

ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА

**Д. В. Петрова, И. Банкова, Р. Црънчева, Н. Станчев, В. Пенчева,
Д. Милетиева, Д. С. Петрова, О. Георгиев, Н. Петрова,
Д. Стоянов, М. Станчева, Р. Каракашева**

Катедра по Пропедевтика на Вътрешните Болести,
УМБАЛ „Александровска“,
Медицински Университет – София

Резюме

Нарушенията в метаболизма на глюкозата като глюкозен интолеранс и захарен диабет се срещат често при пациенти с хронични чернодробни заболявания, в това число и при чернодробна цироза. Захарният диабет при тези болни може да бъде класифициран като класически тип 2 или като т. нар. "хепатогенен" диабет, който се развива в резултат на чернодробна недостатъчност и портална хипертония. Обзорът акцентира на възможните патогенетични механизми, обясняващи развитието на захарен диабет при пациенти с чернодробна цироза. Цирозата на черния дроб се свързва с повишени нива на крайните продукти от обмяната на глюкозата и хипоксия-индуциращите фактори, както и развитието на порто-системни шънтове, които нарушават клирънса на инсулин от черния дроб, водещо до периферна инсулинова резистентност и развитие на захарен диабет. Обзорът насочва вниманието и към клиничната изява на захарен диабет при пациенти с чернодробна цироза, която се свързва с поява на усложнения като асцит, ренална дисфункция, чернодробна енцефалопатия, бактериални инфекции. Захарният диабет се свързва и с повишен риск за развитието на хепатоцелуларен карцином при пациенти с хронични чернодробни увреждания. Обзорната статия разглежда и терапевтичните схеми при пациенти със съпътстващ диабет, като акцентира на ползите от лечението с Метформин и индикациите за започване на инсулинотерапия.

Ключови думи: чернодробна цироза, захарен диабет, "хепатогенен" диабет, портална хипертония, хипоксия-индуциращи фактори, порто-системни шънтове

DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

**D. V. Petrova, Iv. Bankova, R. Tsrancheva, N. Stanchev,
V. Pencheva, D. Miletieva, D. S. Petrova, O. Georgiev,
N. Petrova, D. Stoyanov, M. Stancheva, R. Karakasheva**

Department of Propedeutic of Internal Medicine,
University Hospital "Aleksandrovska",
Medical University – Sofia, Bulgaria

Abstract

Disorders of glucose metabolism, namely glucose intolerance and diabetes, are frequent in patients with chronic liver diseases and cirrhosis. Diabetes can be either a classical type 2 diabetes mellitus or the so-called hepatogenous diabetes, i.e. a consequence of liver insufficiency and portal hypertension. This review article gives an overview of the possible pathophysiological mechanisms explaining diabetes in patients with cirrhosis. Cirrhosis is associated with increased levels of advanced-glycation-end products and hypoxia-inducible factors, the development of portosystemic shunts impair the insulin clearance by the liver, contributing to peripheral insulin resistance and diabetes. This review also focuses on the clinical implications of diabetes in patients with cirrhosis. Specifically, diabetes is associated with the occurrence of major complications of cirrhosis, including ascites and renal dysfunction, hepatic encephalopathy and bacterial infections. Diabetes is also associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver diseases. The treatment of patients with concurrent diabetes and liver disease is also observed. Recent findings suggest a beneficial impact of metformin in patients with chronic liver diseases, and Insulin is more over required in patients with advanced cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis, diabetes mellitus, "hepatogenous diabetes", portal hypertension, hypoxia-inducible factors, portosystemic shunts

Въведение

Черният дроб има ключова роля в хомеостазата на гликемията. Той съхранява гликоген и произвежда глюкоза чрез гликогенолиза и глюконеогенеза при състояния на гладуване. Нарушения в метаболизма на глюкозата (нарушен въглехидратен толеранс и захарен диабет) се наблюдават често при пациенти с хронични чернодробни заболявания. При чернодробна цироза се срещат както **класическия тип 2 на захарния диабет** (42, 82), така и т. нар. **хепатогенен диабет**, който е последица на чернодробната недостатъчност и порталната хипертония (40, 54). Порто-системните шънтове, както и намалената функционираща маса на черния дроб нарушават клирънса на инсулина в черния дроб (64). Последвалата хиперинсулинемия води до намаляване на експресията на инсулиновите рецептори и повишена периферна инсулинова резистентност (18). Освен това при чернодробна цироза се повишават крайните продукти от обмяната на глюкозата – **advanced-glycation-end (AGE) products** (76), както и индуцираните от хипоксията фактори – **hypoxia-inducible factors (HIFs)** (14), които допринасят за развитието на диабет (49, 62).

Епидемиологична връзка между тип-2 на захарния диабет и чернодробната цироза

Тип-2 на захарния диабет е рисков фактор за развитие и прогресия на фиброзата на черния дроб и е свързан с 2-2.5 пъти по-висок риск за развитие на цироза при пациенти с неалкохолна стеатоза на черния дроб (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) (42, 45, 82). Проучване на Adams и сътр. показва, че захарният диабет е независим рисков фактор от другите компоненти на метаболитния синдром за развитието на фиброзата в черния дроб (2). Установена е тясна корелационна зависимост между инсулиновата резистентност и степента на фиброобразуване в черния дроб (36, 37, 46). Съвременно проучване в Тайван показва, че захарният диабет е рисков фактор за развитие на цироза при пациенти с хроничен хепатит В и хроничен хепатит С (71, 73, 80).

Патофизиологични механизми, свързани с прогресия на фиброзата при пациенти с инсулинова резистентност и тип-2 диабет

Като компонент на метаболитния синдром, тип-2 на захарния диабет притежава директен стеатогенен ефект. Докато пациентите с изолирана стеатоза са с добра прогноза, то тези с неалкохолна стеатохепатит – non-alcoholic ste-

Introduction

The liver plays a pivotal role in glucose homeostasis. It stores glycogen in the fed state and produces glucose through glycogenolysis and gluconeogenesis in the fasting state. There are close relationships between liver diseases and disorders of glucose metabolism. Disorders of glucose metabolism, namely glucose intolerance and diabetes (42, 82) are frequent in patients with chronic liver diseases. In patients with cirrhosis, diabetes can be either a **classical type 2 diabetes mellitus** or the so-called **hepatogenous diabetes**, i.e. a consequence of liver insufficiency and portal hypertension (40, 54). Cirrhosis is associated with portosystemic shunts as well as reduced hepatic mass, which can both impair insulin clearance by the liver, contributing to peripheral insulin resistance (64) through insulin receptors down-regulation (18). Moreover, cirrhosis is associated with increased levels of **advanced-glycation-end products** (76) and **hypoxia-inducible-factors** (14), which may play a role in the development of diabetes (49, 62).

Epidemiological Links Between Type 2 Diabetes and Cirrhosis

Type 2 diabetes is a risk factor for development and progression of liver fibrosis. Type 2 diabetes is associated with a 2 to 2.5-fold increased risk of cirrhosis development, and of death from chronic liver diseases, mainly attributable to non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) (42, 45, 82). Interestingly, the effect of diabetes on fibrosis has been found to be independent from other components of the metabolic syndrome (2). Furthermore, recent cohort studies in Taiwan showed that diabetes mellitus is an independent predictor of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C (36, 37, 46). Moreover, diabetes likely contributes to fibrosis progression and cirrhosis independently from NAFLD by modulating several key processes implicated in fibrogenesis (71, 73, 80).

