

## Ήπαρ και σακχαρώδης διαβήτης. Διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, συμμετοχή του ήπατος

### Περίληψη

Σ. Μπακατσέλος

Περίπου το 80% των ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο, όπως η κίρρωση, παρουσιάζει κάποια δυσανοχή στη γλυκόζη και περίπου 20% αυτών εμφανίζει τελικά κλινικό Σ.Δ. Η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη είναι μειωμένη σχεδόν σ' όλους τους κίρρωτικούς ασθενείς πριν ακόμη εμφανίσουν οποιαδήποτε διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης. Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης εντοπίζεται στους μύς και κυρίως είναι αποτέλεσμα της ελαττωματικής σύνθεσης του γλυκογόνου σ' αυτούς. Η δυσανοχή στη γλυκόζη των κίρρωτικών ασθενών είναι αποτέλεσμα δύο ανωμαλιών που συμβαίνουν ταυτόχρονα: αντίσταση του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη αφ' ενός και ανεπαρκής απάντηση των β-κυττάρων για επαρκή έκκριση ινσουλίνης για να υπερκαλύψει τη μειονεκτική της δράση αφ' ετέρου. Η προοδευτικά επιδεινούμενη διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης των ινσουλινοανθεκτικών κίρρωτικών και η ανάπτυξη αντίστασης του ήπατος στην δράση της ινσουλίνης οδηγούν στην υπεργλυκαιμία νηστείας δηλαδή στον κλινικό Σ.Δ. Η αιτιολογία της ινσουλινοαντίστασης και της διαταραγμένης έκκρισης της ινσουλίνης στην κίρρωση δεν είναι επακριβώς γνωστή. Σε έναν δεδομένο κίρρωτικό ασθενή είναι αδύνατο να προσδιορίσουμε αν έχει επίκτητο «ηπατικό» διαβήτη ή κληρονομούμενο «ιδιοπαθή» Σ.Δ. τύπου II. Ο αυξημένος επιπολασμός της διαταραγμένης ανοχής στην γλυκόζη και η καθολική παρουσία της αντίστασης στην ινσουλίνη στην χρόνια ηπατική νόσο οδηγούν στην αυξημένη πιθανότητα ότι η ηπατική νόσος είναι ο εκλυτικός παράγοντας για την ανάπτυξη του «ηπατικού» σακχαρώδη διαβήτη.

Σε ασθενείς με ηπατική νόσο πολύ συχνά υπάρχει κάποια διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Η διαταραχή αυτή υπάρχει όχι μόνο σε ασθενείς με κίρρωση αλλά και με οξεία ή και χρόνια ηπατίτιδα<sup>1</sup>. Περίπου έναν αιώνα πριν ο Bernard Naunyn για πρώτη φορά πρότεινε τον όρο «ηπατικός διαβήτης» επειδή οι περισσότεροι ασθενείς του με συνυπάρχουσα ηπατική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ) δεν είχαν παθολογοανατομικές αλλοιώσεις στο πάγκρεας σε αυτοψίες που είχαν γίνει<sup>2</sup>.

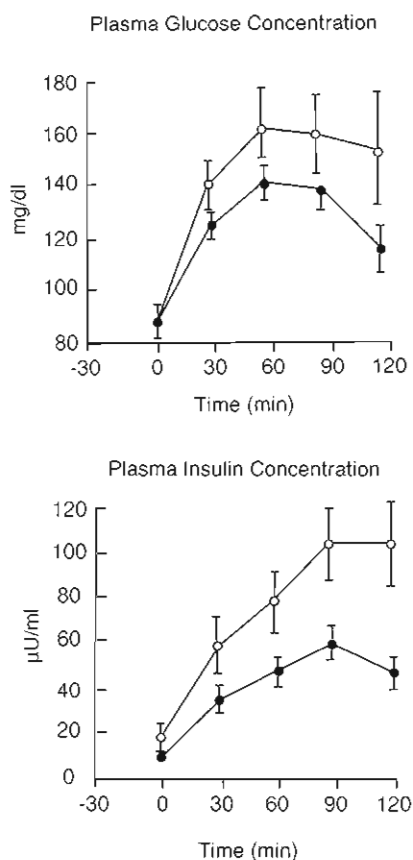
Επίσης τις τελευταίες δεκαετίες βρέθηκε ότι το 60-80% των ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο παρουσιάζει κάποια δυσανοχή

