

11227
24.18



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

INTOLERANCIA A LOS HIDRATOS DE CARBONO
EN EL ESTADO DE INSUFICIENCIA HEPATICA

T E S I S

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

presenta el Dr.

RODOLFO RUIZ VIGIL

Asesor: DR. J. HOMERO HERNANDEZ ILLESCAS
Profesor del Curso: DR. RAFAEL SANCHEZ CABRERA

MEXICO, D. F.

1983

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. Ruiz
Rafael Cabrera



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTOLERANCIA A LOS HIDRATOS DE CARBONO
EN EL ESTADO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA

CONTENIDO .-

- 1.-Introducción.-
- 3.-Metabolismo de los hidratos de carbono en el estado de ayuno en el hombre sano.
- 6.-Metabolismo de los hidratos de carbono en el organismo normal bien alimentado.
- 11.-Metabolismo de los hidratos de carbono en el estado no alimentado de la enfermedad hepática.
- 16.-Metabolismo de los hidratos de carbono en el estado alimentado de la enfermedad hepática.
- 18.-Hormonas en el metabolismo de los hidratos de carbono en la enfermedad hepática.
- 27.-Nuevos desarrollos.
- 29.-Resumen.
- 30.-Bibliografía.

INTRODUCCION

Si bien es cierto que el consenso general es uniforme con respecto a explicar la hipoglucemia en relación a la insuficiencia hepática aguda, resulta menos afortunada la comprensión de los mecanismos que generan la intolerancia a los hidratos de carbono que acontecen en la insuficiencia hepática crónica y cuya fisiopatogenia, de acuerdo al conocimiento actual parece ser distinta del común de las enfermedades caracterizadas por intolerancia a los carbohidratos y que son incluidas en el grupo de la diabetes mellitus.

El hígado tiene importancia vital en el metabolismo de los hidratos de carbono; desempeña un papel básico en la homeostasis de la glucosa en sangre respecto a la función principal de mantener un ingreso constante de glucosa para el organismo cuando varía la aportación exógena de ésta. Si el organismo se encuentra bien alimentado, el hígado almacena la glucosa, mientras que cuando se ve obligado al ayuno el organismo la sintetiza. En esta función, el hígado actúa bajo las ordenes de las principales hormonas glu correuladoras. En vista de estas consideraciones sería sorprendente que no hubiera alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en las enfermedades hepáticas.

Así mismo, es importante enfatizar, que aunque en el síndrome de insuficiencia hepática crónica se observa una tolerancia anormal a la glucosa, esto no suele revestir importancia clínica; si bien es cierto también, que el diagnóstico puede resultar erróneo y la posibilidad de consecuencias indeseables y no pocas veces funestas al intentar instituir terapéutica cuando se considera en su lugar el diagnóstico de diabetes mellitus.

El concepto de tolerancia anormal de los hidratos de carbono en la enfermedad hepática ha sido reconocida desde hace varios

años y ya incluso desde el año de 1967 se había manejado bajo el término de "diabetes hepatogena"(12), no obstante esto, el estudio de este problema ha sido abordado de manera aislada sin que hasta ahora existan criterios definidos que permitan considerar el problema como entidad nosológica plenamente establecida. Es así como intentamos integrar los conocimientos derivados de la información general que puedan servir de apoyo al interesado en el tema.

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN EL ESTADO DE AYUNO EN EL HOMBRE SANO.

Durante el ayuno, la glucoenólisis y la gluconeogénesis hepáticas mantienen la homeostasis de la glucosa. Después de un ayuno nocturno, el 75% de la glucosa liberada por el hígado se deriva de la glucoenólisis, mientras que el 25% resulta del proceso de gluconeogénesis(18).

La glucoenólisis sólo puede satisfacer las demandas de glucosa durante 12 horas, por lo que la gluconeogénesis adquiere cada vez más importancia a medida que prosigue el ayuno. Después de un ayuno nocturno, la oxidación de las grasas satisface principalmente las demandas energéticas de tejidos como el muscular, el adiposo y el hígado, si bien el consumo de glucosa en los tejidos obligados como son el cerebro, glóbulos rojos y médula renal se mantiene a un régimen calculado en 160 gramos por día para un hombre de 70 Kgs. La glucosa no sólo es sintetizada por el hígado, también es sintetizada por el riñón, aunque en el estado normal de ayuno en el hombre el hígado adquiere cuantitativamente una importancia mucho mayor.

Evidentemente, la capacidad renal para proporcionar glucosa asume importancia en los casos de enfermedad hepática.

Los principales precursores de la glucosa son el lactato, el piruvato y los aminoácidos glucogénicos, principalmente la alanina y el glicerol. En los estados de ayuno en el hombre, el lactato y los aminoácidos proporcionan un 15% y de un 6 a un 12% de glucosa respectivamente, y el resto deriva del glucógeno(18,20). Si continúa el ayuno la producción hepática de glucosa disminuye y así a las tres semanas sólo se forman aproximadamente 40 gramos al día, momento en el cual el riñón contribuye aportando una cantidad equivalente. En estas condiciones es importante una adecuada

da disponibilidad de los precursores gluconeogénicos.

En el hombre normal se ha calculado que la reposición de lactato se encuentra en los 140 gramos al día; entre un 50% y un 60% de esta cantidad se deriva de la glucosa por vía del ciclo de Cori, el 20% de alanina y el resto procede del glucógeno muscular y otros aminoácidos(29). A causa de la inanición, la reposición de lactato disminuye, si bien la proporción que se transforma en glucosa aumenta en un 50%, pero aquel continúa siendo todavía precursor cuantitativamente más importante de la glucosa.

Actualmente se ha establecido el papel de los aminoácidos como precursores gluconeogénicos, actuando la alanina como la principal forma de transporte, tanto para los grupos amino como para los esqueletos de carbono desde la periferia hacia el hígado. Así mismo una proporción sustancial de la captación hepática de alanina se deriva de la glutamina del tubo digestivo(54). En la inanición a causa de la necesidad de conservar proteínas, los aminoácidos adquieren menor importancia como precursores de glucosa. Su menor liberación de los tejidos extrahepáticos se debe muy probablemente a los efectos inhibidores de los cuerpos cetónicos (20,41). El glicerol también actúa como fuente constante de precursores de la glucosa, aunque cuantitativamente es poco importante, excepto en los casos de inanición prolongada.

La mayoría de las modalidades observadas en el estado de ayuno pueden ser explicadas por las variaciones de los niveles hormonales. La disminución del nivel de insulina en plasma reduce la captación de glucosa por los tejidos insulino-dependientes, lo cual da lugar a una menor síntesis hepática de glucógeno y una mayor gluconeólisis. También disminuye el efecto inhibidor de la insulina sobre la captación hepática de precursores gluconeogénicos. Por otra parte, el papel del glucagón resulta más difícil de valorar, ya que la mayoría de los estudios llevados a cabo con esta hormona han utilizado dosis farmacológicas más que fisiológi-

cas, aunque está demostrado que puede promover una mayor utilización hepática de alanina a concentraciones fisiológicas(8). En el hombre no alimentado los niveles periféricos de glucagón aumentan progresivamente durante los tres primeros días de inanición, aunque los estudios con somatostatina indican que aquel puede ser importante para el mantenimiento de la concentración sanguínea de glucosa en el estado de ayuno. Durante una inanición más prolongada, el relativo exceso de las hormonas antiinsulinoides continuara promoviendo la gluconeogénesis(54). Sin embargo esto queda limitado por el consiguiente incremento de la concentración de los cuerpos cetónicos, que probablemente representan el factor principal para limitar la disponibilidad de sustrato y por lo tanto la producción de glucosa por el hígado.

