REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TÍTULO: DESÓRDENES METABÓLICOS DE LA GLICEMIA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.

Autores:

1.- Dra. Yordanka Franco Crespo
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.
Residente de Primer Año de Gastroenterología.
Email: Yordankafranco@nauta.cu

2.- Dr. José Antonio Camacho Assef.
Especialista de 2do Grado en Gastroenterología.
MSc Enfermedades Infecciosas.
Email: jcamacho@infomed.sld.cu

3.- Dra. Yuleysi Zamora Viera
Especialista de 1er Grado en Gastroenterología.
Email: yuleysizv@gmail.com

4.- Dra. Yelec Estrada Guerra
Especialista de 1er Grado en MGI. Especialista de 1er Grado en Gastroenterología.
Email: patrywhitee91@gmail.com

Resumen

Introducción: La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) clínica en la cirrosis hepática es del 30%, sin embargo, en pacientes con glucemia en ayuno normal puede haber intolerancia a la glucosa y DM en el 90% de los casos después de una carga oral de glucosa. La DM tipo 2 puede producir una cirrosis, sin embargo, la cirrosis puede complicarse con una DM. **Objetivo**: analizar las principales asociaciones entre cirrosis hepática y alteraciones metabólicas en el paciente diabético. **Método:** Para realizar la actualización bibliográfica se efectuaron búsquedas en Internet, la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed, en las bases de datos Medline Complete, PubMed Central, Hinari, Scielo regional y Scielo Cubaesta última forma de diabetes se la conoce como diabetes hepatógena.

Palabras clave: Cirrosis hepática, Diabetes Mellitus, Síndrome Metabólico.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática (CH) es una enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado, caracterizada desde el punto de vista anatomopatológico por fibrosis y alteración de la estructura normal del hígado que adquiere un aspecto nodular [1].

El pronóstico de la enfermedad es grave. En algunos pacientes ha sido descrita la presencia de diabetes mellitus (DM): desorden metabólico que se caracteriza por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas como consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina o de ambos. Esta diabetes, conocida como diabetes hematógena, no ha sido reconocida por la Asociación Americana de Diabetes y la Organización Mundial de Salud como una entidad específica independiente. Es clínicamente diferente de la diabetes tipo 2, ya que la primera es menos frecuentemente asociada a microangiopatía y los pacientes que la padecen sufren más frecuentemente complicaciones derivadas de la CH. Sin embargo, su presencia deteriora el estado nutricional del paciente y complica el manejo de la enfermedad de base, creando un reto para el médico, quien deberá personalizar la terapéutica, motivos que avalan la necesidad de su reconocimiento y pesquisa [2-6].

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) abierta en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología es de alrededor del 30%. Sin embargo, por curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) en pacientes con glucemia en ayunas normal existe intolerancia a la glucosa (IG) y DM hasta en el 96% [7,8].

La Diabetes Mellitus (DM2) es una enfermedad crónica con alta prevalencia a nivel mundial y en Latinoamérica, reportándose en un 12,3% de la población adulta chilena [9]. Las enfermedades crónicas del hígado (ECH) definida para esta revisión como cualquier alteración funcional o estructural de este órgano, desde inflamación hasta fibrosis tiene un 2,8% de prevalencia, la que se estima podría ser mayor por el alto porcentaje de adultos que presentan transaminasas elevadas: gamma glutamil transferasa (GGT) 17% y glutámico pirúvica (GPT) 15,3% [10].

Ambas entidades presentan altas tasas de mortalidad, siendo la DM2 responsable de 20 muertes por 100.000 habitantes y la cirrosis de 24 muertes por 100.000 habitantes en Chile [9]. En EE.UU., la DM se ubica en el 7° lugar de causas de muerte y la cirrosis en el lugar 123 [10].

