esta perspectiva la prevalencia de DM e Intolerancia a la glucosa fue significativamente mayor en pacientes cirróticos que en controles (cuadro 6).

Cuadro 6. Interpretación de la curva de tolerancia oral a la glucosa (según los criterios de la OMS)

	Cirrosis		Controles	
	No.	%	No.	%
Normal	14	19*	20	40
Intolerancia	19	25*	20	40
Diabetes mellitus	42	56*	10	20

* $p=0.0001$

En los pacientes con cirrosis, la frecuencia de alteración de la CTOG compatible con DM y con intolerancia a la glucosa fue similar a lo que se refiere en la literatura. La prevalencia de DM en cirrosis se describe que va desde 10 hasta 61% y de intolerancia de 15 a 63% (20,21). Este trabajo tiene una población estudiada intermedia comparada con los estudios previos los cuales incluyeron entre 50 y 232 pacientes (20,21,22).

Si sumáramos la frecuencia de alteración en la CTOG compatible con DM, (42 casos) con la frecuencia de DM ya diagnosticada (25 casos) la prevalencia de DM aumentaría a 67%, dato que no todos los diabetólogos aceptarían, dado que se estaría considerando como diabetes a una alteración que parece ser parte de la hepatopatía misma, sin embargo en la literatura mundial se hace diagnóstico de DM o de intolerancia en base a la CTOG (19,20,21,22) Tomando en cuenta el grupo de 100 pacientes la prevalencia de intolerancia sería de 19%. Por falta de recursos técnicos y materiales no se pudo medir insulina basal ni realizar una pinza euglicémica que hubiera sido de utilidad. Un trabajo realizado en México en pacientes con cirrosis demostró un nivel de insulina basal aumentado en sangre arterial del tronco celiaco y aumento importante de la insulina después de una carga de glucosa comparado con sujetos control, lo cual apoya la presencia de resistencia a la insulina y de cortocircuitos portosistémicos (44).

En la mayoría de los estudios epidemiológicos de DM realizados en México, la prevalencia de DM es mayor en mujeres que en hombres (10,11). En pacientes cirróticos, no se encontró diferencia entre hombres versus mujeres, en la alteración de la CTOG compatible con DM (61% vs 54%), intolerancia (22% vs 26%) o normalidad (16% vs 20%) (p 0.88).

En sujetos controles la frecuencia de diabetes fue de 20% y la de intolerancia fue de 40%. Llama la atención que el 60% de los controles tuvo alteración en la CTOG, lo que es muy alto aún para su grupo de edad. La población que estudiamos pertenecía en un 100% al área metropolitana. Hay dos estudios de prevalencia de DM en población abierta del Distrito Federal. El de Posadas et al (11), con glucosas de ayuno y sin CTOG, encontró una frecuencia de 11.8% en el grupo de 45 a 54 años y el estudio de González Villalpando et al (45), con CTOG, encontró en el mismo grupo de edad, una prevalencia de DM de 15.9% y de intolerancia a la glucosa para todas las edades de 12%. Según la ENEC el grupo de edad de 45 a 49 tuvo una frecuencia de DM de 13% y el grupo de 50 a 54 años de 16.9%, (el diagnóstico se hizo con glucosas de ayuno y tomadas al azar). En un grupo más pequeño se hizo CTOG y se encontró una frecuencia de intolerancia a la glucosa de 17.9% (12). Tomando en cuenta el grupo de edad de los sujetos estudiados, los resultados que obtuvimos muestran mayor frecuencia de DM y de intolerancia a la glucosa en

comparación con los estudios previamente comentados. Este hallazgo puede estar en relación a la carga genética de este grupo. Dividiendo por género no hubo diferencia en DM (11% vs 20%), intolerancia (56% vs 38%) o normalidad (33% vs 43%) entre hombres y mujeres (chi cuadrada, $p=0.59$).