στη γλυκόζη και ότι περίπου το 20% αναπτύσει τελικά Σ.Δ<sup>1</sup>. Ο βαθμός της δυσανοχής αυτής θα πρέπει να αναφερθεί ότι δε συσχετίζεται με την αιτία της ηπατικής νόσου, το κλινικό στάδιο εξέλιξης της νόσου καθώς επίσης και με τη θρεπτική κατάσταση του ασθενούς<sup>3</sup>. Ο αυξημένος επιπολασμός της δυσανοχής της γλυκόζης σε ασθενείς με ηπατική νόσο και ο κεντρικός ρόλος του ήπατος στο μεταβολισμό της γλυκόζης είναι λογικό να μας οδηγήσει στην υπόθεση ότι το ήπαρ παίζει τον κύριο ρόλο στην παθογένεια της δυσανοχής της γλυκόζης στα νοσήματα του ήπατος. Όμως όπως θα δούμε παρακάτω το κύριο χαρακτηριστικό των ασθενών αυτών είναι η μειωμένη ευαισθησία κυρίως του μυϊκού ιστού στη δράση της ινσουλίνης και η περιφερική υπερινσουλιναιμία και έτσι ο ρόλος του ήπατος γίνεται λιγότερο σαφής.

Στη συνέχεια θα περιγράψουμε πρώτα τα χαρακτηριστικά γενικά των ασθενών με κίρρωση ήπατος που σχετίζονται με τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης όπως η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και μετά τις μεταβολικές αλλαγές που χαρακτηρίζουν τους κίρρωτικούς ασθενείς με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και με σακχαρώδη διαβήτη και τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ευθύνονται για τη συχνή ύπαρξη Σ.Δ. στην κίρρωση του ήπατος.

### Υπερινσουλιναιμία

Οι περισσότεροι, αν όχι όλοι, κίρρωτικοί ασθενείς είτε παρουσιάζουν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη είτε δυσανοχή έχουν περιφερική υπερινσουλιναιμία. Η υπερινσουλιναιμία αυτή υπάρχει τόσο στην μεταπορροφητική κατάσταση νηστείας όσο και μετά από χορήγηση γλυκόζης ενδοφλεβίως ή από το στόμα ή και μετά από πρόσληψη γεύματος. Αντίθετα οι διαβητικοί κίρρωτικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένα βασικά επίπεδα ινσουλίνης αλλά μειωμένα επίπεδα μετά από χορήγηση γλυκόζης από το στόμα ή ενδοφλεβίως<sup>1,3,4</sup>. Το ίδιο ακριβώς συμβαίνει και με τα επίπεδα του c-πεπτικού (Σχ. 1 και 2). Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης οφείλονται όχι μόνο στην αυξημένη έκκριση από τα β-κύτταρα του παγκρέατος αλλά και στη μειωμένη αποδόμησή της από το ήπαρ, δεδομένου ότι περίπου το 50% της ποσότητας ινσουλίνης που εκκρίνεται στη πυλαία με την πρώτη διέλευσή της από το ήπαρ αποδο-

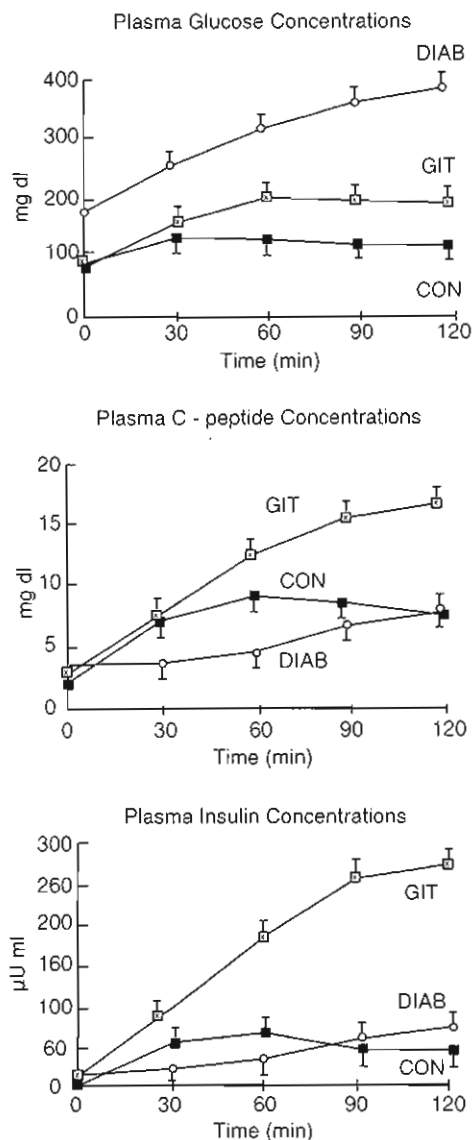


**Σχ. 1.** Συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος σε κίρρωτικούς ασθενείς με σχεδόν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη και φυσιολογικά άτομα κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα. (Οι ανοικτοί κύκλοι παριστούν άτομα με κίρρωση και οι γεμάτοι φυσιολογικά άτομα). Φαίνεται ότι τα άτομα με κίρρωση έχουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης και παρά τα σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης έχουν φυσιολογική ανοχή ( $P < 0,05$ ).

