

ARTÍCULO ORIGINAL

La Diabetes Mellitus en la Cirrosis Hepática

Diabetes Mellitus in Liver Cirrhosis

Moreno T

Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la asociación entre cirrosis hepática y diabetes mellitus y las características etiológicas y epidemiológicas de estos pacientes. **Material y método:** Se revisaron fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática internados en la Cátedra de Semiología Médica, Hospital de Clínicas, periodo marzo 2006 - febrero 2011. Estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, con componente analítico. **Resultados:** De 71 pacientes, 13 presentaron diagnóstico de Diabetes Mellitus (18%). La media etaria fue de 57 años. El 62% pertenecía al género masculino. La etiología de cirrosis más frecuente en pacientes con cirrosis y diabetes fue la alcohólica (62%). El 46% se encontraba en estadio Child-Pugh C. El 46% conoció su diagnóstico de diabetes antes del de la cirrosis. Ningún paciente recibió antidiabéticos orales. El 100% presentó alguna infección. **Conclusión:** La asociación entre cirrosis hepática y diabetes es aún discutida y poco tenida en cuenta, careciéndose aún de estudios prospectivos que nos permitan tener una visión general de su impacto en el paciente cirrótico.

Palabras clave: Cirrosis Hepática- Diabetes Mellitus- insulinoresistencia.

Autor correspondiente: Dra. Tatiana Moreno. Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay. Email: tatiana_tms@hotmail.com.

Fecha de recepción el 17 de marzo del 2014; aceptado el 30 de diciembre del 2015

ABSTRACT

Objectives: to determine the association between liver cirrhosis and diabetes and the etiological and epidemiological features. **Patients and Methods:** the series included medical records of patients with liver cirrhosis diagnosis hospitalized in the Medic Semiology's Department, Clinicas Hospital between March 2006 and February 2011. It is a transversal, descriptive and retrospective study. **Outcomes:** from a total of 71 patients, 13 were diagnosed with Diabetes (18%). The average age was 57 years old. 62% were from male gender. The most frequent etiology in patients with liver cirrhosis and diabetes was alcohol (62%). 46% of patients were in Child- Pugh stage C. 46% of patients knew about their diabetes before the cirrhosis diagnosis. None of the patients received oral antidiabetics. 100% of patients underwent infections. **Conclusions:** The association between liver cirrhosis and diabetes is still being discussed and barely noticed. There is a lack of prospective studies that would allow us to have a clear vision of the impact of diabetes on patients with liver cirrhosis.

Key Words: liver cirrhosis, diabetes mellitus, insulin resistance.

INTRODUCCION

La cirrosis hepática es un proceso crónico, difuso e irreversible del hígado que se caracteriza por fibrosis y alteración de su estructura normal. La evolución del paciente cirrótico es variable presentando en general complicaciones relacionadas a la hipertensión portal. 1,2

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 (2,3,4,5).

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 insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa y diabetes (2,6).

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 (2,37).

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) (2,4).

La fisiopatología de la diabetes hepatógena es compleja y aún no es bien conocida. La insulinoresistencia en los tejidos periféricos (muscular y adiposo) juega un rol central en los disturbios del metabolismo de la glucosa.

Ha sido propuesto que la reducción en la extracción de insulina por el hígado dañado y los shunts porto sistémicos resultan en hiperinsulinemia potenciada por el aumento de los niveles de las hormonas contrainsulínicas (glucagon, citoquinas, factor de crecimiento) (2,4).

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 (2,3,4,5). Se ha observado que la DM incrementa la frecuencia de infecciones en los pacientes cirróticos además de incrementar la mortalidad de los pacientes (3,4,8,9).

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 (1,11,12).

El tratamiento de la diabetes en el paciente cirrótico es complejo debido al daño hepático y a la hepatotoxicidad de las drogas hipoglucemiantes, por lo tanto, la terapia farmacológica debe ser monitoreada de cerca por el riesgo de hipoglicemia. Su tratamiento tiene particularidades que lo diferencian del de la DM tipo 2 sin daño hepático: **1)** cerca de la mitad de los pacientes presenta desnutrición, **2)** cuando la DM es diagnosticada generalmente el paciente se encuentra en un estadio avanzado de la enfermedad hepática, **3)** los pacientes presentan frecuentes episodios de hipoglicemia.

