



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FUNDACION CLINICA MEDICA SUR

TITULO
**DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA REVISION
SISTEMATICA DE LA EVIDENCIA**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA:
DRA. BARBARA VALDIVIA CORREA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. NORBERTO CARLOS CHAVEZ TAPIA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS:

A MIS PADRES

POR ENSEÑARME LO QUE SIGNIFICA SER MEDICO

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. Introducción..... | 4 |
| 2. Marco teórico..... | 5 |
| a. Antecedentes..... | 6 |
| b. Planteamiento del problema..... | 6 |
| 3. Justificación..... | 7 |
| 4. Objetivos generales..... | 7 |
| 5. Material y métodos..... | 8 |
| a. Criterios para considerar estudios incluidos..... | 8 |
| i. Tipos de estudios..... | 8 |
| ii. Tipo de participantes..... | 8 |
| b. Métodos de búsqueda..... | 8 |
| c. Colección de datos y análisis..... | 8 |
| 6. Análisis estadístico..... | 8 |
| 7. Resultados..... | 9 |
| a. Epidemiología..... | 9 |
| b. Fisiopatología..... | 12 |
| c. Diagnóstico y seguimiento..... | 20 |
| d. Tratamiento..... | 24 |
| e. Trasplante hepático..... | 32 |
| f. Pronóstico..... | 36 |
| 8. Discusión..... | 39 |
| 9. Conclusión..... | 42 |
| 10. Referencias..... | 42 |

DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA

REVISION SISTEMATICA DE LA EVIDENCIA

1. Introducción

Tanto la diabetes mellitus como la cirrosis hepática son enfermedades crónicas altamente prevalentes en la población general y constituyen serios problemas de salud pública. Específicamente en México, la cirrosis hepática representa una de las cargas económicas y sociales más altas comparadas con otras poblaciones a nivel mundial. En el periodo del 2000 a 2013 la mortalidad asociada a esta enfermedad ha mostrado un incremento sustancial, comparándose incluso con los años de vida perdidos en pacientes con cardiopatía isquémica (1). Según estadísticas del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI), las enfermedades hepáticas son el quinto lugar de muerte en población mexicana. Tan solo en el 2015, 35,000 personas fallecieron por esta causa (2). Por su parte la diabetes mellitus en México tiene un mucho mayor efecto en la mortalidad que en países desarrollados y representa por lo menos un tercio de todas las muertes entre los 35 y 74 años de edad (3).

Se debe destacar que la asociación entre estas dos enfermedades es estrecha. En una cohorte poblacional de pacientes basada en el estudio de Diabetes de Verona, la cirrosis hepática fue la cuarta causa de muerte y constituyó el 4.4% de las muertes relacionadas a diabetes. En este contexto específico, la tasa estandarizada de mortalidad fue de 2.52 para cirrosis comparado con 1.34 para enfermedad cardiovascular (4). Por otro lado, la prevalencia de cirrosis hepática en pacientes con diabetes derivada de este estudio fue de 12.3 a 57% (5). Es así que la información científica relevante de estas enfermedades por separado es abundante y ampliamente analizada de manera individual; sin embargo, el abordaje, tratamiento y pronóstico de la presentación en conjunto de estas dos entidades ha sido poco estudiado. Principalmente el manejo de diabetes en pacientes con enfermedad hepática crónica está teóricamente complicado por alteraciones hepáticas asociadas en el metabolismo de fármacos, interacciones potenciales entre fármacos y baja pero posible incidencia de hepatotoxicidad (6).

2. Marco Teórico

El hígado es un órgano crucial en el mantenimiento del homeostasis normal de glucosa. Produce glucosa durante el ayuno y actúa como reservorio de carbohidratos en periodos postprandiales. La producción hepática de glucosa constituye el 90% de la producción endógena de glucosa. Esta producción es la suma de flujos de distintos procesos como gluconeogénesis, glucogenólisis, síntesis de glucógeno, glucólisis y otras vías (7). Todas estas funciones se logran gracias a un sistema estrechamente regulado por enzimas, hormonas, adipocinas y mediadores de glucosa donde la insulina desempeña un papel esencial.

En el estado post-absorción de nutrientes el 75% de la disposición de glucosa ocurre en tejidos independientes de insulina, aproximadamente 50% en el cerebro y 25% en el área esplácnica incluido el hígado. La utilización de glucosa que responde a 2mg/kg/min aproximadamente es balanceada de una manera precisa con la liberación de glucosa por el hígado. Por otro lado, la gluconeogénesis constituye una fracción (64%) de la producción total de glucosa incluso en 22 horas de ayuno. En el periodo postprandial, el hígado toma una porción de los carbohidratos ingeridos para restablecer las reservas de glucógeno sin embargo la mayoría (80-85%) de la disposición de glucosa ocurre en el tejido muscular. Adicionalmente, el hígado es el sitio principal de degradación de insulina eliminando hasta un 70% de la insulina portal (8). Es así como la respuesta del hígado (directa o indirecta) a la insulina, en particular, está críticamente involucrada en un proceso complejo que controla los niveles de glucosa y afecta el metabolismo periférico de la misma.

En el contexto particular de la diabetes mellitus tipo 2, la hiperglucemia es frecuentemente concebida como el resultado de la combinación en la alteración de la acción insulina (reducción en su sensibilidad o resistencia) y una pérdida progresiva de la respuesta de las células beta pancreáticas. Sin embargo, el metabolismo de glucosa puede ser caracterizado como anormal por otras vías: ya sea por la disminución en la disposición periférica de glucosa y/o pérdida de la autorregulación hepática en las concentraciones de glucosa, sugiriendo que defectos en el metabolismo hepático y muscular pueden ser fundamentales en el desarrollo de diabetes mellitus (9). De acuerdo a esto, es posible que las distintas formas de presentación de enfermedad

hepática (desde la esteatosis simple, esteatohepatitis no alcohólica o alcohólica, hepatitis crónica) o principalmente cirrosis puedan llevar a alteraciones temporales o permanentes en este metabolismo.

a. Antecedentes

La asociación entre cirrosis y diabetes se ha reconocido desde hace mucho tiempo (10). De hecho, han pasado más de 100 años desde que se describió el concepto de diabetes hepatógena; la cual se introdujo en 1906 como una complicación secundaria a la cirrosis hepática (11). Actualmente se define como un estado de alteración en la regulación de glucosa causado por una pérdida de la función hepática consecuencia de la cirrosis (12). A la fecha existe debate en cuanto a la existencia de esta entidad y el impacto en el pronóstico de estos pacientes. Incluso las guías actuales de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) no la consideran una entidad clínica por separado (13). Por otro lado, el impacto de la diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes con cirrosis hepática en ausencia de otros factores de riesgo que contribuyen al síndrome metabólico (como obesidad o hipertrigliceridemia) es un área de extrema importancia por el aumento de prevalencia de esta complicación a nivel mundial.

b. Planteamiento del problema

En la actualidad existen guías de práctica clínica sobre el manejo de complicaciones asociadas a hipertensión portal en el paciente con cirrosis hepática. La información contenida en estas guías ha sido validada en una gran cantidad de pacientes, con estudios de metodología estricta y las recomendaciones son de un alto grado de evidencia en la mayoría de los casos. No obstante, el manejo del paciente con cirrosis hepática es complejo y debido a que presenta un comportamiento fisiológico distinto a la población general, la gran cantidad de la evidencia que hay para otras comorbilidades metabólicas puede no ser aplicable a estos pacientes. Es importante además agregar que la cantidad de estudios analizando el comportamiento específico de estos pacientes en el contexto de comorbilidades metabólicas como diabetes son bastante escasos. Debido a esto, las pautas clínicas de abordaje, diagnóstico y tratamiento no están bien

establecidos para los distintos especialistas médicos involucrados en el manejo de estos pacientes.

3. Justificación

Con el advenimiento de la globalización se han realizado grandes avances en el entendimiento y manejo de problemas de salud pública como la diabetes mellitus y la cirrosis hepática. Se han dilucidado mecanismos biológicos y moleculares altamente específicos que han permitido el desarrollo de una gran cantidad de fármacos nuevos cada vez más especializados. Al mismo tiempo que se han desarrollan estos avances, los médicos se han especializado mucho más en su área clínica o de investigación, lo que promueve más el trabajo multidisciplinario y en equipo. La cirrosis hepática y diabetes mellitus son enfermedades complejas que necesitan un manejo integral entre internistas, hepatólogos y endocrinólogos. Esta revisión sistemática planea realizar una búsqueda de la información disponible acerca de estas dos entidades en conjunto para poder plantear e incluso definir intervenciones y abordajes dirigidos en este grupo específico de la población.

4. Objetivos

Desarrollar una guía de clínica práctica en el manejo de alteraciones metabólicas en el paciente con cirrosis utilizando un abordaje basado en evidencia.

Esta revisión sistemática presentará la evidencia que existe en la literatura acerca de los pacientes con cirrosis hepática y los siguientes temas:

- a. Prevalencia de alteraciones en el metabolismo de glucosa (diabetes mellitus, intolerancia a glucosa en ayuno y/o diabetes hepatógena)
- b. Mecanismos involucrados en la fisiopatología de las alteraciones en el metabolismo de glucosa
- c. El impacto de la presencia de diabetes mellitus en el diagnóstico y seguimiento
- d. El manejo farmacológico y no farmacológico de diabetes mellitus
- e. La asociación de diabetes mellitus y desenlaces posterior al trasplante hepático
- f. La presencia de diabetes mellitus como factor pronóstico en complicaciones hepáticas y tasas de mortalidad hepática o asociadas a trasplante hepático

5. Material y Métodos

a. Criterios para considerar los estudios incluidos en la revisión

i. Tipos de estudios

Se incluyeron todos los estudios sin restricción de tipo de diseño (aleatorizados, no aleatorizados y observacionales) evaluando pacientes con cirrosis hepática y presencia de resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus o hepatógena; sin importar estatus de publicación y número de participantes; limitados al idioma inglés o español.

ii. Tipo de participantes

Se incluyeron pacientes de cualquier edad, sexo o etnia con presencia de enfermedad hepática crónica de tipo cirrosis de cualquier etiología diagnosticada con cualquiera de los siguientes criterios:

- Histología
- Estudio de imagen (ultrasonido o tomografía computada)
- Datos clínicos de hipertensión portal (presencia de várices esofágicas)

b. Métodos de búsqueda para identificación de estudios

Se realizó la búsqueda en la base electrónica de Pubmed de enero de 1990 a enero del 2017. La extracción de datos y análisis se realizó con datos descriptivos. La estrategia de búsqueda publicada de acuerdo al protocolo de Cochrane fue modificada con el objetivo de aumentar el número de citas con posible relevancia en el tema, así como revisión de la bibliografía anexada en cada artículo.

c. Colección de datos y análisis

Un investigador (BVC) revisó independientemente los títulos y resúmenes de todas las citas identificadas utilizando los criterios de inclusión.

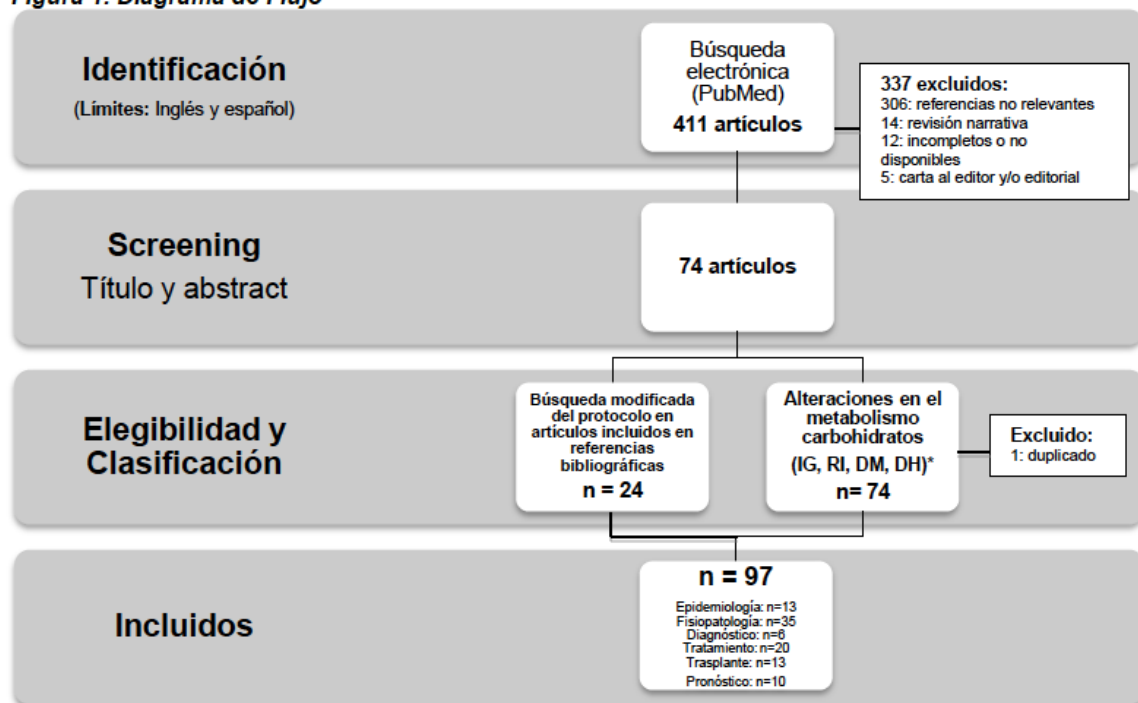
6. Análisis estadístico

Este estudio no fue diseñado para evaluar hipótesis de forma estadística por lo que no se realizaron cálculos de tamaño de muestra. Los estudios observacionales (casos y controles, así como cohortes) incluidos dentro de la revisión sistemática fueron valorados por 2 investigadores (BVC y NCT) según los criterios de la Escala de Newcastle Ottawa (NOS) para determinar la calidad de los mismos.

7. Resultados

Un total de **411** artículos fueron identificados, de éstos se excluyeron 337 artículos por título y abstract: 306 por ser referencias irrelevantes, 12 artículos incompletos y/o no disponibles, 14 revisiones narrativas, 5 editoriales y/o cartas al editor. Posteriormente se realizó una búsqueda modificada del protocolo inicial en la bibliografía de cada artículo incluido inicialmente para aumentar las citas encontradas con esto se agregaron 24 artículos y se excluyó uno por duplicación. El total de artículos incluidos en esta revisión sistemática fue de **97** artículos con un total de **10,256** pacientes con cirrosis hepática aproximadamente (**Figura 1**).

