

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2022 · 15:42–52
<https://doi.org/10.1007/s41969-022-00158-z>
 Angenommen: 23. Februar 2022
 Online publiziert: 11. April 2022
 © Der/die Autor(en) 2022, korrigierte
 Publikation 2023



Felix Gundling^{1,2}

¹ Medizinische Klinik II: Gastroenterologie, Gastroenterologische Onkologie, Hepatologie, Diabetologie, Stoffwechsel, Infektiologie, Klinikum Bamberg, Bamberg, Deutschland

² Universitätsbibliothek, Open-Access-Publikationsfonds, Technische Universität München, München, Deutschland

Der hepatogene Diabetes – aktueller Stand der Diagnostik und Therapie

Einleitung

Die Assoziation zwischen einem Diabetes mellitus (DM) und einer Leberzirrhose (LC) wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts bei Patienten mit schwerem Alkoholismus beschrieben [1]. Zunächst wurde ein Typ-2-DM (T2DM) als Risikofaktor für die Entstehung einer chronischen Lebererkrankung identifiziert [2]. Später wurde die mögliche „diabetogene Natur“ der Zirrhose erkannt. Vido et al. prägten den Begriff des „hepatogenen Diabetes“ (HD) und grenzten diese Diabetes-Form vom Typ-2-Diabetes ab, indem sie die Störung des Glukosestoffwechsels als sekundäre Folge der Lebererkrankung beweisen konnten [3]. 1971 zeigte Werner Creutzfeldt, dass eine diabetische Stoffwechsellaage durch eine Zirrhose verursacht werden kann [4].

1994 wiesen Bianchi et al. erstmals die prognostisch negative Vorhersagekraft eines DM auf das Outcome von LC-Patienten nach (signifikanter Anstieg der Mortalität durch gehäuftes Auftreten Zirrhose-assoziiierter Komplikationen) [5].

Dieser Beitrag basiert auf: Diego García-Compeán, Emanuela Orsi, Ramesh Kumar, Felix Gundling, Tsutomu Nishida, Jesús Zacarías Villarreal-Pérez, Ángel N. Del CuetoAguilera, José A. González-González, Giuseppe Pugliese (2022) Clinical implications of diabetes in chronic liver disease: Diagnosis, outcomes and management, current and future perspectives. *World J Gastroenterol* 28;28(8):775–793. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i8.775>.

Epidemiologie

Zwischen 20 und 60 % aller Patienten mit Zirrhose weisen eine diabetische Stoffwechsellaage auf, 60–80 % eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) und nahezu 100 % eine Insulinresistenz (IR) [6–8]. Die Prävalenz einer gestörten Glukosehomöostase ist je nach Schweregrad der Zirrhose erhöht [9]. Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), Mangelernährung, Alkoholmissbrauch, Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion und primäre Hämochromatose sind mit einem besonders gesteigerten Risiko für einen HD assoziiert [10, 11]. Die National Health and Nutrition Examination Survey (N-HANES III) zeigte eine dreifach erhöhte Prävalenz eines Diabetes mellitus bei Hepatitis-C-Virus-Trägern im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung [12]. Darüber hinaus korrelierte das Ausmaß der Fibrose bei Patienten mit Hepatitis B und C mit einer erhöhten Diabetesprävalenz [13]. Patienten, bei denen eine Lebertransplantation aufgrund einer chronischen Hepatitis C durchgeführt wurde, haben ein höheres Diabetes-Risiko als Patienten ohne HCV-Infektion [14, 15]. Die Diabetesprävalenz ist bei Hämochromatose sogar noch höher (50–85 %) [16].

Die meisten klinischen Studien haben gezeigt, dass ein Diabetes mellitus die Wahrscheinlichkeit sowie den Schweregrad eines akut-auf-chronischen Leberversagens erhöhen und dessen Fortschreiten beschleunigen kann, was in ei-

ner signifikant gesteigerten Mortalität resultiert [6, 17, 18].

Ein HD ist nicht durch eindeutig definierte klinische und pathophysiologische Merkmale zu diagnostizieren, die eine dezidierte Unterscheidung von einem T2DM zulassen [19–21]. Der Begriff „hepatogener Diabetes“ ist daher nicht in den derzeit gültigen nationalen und internationalen Klassifikationssystemen enthalten [22], noch wird diese Komplikation der Zirrhose von der American Diabetes Association (ADA) und der Weltgesundheitsorganisation als spezifische Diabetesentität akzeptiert. Außerdem wird eine diabetische Stoffwechsellaage bei Leberzirrhosepatienten in der ärztlichen Wahrnehmung oft übersehen, wie eine Befragung von 576 Gastroenterologen in Deutschland zeigte. So unterschätzten 90 % bzw. 40 % der befragten Ärzte die Prävalenz von IGT und DM bei zirrhotischen Patienten [23]. In einer anderen Studie wurde festgestellt, dass die Häufigkeit eines HD im Gegensatz zu anderen mit der Zirrhose assoziierten Komplikationen selbst von medizinischem Personal aus hochspezialisierten Krankenhausabteilungen unterschätzt wurde [24].

Pathophysiologie des HD

Die Pathophysiologie des HD ist komplex (■ **Abb. 1**). Auf der einen Seite kann ein Typ-2-Diabetes über die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung eine chronische Lebererkrankung induzie-

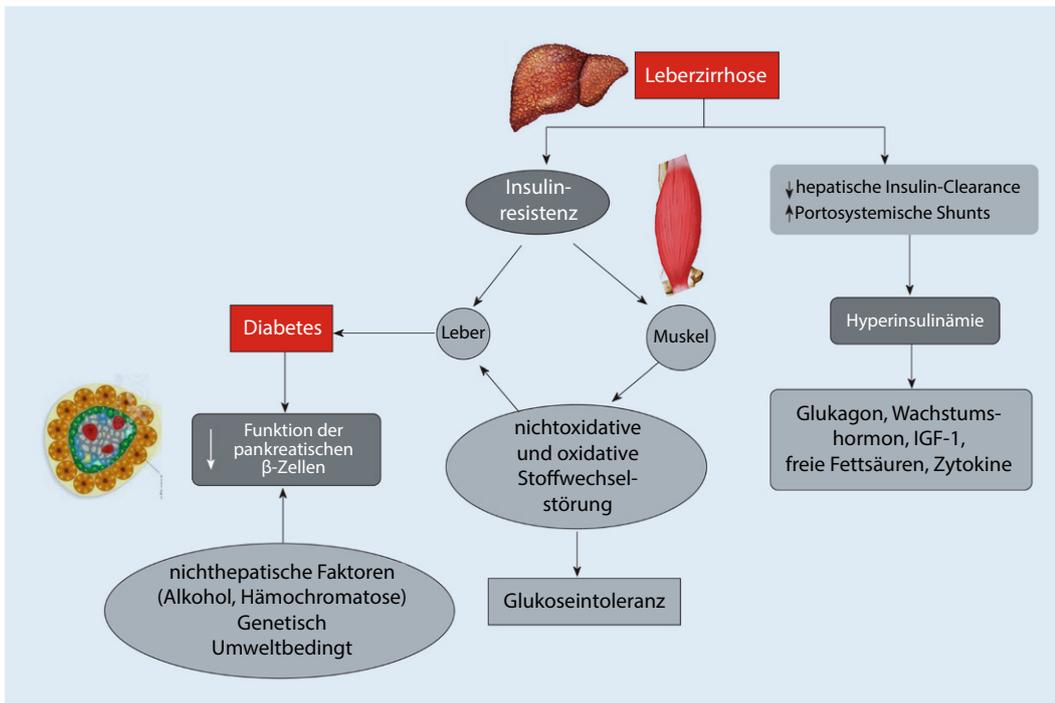


Abb. 1 ▲ Pathophysiologie des hepatogenen Diabetes bei zirrhotischer Leber. Der hepatogene Diabetes entwickelt sich direkt aus einer hepatischen Insulinresistenz und indirekt aus einem gestörten Glukosestoffwechsel aufgrund einer Insulinresistenz im Muskel. Eine Hyperinsulinämie kann aus einer verminderten Insulinausscheidung durch die geschädigte Leber und aus dem Vorhandensein portosystemischer Shunts resultieren. Mit fortschreitendem Diabetes nimmt die Empfindlichkeit der β-Zellen der Bauchspeicheldrüse aufgrund von Glukotoxizität ab, und die Insulinproduktion sinkt. IGF Insulinähnlicher Wachstumsfaktor. (Aus [28], Open access Publikation unter Creative Commons CC BY-NC Lizenz (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), © The Author(s) 2022)

ren. Auf der anderen Seite geht die Zirrhose mit diabetogenen Effekten einher [25, 26]. Leberversagen, portosystemische Shunts, Hyperinsulinämie, erhöhtes Glukagon, Wachstumshormon, insulinähnlicher Wachstumsfaktor, freie Fettsäuren und Zytokine, die eine periphere IR und β-Zell-Dysfunktion auslösen, spielen eine relevante pathogene Rolle bei der Pathophysiologie des HD ([27]; **Abb. 1**).