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN EL ORGANISMO NORMAL BIEN ALIMENTADO.

Después de una ingesta alimenticia rica en hidratos de carbono, la concentración sanguínea de glucosa fluctúa relativamente poco; se puede calcular que si se depositara la totalidad de una carga oral de 100 gramos de glucosa en la circulación sistémica, la concentración sanguínea de ésta debería aumentar en 670 mg/100 ml. mientras que el aumento real es inferior a 90 mg/100 ml. Por el contrario, los aumentos son mucho mayores con las cargas administradas a través de la vena. Las relaciones anatómicas entre el tubo digestivo, el páncreas y el hígado son importantes con respecto al manejo de la glucosa administrada oralmente (24). Virtualmente la totalidad de la glucosa absorbida a pesar a través del hígado, mientras que este órgano es el primer receptor para la acción de la insulina y el glucagón, siendo las concentraciones de insulina en la vena porta de 3 a 10 veces superiores a las obtenidas en la circulación periférica (6).

Ya en 1876 Bernard reconocía la importancia del hígado para la captación de la glucosa. Sin embargo, las acciones relativas de el hígado y los tejidos extrahepáticos continúan en duda a causa de las discrepancias que existen entre los resultados obtenidos con ^{14}C -glucosa y los obtenidos en estudios por cateterización. Se a trabajado con perros anestesiados, y se ha calculado que el 72% de una dosis oral de ^{14}C -glucosa, penetra a la circulación periférica tres horas después de administrarla. La producción hepática de glucosa endógena disminuía un 42%, mientras que la utilización periférica de ella aumentaba en un 58%. El hígado pudo haber captado en forma de glucosa hasta el 16% de la carga administrada durante el primer paso a través del sistema porta (48).

Los estudios de reposición de ^{14}C -glucosa han sido difíciles

de interpretar, mientras que los realizados por cateterización son difíciles de cuantificar a causa de la inexactitud de los métodos utilizados en la actualidad para determinar el flujo hepático sanguíneo. Se ha estudiado el balance esplácnico de la glucosa en individuos normales después de la cateterización venosa hepática. Tras una ingestión de 100 gramos de glucosa sólo se obtienen 40 gramos en la vena hepática en un período de tres horas. En el estado de ayuno se habrían liberado aproximadamente 25 gramos de glucosa en ese período, si no hubiera sido ingerida para satisfacer las demandas del cerebro y otros tejidos. Por ello, en la periferia sólo llegan 15 gramos de glucosa adicional para ser utilizada en los tejidos insulino-dependientes, y 60 gramos son captados directamente por el hígado(20).

El dato de el 60% de captación hepática de una carga de glucosa se relaciona bien con otros cálculos basados en una comparación de las pruebas de tolerancia a la glucosa por vía oral e intravenosa realizadas en el hombre y animales. Sin embargo diversos autores han demostrado que no existe diferencia en la velocidad en la disminución de la glucosa cuando ésta se administra lentamente por infusión en la vena porta o en una vena periférica(30). Esto indica que el simple paso a través del hígado después de la absorción resulta insuficiente para asegurar una mejor captación hepática. El factor adicional más probable es la mayor respuesta a la insulina debido a la ingesta de glucosa. Tanto en el hombre como en el perro, se ha demostrado que el hígado es extremadamente sensible a los pequeños incrementos de el nivel de insulina, y responde disminuyendo de manera intensa la producción de glucosa, que tiene lugar incluso cuando no queda afectada la captación de los precursores de la gluconeogénesis(17). El transporte de la glucosa a través de la membrana celular hepática constituye un proceso de equilibrio no modificado por la insulina, aunque generalmente se acepta que esta sustancia aumenta la

captación hepática de la glucosa, a la vez que disminuye su producción. La insulina activa e inhibe diversas enzimas glucolíticas y gluconeogénicas, aunque tales procesos tienden a ser a largo plazo. Por otra parte la insulina ejerce, casi con toda seguridad, un rápido efecto de activación de la síntesis de glucógeno con inhibición de la glucoenólisis, lo cual parece constituir la acción inmediata más probable de la insulina respecto a la utilización de la glucosa administrada oralmente(54).

Desde 1964 se sabe que con la glucosa por vía oral se obtienen mayores niveles de insulina en plasma que con la glucosa por vía intravenosa(15). Esto ha llevado al concepto de un eje entero-insular existiendo pruebas en favor de una fase cefálica en la secreción de la insulina. La estimulación del vago aumenta esta secreción, mientras que la vagotomía disminuye la respuesta a la glucosa oral e intravenosa. La estimulación adrenergica simpática reduce la secreción. Recientemente se ha revisado el importante papel de las hormonas gastrointestinales en la interacción de la acción insulina-glucagón(33a). La información actual sugiere que el péptido inhibidor gástrico resulta ser el estímulo más importante de la secreción de insulina en respuesta a una dosis oral de glucosa(54).

Por otra parte, el papel del glucagón en la captación hepática de la glucosa aún no está bien definido. Se ha subrayado la importancia de la proporción insulina-glucagón en la homeostasis de la glucosa(52). Los efectos del glucagón que influyen directamente sobre el metabolismo de los hidratos de carbono estimulan la gluconeogénesis y glucoenólisis. Después del ayuno nocturno, la relación normal de insulina-glucagón es de tres, mientras que después de una dosis oral de glucosa puede aumentar hasta 70. La simultánea disminución del glucagón y el aumento de la insulina pueden actuar conjuntamente y provocar una mayor síntesis de glucógeno y un incremento de la captación hepática de glu

cosa. Se debe tener también en cuenta la existencia de un eje entérico para el glucagón, de tal forma que una dosis oral de glucosa provocaría una disminución mucho más importante en la concentración de glucagón plasmático que la glucosa administrada por vía intravenosa. Resulta atrayente la hipótesis de dos fuerzas opuestas equilibradas que proporcionan una exacta regulación de la concentración de la glucosa sanguínea. No obstante en estudios de ritmo metabólico durante un período de más de 24 horas con ingesta normal de alimentos se constataron los aumentos y las reducciones previstas de los niveles de insulina inmunorreactiva y glucosa, indicando una relación reguladora, pero no se observaron las correspondientes variaciones de los niveles pancreáticos de glucagón inmunorreactivos (51). Por otra parte la hiperglucagonémia inducida por infusión de glucagón no altera la tolerancia a la glucosa en individuos normales. El glucagón parece ejercer una función importante sólo en casos de deficiencia de insulina (44).