Pathophysiological Mechanisms Promoting Liver Fibrosis in Patients With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes

As a part of the metabolic syndrome, type 2 diabetes can promote NAFLD. Patients with isolated steatosis generally have an excellent prognosis, while patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) may develop fibrosis

atohepatitis (NASH) могат да развият фиброза и цироза на черния дроб (2, 55, 74). Диабетът модулира различни ключови механизми на фиброгенезата независимо от стеатогенния му ефект.

Активиране на стелатните клетки (перицити) в черния дроб.

Стелатните клетки (перицити) са разположени в пространството на Disse. При хронично чернодробно увреждане те са активирани, произвеждайки повече екстрацелуларен матрикс (25, 26). Доказано е, че глюкозата и инсулинът стимулират фиброгенезата в черния дроб чрез активиране на генната експресия на съединително-тъканния растежен фактор (CTGF) на стелатните клетки (52). При хипергликемия и оксидативен стрес се отделят по-голямо количество крайни продукти на гликирането (AGE), които активират фиброгенезата след свързване със специфични рецептори за AGE на стелатните клетки (28).

Възпаление

Възпалението е важен фактор, свързан с фиброгенезата в черния дроб (63). В светлината на съвременните виждания тип-2 на захарния диабет се разглежда като „авто“-възпалително заболяване (21). Navarro-González и сътр. показват, че възпалението и експанзията на екстрацелуларния матрикс имат ключово значение за развитието и прогресията на диабетната нефропатия (50). Активираният системен възпалителен отговор, инсулиновата резистентност и захарният диабет от 2-ри тип са фактори, корелиращи с некро-инфламаторната активност и тежестта на фиброзата в черния дроб при болни с хепатит С (59).

Апоптоза

Апоптозата като програмирана клетъчна смърт има важно значение във фиброгенезата (44). Дисрегулацията на инсулиновите рецептори, както и повишената инсулинова резистентност в черния дроб провокират процеса на апоптоза на чернодробните клетки (11, 53). Поглъщането на апоптотични телца от стелатните клетки стимулира фиброгенезата чрез активиране на производството на екстрацелуларен матрикс. При пациенти с NASH са установени високи плазмени нива на цитокератин-18, който е специфичен биомаркер на апоптозата (27, 65). Плазмените нива на цитокератин-18 корелират с тежестта на фиброобразуването в черния дроб (27, 65).

leading to cirrhosis and its complications (2, 55 74).

Activation of Hepatic Stellate Cells.

Hepatic stellate cells, the liver-specific pericytes, are localized in the space of Disse. In a chronically injured liver, hepatic stellate cells promote liver fibrosis through excessive extra-cellular matrix production and reduced extra-cellular matrix degradation (25, 26). Glucose and insulin have profibrogenic properties on hepatic stellate cells. Indeed, incubation of hepatic stellate cells with high glucose or insulin levels leads to overexpression of the key profibrogenic gene connective tissue growth factor (CTGF) (52). Hyperglycaemia and oxidative stress contribute to the accumulation of advanced-glycation-end (AGE) products, which activate the fibrogenesis through the ligation of AGE products on the receptors of hepatic stellate cells (28).

Inflammation

Inflammation is a major player in the development of liver fibrosis (63). Type 2 diabetes is viewed as an auto-inflammatory disease (21). Inflammation and subsequent extracellular matrix expansion play a key role in the development and progression of diabetic nephropathy (50). In patients with hepatitis C, insulin resistance and diabetes are associated with liver fibrosis progression as well as with necroinflammatory activity (59).

Apoptosis

Apoptosis is characterized by the fragmentation of the dying cell into membrane-bound vesicles, called apoptotic bodies. Apoptosis is a key player in the progression of liver fibrosis (44). Engulfment of apoptotic bodies by hepatic stellate cells stimulates their fibrogenic activity and may be one mechanism by which hepatocyte apoptosis promotes fibrosis (11, 53). In patients with NASH, plasma cytokeratin-18 substrate, a biomarker of liver apoptosis, is associated with liver fibrosis (27, 65).

Ангиогенеза

Ангиогенезата се състои във формиране на нови съдови структури от съществуващата съдова мрежа. Засилената ангиогенеза има важна роля в патогенезата на усложненията на захарния диабет: нефропатия, ретинопатия, макроангиопатия (15, 29). Интересен факт е, че неоангиогенезата при диабетици стимулира процесите на фиброобразуване в черния дроб чрез активиране на съединително-тъканния растежен фактор CTGF в стелатните клетки. Неоваскуларизация в черния дроб е установена при пациенти с хронични чернодробни увреждания, вкл. неалкохолен стеатохепатит – NASH (43, 66). Неоваскуларизацията в черния дроб е медирана от цитокина – лептин, който упражнява действието си след свързване с васкуларния ендотелен растежен фактор (vascular endothelial growth factor – VEGF (29). Експресията на маркера за неоваскуларизация CD34 е повишена в черния дроб при пациенти с NASH (31, 38, 39). Установена е и положителна корелационна зависимост между експресията на CD34, инсулиновата резистентност и тежестта на фиброобразуване в черния дроб (60, 73).

Капиляризация на синусоидите

Чернодробната синусоидална капиляризация се свързва със загубата на фенестрация на ендотелните клетки и отлагане на колаген и други протеини на екстрацелуларния матрикс в пространството на Disse (17). Повишено отлагане на протеини на екстрацелуларния матрикс в пространството на Disse е наблюдавано в чернодробни биопсии на пациенти с диабет, което показва, че синусоидалната капиляризация вероятно участва в процесите на ангиогенеза в черния дроб при диабетици (17).

Влияние на цирозата върху хомеостазата на гликемията

Черният дроб има ключово значение в хомеостазата на гликемията. При пациенти с напреднала цироза настъпват промени в метаболизма на глюкозата, известни като „**хепатогенен диабет**“. Потенциалните механизми за възникване на хепатогенен диабет при пациенти с цироза са показани на фиг. 1.

Angiogenesis

Angiogenesis consists in the formation of new vascular structures from pre-existing blood vessels. Excessive angiogenesis plays a major role in the pathophysiology of diabetic complications including nephropathy, retinopathy as well as macrovascular diseases (15, 29). Interestingly, excessive angiogenesis plays a role in the pathophysiology of these diseases and promotes fibrosis through the activation of CTGF (43, 66). Pathological angiogenesis has also been described in chronic liver diseases, including NASH (29). Leptin-mediated neovascularisation coordinated by vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in the development of liver fibrosis (31, 38, 39). CD34 expression, a marker of neovascularisation, was overexpressed in the liver of patients with NASH. Furthermore, there was a positive correlation between neovascularisation and insulin resistance as well as with liver fibrosis (60, 73).

Hepatic Sinusoidal Capillarization

Hepatic sinusoidal capillarization refers to the loss of endothelial cell fenestration, associated with the deposition of collagen and other extracellular matrix proteins in the space of Disse (17). The increase in extra-cellular matrix deposition in the space of Disse typically observed in liver biopsies from patients with diabetes suggests that hepatic sinusoidal capillarization may promote liver fibrosis in the diabetes setting (17).