Estas patologías se encuentran unidas fisiopatológicamente por el metabolismo hepático de la glucosa. El hígado es un órgano central en la regulación de la glicemia, siendo el responsable de un 90% de la producción endógena de glucosa a través de la

gluconeogénesis y glicogenolisis. En estados de ayuno genera la glucosa necesaria para el metabolismo celular. En períodos post prandiales el hígado aumenta la formación de glicógeno, suprime glicogenolisis, logrando así el equilibrio entre la carga de glucosa proveniente de la ingesta y los niveles plasmáticos de ésta [11].

Comprendiendo este rol fundamental del hígado en la homeostasis de la glicemia, es esperable que cualquier enfermedad que lo afecte, tenga la potencialidad de producir alteraciones en el metabolismo glucídico tanto en personas sanas como en aquellos con DM2 [11].

Se plantea que la DM2 se asocia fuertemente a la ECH, en todo el espectro, desde alteraciones de enzimas hepáticas hasta cirrosis y hepato carcinoma (HCC), y que los pacientes con ECH tienen una prevalencia aumentada de DM2, pudiendo incluso considerarse una complicación de la cirrosis. Por otro lado, el diagnóstico de DM2 en pacientes con cirrosis es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico y se asocia a mayores complicaciones y mortalidad [12].

Las alteraciones en la glicemia de los pacientes con ECH, principalmente con cirrosis, son variadas y más frecuentes que en la población general, lo que se ha evidenciado al realizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) a ambos grupos encontrándose un 30-50% de intolerancia a la glucosa y 30-45% de DM2 en el grupo con cirrosis en comparación con 23% y 8% en población general [13,14].

De los pacientes con cirrosis diagnosticados de DM2 con PTGO, el 23% tiene glicemias de ayuno normales. Por lo tanto, el uso de glicemia basal como examen único de pesquisa en este grupo de pacientes puede generar subdiagnóstico, por lo que se recomienda la realización de PTGO para aumentar la sensibilidad de la pesquisa. Si bien el diagnóstico de DM2 por hemoglobina glicosilada (A1c) en ésta, como en toda la población chilena, no se realiza por la falta de estandarización del método, el seguimiento también se ve afectado en pacientes cirróticos ya que la menor vida media de los glóbulos rojos la subestima, por lo tanto, su utilidad es escasa. La fructosamina podría ser utilizada en estos casos, pero esta determinación no está disponible en nuestro país [13,14].

La asociación de estas enfermedades ejerce un efecto sumatorio. Pacientes con enfermedad hepática y alteración de la glicemia, ya sea DM2 o prediabetes, tienen mayor mortalidad y, así como más complicaciones propias de la cirrosis, independiente de la causa de la enfermedad [15].

El tratamiento de la DM2 en pacientes con ECH, es en ocasiones complejo. En casos de daño avanzado puede producirse alteración del metabolismo y excreción de la mayoría de los fármacos antidiabéticos [15].

En la actualidad no existen dudas de que el síndrome metabólico causa enfermedad hepática crónica y CHC independientemente del alcohol y de los virus [16].

En Cuba la CH se encuentra dentro de las primeras 10 causas de muerte, con tasas que han oscilado entre 8 y 11 por 100 000 habitantes en los tres últimos años. En Matanzas ocurrieron 65 defunciones en el año 2012, para una tasa bruta de 9,4 x 100 000 habitantes [17].

La relación entre diabetes mellitus (DM) y Cirrosis Hepática últimamente ha sido muy discutida. Los pacientes cirróticos presentan frecuentemente alteraciones en los controles de glicemia y con relación a la insulina, muchos de estos pacientes presentan una depuración disminuida, un aumento de la resistencia periférica, una alteración en la sensibilidad de los adipocitos y una secreción pancreática aumentada como mecanismo compensatorio. Los resultados que así tenemos son un alto nivel de insulina circulante, glicemia basal normal e intolerancia a la glucosa [18].

Dependiendo de la etiología, del grado del daño hepático y de los criterios diagnósticos, la incidencia reportada de intolerancia a la glucosa varía del 60 al 80%, y de diabetes mellitus del 20 al 60% en pacientes cirróticos. Desde los estadios tempranos de la enfermedad hepática la homeostasis metabólica de la glucosa es deficitaria dando como resultado ciertos desordenes como insulinorresistencia, intolerancia a la glucosa y diabetes [18].