El tratamiento inicial de estos pacientes deben ser cambios en el estilo de vida sin restricciones importantes en la dieta, y cuando la administración de insulina es requerida, monitoreos estrictos para evitar episodios de hipoglicemia (2,3,4,5,8).

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 (2,10).

Es importante resaltar que ni el Estadio de Child-Pugh ni el Score MELD (Model for End-stage Liver Disease) los cuales son utilizados como instrumentos pronósticos sobre la mortalidad y morbilidad a corto plazo de los pacientes cirróticos, no incluyen entre sus parámetros a la DM o a la intolerancia a la glucosa (2,3).

En este trabajo observaremos dicha asociación en nuestro medio, con sus características ya sea etiológicas, epidemiológicas y pronosticas lo que nos permitirá tener una visión de esta problemática poco tenida en cuenta en una patología frecuente en el manejo clínico como es la Cirrosis Hepática.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal con componente analítico. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática del archivo de la Cátedra de Semiología Médica, Hospital de Clínicas, durante el periodo comprendido entre marzo de 2006 hasta febrero del 2011. Se analizaron 76 fichas de las cuales cinco fueron excluidas del estudio por no cumplir con los criterios de inclusión.

Fueron incluidos todos los pacientes internados en la Cátedra de Semiología Médica en el período entre marzo de 2006 a febrero de 2011, con diagnóstico de Cirrosis Hepática de cualquier etiología, ambos sexos, con historia clínica completa y mediciones de glicemia basal. Fueron excluidos pacientes ambulatorios y con historias clínicas incompletas.

Las variables estudiadas fueron agrupadas de la siguiente manera: edad, sexo, antecedentes familiares de diabetes, presencia o no de diagnóstico de diabetes o intolerancia a la glucosa, tratamiento recibido para la diabetes si la hubiere, estadio Child-Pugh, tiempo del diagnóstico de la cirrosis, tiempo del diagnóstico de la diabetes, complicaciones de la cirrosis durante la internación, infecciones durante la infección, etiología de la cirrosis, valores de glicemia basal y valores del perfil lipídico.

Para el análisis estadístico se procesaron los datos recolectados mediante el programa Microsoft Excel 2007. Las variables dicotómicas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

De las 71 historias clínicas analizadas de pacientes con diagnóstico de Cirrosis Hepática, 13 presentaron diagnóstico de Diabetes Mellitus lo que corresponde al 18%. Un porcentaje similar (17%) corresponde a pacientes con glicemia alterada en ayunas en una sola medición sin controles posteriores (**Gráfico 1**).