Impact of Cirrhosis on Glucose Homeostasis

The liver plays a key role in maintaining glucose homeostasis. In patients with advanced cirrhosis, alterations in glucose metabolism occur, the so-called **hepatogenous diabetes**. The proposed pathophysiology of diabetes mellitus in patients with cirrhosis is summarized below on the figure 1.

Фиг. 1. Патопизиологични механизми за възникване на диабет при болните с чернодробна цирроза.

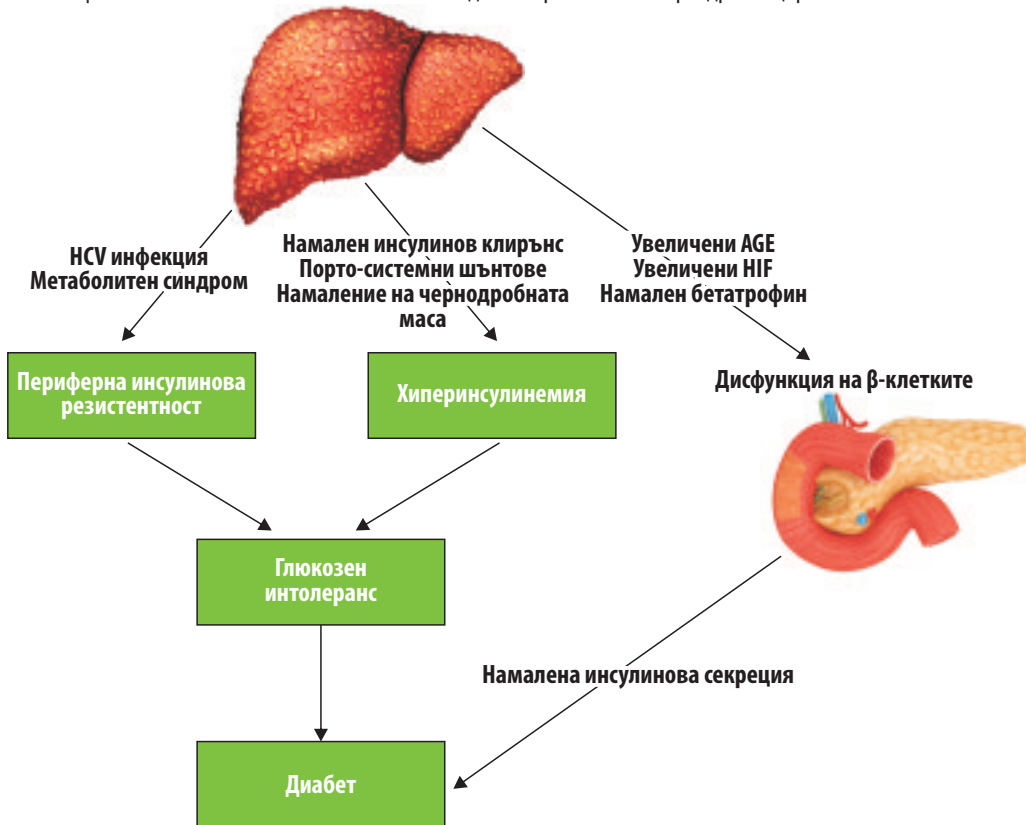
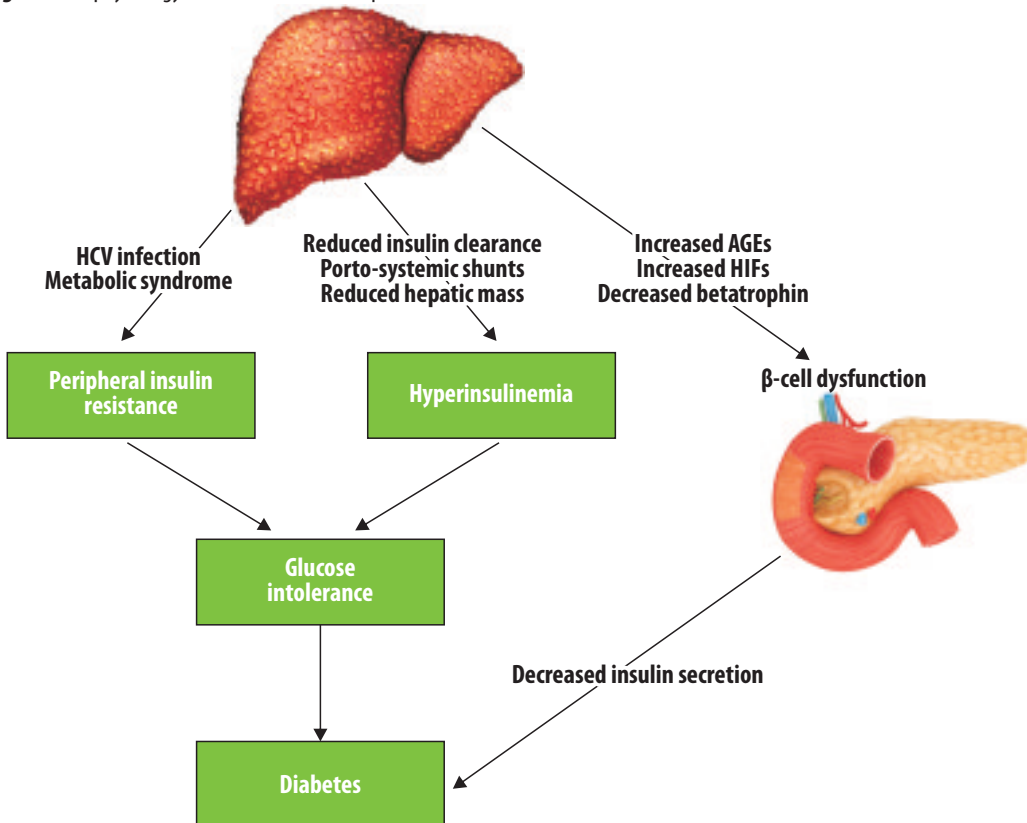


Fig. 1. Pathophysiology of diabetes mellitus in patients with cirrhosis.



Повишени крайни продукти на гликиране – advanced-glycation-end products (AGE)

Както бъбреците, така и черният дроб участват в елиминирането на AGE (62). При пациенти с цирроза и диабет плазмените концентрации на AGE са значително повишени, и корелират с тежестта на чернодробното увреждане (76). Акумулирането на AGE при пациенти с чернодробна цирроза може да провокира развитието на повишена инсулинова резистентност.

Increased Advanced-glycation-end Products (AGEs)

Besides the kidney, the liver also seems to be involved in the removal of AGEs (62). In patients with cirrhosis without diabetes, plasma AGE levels are markedly elevated and correlate with the severity of the liver disease (76). In patients with cirrhosis the accumulation of AGEs related to a reduced removal of AGEs, may promote diabetes and beta-cell dysfunction (17,62).

стенност и увреждане на бета клетките на панкреаса преди развитието на захарен диабет (17,62).

Влияние на хипоксията и индуцираните от хипоксията фактори – hypoxia-inducible factors (HIFs)

Системна хипоксия се наблюдава при пациенти с хронични чернодробни увреждания, а тежестта на хипоксията корелира с некроинфламаторната активност в черния дроб (49). Индуцираните от хипоксията фактори hypoxia-inducible factors (HIFs) са ензими, които съществуват във всички клетки и тъкани. Ролята им е да регулират хомеостазата при всяко хипоксично състояние (78). HIFs имат ключово значение в метаболизма на глюкозата (13). Леко повишените нива на HIF-1 α са благоприятни за работата на β -клетките на панкреаса. Силно завишените стойности на HIF нарушават работата на β -клетките и могат да доведат да развитие на захарен диабет. Хипоксията, индуцирана от чернодробната цирроза, може да провокира развитието на хепатогенен диабет чрез активиране на HIF (11, 25, 75).