μείται. Η ελαττωμένη αποδόμησή της οφείλεται είτε στην ενδοηπατική παράκαμψη (intrahepatic shunting) είτε στην εξωηπατική πυλαιοσυστηματική παράκαμψη (extrahepatic portasystemic shunting) λόγω της ηπατικής κίρρωσης. Σ' ένα δεδομένο άτομο η σχετική συμμετοχή του κάθε ενός από τους τρεις αυτούς παράγοντες είναι δύσκολο να υπολογισθεί. Ανεξάρτητα όμως από τον ή τους μηχανισμούς το αποτέλεσμα είναι ότι οι ιστοί στόχοι δράσης της ινσουλίνης (π.χ. μυϊκός ιστός) είναι χρονίως εκτεθιμένοι στα αυξημένα επίπεδά της.

### Αντίσταση στη δράση ινσουλίνης

Πολλές παρατηρήσεις στηρίζουν την άποψη ότι η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ιν-

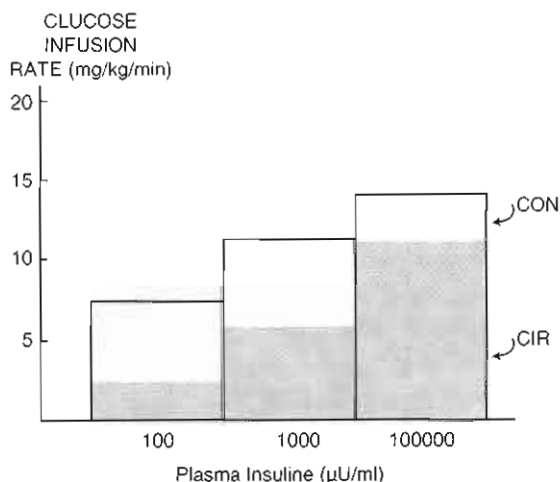


Σχ. 2. Επίπεδα γλυκόζης, c-πεπτιδίου και ινσουλίνης σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή (G.I.T.), με Σ.Δ. (DIAB) και φυσιολογικά (CON) κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης per os. Τα επίπεδα c-πεπτιδίου είναι σημαντικά αυξημένα στα άτομα με G.I.T. ( $P < 0,01$ ), αλλά μειωμένα στους DIAB ( $P < 0,05$ ) συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα. Τα επίπεδα ινσουλίνης είναι σημαντικά αυξημένα στα άτομα με G.I.T. ( $P < 0,05$ ) αλλά όχι στους DIAB συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα.

σουλίνης είναι μειωμένη στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Πρώτον, έχει αποδειχθεί καθυστερημένη και μειωμένη πτώση της γλυκόζης πλάσματος μετά από έγχυση ινσουλίνης. Δεύτερον, η ικανότητα της ινσουλίνης να αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από το μυϊκό ιστό του αντιβραχίου μετά από χορήγηση γλυκόζης από το στόμα είναι μειωμένη. Τρίτον, σε μελέτες με την

τεχνική του ευγλυκαιμικού «insulin clamp» ή διά μέσου της ινσουλίνης πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς και κυρίως από τον μυϊκό είναι στους κίρρωτικούς ασθενείς μειωμένη μέχρι και 50%<sup>3,5,6</sup> (Σχ. 3).

Για να προσδιορίσουμε τους μηχανισμούς που συμμετέχουν στη διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης στους κίρρωτικούς ασθενείς θα πρέπει να θυμηθούμε πως επιτυγχάνεται αυτή στα φυσιολογικά άτομα. Είναι γνωστό ότι κατά τη διάρκεια της νηστείας (postabsorptive, fasting state) η έκκριση της ινσουλίνης είναι μειωμένη και η ποσότητα της γλυκόζης που προσλαμβάνεται απ' όλους τους ιστούς ισούται με την ποσότητα που παράγεται από το ήπαρ. Μετά την πρόσληψη γλυκόζης (postprandial state) διεγείρεται η έκκριση ινσουλίνης και ο συνδυασμός της υπερινσουλιναϊμίας και υπεργλυκαιμίας προάγει την πρόσληψη της γλυκόζης από τους σπλαχνικούς (π.χ. το ήπαρ) και περιφερικούς (π.χ. μυϊκός) ιστούς ενώ ταυτόχρονα καταστέλλεται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Έτσι η διατήρηση φυσιολογικής ανοχής στη γλυκόζη εξαρτάται από τους εξής τρεις παράγοντες οι οποίοι ενεργούν ταυτόχρονα και σε αρμονική συνεργασία: 1) έκκριση ινσουλίνης, 2) διέγερση της πρόσληψης γλυκόζης από τους μυς και το ήπαρ λόγω του συνδυασμού υπεργλυκαιμίας και της ινσουλίνης και 3) καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στα διαθέσιμα στοιχεία από τη βιβλιογραφία σχετικά με τη δράση και έκκριση ινσουλίνης στους κίρρωτικούς ασθε-