IR und Hyperinsulinämie

Die Leber spielt eine Schlüsselrolle im Glukosestoffwechsel als Hauptort der Glykogensynthese und Glukoneogenese. Eine hepatozelluläre Funktionsstörung führt zu einer abnormalen Glykogensynthese und einer verminderten hepatischen Kapazität für Glykogeneinlagerungen [21]. IR in peripheren Geweben (Fett- und Muskelgewebe) und die Leberdysfunktion spielen eine zentrale Rolle [29–32]. Die verminderte Insulin-Clearance durch die chronisch geschä-

digte Leber und portosystemische Shunts führen zu einer Hyperinsulinämie, die durch erhöhte Spiegel von Insulin-antagonistischen Hormonen (Glukagon, Wachstumshormon, insulinähnlicher Wachstumsfaktor) und freien Fettsäuren und Zytokinen potenziert wird [30, 33]. Eine Hyperinsulinämie kann bereits in frühen Stadien der Zirrhose sowohl im Nüchternzustand als auch postprandial nachgewiesen werden. Ein wesentlicher auslösender Faktor der Hyperinsulinämie ist außerdem die reaktive Insulinhypersekretion durch das Pankreas, um die periphere IR im Muskelgewebe und die gestörte hepatische Glukoseverwertung zu kompensieren [34].

Sekretionsstörung der pankreatischen Betazellen

Ein inadäquater früher Anstieg der Insulinsekretion und eine verminderte hepatische Glukoseverwertung werden bei Zirrhose häufig beobachtet, auch wenn

keine diabetische Stoffwechsellage vorliegt. Der progrediente Verlust der Insulinsekretion mündet letztlich in einer diabetischen Stoffwechsellage [35]. Der Auslöser scheint die Glukosetoxizität durch die chronische Hyperglykämie zu sein, die möglicherweise eine Sekretionsstörung der pankreatischen β-Zellen verursacht [36, 37].

Assoziation von Diabetes und chronischen Lebererkrankungen

NAFLD und DM-Assoziation

Die NAFLD stellt die häufigste chronische Lebererkrankung weltweit dar. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 17 und 46% [38]. Die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) ist eine Manifestation der NAFLD, da über eine Gewebeentzündung, Ballonierung und Fibrose die Ausbildung einer Zirrhose und das Fortschreiten eines hepatozellulären Karzi-

noms (HCC) drohen. Die Prävalenz der NASH wird auf 2–3 % geschätzt [38].

Die pathophysiologische Beziehung zwischen einem Diabetes und der NAFLD ist multifaktoriell und unvollständig verstanden. Einerseits stellt ein Typ-2-Diabetes einen starken Risikofaktor für NAFLD, LC und HCC dar [39]. Andererseits ist NAFLD bei Fehlen von Stoffwechselstörungen ein Risikofaktor für inzidentellen DM und metabolisches Syndrom (MS), wie bei schlanken Probanden mit NAFLD gezeigt wurde [40, 41].

HCV und DM-Assoziation

Zahlreiche prospektive Studien haben eine höhere Diabetesprävalenz bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion im Vergleich zu solchen mit Hepatitis-B-Virus-Leberinfektion oder Probanden ohne Lebererkrankung gezeigt [12, 42, 43]. Eine Metaanalyse von 32 Studien ergab, dass eine diabetische Stoffwechsellaage unabhängig vom Vorhandensein einer Fibrose oder Zirrhose gehäuft mit einer HCV-Infektion assoziiert war, wobei die Diabetesprävalenz bei zirrhotischen Patienten höher war [32, 44, 45].

Eine HCV übt durch mehrere Mechanismen diabetogene Eigenschaften aus: (1) Autoimmunphänomene führen durch massive Stimulation des Immunsystems mit unspezifischer Aktivierung von potenziell selbstreaktiven Lymphozyten zur Induktion einer Immunkaskade, die bei anfälligen Personen in einer Dysfunktion der Inselzellen resultieren kann [46]. (2) direkte Zytotoxizität an Insel- β -Zellen, begleitet von einer verminderten Glukose-stimulierten Insulinfreisetzung [46]. (3) Blockierung von Insulinrezeptoren auf zellulärer Ebene über eine Hochregulation der Expression von Suppressor of Cytokine Signaling 3, was den proteasomalen Abbau der Insulinrezeptorsubstrate 1 und 2 (die zentrale Moleküle der Insulin-Signalkaskade sind) induziert und die Glukoneogenese erhöht [47].

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ein Diabetes negative Auswirkungen für den Verlauf einer HCV-Infektion mit oder ohne Zirrhose mit sich bringt [48,

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2022 · 15:42–52 <https://doi.org/10.1007/s41969-022-00158-z>
© Der/die Autor(en) 2022

F. Gundling

Der hepatogene Diabetes – aktueller Stand der Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Hintergrund. Patienten mit Leberzirrhose entwickeln häufig Störungen des Glukosemetabolismus wie Glukoseintoleranz oder einen hepatogenen Diabetes, welche neben der hepatozellulären Funktionseinschränkung durch die ausgeprägte Insulinresistenz als Folge der chronischen Lebererkrankung verursacht sind.

Diskussion. Empfehlungen mit Leitliniencharakter zur Diagnostik und Therapie des hepatogenen Diabetes fehlen bislang. Im Hinblick auf basistherapeutische Maßnahmen sollte eine ausreichende Deckung des Energie- und Proteinstoffwechsels gewährleistet sein, da ein Großteil der Zirrhosepatienten mangelernährt ist. Bei der medikamentösen Behandlung des hepatogenen Diabetes muss auf die erhöhte Hypoglykämiegefährdung geachtet werden. Aufgrund der Nebenwirkungen sind Biguanide sowie PPAR-gamma-Liganden bei Leberzirrhose

kontraindiziert. Geeignete orale Antidiabetika sind insbesondere Sulfonylharnstoffanaloga und kurz wirksame Sulfonylharnstoffe. Wenn eine suffiziente Diabeteseinstellung mit oralen Antidiabetika nicht gelingt, sollte eine prandiale Insulintherapie mit Insulinen von kurzer Wirkdauer oder kurz wirksamen Insulinanaloga eingesetzt werden.

Schlussfolgerung. Die Optimierung einer diabetischen Stoffwechsellaage hat neben der Vermeidung typischer diabetischer Spätkomplikationen eine wichtige Bedeutung für die Vermeidung und Reduzierung von Zirrhose-assoziierten Komplikationen wie z. B. gastrointestinalen Blutungsereignissen, hepatischer Enzephalopathie oder dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms.

Schlüsselwörter

Diabetes mellitus · Hepatogener Diabetes · Leberzirrhose · Komplikationen

Hepatogenic diabetes—current status of diagnostics and treatment

Abstract

Background. Patients with liver cirrhosis frequently develop disturbances of glucose metabolism, such as glucose intolerance or hepatogenic diabetes, which are caused by the hepatocellular functional loss and insulin resistance due to chronic liver disease.

Discussion. There are currently no recommendations comparable to guidelines on the diagnosis of and therapy for hepatogenic diabetes. Regarding basic treatment, a sufficient daily energy and protein supply should be guaranteed since the majority of patients with liver cirrhosis are malnourished. The risk of hypoglycemia must be considered carefully under pharmacological treatment of hepatogenic diabetes. Biguanide and PPAR gamma agonists are contraindicated due to side effects in liver cirrhosis. Suitable

oral antidiabetics are glinides and short-acting sulfonylureas. If a sufficient diabetes adjustment does not succeed by oral antidiabetics a prandial insulin therapy using short-acting insulins or rapid-acting insulin analogues should be applied.

Conclusion. Optimisation of diabetic metabolic conditions is not only important to avoid typical diabetic late complications but also cirrhosis-associated complications, such as gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy or the occurrence of hepatocellular carcinoma.

Keywords

Diabetes mellitus · Hepatogenous diabetes · Liver cirrhosis · Complications

49]. Unabhängig von Body-Mass-Index (BMI) und Alter kann ein Diabetes die Progression in Richtung Zirrhose und HCC-Entwicklung beschleunigen [50]. Bei diabetischen Patienten mit kompensierter Leberzirrhose besteht zudem ein erhöhtes Risiko für eine Dekompensati-

on und eine signifikante Erhöhung der Mortalität [18, 51, 52]. Die Kombination von Diabetes und Zirrhose stellt einen starken Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC auch nach Eliminierung der HCV-Infektion durch eine antivirale Behandlung dar.

Mit der kürzlichen Einführung von direkt wirkenden antiviralen (DAA) Medikamenten für die Behandlung der HCV- Leberinfektion liegt die Eradikationsrate bei nahezu 100 %, unabhängig vom viralen Genotyp und dem Vorhandensein einer Zirrhose. In mehreren Studien hatte die Eliminierung des Virus einen kurz- und mittelfristig positiven Effekt auf die diabetische Stoffwechsellaage. Die Patienten zeigten verbesserte Blutzucker- und Insulinwerte, Insulinsensitivität, gemessen durch HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance), und HbA1c. Diese Veränderungen waren unabhängig von BMI, Alter und Fibrosegrad [53–55]. In einer neueren Studie mit 893 Patienten mit chronischer Lebererkrankung (davon 15,7 % mit Zirrhose) konnte 44,5 Monate nach der Eradikation des Virus eine anhaltende Normalisierung der Glukosestoffwechselfparameter nachgewiesen werden [56], allerdings war die Mortalität und Entwicklung eines HCC bei zirrhotischen Patienten höher.