Оста черен дроб – панкреас

През 2013 Yi и сътр. установиха, че хормонът бетатрофин (**betatrophin**), експресиран от хепатоцитите, индуцира пролиферация на β -клетките на панкреаса и подобрява нарушения въглехидратен толеранс при опитни мишки (75). Плазмените нива на бетатрофина корелират с HOMA-IR и тежестта на чернодробното увреждане (1, 4).

Диагноза и клинично протичане на диабета при болни с цирроза

Само 30% от пациентите с чернодробна цирроза са с нормални стойности на кръвните захари, 30–50 % от тях са с нарушен въглехидратен толеранс и около 30% са с изявен диабет (35). Това значително надвишава честотата в общата популация, където нарушен въглехидратен толеранс се наблюдава в около 15%, а изявен диабет – в около 8% от случаите (79).

Диагнозата на захарния диабет при пациентите с чернодробна цирроза не е лесна задача. В ранния стадий на изявения диабет при циротиците, гликемията на гладно е нормална в 23% от случаите (33). По-показателна при циротиците е постпрандиалната гликемия, която надвишава често 11.00 mmol/l. Ето защо установяването на нарушения в метаболизма на глюкозата при пациенти с цирроза изисква провеждането на орален глюко-толерантен тест (51).

Impact of Hypoxia and Hypoxia-inducible Factors

Systemic hypoxia is observed in patients with advanced cirrhosis, and is related to the severity of the liver disease (49). The hypoxia-inducible factors (HIFs) are a family of transcriptional regulators that induce a homeostatic response to hypoxia in virtually all cells and tissues (78). HIFs also play a key role in glucose metabolism, and are implicated in the development of diabetes mellitus (13). HIF-1 α , is also important for pancreatic β -cell reserve. The high levels of HIF-1 α , such as those observed in severe hypoxia are clearly deleterious for β -cell function (11, 25, 75).

A Liver–Pancreas Axis

In 2013 Yi et al. observed that a hormone named **betatrophin** primarily expressed in the hepatocytes, induced β -cell proliferation and improved glucose tolerance in a murine model (75). There was a strong correlation between betatrophin levels and HOMA-IR, and the severity of liver damage (1, 4).

Diagnosis and Clinical Presentation of Diabetes in Patients With Cirrhosis

It is estimated that only 30% of the patients have normal glucose tolerance, 30–50 % have impaired glucose tolerance, and up to 30% have overt diabetes (35). This is much higher than in the general population where the prevalence of glucose intolerance is around 15%, and that of diabetes is 8% (79).

The diagnosis of diabetes in patients with cirrhosis may not be easy. First, at early stage fasting serum glucose levels are normal in 23% of the patients with overt diabetes (33). Indeed, such patients have normal fasting blood glucose, whereas post-prandial blood glucose is above 11.00 mmol/l. That is the reason why an oral glucose tolerance test is needed to detect the impairment of glucose metabolism (51).

Разграничаването на захарния диабет тип-2 от хепатогенния диабет често не е възможно. При 50 болни с хепатогенен диабет Holstein и сътр. установяват фамилна предиспозиция само в 16% и ретинопатия само в 8% от случаите. Смъртност от кардиоваскуларни усложнения при 5-годишно проследяване в тази група не е установена, докато смъртността от усложнения на цирозата е достигнала 52% (51).

Етиологията на чернодробното увреждане е от важно значение за развитието на диабет при пациентите с цирроза. Диабет се среща по-често при алкохолна цирроза и чернодробна цирроза, асоциирана с вируса на хепатит С (48), в сравнение със случаите с билиарна цирроза (41). При пациенти с хепатит С вирусна инфекция честотата на захарния диабет достига 24% при развита цирроза, докато при болните без цирроза честотата е само 6% (49).

Гликираният хемоглобин (HbA1c) не е точен показател на гликемичния контрол при болните с чернодробна цирроза и следва да се избягва в клиничната практика (58). Изследването на фруктозамина отразява динамиката в гликемията в предшестващите 2-3 месеца и е по-точен показател от HbA1c при циротиците (70, 72, 77).

Прогностично значение на захарния диабет за преживяемостта при болните с чернодробна цирроза

Преживяемост

Захарният диабет намалява преживяемостта при пациентите с чернодробна цирроза независимо от MELD-скора (24) и изисква приоритетно отношение към тези болни, при преценка на мястото им в чакащата листа за чернодробна трансплантация (8, 71).

Хепатоцелуларен карцином

В мета-анализ от 28 проспективни проучвания при пациенти с чернодробна цирроза е установено, че наличието на предхождащ цирозата захарен диабет повишава риска за развитие на хепатоцелуларен карцином – HCC (релативен риск 1.87) и води до нарастване на смъртността от усложненията му (релативен риск 1.88) (47). Скъсеният интервал на ултразвуково проследяване от 6 на 3 месеца няма доказани ползи за ранното диагностициране на HCC (15, 34).

Асцит и бъбречна дисфункция

Захарният диабет води до специфични промени в микроциркулацията на черния дроб, наречени „чернодробна микроангио-

The discrimination between type 2 diabetes and hepatogenous diabetes is frequently not possible. Among 50 patients with hepatogenous diabetes, only 16% have family history of diabetes according to Holstein and colleagues. Only 8% have retinopathy. After a mean follow-up of 5 years, no cardiovascular deaths were reported, whereas 52% of the patients had died, mainly from complications of cirrhosis (51).

The etiology of the liver disease also appears to be an important risk factor for the development of diabetes in patients with cirrhosis. Diabetes is more frequent in patients with hepatitis C-related cirrhosis (48) or alcohol-related cirrhosis than in patients with biliary cirrhosis (41). However among patients with hepatitis C infection, diabetes is more frequently observed in patients with cirrhosis (24%) than in those without (6%) (49).

Measurement of glycated haemoglobin (HbA1c) does not accurately reflect glycaemic status in patients with cirrhosis and should be avoided in the clinical practice (58). Fructosamine level appears to be a more accurate tool than HbA1c for monitoring glycaemic control in patients with cirrhosis because it reflects the previous 2–3 months of glycaemic status (70, 72, 77).

Prognostic Impact of Diabetes in Patients With Cirrhosis

Survival

Diabetes markedly influenced the prognosis in patients with liver cirrhosis independent from the baseline MELD score (24) which indicates that those patient should be put by priority in the waiting list for liver transplant (8, 71).

Hepatocellular Carcinoma

In a meta-analysis of 28 prospective studies, pre-existing diabetes was significantly associated with an increased incidence of HCC (relative risk 1.87) and HCC-specific mortality (relative risk 1.88) (47). In patients with cirrhosis compared to patients undergoing ultrasound surveillance every 6 months, three-month ultrasonographical examination has no benefit on the early detection of HCC (15, 34).