La glucosa una vez captada por el hígado es fosforilada bajo la influencia de la enzima glucocinasa, y en el posprandium una importante proporción de la misma se transforma después en glucógeno. La glucólisis en el tejido hepático constituye probablemente la ruta minoritaria del metabolismo de la glucosa, y generalmente se considera que aborta los precursores necesarios para la ruta biosintética; por ejemplo la síntesis de triglicéridos. En ausencia de alimento el hígado obtiene la energía necesaria para llevar a cabo sus funciones a partir de la oxidación de cetoácidos derivados de la degradación de aminoácidos. La ruta del penta fosfato actúa principalmente como suministradora de NADPH para la biosíntesis de ácidos grasos, colesterol y esteroides (54).

Después de la ingestión de glucosa se observan variaciones de las concentraciones de otros productos intermedios del metabolismo de los hidratos de carbono en la circulación, entre los cuales destacan los incrementos de lactato, piruvato y citrato 2-oxo glu-

tarato. El aumento de lactato y Piruvato se considera que resulta de una mayor glucolisis extrahepática, aunque los estudios realizados indican que con mayor probabilidad se debe a una mayor producción o menor captación hepática de estos precursores(25).

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN EL ESTADO NO ALIMENTADO DE LA ENFERMEDAD HEPATICA.

La hipoglucemia por ayuno es sorprendentemente poco común en la enfermedad hepática, existiendo dos razones para ello: en primer lugar, las células del parénquima disponen de una mayor capacidad de reserva y pueden mantener una homeostasis normal solo con un 20% de células normales; en segundo lugar los riñones disponen de una gran reserva potencial de gluconeogénesis, por lo que de este modo pueden desempeñar un papel importante en la enfermedad hepática crónica. Por ello, la hipoglucemia sería posible principalmente en los casos de disfunción hepática severa. Así en pacientes con hepatitis viral aguda esta descrita la hipoglucemia leve, aunque se ignoraba el estado dietético de los pacientes antes del estudio(16)(30). Además existen numerosas descripciones de hipoglucemia como complicación de una grave lesión hepática secundaria a diversos agentes hepatotóxicos.

En la enfermedad hepática crónica la mayoría de los datos indican niveles de glucosa en ayunas normales o altos, si bien los estudios de cateterización llevados a cabo demuestran una reducción del 25% de la producción hepática de glucosa en pacientes cirróticos(35).

La hipoglucemia en la enfermedad hepática puede asociarse a una lesión del mecanismo de síntesis o degradación del glucógeno a la mala gluconeogénesis. Se ha demostrado histológicamente una reducción de las reservas hepáticas de glucógeno en la hepatitis viral aguda, aunque en éste caso tampoco se asegura una adecuada preparación dietética(16). En estos mismos pacientes disminuyó la respuesta de la glucosa al glucagón administrado, y en dos de ellos no se restableció después de 12 días con una dieta de 250 gramos de carbohidratos. También se observó una concentra-

ción de glucosa inferior al glucagón administrado en el 69% de los pacientes con cirrosis posnecrótica en la que los que presentaban mayor gravedad eran los que menos respondían (13,57). La respuesta anormal al glucagón en la enfermedad hepática crónica puede reflejar un mal metabolismo del glucógeno, aunque también puede ser que la derivación portocava espontánea evite la expresión de toda la acción del glucagón sobre el hígado. Alternativamente también cabe la posibilidad de que los receptores de glucagón se encuentren lesionados. Cualquiera que sea el mecanismo, se dispone de menor cantidad de glucógeno para la síntesis de glucosa.

Aunque los estudios directos son escasos parece ser que la gluconeogénesis se haya con toda certeza alterada en pacientes con enfermedad hepática. En el estado no alimentado los niveles sanguíneos de los precursores gluconeogénicos se encuentran elevados. Así, en la hepatitis viral aguda el 50% de los individuos afectados presentan en ayunas niveles elevados de lactato en sangre venosa, y en los casos de intoxicación moderada con paracetamol el promedio de lactato, también en el estado de ayuno se incrementó en un 100% (2,10). Los valores raras veces superan los 2 mmol/L., excepto en casos de insuficiencia hepática aguda o hipotensión. En la enfermedad hepática crónica, especialmente en los casos de cirrosis hepática alcohólica la situación es similar, probablemente en éste caso existe un defecto en la depuración hepática de lactato, aunque podría resultar favorecida la producción periférica. Un posible mecanismo para explicar éste hecho reside en el aumento de la concentración de los ácidos grasos no esterificados (NEFA), con inhibición de la oxidación del piruvato, aumentando por lo tanto la producción de lactato. Sin embargo en ciertas situaciones acompañadas por niveles altos de lactato en ayunas, tales como la hepatitis viral aguda, se observa concentraciones normales de los NEFA en plasma. Esta hipótesis de una depuración hepática alterada está apoyada por la desaparición retar-

dada de las cargas exógenas de lactato, y por la observación directa de una deficiente utilización esplécnica de ácido láctico durante la infusión con glucagón(10).

Las concentraciones del glicerol en ayunas aumentan en casi la mitad de los pacientes afectados de una enfermedad hepática (13). Actualmente se está procediendo al estudio de la depuración del glicerol en individuos afectados por hepatopatías crónicas y al igual que sucede en relación a lactato, se observa que esa depuración es más retardada. Así mismo, también aumentan las concentraciones de alanina en ayunas, y en los casos de hepatitis viral disminuye el efecto del glucagón exógeno respecto a la reducción de las concentraciones de alanina en plasma(16). En los individuos normales éste efecto resulta en su mayor parte secundario a una mayor captación hepática de aminoácidos y la subsiguiente incorporación en la glucosa(7). Por lo tanto parecería que la captación por el hígado de todos los principales precursores gluconeogénicos disminuyen en la insuficiencia hepática(1).

Esta información proporciona la única prueba indirecta de que se dispone de una mala gluconeogénesis, habiéndose procedido de modelos animales de la enfermedad humana a fin de obtener evidencia directa. En éste sentido, el más útil hasta el presente ha sido la hepatitis de galactosamina en la rata, que evidentemente muestra similitudes patológicas con la hepatitis viral humana. En esos animales, los niveles sanguíneos de lactato en ayunas resultaron un 50% superiores a los controles(19). Los experimentos realizados en hígado aislado y sometido a perfusión mostraron que la gluconeogénesis a partir de lactato disminuyó en un 40%, mientras que la determinación de los productos hepáticos intermedios, puso en evidencia un bloqueo en el paso catalizado por la fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK). Los cálculos enzimáticos directos practicados en hígado congelado y pinzado demuestran una importante disminución de la actividad de la PEPCK, así como la

de alaninoaminotransferasa, lo que explicaría la menor gluconeogénesis a partir de lactato y alanina.

Una de las consecuencias clínicas de la menor capacidad para llevar a cabo la gluconeogénesis adecuada en el hígado enfermo - esta en la posibilidad de desarrollar acidosis láctica, lo cual puede ocurrir aún en ausencia de hipoperfusión tisular. En una gran serie de pacientes extraídos de la literatura (10) con acidosis láctica, el 66% presentaban evidencia de enfermedad hepática asociada a una leve insuficiencia circulatoria aguda. Son particularmente propensas a ésta acidosis las personas que con enfermedad hepática crónica han sido tratadas con medicamentos del tipo de la fenformina, etanol, fructuosa o sorbitol, por lo que conviene evitar la utilización de estos agentes en éste tipo de pacientes

ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE BIOPSIA HEPATICA.