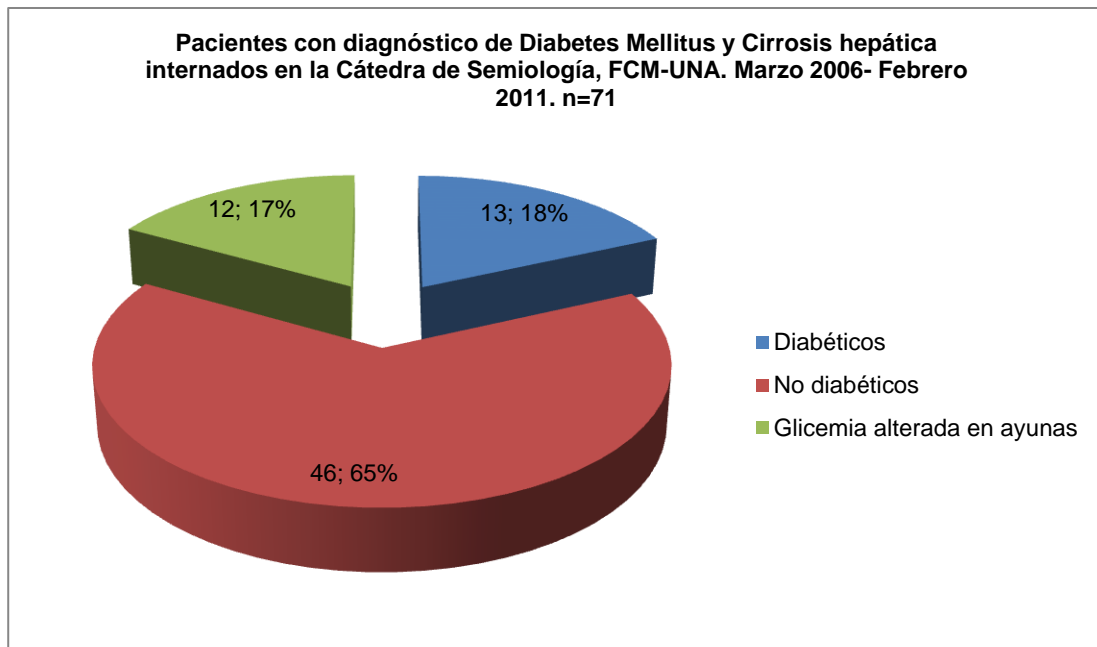


Gráfico 1. Pacientes con diagnóstico de DM y Cirrosis hepática internados en la Cátedra de Semiología. FCM-UNA. Período marzo 2006-Febrero 2011.

En cuanto a la edad de los pacientes con diabetes y cirrosis hepática la media fue de 57 años, con la mayor cantidad de pacientes en el rango etario de 51 a 60 años (6 pacientes/46%) (**Gráfico 2**).

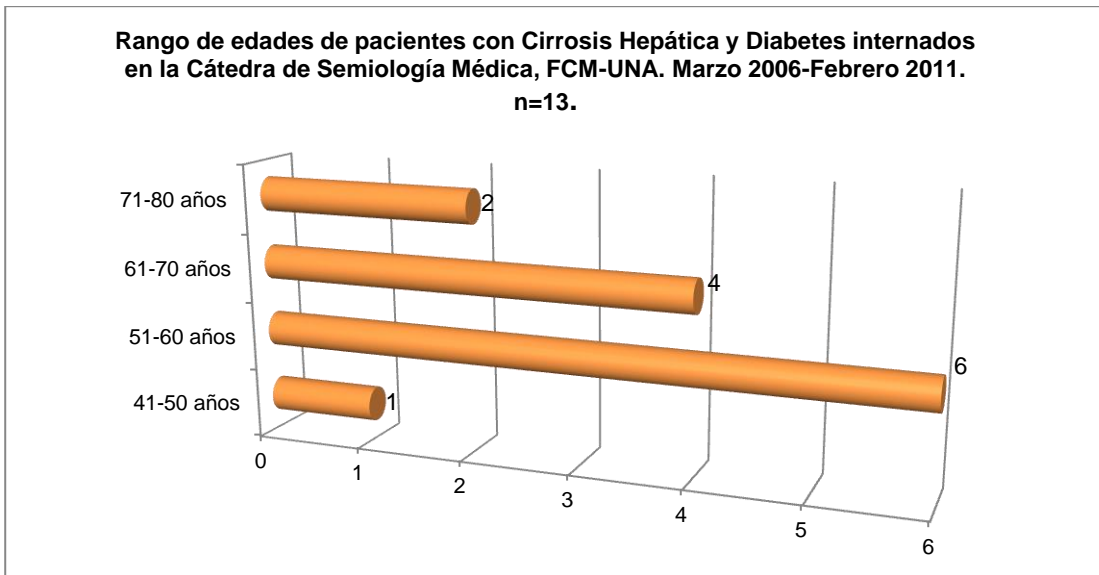


Gráfico 2. Rango de edades en pacientes con diagnóstico de DM y Cirrosis hepática internados en la Cátedra de Semiología. FCM-UNA. Periodo marzo 2006-Febrero 2011.

Se encontró una mayor proporción de pacientes de sexo masculino (62%) con los diagnósticos de Cirrosis Hepática y Diabetes Mellitus. Del total de los pacientes cirróticos estudiados (n=71) el 74% correspondió así mismo al género masculino.

En cuanto a la etiología de la Cirrosis Hepática en los pacientes con diabetes y cirrosis, se encontró que las asociadas eran 3 principalmente: alcohólica, no filiada, mixta (viral y alcohólica) (**Gráfico 3**). En el caso de la etiología mixta, el virus implicado en la totalidad de los casos fue el virus de la hepatitis B. En las cirrosis de etiología no filiada, los pacientes habían sido estudiados ampliamente, descartándose la etiología viral, autoinmune y alcohólica.