Ascites and Renal dysfunction

The diabetes is associated with specific changes in the hepatic microcirculation called 'hepatic microangiopathy' (or diabetic hepato-

патия" (или диабетна хепатосклероза), която се характеризира с перисинусоидално отлагане на колаген (57). При пациенти с цироза и съпътстващ диабет тези увреждания имат съществено значение за развитието на асцит. Асоциираните с диабета промени в микроциркулацията на черния дроб и бъбреците вероятно провокират развитието на асцит и бъбречна дисфункция при пациентите с чернодробна цироза (9).

Чернодробна енцефалопатия

В съвременен френско проучване, обхващащо 348 болни с HCV – асоциирана чернодробна цироза, захарният диабет е свързан с по-висока честота на чернодробната енцефалопатия независимо от MELD-скора (34). Обсъждат се различни патогенетичните механизми, които могат да обяснят наличието на енцефалопатия при болните с диабет, независимо от тежестта на чернодробното увреждане. При захарен диабет е установена повишена продукция на амоняк, поради индуциране на тънкочревната глутаминаза тип К. Метформинът намалява глутаминазната активност, подобрявайки чернодробната енцефалопатия при пациентите с чернодробна цироза (3).

Прилагането на акарбоза при пациенти с цироза и захарен диабет намалява значително нивата на амоняка в кръвта и подобрява психометричните тестове при минимална чернодробна енцефалопатия (30). Системната ендотоксинемия, съпътстваща синдрома на повишена инсулинова резистентност и тип-2 на захарния диабет допринася за развитието на енцефалопатия при болните с чернодробна цироза (32). Промените в мотилитета на червата в контекста на автономната невропатия (26) при болните с диабет допринася за бактериален свръхрастеж в тънкото черво и бактериална транслокация в системната циркулация, а именно проявите на енцефалопатия (7).

Бактериални инфекции

Захарният диабет предразполага към развитие на бактериални инфекции, поради намаления Т-клетъчен имунен отговор и нарушена функция на неутрофилните гранулоцити (5, 16). Бактериалните инфекции са по-често срещани и при пациентите с чернодробна цироза, в сравнение с общата популация (5). Тези промени при циротици се свързват с функционални нарушения в работата на неутрофилите и моноцитите, както и с дефицит на C3 и C4 фракциите на комплемента (5, 67). В проучване на Diaz и сътр., 25% от 178 хоспитализирани пациенти с цироза са били със захарен диабет,

сclerosis), characterized by non-zonal perisinusoidal deposition of collagen and basement membrane (57). In patients with cirrhosis and concurrent diabetes, such lesions might participate into the formation of ascites. Diabetes-associated microcirculatory changes in the liver, and the kidneys could promote ascites and renal dysfunction (9).

Hepatic Encephalopathy

In a recent French cohort study of 348 patients with hepatitis C-related cirrhosis, diabetes was associated with the presence of hepatic encephalopathy, independent of MELD score (34). Several mechanisms by which diabetes could theoretically promote hepatic encephalopathy have been investigated. First, diabetes could increase ammonia production by enhancing small intestine glutaminase type K. Indeed, metformin which reduces glutaminase activity in vitro has been shown to decrease the incidence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis (3).

The administration of an oral antidiabetic agent, acarbose, in patients with cirrhosis and concurrent diabetes significantly reduced ammonia blood levels, and improved psychometric tests for minimal hepatic encephalopathy (30). The inflammatory state associated with insulin resistance and type 2 diabetes acts synergistically with cirrhosis and endotoxemia associated with encephalopathy (32). The intestine motility impairment defined as autonomic neuropathy (26) promotes small intestine bacterial overgrowth raising bacterial translocation, known to favour hepatic encephalopathy (7).

Bacterial Infections

Diabetes mellitus and cirrhosis are two conditions that predispose to bacterial infections due to decreased T-cell-mediated immune response and impaired neutrophil function (5, 16). Bacterial infections are also more common in patients with cirrhosis than in the general population (5). Functional alterations of monocytes and neutrophils deficiency in C3 and C4 has also been suggested as a pathological trigger for the development of infections in patients with liver cirrhosis (5, 67). In a cohort study of 178 cirrhotic hospitalized patients (25% had diabetes), the prevalence of bacterial infections was more

като честотата на бактериалните инфекции е била значително по-висока при пациентите със захарен диабет (85 с/у 48%, $p < 0.0001$) (19).

Лечение на захарния диабет при болни с цирроза

Известно е, че стойности на HbA1c $> 7\%$ при 1-ви тип захарен диабет и $> 6.5\%$ при 2-ри тип са пряко свързани с развитието на диабетна микро- и макроангиопатия. Все още обаче няма яснота какво е значението на тези показатели за клиничната практика при пациенти с цирроза (56, 69). Терапевтичните възможности за лечение на захарния диабет при пациенти с цирроза са представени на таблица 1.

frequent in diabetic patients than in non-diabetic (85 v/s 48%, $p < 0.0001$) (19).

Treatment of Diabetes in Patients with Cirrhosis

In patients with type 1 and type 2 diabetes the poor glycaemic control which is based on HbA1c level above 7% for type 1 diabetes and 6.5% for type 2 diabetes, was directly associated with the development of diabetic micro- and macro-angiopathy. Still there is no clinical evidence about the importance of the following parameters in patients with liver cirrhosis and concomitant diabetes (56, 69). The therapeutic options for diabetes, and their potential benefit in patients with cirrhosis are summarized in table 1.

Табл. 1. Терапевтични възможности за лечение на диабет при пациенти с цирроза.

Терапия	Механизъм на действие	Тип-2 захарен диабет	Цирроза и диабет	Странични ефекти и рискове
Модификация в начина на живот: <i>Намален прием на мазнини</i> <i>Физическа активност</i>	Намалява мазнините в черния дроб и мазната тъкан. Повишава инсулиновата чувствителност.	Ефективен	Възможен добър ефект	Малнутрицията е честа при пациенти с цирроза. Физическите упражнения са невъзможни при авансирала цирроза (отоци, асцит).
Metformin	Повишава инсулиновата чувствителност.	Ефективен	Ефективен	Контраиндикации при бъбречна дисфункция. Теоритичен риск от лактатна ацидоза.
Тиазолидиниони	Повишава инсулиновата чувствителност.	Могат да се използват.	Няма данни	Хепатотоксичен ефект. Няма доказани ползи при NASH.
Секретагоги <i>Сулфанилурейни Глиниди</i>	Повишават ендогенната продукция на инсулин.	Могат да се използват.	Не са показани	Противопоказани при пациенти с авансирала цирроза поради риск от хипогликемия.
Инкретини <i>GLP-1 рецепторни аналози</i> <i>DPP-4 инхибитори</i>	Повишават инсулиновата чувствителност.	Особено полезни при наднормено тегло – намаляват теглото.	Няма данни	
Алфа-глюкозидазни инхибитори	Намаляват резорбцията на карбохидрати в червата.	Полезен	Възможни ползи при HE.	Леки гастроинтестинални нарушения.
Инсулин	Заместително лечение.	Често е необходим.	Често е необходим.	Риск от хипогликемия.

DM (diabetes mellitus), NASH (non-alcoholic steatohepatitis), GLP-1 (glucagon-like peptide-1), DPP-4 (dipeptyl peptidase-4), HE (hepatic encephalopathy).

Table 1. Therapeutics options for treatment of diabetes mellitus in patients with cirrhosis.