El alcohol, la Hepatitis C crónica y la hemocromatosis son las etiologías más frecuentemente asociadas en la literatura con la DM. La DM en los pacientes cirróticos puede ser subclínica, con manifestaciones en los estadios avanzados de la enfermedad hepática [18].

Estudios han determinado que un gran porcentaje de pacientes con cirrosis compensada y glicemia basal normal con o sin historia familiar de DM tipo 2 presentan diagnóstico de DM o intolerancia a la glucosa por los Tests de Tolerancia Oral a la Glucosa (TTGO) [19].

La diabetes hepatógena es clínicamente diferente de la Diabetes Mellitus tipo 2 ya que no se asocia con microangiopatía y los pacientes sufren frecuentemente las complicaciones propias de la cirrosis. Se ha observado que la DM incrementa la frecuencia de infecciones en los pacientes cirróticos además de incrementar la mortalidad de los pacientes [19].

Actualmente la DM es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (HC). La diabetes hepatógena, la hepatitis B, C, y la cirrosis alcohólica aumentan en 10 veces el riesgo de HC. Los pacientes con HC y DM tienen un riesgo de mortalidad mayor que los pacientes sin DM, además presentan una forma de la enfermedad más extensa y progresiva [18,19].

El papel de la DM como un factor pronóstico de la morbi-mortalidad de los pacientes cirróticos ha sido escasamente estudiado así como tampoco se ha prestado mucha atención al impacto del temprano diagnóstico y tratamiento de la DM en el curso clínico de la cirrosis hepática, además se desconoce si el control de la DM modifica la historia natural de la enfermedad hepática [16,19].

MÉTODOS

Para realizar la actualización bibliográfica se efectuaron búsquedas en Internet, la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed, en las bases de datos Medline Complete, PubMed Central, Hinari, Scielo regional y Scielo Cuba, utilizando los descriptores: Cirrosis hepática, Diabetes Mellitus, Síndrome Metabólico. La búsqueda se realizó teniendo en cuenta el 60 % de los artículos de los últimos cinco años, además, se incluyeron otros textos de los últimos 10 años, referidos a Cuba, debido a su alcance e importancia, ya que fueron considerados como referentes en el tema.

DESARROLLO

En la actualidad no existen dudas de que el síndrome metabólico causa enfermedad hepática crónica y CHC independientemente del alcohol y de los virus [20].

En un estudio de cohortes con 173,643 pacientes, se estudiaron durante 10 años a 650.620 que no tenían DM tipo 2 en el momento de su inclusión. La incidencia de enfermedad hepática crónica no alcohólica y de CHC fue significativamente más alta en los pacientes diabéticos. Este riesgo fue independiente de enfermedad hepática alcohólica, hepatitis viral y factores demográficos. Sin embargo, no fueron tomados en cuenta otros factores del síndrome metabólico como la obesidad y la dislipidemia. No obstante, en otro estudio realizado en Canadá, recientemente publicado y conducido en población abierta, se observó que después de ajustar obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial los sujetos diabéticos tuvieron 2 veces mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática severa que los no diabéticos [3,9].

Enfermedad hepática y diabetes mellitus tipo 2.

Los mecanismos mediante los cuales la DM tipo 2 pudiera causar enfermedad hepática no alcohólica son complejos. La esteatosis hepática, la obesidad y la resistencia a la insulina actúan como cofactores para provocar daño hepático. La esteatosis es el resultado de una acumulación intracelular de triglicéridos debido a la captación aumentada de ácidos grasos libres y a la síntesis de novo en los hepatocitos [3,9].