Figura 1. Diagrama de Flujo



*Abreviaciones: IG: Intolerancia a glucosa, RI: Resistencia a insulina, DM: Diabetes mellitus, DH: Diabetes hepatógena

a. Epidemiología

Se analizaron 13 estudios observacionales que reportan la incidencia y prevalencia de la intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 y diabetes hepatógena en pacientes con cirrosis hepática. Estos estudios se clasificaron en 6 de tipo transversales, 3 de casos y controles, 2 cohortes prospectivas, un prospectivo y un retrospectivo. La

valoración de calidad se realizó de manera individual en 5 estudios. De acuerdo a NOS sólo dos estudios fueron de evidencia moderada y el resto de baja calidad (**Tabla 1**).

Tabla 1. Epidemiología: Valoración de calidad de estudios individuales con Escala Newcastle Ottawa (NOS)

| ESTUDIOS CASOS Y CONTROLES | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------|---|--|-------------------------------|---|--|---------|
| Estudio | Selección | | | | Comparabilidad | Exposición | | | Calidad |
| | Definición de caso adecuada | Representatividad de los casos | Selección de controles | Definición de controles | Comparabilidad de casos y controles en base al diseño o análisis | Comprobación de exposición | Mismo método de comprobación en casos y controles | Tasa de No respuesta | Total |
| Mangia <i>et al</i> | -- | ★ | -- | ★ | ★★ | -- | ★ | ★ | 6*/9 |
| Poonawala <i>et al</i> | -- | -- | -- | -- | -- | -- | ★ | ★ | 2*/9 |
| Wlazlo <i>et al</i> | -- | ★ | -- | -- | ★ | -- | ★ | ★ | 4*/9 |
| ESTUDIOS DE COHORTE | | | | | | | | | |
| Estudio | Selección | | | | Comparabilidad | Desenlaces | | | Calidad |
| | Representatividad de la cohorte expuesta | Selección de la cohorte no expuesta | Comprobación de la exposición | Evento de interés no presente al inicio | Comparabilidad de cohortes en base al diseño o análisis | Comprobación de la exposición | Largo seguimiento de las cohortes | Idoneidad de seguimiento de las cohortes | Total |
| Lecube <i>et al</i> | -- | ★ | -- | ★ | ★★ | ★ | ★ | ★ | 7*/9 |
| García Compeán <i>et al</i> | ★ | ★ | ★ | ★ | -- | ★ | -- | -- | 5*/9 |

Antes de los años 1990s las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en pacientes con cirrosis estaban reportadas entre un 17 a 75% con presencia de diabetes mellitus clínicamente manifiesta tan sólo en un 12 a 17% (14-18). De los estudios analizados actualmente, independientemente de la etiología de la cirrosis, el grado de disfunción hepática y los criterios diagnósticos utilizados la prevalencia reportada de intolerancia a la glucosa varía entre 20 a 80% (19-24) y de diabetes mellitus tipo 2 entre 20 y 60% (19-31) alcanzado hasta 77% en estudios utilizando el test de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) como prueba diagnóstica (23). De los estudios de casos y controles se puede deducir que los pacientes con cirrosis hepática tienen una prevalencia mayor de diabetes mellitus tipo 2 comparados con la población general (26,30). En un estudio observacional prospectivo el análisis multivariado demostró que la presencia de cirrosis es un factor de riesgo independiente para de diabetes mellitus con un OR 12.5 (95% CI 6.74-20.4) (25) en un estudio de casos y controles la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue 8.5 veces más alta que la población de la misma edad, además de que la asociación se mantiene significativa al ajustar por múltiples confusores (30). En otro estudio con portadores de hepatitis B inactiva como controles, la presencia de diabetes mellitus en cirrosis fue de 23% vs 5% en controles (OR 5.5, 95% CI 3.5–8.5) (21). La fuerte asociación entre estas dos entidades no solamente implica que la presencia de cirrosis favorece el desarrollo de diabetes, sino que varios estudios de prevalencia

reportan que la diabetes mellitus tipo 2 está presente antes del diagnóstico de cirrosis entre un 50 a 100% de los casos (21, 26, 31-32). Existe una asociación entre la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y la severidad de disfunción hepática (19-21) e incluso un estudio reportó que el score de Child es un factor de riesgo independiente para su desarrollo (OR=9.6, 95% CI: 1.0-88.4, p=0.04) (21). La evidencia disponible en cuanto a la etiología de la cirrosis hepática es controversial, por un lado, parece que la etiología no impacta en el desarrollo de diabetes mellitus (20). Sin embargo, existe evidencia acumulada en cuanto a la asociación entre el metabolismo de glucosa e infección por virus de hepatitis C (VHC) (34). Como prueba de esto se ha descrito que la proteína core de este virus puede inducir resistencia a insulina (RI), esteatosis hepática y diabetes mellitus (35). De los estudios incluidos en esta revisión sistemática que dividen a pacientes con etiología viral, específicamente VHC en tres de éstos la prevalencia de diabetes mellitus fue similar comparada con otras etiologías (25, 27-29). En un estudio de 642 pacientes con hepatitis crónica y cirrosis por VHC, la infección por este virus fue un factor independiente de alteraciones en el metabolismo de glucosa (OR 4.26 95% IC 2.03-8.93) sólo en el espectro de hepatitis crónica pero no de cirrosis (22). Debido a la alta prevalencia de alteraciones en el metabolismo de glucosa en pacientes infectados por VHC se podría sugerir realizar tamizaje en esta población, sin embargo, la conexión entre el virus y estas alteraciones parece que es más fuerte en las fases tempranas de enfermedad. Por otro lado, la presencia de cirrosis de etiología criptogénica, probablemente asociada a esteatohepatitis no alcohólica, se asocia más a la presencia de obesidad y diabetes mellitus que por otras causas (26). Cabe recalcar que la mayoría de estudios no hace una distinción entre diabetes mellitus tipo 2 y diabetes hepatógena. Un estudio de *García Compean* y colaboradores divide la prevalencia de alteraciones en el metabolismo de glucosa con 19.2% para diabetes mellitus tipo 2 vs 21.5% de diabetes hepatógena. Los únicos dos factores que pueden diferenciar una de la otra fueron los niveles de creatinina (1.14 ± 0.53 vs. 0.84 ± 0.22 mg/dL, P=0.005) y la historia familiar positiva (32 vs. 7%, p=0.02) (24). Finalmente, sólo existe un estudio utilizando criterios de la ADA 2015, en donde la prevalencia de diabetes mellitus fue similar a lo reportado (35%), sin embargo, la intolerancia a la glucosa se presentó en uno de los porcentajes más bajos (12%) utilizando las tres

herramientas aceptadas para el diagnóstico según las guías (glucosa plasmática en ayuno (GPA), OGTT y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) (31). El resumen de la evidencia disponible acerca de la epidemiología de diabetes mellitus en pacientes con cirrosis hepática se resumen en los siguientes puntos:

| Nivel de evidencia | Resumen de la evidencia de epidemiología de diabetes mellitus en cirrosis hepática |
|---------------------------|---|
| Moderada alta | Los pacientes con cirrosis tienen una mayor prevalencia de alteraciones en el metabolismo de glucosa que la población general; con una prevalencia de intolerancia a la glucosa reportada entre 20 y 80% y de diabetes mellitus entre 20 y 60%. |
| Moderada | La cirrosis hepática es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, con una asociación entre la presencia de diabetes y severidad de disfunción hepática. |
| Moderada Baja | Los factores de riesgo clásicos asociados a diabetes mellitus tipo 2 (edad, sexo, historia familiar positiva e incluso etiología de cirrosis) no explican la elevada prevalencia pacientes con cirrosis hepática. |
| Baja | Existe poca evidencia de la prevalencia e impacto de diabetes hepatógena, probablemente debido a la dificultad para distinguirla del tipo 2 o clásica en esta población. |

b. Fisiopatología

En los pacientes con cirrosis la disfunción hepática progresiva con pérdida de la masa funcional de los hepatocitos se asocia con anormalidades en el metabolismo de glucosa entre las que se incluyen: intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, RI y reducción del transporte de glucosa (36). El mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa depende de una respuesta coordinada entre secreción de insulina, supresión de la producción hepática de glucosa y estimulación de la captación de glucosa hepática y periférica (37). La relación que existe entre estas alteraciones y la presencia de cirrosis hepática es compleja debido a varios factores que interactúan en estos mecanismos.

Metabolismo de carbohidratos

Durante los periodos de ayuno, el hígado es responsable de proveer el 90% de la glucosa a tejidos: 2/3 utilizados en tejidos no sensibles a insulina (sistema nervioso central) y el resto a tejidos sensibles (músculo esquelético). Por consiguiente, el hígado es el órgano responsable de mantener niveles de glucosa suficientes y prevenir la hipoglucemia durante el ayuno (9). Para tratar de analizar los procesos involucrados en este metabolismo se han utilizado mediciones directas de glucógeno hepático y de

manera indirecta las tasas de gluconeogénesis y glucogenólisis, demostrando que existe una marcada diferencia entre pacientes con cirrosis hepática y los sanos. En estado basal los pacientes con cirrosis hepática tienen una tasa de producción normal de glucosa (38-39), pero la contribución de la gluconeogénesis es mayor. Se ha evidenciado que al administrar glucagón se normaliza la gluconeogénesis, sin embargo, la respuesta glucémica está abolida por la menor tasa de glucogenólisis. A pesar del aumento de gluconeogénesis, la síntesis de urea es menor en estos pacientes (39). Por otro lado, las concentraciones de glucógeno hepático son hasta 34% menores en estos pacientes. Esto se debe a varias alteraciones: la pérdida neta de hepatocitos funcionales reemplazados por fibrosis y presencia de cortocircuitos portosistémicos que absorben los carbohidratos del intestino y los disponen de manera periférica (40). La razón de la aparente mayor contribución de gluconeogénesis a la producción de glucosa en cirrosis aún es incierta; se ha relacionado a estados de hiperglucagonemia crónica, hiperinsulinemia y concentraciones disminuidas del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-I) analizados más adelante.

Intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia

Es bien conocido que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad hepática coexistente muestran “inefectividad de la glucosa” definida como una incapacidad de la hiperglucemia *per se* para promover la utilización de glucosa en tejidos e inhibir su producción hepática (41). Al utilizar estudios con OGTT se ha demostrado que la efectividad de la glucosa es normal en pacientes con cirrosis sin diabetes (42), por lo que probablemente otros factores sean necesarios para el desarrollo de diabetes mellitus manifiesta. Por otro lado, la IG es un fenómeno común y ha sido descrito desde hace varios años en pacientes con cirrosis hepática (42). Tanto la RI como las alteraciones en su secreción son factores determinantes del grado de tolerancia a la glucosa en estos pacientes (43). Entre las causas de intolerancia a la glucosa analizadas en pacientes con cirrosis se incluye el exceso de producción de glucosa, alteración en su utilización y/o secreción insuficiente (44). En este contexto se ha demostrado que posterior a una ingesta de carbohidratos se produce una hiperglucemia sostenida (43) la cual no mejora a pesar de la secreción de insulina persistente en pacientes con cirrosis (44). Esta incapacidad de la insulina para promover la utilización

de glucosa (es decir RI) es el mecanismo esencial de todas las alteraciones. Asimismo, la hiperinsulinemia en cirrosis hepática se ha asociado a la disminución del 1er paso de aclaramiento hepático ocasionado por la capilarización de los sinusoides hepáticas y flujo colateral excesivo (45-46); en algunos estudios, además, se ha asociado a una hipersecreción de células beta pancreáticas (43). Estos dos mecanismos aumentan 4 a 6 veces los niveles de insulina en pacientes con cirrosis (43, 46). En OGTT realizadas en estos pacientes se corrobora esta alteración presentando un aumento de hasta 60% en la tasa de secreción de insulina y 40% de disminución en su aclaramiento (47). El impacto específico de la presencia de shunts portosistémicos en este aspecto es controversial y los resultados son discordantes (47-48). Es importante destacar que la hiperinsulinemia se logra compensar por lo menos parcialmente (43, 49-50).

Resistencia y sensibilidad a insulina

En cuanto a la RI en el paciente con cirrosis hepática existen varias teorías en cuanto a los mecanismos productores. Se ha sugerido que el sistema del factor de necrosis tumoral alfa pudiera jugar un rol al modular la acción de la insulina en estos pacientes (51). Se ha propuesto también a la hiperinsulinemia crónica como un mecanismo importante. Estudios experimentales indican que la exposición prolongada a insulina puede llevar a una alteración en la sensibilidad de la misma (52). Para probar esta teoría, se ha infundido octreótide, un análogo de somatostatina (antagonista insulina) para reducir los niveles de la misma y corroborar si hay mejoría en la sensibilidad. La infusión de 96 horas en cirrosis hepática disminuye los niveles de insulina en un 35 a 45% sin alterar otros antagonistas de insulina normalizando la captación de glucosa periférica y síntesis de glucógeno en el músculo (53). Estos hallazgos junto con la mayoría de la evidencia apuntan que la acción defectuosa de la insulina es exclusivamente causada por un defecto en el metabolismo de glucosa no oxidativa realizado en el músculo esquelético, es decir inhibiendo la síntesis de glucógeno muscular (37-38, 49-50, 53, 54-56). Con respecto a este mecanismo existe consecuentemente un cambio en la utilización de sustratos: de glucosa a lípidos demostrado con altas tasas de oxidación de lípidos y niveles elevados de ácidos grasos libres plasmáticos en estos pacientes (57-59); esto conlleva a una preferencia en la utilización de estos ácidos grasos para la cetogénesis nocturna (45). Es posible que

este aumento en las tasas de oxidación de lípidos sea responsable, en parte, de la alteración en la disposición de glucosa mediada por insulina (38). Por lo tanto, de manera indirecta, tanto la RI como la IG son debidas a una alteración en la captación periférica de glucosa (37, 49, 53) y su almacenamiento en el músculo esquelético (54). Al analizar *in vitro* la captación de glucosa en el músculo esquelético, se confirma esta disminución de hasta un 40%, sin embargo, se demostró que la RI no es un defecto del sistema de transporte de glucosa, sino probablemente secundario a una alteración hormonal o disminución en la micro circulación dentro del músculo (56). En el contexto clínico, es importante enfatizar que la RI es independiente de la etiología de cirrosis, los parámetros bioquímicos de función, así como el estado nutricional del paciente (54). Entretanto existen varios estudios experimentales donde se confirma que el mecanismo de secreción de insulina no se encuentra alterado (60) así como la acción de insulina sobre el hígado (49) manifestada por una adecuada supresión de la gluconeogénesis hepática en pacientes con cirrosis (38, 44). Esto apoya el concepto de que la RI de localización hepática no es un mecanismo significativo en pacientes con cirrosis como lo es la RI periférica.