Therapy	Mechanism of action	Useful in type 2 DM	Useful in patients with cirrhosis and DM	Side-effects / risks
Lifestyle interventions <i>Low fat diet</i> <i>Physical exercise</i>	Decrease liver and adipose fat. Increase insulin sensitivity.	Very useful	Potentially useful	Malnutrition is frequent in patients with cirrhosis. Physical exercise may not be feasible in patients with advanced cirrhosis (edema, ascites).
Metformin	Increase insulin sensitivity.	Very useful	Very useful	Contraindicated in patients with renal dysfunction. Theoretical risk of lactic acidosis.
Thiazolidinediones	Increase insulin sensitivity.	Useful	No available data	Reported hepatotoxicity. Usefulness in patients with NASH has not been demonstrated.
Secretagogues <i>Sulphonyureas</i> <i>Glinides</i>	Increase endogenous production of insulin.	Useful	Not useful	Contraindicated in patients with advanced cirrhosis because of the risk of hypoglycaemia.
Incretins <i>GLP-1 receptor analogues</i> <i>DPP-4 inhibitors</i>	Increase insulin sensitivity.	Very useful Obese patients (weight loss)	No available data	
Alpha-glucosidase inhibitors	Decrease carbohydrate absorption in the bowel.	Useful	May be useful in patients with HE.	Benign digestive side-effects.
Insulin	Substitutive treatment.	Often necessary.	Often necessary.	Risk of hypoglycaemia.

DM (diabetes mellitus), NASH (non-alcoholic steatohepatitis), GLP-1 (glucagon-like peptide-1), DPP-4 (dipeptyl peptidase-4), HE (hepatic encephalopathy).

Алгоритъм за лечение на диабета при чернодробна цирроза е представен на фиг. 2.

An algorithm for the management of diabetes in patients with cirrhosis is proposed in fig. 2.

Фиг. 2. Алгоритъм за лечение на диабет при пациенти с цирроза.

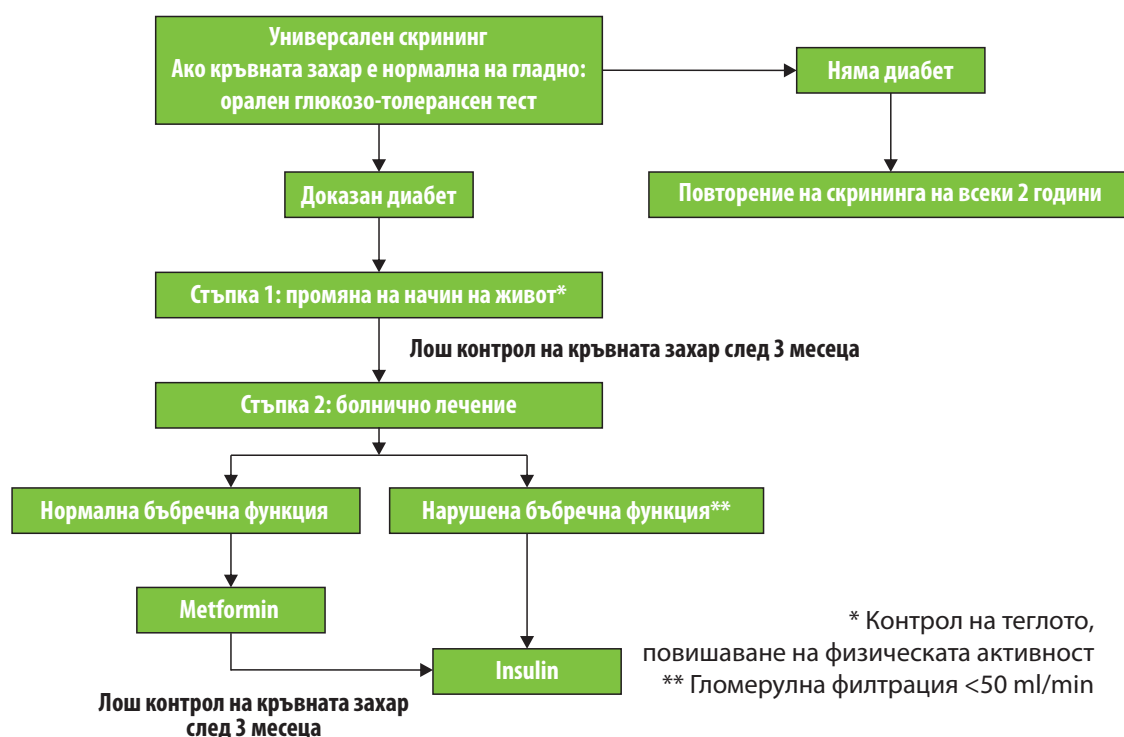
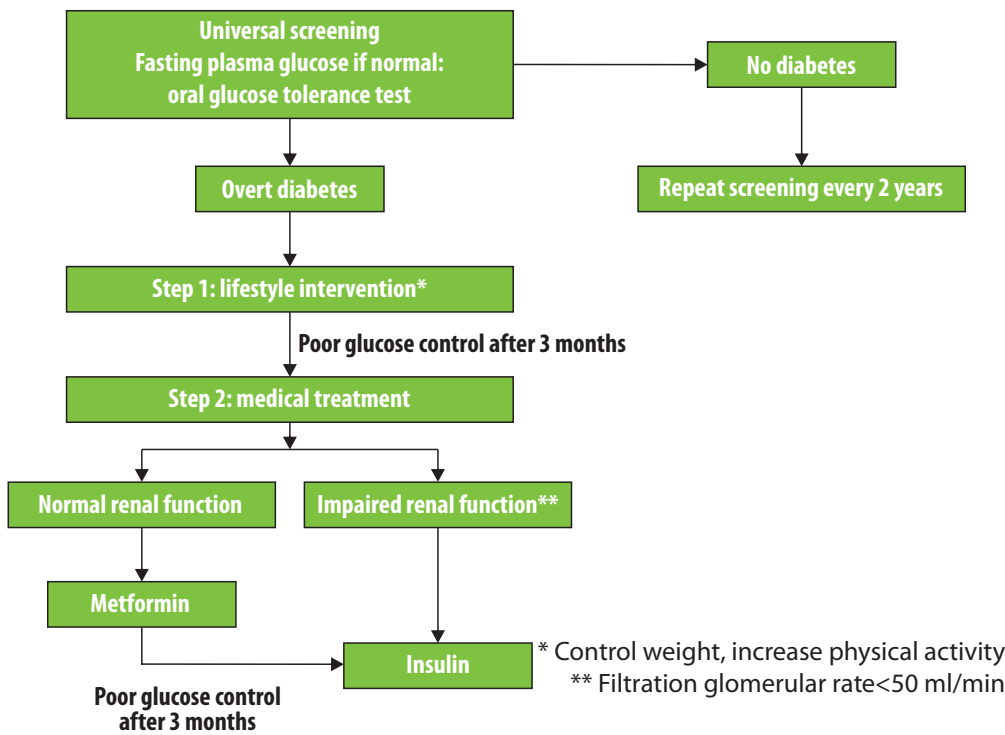


Fig. 2. Algorithm for the management of diabetes in patients with cirrhosis.



Модификация в начина на живот

Модификацията в начина на живот, включваща повишена двигателна активност и хипокалорийна диета има ключово значение за повишаване на чувствителността на инсулиновите рецептори. В над 50% от пациентите с цироза това не е приложимо, предвид на малнутрицията и оточно-асцитния синдром, които ограничават двигателната активност на циротиците (61).