El daño hepático consiste en necrosis celular e inflamación producidos por un incremento del estrés oxidativo mitocondrial de triglicéridos con la consecuente generación de peroxisomas y radicales libres. El estrés oxidativo mitocondrial se incrementa también

por acción de las adipocinas como la leptina, adiponectina, interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), los cuales se producen en exceso debido a un estado de inflamación del tejido adiposo visceral y subcutáneo. La reducción de adiponectina favorece la acción de las adipocinas inflamatorias. Los mediadores químicos derivados de la inflamación y la necrosis celular, así como las adipocinas, activan las células estelares induciéndolas a producir colágeno aumentando la producción del factor de crecimiento de tejido conjuntivo y acumulación de matriz extracelular favoreciendo la fibrosis. La transcripción nuclear de factor peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR) y el sistema endocanabinoide podrían tener un papel importante en la fibrogénesis y pudieran ser potenciales blancos terapéutico [3,9].

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA).

Se define según los siguientes criterios: 1) presencia de esteatosis hepática (más de 5% de los hepatocitos comprometidos por histología o más de 5,6% por resonancia nuclear magnética (RNM), 2) ausencia de consumo de alcohol significativo (<30 g hombre/ <20 g mujer por semana) y 3) ausencia de otra etiología más probable.

Incluye un espectro de presentaciones de diversa gravedad, desde la esteatosis, esteatohepatitis, necrosis, fibrosis, cirrosis y la eventual aparición de HCC. La prevalencia de EHGNA ha ido en aumento los últimos años y varía según el método de pesquisa: alrededor de 25% en la población general y 59% en pacientes con DM2. Estos tienen una enfermedad más severa y una alta progresión a HCC. Además de asociarse con peor control metabólico y a mayor RCV, caracterizado por mayor prevalencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular. EHGNA y la DM2 comparten mecanismos fisiopatológicos similares como son el aumento de tejido adiposo con el consecuente aumento de ácidos grasos libres (AGL), triglicéridos y TNFα, la activación de la vía del diacilglicerol/proteína quinasa C con la disminución de la señalización intracelular de la insulina y el efecto incretina disminuido, favoreciéndose la IR y gluconeogénesis. Por lo tanto la presencia de EHGNA en cualquiera de sus etapas, favorece la aparición de DM2 en individuos susceptibles y el mal control metabólico en aquellos con la enfermedad. Por la alta asociación de ambas patologías y el mayor riesgo de progresión de la EHGNA en DM2 [19].

La obesidad, favorece la producción de CK proinflamatorias y AGL. Esto general alteración de la sensibilidad a insulina, mediada por receptor. El aumento de AGL contribuye a la esteatosis hepática, generando RI. El efecto incretina disminuído, intrínseco de EHGNA y de la diabetes, contribuye a RI, disminuye la oxidación lipídica, produciendo lipotoxicidad. Así la RI generada más el efecto incretina disminuido llevan a aumento de gluconeogenesis y disminución de síntesis de glicógeno. La lipotoxicidad y

glucotoxicidad hepáticas, aumentan es estrés oxidativo que promueve el desarrollo de fibrosis [19].

Diabetes hepatógena.

A pesar que existen evidencias sólidas de que la diabetes es una complicación de la cirrosis hepática, este tipo de diabetes no es reconocida por la Asociación Americana de Diabetes en su nueva clasificación. Además, es frecuentemente subestimada por los médicos gastroenterólogos a pesar de que se asocia a un aumento de las complicaciones hepáticas, resistencia a los antivirales y muerte en los pacientes cirróticos [21].

Si bien es cierto que no existen pruebas de laboratorio que permitan distinguir entre una diabetes hepatogena (DH) y una DM tipo 2 cuando ya está establecida la cirrosis, existen algunas diferencias clínicas entre ellas. La DH se asocia con menor frecuencia a antecedentes familiares de DM tipo 2, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y microangiopatía. Por estudios recientes se sabe que desde las etapas tempranas de la enfermedad hepática existe resistencia a la insulina e IG en la mayoría de los pacientes. A medida que se deteriora más la función hepática la DM se manifiesta clínicamente por lo que la DH puede considerarse como un indicador de enfermedad hepática avanzada [20,21].

La etiología de la enfermedad hepática crónica es crucial ya que alcohol, el virus de la hepatitis C y la hemocromatosis son agentes que con más frecuencia producen DH [21].