Se debe agregar que la sensibilidad a la insulina se encuentra disminuida en estos pacientes (42, 54, 60). El término "insensibilidad a insulina" usualmente es concebido como una disposición alterada de la glucosa estimulada por insulina de localización periférica. Este término puede ser considerado erróneo por una variedad de explicaciones, pero probablemente se utilice de manera indistinta debido a que el concepto más conocido de la acción de insulina es permitir la disposición de carbohidratos ingeridos mediante su captación de manera periférica. La representación de este error de manera conceptual es el uso de la técnica de clamp con insulina (9), la cual ha sido considerada el gold estándar *in vivo* de la medición de sensibilidad a insulina. Durante esta técnica el 85% de la glucosa captada por todo el cuerpo proviene del músculo y su disposición no oxidativa refleja fuertemente la síntesis de glucógeno como fue analizado anteriormente (61). La mayoría de los estudios realizados en los años 1990s utilizaban esta técnica la cual es compleja y costosa, pero interesantemente todos concluyeron que la RI en el paciente con cirrosis es secundaria a la alteración en la disposición de glucosa no oxidativa en el músculo esquelético (37-38, 49-50, 53-56).

Actualmente se favorece el uso de los índices *homeostasis model assessment* (HOMA) y el *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI), marcadores subrogados de sensibilidad a insulina. Existe un sólo estudio en pacientes con cirrosis donde se valoran estos índices de manera prospectiva; ambos fueron asociados adecuadamente con la sensibilidad a insulina ($r=0.63$, $P=0.005$, $r=0.60$, $p=0.009$) y fueron útiles en detectar mejoría en este parámetro en los 2 años posterior a trasplante hepático (62). Con técnicas más sencillas como perfiles de glucosa sérica de 24 horas se ha mostrado un empeoramiento de la tolerancia a glucosa en el desayuno comparada con otras comidas, sugiriendo que la insensibilidad a insulina es peor en este momento en pacientes con cirrosis (45). Por otro lado, los niveles de proinsulina aumentan como consecuencia de la insensibilidad a la insulina y/o hiperglucemia, situaciones que se presentan en el paciente con cirrosis. Se podría esperar que los niveles de proinsulina se encuentren elevados en estos pacientes particularmente si presentan diabetes. En ensayos de medición basados en anticuerpos monoclonales de proinsulina, se ha demostrado que los niveles de proinsulina están aumentados en cirrosis independientemente de la presencia de diabetes, pero con una elevación relativamente desproporcionada con la insulina y péptido C en presencia de diabetes. Es así que los cambios de la proinsulina en proporción a insulina son pequeños (<15%) en pacientes con cirrosis hepática (63). No está claro cuál de todos estos factores favorece la progresión de intolerancia a glucosa hacia diabetes manifiesta en cirrosis, ya sea a) la marcada insensibilidad a la insulina, b) alteración en la secreción de insulina o c) disminución de la efectividad de la glucosa; parece que la combinación de todos estos mecanismos es la teoría más aceptada e incluso se puede deducir que la diabetes clínicamente manifiesta aparece en los pacientes con cirrosis que además de insensibilidad a la insulina presentan reducción en la captación de glucosa como se recaló anteriormente (42).

Transporte de glucosa

Todos los datos sugieren entonces que la RI en la cirrosis hepática es un fenómeno predominantemente del tejido periférico y recalca el papel del sistema de señalización de transporte de insulina y los transportadores de glucosa en este contexto (64). La acción de la insulina combinada con la unión a su receptor puede activar una vía de

señalización para regular el proceso de captación de glucosa y estabilizar los niveles de glucemia. Cualquier trastorno en el sistema de señalización puede resultar en RI (65). La proteína GLUT4 es uno de los principales sitios de receptores de insulina y funciona como un paso limitante de esta vía. Al analizar estudios que incluyen biopsias musculares midiendo el contenido de GLUT4 se demuestra que el contenido de esta proteína se encuentra intacto en pacientes con cirrosis y que no existe asociación entre el contenido basal de glucógeno muscular con los niveles postprandiales de glucosa, sensibilidad a insulina, estado nutricional o tolerancia a glucosa (66). Sin embargo, en estudios funcionales con tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa donde se puede dilucidar el mecanismo de glucosa a nivel muscular, se demuestra que el transporte de glucosa dependiente de insulina (no dependiente de los receptores GLUT) y la disposición de ésta en el músculo esquelético se encuentra disminuido hasta en un 69% en pacientes con cirrosis hepática (37). Esto junto con la probable reducción en síntesis de glucógeno son los dos mecanismos responsables de la disminución en el recambio de glucosa periférica (67).

Eje del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-I)

Otras de las razones analizadas como causas de RI en cirrosis hepática incluyen el concepto de que el hígado dañado no puede inactivar efectivamente las hormonas contra reguladoras de insulina (como el glucagón, hormona de crecimiento, IGF-I, ácidos grasos libres y citocinas) (65) creando un estado de resistencia generalizada. Algunos autores atribuyen un papel central al eje del IGF-I ya que el hígado es el sitio principal de origen de estas proteínas, además de que tienen un efecto trófico tanto en músculo esquelético como en hueso. Diversos estudios han demostrado las concentraciones bajas de IGF-I en estos pacientes (36, 55, 68-72), las cuales han sido atribuidas a la alteración en la síntesis hepática; incluso se muestra una relación significativa entre estas concentraciones y el score de Child (69, 71). Un estudio analizó específicamente las proteínas de unión a IGF-I donde sólo los niveles de la proteína de unión tipo 1 a IGF correlacionan inversamente con la sensibilidad a insulina ($r=-0.95$), por lo que probablemente sea esta proteína la que tenga el rol principal (70). Posiblemente la disminución de IGF-I pudiera contribuir al estado catabólico de la cirrosis hepática y promover la proteólisis muscular, proporcionando más aminoácidos

para la gluconeogénesis hepática (36), sin embargo, no se ha encontrado correlación de esto con los parámetros nutricionales (68). Asimismo, la biosíntesis de IGF-I depende de la hormona de crecimiento. Al respecto, se han descrito niveles elevados de esta hormona en pacientes con cirrosis hepática (36, 55, 70-71) además de comprobarse diversas anormalidades en su acción y secreción (55, 69). Por lo que se demuestra que más que una falla hepatocelular asociada a una disminución en la síntesis hepática existe una resistencia a la hormona de crecimiento en estos pacientes. En estudios experimentales se ha evidenciado que la supresión de la secreción anormal de hormona de crecimiento se logra posterior a una infusión de somatostatina, sin embargo, esto no altera la sensibilidad a insulina o captación de glucosa a nivel periférico (55, 70), incluso la respuesta a somatostatina es menor en cirrosis hepática (73); consecuentemente la hormona de crecimiento no tiene un rol terapéutico en estas condiciones.

Adipocinas, hormonas y otras sustancias

A partir del año 2000 empiezan a surgir estudios acerca de las alteraciones moleculares y hormonales involucradas en el mecanismo de RI en cirrosis. Varias proteínas, hormonas, adipocinas e incluso ácidos biliares han sido involucradas.

La mayoría de los estudios de ghrelina y leptina se han realizado en asociación a obesidad. En pacientes cirrosis hepática tanto los niveles de ghrelina como leptina se encuentran alterados (74). Ambas hormonas están involucradas en el gasto y consumo de energía. La leptina suprime el consumo de energía y estimula el gasto energético (75), mientras que la ghrelina es una hormona orexigénica que se eleva antes de cada comida y disminuye en el periodo postprandial además de que estimula el vaciamiento gástrico (76). Se ha evidenciado que el efecto de RI manifestado con hiperglucemia postprandial y bajos niveles de ghrelina en ayuno se ha relacionado con disminución del consumo energético y pérdida de peso en pacientes con cirrosis hepática (77) que podrían estar relacionadas con el retraso en el vaciamiento gástrico de estos pacientes (78). El rol de los péptidos intestinales vasoactivos como el péptido similar a glucagón (GLP 1) y el insulíntrópico dependiente de glucosa han sido poco estudiados en el contexto de cirrosis. Existe un solo estudio que relaciona el papel de éstos con la respuesta abatida del péptido C y elevada tasa de secreción de insulina posterior a una

carga de glucosa. Probablemente el impacto de estas sustancias está relacionado con su resistencia más que a los niveles disminuidos (46).

La resistina es una adipocina expresada en los adipocitos, es un mediador endocrino que de igual manera se ha relacionado con obesidad y RI. Sus roles incluyen: regulación de masa de tejido adiposo, homeostasis de glucosa reduciendo la sensibilidad a insulina en adipocitos, músculo esquelético y hepatocitos (79); es considerada el factor que une obesidad y RI (80). En diversos estudios se ha evidenciado que los pacientes con cirrosis hepática cuentan con niveles elevados de resistina (81) que correlacionan con el estadio clínico de la enfermedad, presencia de hiperinsulinemia y RI e inversamente con la capacidad de biosíntesis hepática. Parece ser que la elevación en estos pacientes pudiera ser considerado un marcador de mal pronóstico (82). Por otro lado, la proteína 4 de unión a retinol (RBP4) también tiene un rol importante en la RI. En pacientes con obesidad y diabetes mellitus los niveles de RBP4 se encuentran aumentados y se asocian a la presencia de RI teniendo un impacto directo en la producción de glucosa hepática (83). El comportamiento de RBP4 difiere en los pacientes con cirrosis. En ellos los niveles plasmáticos disminuyen con la progresión del estadio clínico probablemente asociado a disminución de la producción hepática (84). A pesar de esto la disminución de los niveles no parece ser factores relevantes en la patogénesis de RI en esta población (81-82).

Finalmente, durante los últimos años el rol de los ácidos biliares ha sufrido una gran modificación; de ser considerados únicamente solventes de las grasas a posibles factores reguladores del metabolismo de glucosa y lípidos (86). La evidencia en pacientes con cirrosis es limitada, pero se ha sugerido que los ácidos biliares están involucrados directa e indirectamente en la contraregulación de la RI periférica y además que la nutrición enteral es necesaria para que éstos tengan efecto en los niveles de glucosa e insulina, mientras que la relación con glucagón es principalmente por vía parenteral (87). La activación de la proteína G unida al receptor TGR5 de ácidos biliares contribuye al mantenimiento del homeostasis de glucosa (86) y estimula la sensibilidad a insulina postprandial (87). No obstante, estas interacciones son bastante complejas y se necesitan más estudios para delinear las vías moleculares activadas por los ácidos biliares en este grupo de pacientes en específico.

Las recomendaciones y sugerencias para el entendimiento de la fisiopatología asociada a diabetes en el paciente con cirrosis se resumen en los siguientes puntos:

| Nivel de evidencia | Recomendaciones y Sugerencias |
|--------------------|--|
| NA | En pacientes con cirrosis hepática: a. La producción hepática basal de glucosa es normal b. Existe una mayor contribución de la gluconeogénesis hepática que de la glucogenólisis en la producción de glucosa c. La efectividad de la glucosa se encuentra disminuida |
| NA | Los pacientes con cirrosis hepática se caracterizan por una hiperinsulinemia persistente debida a la disminución del aclaramiento hepático y aumento en la tasa de secreción de la misma. |
| NA | La mayor evidencia apunta que la resistencia a insulina en el paciente con cirrosis hepática es secundaria a la alteración en la disposición de glucosa no oxidativa en el músculo esquelético siendo un mecanismo periférico y no de origen hepático. |
| NA | Existe poca evidencia respecto al rol de adipocinas, péptidos intestinales vasoactivos, factores hormonales y ácidos biliares como mecanismos involucrados en la resistencia a insulina en cirrosis hepática. |

c. Diagnóstico y Seguimiento

Se analizaron 6 estudios observacionales, solamente dos analizan el impacto y las limitaciones de las pruebas diagnósticas de diabetes mellitus en pacientes con cirrosis hepática. El resto de estudios (dos casos y controles y un estudio prospectivo) se enfocan en las herramientas utilizadas para el control glucémico en el seguimiento de estos pacientes. La valoración de calidad de los estudios individuales se realizó mediante la NOS; la evidencia disponible en cuanto al seguimiento específico en estos pacientes es de moderada calidad. La evidencia de acuerdo al abordaje diagnóstico se limita a estudios transversales (**Tabla 2**).