6.8 Reserva funcional hepática e intolerancia a la glucosa.

Dividiendo a los pacientes de acuerdo al grado de reserva funcional hepática de Child Pugh, se encontró que el valor de glucosa basal más alto fue de 130 mg/dl en Child A, 132mg/dl en B y 105mg/dl en C. Esta menor glucemia de ayuno en pacientes con cirrosis en estadio C podría ser consecuencia de una disminución de la producción hepática de glucosa a medida que se deteriora la función del hígado y hay menor almacenamiento de glucógeno (15). Al analizar los resultados de la CTOG se encontró mayor elevación de la glucosa a medida que empeoraba la reserva funcional hepática sólo a los 120 minutos (cuadro 7). El Tmax fue mayor en los pacientes con Child Pugh C, comparado con A o B.

Cuadro 7. Comportamiento de la curva de tolerancia a la glucosa en pacientes cirróticos (n=75) en relación con la reserva hepática

Parámetros	Clasificación de Child-Pugh		
	A (n=40)	B (n=25)	C (n=10)
Glucemia basal	92±15	93±18	86±12
Glucemia a 30 minutos	180±56	183±41	168±31
Glucemia a 60 minutos	217±70	230±58	228±29
Glucemia a 90 minutos	222±83	242±78	246±37
Glucemia a 120 minutos	201±84	240±108	264±56 ^a
ABC	191±60	205±52	204±25
Vmax	236±78	268±97	274±53
Tmax	79±28	85±28	103±16 ^b

ABC = área bajo la curva; Vmax= valor máximo; Tmax = tiempo para valor máximo

^a = $p < 0.08$ ^b = $p < 0.05$

Al interpretar la CTOG, de acuerdo a los criterios de la OMS, sí se encontró que a mayor deterioro de la función hepática, mayor alteración de la CTOG compatible con DM. En Child A el 23% fue normal, el 35% tuvo intolerancia y el 42% DM. En Child B el 20% fue normal, el 16% tuvo intolerancia y el 64% DM. En Child C todos tuvieron diagnóstico de DM (ver cuadro 8). El mayor deterioro de la tolerancia a la glucosa a medida que empeora la función hepática, coincide con lo reportado por otros autores (20, 21). Buscando si a mayor tiempo de hepatopatía, mayor alteración de tolerancia a la glucosa, se correlacionó el tiempo de evolución de la cirrosis, en meses, con el valor del ABC ($p=0.96$), y con el V_{max} ($p=0.86$) sin encontrar significancia.

Cuadro 8. Comportamiento de la curva de tolerancia a la glucosa según grado de reserva funcional hepática.

Diagnóstico	Estadio de Child Pugh		
	A	B	C
Normal	9 (23%)	5 (20%)	0
Intolerancia	14 (35%)	4 (16%)	0
Diabetes	17 (42%)	16 (64%)	10 (100%) *

* $p=0.02$. Prueba exacta de Fisher.

Los valores de ABC y V_{max} se observaron más elevados a medida que aumentaba el grado de várices esofágicas (cuadro 9). Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.18$ para ABC y $p=0.27$ para V_{max} .) sí se observó una clara tendencia.

Cuadro 9. Relación entre grado de várices esofágicas, área bajo la curva (ABC) y valor máximo (V_{max}).

Parámetro	Grado de várices esofágicas		
	I (n=34)	II (n=2)	III (n=28)
ABC mg/dL	173±49	192±44	209±68
V_{max} mg/dL	218±77	251±84	264±94

Se ha dicho que la hipertensión portal, per se, puede ser la causante de resistencia a la insulina, debido a la presencia de cortocircuitos portosistémicos que disminuyen la depuración hepática de insulina al permitir fuga de insulina de la vena porta a la circulación general (15).

6.9 Historia familiar de diabetes y diagnóstico de la CTOG:

En los pacientes con cirrosis el valor del ABC fue mayor en aquellos que tenían historia familiar de DM comparados con los que no tenían historia familiar de DM (212 ± 58 mg/dl versus 185 ± 46 mg/dl, $p < 0.05$). El Vmax también fue mayor entre los que tenían historia familiar (269 ± 91 mg/dl versus 234 ± 71 mg/dl, $p < 0.05$). Contrario a lo que se esperaba en los sujetos controles no se observó diferencia en el valor de ABC ni en el de Vmax entre aquellos con historia familiar de DM o sin ella.