Virus C: En un estudio realizado por el National Health and Nutrition Examination Survey en Estados Unidos se identificó un riesgo 3 veces mayor de DM en sujetos mayores de 40 años y hepatitis crónica C, en comparación con aquellos pacientes sin hepatitis [22]. Knobler et al. [23], observaron prevalencia de DM en el 33% de los pacientes no cirróticos con virus de la hepatitis C, comparado con 5,6% en un grupo control. En pacientes infectados crónicamente se observa esteatosis hepática en un 30-70%.

En la infección por virus de la hepatitis C existe intolerancia a la glucosa en más del 40% y DM en más del 17%. La resistencia a la insulina observada en estos pacientes es un factor de riesgo independiente de esteatosis en relación con la severidad de la fibrosis [23].

El virus C induce resistencia a la insulina independientemente del índice de masa corporal y del estadio de la fibrosis. En el modelo animal transgénico, la proteína core del VHC fue capaz de inducir resistencia a la insulina, esteatosis y DM. El mecanismo principal parece relacionarse con la sobreproducción de FNT, la cual fosforila los residuos de serina de los sustratos 1 y 2 del receptor de la insulina (IRS) y estimula la producción del supresor de citocinas (SOC3). La SOC-3 inhibe la fosforilación de AKT y de la

fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3 K). Todos estos trastornos podrían bloquear la transactivación de GLUT-4, que tendría como resultado un bloqueo en la captación de glucosa celular. En el ratón transgénico el FNT se correlaciona con hiperinsulinismo y el bloqueo de TNF con fármacos anti-FNT como el infliximab evita la aparición de resistencia a la insulina. Además, la sobreproducción de FNT en pacientes con hepatitis crónica C se correlaciona con una progresión más rápida de la fibrosis y una menor respuesta al interferón [20,21].

La erradicación del VHC se asocia con una reducción de la incidencia de diabetes. En un estudio [24], reciente 234 pacientes con hepatitis crónica C y glucemia en ayuno normal fueron monitorizados durante 3 años después de terminar el tratamiento antiviral. A los 14 meses de seguimiento solo el 14,6% de los pacientes con respuesta viral sostenida y el 34,1% de los no respondedores desarrollaron intolerancia a la glucosa o DM ($p = 0,04$). Sin embargo, en otro estudio reciente [25], se observó que la depuración del virus C mediante tratamiento con antivirales no redujo el riesgo de la incidencia de DM en pacientes con hepatitis crónica y glucosa sérica en ayunas normal durante un periodo de 8 años de seguimiento posterior al tratamiento. Los pacientes con respuesta viral sostenida tuvieron una incidencia semejante a los no respondedores.

Alcohol: Los pacientes con enfermedad hepática alcohólica tienen un riesgo relativo elevado de tener DM, el cual está en relación directa con la cantidad de alcohol ingerido ya que se aumenta al doble en los que ingieren más de 270 g de alcohol por semana en comparación con los que ingieren de 60 a 120 g. La intoxicación aguda provoca una disminución en la captación de glucosa mediada por insulina. Por otra parte, los pacientes con alcoholismo crónico con frecuencia presentan daño pancreático crónico y lesión de las células beta de los islotes pancreáticos dando como consecuencia DM [25].

Hemocromatosis: La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad caracterizada por la acumulación de hierro en diversos tejidos, particularmente en el hígado, causada por una mutación del gen HFE. Además el hierro puede acumularse en el páncreas y el miocardio. En el páncreas la concentración de hierro es predominantemente en los acinos de secreción exocrina. Sin embargo, también se puede observar infiltración en los islotes de Langerhans con daño de las células productoras de insulina. Es por esto que en pacientes con hemocromatosis hereditaria entre el 50 y el 85% presentan DM, particularmente en etapas avanzadas. A esta frecuencia elevada de DM contribuye también probablemente la serie de trastornos del metabolismo glúcido secundarios al daño hepático [20,21].