Tabla 2. Diagnóstico y Seguimiento: Valoración de calidad de estudios individuales con Escala Newcastle Ottawa (NOS)

| Estudio | ESTUDIOS CASOS Y CONTROLES | | | | | | | | Calidad Total |
|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|--|----------------------------|---|----------------------|----|---------------|
| | Selección | | Comparabilidad | | Exposición | | | | |
| Definición de caso adecuada | Representatividad de los casos | Selección de controles | Definición de controles | Comparabilidad de casos y controles en base al diseño o análisis | Comprobación de exposición | Mismo método de comprobación en casos y controles | Tasa de No respuesta | | |
| Trenti <i>et al</i> | -- | ★ | -- | ★ | ★★ | -- | ★ | -- | 5*/9 |
| Chen <i>et al</i> | ★ | -- | -- | -- | ★★ | -- | ★ | ★ | 5*/9 |
| Bando <i>et al</i> | -- | ★ | ★ | -- | -- | -- | ★ | ★ | 4*/9 |

Según las guías de la ADA la GPA, OGTT y/o niveles de HbA1c son apropiados para el diagnóstico de diabetes mellitus en población general (13). En este aspecto, no se

realiza ninguna recomendación específica para los pacientes con cirrosis hepática y dada las alteraciones en el metabolismo de glucosa en esta población es probable que el rendimiento de estas pruebas se encuentre alterado. La hiperglucemia en los pacientes con enfermedad hepática tiene distintos mecanismos específicos como se mencionó anteriormente; y el utilizar el mismo punto de corte en población sana que con cirrosis probablemente no sea adecuado. Una de las teorías asociadas al bajo rendimiento diagnóstico de la PGA en cirrosis es debida a la alteración de la glucogenólisis en estos pacientes (38-39). Como se hizo referencia anteriormente, en individuos sanos el 90% de la producción de glucosa después de una noche de ayuno proviene de la glucogenólisis (9). En pacientes con cirrosis, la reserva de glucógeno está reducida por lo que la glucogenólisis se encuentra alterada; la hipoglucemia secundaria en este momento no puede ser prevenida a pesar del uso de otros sustratos para mantener los niveles de glucemia (como la movilización de aminoácidos y lípidos), representando niveles falsamente bajos en esta prueba. Otra teoría se relaciona con la respuesta alterada del sistema IGF-I. La reducción de la forma bioactiva durante la OGTT y su relación con los niveles elevados de IGFBP1 podrían explicar la mayor sensibilidad de esta última para el diagnóstico de diabetes mellitus en cirrosis hepática (72). Existen pocos estudios que analicen el comportamiento estas pruebas diagnósticas en pacientes con cirrosis hepática. Uno, por ejemplo, correlacionó los niveles utilizados para diagnóstico de diabetes tanto en la PGA como la OGTT a las 2 horas en una muestra de 60 pacientes con cirrosis compensada. El nivel de glucosa en ayuno de 107mg/dl (95% CI: 71-143mg/dl) correspondía a un valor de OGTT a las 2 horas de 200mg/dl. La sensibilidad y especificidad de PGA con el punto de corte de 126mg/dl fue de 50 y 97%, con 107mg/dl de 64 y 87% y una precisión de 80 y 78% respectivamente. En 9 de 42 pacientes con glucemia normal en PGA (<110mg/dl) fueron clasificados como diabéticos en la OGTT a 2 horas, sugiriendo el uso de ésta como prueba ideal para diagnóstico de diabetes en pacientes con cirrosis hepática (88). Un estudio reciente trató de reproducir estos resultados en un mayor número de pacientes y evaluar la contribución de la disfunción de células beta pancreáticas en el rendimiento de las pruebas. En 206 pacientes con cirrosis hepática la prevalencia de diabetes mellitus con PGA y niveles de HbA1c se elevó de 27.2% (56/206) a 61.2%

(125/206) utilizando la OGTT. Los pacientes con diagnóstico de diabetes se caracterizan por mayor alteración en la función de las células beta pancreáticas comparado con los individuos categorizados con tolerancia a glucosa normal o intolerancia (IGT); sin embargo, la sensibilidad a la insulina se encuentra alterada en la misma extensión en pacientes con diabetes e IGT. Esto enfatiza el rol pivote del hígado en determinar la respuesta biológica a la insulina, pero indica un cambio en la regulación de la glucosa, probablemente atribuido a la disfunción de las células beta pancreáticas (85).

En cuanto al control glucémico y seguimiento de diabetes mellitus la Asociación Americana de Diabetes recomienda dos herramientas: el monitoreo continuo de glucosa y la HbA1c. Específicamente la HbA1c es una medida muy útil, ya que representa el promedio de glucemia en los últimos 3 meses y tiene un alto valor predictivo positivo para complicaciones en diabetes (13). Existen condiciones que deben ser ponderadas antes de utilizarla; como son aquellas que afectan el recambio celular (hemólisis o pérdida de sanguínea) y las variantes de hemoglobina. En el caso de los pacientes con cirrosis los niveles de HbA1c teóricamente podrían estar disminuidos debido al hiperesplenismo que reduce la vida media de los eritrocitos, el antecedente de sangrado variceal y finalmente la hiperbilirrubinemia que lleva a cifras falsamente bajas (90). Debido a esto se han utilizado otras medidas indirectas del promedio de glucemia como la fructosamina. Existe un único estudio que utiliza esta herramienta en 98 pacientes con cirrosis con o sin diabetes donde se demuestra que existe una correlación significativa entre fructosamina y glucosa ($r=0.54$, $p<0.001$) así como con HbA1c ($r=0.53$, $p<0.001$), y que por lo tanto también entre fructosamina y HbA1c ($r=0.51$, $p<0.001$). Debido a que sólo un pequeño porcentaje de los pacientes tuvieron niveles anormales de HbA1c se infiere que ésta se encuentra metodológicamente infraestimada y no debe ser utilizada como herramienta de control glucémico y por lo tanto la fructosamina tampoco (91). En estudios recientes de población japonesa se ha utilizado la albúmina glucosilada (AG) como herramienta adicional. Al contrario de los valores disminuidos de HbA1c, los de AG son aparentemente mayores comparados con el control glucémico real, en este caso probablemente debido a la prolongación de la vida media de la albúmina sérica en cirrosis. Como la AG se refleja en niveles

plasmáticos de glucosa, el efecto de la progresión de la enfermedad hepática enmascara los niveles de glucosa elevados (92). La discrepancia entre HbA1c y AG es lineal y aumenta en concordancia con la disminución de la función hepática medida por niveles séricos de colinesterasa (93). Debido a que ninguno de estos dos índices refleja adecuadamente el control glucémico en pacientes con cirrosis avanzada, se ha propuesto un indicador llamado “CLD-HbA1c” que se define como el promedio de HbA1c y AG/3. Este marcador representa un control glucémico independiente de la función hepática, por lo tanto, la medición de ambos índices puede ser recomendada en estos pacientes para un seguimiento estrecho y fidedigno (92).

Las recomendaciones y sugerencias de abordaje diagnóstico y seguimiento de acuerdo a la evidencia disponible se resumen en los siguientes puntos:

| Diagnóstico | |
|---------------------------|--|
| Nivel de evidencia | Recomendaciones y Sugerencias |
| Baja | Debido a las alteraciones en el metabolismo de glucosa en pacientes con cirrosis hepática la prueba de glucosa en ayuno (PGA) puede dar resultados falsamente bajos, por lo que la prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas (OGTT) es el estudio diagnóstico ideal en pacientes con cirrosis compensada sin diabetes mellitus preexistente. La OGTT correlaciona con el score de Child y tiene valor pronóstico en pacientes con cirrosis hepática. |
| Seguimiento | |
| Nivel de evidencia | Recomendaciones y Sugerencias |
| Moderada | Se ha postulado que los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) disminuyen y los de albúmina glucosilada aumentan como marcadores de disfunción hepática, por lo tanto, no deben ser utilizados como índices de control glucémico en pacientes con cirrosis avanzada. |
| Moderada | Los niveles de fructosamina se encuentran infraestimados en pacientes con cirrosis y diabetes debido a que existe una correlación significativa entre estos y los niveles HbA1c en los pacientes con cirrosis y diabetes; por lo que no debe ser utilizada como herramienta de control glucémico en estos pacientes. |
| Baja | El indicador “CLD-HbA1c” definido como $[HbA1c/(AG/3)]$ representa un control glucémico independiente de la función hepática, por lo que la medición de HbA1c y AG podría ser recomendada como parte del seguimiento de pacientes con cirrosis y diabetes. Sin embargo, se necesitan más estudios para validarlo en distintas poblaciones. |

d. Tratamiento

Se analizaron 20 estudios en este apartado. Relacionados al tratamiento no farmacológico como dieta, suplementos y ejercicio sólo 6 estudios (cuatro casos y controles, uno prospectivo y un aleatorizado abierto controlado). Del tratamiento farmacológico, este fue el único apartado que contó con dos estudios aleatorizados controlados, ocho controlados de etiqueta abierta y grupos paralelos, dos casos y controles, un estudio prospectivo y un retrospectivo. La valoración de calidad se realizó de manera individual en 7 estudios. De acuerdo a la NOS tres estudios fueron de alta calidad y el resto moderada. (**Tabla 3**).

Tabla 3. Tratamiento: Valoración de calidad de estudios individuales con Escala Newcastle Ottawa (NOS)

| ESTUDIOS CASOS Y CONTROLES | | | | | | | | | |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------|---|---|-------------------------------|---|--|---------|
| Estudio | Selección | | | Definición de controles | Comparabilidad | Comprobación de exposición | Exposición | | Calidad |
| | Definición de caso adecuada | Representatividad de los casos | Selección de controles | | de casos y controles en base al diseño o análisis | | Mismo método de comprobación en casos y controles | Tasa de No respuesta | |
| Arase <i>et al</i> | -- | -- | -- | ★ | ★★ | -- | ★ | ★ | 5*/9 |
| Choudhury <i>et al</i> | ★ | -- | -- | ★ | ★★ | -- | ★ | ★ | 6*/9 |
| Marchesini <i>et al</i> | -- | -- | ★ | ★ | ★ | -- | ★ | ★ | 5*/9 |
| Petrides <i>et al</i> | ★ | -- | -- | ★ | ★ | -- | ★ | ★ | 5*/9 |
| Schultefrohlinde <i>et al</i> | -- | -- | -- | ★ | ★ | -- | ★ | ★ | 4*/9 |
| ESTUDIOS DE COHORTE | | | | | | | | | |
| Estudio | Selección | | | Evento de interés no presente al inicio | Comparabilidad | Comprobación de la exposición | Desenlaces | | Calidad |
| | Representatividad de la cohorte expuesta | Selección de la cohorte no expuesta | Comprobación de la exposición | | de cohortes en base al diseño o análisis | | Largo seguimiento de las cohortes | Idoneidad de seguimiento de las cohortes | |
| Nishida <i>et al</i> | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | -- | ★ | ★ | 7*/9 |
| Nkontcho <i>et al</i> | ★ | ★ | ★ | -- | ★ | -- | ★ | ★ | 6*/9 |

Medidas no farmacológicas

La RI es la característica dominante y diana farmacológica de la mayoría de los tratamientos de diabetes mellitus en población general. En el contexto de enfermedad hepática crónica, los cambios en el estilo de vida incluidos dieta y ejercicio sólo pueden ser recomendados en casos de hiperglucemia moderada o leve y en estadios compensados; ya que una dieta muy restrictiva o ejercicio intenso pueden agravar la malnutrición en estos pacientes (53). La evidencia para estas recomendaciones es escasa. Como se mencionó anteriormente, la cirrosis está asociada a varias alteraciones en la disposición y consumo de glucosa, por tanto, las medidas dietéticas deberían ser una consideración importante. Hay evidencia suficiente que sugiere que el consumo de glucosa a nivel periférico (músculo esquelético) se encuentra aumentado,

esto aunado a un estado hipercatabólico basal hace que los pacientes puedan llegar a un estado de hambre extrema durante un ayuno matutino prolongado. En pacientes con cirrosis de etiología viral, al comparar tres comidas al día vs el agregar una colación tardía se puede disminuir gradualmente el consumo de glucosa de cada comida y controlar de manera más efectiva la glucemia plasmática (94). En cuanto a la suplementación de productos se ha investigado el rol del zinc en el metabolismo y secreción de insulina en diabetes (95). Un estudio en pacientes con cirrosis compensada mostró que 200mg tres veces al día por 60 días no sólo mejora los niveles plasmáticos de zinc, sino que además produce una mejoría pequeña pero significativa en la disposición de glucosa (96). En cuanto a la silimarina, una dosis de 600mg al día, combinada con tratamiento estándar puede ayudar a reducir la dosis de insulina en estos pacientes (97). Finalmente, el beneficio de la modificación de la concentración de aminoácidos en la nutrición ha sido extrapolado de estudios en encefalopatía hepática. Los pacientes con cirrosis muestran elevación de aminoácidos aromáticos (AAA) con disminución de los de cadena ramificada (BCAA); la corrección de este desbalance podría tener un efecto benéfico en la RI. Al comparar dietas con distintas proporciones de carbohidratos se demuestra que el contenido de este macro nutriente favorece la hiperinsulinemia y empeora los niveles de BCAA. Las dietas con restricción de carbohidratos fallan en mejorar la hiperinsulinemia y desbalance entre BCAA/AAA por lo que se podría sugerir la suplementación oral de BCAA en esta población (98).

En cuanto al ejercicio, de manera similar a la dieta, existen pocos estudios que incluyan esta medida como tratamiento en los pacientes con cirrosis hepática. Parte de esta deficiencia surge de la preocupación de que el ejercicio pudiera aumentar las tasas de oxidación de lípidos creando cambios en la composición corporal asociados a disminución del tejido adiposo en fases avanzadas de la enfermedad y entonces exacerbar el estado catabólico del paciente (49, 99). Sólo dos estudios han evaluado el impacto del ejercicio en pacientes con cirrosis: uno con cuatro pacientes mostró que posterior a 4-5 semanas de caminata no se alteró la capacidad aeróbica en los pacientes (99); el segundo después de un programa de 12 semanas de ejercicio moderado con suplementación de leucina mostró un incremento significativo en la capacidad aeróbica (100). Específicamente la evidencia del efecto del ejercicio en el

metabolismo de glucosa es todavía más limitada. Al utilizar el protocolo de clamp con insulina y calorimetría indirecta en pacientes con cirrosis se mostró un marcado aumento en la sensibilidad a insulina posterior a 30 minutos de ejercicio aeróbico (101). Se debe destacar que sólo existe un estudio del efecto del ejercicio a largo plazo en el control glucémico del paciente con cirrosis donde se sugiere que la combinación de ejercicio con umbral anaeróbico y la administración BCAA mejoran la capacidad aeróbica y potencialmente el control glucémico de estos pacientes, pero sin efectos en el peso (102).

Generalidades del tratamiento farmacológico

El manejo farmacológico de diabetes en los pacientes con cirrosis es complicado por varias razones: 1) tienen intolerancia a las preparaciones de insulina tipo NPH, 2) los episodios de hipoglucemia son especialmente peligrosos en cirrosis descompensada por los efectos en sistema nervioso central y encefalopatía hepática, 3) y aunque no se ha demostrado directamente, existe una precaución asociada a la hepatotoxicidad por sulfonilureas (103). Por otra parte, la farmacocinética y efectos en el metabolismo hepático en pacientes con cirrosis es específicamente relevante en el contexto de hipoglucemiantes orales. La disfunción hepática puede tener varios efectos en el metabolismo hepático celular, así como la alteración de proteínas de unión plasmática, flujo sanguíneo hepático disminuido y presencia de shunts intra o extrahepáticos que se presentan en esta población (104). En la farmacología clínica el score de Child es utilizado para estratificar la severidad de disfunción hepática para guiar el uso de drogas en pacientes con cirrosis hepática, aunque las limitaciones del mismo son amplias (105). En esta revisión sistemática, los ocho estudios clínicos controlados de etiqueta abierta que analizan la farmacocinética de diversos fármacos utilizan el score de Child para determinar el grado de disfunción hepática y establecer las recomendaciones (106-113). Es importante destacar que los estudios de farmacocinética son recomendados en pacientes con disfunción hepática sólo si el metabolismo hepático es responsable de una proporción considerable de absorción del fármaco (105). Por otro lado, los cambios en el aclaramiento hepático no necesariamente correlacionan con la vida media plasmática del fármaco. Es por esto que los cambios en la exposición a un fármaco menos de un 30% sin alteración en la vida media plasmática o una elevación <2 veces

el área bajo la curva de concentración media plasmática del fármaco, no son considerados clínicamente significativos y sin ningún efecto en seguridad y tolerabilidad del mismo (107). Con el advenimiento de las nuevas familias de hipoglucemiantes orales, como los inhibidores de DDP4, análogos de GLP1 e inhibidores del cotransportador sodio/glucosa tipo 2 los estudios de farmacocinética y farmacodinamia en pacientes con cirrosis hepática deben ser considerados antes de recomendar su uso de manera estandarizada.