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Metformin

Метформинът намалява инсулиновата резистентност и е показан като първа линия на медикаментозно лечение при пациенти със захарен диабет и цироза, при които няма риск от лактатна ацидоза и бъбречната функция не е сериозно компрометирана (23, 54, 81). Прилагането на метформин намалява риска за развитие на хепатоцелуларен рак и удължава продължителността на живота при пациенти с чернодробна цироза (12, 69).

Тиазолидиндиони

Тези медикаменти могат да бъдат използвани при пациенти с цироза и захарен диабет. Трябва да се има предвид, че troglitazone и rosiglitazone са прекратени за употреба предвид на потенциалния им хепатотоксичен ефект и риска от застойна сърдечна недостатъчност. Разрешен за употреба е pioglitazone. Мета-анализ от 4 рандомизирани проучвания показва,

Lifestyle Interventions

The first-line therapy for type 2 diabetes consists of lifestyle changes, which includes hypocaloric diet and physical exercise. The goal of physical exercise is to increase peripheral insulin sensitivity. Unfortunately up to 50 percent of cirrhotic patients have malnutrition, a contraindication to hypocaloric diet. Furthermore, ascites and edema hamper physical exercise (61).

PHARMACOLOGIC THERAPIES

Metformin

First-line therapy with metformin is theoretically appropriate in patients with cirrhosis because it decreases insulin resistance. Metformin has long been considered to be contraindicated in patients with advanced liver disease because of a theoretical increase in the risk of lactic acidosis (23, 54, 81). A growing number of observational studies suggest that metformin (relative to other glucose-lowering therapies) could be associated with a reduced risk of cancer or cancer mortality, including hepatocellular carcinoma (12, 69).

Thiazolidinediones

Thiazolidinediones may be particularly useful in patients with diabetes and chronic liver diseases. However, troglitazone and rosiglitazone have been out from the market because of their potential hepatotoxic effect and the risk of congestive heart failure respectively pioglitazone is still currently available and allowed for using. A meta-analysis of 4 randomized controlled trials

че тиазолидиндионите подобряват стеатозата и възпалението, но не и фиброзата в черния дроб (10).

Секретагоги на инсулин

Включват сулфанилурейни препарати и глиниди. Съществува риск от хипогликемия при употребата им при пациенти с чернодробна цироза. Ето защо тези медикаменти не са разрешени при пациенти с чернодробна цироза (31).

Алфа-гликозидазни инхибитори

Алфа-гликозидазните инхибитори (acarbose) могат да бъдат използвани при болни с цироза (35). Те намаляват риска от постпрандиална гликемия чрез намаляване на резорбцията на въглехидрати в тънкото черво. Пациентите с диабет и цироза обикновено имат нормални стойности на кръвната захар на гладно и висока кръвна захар след нахранване.

Инхибитори на дипептил пептидаза-4 (DDP-4) и глюкагон-подобни пептид-1 рецепторни агонисти (GLP-1)

GLP-1 е тънкочревен хормон, който стимулира секрецията на инсулин и намалява секрецията на глюкагон, подтиска стомашния мотилитет и намалява апетита. Ефектът на GLP-1 се потеснява от DDP-4 инхибиторите. Употребата на тези препарати навлезе във фармацевтичната индустрия през последните 10 години във връзка с умерения им редуциращ ефект върху телесното тегло при диабетици (22). Някои предклинични проучвания показват, че препаратите от тази група подобряват чернодробната стеатоза (20). Все още обаче няма достатъчно данни за страничните ефекти и рисковете от употребата им при пациенти с цироза.

Инсулин

Инсулинът е най-често използвания препарат за лечение на захарния диабет при пациенти с цироза. Анализът на медицинската документация при 348 болни с HCV-асоцирана чернодробна цироза показва, че 62% от диабетите са били на лечение с инсулин (24).

Лечението с инсулин трябва да се провежда внимателно при пациентите с чернодробна цироза поради повишен риск от хипогликемии. Лечението следва да бъде започнато в стационарни условия. Използването на неселективни бета-блокери при циротици с диабет провокира изявата на по-тежки и по-трудно разпознаваеми епизоди на хипогликемия, поради липса на продромални симптоми (6,

found that thiazolidinediones significantly improve steatosis and liver inflammation, but have no impact of fibrosis (10).

Insulin Secretagogues

Insulin secretagogues include sulphonylureas and glinides. There is an increased risk of hypoglycaemia that is the reason why those products are not recommended in patients with liver cirrhosis (31).

Alpha-glucosidase Inhibitors

Alpha-glucosidase inhibitors (acarbose) could be useful in patients with cirrhosis (35), since they reduce carbohydrate absorption in the bowel, which decrease the risk of postprandial hyperglycaemia. The patients with cirrhosis and diabetes frequently have normal plasma fasting glucose and abnormal oral glucose tolerance test.

Dipeptyl Peptidase-4 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists

Glucagon-like peptide-1 is a gut-derived incretin hormone that stimulates insulin and suppresses glucagon secretion, inhibits gastric emptying, and reduces appetite and food intake. The effect is enhanced by DDP-4 inhibitors. These classes of therapeutic agents for type 2 diabetes were developed in the past 10 years and have proven to be effective glucose and weight lowering agents (22). Some preclinical studies have found that incretins can improve hepatic steatosis (20). However, the safety and the usefulness of incretins in patients with cirrhosis need further investigations.

Insulin

Despite the potential interest of oral antidiabetic agents, insulin therapy is frequently prescribed in patients with cirrhosis, especially in those with advanced cirrhosis. Among 348 patients with hepatitis C-related cirrhosis, 62% were on insulin therapy (24).

Importantly, caution must be made regarding the dosage of insulin therapy due to increased risk of hypoglycemia. Therefore, hospitalization might be safe for the initiation of insulin therapy. Beta-blockers may make hypoglycaemic episodes less symptomatic, leading to more profound alteration in mental state to develop without warning symptoms (6,68).

68). Неселктивните бета-блокери, които се използват за лечение на порталната хипертония, могат да бъдат прилагани при циротици с диабет с повишено внимание.

Заключение

Клинично проявен захарен диабет се наблюдава в около 30% от пациентите с чернодробна цироза. При пациенти с чернодробна цироза се наблюдават както тип-2 на захарен диабет, така и хепатогенен диабет в резултат на компрометираната чернодробна функция. Захарният диабет влошава прогнозата на чернодробното заболяване, главно поради повишаване на риска от усложнения на цирозата. Ето защо при всички пациенти с чернодробна цироза се препоръчва въвеждане на скрининг за захарен диабет. Необходими са повече контролирани проучвания, които следва да дадат отговор на въпроса как компенсацията на захарния диабет се отразява върху развитието на усложненията на чернодробната цироза.

Conclusion

Diabetes mellitus is observed in up to 30% of patients with cirrhosis. Diabetes can be either an underlying type 2 diabetes mellitus or the consequence of alterations directly related to an impaired liver function. Diabetes mellitus is associated with a poor prognosis in patients with cirrhosis, mainly because of an increased risk of cirrhosis complications. That is the reason why screening for diabetes mellitus should be proposed to all patients with cirrhosis. Further controlled studies are needed to evaluate the effect of diabetes control on the development of complications of cirrhosis.