Klinische Manifestationen eines Diabetes mellitus bei Zirrhose

Die Diagnose eines Diabetes kann schwierig sein, da klinische Manifestationen in den frühen Stadien der Lebererkrankung oft nicht vorhanden sind. Nüchternblutglukose und HbA1c als etablierte diagnostische Marker können normal sein. Insulinresistenz kann ein frühes Zeichen sein [57]. Bei den meisten Patienten ist ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) für die Diagnose erforderlich. Mit dem Fortschreiten der Leberdekompensation manifestiert sich häufig die diabetische Stoffwechsellaage. Die praktische Unterscheidung zwischen einem hepatogenen Diabetes und einem Typ-2-Diabetes kann schwierig sein [9]. Wichtig ist der Zeitpunkt des Auftretens: In der Regel geht beim Typ-2-Diabetiker die diabetische Stoffwechsellaage dem Auftreten der Lebererkrankung voraus, während der hepatogene Diabetes bei bereits vorhandener Zirrhose diagnostiziert wird. Außerdem sind eine positive Familienanamnese für einen Diabetes und vaskuläre Komplikationen seltener, während Zirrhose-assoziierte Komplikationen häufiger sind [6, 58,

59]. Darüber hinaus ist ein hepatogener Diabetes mit einem höheren Risiko für hypoglykämische Episoden unter antidiabetischer pharmakologischer Behandlung verbunden, da die hepatische Glukoseproduktion nicht gesteigert werden kann [30]. Schließlich kann eine orthotope Lebertransplantation (oLT) zu einer Remission der diabetischen Stoffwechsellaage führen, was deren Ursprung in einer Leberfunktionsstörung bestätigt [60].

Diagnostik

Nüchternblutglukose und HbA1c-Werte sind bei Patienten mit hepatogenem Diabetes häufig normal [61]. Daher erfordert die Diagnose dieser Erkrankung häufig einen oGTT [6, 7, 9, 59]. Derzeit laufen Studien zur Identifizierung genetischer und biochemischer Marker, die eine genauere Unterscheidung zwischen den beiden Arten von DM ermöglichen sollen [62, 63].

Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

1997 senkte die ADA den Cut-off-Wert des Nüchternblutglukose von 140 mg/dl auf 126 mg/dl für die Diagnose eines Diabetes, da dies einem 2-h-Wert von 200 mg/dl im oGTT entsprach [64]. Patienten mit Zirrhose und hepatogenem Diabetes haben sowohl niedrigere Nüchternblutglukosewerte als auch im oGTT häufig niedrigere Ergebnisse, sodass die Verwendung niedrigerer Cut-off-Werte zur Diagnosestellung in Betracht gezogen werden sollte [65].

HbA1c

HbA1c-Werte >6,5 % werden ebenfalls zur Diagnose eines Diabetes verwendet [66]. Patienten mit Zirrhose und Diabetes mellitus weisen teilweise normwertige HbA1c-Werte auf [67]. Die schlechtere diagnostische Aussagekraft des HbA1c bei Zirrhose ist auf die lineare Beziehung zwischen HbA1c und dem Erythrozytenumsatz zurückzuführen [68], der bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose infolge von gastrointestinalen Blutungen im Zusammenhang mit por-

taler Hypertension und Koagulopathie, Hämolyse durch Splenomegalie und beeinträchtigter Erythropoese aufgrund von Knochenmarksuppression gesteigert sein kann [69]. Die HbA1c-Werte können auch durch Bluttransfusionen beeinflusst werden, die bei Patienten mit Zirrhose häufig verordnet werden [70, 71].

Diabetes und Zirrhose: Auswirkungen auf Gesamtverlauf und Prognose

Hepatische Enzephalopathie (HE)

Mehrere Studien zeigten eine erhöhte Inzidenz sowie einen höheren Schweregrad einer HE bei Patienten mit Zirrhose und Diabetes, unabhängig vom Child-Score [72, 73]. Dies deutet darauf hin, dass eine diabetische Stoffwechsellaage unabhängig vom Schweregrad der Lebererkrankung ein zusätzliches Risiko für eine HE darstellt [74]. In einer aktuellen Studie wurde festgestellt, dass das Risiko für die klinische Erstmanifestation einer HE bei Vorliegen eines Diabetes um bis zu 76 % erhöht ist. Dies war außerdem abhängig von der Güte der Stoffwechseleinstellung: Das Risiko für eine HE war bei Patienten mit schlechter glykämischer Kontrolle (definiert durch einen HbA1c-Wert >6,5 %) stärker ausgeprägt [75]. Interessanterweise war bei Diabetes das Risiko für eine HE nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPSS) signifikant gesteigert [76].

Portale Hypertension

Eine Hyperglykämie kann zu einer Hyperämie im Splanchnicusgebiet und einem erhöhten Portaldruck führen, was das Risiko von Ösophagusvarizenblutungen steigern kann [72, 77]. In einer prospektiven Studie zeigte sich eine Assoziation eines erhöhten hepatisch-venösen Druckgradienten (HVPG) und portalvenösen Blutungsereignissen mit einer diabetischen Stoffwechsellaage und postprandialer Hyperglykämie [78]. Außerdem stellt ein Diabetes einen Risikofaktor für eine erneute Blutung nach endoskopischer Varizenligatur von Ösophagusvari-

zen dar [79]. In einer anderen Studie hatten Patienten mit Zirrhose und Diabetes eine höhere Inzidenz von Nachblutungen und erneuten Krankenhausaufenthalten sowie eine höhere Sterblichkeitsrate [80].

Infektiöse Komplikationen

Eine diabetische Stoffwechsellage beeinträchtigt bei Patienten mit Zirrhose die immunologische Kompetenz [81, 82] und stellt einen unabhängigen Prädiktor für bakterielle Infektionen dar [51, 83]. Bei hospitalisierten Zirrhosepatienten war die Prävalenz bakterieller Infektionen signifikant höher, wenn gleichzeitig ein Diabetes mellitus vorlag [82]. In einer prospektiven Studie hydropisch dekompensierten Patienten mit Aszites waren die Inzidenz und das Risiko, eine spontane bakterielle Peritonitis (SBP) zu entwickeln, signifikant höher, wenn HbA1c-Werte $\geq 6,4\%$ vorlagen [84].

Hepatozelluläres Karzinom

In zwei großen Meta-Analysen konnten für diabetische Zirrhosepatienten ein erhöhtes Risiko für ein HCC sowie eine gesteigerte Mortalität belegt werden [85, 86]. In einer großen Fallkontrollstudie wurde festgestellt, dass DM unabhängig von der Prävalenz der Zirrhose mit einem erhöhten HCC-Risiko assoziiert war [87].

Mortalität

Bislang haben mehrere Studien darauf hingewiesen, dass bei DM die Überlebensrate von Patienten mit Zirrhose signifikant reduziert ist [5, 6, 51, 59, 80, 88–90]. Allerdings waren nur wenige dieser Studien prospektiv angelegt. Bianchi et al. berichteten über den ungünstigen Einfluss eines DM auf das kumulierte 5-Jahres-Überleben [5]. In einer Studie mit Patienten mit refraktärem Aszites waren DM, höheres Alter und HCC, aber nicht der Child-Pugh-Score, unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes Überleben [90]. Auch subklinische Auffälligkeiten der Glukosehomöostase haben einen Einfluss auf die Prognose. In einer Studie mit 100 kompensierten Patienten mit normwertigem Nüchternblut-

zucker hatten diejenigen mit abnormalem oGTT ein niedrigeres kumuliertes 5-Jahres-Überleben als diejenigen mit einem normalen Test. Die Todesursachen waren meist Komplikationen der chronischen Lebererkrankung [89]. In einer ähnlichen prospektiven Studie betrug die kumulativen 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit normaler Glukosetoleranz, IGT und DM jeweils 94,7%, 68,8% und 56,6% [59]. In einer aktuellen Studie hatte ein DM nur bei Patienten mit einem MELD-Score < 10 einen Einfluss auf das Überleben [51, 91]. Diese Studien legen nahe, dass ein DM einen Prädiktor für Morbidität und Mortalität auch bereits in den frühen Stadien der LC darstellt.