Inhibidores de alfa glucosidasa (acarbose)

Los inhibidores de alfa glucosidasa reducen la absorción de glucosa intestinal al bloquear la acción de las disacaridasas. La diabetes mellitus que no responde a dieta tratada con insulina generalmente se debe a la hiperglucemia postprandial, la cual es bien controlada con el uso de estos fármacos. Específicamente la seguridad de la acarbose en el paciente con cirrosis hepática se ha asociado a que <1% del fármaco se absorbe en tracto gastrointestinal y es excretado por el riñón además de que su efecto hipoglucemiante es mediado por la reducción de la absorción carbohidratos complejos y no por la estimulación de la secreción de insulina (114). Los efectos benéficos no sólo se reducen al efecto en hiperglucemia postprandial, sino que además promueve la proliferación de flora bacteriana sacarolítica a expensas de la proteolítica responsable de la producción de amonio y aumento en el peristaltismo intestinal con lo anterior proporciona un efecto laxante (103). Cabe destacar que hasta en un 20.7% de los pacientes con diabetes presentan una elevación mínima en los niveles de aminotransferasas, no obstante, esta reacción no se ha descrito en pacientes con cirrosis (115).

Secretagogos de insulina

Los secretagogos de insulina (sulfonilureas y meglitinidas) son considerados de segunda línea en el manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Específicamente porque son metabolizados en el hígado, existe la hipótesis de que la duración de su efecto puede ser prolongada, aumentando el riesgo de hipoglucemia (116).

Meglitinidas: Inhibidores de canales de K-ATP (Nateglinida y Repaglinida)

Comparadas con las sulfonilureas, las glinidas se caracterizan por vida media más corta y ausencia de excreción renal significativa. A pesar de que son metabolizados en el

hígado, no existen estudios a gran escala que valoren tanto la eficacia como seguridad de éstos en pacientes con cirrosis hepática (117). Empero las características farmacocinéticas han sido evaluadas en dos de éstos: Nateglinida (118) y Repaglinida (106). En ambos estudios no se presentaron reacciones adversas severas, sin embargo, el aclaramiento de repaglinida está significativamente reducido con aumento en la vida media plasmática, por lo que se uso en esta población debe ser con cuidado (106). La Nateglinida no requirió ajuste de dosis (118).

Inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP1

Las gliptinas son un nuevo grupo de fármacos que se incluyen dentro de lo hipoglucemiantes basados en incretinas. Los inhibidores de DPP-4, bloquean la inactivación endógena del GLP1 y mejoran los niveles de glucosa sin causar hipoglucemia o cambios en el peso. Los análogos de GLP1 como la liraglutida, actúan mimetizando la acción de esta molécula. Varios fármacos están actualmente disponibles y varios estudios de farmacocinética han caracterizado sus propiedades (117). De los 5 fármacos en el mercado: vildagliptina (107), sitagliptina (120), saxagliptina (109), linagliptina (111) y liraglutida (108), todos han sido estudiados en pacientes con disfunción hepática leve, moderada y severa. En todos los estudios no existen diferencias clínicamente significativas en su exposición que resulten en un ajuste de dosis necesario o reacciones adversas severas.

Inhibidores del cotransportador sodio/glucosa tipo 2

Son el grupo de fármacos más actuales en el manejo de diabetes mellitus tipo 2, mejora el control glucémico independiente de insulina al inhibir la captación de glucosa en el riñón. Tanto el perfil farmacocinético del dapagliflozin (110), empagliflozin (112) y ipragliflozin (113) han sido analizados. Tanto el empagliflozin e ipragliflozin no presentaron reacciones adversas severas y por lo tanto no es necesario un ajuste de dosis en estos pacientes. En cuanto al dapagliflozin, la exposición sistémica correlaciona con el grado de disfunción hepática. La relación riesgo/beneficio en Child C debe ser considerado (110).

Metformina

La metformina es el hipoglucemiante oral más utilizado y la primera línea de tratamiento en pacientes que no responden a cambios en el estilo de vida. Es un compuesto de

biguanida, que debido a que su difusión pasiva por la membrana de hepatocitos es muy limitada de igual manera su metabolismo hepático. La ausencia de metabolismo hepático claramente lo diferencia de otros compuestos de biguanida. Su excreción es renal y su eliminación se prolonga en pacientes con alteraciones renales. En contraste, la disfunción hepática, en estricto sentido no debiera de interferir en la farmacocinética del mismo (117). Esta revisión sistemática no encontró estudios de farmacocinética de metformina en pacientes con cirrosis hepática. Por otro lado, debido a la preocupación teórica de un riesgo aumentado de acidosis láctica en pacientes diabéticos con cirrosis, la mayoría de médicos en práctica clínica no prescriben el fármaco o lo suspenden en el momento de diagnóstico de cirrosis, incluso es considerado una contraindicación relativa en insuficiencia hepática moderada. Los estimados de riesgo de acidosis láctica surgen de reportes de casos y análisis de ocurrencia en ensayos más grandes. En una revisión de Cochrane de 47,846 pacientes-año con uso de metformina y 38,221 sin uso, las incidencias de acidosis láctica fueron 6.3 y 7.8 casos por cada 100,000 personas-año respectivamente (122), siendo un evento bastante raro. La evidencia en enfermedad hepática se basa en reportes caso. La mayoría de ellos en cirrosis y con consumo de alcohol de manera activa. Debido a que la metformina no se considera intrínsecamente hepatotóxica, el suspender en el contexto de cirrosis o monitorizar transaminasas durante el tratamiento no es recomendable (123). Incluso se ha demostrado un efecto benéfico al no suspender después del diagnóstico de cirrosis en el contexto de etiología por esteatosis hepática, donde se reduce el riesgo de muerte por todas las causas en un 57% en todos los estadios, previniendo mortalidad asociada a complicaciones hepáticas en esta población (121). De igual manera, en pacientes con diabetes mellitus y cirrosis por VHC su uso está independientemente asociado a reducción en incidencia de desarrollar carcinoma hepatocelular (124), muerte relacionada a complicaciones hepáticas o trasplante hepático (125).

Tiazolidinedionas

Este grupo de fármacos mejoran la sensibilidad a la insulina al ser agonistas del receptor de peroxisoma-proliferador activado gamma. Durante los últimos años han estado bajo un estricto escrutinio y de hecho sólo la pioglitazona está aceptada para el manejo de diabetes mellitus tipo 2 (116). Particularmente el rol de este fármaco se ha

asociado a los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, sin embargo, en esta revisión no se encontró ningún estudio que valorará su efecto benéfico y seguridad en el contexto de enfermedad hepática crónica.

Insulina

Debido al uso limitado de hipoglucemiantes orales en pacientes con disfunción hepática, la insulina se ha considerado por muchos años como la herramienta más segura y eficaz. En cualquiera de sus presentaciones es permite el control glucémico postprandial al fallar medidas dietéticas. Si bien la evidencia del manejo, dosis, presentaciones y respuesta es bastante limitada en el contexto de enfermedad hepática crónica y se limita a un estudio aleatorizado controlado (126) y una serie de casos (127). Éste último analizó el efecto de la infusión de insulina continua subcutánea en cuatro pacientes descontrolados con terapia de insulina estándar, en tres pacientes la dosis de insulina se disminuyó, en todos la glucemia en ayuno y postprandial logró normalizarse, así como los niveles de HbA1c. No hubo reportes de hipoglucemia severa, cetoacidosis diabética o ganancia de peso. La experiencia en sólo 4 pacientes publicada no es suficiente para hacer una recomendación formal de su uso (127). El estudio aleatorizado incluyó 108 pacientes con cirrosis hepática y diabetes mellitus tipo 2 que no responden a dieta y trataron de comparar el control metabólico con insulina lispro y regular recombinante humana durante 24 semanas. El monitoreo continuo de glucosa mostró menos elevaciones con insulina regular ($p < 0.01$), menor nivel de glucosa postprandial ($p < 0.05$) y nocturno ($p < 0.01$) comparado con lispro, sin efectos adversos severos. Se concluyó que, debido a su temprana distribución hepática, la insulina regular recombinante podría ser la forma de presentación ideal en pacientes con cirrosis hepática compensada (126). Por otro lado, es bien conocido que dependiendo de la población los requerimientos de insulina son variables. En pacientes con cirrosis avanzada se necesitan mayores ingresos de carbohidratos diarios, como consecuencia de esto, los picos de hiperglucemia postprandial son más altos y la dosis de insulina deben aumentar consecuentemente, esto implicaría un riesgo de hipoglucemia postprandial con el uso de insulina regular humana recombinante en vez de análogos rápidos (128). Debido a esto no existen recomendaciones claras y con

evidencia sólida en cuanto al tipo y dosis de insulina utilizada para controlar la hiperglucemia en el paciente con cirrosis.

Las recomendaciones y sugerencias de manejo de diabetes mellitus en los pacientes con cirrosis hepática se resume en los siguientes puntos:

| MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS | |
|----------------------------------|---|
| Nivel de evidencia | Recomendaciones y Sugerencias |
| NA | No existen estudios que recomienden un manejo dietético específico en el contexto de pacientes con cirrosis e intolerancia a la glucosa o diabetes. |
| NA | Las comidas frecuentes (>4 al día que incluya una colación tardía) pueden controlar de manera más efectiva los niveles de glucosa plasmática. |
| Moderada | La restricción de carbohidratos en la dieta podría tener efecto benéfico en la hiperinsulinemia crónica de los pacientes con cirrosis, pero es necesaria la suplementación vía oral de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) para lograr un efecto clínico evidente. |
| Baja | La suplementación de zinc podría tener un efecto benéfico la disposición de glucosa periférica y la silimarina en la resistencia a insulina, sin embargo, la evidencia es mínima y limitada. |
| Alta | El ejercicio moderado de 30 minutos a un 60% de capacidad máxima aeróbica puede mejorar la sensibilidad a insulina en pacientes con cirrosis compensada; el suplementar vía oral aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) potencia la capacidad aeróbica y control glucémico. |
| MEDIDAS FARMACOLÓGICAS | |
| NA | El score de Child con sus limitantes es la herramienta más utilizada en la farmacología clínica para guiar las recomendaciones de uso de fármacos en pacientes con cirrosis hepática. |
| NA | Los inhibidores de alfa glucosidasa (acarbose) son seguros en pacientes con cirrosis hepática, sin embargo, la evidencia de su eficacia es limitada |
| NA | No existen estudios actuales acerca de la seguridad y eficacia de sulfonilureas, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con cirrosis hepática. |
| Alta | De las glinidas (Repaglinida y Nateglinida), se recomienda el uso de Nateglinida por su mejor perfil de seguridad, sin embargo, no hay estudios de eficacia de ambos fármacos en pacientes con cirrosis hepática. |
| Moderada | Los cinco fármacos de la familia de incretinas (inhibidores de DPP-4 y agonistas de GLP1) han sido analizados en estudios de farmacocinética en pacientes con disfunción hepática, donde se confirma su adecuado perfil de seguridad y tolerabilidad. No existen estudios de eficacia de estos fármacos en pacientes con cirrosis hepática. |
| NA | De los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa tipo 2 (SLGT2) se |

| | |
|-------------|--|
| | recomienda el uso de empagliflozin y ipragliflozin por su adecuado perfil de seguridad y tolerabilidad. El dapagliflozin debe usarse con cuidado en pacientes con score Child C. No existen estudios de eficacia de estos fármacos en pacientes con cirrosis hepática. |
| Alta | No existe evidencia que justifique la contraindicación de uso de metformina en pacientes con cirrosis hepática. Los eventos de acidosis láctica en esta población son raros y surgen de reportes de caso. Existe beneficio en la mortalidad general y la asociada a complicaciones hepáticas (carcinoma hepatocelular) o trasplante hepático con el uso de metformina en cirrosis hepática de etiología esteatohepatitis no alcohólica o virus de hepatitis C. |
| NA | No existe evidencia en cuanto a la dosis y preparación de insulina para control glucémico en pacientes con cirrosis hepática. Un único estudio aleatorizado sugiere el uso de insulina regular recombinante como preparación ideal en cirrosis compensada. |

e. Trasplante hepático

En cuanto al trasplante hepático existen varios temas relacionados: aquellos asociados a los factores de riesgo para desarrollar diabetes posterior al trasplante o en el contexto de diabetes preexistente si ésta mejora posterior al procedimiento. No obstante, el punto más importante sería determinar si la presencia de diabetes mellitus podría ser considerada un factor de riesgo para peores desenlaces postoperatorios incluida la tasa mortalidad. Se analizaron 13 estudios observacionales al respecto (9 de tipo casos y controles, 2 cohortes prospectivos y uno retrospectivo). La valoración de calidad se realizó de manera individual en 11 estudios. De acuerdo a la NOS la evidencia disponible es considerada de calidad moderada (***Tabla 4***).