Estos resultados indican que la carga genética que conlleva la historia familiar de DM influye en la CTOG, aunque sólo lo observamos en los pacientes con cirrosis.

Por otro lado, al analizar el posible efecto del uso de betabloqueadores en pacientes cirróticos (52% de los pacientes estaban bajo profilaxis de hemorragia variceal con este fármaco) se evaluó si este antecedente influye en el diagnóstico de la CTOG sin encontrar significancia alguna ($p = 0.98$, chi cuadrada).

6.10 Evaluación antropométrica y de la Ingesta calórica:

En base a una encuesta de recordatorio de 24 horas, se encontró que el consumo de Kcal en los pacientes fue, en promedio, de 1800 Kcal. y su distribución en hidratos de carbono, proteínas y grasas, es la recomendada tanto para los pacientes con cirrosis como para sujetos sanos (5,6) (ver cuadro 10).

Cuadro 10. Ingestión de nutrimentos

Nutrimento	Cirrosis	Control
Energía (Kcal)	1800±405 (1079-3100)	1797±568 (824- 3218)
Hidratos de carbono (%)	55±13 (14-83)	54±10 (32-73)
Proteínas(%)	15±6 (8-50)	14±5 (7-37)
Lípidos(%)	30±9 (13-61)	32±9 (11-51)

6.10.1 Evaluación por género entre ambos grupos

La evaluación antropométrica de las mujeres se observa en el cuadro 11. Los promedios de talla, peso e IMC fueron similares en cirróticas y controles. El grupo control presentó un PCT significativamente mayor ($p < 0.005$) que el grupo con cirrosis lo que nos indica que tenían mayor reserva de masa grasa. Sin embargo, no se observaron diferencias en los porcentajes de masa grasa y el área muscular del brazo; la mayoría de las pacientes tuvieron valores dentro de los percentiles 5 al 90, excepto seis pacientes que presentaron percentiles de AMB menores del percentil 5, lo que nos indica disminución de la masa muscular.

Cuadro 11. Evaluación antropométrica en mujeres

	Cirrosis	Control
Talla (m)	1.53	1.53
Peso (kg)	63±12 (37-103)	68±13 (47-98)
IMC (Kg/Talla ²)	27±5 (15-41)	28±5 (21-42)
PCT (mm)	25±10 (6-48)	30±9 * (13-49)
MG (%)	38±7 (20-52)	40±5 (27-48)
AMB(cm)	32±8 (14-54)	32±6 (21-48)

*p>0.05

Al evaluar la antropometría de hombres cirróticos y controles tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. La mayoría se encontraron dentro los percentiles 5 al 90, excepto cuatro pacientes a los que se les encontró AMB y PCT debajo de la normalidad (ver cuadro 12).

Cuadro 12. Evaluación antropométrica en hombres

	Cirrosis	Control
Talla(m)	1.67	1.67
Peso (kg)	78±19 (53-136)	74±12 (54-91)
IMC (Kg/Talla ²)	28±6 (20-44)	25.8±3 (22-31)
PCT (mm)	20±13 (5-30)	20±13 (7-48)
MG (%)	30±10 (13-40)	32±10 (18-55)
AMB (cm)	39±14 (17-59)	40±12 (15-62)

6.10.2. Evaluación de IMC en ambos grupos

El IMC de los pacientes con cirrosis se encontró de la siguiente forma: <20 el 7%, de 20-25 el 39%, de 25.1 a 30 el 39%, de 30.1-35 el 8%, de 35.1 a 40 el 4% y > 40 el 3%. El IMC de los pacientes controles se encontró de la siguiente forma: <20 el 0%, de 20-25 el 30%, de 25.1 a 30 el 33%, de 30.1-35 el 30%, de 35.1 a 40 el 4% y > 40 el 2%.