Orthotope Lebertransplantation (oLT)

Das Vorliegen eines DM vor Transplantation ist gleichzeitig der Hauptrisikofaktor für das Auftreten eines DM nach oLT (7–45%) [92–94]. Erhöhte Nüchternblutzuckerwerte waren auch ein Risikofaktor für neu auftretenden DM nach oLT [95]. Die präoperative β -Zell-Funktion, bestimmt durch einen oGTT, kann ein nützliches Vorhersageinstrument für das Auftreten von DM nach oLT darstellen [96]. Post-LT-DM ist mit einem erhöhten Risiko für Transplantatabstoßung, Komplikationen und Mortalität verbunden [92, 97–100]. Eine Studie an erwachsenen LT-Empfängern zeigte, dass die Post-LT-DM-Inzidenz 34,7%, 46,9% bzw. 56,2% nach 1, 3 und 5 Jahren betrug, mit Gesamtüberlebensraten von 90%, 80,9% bzw. 71,7%, wobei 75% der Fälle innerhalb eines Jahres auftraten. Die Post-LT-DM-Gruppe hatte mehr Abstoßungsepisoden und schlechtere 5-Jahres-Überlebensraten [98]. Ein persistierender oder neu aufgetretener DM nach oLT ist auch mit kardiovaskulären Erkrankungen, Nierenfunktionsstörungen, Infektionen und Transplantatabstoßung assoziiert [92, 99, 100]. Bei Patienten mit HCV-bedingter LC ist ein vorbestehender oder neu auftretender DM mit einem erhöhten Risiko eines HCV-Rezidivs und einer hepatischen Fibrose nach LT assoziiert [100, 101].

Einige Studien haben eine Verbesserung der Glukosehomöostase nach LT gezeigt [60, 94].

Management des Diabetes bei Leberzirrhose

Die Behandlung eines DM bei Patienten mit LC (DM Typ 2 oder HD) basiert prinzipiell auf den allgemeinen Prinzipien des Diabetesmanagements gemäß aktuellen Leitlinien [102].

Lebensstil

Ernährung und körperliche Aktivität sind Eckpfeiler des Managements bei DM Typ 2. Einerseits steigt die Prävalenz von Adipositas unter den Patienten mit NAFLD und Zirrhose [103]. Andererseits ist Mangelernährung ein überaus häufiges Merkmal bei Patienten mit insbesondere äthyltoxischer Zirrhose (20–50%), meist bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung [104]. Sowohl Adipositas als auch Mangelernährung können mit Sarkopenie assoziiert sein, die durch den Verlust von Muskelmasse gekennzeichnet ist und einen Hauptrisikofaktor für Gebrechlichkeit darstellt [105–107].

Diät

Bei der Frage nach Gewichtsreduktion bei scheinbar übergewichtigen Patienten muss beachtet werden, dass die korrekte Beurteilung des Ernährungsstatus bei Zirrhosepatienten häufig irreführend sein kann. Hauptsächliche Gründe sind die Tendenz zur Wasserretention sowie die häufig eingeschränkte hepatische Proteinsynthese bei Leberzirrhose, sodass im Falle einer hydropischen Dekompensation ein normwertiges oder sogar deutlich erhöhtes Körpergewicht („Pseudoadipositas“) vorgetäuscht werden kann, obwohl tatsächlich eine Erniedrigung der Körperzellmasse (z.B. reduzierte Muskelmasse, Verlust des subkutanen Fettgewebes) bei vermehrter Extrazellulärmasse (z.B. Unterschenkelödeme oder Aszites) vorliegt [103, 104]. Körpergewicht und BMI sind daher beim Leberzirrhotiker zur Beurteilung des Ernährungszustands nicht absolut

verlässlich [108]. Das grundsätzliche Hauptproblem des Patienten mit einem hepatogenen Diabetes mellitus stellt demnach nicht die Überernährung dar, sondern die Mangelernährung, d. h., der erforderliche individuelle Bedarf an Energie und Nährstoffen wird längerfristig unterschritten. Malnutritive Zustände sind bereits oft in frühen Stadien einer Leberzirrhose nachweisbar, insbesondere bei Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung [103, 104].

Ogleich für die Behandlung des hepatogenen Diabetes mellitus keine evidenzbasierten Ernährungsempfehlungen vorliegen, haben ernährungsmedizinische Gesichtspunkte einen wichtigen basistherapeutischen Stellenwert. Diese unterscheiden sich teilweise von den Empfehlungen zur diabetesgerechten Ernährung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) (u. a. ballaststoffreiche Kost, ggf. Reduktionskost, Limitierung der Fettzufuhr zur langfristigen Gewichtsreduktion) und sollen im Folgenden kurz erörtert werden. Die Basis und Voraussetzung jeder ernährungsmedizinischen Beratung sollten die absolute Alkoholkarenz und eine gute Compliance des Patienten darstellen. Primäres Ziel der Ernährung von Patienten mit Leberzirrhose muss eine quantitativ ausreichende Nährstoffzufuhr sein. Während der tägliche Energiebedarf bei stabilen Patienten ohne chronische Lebererkrankung mit 25–30 kcal/kg KG und Tag angegeben wird, ist die empfohlene tägliche Gesamtkalorienzufuhr bei Zirrhosepatienten aufgrund des häufig vorhandenen Hypermetabolismus höher und sollte ca. 35–40 kcal/kg KG und Tag (147–168 kJ/kg KG und Tag) betragen. Selbstverständlich muss die tägliche Gesamtkalorienzufuhr auch auf die individuelle körperliche Aktivität abgestimmt werden. Eine niedrige Kohlenhydratzufuhr verstärkt eventuell die häufig katabole Stoffwechselsituation des Leberzirrhosikers, weil in diesem Fall Proteine als Energieträger zur Deckung des Betriebstoffwechsels herangezogen werden müssen. Gemäß den Empfehlungen der DDG für den Typ-2-Diabetes sollte daher bei der Ernährung von Patienten mit Leberzirrhose und diabetischer Stoffwechsellaage kei-

ne Kohlenhydratrestriktion erfolgen, sondern ggf. eine medikamentöse anti-diabetische Therapie eingeleitet werden. Für kohlenhydratarme Diäten konnte außerdem eine Verschlechterung der Insulinsensitivität wie auch der Insulinsekretion nachgewiesen werden. Die Konsumierung komplex aufgebauter Kohlenhydrate gegenüber niedermolekularen Kohlenhydraten ist sinnvoll. Eine Umsetzung auf 5–6 kleinere und über den Tag verteilte Mahlzeiten einer laktovegetabilen Ernährung auf Basis der leichten Vollkost ist günstig. Außerdem konnte für kohlenhydratreiche Spätmahlzeiten („late evening snack“) bei Patienten mit Leberzirrhose ein positiver Effekt im Hinblick auf den Energiehaushalt sowie eine bereits bestehende Glukoseintoleranz gezeigt werden. Die Spätmahlzeit ist für Leberzirrhosiker besonders wichtig, da aufgrund der eingeschränkten Glukoneogenese sowie der oft reduzierten Glykogenspeicher nächtliche Hypoglykämien drohen.

Weiterhin sollte eine Ernährung mit mindestens normalem, wenn nicht gar leicht erhöhtem Eiweißgehalt gewährleistet sein. Zur konstanten Erhaltung der Körperzellmasse darf eine Eiweißzufuhr von 0,8 g/kg KG und Tag nicht unterschritten werden (funktionelles Eiweißminimum). Von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGE) sowie der European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) wird daher eine Eiweißzufuhr von 1,2–1,5 g Protein/kg KG und Tag empfohlen. Liegt bereits eine ausgeprägte Proteinmalnutrition vor, muss die Eiweißzufuhr ggf. auf 1,5 g/kg KG und Tag gesteigert werden, um eine anabole Stoffwechselsituation zu erzielen. Eine Proteinrestriktion sollte nur bei Vorliegen einer therapierefraktären chronischen hepatischen Enzephalopathie (HE) oder kurzfristig in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium III–IV nach West-Haven-Kriterien) verordnet werden. Pflanzliche Eiweiße (Hülsenfrüchte, Kartoffeln) sollten bei Zirrhosepatienten aufgrund ihres erhöhten Anteils an verzweigtkettigen Aminosäuren (VKAS) sowie des höheren Ballaststoffgehalts (Modifizierung der Darmflora; Erhöhung der gastrointestinalen Motilität) gegenüber

tierischem Protein bevorzugt werden. Allerdings wird eine rein pflanzliche Diät von vielen Patienten oft als voluminös und unangenehm empfunden und ist daher mit Compliance-Problemen behaftet. Problemfälle sind Leberzirrhosiker, bei denen eine beginnende Mikroalbuminurie oder eine bereits manifeste diabetische Nephropathie diagnostiziert wird. In solchen Fällen sollte eine Reduktion der Proteinaufnahme empfohlen werden.

Abschließend sei noch einmal betont, dass es eine einzelne „pauschale“ Ernährungsempfehlung, welche gleichermaßen für alle Zirrhosepatienten verbindlich gilt, nicht gibt. Wichtig ist daher bei jeder Ernährungsberatung eine individuelle Abstimmung auf die im Vordergrund stehenden Komplikationen (z. B. Aszites, HE, diabetische Stoffwechsellaage) und die Prognose der Erkrankung. Jeder Patient mit Leberzirrhose, insbesondere bei zusätzlicher Glukoseintoleranz, sollte deshalb in Bezug auf eine potenziell vorliegende Mangelernährung sowie auf mögliche prädisponierende Faktoren (Alkoholkrankheit? Cholestase? Steroideinnahme?) untersucht und ggf. einem ernährungsmedizinisch geschulten Arzt- oder Diätassistentenpersonal vorgestellt werden.