Tabla 4. Trasplante hepático: Valoración de calidad de estudios individuales con Escala Newcastle Ottawa (NOS)

| ESTUDIOS CASOS Y CONTROLES | | | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------|----------------------------|------------------------------|----------------------|---------|
| Estudio | Selección | | | | Comparabilidad | Comprobación de exposición | Exposición | | Calidad |
| | Definición de caso adecuada | Representatividad de los casos | Selección de controles | Definición de controles | | | Mismo método de comprobación | Tasa de No respuesta | |
| John <i>et al</i> | -- | ★ | -- | | ★★ | -- | ★ | ★ | 5*/9 |
| Luzi <i>et al</i> | -- | ★ | -- | ★ | -- | -- | ★ | ★ | 4*/9 |
| Merli <i>et al</i> | -- | ★ | -- | ★ | ★★ | -- | ★ | ★ | 6*/9 |
| Perseguin <i>et al</i> | -- | ★ | -- | ★ | -- | -- | -- | ★ | 3*/9 |
| Perseguin <i>et al</i> | -- | ★ | -- | ★ | ★ | -- | ★ | ★ | 5*/9 |
| Shields <i>et al</i> | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Tietge <i>et al</i> | -- | ★ | -- | -- | ★★ | -- | ★ | ★ | 5*/9 |
| Trail <i>et al</i> | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Zein <i>et al</i> | -- | ★ | ★ | ★ | -- | -- | ★ | ★ | 5*/9 |

| ESTUDIOS DE COHORTE | | | | | | | | | |
|---------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------|---|----------------|-------------------------------|---|-----------------------------------|---------|
| Estudio | Selección | | | | Comparabilidad | Comprobación de la exposición | Desenlaces | | Calidad |
| | Representatividad de la cohorte expuesta | Selección de la cohorte no expuesta | Comprobación de la exposición | Evento de interés no presente al inicio | | | Comparabilidad de cohortes en base al diseño o análisis | Largo seguimiento de las cohortes | |
| Bianco <i>et al</i> | ★ | ★ | -- | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | 7*/9 |
| Yoo <i>et al</i> | ★ | ★ | -- | -- | ★★ | -- | ★ | ★ | 6*/9 |

En la actualidad no está claro si el trasplante hepático (TH) mejora las alteraciones metabólicas preexistentes en pacientes con cirrosis. Además, se agrega que, si bien el metabolismo de glucosa puede mejorar con el nuevo injerto, la terapia inmunosupresora en estos pacientes dificulta la normalización de la glucemia (129). Existen 3 factores que influyen en el metabolismo de glucosa posterior al procedimiento: 1) alteración en las respuestas regulatorias causadas por denervación del injerto, 2) efectos metabólicos de los inmunosupresores y 3) persistencia de las alteraciones pre trasplante. En esta revisión sistemática, cinco estudios analizan el impacto del TH en la normalización de las alteraciones metabólicas (62, 67, 130-132). Uno de los estudios más antiguos propuso que las alteraciones en la liberación de glucosa mediada por insulina se mantienen hasta 5 meses posteriores al mismo pero que se normalizan a los 26 meses (130). Eventualmente se demostró que la presencia de IGT ó diabetes preexistente son factores de riesgo mayores para esta alteración independiente del uso de inmunosupresión (67). Una de las principales dificultades al analizar los estudios es que las herramientas para medir la mejoría de la tolerancia a glucosa, sensibilidad o resistencia a insulina fueron bastante variables. Sólo un estudio utilizó los índices de sensibilidad a insulina (HOMA y QUICKI) antes y después del trasplante, demostrando que son buenas herramientas para medir la sensibilidad hasta 2 años posterior a

trasplante, pero no determinan el grado de mejoría o empeoramiento (62). Dos estudios utilizaron el gold estándar de medición de sensibilidad a insulina (protocolo de clamp) (131-132). En ambos se coincide que a pesar de disminuir la RI y llevar a una alta tasa de curación de diabetes (67%), hasta un 33% de los pacientes persisten con ésta posteriores a TH (132). Las teorías asociadas a esta alteración permanente, giran en torno a la disfunción de células beta pancreáticas y una probable memoria de la RI expresada como una secreción aumentada de estas células en respuesta a hiperglucemia (131). Incluso existen expertos que consideran a estos pacientes candidatos a trasplante hepático combinado con el de islotes pancreáticos (132). Utilizando otras mediciones como el péptido C o la tomografía por emisión de protones. Se ha demostrado la mejoría en los niveles de insulina y captación de glucosa periférica, pero con la elevación persistente del péptido C (67).

Por otro lado, el éxito del TH ha aumentado conforme el paso de los años con tasas de supervivencia mayores de 85% a 5 años en candidatos adecuadamente seleccionados. El impacto de las comorbilidades médicas en estos pacientes ha sido poco estudiado, específicamente la presencia de diabetes mellitus no es considerada una contraindicación relativa o absoluta en las guías actuales. A la fecha existe evidencia controversial en cuanto a la presencia de diabetes como factor de riesgo para morbimortalidad posterior al TH. Los primeros estudios mostraban una mayor incidencia de infecciones bacterianas ($p=0.046$) y fúngicas ($p=0.035$) menores en los pacientes con diabetes, sin embargo, no existían diferencias en cuanto a rechazo del injerto, supervivencia del paciente o complicaciones quirúrgicas asociadas al procedimiento (133). Existen tres estudios (134-136) que reportan un peor desenlace en pacientes con diabetes sometidos a TH. El estudio de *Shields* y colaboradores de 78 pacientes mostró en el análisis multivariado que el tipo de diabetes y enfermedad alcohólica como etiología de cirrosis fueron las únicas variables independientes que afectaron la supervivencia (134). Al momento de estratificar la supervivencia de acuerdo al uso o no de insulina y a la presencia de diabetes preexistente, los resultados son similares. En un estudio prospectivo de 102 pacientes sometidos a TH con seguimiento a largo plazo, 27% de los pacientes sin diabetes preexistente la desarrollaron un año posterior al procedimiento, 9% a los 2 años y 7% a los 3 años, esto, probablemente relacionado con

la reducción de dosis de prednisona (13 ± 4 mg al año, 7 ± 6 mg a los 2 años y 2 ± 4 mg a los 3 años, $p < 0.001$). En los que desarrollaron diabetes posterior a la cirugía, el número de episodios de rechazo fue mayor (1.5 ± 1.1 vs 1.1 ± 0.7 , $p < 0.05$) y a pesar de que pareciera que la mortalidad se comportara de la misma manera, no se puede afirmar este hecho porque no se describió la tasa mortalidad en el grupo control (137). Posteriormente en el estudio de *John* y colaboradores se excluyeron pacientes que desarrollaron diabetes posterior a trasplante hepático y demostraron que la incidencia de complicaciones cardiovasculares (61.4% vs 21.9% $p < .001$), renales (59.7% vs 20.2% $p < .001$), oftalmológicas (10.5% vs 0.9%, $p = .01$), respiratorias (24.6% vs 7.0% $p = .001$), neurológicas (31.6% vs 7.0% $p < .001$), hematológicas (19.3% vs 2.6% $p = .001$), musculoesqueléticas (24.6% vs 5.3% $p = .001$), así como infecciones severas (54.4% vs 29.8% $p = .002$) leves (29.8% vs 7.9% $p < .0001$) y malignidad (22.8% vs. 10.5% $p = .03$) fueron mayores en los pacientes con diabetes. Más importante fue que el rechazo agudo fue mayor (50.9% vs 25.4% $p = 0.0009$) con peor supervivencia a 5 años en este mismo grupo (34.4% vs 67.7% $p = 0.002$) (135). En contraparte existen 3 estudios donde la presencia de diabetes no tiene impacto en la mortalidad (138-140). Tanto el estudio de *Bigam* como *Zein* y colaboradores muestran una prevalencia mayor de diabetes en el grupo de pacientes con VHC, tanto antes como posterior a la cirugía, aún así la supervivencia del paciente e injerto fue independiente de la presencia o no de diabetes (138-139). En un estudio con seguimiento a 3 años posterior a trasplante se confirmó que la presencia de diabetes no impacta en la mortalidad, incluso su presencia se asoció a mayores tasas de supervivencia en 1 y 3 años (100 y 100% respectivamente) comparado con los que no tenían diabetes (77 y 74%) ($p < 0.03$) (140). Finalmente, en la cohorte prospectiva con mayor número de pacientes con cirrosis y diabetes ($n = 3,247$) sometidos al procedimiento demostró que la supervivencia a 5 años tanto del paciente como del injerto fueron significativamente menores en presencia de diabetes mellitus tipo 1 ($p < 0.0001$) comparados con tipo 2 ó sin diabetes ($p = 0.04$). Aunado a esto, sólo la presencia de diabetes insulino dependiente y enfermedad coronaria preexistente fueron considerados factores de riesgo independientes de supervivencia, con una reducción de supervivencia aproximada de 40% a 5 años posterior al TH (136).

La aparente disparidad entre los estudios puede ser explicada por los criterios de selección utilizados tanto para seleccionar los pacientes con diabetes, el tratamiento específico sobre todo con o sin uso de insulina, los criterios diagnósticos para definir diabetes y el impacto de las diversas etiologías de cirrosis. Con las tasas actuales de éxito de trasplante hepático, se debe poner atención en las tasas de supervivencia a 5 años (141).

| Nivel de evidencia | Recomendaciones y Sugerencias |
|--------------------|--|
| Moderada | La evidencia es controversial en cuanto a la curación de diabetes mellitus posterior al trasplante hepático. Parece que existe mejoría, pero no corrección del trastorno y esto probablemente asociado a la disfunción de las células beta pancreática y memoria de la resistencia a insulina. |
| Moderada | El rechazo o contraindicación de trasplante hepático debido a la diabetes mellitus <i>per se</i> no es aceptado. |
| Moderada | Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, insulino dependientes o con presencia de diabetes mellitus y enfermedad coronaria antes del trasplante hepático deben tener una valoración y seguimiento más estricto. |

f. Pronóstico

Se analizaron 10 estudios observacionales, de éstos sólo 6 cohortes prospectivas se incluyeron en el análisis de calidad de evidencia mediante la NOS, todos con un nivel de evidencia moderada a alta (**Tabla 5**).

Tabla 5. Pronóstico: Valoración de calidad de estudios individuales con Escala Newcastle Ottawa (NOS)

| Estudio | Selección | | | | Comparabilidad | | Desenlaces | | Calidad |
|------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------|---|---|-------------------------------|-----------------------------------|--|---------|
| | Representatividad de la cohorte expuesta | Selección de la cohorte no expuesta | Comprobación de la exposición | Evento de interés no presente al inicio | Comparabilidad de cohortes en base al diseño o análisis | Comprobación de la exposición | Largo seguimiento de las cohortes | Idoneidad de seguimiento de las cohortes | |
| Camma <i>et al</i> | ★ | ★ | -- | -- | -- | ★ | -- | ★ | 4*/9 |
| Hagel <i>et al</i> | ★ | ★ | -- | ★ | ★ | -- | ★ | ★ | 6*/9 |
| Holtstein <i>et al</i> | ★ | ★ | -- | ★ | -- | -- | ★ | ★ | 5*/9 |
| Jaquez <i>et al</i> | ★ | ★ | -- | ★ | ★ | ★ | ★ | -- | 6*/9 |
| Jeon <i>et al</i> | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | -- | -- | 6*/9 |
| Nishida <i>et al</i> | ★ | ★ | ★ | ★ | ★ | -- | ★ | ★ | 7*/9 |

Actualmente es reconocido que la diabetes mellitus *per se* es un factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular, con aumento en la prevalencia de enfermedad coronaria, eventos cerebrovasculares y falla cardíaca en la población general. Debido a la alta prevalencia de diabetes en los pacientes con cirrosis, se podría

especular que esta población tuviera además un riesgo cardiovascular aumentado, independientemente de la etiología hepática. Sin embargo, a pesar de la poca evidencia epidemiológica los resultados son distintos. En una cohorte prospectiva de 122 pacientes con cirrosis con distintas etiologías (66% de origen viral y 34% alcohólica), la prevalencia de enfermedad cardiovascular (representada por cifras de presión arterial, enfermedad vascular periférica, cardiopatía isquémica y complicaciones microvasculares) fue significativamente menor comparada con controles con diabetes mellitus no insulino dependiente. Esto podría estar relacionado con la corta duración de la diabetes en cirrosis, la pobre expectativa de vida por la enfermedad hepática en estos pacientes u otros factores protectores desconocidos (142). Al utilizar la medición del engrosamiento íntima-media de carótidas por ultrasonido carotídeo como marcador de aterosclerosis los resultados fueron similares. La prevalencia de enfermedad cardiovascular, incluso en presencia de diabetes (0.694 ± 0.175 mm) fue significativamente menor en cirrosis de etiología viral que en la población únicamente diabética (0.904 ± 0.337 mm). En este contexto, debido a la asociación de aterosclerosis e inflamación crónica, parece que la trombocitopenia y niveles bajos de fibrinógeno como marcadores inflamatorios en cirrosis son factores protectores en esta población (143). Es importante destacar que en ninguno de estos dos estudios se incluyeron pacientes con cirrosis asociada a esteatohepatitis no alcohólica, donde la prevalencia de enfermedad cardiovascular y sus complicaciones son altamente prevalentes.

Existen varios estudios que muestran que la presencia de diabetes hepatógena aumenta el riesgo de complicaciones asociadas a cirrosis de cualquier etiología y reduce la supervivencia (144-146). En el estudio de *Bianchi* y colaboradores se dividieron a los pacientes con diagnóstico de diabetes antes o después de la presencia de cirrosis. Independientemente del momento de diagnóstico la presencia de diabetes (clínicamente detectable) y que requiera tratamiento es un factor de riesgo para supervivencia a largo plazo en pacientes con cirrosis hepática. El aumento de mortalidad fue asociado al riesgo de falla hepatocelular y no por complicaciones asociadas a la diabetes (144). En el contexto de pacientes hospitalizados y sin diagnóstico de diabetes preexistente el estudio de *Hagel* y colaboradores mostró que un resultado patológico en la OGTT es un predictor negativo de la supervivencia a 30 días

(OR 8.6, p=0.03) y sólo la presencia de diabetes por esta prueba es un factor de riesgo independiente para supervivencia a 30 días (HR=1.89, p=0.04) (145). En estudios con seguimiento a largo plazo, el diagnóstico de diabetes antes o después de cirrosis se asocia a una supervivencia acumulada a 2.5 años menor (48 vs 69%, p<0.05). Los únicos factores de riesgo de mortalidad independientes fueron el score de Child clase C y niveles de creatinina >1.5mg/dl (147). En estudios exclusivamente enfocados a diabetes hepatógena (32, 146). Se demostró, por un lado, la dificultad para distinguirla de la diabetes mellitus, ya que no existen marcadores clínicos y bioquímicos contundentes. Se han encontrado algunas diferencias clínicas que podrían ser útiles sobretodo para el impacto pronóstico. Sólo el 16% de los pacientes con diabetes hepatógena cuentan con historia familiar positiva a comparación de un 40 a 59% en la tipo 2; a su vez, las complicaciones microvasculares como retinopatía se presentan más frecuentemente en diabetes hepatógena (8% vs 36%) (32). En el contexto de enfermedad hepática crónica, la diabetes hepatógena tiene una relación significativa con hipertensión portal y sangrado variceal (146). Todos estos datos apuntan que el pronóstico de los pacientes con cirrosis y diabetes (mellitus o hepatógena) depende más grado de disfunción hepática y sus complicaciones que por la presencia de la alteración metabólica. En base a esto, algunos marcadores metabólicos como la OGTT e índice de HOMA se han utilizado como herramientas pronósticas en cirrosis ya que se asocian a supervivencia a 5 años (148) o la presencia de várices esofágicas (149) respectivamente; específicamente la hiperglucemia aislada induce hiperemia esplácnica con aumento de presión portal (150).