Las observaciones directas de la actividad enzimática sobre el hígado enfermo son escasas, sin embargo resulta evidente que la actividad de la lactatodeshidrogenasa y aspartatoaminotransferasa se encuentran disminuidas. Otros autores se han concentrado en estudios de enzimas marcadas sobre estructuras subcelulares, habiéndose descrito mayores cantidades de enzimas asociadas a la membrana plasmática de hígados enfermos (40).

Los resultados de las investigaciones efectuadas sin embargo - no han resultado concluyentes y se cree que con el desarrollo de nuevos procedimientos será posible la realización de estudios - mas sistematizados. Debe tomarse en cuenta que la interpretación de los resultados obtenidos en las biopsias resulta difícil, ya - que la mayoría muestran un amplio intervalo de valores y mucha su deposición entre los correspondientes a los controles y los de los pacientes. Así mismo no puede soslayarse la dificultad que resulta para la obtención de muestras representativas, ya que la -

biopsia puede contener una cantidad desproporcionada de tejido fibroso o graso. La biopsia abierta a la vez que proporciona mayores cantidades de tejido presenta sus propios problemas relacionados con los efectos generales de la anestesia sobre los procesos metabólicos en el hígado.

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN EL ESTADO ALIMENTADO DE LA ENFERMEDAD HEPATICA.

Las investigaciones realizadas anteriormente a este respecto se han llevado a cabo en el estado de ayuno o en respuesta a pruebas artificiales, mientras que la respuesta metabólica del paciente a la actividad y comidas normales ha recibido poca atención. En un intento para rectificar esta situación se ha procedido a determinar los niveles de hormonas y metabolitos circulantes durante un período de 12 horas de actividad y alimentación normales en pacientes con enfermedad hepática alcohólica(2). Para ello se clasificó a estos pacientes en grupos de casos leves y casos graves, según los resultados de seis pruebas que representan seis aspectos distintos de la función hepática, tales como la biopsia hepática, la prueba de rosa de bengala, vida media de la aspartatoaminotransferasa y la gamma glutamiltranspeptidasa del plasma, la bilirrubina y la albúmina. Los resultados fueron comparados con los de un grupo control de personas normales y todos los participantes hicieron una dieta regular de hospital. De esta manera, las variaciones durante el día de la concentración de la glucosa sanguínea en individuos normales fue escasa, mientras que en el grupo afectado por el grado más leve de la enfermedad, el valor correspondiente en el estado de ayuno resultaba ligeramente alto; con un incremento en el posprandium.

En el grupo de pacientes graves, éstos experimentaban una intensa elevación después del desayuno, con valores que sólo descendían al término del día. Esta última caída podía haber sido artificial en el sentido de que los pacientes gravemente afectados comían menos por la tarde. También se observó un incremento de los niveles de insulina. Se obtuvieron también las cifras correspondientes a los precursores gluconeogénicos, los cuales resulta-

ron elevados mas significativamente en el grupo de individuos con enfermedad avanzada. Al igual como sucede con la insulina y la glucosa en el grupo de pacientes con enfermedad moderada mostro una exageración en los incrementos normales observados después de las comidas.

Los niveles altos de lactato y piruvato reflejan probablemente una captación deficiente del hígado, como ha sido señalado previamente, si bien el hígado puede encontrarse en periodo de producción activa de estos substratos, particularmente después de las comidas. En los pacientes alcohólicos estudiados, los niveles de alanina disminuyeron, así como la relación alanina-piruvato, manteniéndose así a lo largo de todo el periodo de estudio(3,2). Como explicación para éste hecho se aduce que, a causa de los altos niveles periféricos de insulina, los tejidos captaban alanina la cual no lleo al hígado en las cantidades suficientes.

Los grupos de pacientes afectados de manera leve así como a aquellos con enfermedad avanzada mostraron un incremento excesivo de glucosa después de las comidas, habiendose documentado perfectamente la intolerancia a ella en los casos de enfermedad hepática crónica(12). No obstante la mayoría de los estudios iniciales no aseguraron una adecuada preparación dietética antes de realizar la prueba, y es conocido que la privación de carbohidratos previo a una curva de tolerancia a la glucosa puede producir resultados anormales en individuos normales.

La intolerancia a las dosis intravenosas y orales de glucosa es común en la enfermedad hepática. En diversos estudios de pacientes con cirrosis hepática, un promedio que varía entre el 58 y el 100% muestran intolerancia a la glucosa por vía oral, según los criterios utilizados para definir el estado de normalidad(9)(12). El mecanismo ha despertado grandes discusiones, habiendose señalado como explicaciones la reducción del parénquima hepático la mala acción insulinoide en el hígado y un estado nutricional

deficiente(27)

HORMONAS EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN LA ENFERMEDAD HEPATICA.

Todas las hormonas que se encuentran íntimamente relacionadas con el metabolismo de los hidratos de carbono ejercen sus acciones en el hígado; entre ellas figuran la insulina, el glucagón, la hormona del crecimiento, el cortisol y las catecolaminas(54). Así mismo el hígado desempeña un papel importante en el catabolismo de todas estas hormonas. Es pues, de esperar que tanto las acciones diversas como el metabolismo de estas hormonas se encuentren alterados en presencia de una disfunción hepática.

Insulina.-Se han descrito casos de hipoinsulinismo como de hiperinsulinismo, mientras que en la hepatitis de curso prolongado y la hepatitis crónica activa se asocian a una respuesta menor de la insulina a la glucosa administrada, no obstante que los niveles de aquella en el estado de ayuno son normales(39). El hipoinsulinismo de la hepatitis crónica activa podría resultar secundario a un proceso inmunológico que afectara a la célula B, ya que la administración de esteroides en estas condiciones contribuye a restablecer la secreción normal de insulina y consecuentemente a normalizar la tolerancia a la glucosa(3). Por otro lado todavía es más sorprendente el hiperinsulinismo que suele ocurrir en los casos de hepatitis viral aguda, en la intoxicación por sobredosis de paracetamol y más frecuentemente en asociación con la cirrosis hepática alcohólica.