Körperliche Aktivität

Durch körperliche oder sportliche Aktivität ist eine Steigerung der Insulinempfindlichkeit und eine Gegensteuerung der Insulinresistenz möglich. Analog zu den Präventionsstrategien der DDG sollte daher bei Vorliegen eines hepatogenen Diabetes auf regelmäßige körperliche Bewegung von wenigstens 30 min/Tag an mindestens fünf Tagen pro Woche geachtet werden [109, 110]. Die verstärkte Immobilität vieler Zirrhosepatienten, beispielsweise im Rahmen einer hydroptischen Dekompensation, einer HE oder bei allgemeiner Adynamie, begünstigt jedoch häufig die Entwicklung einer Muskelhypotrophie oder einer Knochendichteminderung [111]. Je nach Dauer und Schweregrad der Leberzirrhose ist eine ausreichende körperliche Aktivität unter Umständen daher nicht gewährleistet.

Pharmakologische Therapie

Eindeutige Empfehlungen für eine spezielle medikamentöse Behandlung des hepato-genen Diabetes mellitus, vergleichbar z. B. mit dem Stufenplan der DDG, fehlen. Außerdem liegen nur wenige prospektive Studien mit kleiner Fallzahl speziell zur pharmakologischen Therapie des hepato-genen Diabetes vor. Die Wahl der Substanzgruppe wird daher in der Praxis im Wesentlichen von der Nebenwirkungsrate bestimmt, und weniger im Hinblick auf einen günstigen Effekt auf mikro- oder makrovaskuläre Endpunkte ausgewählt.

Orale Antidiabetika

Sekretagoga wie Sulfonylharnstoffe und Glinide werden extensiv von der Leber in einer Cytochrom-P450-abhängigen Weise metabolisiert und können daher bei Zirrhose akkumulieren [112]. Dies ist mit einem gesteigerten Risiko für Hypoglykämie-Episoden verbunden. Besonders gilt dies für Glibenclamid [28]. Daher wird empfohlen, diese Wirkstoffe bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberinsuffizienz zu vermeiden.

Insulin-Sensitizer wie Metformin werden nicht über die Leber verstoffwechselt [112]. Als besonders gefürchtete Komplikation bei Zirrhose gilt die Laktatazidose. Diese Komplikation wurde jedoch nur in Einzelfällen berichtet, insbesondere bei gleichzeitigem Alkoholkonsum und bei Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium. Die dauerhafte Einnahme von Metformin wurde mit einem reduzierten Risiko für HCC, leberbezogenen Komplikationen und einer Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit Zirrhose in Verbindung gebracht. Es ist wahrscheinlich, dass die glykämische Kontrolle einen Beitrag zur reduzierten Morbidität und Mortalität geleistet hat. Andere Insulin-Sensitizer wie z. B. Thiazolidindione werden vollständig von der Leber in einer Cytochrom-P450-abhängigen Weise metabolisiert, sodass sie bei Patienten mit Leberinsuffizienz akkumulieren [112]. Daher ist ihr Einsatz auf Patienten mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh-Klasse A) beschränkt.

Alle Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) werden von der Leber verstoffwechselt. Trotzdem ist ihr Einsatz bei Patienten mit kompensierter LC (Child-Pugh A oder B) ohne Dosisanpassung erlaubt, außer bei Vildagliptin [112]. Eine Dosisreduktion ist jedoch bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ erforderlich, außer bei Linagliptin, das nicht über die Niere ausgeschieden wird.

Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptor-Agonisten werden nicht über die Leber metabolisiert, sodass keine Dosisanpassung erforderlich ist [112]. Da pharmakokinetische Informationen bei Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium nur für Liraglutid, Dulaglutid und Semaglutid vorliegen, ist die Anwendung dieser Substanzklasse bei Patienten mit Child-Pugh-A- oder -B-Zirrhose erlaubt, während die Anwendung von Exenatid und Lixisenatid auf Patienten der Child-Pugh-A beschränkt werden sollte [112]. Der Einsatz von Exenatid und Lixisenatid sollte auch vermieden werden, wenn die eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ist, da diese Wirkstoffe renal metabolisiert werden.

Inhibitoren des Natrium-Glukose-Co-Transporters 2 (SGLT2) werden alle in der Leber metabolisiert. Pharmakokinetische Studien haben eine signifikante Akkumulation nur bei schwerer Leberinsuffizienz gezeigt. Daher ist der Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bei Child-Pugh-A und B ohne Dosisanpassung möglich [112]. Die diuretischen Eigenschaften dieser Wirkstoffe könnten nützlich sein, um die Wirkung der Therapie mit Schleifendiuretika und Mineralokortikoidrezeptor-Agonisten zu potenzieren.

Insulin

Da Humaninsulin in der Leber metabolisiert wird, kann es notwendig sein, die Dosierung zu reduzieren. Der Einsatz von Insulin (bevorzugt Insulinanaloga) ist in allen Stadien der Zirrhose möglich. Der Insulinbedarf kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose hoch sein, während er bei dekompenzierten Patienten niedrig sein kann. Daher sollte die Insulinbehandlung unter genau-

er Überwachung begonnen werden, um Hypoglykämien zu vermeiden. Das Insulinregime kann nur aus Basalinsulin oder einer Kombination aus Basal- und prandialem Insulin (Basal-plus oder Basal-Bolus) bestehen. Bei Patienten, die sich durch eine vorherrschende postprandiale Hyperglykämie auszeichnen, kann nur prandiales Insulin indiziert sein [112].

Angesichts des problematischen Sicherheitsprofils der meisten oralen Antidiabetika (insbesondere Glinide, Sulfonylharnstoffe [SH]) bei Patienten mit Leberzirrhose sollte der Einsatz vor allem kurz wirksamer Insuline (prandiale Insulintherapie) frühzeitig erwogen werden. Bei vorwiegend postprandial erhöhten Blutzuckerwerten sollte eine gut steuerbare prandiale Insulintherapie erwogen werden. Eine prandiale Insulintherapie mit Insulinen von kurzer Wirkdauer (z. B. „Humaninsuline“ bzw. „Normalinsuline“) oder kurz wirksamen Insulinanaloga (z. B. Lispro, Aspart, Glulisin) zu den Mahlzeiten muss gegenüber Präparaten mit verzögertem Wirkeintritt bevorzugt werden, da die Halbwertszeit von Insulin bei Leberzirrhose verlängert ist und Hypoglykämien aufgrund der chronischen Lebererkrankung nur insuffizient kompensiert werden können. Außerdem weisen Patienten mit einem hepato-genen Diabetes häufig vor allem postprandiale Blutzuckerspitzen und weniger hohe Nüchtern-glukosewerte auf, sodass diese Therapieform, verglichen mit der konventionellen Insulintherapie (CT) mit Mischinsulinen zu festen Zeitpunkten, wesentlich besser geeignet ist.

Im Vergleich zu den bisherigen konventionellen Normalinsulinen haben kurz wirksame Insulinanaloga (z. B. Insulin lispro, Insulin aspartat, Insulin glusilin) ein günstigeres Wirkprofil, da der Spritz-Ess-Abstand entfällt und das unmittelbar vor oder gar während dem Essen zu spritzende Insulinanalogon in der Regel zu signifikant besseren postprandialen Blutzuckerwerten, einer damit besseren Stoffwechselkontrolle und einer mehr flexiblen und sicheren Therapie führt. Ein weiterer Vorteil bei kurz wirksamen Insulinanaloga ist die deutlich seltenere Rate von postprandialen, d. h. zwischen den Mahlzeiten

auftretenden Hypoglykämien gegenüber der Therapie mit Normalinsulinen. Dies ist insbesondere bei Hypoglykämiegefährdeten Patienten mit hepatogenem Diabetes wichtig. Für die Therapie mit lang wirksamen Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) konnte ebenfalls eine signifikant niedrigere Rate von Hypoglykämien, insbesondere nächtlichen Unterzuckerungen, gegenüber herkömmlichen NPH-Insulinen nachgewiesen werden.

Behandlung von DM nach Transplantation

Eine komplette Heilung eines hepatogenen Diabetes wurde nach Lebertransplantation beschrieben. In 30% persistiert die diabetische Stoffwechsellage. Außerdem wurden auch Fälle eines De-novo-Diabetes nach Lebertransplantation beobachtet, z. B. auf Grund der immunsuppressiven Behandlung, viraler Infektionen und spender- und verfahrensbedingter Faktoren [112]. Intraoperativ und unmittelbar nach Transplantation werden häufig schwere Hyperglykämien beobachtet, welche oft vorübergehend und reversibel auftreten [97, 112]. Hier gilt die intravenöse oder subkutane intensivierete Insulintherapie nach validierten Algorithmen als Standard. Mit der Reduktion der Steroiddosis nimmt der Insulinbedarf rasch ab und die Insulinbehandlung kann in vielen Fällen beendet werden [112].

Spezifische Leitlinien für die Behandlung der Post-LT-DM wurden 2014 publiziert [94]. Die Therapie richtet sich nach den allgemeinen Standards der Diabetestherapie, unter spezieller Berücksichtigung der Nierenfunktion, die sich z. B. in Folge einer Therapie mit Calcineurininhibitoren verschlechtern kann.