La fisiopatogenia de la DH es compleja y no se conoce con precisión. La resistencia a la insulina de los tejidos periféricos tiene un papel central. Se ha propuesto que la

reducida extracción hepática de insulina y los cortocircuitos portosistémicos da como resultado una hiperinsulinemia, la cual es potenciada por la elevación de los niveles de hormonas contrainsulínicas (glucagón, hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina, ácidos grasos libres y citocinas). En un estudio reciente con pacientes cirróticos en estadio B de Child-Pugh se observó que el hiperinsulinismo podría deberse a un incremento de la sensibilidad de las células beta del páncreas a la glucosa mientras que la extracción hepática de insulina no fue significativa. Se ha especulado también que podrían existir factores genéticos y ambientales por una parte y algunos agentes etiológicos de la cirrosis por otra, como el virus C, el alcohol, depósitos de hierro los cuales actuarían de manera sinérgica [20,21].

En conclusión, la DM podría resultar de 2 alteraciones que ocurren simultáneamente: resistencia a la insulina del tejido muscular y una respuesta inadecuadadelascélulasparasecretarinsulina [21].

Diabetes mellitus y morbimortalidad de la cirrosis hepática.

En estudios retrospectivos transversales se ha observado que la DM se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones de la cirrosis de cualquier etiología. De acuerdo con el estudio de Verona [26], el cual se basa en una población de más de 7.000 sujetos con DM tipo 2, se observó un riesgo de muerte a los 5 años de 2,52 veces mayor (IC 1,96-3,2) que en la población general. Otros estudios reportan que la DM, la obesidad y la esteatosis se asocian a enfermedad hepática y fibrosis más severa en hepatitis crónica C [19,20].

Solo se han publicado muy pocos estudios prospectivos en los cuales se ha evaluado la influencia de la diabetes en la morbimortalidad de los pacientes cirróticos con o sin descompensación hepática [21].

Recientemente, en 78 pacientes cirróticos descompensados a quienes se realizó CTOG se observó que aquellos cuya prueba fue anormal tuvieron significativamente un menor supervivencia a corto plazo (30 días). De forma similar, se ha observado en 150 pacientes cirróticos compensados que la CTOG normal permite identificar pacientes con una supervivencia acumulada a 4 años significativamente más alta (resultados no publicados) [27].

La DM en conjunto con la infección por virus de la hepatitis B y C y cirrosis hepática por alcohol incrementan hasta 10 veces el riesgo de CHC. Por otra parte, los pacientes con DM y CHC tienen un riesgo de mortalidad mayor que los pacientes sin diabetes. En otro estudio con 160 pacientes con CHC aquellos que tenían DM tuvieron mayor mortalidad a un año que los pacientes sin diabetes. Además, tuvieron enfermedad más extensa [28].

Se ha especulado que la DM y la IG mediante los mecanismos previamente señalados podrían agravar la enfermedad hepática promoviendo la inflamación y la fibrosis con la consecuente insuficiencia hepática. La DM podría reducir la supervivencia al incrementar las complicaciones. Se ha demostrado que los pacientes cirróticos con DM fallecen por causas principalmente relacionadas con la enfermedad del hígado. No obstante, este hecho podría deberse a la corta duración de la diabetes y la reducción de la esperanza de vida del paciente cirrótico o bien al efecto protector del sistema cardiovascular y la aterosclerosis producido por la enfermedad hepática [27,28].

Por otra parte, la DM reduce la inmunocompetencia de los pacientes aumentando la incidencia de infecciones severas. En un estudio reciente la peritonitis bacteriana espontánea fue significativamente más frecuente en pacientes con cirrosis criptogénica. Los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea tuvieron una elevada mortalidad intrahospitalaria, fallo hepático y síndrome hepatorrenal [29].