El IMC en los pacientes en Child A fue de 26 ± 0.63 (dispersión de 14-38), en Child B fue de 28 ± 1 (dispersión 20-44) y en Child C de 27 ± 2.4 (dispersión de 20-38), y no hubo diferencias significativas en estos valores. Es interesante resaltar que estos valores de IMC corresponden a sobrepeso, o bien, en algunas clasificaciones a obesidad grado I (5). En un estudio del estado nutricional en pacientes con cirrosis realizado en el INNSZ se encontró obesidad hasta en un 50% (46). Desde hace mucho tiempo se sabe que a mayor obesidad mayor es el riesgo de desarrollar diabetes lo cual ha sido confirmado en estudios prospectivos (32).

Sin embargo, en este estudio no se encontró correlación entre el IMC y el ABC ($r=0.14$, $p=0.14$), o bien entre IMC y V_{max} ($r=0.14$, $p=0.11$), en el grupo con cirrosis. Además los valores de IMC fueron similares en las diferentes categorías diagnósticas de la CTOG ($p=0.83$, chi cuadrada).

Estos hallazgos pueden deberse a que en la cirrosis hay otros factores que contribuyen en forma más importante a la alteración del metabolismo de glucosa que hacen que el IMC no sea un factor de riesgo tan determinante.

En un estudio multicéntrico se evaluó el estado nutricional de 1402 pacientes con cirrosis hepática (47). El 37% de estos pacientes tenían cirrosis por alcohol. El 29% de las mujeres y el 18% de los hombres mostraron sobrepeso. En relación al AMB encontraron una depleción en el 30% de los pacientes, y al evaluar el PCT el 30% de las mujeres y el 40% los hombres presentaban disminución de moderada a grave de la masa grasa. En ese estudio se observó mayor alteración del estado nutricional a mayor deterioro del estado funcional del hígado.

En general se acepta que el valor del IMC correlaciona con el riesgo de tener DM . En la ENEC se encontró que con un IMC de menos de 25 la prevalencia de DM era de 3.8, con un IMC de 25 a 29.9 de 6.6, con un IMC de 30 a 34.5 una prevalencia de 10.4 y con un IMC de >35 una prevalencia de 12 (12). En un estudio realizado en el INNSZ en donde se siguieron pacientes con diagnóstico de Intolerancia a la glucosa (Fajans y Conn) se encontró que un aumento del IMC de 0.7 correlacionó con la aparición de DM. (48).

En los sujetos controles se observó una tendencia de que a mayor IMC mayor alteración de la CTOG, pero estas diferencias no alcanzaron significancia estadística ($p=0.29$, análisis de varianza). Además los valores de IMC fueron similares en las diferentes categorías diagnósticas de la CTOG ($p=0.56$, chi cuadrada). Sin embargo, sí existió correlación entre el IMC y el ABC de la glucosa ($r=0.33$, $p=0.002$) y el IMC y el Vmax ($r=0.35$, $p=0.01$) observado en la curva de tolerancia a la glucosa.

7. CONCLUSIONES

- 1.- La prevalencia de DM ya diagnosticada en 100 pacientes cirróticos ambulatorios fue del 25%.
- 2.- Durante la CTOG los valores de glucemia a los 60, 90 y 120 minutos fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con cirrosis comparados con los controles.
- 3.- El ABC así como el Vmax fueron significativamente mayores en los pacientes con cirrosis comparados con los controles.
- 4.- La alteración de la CTOG compatible con DM (de acuerdo a los criterios de la OMS) fue significativamente mayor en pacientes cirróticos que en controles (56% vs 20%).
- 5.- La frecuencia de alteración de la CTOG compatible con intolerancia a la glucosa en pacientes cirróticos fue de 25% y en los controles fue de 40%.
- 6.- En el grupo de pacientes con cirrosis la frecuencia de alteración de la CTOG compatible con DM fue de 56% y en controles de 20%.
- 7.- La frecuencia de alteración de la CTOG compatible con intolerancia a la glucosa tomando en cuenta a los 100 pacientes con cirrosis fue de 19%.
- 8.- La frecuencia de alteración en la CTOG compatible con diabetes e intolerancia a la glucosa, en el grupo de cirrosis, fue similar a lo que se refiere en la literatura.
- 9.- Las alteraciones en la CTOG compatibles con el diagnóstico de diabetes y de intolerancia a la glucosa fueron iguales en hombres y mujeres tanto en los pacientes con cirrosis como en los controles.
- 10.- En los pacientes con cirrosis, a medida que empeoraba el grado de función hepática, se encontró una mayor elevación de la glucosa a los 120 minutos.