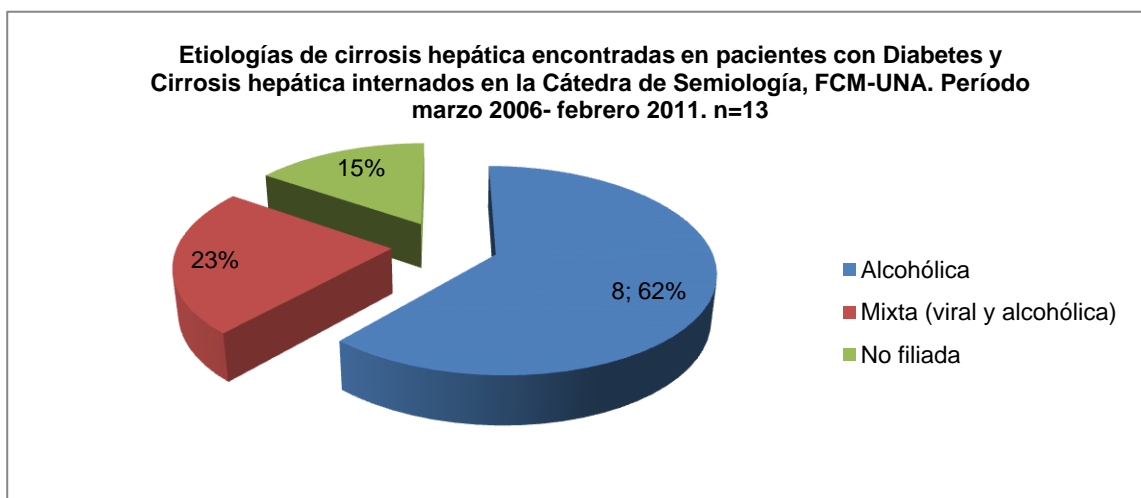


Gráfico 3. Etiologías de Pacientes con diagnóstico de DM y Cirrosis hepática internados en la Cátedra de Semiología. FCM-UNA. Periodo marzo 2006-Febrero 2011.

Se analizó el tiempo de realización del diagnóstico de la Diabetes Mellitus con relación al diagnóstico de la Cirrosis Hepática, lo que arrojó el dato de que en la mayoría de los casos el paciente ya conocía su diagnóstico de Diabetes Mellitus (46%) y se encontraba con tratamiento para ésta patología. Un 23% conoció de forma simultánea ambos diagnósticos y un porcentaje igual tuvo el diagnóstico de DM posterior al de Cirrosis Hepática. Esto podría deberse a que en la práctica clínica en general se le da mayor énfasis a la detección de factores de riesgo cardiovasculares como la diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial por lo que no se debería descartar una probable diabetes hepatógena en estos pacientes.

El 69% de los pacientes estudiados (n=71) no presentó ningún antecedente familiar de Diabetes Mellitus. En cuanto al tratamiento recibido por los pacientes con Diabetes Mellitus y Cirrosis Hepática, no se realizaron grandes modificaciones durante la internación, en un caso se cambió de medidas dietéticas a insulina NPH, en el resto se realizaron ajustes de dosis o cambios en el estilo de vida. El 54% de los pacientes se encontraba en tratamiento con insulina NPH en 2 dosis (pre-desayuno y pre-cena). En ningún caso se realizó tratamiento con antidiabéticos orales.

En relación al estadio de Child Pugh de los pacientes con Cirrosis Hepática y Diabetes Mellitus, se observó que el 46% de los pacientes se encontraba en estadio C, lo que corresponde a un 35% de sobrevivida a los 2 años.

La totalidad de los pacientes con cirrosis y diabetes mellitus presentó alguna complicación infecciosa en el momento de la internación. El 46% presentó más de una infección siendo las más frecuentes las neumonías y las infecciones urinarias. El 83,3% de los mismos presentó alguna complicación propia de la cirrosis (Hemorragia digestiva, ascitis). Dos pacientes con diabetes y cirrosis tuvieron diagnóstico de hepatocarcinoma (26%).

En solo un paciente de 13 se realizó dosaje de la Hba1c, encontrándose dentro de rango de control para diabéticos. Ningún paciente presentó hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia hecho esperado debido a las alteraciones de la síntesis proteica que ocurren en los cirróticos. Ningún paciente de la muestra total (n=71) fue sometido a un test de tolerancia oral a la glucosa.