El hiperinsulinismo en la cirrosis se ha atribuido a una hipersecreción de la hormona, a la derivación portal espontánea o a una menor degradación hepática(12,46). Se ha reexaminado este problema utilizando el ensayo del péptido C, éste último es secretado por la célula B en cantidad equimolar con la insulina y re-

presenta la cadena peptídica que une a las cadenas A y B de la insulina y la molécula de proinsulina. Al contrario de lo que sucede con la insulina, el péptido C no es degradado por el hígado por lo que las concentraciones encontradas en la vena periférica reflejan los niveles de la vena porta y, por lo tanto el grado de secreción. Examinando la relación de el péptido C con la insulina puede obtenerse un cálculo aproximado de una mayor o menor degradación hepática de ésta, mientras que las cifras del péptido C reflejan la respuesta secretora pancreática. Esto ha permitido establecer que el hiperinsulinismo en la cirrosis hepática no se debe a un incremento en la secreción, si no que es secundario a una menor degradación de la insulina. Estas consideraciones están apoyadas por los resultados de los estudios, en los que se encuentra un incremento en la vida media de la insulina en estas personas afectadas de enfermedad hepática y que cursan con insuficiencia de grado variable. Estos resultados conducen a cuestionar el porque de la intolerancia a la glucosa ante mayores concentraciones de insulina. Por ejemplo, se demostró una tolerancia anormal a la glucosa con una carga de 100 gramos, en el 57% de los enfermos que sufrían de diversas hepatopatías crónicas, y otros estudios con objetivos similares han mostrado resultados homogéneos (12). Todo ello implica una resistencia a la insulina, lo cual ha quedado confirmado por los estudios de infusión con ella (9).

La resistencia a la acción de la insulina puede ser primaria-mente hepática o extrahepática, y es posible que en los casos graves se observe una disminución tan importante en el número de células funcionales del parénquima, que incluso el nivel insulínico elevado no logre reducir la producción hepática de glucosa, ni provocar la máxima asimilación por el hígado de ésta después de una carga oral o intravenosa. Por otra parte, la lesión hepática puede disminuir el número de receptores a la insulina en el hígado, de modo que si fuera capaz de hacer frente a una carga de glu

cosa, la actividad insulínica sería insuficiente. Otra posibilidad es que la derivación sistémica portal, espontánea o inducida quirúrgicamente, puede ser la causa de que tanto la insulina como la glucosa pasen por alto el tejido hepático funcionante.

La sólo reducción del parénquima hepatocelular funcionante y la consecuente incapacidad de captar la carga de glucosa no explica satisfactoriamente la hiperglucemia en el estado de ayuno que frecuentemente se observa, ya que las pequeñas variaciones de la secreción de insulina reducen la producción hepática de glucosa a niveles insulínicos en sangre periférica en cantidad suficiente para permitir la utilización de dicha glucosa(17). Este control preciso quedaría anulado en el caso de una reducción de los receptores localizados en el hígado para la insulina, aunque en la actualidad no existen pruebas concluyentes de ello. Indudablemente en la enfermedad hepática crónica existe una derivación portal sistémica espontánea, aunque si bien es cierto que después de la anastomosis portocaval quirúrgica no se altera la tolerancia a la glucosa. Esto sin embargo no elimina totalmente la posibilidad de una participación de la derivación portosistémica, ya que los niveles periféricos de insulina después de la estimulación mediante una carga de glucosa en estos pacientes, se elevan considerablemente.

Por otro lado, no existen grandes dudas de que en la enfermedad hepática existe cierta resistencia extrahepática a la insulina, resistencia en la que posiblemente participen la hormona del crecimiento, el glucagón, los corticoesteroides y las hormonas sexuales.

En otro tipo de estudios ha sido posible aislar un factor de peso molecular entre 1000 y 5000 en el suero de pacientes con enfermedad hepática e insuficiencia renal y el cual es capaz de inhibir la utilización de glucosa en las preparaciones de diafragma de ratas(14). Esta sustancia no parece pertenecer a la catego-

ría de los inhibidores conocidos y no se ha establecido su naturaleza exacta y su función en el hígado.

También se ha sugerido que la depleción de potasio podía representar un posible factor en la intolerancia a la glucosa en éstos enfermos. La relación entre depleción, la deficiente secreción de insulina y la intolerancia a los carbohidratos está bien reconocida(37). La pérdida de potasio en la cirrosis hepática puede estar favorecida por múltiples factores, tales como el vómito, la diarrea, la terapéutica diurética y el hiperaldosteronismo secundario. Los estudios realizados con potasio intercambiable sugieren que un número importante de éstos enfermos tienen un contenido menor de potasio corporal total, incluso con niveles en plasma normales(34). Estos pacientes tienen tolerancia anormal a la glucosa e hipoinsulinemia. Esta intolerancia mejora aumentando los niveles de insulina que acontece al administrar suplementos de potasio. Este mecanismo de intolerancia puede ser aplicado a los casos que cursan con hipoinsulinemia y que representan los menos frecuentes.

El mismo argumento es aplicable respecto a la pancreatitis como causa de tolerancia anormal a los carbohidratos en éste tipo de pacientes, ya que se ha demostrado la existencia de pancreatitis subclínica en una tercera parte de enfermos con cirrosis hepática alcohólica, probablemente esta pancreatitis no está asociada a la infección viral en los casos de hepatitis cuando la cirrosis ha tenido esta etiología. Así mismo ha sido posible también demostrar depósitos de exceso de hemosiderina en el páncreas y que aumentan hasta un 50% en los casos sometidos a una anagtomosis portocaval quirúrgica(11). Es posible, aunque hasta ahora no comprobado que los depósitos pancreáticos de hemosiderina sean los responsables para el establecimiento de la insuficiencia endócrina y consecuentemente la hipoinsulinemia.

Corticoides.-La mayor actividad o concentración de los gluco-

corticoides en la insuficiencia hepática, también podría ejercer un efecto importante sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, ya que el hígado es el órgano principal para el catabolismo de los corticoides suprarrenales. Se ha observado que el cortisol radiactivo se elimina más lentamente en los pacientes con cirrosis hepática y que después de la infusión de cortisol o de ACTH los niveles en plasma de los 17 hidrocorticoides libres persisten elevados durante mayor tiempo de lo normal. Se ha demostrado también una producción anormal de glucosiduronato, así como un impedimento en la reducción del anillo A, sin embargo siempre se ha sugerido que la menor velocidad de reposición metabólica se debe aunque sea en parte a un menor transporte o fijación del cortisol sobre los centros metabólicos intracelulares(58).

Los estudios de los niveles de cortisol plasmático han dado resultados diferentes (36, 28, 43, 33). Unos investigadores han detectado niveles normales, señalando que ello era debido a un sensible mecanismo de retroalimentación negativo a nivel hipotalámico. Por el contrario, otros autores han demostrado niveles menores a lo largo del día, o bien una pérdida del ritmo normal diurno. La interpretación de todos estos estudios resulta difícil por la variación de los niveles de albúmina, así como de globulina fijadora de corticoides, y las cuales se producen en el hígado y pueden quedar reducidas su síntesis por la enfermedad hepática. Por lo tanto todavía no existen pruebas significativas de que las alteraciones del nivel o grado de acción de los glucocorticoides tengan importancia en la determinación de las variaciones en el metabolismo de los carbohidratos observados en la enfermedad hepática crónica.