11.- El Tmax fue significativamente mayor en los pacientes con Child Pugh C, comparado con A o B.

12.- A medida que se deteriora la función hepática se altera más la tolerancia a la glucosa .

13.- En los pacientes con cirrosis el valor de ABC y de Vmax fue significativamente mayor en aquellos con historia familiar de DM comparados con los que no tenían historia familiar de DM .

14.- El antecedente familiar de DM fue significativamente mayor en los pacientes con DM ya conocida que en aquellos sin diagnóstico previo.

15.- El antecedente del uso de propranolol no influyó en el resultado de la CTOG.

16.- El 15% de los pacientes con cirrosis y el 37% de los sujetos controles tuvieron un IMC > 30 kg/m².

17.- Tanto en los pacientes con cirrosis como en los controles no se encontró diferencia en los valores del IMC en las diferentes categorías diagnósticas de la CTOG.

18.- En sujetos controles sí hubo correlación entre el IMC y el ABC de la glucosa así como entre IMC y el Vmax de la glucosa.

19.- La evaluación antropométrica de las mujeres fue similar en ambos grupos a excepción del PCT que fue más alto en el grupo control.

20.- La antropometría de hombres cirróticos y controles fue similar.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Rodés J, Benhamow JP, Bircher J et al. Tratado de hepatología Clínica. Barcelona, España: Masson-Salvat ,1993:1581-1637.
2. Mc Intyre N, Benhamow JP, Bircher J, Flizzeto M et al. Oxford text book of clinical hepatology. Oxford,: Oxford Medical Publaltions-Oxford Unverslty Press, 1991:129-143.
3. Berenger J. Gastroenterología y hepatología. Barcelona, España: Ediciones Dogma, 1986:29,899-901.
4. Zakim D, Boyer TD. Hepatología a text book. Canada: Saunders Company, 1990: 65-80.
5. Mahan LK, Arlin M: Krause's food nutrition an diet therapy.USA: Saunders Company, 1994:447-486, 293, 307, 320,321, 824.
6. Shils E, Olson JA, Shike: Modern nutrition in health and disease. USA : Lea and Febiger, 1994: 89-98, 1267-1269, 1271-1273.
7. Lienhard GE, Solt JW, James DE, Mueckler MM. How cells absorb glucose. Scientific Amm, 1992; 1:34-39.
8. Wilson JD, Barwnald E, Isselbacher Petersdrof, et al. Harison's. Principales of internal Medicine. New York, USA: McGraw-Hill, 1991:1739-1759.
9. Narro-Robles J, Gutierrez-Avila. La mortalidad por cirrosis hepática I. Características epidemiológicas importantes relevantes. Salud Pública Mex 1992; 34:378-387.
10. Zubirán S. Estudio epidemiológico de la diabetes en la ciudad de México.Rev Int Clin1964:16,367-372,
11. Posadas C, Yamamoto L, Lerman I, Zamora J, et al. The prevalence of DMNID and associate coronary risk factor in Mexico city. Diabetes care 1994; 12: 1441-1448.

ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LA DIABETES

12. Secretaría de Salud. Encuesta nacional de enfermedades crónicas. Méx 1993.
13. Lilloja S, Nyomba BL, Saad MF, et al. Exaggerated early insulin release resistance in diabetic-prone population: A metabolic comparison of Pima Indians and caucasians. J Clin Endocrinol Metabol 1991; 17: 569-573.
14. Kahn R: Joslin's Diabetes Mellitus. USA: Lea and Febinger, 1994: 197-200, 201-207, 431- 432.
15. Petrides A. Liver disease and diabetes mellitus Diab Rev 1994; 2(3):2-18.
16. Nagore N, Scheurer P. The pathology of diabetic hepatitis. J Pathol 1988;156:155-160.
17. Keelfe E, Adesman P, Stenzel P, Palmer R. Steatosis and Cirrhosis in a obese diabetic. Dig Dis Sci 1987;32(4):441-445.
18. Silverman J O'brien, Long S, Legget N, Khazanie P, Pories W, Norris T, Caro J. Liver Pathology in Morbidly Obese Patients with and without Diabetes Am J Gastroeterol 1990;85(10):1349-1355.
19. Gentile S, Marmo R, Collorti M, Del Vechio Blanco C. Diabetes Mellitus associated with chronic liver disease. (letter) Dig Dis Sci 1987;32(8):947-948.
20. Buzelli G, Chiariantini E, Cortozi G, et al. Estimate of prevalence of glucose intolerance in chronic liver disease. Degree of agreement among some diagnostic criteria. Liver 1988;8:354-359.
21. Kingston ME, Ali MA, Atleyeh M, et al. Diabetes Mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. Gastroenterology 1984; 87:688-694.
22. Gentile S, Luguercio C, Marmo R, Corbone L, Del Vechio Blanco C. Incidence of altered glucose tolerance in liver cirrhosis. Diabetes Res Clin Prac 1993;22(1):37-44.

23. Cacchiatore L, Cozzolino G, Giardina Mg, De Marco F, Sacca L, Esposito P, Francica G, Lonardo A, Matarazzo M, Varriale A. Abnormalities of glucose metabolism induced by liver cirrhosis and glycosylated hamoglobin levels in chronic liver disease. Diabetes Res 1988;7(4):185-188
24. Petrides A, De Fronzo R. Glucose and insulin metabolism to Diabetes mellitus in cirrhosis. J Hepatol 1989; 8:107-114.
25. Miyamoto I, Miyakoshi H, Nagai Y, Ohsawa K, Nishimura Y, Noto Y, Kobayashi K. Characterization of the insuline resistance in liver cirrhosis: a comparison with non-insulin dependent diabetes. Endocrinol JPN 1992;39(5): 421-9.
26. Mueller A. Mechanism of insulin restistence associated with liver cirrhosis. J Invest 1991; 88:561- 570.
27. Petrides A, Vogt C, Schulze-Berge D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. Hepatology 1994;19(3):616-27.
28. Marchesisni G, Pacini, Patrono D, Cobelli C. Glucose diposel. B-cell secretion and hepatic insulin extraction in cirrhosis: altered secretion and sensitivity to glucagon. Gastroenterology 1978;34(8):1224-1228.
29. Sampelean D, Motocu M. Low insulin secretion in descompesated liver cirrhosis with diabetes mellitus. Rom J Intern Med 1993;32(4):265-9.
30. Sherwin R, Fisher M, Bessoff J, Snyder N, Hendler R, Conn H, Felig P. Hyperglucagonemia in cirrhosis: altered secretion and sensilivity to glucagon. Gastroenterology, 1978;74(6):1224-28.
31. Petrides A, Schulze-Berge D, Vogt C, et al. Glucose resistance contributes diabetes mellitus in cirrhosis. Hepatology 1993;18:284-291.
32. Kawasara R, Anemiya T. Obesity and diabetes mellitus. Asian Med J 1989; 32:379.