DISCUSIÓN

En cuanto a la prevalencia de la Diabetes Mellitus entre pacientes con cirrosis hepática, encontramos que un 18% de nuestros pacientes estudiados presentaban ambos diagnósticos el cual es un porcentaje muy similar al encontrado en 2 estudios, uno llevado a cabo por Pazhanivel et al.8 en la India donde hallaron un 17,6% de pacientes con cirrosis y diabetes, el otro realizado en México por Kobashi et al (11), en el cual se encontró un 21,5% de pacientes con diabetes y cirrosis.

En relación a la distribución según el sexo, en el estudio de Kobashi et al. (11), se encontró que el 60% de los pacientes con cirrosis y diabetes pertenecían al género masculino, similar porcentaje fue hallado en nuestro estudio (62%).

En nuestro estudio se observó que todos los pacientes con diabetes y cirrosis presentaron alguna infección durante su internación siendo las más frecuentes las neumonías y las infecciones del tracto urinario.

Un resultado igual en cuanto al tipo de infecciones predominantes se observó en el estudio de Diaz Ferrer et al. (9) realizado en Perú, en el cual más del 80% de los pacientes con cirrosis y diabetes presentaron alguna infección siendo las 2 más frecuentes las previamente mencionadas.

En cuanto al momento de la realización del diagnóstico de la diabetes en relación al de la cirrosis, se encontró que en el estudio realizado en México por García et al (2), se realizó el diagnóstico de diabetes antes del de la cirrosis en el 64%, después del de la cirrosis en el 16%, y en forma simultánea en el 20%, porcentajes bastante similares a nuestros hallazgos que fueron del 46%, 23% y 23% respectivamente, con una amplia predominancia de pacientes que ya conocían su diagnóstico de diabetes antes del de la cirrosis.

Considerando a la etiología, en el estudio de Pazhanivel et al. (8), se encontró que el agente etiológico más frecuente en pacientes con diabetes y cirrosis fue el alcohol en un 45,7% de los casos, mismo hallazgo se tuvo en nuestro estudio en el que el 62% de los pacientes con ambos diagnósticos presentaron cirrosis de etiología alcohólica.

En cuanto al estadio de Child Pugh de nuestros pacientes, el 46% de los cirróticos con diabetes se encontraban en Child C, al contrario que en el estudio de García et al. (2) en el que el 11% pertenecían a este estadio, por lo que debemos de enfatizar que la mayoría de nuestros pacientes cirróticos acuden a la consulta ya en estadios avanzados de la enfermedad de ahí a que este hallazgo podría no ser completamente atribuible al efecto de la diabetes en estos pacientes.

En relación al tratamiento recibido por los pacientes cirróticos para la diabetes, el 64% de nuestros pacientes recibió insulina ya sea en forma NPH o rápida ninguno recibió antidiabéticos orales, como reza la recomendación de la literatura (2). En contraste en el estudio de García et al (2), el 40% de los pacientes recibió tratamiento con hipoglucemiantes orales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 15ª Ed. Elsevier: Madrid: 2004.
2. García D, Jaquez-Quintana, J. Liver cirrosis and diabetes, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009;21;15(3): 280-288.
3. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 2007; 120(10): 829-834.
4. Petrides AS. Hepatogenic diabetes: pathophysiology, therapeutic options and prognosis. *Z Gastroenterol* 1999;16:15-21.
5. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967;2:1051-1056.
6. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, ImanoE, Suzuki M, Kanda T, Kawano S, Hiramatsu N, Hayashi N, Hori M. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:70-75.
7. Zein N, Abdulkarim AS. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol.* 2000;32(2):209-17.
8. Pazhanivel M, Javanthi V. Diabetes mellitus and cirrosis liver *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010;56(1):7-11.
9. Díaz Ferrer J, Román R. Diabetes as a risk factor for infection in cirrhotic patients. *Rev Gastroenterol Peru.* 2010;30(1):11-6.
10. Parolin MB, Zaina FE, Araújo MV, Kupka E, Coelho JCU. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Brazilian liver transplant candidates: Negative association with HCV status. *Transpl Proc.* 2008;36:2774-5.

11. Kobashi R, Gutierrez Y. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and chronic liver disease: A retrospective study of the association of two increasingly common diseases in Mexico. *Annals of Hepatology*. 2010; 9(3):282-288.