Glucación.- Los niveles de glucación en plasma experimentan un incremento en los pacientes cirróticos(32). Puesto que el glucación se degrada normalmente en el hígado, los valores elevados del mismo pueden ser debidos, al igual como sucede con la insulina, a

una menor degradación hepática secundaria a la lesión hepatocelular, o bien puede darse el caso de una verdadera hipersecreción de aquel. Se pensaba que la derivación representaba el factor más importante y describen los casos con nivel normal preoperatorio de glucagón que mostró niveles altos después de la derivación mesocava. Sin embargo, por sí mismos estos procedimientos quirúrgicos inducen alteraciones hepatocelulares. Por otra parte se creía en la existencia de un verdadero estado hipersecretor respecto al glucagón, basándose en el incremento quintuplicado de las concentraciones basales del mismo que se observó en pacientes después de ser sometidos a la derivación portocaval, comparado con el aumento en el doble de los niveles basales de insulina, sobre todo porque la insulina es degradada con mayor rapidez por el hígado (45).

Habitualmente los niveles aumentados del glucagón no disminuyen en respuesta a la glucosa y muestran un incremento anormal después de la estimulación con alanina o arginina. Sin embargo, si una gran proporción de glucagón no pasa por el hígado esto tiene importantes consecuencias para su actividad metabólica ya que el hígado es el principal órgano receptor sobre el cual ejerce sus efectos en los procesos de glucoenergólisis y gluconeogénesis. El glucagón exógeno provoca una respuesta subnormal de la glucosa en diferentes formas de hepatopatía, aunque ello puede reflejar las reservas menores de glucógeno, más que la inadecuada efectividad metabólica del glucagón por se (5,42).

Hormona del crecimiento. - Los niveles basales de la hormona del crecimiento pueden experimentar una elevación en diversas formas de la enfermedad hepática y mostrar una alza paradójica después de la glucosa. No obstante, el papel de esta hormona en el metabolismo normal de tales pacientes no ha sido determinado con exactitud (4). Aunque los enfermos con cirrosis hepática tienen concentraciones altas de la hormona del crecimiento durante años

no desarrollan acromegalia. Tampoco se ha precisado si estos niveles son el resultado de una mayor secreción o menor degradación. La reposición de la hormona del crecimiento en plasma es relativamente rápida, con una vida media de 51.1 minutos; en el hígado y los riñones constituyen los centros principales de eliminación, demostrándose una menor velocidad de su depuración en los enfermos con insuficiencia hepática y renal. Por otro lado utilizando ^{131}I -HGH en pacientes cirróticos con hipertensión portal, se demostró una velocidad normal en el mecanismo de su depuración metabólica, además de una depuración hepática también normal no obstante asociado a un flujo hepático menor de plasma (50). Esto implica un incremento del catabolismo extrahepático de esta hormona, e indica que los niveles elevados en la cirrosis no son secundarios a un mecanismo de eliminación alterado en el hígado.

Existen además estudios que indican la existencia de un sistema de autorretroalimentación negativa debido a la propia hormona o, quizá con mayor probabilidad aun incremento de la somatomedina dependiente de la hormona del crecimiento (23,4). La actividad de la somatomedina disminuye en la enfermedad hepática, por lo que es factible que los niveles elevados de aquella hormona se deban al menos en parte, a una reducción en el mecanismo de retroalimentación (56). En los últimos años se han demostrado que muchas de las acciones de la hormona del crecimiento son secundarias a una producción hepática de las somatomedinas (54). En los enfermos cirróticos se observa una actividad disminuida de la somatomedina, obteniéndose los valores mas bajos en los individuos con un grado mas avanzado de la enfermedad. Anteriormente se había confirmado que este tipo de enfermos mostraba una menor actividad insulínica no supresible (NSILA), pero ahora se sabe que la actividad de la somatomedina y la NSILA se deben a la acción de los mismos componentes del suero (47). En éste sentido es interesante la observación de que la estrodenoterapia reduce la producción de las

somatomedinas en los enfermos acromegálicos, e impide el aumento de ésta que normalmente ocurre en los pacientes con déficit de hormona del crecimiento cuando reciben esta hormona parenteralmente (55). En la cirrosis hepática el metabolismo de las hormonas sexuales son anormales y pueden constituir un factor significativo en la reducción de la acción de la somatomedina o ya sea a su síntesis, aunque es mucho más probable que la menor producción de ésta sea consecuencia directa de la incapacidad del hígado afectado para responder normalmente a la hormona del crecimiento. Puesto que esta hormona ejerce probablemente sus acciones diabéticas a través de la somatomedina, no es probable que los niveles altos de la hormona del crecimiento desempeñen un papel principal en el metabolismo normal de los carbohidratos; esto es coherente con la falta de correlación entre dicha hormona y la tolerancia anormal a la glucosa.

Otras hormonas. - Una alta proporción de pacientes cirróticos masculinos tienen características clínicas propias del metabolismo anormal de las hormonas sexuales, en particular ginecomastia y atrofia testicular. El hígado es el órgano principal para el catabolismo de las hormonas sexuales esteroideas, y las características feminizantes han sido atribuidas al hiperestrogenismo secundario a una menor degradación hepática. No obstante, algunos estudios en este tipo de pacientes han permitido establecer que el exceso de estrógenos se debe, por lo menos en parte, a una excesiva conversión periférica de sus precursores y/o exceso en la secreción, más que a la degradación hepática alterada (22). Al igual que las velocidades de la depuración metabólica y de la producción de la testosterona, los niveles de ésta disminuyen, mientras que el cociente estradiol-testosterona alcanzan un valor seis veces superior al normal en la cirrosis hepática. Varios trabajos han demostrado un incremento del nivel de la proteína que fija los esteroides sexuales (28). La testosterona muestra mayor afi-

nidad hacia esta proteína que fija con mayor intensidad el estradiol, por lo que el nivel biológicamente efectivo de la testosterona puede incluso experimentar una reducción más intensa. Sin embargo se ignora la relación entre estas variaciones y el metabolismo anormal de los carbohidratos en los casos de enfermedad hepática. En las mujeres la administración de estrógenos puede aumentar la tolerancia a la glucosa (21). Las acciones de los estrógenos en varones se han estudiado y efectuado utilizando dosis mayores, lo cual guarda poca relación con los pacientes con insuficiencia hepática, en los cuales los niveles de estrógenos pueden resultar normales o sólo ligeramente superiores, asociándose a la vez a valores menores de testosterona. Las variaciones en el metabolismo de los carbohidratos en la enfermedad hepática son mucho mayores de lo que pueden explicar las variaciones de los esteroides sexuales por sí sola, aunque pueden representar un factor minoritario. El papel que desempeña la prolactina en estos enfermos con ginecomastia e hipogonadismo es dudoso, habiéndose descrito casos de hiperplasia e hipertrofia de las células prolactino-secretoras en la adenohipofisis de varones portadores de cirrosis hepática (59).

NUEVOS DESARROLLOS.-

Una de las principales desventajas en el estudio de la patogénesis de la cirrosis alcohólica del hígado, ha residido en la falta de un adecuado modelo animal. Si bien es posible inducir en las ratas y otros animales una lesión hepática mediante modificaciones en la alimentación, no existe evidencia clara que las deficiencias nutritivas tengan importancia primordial en la patogénesis en la cirrosis alcohólica en el hombre.