Σχ. 3. Φαίνεται η απόσυρση της γλυκόζης από το πλάσμα κατά τη διάρκεια ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊμικού clamp σε διάφορες συγκεντρώσεις ινσουλίνης πλάσματος σε φυσιολογικά (CON) και κίρρωτικά (CIR) άτομα.

νείς με φυσιολογική και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και στους κίρρωτικούς ασθενείς με Σ.Δ.

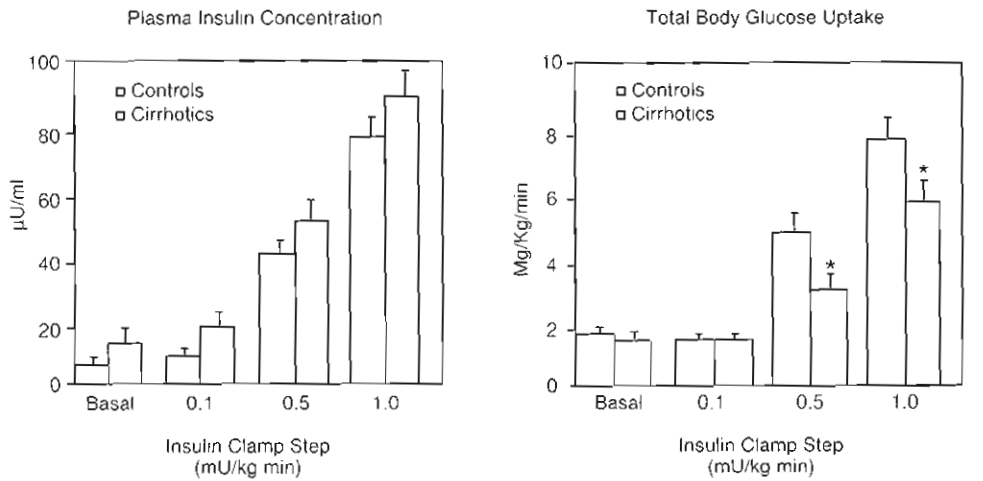
## Μεταβολισμός της γλυκόζης στην κίρρωση

### 1. Φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη

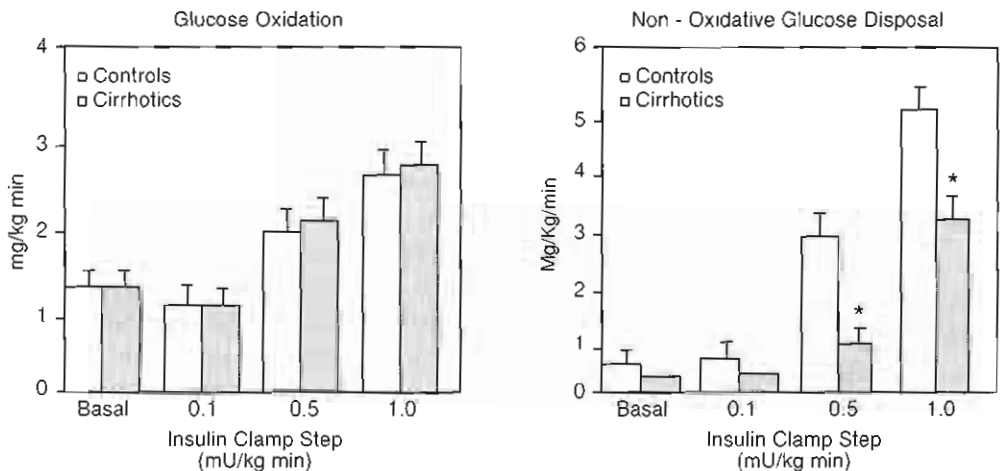
Όπως αναφέρθηκε ήδη στους κίρρωτικούς ασθενείς με και χωρίς διαταραγμένη ανοχή αλλά και με Σ.Δ. υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Για να προσδιορισθούν οι ακριβείς θέσεις αντίστασης στην ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκε η τεχνική του ευγλυκαιμικού clamp σε συνδυασμό με έμμεση θερμιδομετρία για τον ποσοτικό προσδιορισμό των δύο κύριων δρόμων ενδοκυττάριας χρησιμοποίησης της γλυκόζης δηλαδή

της οξειδωτικής και μη οξειδωτικής. Όπως είναι γνωστό ο δεύτερος δρόμος αντιπροσωπεύει τη σύνθεση γλυκογόνου στον μυϊκό ιστό.