Schlussfolgerungen und Perspektiven

Prädiabetes und Diabetes stellen bei Zirrhose extrem häufige Komorbiditäten dar, welche angesichts der wachsenden Prävalenz von Adipositas und nichtalkoholischer Fettlebererkrankung noch zunehmen werden. Eine Zirrhose stellt durch die chronische Parenchymschädigung und den damit verbundenen

Funktionsverlust eine diabetogene Kon-dition dar. Diabetes mellitus Typ 2 sowie hepatogener Diabetes triggern außerdem die weitere Dekompensation der Zirrhose sowie die Zunahme von assoziierten Komplikationen und sind daher signifikant mit einer gesteigerten Mortalität verbunden. Bezüglich der pathophysiologischen Mechanismen gibt es eine Reihe wichtiger Unterschiede zwischen Typ-2-Diabetes und hepatogenem Diabetes. Anhand einiger klinischer sowie biochemischer Merkmale ist eine Unterscheidung zwischen den beiden Typen möglich. Bislang ist der klinisch-praktische Nutzen der taxonomischen Trennung der beiden Diabetes-Typen nicht klar belegt. Verglichen mit den „klassischen“ Komplikationen einer Zirrhose wie z. B. der Ösophagusvarizenblutung oder der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wird dem hepatogenen Diabetes in der Praxis oft nur eine zweitrangige Bedeutung beigemessen und die hohe Prävalenz von Störungen des Glukosestoffwechsels bei Patienten mit Leberzirrhose deutlich unterschätzt. Dies spiegelt sich auch im Fehlen von spezifischen evidenzbasierten Behandlungsleitlinien wider. Es besteht ein klarer Handlungsauftrag an die beteiligten Fachgesellschaften, diese häufige und unterschätzte Komplikation bei Zirrhose in den klassischen „Kanon“ der Zirrhose-Komplikationen aufzunehmen.

Korrespondenzadresse

Professor Dr. med. Felix Gundling
Medizinische Klinik II: Gastroenterologie,
Gastroenterologische Onkologie, Hepatologie,
Diabetologie, Stoffwechsel, Infektiologie,
Klinikum Bamberg
Burger Str. 80, 96049 Bamberg, Deutschland
felix.gundling@sozialstiftung-bamberg.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Gundling gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufge-

föhrten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

Verwendete Literatur

- Conn HO, Schreiber W, Elkington SG, Johnson TR (1969) Cirrhosis and diabetes. I. Increased incidence of diabetes in patients with Laennec's cirrhosis. *Am J Dig Dis* 14:837–852. <https://doi.org/10.1007/BF02233205>
- Vido I, Valovicová E, Belajová E (1969) Hepatogenic diabetes. *Munch Med Wochenschr* 111:1898–1902
- Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E (1994) Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 20:119–125. <https://doi.org/10.1002/hep.1840200119>
- Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts EH (2002) Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 17:677–681. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02755.x>
- Wlazlo N, Beijers HJ, Schoon EJ, Sauerwein HP, Stehouwer CD, Bravenboer B (2010) High prevalence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabet Med* 27:1308–1311. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03093.x>
- García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Lavallo-González FJ, Reyes-Cabello E, González-González JA, Muñoz-Espinosa LE, Vázquez-Eli-zondo G, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ (2012) The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis. A prospective study. *Ann Hepatol* 11:240–248. [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)31030-0](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31030-0)
- Nath P, Anand AC (2021) Hepatogenous diabetes: a primer. *J Clin Exp Hepatol* 11:603–615. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.04.012>
- Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL (2000) Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 133:592–599. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00009>

9. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Savvas S, Sevastianos V, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK (2006) Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with the extent of liver fibrosis. *J Viral Hepat* 13:303–310. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2005.00677.x>
10. Li X, Jiao Y, Xing Y, Gao P (2019) Diabetes mellitus and risk of hepatic fibrosis/cirrhosis. *Biomed Res Int* 2019:5308308. <https://doi.org/10.1155/2019/5308308>
11. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A, Socias-Lopez M, Diago M, Adams LA, Romero-Gomez M (2016) Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Dig Liver Dis* 48:283–290. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.12.002>
12. Gundling F, Schumm-Draeger PM, Schepp W (2009) Hepatogenous diabetes—diagnostics and treatment. *Z Gastroenterol* 47:436–445. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109200>
13. Vasepalli P, Noor MT, Thakur BS (2021) Hepatogenous diabetes—a report from central India. *J Clin Exp Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.08.018>
14. Forouhi NG, Wareham NJ (2014) Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)* 42:698–702. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.09.007>
15. Gundling F, Schepp W, Schumm-Draeger PM (2012) Hepatogenous diabetes in cirrhosis: academic sport or a neglected disease? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 120:469–471. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1311641>
16. Gundling F, Schmidt T, Schepp W (2011) Common complications of cirrhosis: do we follow too often the ‚Casablanca strategy‘? *Liver Int* 31:1598–1600. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02565.x>
17. Kumar R (2018) Hepatogenous diabetes: an underestimated problem of liver cirrhosis. *Indian J Endocrinol Metab* 22:552–559. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_79_18
18. Petrides AS (1999) Hepatogenic diabetes: pathophysiology, therapeutic options and prognosis. *Z Gastroenterol* 1:15–21
19. García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ (2016) Current concepts in diabetes mellitus and chronic liver disease: clinical outcomes, hepatitis C virus association, and therapy. *Dig Dis Sci* 61:371–380. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3907-2>
20. García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H (2009) Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. *Ann Hepatol* 8:13–20
21. Greco AV, Mingrone G, Mari A, Capristo E, Manco M, Gasbarrini G (2002) Mechanisms of hyperinsulinaemia in child's disease grade B liver cirrhosis investigated in free living conditions. *Gut* 51:870–875. <https://doi.org/10.1136/gut.51.6.870>
22. Siegel EG, Jakobs R, Riemann JF (2001) Pancreatic insufficiency-induced and hepatogenic diabetes. Special aspects in pathophysiology and treatment. *Internist (Berl)* 42(1):S8–19. <https://doi.org/10.1007/s001080170002>
23. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME, Zimbalatti D, Boselli ML, Gatti S, Donato MF, Resi V, D'Ambrosio R, Aghemo A, Pugliese G, Bonadonna RC, Orsi E (2015) Contribution of β -cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: role of severity of liver disease. *J Hepatol* 63:1484–1490. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.011>
24. Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, Brindisi MC, Nguyen A, Mouillot T, Duveillard L, Denimal D, Loffroy R, Vergès B, Hillon P, Petit JM (2018) European association for the study of the liver (EASL), European association for the study of diabetes (EASD) and European association for the study of obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with type 2 diabetes. *Diabet Med* 35:368–375. <https://doi.org/10.1111/dme.13565>
25. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel (2020) MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 158:1999–2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
26. Albhaisi S, Chowdhury A, Sanyal AJ (2019) Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep* 1:329–341. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.002>
27. Lomonaco R, Godínez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, Portillo Romero J, Schmidt S, Chang KL, Samraj G, Malaty J, Huber K, Bedossa P, Kalavalapalli S, Marte J, Barb D, Poulton D, Fanous N, Cusi K (2021) Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care* 44:399–406. <https://doi.org/10.2337/dc20-1997>
28. García-Compeán D, Orsi E, Kumar R, Gundling F, Nishida T, Villarreal-Pérez JZ, Cueto-Aguilera ÁND, González-González JA, Pugliese G (2022) Clinical implications of diabetes in chronic liver disease: diagnosis, outcomes and management, current and future perspectives. *World J Gastroenterol*. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i8.775>
29. Wei L, Cheng X, Luo Y, Yang R, Lei Z, Jiang H, Chen L (2021) Lean non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes in a euglycaemic population undergoing health check-ups: a cohort study. *Diabetes Metab* 47:101200. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.08.008>
30. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G (2021) Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* 70:962–969. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322572>
31. Zou B, Yeo YH, Nguyen VH, Cheung R, Ingelsson E, Nguyen MH (2020) Prevalence, characteristics and mortality outcomes of obese, nonobese and lean NAFLD in the United States, 1999–2016. *J Intern Med* 288:139–151. <https://doi.org/10.1111/joim.13069>
32. Zou ZY, Wong VW, Fan JG (2020) Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese populations: meta-analytic assessment of its prevalence, genetic, metabolic, and histological profiles. *Dig Dis* 21:372–384. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12871>
33. Hong YS, Chang Y, Ryu S, Cainzos-Achirica M, Kwon MJ, Zhang Y, Choi Y, Ahn J, Rampal S, Zhao D, Pastor-Barrisio R, Lazo M, Shin H, Cho J, Guallar E (2017) Hepatitis B and C virus infection and diabetes mellitus: a cohort study. *Sci Rep* 7:4606. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04206-6>
34. Fabiani S, Fallahi P, Ferrarini SM, Miccoli M, Antonelli A (2018) Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Endocr Metab Disord* 19:405–420. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9440-1>
35. Arai M, Murase K, Kusakabe A, Yoshioka K, Fukuzawa Y, Ishikawa T, Tagaya T, Yamanouchi K, Ichimiya H, Sameshima Y, Yakumu S (2003) Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 38:355–360. <https://doi.org/10.1007/s005350300063>
36. Parvaiz F, Manzoor S, Tariq H, Javed F, Fatima K, Qadri I (2011) Hepatitis C virus infection: molecular pathways to insulin resistance. *Virology* 438:474. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-474>
37. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Sebastiani M, Nesti C, Barani L, Barale R, Ferrannini E (2004) Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. *Rheumatology (Oxford)* 43:238–240. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh011>
38. Bose SK, Ray R (2014) Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *WJD* 5:52–58. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v5.i1.52>
39. Kralj D, Virović Jukić L, Stojasavljević S, Duvnjak M, Smolić M, Čurčić IB (2016) Hepatitis C virus, insulin resistance, and steatosis. *J Clin Transl Hepatol* 4:66–75. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00051>
40. Patel S, Jinjvadia R, Patel R, Liangpunsakul S (2016) Insulin resistance is associated with significant liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 50:80–84. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000400>
41. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, Kutala B, Francoz C, Boyer N, Moreau R, Durand F, Marcellin P, Rautou PE, Valla D (2014) Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 60:823–831. <https://doi.org/10.1002/hep.27228>
42. Gilad A, Chouinard ZP, Hsieh A, Thomas DD, Zahorian T, Nunes DP (2019) Sustained improvement in type 2 diabetes mellitus is common after treatment of hepatitis C virus with direct-acting antiviral therapy. *J Clin Gastroenterol* 53:616–620. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001168>
43. Carnovale C, Pozzi M, Dassano A, D'Addio F, Gentili M, Magni C, Clementi E, Radice S, Fiorina P (2019) The impact of a successful treatment of hepatitis C virus on glyco-metabolic control in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 56:341–354. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1257-1>
44. Vanni E, Bugianesi E, Saracco G (2016) Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: myth or reality? *Dig Liver Dis* 48:105–111. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.10.016>
45. Taguchi K, Yamanaka-Okumura H, Mizuno A, Nakamura T, Shimada M, Doi T, Takeda E (2014) Insulin resistance as early sign of hepatic dysfunction in liver cirrhosis. *J Med Invest* 61:180–189. <https://doi.org/10.2152/jmi.61.180>
46. García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ (2016) Hepatogenous diabetes: is it a neglected condition in chronic liver disease? *World J Gastroenterol* 22:2869–2874. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i10.2869>
47. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, Suzuki M, Kanda T, Kawano S, Hiramatsu N, Hayashi N, Hori M (2006) Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis.