La relación existente entre el hígado graso debido al alcohol la hepatitis y la cirrosis han sido objeto de extensas discusiones, siendo no obstante aceptado el hecho de que la cirrosis puede constituir la consecuencia de la necrosis e inflamación de alguna forma relacionadas con el alcohol. Sin embargo, el papel del hígado graso es menos claro, ya que las ratas alimentadas con alcohol asociado a la dieta desarrollan un hígado graso, aunque esta condición no progresa a la cirrosis. Es opinión de los autores que esta falta de desarrollo de enfermedad hepática grave en estas ratas se debe al consumo inadecuado de alcohol y a la breve longevidad de éstas. El desarrollo de la cirrosis en el hombre requiere de 5 a 20 años mientras que la rata vive sólo dos años. Ahora se están realizando estos mismos ensayos en babuinos que tienen una vida más prolongada. Algunos estudios han mostrado que los animales alimentados a base de una dieta en la que el alcohol representa el 50% de las calorías suministradas, todos desarrollaron hígado graso, cinco tuvieron hepatitis alcohólica y 6 estudiados durante un período de dos a cuatro años adquirieron cirrosis (31). Con los nuevos modelos animales y en quienes es posible reproducir la enfermedad con similitudes histológicas a la de los humanos existe la posibilidad de llevar a cabo estudios controlados de los mecanismos y la progresión de las anomalías

des metabólicas que puedan dar respuesta a estos plantamientos .

Factores hepatotróficos.-La existencia de los factores hepatotróficos fue sugerida por primera vez en 1920 por Rous y Larmore, aunque su naturaleza había permanecido incierta hasta hace poco. Durante la última década se ha demostrado la necesidad de una irrigación venosa portal para el mantenimiento de la arquitectura y la función hepática normal (49). Los denominados efectos hepatotróficos han sido observados en diversas condiciones experimentales, como hipertrofia, hiperplasia, acumulación de glucógeno e incremento de diversas funciones sintetizadoras.

Los trabajos realizados in vitro han puesto de relieve que la insulina puede representar un papel básico en el mantenimiento de la integridad de los hepatocitos. Los estudios realizados in vivo que apoyan y extienden éstas observaciones utilizando perros en los cuales la sangre portal se deriva hacia una parte del hígado y otra a la circulación periférica demostrando con ello la importancia de los componentes de la porta para el mantenimiento en el desarrollo y la integridad hepáticas. Estos trabajos tienen importantes implicaciones terapéuticas y metabólicas por lo que se espera con gran interés su ampliación a las enzimas tisulares y a otros niveles de metabolitos lo cual daría luz en el conocimiento metabólico en sus mecanismos intracelulares.

Receptores de hormonas.-El conocimiento relacionado con los receptores de hormonas es crucial para la comprensión de las anomalías observadas en la enfermedad hepática; si pueden detectarse defectos en los receptores, tanto en calidad como en cantidad, entonces podrán explicarse varias de las anomalías (54) (22b). Si los receptores son normales, los posibles defectos deberán buscarse en la disponibilidad de las hormonas o en el interior de los hepatocitos. Ha aparecido varios trabajos sobre receptores de insulina (22a), (22b) en el hombre normal, diabético y en animales, esperando que puedan realizarse estudios similares en

individuos con enfermedad hepática.

RESUMEN.-

La mayoría de las diversas formas de la enfermedad hepática - se asocian a una mala gluconeogénesis, si bien la hipoglucemia pocas veces constituye una manifestación clínica importante. Por otro lado en la enfermedad hepática crónica resulta constante una tolerancia anormal a la glucosa, situación, que sin embargo no suele revestir importancia clínica considerando exclusivamente - la sintomatología. Tampoco se ha determinado con exactitud el mecanismo exacto de esta intolerancia a la glucosa en estos enfermos, habiéndose sin embargo señalado como probables causas; el daño hepatocelular, la existencia de la derivación portosistémica - espontánea y la resistencia a la insulina.

En la insuficiencia hepática se encuentra tanto hiperinsulinismo como hipoinsulinismo, siendo más común el primero asociado a la cirrosis y la hepatitis viral aguda; condiciones en que la resistencia a la insulina es más común. El hiperinsulinismo obedece a un catabolismo hepático anormal de la insulina, más que a una hipersecreción de la misma. La causa exacta y el sitio de la - resistencia a la insulina no ha sido precisada. Por otra parte el glucagón experimenta un incremento medible lo que bien puede - contribuir a ésta forma de resistencia. Finalmente los niveles de somatotrofina se encuentran elevados aunque asociados a niveles disminuidos de somatomedina, situación que pone en duda la importancia que la hormona del crecimiento puede tener en la resistencia a la insulina.

Entre los estudios que permitan aclarar estas cuestiones se encuentran la utilización, de modelos animales, estudios de muestras de biopsia y estudios de receptores de hormonas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alberti K.G.M.M. Gluconeogenesis in liver disease Connecticut Medicine 36,568-571/1972
- 2.- Alberti Metabolic rhythms in normal and diabetic man. Israeli Journal of Medical Science. 11,571-580/1975
- 3.- Alberti K.G.M.M. Metabolic changes in active chronic hepatitis. Clinical Science 42,591-605/1972.
- 4.- Abrams R.L. The effect of administration of human growth hormone on the plasma growth hormone, cortisol, glucose and free fatty acid response to insulin:evidence for -- growth hormone autorregulation in man. Journal of Clinical Investigation 50,940-950/1971.
- 5.- Alford and Dudley MD. Effect of portosystemic venous -- shunt surgery on hyperglucagonemia in cirrhosis:paired-studies of pre and post-shunted subjects. Gut 20,817-- 824/1979.
- 6.- Blackard W.G. Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentration before and after glucose infusion. Diabetes,19,494-501/1970.
- 7.- Chiasson J.L. Gluconeogenesis from alanine in normal -- postabortive man intrahepatic stimulatory of glucagon. Diabetes,24,574-584/1975.
- 8.- Chiasson J.L. Glucagon stimulation of gluconeogenesis - from alanine in the intact dog. American Journal of Physiology 227,19-23/1974.
- 9.- Collins J.R. Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease.A study of etiological - factors and evaluation of insulin action. Archives of - Internal Medicine, 126,608-614/1970.
- 10.-Cohen R.D. Clinical and metabolic aspects of lactic acidosis. Oxford:Blackwell Scientific Publications. 1976.

- 11.- Conn H.O. Portocaval anastomosis and hepatic haemosiderin deposition; A prospective controlled investigation. *Gastroenterology*, 62,61-72/1972.
- 12.- Clara Megyesi: Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *The Lancet*, 2,1051-1056, Nov. 1967.
- 13.- De Moura M.C. Carbohydrate metabolism studies in cirrhosis of the liver. *American Journal of Digestive Disease*, 13,891-906/1968.
- 14.- Dzurikova V. Isolation of inhibitor responsible for abnormal glucose utilisation in liver disease. *Acta Diabetologica Latina*, 11,277-282. 1974.
- 15.- Strick H. Plasma insulin responses to oral intravenous glucose administration. *Journal of Clinical Endocrinology* 24,1076-1082/1964.
- 16.- Feling P. Glucose homeostasis in viral hepatitis. *New England Journal of Medicine* 283,1436-1440/1970.
- 17.- Feling P. Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid balance in man. *Journal of Clinical Investigation*. 50,1702-1711/1971.
- 18.- Feling P. Blood glucose and gluconeogenesis in fasting man. *Archives of Internal Medicine*. 123,293-298/1969.
- 19.- Ferulio F.S. The effects of glucagon on systemic and hepato-splanchnic haemodynamics and on net peripheral and hepato-splanchnic balance of glucose, lactic and pyruvic in normal subject and cirrhosis. *Clinical Science*. 30,43-50/1966.
- 20.- Feling P. Influence of oral glucose ingestion on splanchnic glucose and gluconeogenic substrate metabolism in man *Diabetes* 24,460-475/1975.
- 21.- Goldman J.A. The effects of estrogen on intravenous glucose tolerance in women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 103,172-178/1969.