Книгопис:

References:

1. Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, et al. Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in type 2 diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance. *Sci Rep* 2015; 5: 10949.
2. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42: 132–8.
3. Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, et al. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS ONE* 2012; 7: e49279.
4. Arias-Loste MT, Garcíxa-Unzueta MT, Llerena S, et al. Plasma betatrophin levels in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10662–8.
5. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246.e5–56.e5.
6. Barnett AH, Leslie D, Watkins PJ. Can insulin-treated diabetics be given beta-adrenergic blocking drugs? *Br Med J* 1980; 280: 976–8.
7. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2364–70.
8. Berman K, Tandra S, Forssell K, et al. Incidence and predictors of 30-day readmission among patients hospitalized for advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 254–9.
9. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, MD)* 1994; 20: 119–25.
10. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 66–75.
11. Canbay A, Taimr P, Torok N, et al. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* 2003; 83: 655–63.
12. Chen H-P, Shieh J-J, Chang C-C, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013; 62: 606–15.
13. Cheng K, Ho K, Stokes R, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates b cell function in mouse and human islets. *J Clin Invest* 2010; 120: 2171–83.
14. Corpechot C, Barbu V, Wendum D, et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2002; 35: 1010–21.
15. Costa PZ, Soares R. Neovascularization in diabetes and its complications. Unraveling the angiogenic paradox. *Life Sci* 2013; 92: 1037–45.
16. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14: 29–34.
17. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology* 2015; 61: 1740–6.
18. Desch[^]enes M, Somberg KA. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on glycemic control in cirrhotic patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 483.
19. Diaz J, Monge E, Roman R, Ulloa V. Diabetes as a risk factor for infections in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 248.
20. Ding X, Saxena NK, Lin S, et al. Exendin-4, a glucagonlike protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2006; 43: 173–81.
21. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 98–107.
22. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagonlike peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–705.
23. Edwards CMB, Barton MA, Snook J, et al. Metformin-associated lactic acidosis in a patient with liver disease. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2003; 96: 315–6.
24. Elkrif L, Chouinard P, Bendersky N, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2014; 60: 823–31.
25. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125–72.
26. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983; 98: 378–84.
27. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2009; 50: 1072–8.
28. Fehrenbach H, Weiskirchen R, Kasper M, Gressner AM. Up-regulated expression of the receptor for advanced glycation end products in cultured rat hepatic stellate cells during transdifferentiation to myofibroblasts. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2001; 34: 943–52.
29. Fernández M, Semela D, Bruix J, et al. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604–20.
30. Gentile S, Guarino G, Romano M, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 184–91.
31. 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 Obes Metab* 2001; 3: 33–40.
32. Gustot T, Durand F, Lebre C, Vincent J-L, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2009; 50: 2022–33.
33. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518–24.
34. Harrison SA, Brunt EM, Goodman ZD, Di Bisceglie AM. Diabetic hepatosclerosis: diabetic microangiopathy of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 27–32.
35. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts E-H. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 677–81.
36. Huang Y-W, Wang T-C, Lin S-C, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients with newly diagnosed diabetes: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1695–702.
37. Huang Y-W, Yang S-S, Fu S-C, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2014; 60: 807–14.
38. Kitade M, Yoshiji H, Kojima H, et al. Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2006; 44: 983–91.
39. Kitade M, Yoshiji H, Noguchi R, et al. Crosstalk between angiogenesis, cytokeratin-18, and insulin resistance in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5193–9.
40. Kolaczynski JW, Carter R, Soprano KJ, Moscicki R, Boden G. Insulin binding and degradation by rat liver Kupffer and endothelial cells. *Metabolism* 1993; 42: 477–81.
41. Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R, et al. Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2284–6.

42. Laure Elkrif, Pierre-Emmanuel Rautou, Shiv Sarin, Dominique Valla, Valérie Paradis, Richard Moreau. Diabetes Mellitus in Patients With Cirrhosis: Clinical Implications and Management. *Liver International*. 2016;36(7):936-948.
43. Liu X, Luo F, Pan K, Wu W, Chen H. High glucose upregulates connective tissue growth factor expression in human vascular smooth muscle cells. *BMC Cell Biol* 2007; 8.
44. Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ. Hepatocyte death: a clear and present danger. *Physiol Rev* 2010; 90: 1165–94.
45. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2003; 37: 917–23.
46. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592–9.
47. Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265–6.
48. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 416–23.
49. Nath B, Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2012; 55: 622–33.
50. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 327–40.
51. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 70–5.
52. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2001; 34: 738–44.
53. Petta S, Cammà C, Marco VD, et al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1136–44.
54. Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 274–83.
55. Ratzliff V. Pharmacological agents for NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 676–85.
56. Renda F, Mura P, Finco G, et al. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(Suppl 1): 45–9.
57. Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015; 62: 437–47.
58. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2006; 43: 1303–10.
59. Schattenberg JM, Schuchmann M. Diabetes and apoptosis: liver. *Apoptosis* 2009; 14: 1459–71.
60. Sebeková K, Kupcová V, Schinzel R, Heidland A. Markedly elevated levels of plasma advanced glycation end products in patients with liver cirrhosis - amelioration by liver transplantation. *J Hepatol* 2002; 36: 66–71.
61. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2191–6.
62. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148: 399–408.
63. Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. *Hepatology* 2015; 61: 1066–79.
64. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 2): S262–8.
65. Suzuma K, Naruse K, Suzuma I, et al. Vascular endothelial growth factor induces expression of connective tissue growth factor via KDR, Flt1, and phosphatidylinositol 3-kinase-akt-dependent pathways in retinal vascular cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 40725–31.
66. Tamimi TIA-R, Elgouhari HM, Alkhoury N, et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol* 2011; 54: 1224–9.
67. Tandon P, Ney M, Irwin I, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012; 18: 1209–16.
68. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
69. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 734–43.
70. Trenti T, Cristani A, Cioni G, et al. Fructosamine and glycated hemoglobin as indices of glycemic control in patients with liver cirrhosis. *Int J Clin Lab Res* 1990; 20: 261–7.
71. Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011; 54: 1987–97.
72. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
73. Vlassara H, Uribarri J. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep* 2014; 14: 453.
74. Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 627–36.
75. WHO. Definition and diagnosis of diabetes_new.pdf [Internet]. 2006. Available at: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.
76. Yagmur E, Tacke F, Weiss C, et al. Elevation of N ϵ -(carboxymethyl) lysine-modified advanced glycation end products in chronic liver disease is an indicator of liver cirrhosis. *Clin Biochem* 2006; 39: 39–45.
77. Yang W-S, Va P, Bray F, et al. The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE* 2011; 6: e27326.
78. Yi P, Park J-S, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic b cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747–58.
79. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 647–52.
80. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with endstage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000; 32: 209–17.
81. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2014; 60: 2008–16.
82. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, et al. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1020–5.

Кореспонденция

Проф. д-р Диана В. Петрова, дмн
Катедра по пропедевтика
на вътрешните болести
Университетска болница
„Александровска“
Медицински Университет – София
ул. Свети Георги Софийски 1
София 1431

Correspondence

Prof. Diana V. Petrova, MD, PhD
Department of Propedeutic
of Internal Medicine
University Hospital
"Aleksandrovska"
Medical University
1 "St. Georgi Sofijski" Str.
Sofia, Bulgaria

e-mail:

d.petrova.stefanova@gmail.com