Τα αποτελέσματα των μελετών δείχνουν ότι η ευαισθησία του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη είναι μειωμένη και αυτό συμβαίνει σ' ένα μεγάλο αλλά φυσιολογικό εύρος συγκεντρώσεων ινσουλίνης στο πλάσμα (Σχ. 4). Η ενδοκυττάρια οξείδωση της γλυκόζης όμως είναι φυσιολογική ενώ η μη οξειδωτική πρόσληψή της είναι ελαττωμένη μέχρι και 50%. Συνεπώς η ικανότητα της ινσουλίνης να προωθεί τη σύνθεση γλυκογόνου στους μύς είναι σημαντικά μειωμένη στους κίρρωτικούς ασθενείς με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη<sup>3</sup> (Σχ. 5). Στις ίδιες μελέτες βρέθηκε ότι η ικα-



Σχ. 4. Φαίνονται οι διάφορες συγκεντρώσεις ινσουλίνης πλάσματος και η συνολική απόσυρση γλυκόζης σε κίρρωτικούς ασθενείς με σχεδόν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη και σε φυσιολογικά άτομα κατά τη διάρκεια ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού clamp.

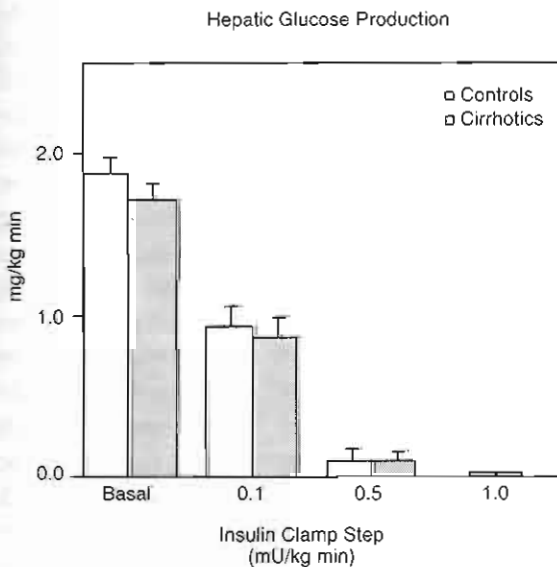


Σχ. 5. Φαίνεται η απόσυρση της γλυκόζης μέσω της οξείδωσης και της μη οξείδωσης σε κίρρωτικούς ασθενείς με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη και σε φυσιολογικά άτομα.

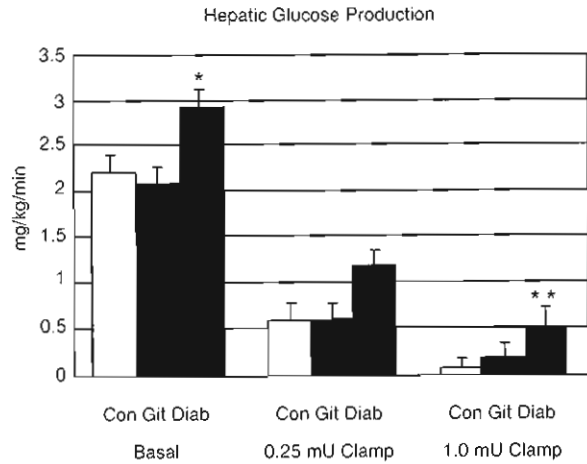
νότητα της ινσουλίνης να αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης είναι φυσιολογική στους ασθενείς αυτούς (Σχ. 6). Συμπερασματικά το κύριο πρόβλημα στο μεταβολισμό της γλυκόζης στους κίρρωτικούς ασθενείς με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη είναι η αντίσταση του μυϊκού ιστού στη δράση της ινσουλίνης. Η αυξημένη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος εξουδετερώνει αυτή την αντίσταση και έτσι επιτυγχάνονται φυσιολογικά μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης. Συμπερασματικά η μειωμένη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη αποτελεί πρόωμη διαταραχή, πριν γίνει έκδηλη οποιαδήποτε διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης.

### Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη

Οι κίρρωτικοί ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη παρουσιάζουν τις ίδιες ακριβώς διαταραχές, όσον αφορά την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, με τους ασθενείς με φυσιολογική ανοχή και στο ήπαρ και στην περιφέρεια<sup>7</sup> (Σχ. 7). Επίσης οι ασθενείς αυτοί δεν παρουσιάζουν σοβαρότερες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας ούτε διαφορές ως προς την αιτία της νόσου, την θρεπτική ή και τη φυσική τους κατάσταση<sup>4</sup>. Συνεπώς η πιο πιθανή εξήγηση για την εξέλιξη από τη φυσιολογική στη διαταραγμένη ανοχή της γλυκόζης είναι η ελαττωματική έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Η εκτίμηση της έκκρισης ινσουλίνης στους κίρρωτικούς ασθενείς γίνεται με τις μετρήσεις των συγκε-



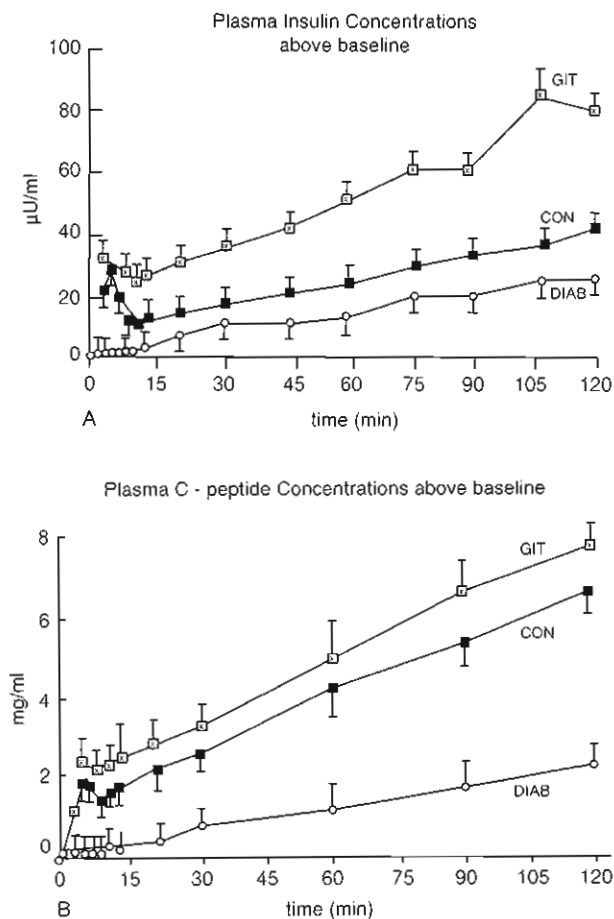
Σχ. 6. Φαίνεται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης σε διάφορα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος σε κίρρωτικούς ασθενείς με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης και φυσιολογικά άτομα.



Σχ. 7. Φαίνεται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης σε κίρρωτικούς ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (GIT), με ΣΔ (DIAB) και σε φυσιολογικά άτομα (CON) σε διάφορα επίπεδα ινσουλίνης.

ντρώσεων του c-πεπτιδίου στο πλάσμα με την τεχνική του υπεργλυκαιμικού clamp, διότι το c-πεπτιδιο εκκρίνεται από τα β-κύτταρα σε ισομοριακές ποσότητες με την ινσουλίνη και δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ αλλά κυρίως στους νεφρούς. Συνεπώς η κάθαρση του c-πεπτιδίου, αντίθετα με την ινσουλίνη, είναι αμετάβλητος στην κίρρωση του ήπατος και η μέτρησή του αποτελεί λογικά αξιόπιστο ημιποσοτικό μέτρο της έκκρισης ινσουλίνης στην κίρρωση<sup>8,9,10</sup>. Τα βασικά επίπεδα του c-πεπτιδίου στους ασθενείς με φυσιολογική και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη είναι αυξημένα λόγω της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη (Σχ. 2). Κατά τη διάρκεια του υπεργλυκαιμικού clamp η απάντηση του c-πεπτιδίου είναι συγκρίσιμος με τα φυσιολογικά άτομα. Έτσι όταν η εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων συσχετισθεί με τα επικρατούντα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα, θα πρέπει να θεωρηθεί φυσιολογική στους κίρρωτικούς ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Όταν όμως συσχετισθεί με τη σοβαρότητα της αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη, η ικανότητα των β-κυττάρων να εκκρίνουν ινσουλίνη είναι σαφώς ανεπαρκής για να εξουδετερώσει τη διαταραγμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης και έτσι δυσανοχή εμφανίζεται<sup>11</sup> (Σχ. 8).