- Am J Gastroenterol 101:70–75. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00307.x>
48. Kim MG, Choi WC (2006) Differential diagnosis of diabetes mellitus caused by liver cirrhosis and other type 2 diabetes mellitus. *Korean J Hepatol* 12:524–529
 49. Zhang L, Shi YL, Hong WX, Jia WD, Li LH (2006) Diagnostic value of serum islet autoantibody in hepatogenic diabetes mellitus. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 26:1034–1036
 50. American Diabetes Association (2021) 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 44:S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
 51. Nishida T (2017) Diagnosis and clinical implications of diabetes in liver cirrhosis: a focus on the oral glucose tolerance test. *J Endocr Soc* 1:886–896. <https://doi.org/10.1210/je.2017-00183>
 52. Schnell O, Crocker JB, Weng J (2017) Impact of HbA1c testing at point of care on diabetes management. *J Diabetes Sci Technol* 11:611–617. <https://doi.org/10.1177/1932296816678263>
 53. Nadelson J, Satapathy SK, Nair S (2016) Glycated hemoglobin levels in patients with decompensated cirrhosis. *Int J Endocrinol* 2016:8390210. <https://doi.org/10.1155/2016/8390210>
 54. Sehrawat T, Jindal A, Kohli P, Thour A, Kaur J, Sachdev A, Gupta Y (2018) Utility and limitations of glycated hemoglobin (HbA1c) in patients with liver cirrhosis as compared with oral glucose tolerance test for diagnosis of diabetes. *Diabetes Ther* 9:243–251. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0362-4>
 55. Honda F, Hiramatsu A, Hyogo H, Aikata H, Daijo K, Teraoka Y, Inagaki Y, Morio K, Kobayashi T, Nakahara T, Nagaoki Y, Kawakami Y, Yoneda M, Tsuge M, Yamamura M, Kawakami Y, Ochi H, Chayama K (2018) Evaluation of glycemic variability in chronic liver disease patients with type 2 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring. *PLoS One* 13:e195028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195028>
 56. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E (2006) Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 101:1490–1496. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00649.x>
 57. Jepsen P, Watson H, Andersen PK, Vilstrup H (2015) Diabetes as a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhosis patients. *J Hepatol* 63:1133–1138. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.007>
 58. Labenz C, Nagel M, Kremer WM, Hilscher M, Schilling CA, Toenges G, Kuchen R, Schattenberg JM, Galle PR, Wörms MA (2020) Association between diabetes mellitus and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 52:527–536. <https://doi.org/10.1111/apt.15915>
 59. Yin X, Zhang F, Xiao J, Wang Y, He Q, Zhu H, Leng X, Zou X, Zhang M, Zhuge Y (2019) Diabetes mellitus increases the risk of hepatic encephalopathy after a transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 31:1264–1269. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001452>
 60. Yang CH, Chiu YC, Chen CH, Tsai MC, Chuah SK, Lee CH, Hu TH, Hung CH (2014) Diabetes mellitus is associated with gastroesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *Kaohsiung J Med Sci* 30:515–520. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2014.06.002>
 61. Jeon HK, Kim MY, Baik SK, Park HJ, Choi H, Park SY, Kim BR, Hong JH, Jo KW, Shin SY, Kim JM, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Kim YJ, Cha SH, Kim DJ, Suk KT, Cheon GJ, Kim YD, Choi DH, Lee SJ (2013) Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 58:3335–3341. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2802-y>
 62. Wang X, Mei X, Kong D (2020) Effects of diabetes on the rebleeding rate following endoscopic treatment in patients with liver cirrhosis. *Exp Ther Med* 20:1299–1306. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8876>
 63. Qi X, Peng Y, Li H, Dai J, Guo X (2015) Diabetes is associated with an increased risk of in-hospital mortality in liver cirrhosis with acute upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 27:476–477. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000324>
 64. Khafaga S, Khalil K, Mohamed A, Mahmoud S, Mohammad M (2015) Acute variceal bleeding in patients with liver cirrhosis with and without diabetes. *Liver Res Open J*. <https://doi.org/10.17140/LROJ-1-103>
 65. Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Curvers J, Schoon EJ, Friederich P, Twisk JW, Bravenboer B, Stehouwer CD (2013) Diabetes mellitus at the time of diagnosis of cirrhosis is associated with higher incidence of spontaneous bacterial peritonitis, but not with increased mortality. *Clin Sci (Lond)* 125:341–348. <https://doi.org/10.1042/CS20120596>
 66. Tergast TL, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, Maasoumy B (2018) Association between type 2 diabetes mellitus, HbA1c and the risk for spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis and ascites. *Clin Transl Gastroenterol* 9:189. <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0053-0>
 67. Rosenblatt R, Atteberry P, Tafesh Z, Ravikumar A, Crawford CV, Lucero C, Jesudian AB, Brown RS Jr, Kumar S, Fortune BE (2021) Uncontrolled diabetes mellitus increases risk of infection in patients with advanced cirrhosis. *Dig Liver Dis* 53:445–451. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.022>
 68. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F (2006) The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:369–380. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.007>
 69. Yang WS, Va P, Bray F, Gao S, Gao J, Li HL, Xiang YB (2011) The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 6:e27326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027326>
 70. Yang JD, Mohamed HA, Cvinar JL, Gores GJ, Roberts LR, Kim WR (2016) Diabetes mellitus heightens the risk of hepatocellular carcinoma except in patients with hepatitis C cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 111:1573–1580. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.330>
 71. Li Q, Li WW, Yang X, Fan WB, Yu JH, Xie SS, Liu L, Ma LX, Chen SJ, Kato N (2012) Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. *Int J Cancer* 131:1197–1202. <https://doi.org/10.1002/ijc.27337>
 72. Zheng Z, Zhang C, Yan J, Ruan Y, Zhao X, San X, Mao Y, Sun Q, Zhang K, Fan Z (2013) Diabetes mellitus is associated with hepatocellular carcinoma: a retrospective case-control study in hepatitis endemic area. *PLoS One* 8:e84776. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084776>
 73. Karagozian R, Baker E, Houranieh A, Leavitt D, Baffy G (2013) Risk profile of hepatocellular carcinoma reveals dichotomy among US veterans. *J Gastrointest Cancer* 44:318–324. <https://doi.org/10.1007/s12029-013-9499-1>
 74. Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, Kawaguchi Y, Kuwashiro T, Oeda S, Isoda H, Oza N, Iwane S, Izumi K, Anzai K, Ozaki I, Fujimoto K (2011) Post-challenge hyperglycemia is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 46:790–798. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0381-2>
 75. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Lavallo-González FJ, González-González JA, Muñoz-Espinosa LE, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ (2014) Subclinical abnormal glucose tolerance is a predictor of death in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 20:7011–7018. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.7011>
 76. Moreau R, Delègue P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebre C, Valla DC (2004) Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 24:457–464. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2004.0991.x>
 77. Quintana JO, García-Compeán D, González JA, Pérez JZ, González FJ, Espinosa LE, Hernández PL, Cabello ER, Villarreal ER, Rendón RF, Garza HM (2011) The impact of diabetes mellitus in mortality of patients with compensated liver cirrhosis—a prospective study. *Ann Hepatol* 10:56–62. [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)31588-1](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31588-1)
 78. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, Bahr MJ, Pirlich M, Burchert W, Müller MJ, Manns MP, Böker KH (2004) Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl* 10:1030–1040. <https://doi.org/10.1002/Lt.20147>
 79. Hoehn RS, Singhal A, Wima K, Sutton JM, Paterno F, Steve Woodle E, Hohmann S, Abbott DE, Shah SA (2015) Effect of pretransplant diabetes on short-term outcomes after liver transplantation: a national cohort study. *Liver Int* 35:1902–1909. <https://doi.org/10.1111/liv.12770>
 80. Li DW, Lu TF, Hua XW, Dai HJ, Cui XL, Zhang JJ, Xia Q (2015) Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 21:6329–6340. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6329>
 81. Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K (2016) β -cell function prior to liver transplantation contributes to post-operative diabetes. *Biomed Rep* 5:749–757. <https://doi.org/10.3892/br.2016.788>
 82. Lieber SR, Lee RA, Jiang Y, Reuter C, Watkins R, Szempruch K, Gerber DA, Desai CS, DeCherney GS, Barritt AS 4th (2019) The impact of post-transplant diabetes mellitus on liver transplant outcomes. *Clin Transplant* 33:e13554. <https://doi.org/10.1111/ctr.13554>
 83. Morbitzer KA, Taber DJ, Pilch NA, Meadows HB, Fleming JN, Bratton CF, McGillicuddy JW, Baliga PK, Chavin KD (2014) The impact of diabetes mellitus and glycemic control on clinical outcomes following liver transplant for hepatitis C. *Clin Transplant* 28:862–868. <https://doi.org/10.1111/ctr.12391>
 84. Lv C, Zhang Y, Chen X, Huang X, Xue M, Sun Q, Wang T, Liang J, He S, Gao J, Zhou J, Yu M, Fan J, Gao X (2015) New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes* 7:881–890. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12275>
 85. Alvarez-Sotomayor D, Satorres C, Rodríguez-Medina B, Herrero I, de la Mata M, Serrano T,