- 22.- Gordon G.G. Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 40,1018-1026/1974.
- 22a.-Gianfranco Pagano. Insulin Resistance in the aged: the role of the peripheral insulin receptors. *Metabolism*-Vol. 30,1,46-49/1981
- 22b.-Guy P. Tell. Hormonal regulation of membrane receptors and cell Responsiveness: A review. *Metabolism* vol. 30,1,1556-1592/1978.
- 23.-Hagen T.C. Autorregulation of growth hormone secretion in normal subject. *Metabolism*. 21,603-610/1972.
- 24.-Holdsworth. C.D. The gut and oral glucose tolerance. *Gut* - 10,422-427/1969.
- 25.-Jackson R.A. Forearm glucose uptake during the oral glucose tolerance test in normal subject. *Diabetes*, 22, 442-458/1973.
- 26.-Johnston D.G. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: diminished degradation of hypersecretion. *Lancet*, 1,10-13 1977.
- 27.-John R. Collins. Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease. *Archives of Internal Medicine*. 124,142-148/1967.
- 28.-Kley H.K. Steroid hormones and their binding in plasma of male patients with fatty liver, chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Acta Endocrinologica*. 79,275-285/1975.
- 29.-Kreishberg R.A. Glucose-lactate interrelation in man. *New England Journal of Medicine*. 287,132-137/1972.
- 30.-Lickley H.L. Effects of portocaval anastomosis on glucose tolerance in the dog: evidence of an interaction between the gut and the liver in oral glucose disposal. *Metabolism*. 24,1157-1168/1975.
- 31.-Lieber C.S. Liver disease and alcohol: fatty liver, alcohol-

- holic, hepatitis, cirrhosis, and their interrelationships. In Medical Consequences of alcoholism. (Ed) Seixas P.A. P. 63-84. New York Academy of Sciences. 1975.
- 32.-Marco J. Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *New England Journal Of Medicine*. 289, 1107-111 / 1973.
- 33.-MacCann U.J. Cortisol metabolism in chronic liver disease *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 40, 1038- - 1040/1975.
- 33a.-Mc Donald. Hyperglucagonemia in liver cirrhosis with portal systemic venous anastomosis: Responses of plasma glucagon and gastric inhibitory polypeptide to oral or intravenous glucose in cirrhotic with normal or elevated fasting plasma glucose levels. *Metabolism*. 28, 4, 300-307/1979.
- 34.-Mondon C.E. Glucose tolerance and insulin response of potassium-deficient Rat and isolated liver. *American Journal of Physiology*. 215, 779-787/1968.
- 35.-Myers J.D. Net splanchnic glucose production in normal man and in various disease states. *Journal of Clinical Investigation*. 29, 1421-1429/1950.
- 36.-Peterson R.D. Adrenocortical steroid metabolism and adrenal cortical function in liver disease. *Journal of Clinical Investigation*. 39, 320-331/1960.
- 37.-Podolsky S. Potassium depletion in hepatic cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 288, 644-648/1973.
- 38.-Record C.O. Metabolic studies in experimental liver disease resulting from D-galactosamine administration. *Biochemical Journal*. 120, 37-44/1972.
- 39.-Record C.O. Glucose tolerance and metabolic changes in human viral hepatitis. *Clinical Science and Molecular Medicine* no. 45, 677-699/1973.

- 40.-Seymour C.A. Hepatic enzyme changes in alcoholic liver disease. *Gut*, 16, R39-R40/1975.
- 41.-Sherwin R.S. Effect of ketone infusion on amino acid and nitrogen metabolism in man. *Journal of Clinical Investigation*. 55, 1182-1190/1975.
- 42.-Sherwin R.S. Hyperglucagonemia in cirrhosis: altered secretion and sensitivity to glucagon. *Gastroenterology*. 74, 1224-1228/1978.
- 43.-Sholiton L.J. Diurnal variation of adrenocortical function in non-endocrine disease states. *Metabolism*. 10, 637-646/-1961.
- 44.-Sherwin R.S. Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal, obese and diabetic subject. *New England Journal of Medicine*. 294, 455-461/1976.
- 45.-Sherwin R.S. Hyperglucagonemia in laennec cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*. 290, 239-242/1974.
- 46.-Samols E. Studies on tissue uptake of insulin in man using a differential immunoassay for endogenous and exogenous insulin. *Journal of Clinical Investigation*. 40, 2092-2102/1961
- 47.-Samaan N. Abnormalities of serum insulin-like activity in liver disease. *Lancet*, 11, 1287-1290/1962.
- 48.-Steele R. Glucose uptake and production during the oral - glucose tolerance test. *Diabetes*, 17, 415-421/1968.
- 49.-Starzl T.E. Effect of insulin, glucagon and insulin glucagon infusion on liver morphology and cell division after complete portocaval shunt in dog. *Lancet*. 1, 821-825/1976.
- 50.-Taylor A.L. Hepatic clearance of human growth hormone. *Journal of Clinical Endocrinology*. 34, 195-199/1972.
- 51.-Tasaka Y. Levels of pancreatic glucagon, insulin and glucose during twenty four hours of the day in normal subject *Hormone and Metabolic Research*. 7, 205-206/1975.
- 52.-Unger R.H. Glucagon and the insulin:glucagon ratio in -

- diabetes and other catabolic illnesses. *Diabetes*. 20, 834-838/1971.
- 53.-Verhoeven G.P.M. The syndromes of primary hormone resistance. *Metabolism*. 28, 253-/1979.
- 54.-Williams R. Textbook of Endocrinology. W.B. Saunders Company, fifth edition. P. 50-55. 247-251./1976.
- 55.-Wiedeman E. Suppression of growth hormone-dependent human serum sulphation factor by estrogen. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 34, 51-58/1972.
- 56.-Wu A. Reduced serum somatomedin activity in patients - with chronic liver disease. *Clinical Science and Molecular Medicine*. 47, 359-366/1974.
- 57.-Yeung R.A. Study of carbohydrate metabolism in postnecrotic cirrhosis of liver. *Gut*. 15, 907-912/1974.
- 58.-Zumoff B. Cortisol metabolism in cirrhosis. *Journal of Clinical Investigation*. 46, 1735-1743/1967.
- 59.-Zanoboni A. Gynecomastia in alcoholic cirrhosis. *Lancet* - 11, 876-(letter)/1975.