Τέλος οι κίρρωτικοί ασθενείς με δυσανοχή στη γλυκόζη κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης από το στόμα εμφανίζουν στα πρώτα 20 min μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από το ήπαρ αλλά η συνολική πρόσληψη κατά τη



**Σχ. 8.** Φαίνονται οι μεταβολές της ινσουλίνης (A) και c-πεπτιδίου (B) στο πλάσμα κιρρωτικών ασθενών με δυσανοχή στη γλυκόζη (GIT) με Σ.Δ. (DIAB) και σε φυσιολογικά άτομα (CON) κατά τη διάρκεια υπεργλυκαιμικού clamp. Τα επίπεδα ινσουλίνης και στην πρώτη φάση (0-10 min) και στη δεύτερη φάση (10-120') είναι σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με GIT συγκριτικά με φυσιολογικά άτομα ( $P < 0,01$ ) αλλά σημαντικά χαμηλότερα στους DIAB συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα και στις δύο φάσεις ( $P < 0,01$ ). Όσον αφορά τα επίπεδα c-πεπτιδίου καμιά διαφορά δεν παρατηρείται μεταξύ ασθενών με GIT και CON. Οι διαβητικοί ασθενείς όμως εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα c-πεπτιδίου συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα και στις δύο φάσεις ( $P < 0,01$ ).

διάρκεια του test (συνολική διάρκεια 4 ώρες) είναι φυσιολογική<sup>12</sup>.

Συμπερασματικά η εμφάνιση δυσανοχής στη γλυκόζη στους κιρρωτικούς ασθενείς είναι αποτέλεσμα δύο ανωμαλιών που συμβαίνουν ταυτόχρονα: αντίσταση του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη αφ' ενός και η ανεπαρκής απάντηση των β-κυττάρων για κατάλληλη έκκριση ινσουλίνης για να υπερκαλύψει τη μειονεκτική της δράση αφ' ετέρου. Η μειωμένη πρόσληψη της γλυκόζης από το

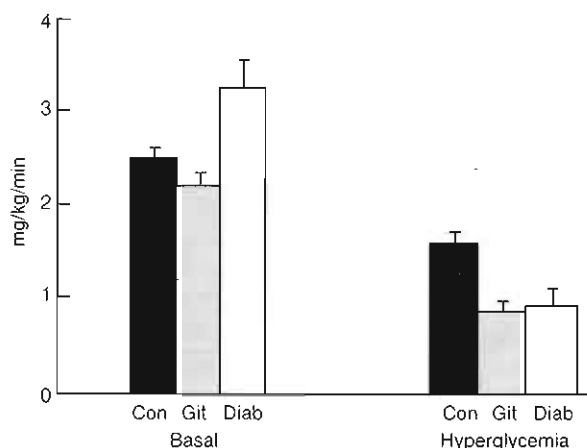
ήπαρ κατά την πρώτη ηπατική της διέλευση μπορεί να συμβάλλει στην από του στόματος δυσανοχή της.

### Σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ)

Όπως αναφέρθηκε η αντίσταση του μυϊκού ιστού στη δράση της ινσουλίνης χαρακτηρίζει όλους τους κιρρωτικούς ασθενείς διαβητικούς και μη. Οι διαβητικοί κιρρωτικοί ασθενείς όμως εμφανίζουν και διαταραχή στην ενδοκυττάρια οξείδωση της γλυκόζης επί πλέον της διαταραχής στην μη οξειδωτική απόσυρση της γλυκόζης δηλαδή στη σύνθεση του γλυκογόνου<sup>11</sup>.

Η εμφάνιση του Σ.Δ στην κιρρωση σχετίζεται σαφώς με μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Η έκκριση ινσουλίνης είναι μειωμένη τόσο κατά την πρώιμη φάση (0-10 min) όσο και κατά τη δεύτερη φάση (10-120 min) συγκριτικά με τους ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή και με φυσιολογικά άτομα (Σχ. 8). Οι παράγοντες που προκαλούν την προοδευτική αναισθησία της έκκρισης ινσουλίνης στο ερέθισμα της γλυκόζης και τη μειωμένη ικανότητα των β-κυττάρων να εκκρίνουν ινσουλίνη παραμένουν άγνωστοι. Επί πλέον της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη και της μειωμένης έκκρισης, η αντίσταση του ήπατος στη δράση της ινσουλίνης συμβάλλει επίσης στη δυσανοχή της γλυκόζης στον εμφανή Σ.Δ. Ως εκ τούτου οι κιρρωτικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και κατά την νηστεία και κατά τη διάρκεια του υπερινσουλιναιμικού ευγλυκαιμικού clamp (Σχ. 7).