CONCLUSIONES

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ampurdanés S, Bruguera M. Cirrosis hepática compensada. En: Berenguer J editor. Gastroenterología y Hepatología. 3ra ed. Barcelona: Editorial Elservier Science; 2002. p. 643-5.
2. Wlazlo N, Beijers HJ, Schoon EJ, Sauerwein HP, Stehouwer CD, Bravenboer B. High prevalence of Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. Diabet Med. 2010; 27(11):1308-11. Citado en PubMed; PMID: 20968111.
3. Kobashi Margáin RA, Gutiérrez Grobe Y, Ponciano Rodríguez G, Uribe M, Méndez Sánchez N. Prevalence of type 2 Diabetes Mellitus and chronic liver diseases: a retrospective study of the association of two increasingly common diseases in Mexico. Ann Hepatol. 2010 Jul-Sep;9(3):282-8. Citado en PubMed; PMID: 20720269.
4. Valenciaga Rodríguez JL, Díaz Díaz O, Domínguez Alonso E. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el municipio de Güines, año 2002. Análisis con énfasis en la terapia medicamentosa. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2003 [citado 14 dic 2013];14(2): Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532003000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

5. García Compean D, Jaquez Quintana JO, González González JA, Maldonado Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. World J Gastroenterol. 2009;15(3):280-88. Citado en PubMed; PMID: 19140227.
6. Castellanos Fernández M, Santana Porbén S, García Jordá E, Rodríguez de Miranda A, Barreto Penié J, López Díaz Y, et al. Influencia de la desnutrición en la aparición de complicaciones y mortalidad en pacientes cirróticos. Nutr Hosp. 2008;23(1):68-74. Citado en PubMed: PMID: 18372949.
7. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. Am J Med. 2007;120:829---34.
8. Garcia-Compean D, Jaquez Quintana JO, Lavalle Gonzalez FJ, Reyes Cabello E, GonzalezGonzalez JA, Munoz Espinosa LE, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis- A prospective study. Ann Hepatol. 2012;11:240---8.
9. Ministerio de Salud del Gobierno de Chile. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017 Primeros resultados. 2017. Información DDEEIDS. Chile 2011. Minsal. 2017.
10. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian B, Arias E. Death: Final Report for 2016. Natl Vital Stat Rep. 2018; 67(2): 1-76.
11. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13(10): 572-587.
12. Orsi E, Grancini V, Menini S, Aghemo A, Pugliese G. Hepatogenous diabetes: Is it time to separate it from type 2 diabetes? Liver Int. 2017; 37(7): 950-962.
13. Bragança ACC, 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(1): 22-27.
14. García-Compeán D, Joquez-Quintana JO, Lavalle-González FJ, González- González JA, Muñoz-Espinosa LE, Villarreal-Pérez JZ, et al. Subclinical abnormal glucose tolerance is a predictor of death in liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014; 20(22): 7011-7018.
15. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A, Socias-Lopez M, Diago M, Adams LA, et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. Dig Liver Dis. 2016; 48(3): 283-290.
16. Care D, Suppl SS. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018; 41(Supplement 1): S13-S27.

17. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud. La Habana: MINSAP; 2017 [citado 13 Dic 2018]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2017/07/anuario_2016.pdf
18. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. Gastroenterology. 2016 Jun; 150(7): 1599- 1608.
19. García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González- Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. Dig Dis Sci. 2016; 61(2): 371-380.
20. Pavone P, Tieghi T, d'Ettorre G, Lichtner M, Marocco R, Mezzaroma I, et al. Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents. Clin Microbiol Infect. 2016 May; 22(5): 462. e1-462.e3.
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2017;45 Suppl 1: S62---72.
22. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Ann InternMed.2000;133:592---9.
23. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. Mayo Clin Proc. 2000;75:355---9.
24. Simó R, Lecube A, Genescà J, Esteban JI, Hernández C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. Diabetes Care. 2006;29: 2462---6.
25. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Metabolism. 2016; 65(8): 1096-1108.
26. Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:24-- --7.
27. Hagel S, Bruns T, Herrmann A, Stallmach A, Schmidt C. Abnormal glucose tolerance: a predictor of 30-day mortality in patients with decompensated liver cirrhosis. Z Gastroenterol. 2017;49:331---4.
28. González F, Cardentey J. ¿Somos responsables del síndrome metabólico y sus consecuencias? Medicentro Electrónica. 2016[16/08/2019];20(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432016000100015
29. Molina de Salazar DI, Muñoz Gómez D. Síndrome metabólico en la mujer. Revista Colombiana de Cardiología. 2018;25:21-29.