Finalmente, a pesar de que el control glucémico estricto es fundamental en el manejo de diabetes y que en población general existe evidencia de que reduce complicaciones macro y microvasculares a largo plazo, en pacientes con cirrosis hepática se presenta un efecto distinto. Sólo en cirrosis por VHC se ha confirmado que el control glucémico estricto tenga impacto en la supervivencia (33).

| Nivel de evidencia | Recomendaciones y Sugerencias |
|---------------------------|---|
| NA | La prevalencia de enfermedad cardiovascular en cirrosis de etiología viral es significativamente menor que en la población con diabetes mellitus. |
| Moderada | La presencia de diabetes mellitus y hepatógena en cirrosis de cualquier |

| | |
|--------------------------|---|
| | etiología es un factor de riesgo para mortalidad y complicaciones hepáticas. |
| | El pronóstico de pacientes con cirrosis y diabetes depende del grado de disfunción hepática más que la presencia de la alteración metabólica |
| Moderada Alta | La OGTT y el índice de HOMA pueden ser considerados factores pronóstico en pacientes con cirrosis hepática, ya que se asocian a mortalidad y presencia de várices esofágicas respectivamente. |
| NA | El control glucémico estricto en pacientes con cirrosis y diabetes mellitus no tiene impacto en la supervivencia, excepto en el caso de etiología por VHC. |

8. Discusión

Esta revisión sistemática es uno de los primeros intentos en reunir la información y evidencia disponible de un largo periodo de tiempo acerca de la asociación entre diabetes mellitus y cirrosis hepática incluyendo aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, de tratamiento y pronóstico. De acuerdo a esta investigación y con la evidencia actualmente disponible es de suma importancia destacar que los pacientes con cirrosis hepática tienen una mayor prevalencia de alteraciones en el metabolismo de glucosa que la población general. Además de que la enfermedad hepática crónica es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 con una fuerte asociación con el grado o severidad de disfunción hepática. A diferencia de la población general, parece que los factores de riesgo clásicos asociados a diabetes mellitus tipo 2 como lo son la edad, género, historia familiar positiva e incluso etiología de cirrosis no explican por completo la alta prevalencia de esta enfermedad en pacientes con cirrosis hepática. Es poca la evidencia que existe acerca de la entidad conocida como diabetes hepatógena probablemente debido a la dificultad para distinguirla con el tipo 2 o clásica, la variabilidad en el uso de definiciones de enfermedad hepática y las diferencias en métodos diagnósticos de diabetes mellitus. A pesar de esto existen varios estudios que demuestran los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de las alteraciones del metabolismo de glucosa, ya sea en el contexto de diabetes mellitus o hepatógena. La mayoría de estos estudios son casos y controles con un pequeño número de pacientes involucradas y técnicas diagnósticas anticuadas. Dentro de estos estudios se destacan aspectos fisiopatológicos importantes para el entendimiento de la relación tan compleja entre estas dos entidades. Por un lado, los pacientes con cirrosis hepática tienen una

producción hepática basal de glucosa normal con una mayor contribución de la gluconeogénesis hepática que la glucogenólisis, sin embargo, la efectividad de la glucosa se encuentra disminuida. Este grupo de pacientes además se caracterizan por una hiperinsulinemia persistente debido a la disminución del aclaramiento hepático y aumento de la tasa de insulina. La mayor evidencia apunta que la resistencia a insulina en estos pacientes es secundaria a la alteración en la disposición de la glucosa no oxidativa en el músculo esquelético, siendo éste un mecanismo periférico y no de origen hepático. Finalmente existe poca evidencia respecto al rol de las adipocinas, péptidos intestinal vasoactivos, factores hormonales y ácidos biliares involucrados específicamente en la resistencia a insulina en estos pacientes y sea ésta el área de investigación

En cuanto a los aspectos clínicos, de acuerdo a la evidencia actualmente disponible y debido a la alta prevalencia de alteraciones en el metabolismo de glucosa se debe de buscar intencionadamente esta complicación en pacientes con cirrosis. Debido a que la PGA puede dar resultados falsamente positivos, la OGTT sería el estudio ideal en pacientes con cirrosis compensada sin diabetes mellitus preexistente. Esta prueba correlaciona con el score de Child y tiene un valor pronóstico. En seguimiento no se recomienda el uso de HbA1c y albúmina glucosilada como índices de control glucémico; probablemente el indicador "CLD-HbA1c" representa un control glucémico que es independiente de la función hepática y podría ser recomendado como primera elección, sin embargo, se requieren más estudios para validarlo en distintas poblaciones.

La evidencia del tratamiento es limitada y de moderada a baja calidad. No existen estudios que recomienden un manejo dietético específico en el contexto de pacientes con cirrosis e intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus; parece que las comidas frecuentes (>4 al día que incluya una colación tardía) pueden controlar de manera más efectiva los niveles de glucemia. Hay estudios únicos de suplementación oral con aminoácidos de cadena ramificada, zinc y silimarina, pero la evidencia es limitada para realizar una recomendación respecto a su uso. Específicamente el uso del ejercicio es limitado en el paciente con cirrosis, sin embargo, la evidencia a que 30 minutos a un 60% de capacidad máxima aeróbica mejora la sensibilidad a insulina en pacientes con cirrosis compensada sin efecto dañino sobre el paciente con enfermedad hepática

crónica. En el tratamiento farmacológico no existen pautas específicas de tratamiento. A pesar de esto, el Child continúa siendo una herramienta útil y más utilizada en la farmacología clínica para guiar el uso de fármacos en estos pacientes. Existen más estudios de farmacocinética y toxicidad en las nuevas clases de fármacos que permiten un uso más seguro de los mismos. En cuanto al uso de metformina en estos pacientes, no existe evidencia que justifique la contraindicación de su uso. Los eventos de acidosis láctica son raros y surgen de reportes de caso. Incluso existe beneficio en la mortalidad general y la asociada a las complicaciones hepáticas (como carcinoma hepatocelular) o trasplante hepático con su uso específicamente en el contexto de esteatohepatitis no alcohólica o virus de hepatitis C. A pesar de la preferencia del uso de insulina como base de tratamiento en estos pacientes, no existe suficiente evidencia en cuanto a la dosis y preparación de insulina específica para el mejor control glucémico en estos pacientes. Un único estudio aleatorizado sugiere el uso de insulina regular recombinante como preparación ideal. La evidencia en cuanto al trasplante hepático es diversa y utiliza distintos desenlaces. Por un lado, es controversial en cuanto a la curación de diabetes mellitus posterior al trasplante hepático, parece que existe mejoría de la alteración, pero no corrección completa del trastorno, las hipótesis asociadas a esto son la disfunción de células beta pancreáticas y memoria de la resistencia a insulina. Lo que se destaca de la información es que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, insulino dependientes o presencia de enfermedad coronaria concomitante deben de tener una valoración y seguimiento estricto antes y después del trasplante hepático. Finalmente, la evidencia sugiere que la presencia de diabetes mellitus y hepatógena es cirrosis de cualquier etiología es un factor de riesgo para mortalidad y complicaciones hepáticas, sin embargo, depende más del grado de disfunción hepática del paciente que la presencia de la alteración metabólica *per se*. La OGTT y el índice de HOMA son considerados factores pronósticos y se asocian a mortalidad y presencia de várices esofágicas respectivamente. A pesar de este gran impacto clínico no existe evidencia que el control glucémico tenga impacto en la supervivencia sólo en el caso de etiología asociada a virus de hepatitis C.

Es importante destacar que el valor preciso de algunas de estas recomendaciones en abordaje, desenlaces clínicos y tratamientos de diabetes mellitus en pacientes con

cirrosis hepática no ha sido evaluado de manera rigurosa en estudios de buena calidad y con un número elevado de pacientes.

9. Conclusión

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con cirrosis hepática es frecuente. Los avances en la fisiopatología han podido determinar que la diabetes mellitus puede ser una comorbilidad preexistente o consecuencia directa de las alteraciones relacionadas con la disfunción hepática. En cualquiera de los dos escenarios la presencia de diabetes en cirrosis hepática está asociada a mal pronóstico. Debido a esto, es fundamental tamizar detenidamente esta complicación en todos los pacientes con cirrosis hepática, a pesar de que el control glucémico estricto no ha demostrado un beneficio en mortalidad.

Finalmente, esta revisión sistemática de la evidencia disponible acerca de la diabetes mellitus en pacientes con cirrosis hepática es relevante pues nos permite dirigir el campo de investigación a futuro para estas dos entidades en conjunto. Si bien la información disponible abarca varios aspectos, sigue siendo limitada. Este tipo de estudios nos permiten enfocar los recursos de investigación a las áreas que impactan en los actuales problemas de salud pública como estas dos enfermedades.

10. Referencias

1. Gómez D, Fullman N, Lamadrid H, et al. Dissonant health transition in the states of Mexico, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2016; 12:2386-2402.
2. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática Mortalidad (2015) México: www.inegi.org.mx [consultado el 20 de julio del 2017]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/PC.asp?t=14&c=11817>
3. Alegre J, Herrington W, López M, et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. *N Engl J Med* 2016;375:1961-1971.
4. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:756-761.

5. Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, et al. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona Diabetes Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl.2):24-27.
6. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, et al. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007;30:734-743.
7. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nature Reviews* 2017, [Epub ahead of print].
8. Raddatz D, Ramadori G. Carbohydrate metabolism and the liver: actual aspects from physiology and disease. *Z Gastroenterol* 2007;45:51-62.
9. Home PD, Pacini G. Hepatic dysfunction and insulin insensitivity in type 2 diabetes mellitus: a critical target for insulin-sensitizing agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10:699-718
10. Conn, JW, Newburg, LH, Johnston MW et al. Study of the deranged carbohydrate metabolism in chronic infectious hepatitis. *Arch Int Med.* 1938;62:165-112.
11. García Compean D, Jaquez Quintana JO, González González J, et al. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, Pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009;15:280-288.
12. Orsi E, Grancini V, Menini S, et al. Hepatogenous diabetes: Is it time to separate it from type 2 diabetes? *Liver International* 2017;37:950-962.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:S1-S135
14. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet.* 1967;2:1051-1061.
15. Kingston ME, Ashraf AM, Atieh M, et al. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology.* 1984;87:688-694.
16. Gentile S, Marmo R, Coltorti M et al. Diabetes mellitus associated with chronic liver disease. *Dig Dis Sci.* 1987; 32:941-948.

17. Buzzelli G, Chiarantini E, Cotrozzi 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.
18. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol.* 1989;8:107-114.
19. Del Vecchio Blanco C, Gentile S, Marmo R, et al. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1990;8:29-36.
20. Gentile S, Loguercio C, Marmo R, et al. Incidence of altered glucose tolerance in liver cirrhosis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1993;22:37-44
21. Alavian SM, Hajarizadeh B, Nematizadeh F, et al. Prevalence and determinants of diabetes mellitus among Iranian patients with chronic liver disease. *BMC Endocrine Disorders* 2004;4:1-7.
22. Lecube A, Hernández C, Genesca J, et al. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection. A Multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care* 2004;27:1171-1175
23. Bragança Costa AC, Álvares da Silva MR. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with decompensated cirrhosis being evaluated for liver transplantation: the utility of oral glucose tolerance test. *Arq Gastroenterol* 2010;47:22-27
24. García Compean D, Jázquez Quintana JO, Lavalle González FJ, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients in liver cirrhosis. A prospective study. *Annals of Hepatology* 2012;11:240-248
25. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, et al. HCV and diabetes mellitus: Evidence for a negative association. *Am Jour Gastroenterol* 1998;93:2363-2367.
26. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes with cryptogenic cirrhosis: A case control study. *Hepatology* 2000;32:689-692
27. Parolin MB, Zaina FE, Araújo MV, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in brazilian liver Transplant candidates: negative association with HCV status. *Transplantation Proceedings* 2004;34:2774-2775.