33. Yatley E, Johnson C. Nacional applications of health and nutrition examination surveys (HANES). Anri Rev Nut 1987;7:441.
34. Frenkel N. Of pregnancy and progeny. Diabetes 1980;29:1023-35
35. Turk D. Factors influencing the adaptative process with cronic illness. Stress and anxiety. New York USA:Searson IG, Spielger, 1979:290-312.
36. Anderson R A. Chromium in human health disease. Nutr MD1988;14(3):1.
37. Anderson R A, Koslovsky A S. Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. Am J Clin Nutr 1985; 41:1177
38. Boletín de morbilidad y mortalidad. Secretaría de Salud 1994. 1(27):38.
39. Bianchi G., Marchesini G., Zoll Marco. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. Hepatology 1994; 20: 119-125.
40. Kelly W, Davta VT, Harris E, Hasad W, et al. Medicina Interna. Buenos Aires, Argentina: Panamericana, 1990: 2378-2380.
41. Who Expert Committee. Impaired glucose and diabetes-WHO criteria. Br Med J 1980; 281: 1514-1515.
42. Poo J L, Cruz C, Zenteno E. Etiology and prognosis of portal hipertension in a cohort of 1000 patients from Mexico city. Hepatology 1992;16(2):245 A
43. Montemayor A. Poo JL. Capacidad de absorción de zinc en pacientes con cirrosis hepática. Tesis para obtener el título de Lic en Nutriología. Universidad Iberoamericana. 1995
44. López Fuerte F, Díaz E, Urrutia R, Mares G, Perches A, Graef S A, Rangel A A, López M. Hiperinsulinemia en el paciente con cirrosis hepática. Rev Gastroenterol Mex. 1986;51 (abstract) 308.

45. Rull A J, Ríos J M, Gómez Pérez F J, Olaiz G, Tapia R, Sepúlveda A. The impact of diabetes mellitus on public health in México. In New Horizons in Diabetes Mellitus and cardiovascular disease. Current Science. United Kingdom. 1995

46. Yáñez M A, Palacios N, García Compeán D, y Uribe M. Estado nutricional de una muestra de pacientes con cirrosis hepática de la clínica de hígado del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán Rev Gastroenterol Mex 1986;51 (abstract) 308.

47. Erebrie R Nutrition status in cirrhosis. J hepatol 1984; 21:317-325.

48. Ríos JM, Gómez R, Román V., Pérez E B, Villa A, Gómez-Pérez FJ, Rull JA. Historia Natural de la intolerancia a la glucosa: Frecuencia de progresión a Diabetes. Memorias de la XXXV Reunión anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología 1995; 83:86

9. TABLAS Y ANEXOS

ANEXO 1

Clasificación de Child-Pugh

	Puntos		
	1	2	3
Encefalopatía (grado)	0	1-2	3-4
Ascitis	no	leve	moderada
Bilirrubina (mg/dl)	1-2	2-3	>3
Albúmina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
T. Protrombina (segundos prolongados)	1-4	4-10	>10

GRADO	Suma de puntos
A	5 - 6
B	7 - 9
C	10 - 15

Pugh RNH, Murray - Lyon M, Dawson JL, Pietroni MC, William R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60:646-648

ANEXO 2

INDICE DE MASA CORPORAL TOTAL (IMC)

Generalidades:

- Relación que existe entre el peso (kg) y la talla (m²).
- Se calcula como se muestra en la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla (m)}^2}$$

- Se utiliza para estudios epidemiológicos.
- Como ventajas presenta el no ser invasivo y fácil de medir (peso y talla).
- Se ha visto que hay una relación entre el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa, pero puede haber situaciones confusionales:
 - No se recomienda utilizarlo cuando el paciente tiene edema o ascitis, obesidad excesiva o para deportistas. Ya que puede subestimar o sobrestimar peso.

A continuación, se presentan algunos de los valores que se utilizan para evaluar el riesgo a la salud, tomando como indicador al índice de masa corporal (IMC):

IMC	EVALUACION
Menor a 20	asociado con problemas de salud
20-25	ideal, asociado con menor riesgo de enfermedades
25-27	problemas asociados con la salud, en algunas personas
Mayor a 27	mayor riesgo a la salud (enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes)

GRADO	IMC
obesidad	
III	>40
II	30-40
I	25-29.9
Normal	>18.5- ≤25
Desnutrición energético proteica	
I	17-18.4
II	16-16.9
III	<16

Tomando en cuenta los estudios hechos por la Sociedad Americana de Cancer en 750,000 hombres y mujeres se encontraron diversos riesgos de mortalidad en relación al índice de masa corporal:

IMC	RIESGO
20-25	bajo
25-30	moderado
>30	alto

Lew EA, Lawrence. Variation in mortality by weight among 750,000 in women and men. J Chron Dis 1979; 32:563-576