- Rodríguez-Perálvarez M, D'Avola D, Lorente S, Rubin A, Berenguer M (2016) Controlling diabetes after liver transplantation: room for improvement. *Transplantation* 100:e66–e73. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001399>
86. Reuben A (2001) Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transpl* 7:S13–S21. <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.29167>
87. European Association for the Study of the Liver (2019) European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 70:172–193. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>
88. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Scherthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohnhey S, Säemann MD (2014) Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 14:1992–2000. <https://doi.org/10.1111/ajt.12850>
89. Gautier JF, Mauvais-Jarvis F (2001) Physical exercise and insulin sensitivity. *Diabetes Metab* 27:255–260
90. Aamann L, Dam G, Rinnov AR, Vilstrup H, Gluud LL (2018) Physical exercise for people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD12678. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012678.pub2>
91. Boursier J, Anty R, Carrette C, Cariou B, Castera L, Caussy C, Fontaine H, Garioud A, Gourdy P, Guerci B, Guillaume M, Michot N, Minello A, Ouizeman DJ, Serfaty L, Bonnet F, Vergès B, Petit JM (2021) Management of diabetes mellitus in patients with cirrhosis: an overview and joint statement. *Diabetes Metab* 47:101272. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101272>
92. Kihara Y, Ogami Y, Tabaru A, Unoki H, Otsuki M (1997) Safe and effective treatment of diabetes mellitus associated with chronic liver diseases with an alpha-glucosidase inhibitor, acarbose. *J Gastroenterol* 32:777–782. <https://doi.org/10.1007/BF02936954>
93. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, Magliano PL, Gravina AG, Torella R (2005) A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:184–191. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00667-6](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00667-6)
94. Grancini V, Resi V, Palmieri E, Pugliese G, Orsi E (2019) Management of diabetes mellitus in patients undergoing liver transplantation. *Pharmacol Res* 141:556–573. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.042>
95. Harrower AD (2000) Comparative tolerability of sulphonylureas in diabetes mellitus. *Drug Saf* 22:313–320. <https://doi.org/10.2165/00002018-200022040-00004>
96. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA (2016) Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 65:20–29. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014>
97. Vilár-Gomez E, Vuppalachari R, Desai AP, Gawrieh S, Ghabil M, Saxena R, Cummings OW, Chalasani N (2019) Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 50:317–328. <https://doi.org/10.1111/apt.15331>
98. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I, Ganne-Carrie N, Grando-Lemaire V, Vicaut E, Trinchet JC, Beaugrand M (2011) Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2601–2608. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2415>
99. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M (2015) Systematic review: preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol* 7:1652–1659. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i12.1652>
100. DePeralta DK, Wei L, Ghoshal S, Schmidt B, Lauwers GY, Lanuti M, Chung RT, Tanabe KK, Fuchs BC (2016) Metformin prevents hepatocellular carcinoma development by suppressing hepatic progenitor cell activation in a rat model of cirrhosis. *Cancer* 122:1216–1227. <https://doi.org/10.1002/cncr.29912>
101. Loke YK, Singh S, Furberg CD (2009) Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Cmaj* 180:32–39. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080486>
102. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, Gesualdo L, De Nicola L, Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology (2019) Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian diabetes society and the Italian society of nephrology on “the natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 29:1127–1150. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.07.017>
103. Yen FS, Wei JC, Yip HT, Hwu CM, Hou MC, Hsu CC (2021) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors may accelerate cirrhosis decompensation in patients with diabetes and liver cirrhosis: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Hepatol Int* 15:179–190. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10122-1>
104. Simon TG, Patorno E, Schneeweiss S (2021) Glucose-like peptide-1 receptor agonists and hepatic decompensation events in patients with cirrhosis and diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.07.010>
105. Macha S, Rose P, Mattheus M, Cinca R, Pinnetti S, Broedl UC, Woerle HJ (2014) Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes Metab* 16:118–123. <https://doi.org/10.1111/dom.12183>
106. Saffo S, Taddei T (2018) SGLT2 inhibitors and cirrhosis: a unique perspective on the comanagement of diabetes mellitus and ascites. *Clin Liver Dis* 11:141–144. <https://doi.org/10.1002/cld.714>
107. Khan R, Foster GR, Chowdhury TA (2012) Managing diabetes in patients with chronic liver disease. *Postgrad Med* 124:130–137. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.07.2574>
108. Home PD (2012) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 14:780–788. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x>
109. Yen FS, Lai JN, Wei JC, Chiu LT, Hsu CC, Hou MC, Hwu CM (2021) Is insulin the preferred treatment in persons with type 2 diabetes and liver cirrhosis? *BMC Gastroenterol* 21:263. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01773-x>
110. Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Huang JJ, Levitsky J (2010) Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection. *Transplantation* 89:222–226. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c3c2ff>
111. Oliveira CP, Stefano JT, Alvares-da-Silva MR (2013) Cardiovascular risk, atherosclerosis and metabolic syndrome after liver transplantation: a mini review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 7:361–364. <https://doi.org/10.1586/egh.13.19>
112. Malvezzi P, Rostaing L (2015) The safety of calcineurin inhibitors for kidney-transplant patients. *Expert Opin Drug Saf* 14:1531–1546. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1083974>

Weiterführende Literatur

113. Bhattacharjee D, Vracar S, Round RA, Nightingale PG, Williams JA, Gkoutos GV, Stratton IM, Parker R, Luzio SD, Webber J, Manley SE, Roberts GA, Ghosh S (2019) Utility of HbA_{1c} assessment in people with diabetes awaiting liver transplantation. *Diabet Med* 36:1444–1452. <https://doi.org/10.1111/dme.13870>
114. Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, Sata M (2011) Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology* 54:1063–1070. <https://doi.org/10.1002/hep.24412>
115. Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, Morris E, Henry JA, Noreik M, Jebb SA, Aveyard P (2019) Association of weight loss interventions with changes in biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 179:1262–1271. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2248>
116. Saeed MJ, Olsen MA, Powderly WG, Presti RM (2017) Diabetes mellitus is associated with higher risk of developing decompensated cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *J Clin Gastroenterol* 51:70–76. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000566>
117. Scheen AJ (2014) Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 53:773–785. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0157-y>
118. Shetty A, Wilson S, Kuo P, Laurin JL, Howell CD, Johnson L, Allen EM (2000) Liver transplantation improves cirrhosis-associated impaired oral glucose tolerance. *Transplantation* 69:2451–2454. <https://doi.org/10.1097/00007890-200006150-00043>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.