28. Singal AK, Ayoola AE. Prevalence and factors affecting occurrence of type 2 diabetes mellitus in Saudi patients with chronic liver disease. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2008;14:118-121
29. Kuriyama S, Miwa Y, Fukushima H, et al. Prevalence of diabetes and Incidence of angiopathy in chronic liver disease. *J Clin Biochem Nutr* 2007;40:116-122.
30. Wlazlo N, Beijers HJ, Schoon EJ, et al. High prevalence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabet Med* 2010;27:1308-1311.
31. Marselli L, De Simone P, Morganti R, et al. Frequency and characteristics of diabetes in 300 pre-liver Transplant patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:441-442
32. Holstein A, Hinze E, Thieben E, et al. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;17:677-681
33. Kwon SY, Kim SS, Kwon OS, et al. Prognostic significance of glycaemic control in patients with HBV and HCV-related cirrhosis and diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005;22:1530-1535.
34. Hickman I, Macdonald G. Impact on the severity of liver disease. *The American Journal of Medicine* 2007;120:829-834.
35. Antonelli A, Ferrari S, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus infection and type and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014;15:586-600.
36. Donaghy A, Ross R, Gimson A, et al. Growth hormone, insulin like growth factor-1, and insulin like growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease. *Hepatology* 1995;21:680-688
37. Selberg O, Burchert W, Hoff JVD, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest* 1993;91:1897-1902
38. Petrides AS, Groop LC, Riely CA, et al. Effect of physiologic hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. *J Clin Invest* 1991;88:561-570
39. Bugianesi E, Kalhan S, Burkett E, et al. Quantification of gluconeogenesis in cirrhosis: response to glucagón. *Gastroenterology* 1998;115:1530-1540

40. Petersen KT, Krssak M, Navarro V, et al. Contributions of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis to glucose production in cirrhosis. *Am J Physiol* 1999;39:E529-E535
41. Bergman RN. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal model approach. *Diabetes* 1989;38:1512-1527
42. Kruszynska YT, Harry DS, Bergman RN, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion and glucose effectiveness in diabetic and non-diabetic cirrhotic patients. *Diabetologia* 1993;36:121-128
43. Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991;14:103-111
44. Nielsen MF, Caumo A, Aagaard NK, et al. Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: assessment during physiological glucose and insulin concentrations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G1135-G1143
45. Kruszynska YT, Munro J, Home PD, et al. Twenty-four hour C-peptide and insulin secretion rates and diurnal profiles of glucose, lipids and intermediary metabolites in cirrhosis. *Clinical Science* 1992;83:597-605.
46. Kruszynska YT, Ghatei MA, Bloom SR, et al. Insulin secretion and plasma levels of glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagón-like peptide 1 (7-36 amide) after glucose in cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:933-941
47. Letiexhe MR, Scheen AJ, Gerard PL, et al. Insulin secretion, clearance, and action on glucose metabolism in cirrhotic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1263-1268
48. Sirinek KR, O'Dorisio TM, Levine BA. Glucose intolerance and hyperinsulinemia of cirrhosis are not result of spontaneous or surgical portosystemic shunting. *Am J Surg.* 1991;161:149-153
49. Petrides AS, Vogt C, Schulze Berge D, et al. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:616-627
50. Rigio O, Merli M, Leonetti F, et al. Impaired nonoxidative glucose metabolism in patients with liver cirrhosis: effects of two insulin doses. *Metabolism* 1997;46:840-843

51. Lin SY, Wang YY, Sheu WH. Increased Serum soluble tumor necrosis factor receptor levels are associated with insulin resistance in liver cirrhosis. *Metabolism* 2004;53:922-926
52. Cusin I, Terretauz J, Rohner-Jeanrenaud B. Metabolic consequences of hyperinsulinemia imposed on normal rats on glucose handling by white adipose tissue, muscles and liver. *Biochem J* 1990; 267:99-103.
53. Petrides AS, Stanley T, Matthews DW, et al. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998;28:141-149.
54. Muller MJ, Willmann O, Rieger A, et al. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2033-2041.
55. Shmuelli E, Stewart M, Alberti GM, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and insulin resistance in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:322-328
56. Johansson U, Eriksson LS, Galuska D, et al. Insulin action on glucose transport in isolated skeletal muscle from patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:71-76
57. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest.* 1983;72:1821-1832.
58. Riggio O, Merli M, Cantafora A. Total and individual free fatty acid concentrations in liver cirrhosis. *Metabolism.* 1984;33:646-651.
59. Gunnlaugson O, Berkowitz D. Individual free fatty acids in patients with liver disease. *Dig Dis.* 1987;22:1005-1009.
60. Kato M, Asano H, Miwa Y, et al. Both insulin sensitivity and glucose sensitivity are impaired in patients with non-diabetic liver cirrhosis. *Hepatology Research* 2000;17:93-101.
61. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237:E214-223.
62. Perseghin G, Caumo A, Mazzaferro V, et al. Assessment of insulin sensitivity based on a fasting blood sample in men with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:697-702

63. Kruszynska YT, Harry DS, Mohamed Ali V, et al. The contribution of proinsulin and des-31,32 proinsulin to the hyperinsulinemia of diabetic and nondiabetic cirrhotic patients. *Metabolism* 1995;44:254-260
64. Holland Fischer P, Andersen PH, Lund S, et al. Muscle GLUT4 in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2007;47:212-219.
65. Shan WF, Chen BQ, Zhu SJ. Effects of GLUT4 expression on insulin resistance in patients with advanced liver cirrhosis. *Biomed and Biotechnol* 2011;12:677-682
66. Selberg O, Radoch E, Walter GF, et al. Skeletal muscle glycogen content in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:135-141
67. Tietge UW, Selberg O, Kreter A, et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transplant* 2004;10:1030-1040
68. Caufriez A, Reding P, Urbain D. Insulin-like growth factor I: a good indicator of functional hepatocellular capacity in alcoholic liver cirrhosis. *J Endocrinol Invest* 1991;14:317-321
69. Scharf JG, Schmitz F, Frystyk J, et al. Insulin-like growth factor-I serum concentrations and patterns of insulin-like growth factor binding proteins in patients with chronic liver disease. *Journal of Hepatology* 1996;25:689-699
70. Shmueli E, Miell JP, Stewart M, et al. High insulin-like growth factor binding protein 1 levels in cirrhosis: link with insulin resistance. *Hepatology* 1996;24:127-133
71. Moller S, Juul A, Becker U, et al. Concentrations, release, and disposal of insulin-like growth factor (IGF) - binding proteins (IGFBP), IGF-I, and growth hormone in different vascular beds in patients with cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1148-1157.
72. Chen JW, Nielsen MF, Caumo A, et al. Changes in bioactive IGF-I and IGF-binding protein-1 during oral glucose tolerance test in patients with liver cirrhosis. *European Journal of Endocrinology* 2006;155:285-292.
73. Barreca T, Franceschini R, Cataldi A, et al. Plasma somatostatin response to an oral mixed test meal in cirrhotic patients. *Journal of Hepatology* 1991;12:40-44.

74. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of patho biochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-1525.
75. Ockenga J, Bischoff SC, Tillmann HL, et al. Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. *Gastroenterology* 2011;119:1656-1662.
76. Levin F, Edholm T, Schmidt PT, et al. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3296-3302.
77. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, et al. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2007;85:808-815
78. Kalaitzakis E, Sadik R, Juul J, et al. Gut transit is associated with gastrointestinal symptoms and gut hormone profile in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:346-352
79. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*. 2004;303:1195–1198.
80. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004;255:439-307.
81. Bahr M, Ockenga J, Böker K, et al. Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not with insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291:E199-E206.
82. Yagmur E, Trautwein C, Gressner A, et al. Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity, clinical complications, and prognosis in patients with chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1244-1252
83. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436:356–362.
84. Bahr M, Boeker K, Manns M, et al. Decreased hepatic RBP4 secretion is correlated with reduced hepatic glucose production but is not associated with insulin resistance in patients with liver cirrhosis. *Clinical Endocrinology* 2009;70:60-65.

85. Yagmur E, Weiskirchen R, Gressner A, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis is not associated with circulating retinol-binding protein 4. *Diabetes Care* 2007;30:1168-1172.
86. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009;10:167-177.
87. Valentini L, Glaser S, Schuetz T, et al. Serum bile acids and leptin interact with glucose metabolism in patients with liver cirrhosis. *Clinical nutrition* 2013;32:122-129
88. Imano E, Nishida T, Shibata M, et al. Significance of oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Internal Medicine* 1999;38:918.
89. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME, et al. Contribution of B-cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes:role of severity of liver disease. *Journal of Hepatology* 2015;8:1-29.
90. Nomura Y, Nanjo K, Mijano H, et al. Hemoglobin A1 in cirrhosis of the liver. *Diab Res* 1989;11:177-180.
91. Trenti T, Cristani A, Cioni G, et al. Fructosamine and glycated hemoglobin as indices of glycemic control in patients with liver cirrhosis. *Res Clin Lab* 1990;20:261-267.
92. Bando Y, Kanehara H, Toya D, et al. Association of serum glycated albumin to haemoglobin A1c ratio with hepatic function tests in patients with chronic liver disease. *Ann Clin Biochem* 2009;46:368-372.
93. Koga M, Kasayama S, Kanehara H, et al. CLD (chronic liver diseases)- HbA1c as a suitable indicator for estimation of mean plasma glucose in patients with liver diseases. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008;81:258-262.
94. Suzuki K, Kagawa K, Koizumi K, et al. Effects of late evening snack on diurnal plasma glucose profile in patients with chronic viral liver disease. *Hepatology Research* 2010;40:887-893.
95. Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, et al. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J Med.* 1983;75:273-277.

96. Marchesini G, Bugianesi E, Ronchi M, et al. Zinc supplementation improves glucose disposal in patients with cirrhosis. *Metabolism* 1998;47:792-798.
97. Velussi M, Cernigoi AN, De Monte A, et al. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *Journal of Hepatology* 1997;26:871-879.
98. Schulte-Frohlinde E, Wagenpfeil S, Willis J, et al. Role of meal carbohydrate content for the imbalance of plasma amino acids in patients with liver cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007;22:1241-1248.
99. Campillo B, Chapelain C, Bonnet JC, et al. Hormonal and metabolic changes during exercise in cirrhotic patients. *Metabolism* 1990;39:18-24
100. Roman E, Torrades MT, Nadal MJ, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2014;59:1966-1975.
101. Petrides AS, Matthews DE, Eber U. Effect of moderate exercise on insulin sensitivity and substrate metabolism during post-exercise recovery in cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:972-979.
102. Nishida Y, Ide Y, Okada M, et al. Effects of home-based exercise and branched-chain amino acids administration on the aerobic capacity and glycemic control in patients with cirrhosis. *Hepatol Res* 2017;47:E193-E200.
103. Gentile S, Turco S, Guarino G, et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2001;3:33-40
104. Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. *Drug Safety.* 1997;17:47-73.
105. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147-1161.
106. Hatorp V, Walther K, Christensen M, et al. Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000;40:142-152.

107. He YL, Sabo R, Campestrini J, et al. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DDP4) inhibitor vildagliptin. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:677-686.
108. Flint A, Nazzal K, Jagielski P, et al. Influence of hepatic impairment on pharmacokinetics of the human GLP-1 analogue, liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:807-814.
109. Boulton DW, Li L, Frevert EU, et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:235-265.
110. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, et al. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics and safety profile of dapagliflozin: an open-label, parallel-group, single dose study. *Clin Ther* 2011;33:1798-1808.
111. Graefe U, Rose P, Retlich S, et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br Clin Pharmacol* 2012;74:75-85.
112. Macha S, Rose P, Mattheus M, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014;16:118-123.
113. Zhang W, Krauwinkel W, Keirns J, et al. The effect of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of ipragliflozin, a novel sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor. *Clin Drug Investig* 2013;33:489-496.
114. Gentile S, Turco S, Guarino G, et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with nonalcoholic liver cirrhosis: an evaluation of treatment with the intestinal alpha-glucosidase inhibitor acarbose. *Ann Ital Med Int.* 1999;14:7-14.
115. Gentile S, Turco S, Guarino G, et al. Aminotransferase activity and acarbose treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1217-1218.
116. Khan R, Foster GR, Chowdhury T. Managing diabetes in patients with chronic liver disease. *Postgraduate Medicine* 2012;124:130-137.

117. Scheen AJ. Pharmacokinetic and toxicological consideration for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:839-857.
118. Choudhury S, Hirschberg Y, Filipek R, et al. Single-dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis. *Jour of Clinl Pharmacol* 2000;40:634-640.
119. Scheen AJ. Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinetic* 2014;53:773-785.
120. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated with chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology Research* 2011;41:524-529.
121. Zhang X, Harmsen W, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014;60:2008-2016.
122. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002967.s
123. Brackett C. Clarifying metformin's role and risks in liver dysfunction. *J Am Pharm Assoc* 2010;50:407-410.
124. Donadon V, Balbi M, Mas MD, et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2011;96:2601-2608.
125. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetes patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2601-2608.
126. Gentile S, Guarino G, Strollo F, et al. Lispro insulin in people with non-alcoholic liver cirrhosis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016;113:179-186.
127. Kannampilly J. Role of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) in reducing blood glucose in four patients with type 2 diabetes and

- cirrhosis: a case series. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2010;12:543-545.
128. Morello CM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin analogs in special populations with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen* 2011;4:827-835.
 129. Tabasco MJ, Miele L, Carroll P, et al. Insulin requirements after liver transplantation and FK-506 immunosuppression. *Transplantation* 1993;56:862-867.
 130. Luzi L, Perseghin G, Regalia E, et al. Metabolic effects of liver transplantation in cirrhotic patients. *J Clin Invest* 1997;99:692-700.
 131. Merli M, Leonetti F, Riggio O, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30:649-654.
 132. Perseghin G, Mazzaferro V, Piceni L, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: Effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:694- 703.
 133. Trail KC, Stratta RJ, Larsen JL, et al. Results of liver transplantation in diabetic patients. *Surgery* 1993;114:650-656.
 134. Shields PL, Tang H, Neuberger JM, et al. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation 1999;68:530-535.
 135. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology*. 2001;34:889-95.
 136. Yoo HY, Thuluvath PJ. The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on outcome of liver transplantation. *Transplantation*. 2002;15:1007-12.
 137. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol*. 1996;25:64-71.
 138. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32:87-90.
 139. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. 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.

140. Blanco JJ, Herrero JI, Quiroga J, et al. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: midterm results, survival, and adverse events. *Liver Transpl.* 2001;7:226-33.
141. Haydon G, Neuberger J. Liver Transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus. *Liver Transplantation* 2007;7:234-237.
142. Marchesini G, Ronchi M, Forlani G, et al. Cardiovascular Disease in Cirrhosis. A point prevalence study in relation to glucose tolerance. *Am Jour Gastroenterol* 1999;94:655-62.
143. Tamura M, Kihara Y, Otsuki M. Carotid intima-media thickness in patients with liver cirrhosis associated with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:176-81.
144. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:119-25.
145. Hagel S, Bruns T, Herrmann A, et al. Abnormal glucose tolerance: a predictor of 30-day mortality in patients with decompensated liver cirrhosis. *Z Gastroenterol* 2011;49:331-4.
146. Jeon HK, Kim MY, Baik SK, et al. Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 2013;58:3335-41.
147. Jáquez Quintana J, García Compean D, González González J, et al. The impact of diabetes mellitus in mortality of patients with compensated liver cirrhosis – a prospective study. *Annals of Hepatology* 2011;10:56-62
148. Nishida T, Tsuji S, Tsuji M, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:70-75.
149. Cammà C, Petta S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is a risk factor for esophageal varices in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology.* 2009;49:195-203.
150. Pugliese D, Lee SS, Koshy A, et al. Systemic and splanchnic hemodynamic effects of intravenous hypertonic glucose in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:643–6.