Η διαταραχή αυτή δεν οφείλεται στην ηπατική βλάβη αυτή καθ' αυτή διότι οι ασθενείς αυτοί έχουν παρόμοια ηπατική λειτουργία και κλινικά χαρακτηριστικά με εκείνους με σχεδόν φυσιολογική ή και δυσανοχή στη γλυκόζη. Έτσι η υπερινσουλιναιμία νηστείας, η οποία είναι ικανή να καταστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης στους κιρρωτικούς ασθενείς με φυσιολογική και διαταραγμένη ανοχή, έχει χάσει την ανασταλτική της δράση στο ήπαρ στους διαβητικούς ασθενείς<sup>3</sup>. Είναι πιθανόν η ηπατική αντίσταση είναι αποτέλεσμα της απώλειας της έκκρισης ινσουλίνης στους ασθενείς αυτούς, διότι η κατασταλτική δράση της γλυκόζης στην ηπατική παραγωγή της είναι φυσιολογική<sup>13</sup> (Σχ. 9). Συμπερασματικά Σ.Δ στους κιρρωτικούς ασθενείς με ινσουλिनάντισταση αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της προοδευτικής διαταραχής στην έκκριση ινσουλίνης ταυτόχρονα με την ανάπτυξη αντίστασης στην ηπατική δράση της γεγονός που οδηγούν στην



**Σχ. 9.** Φαίνεται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης στη βασική κατάσταση και μετά από υπεργλυκαιμία σε φυσιολογικά άτομα (CON), σε κιρρωτικούς ασθενείς με δυσανοχή στη γλυκόζη (G.I.T.) και με Σ.Δ. (DIAB). Φαίνεται ότι η υπεργλυκαιμία καταστέλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης μέχρι το 34% στα φυσιολογικά άτομα, μέχρι το 56% στους G.I.T. και μέχρι το 70% στους DIAB.

ενδογενή υπερπαραγωγή γλυκόζης και στην υπεργλυκαιμία νηστείας.

### Μηχανισμοί ινσουλινοαντίστασης

Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης εντοπίζεται είτε σ' αυτούς καθ' αυτούς τους υποδοχείς της είτε στα γεγονότα που ακολουθούν τη σύνδεσή της με τους υποδοχείς της – μεταυποδοχείς.

#### Υποδοχείς

Από μελέτες βρέθηκε ότι η σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς της στα ερυθροκύτταρα του αίματος ή στα μονοκύτταρα είναι μειωμένη. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε μειωμένης χημικής συγγένειας είτε μειωμένου αριθμού υποδοχέων στα κύτταρα αυτά. Όμως σε άλλες μελέτες δεν βρέθηκε καμία διαταραχή στη σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς της στα ανωτέρω κύτταρα. Όποια κι αν είναι τα αποτελέσματα των μελετών αυτών η κατ' ανάγκη μεταφορά τους και στους τυπικούς ιστούς δράσης της ινσουλίνης, όπως οι μυς και το ήπαρ όπου υπάρχει και το πρόβλημα στην κίρρωση, δεν έχει πλήρως αξιολογηθεί<sup>5,14</sup>. Προς το παρόν οι υπάρχουσες ενδείξεις για τον εντοπισμό του προβλήματος της ινσουλινοαντίστασης, στους υποδοχείς της ινσουλίνης δεν είναι πειστικές.

#### Μεταυποδοχείς

Η ικανότητα της ινσουλίνης να προωθεί την πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς μπορεί να ανταγωνισθεί από ένα αριθμό κυκλοφορούντων ουσιών και ορμονών όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, γλυκαγόνη, αυξητική ορμόνη, κορτιζόνη και αδρεναλίνη. Επίσης η χρόνια υπεργλυκαιμία και πιθανόν και η χρόνια ενδογενή υπερινσουλιναίμια έχουν αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την μέσω της ινσουλίνης χρησιμοποίηση της γλυκόζης<sup>1,11,13,15-18</sup>. Αυτές οι ουσίες ή ορμόνες διαταράσσουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης προκαλώντας είτε ελάττωση της μεταφοράς γλυκόζης διά μέσου της κυτταρικής μεμβράνης είτε τροποποίηση – αλλαγή των ενδοκυττάρων βημάτων – γεγονότων που ενέχονται στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Επειδή οι ουσίες αυτές και οι ορμόνες είναι σημαντικά αυξημένες στο πλάσμα των κιρρωτικών ασθενών ο ρόλος τους στην πρόκληση της ινσουλινοαντίστασης είναι πολύ πιθανός.

Η αύξηση της γλυκαγόνης στο πλάσμα με έγχυση σε φυσιολογικά άτομα σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα των κιρρωτικών ασθενών προκαλούν μείωση της απόσυρσης γλυκόζης κατά 15-20%, η οποία μείωση αποδίδεται στη μειωμένη σύνθεση του γλυκογόνου από τους μυς<sup>15</sup>. Προς το παρόν δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες στις οποίες να εξετάζεται η επίδραση αυτή σε κιρρωτικούς ασθενείς.

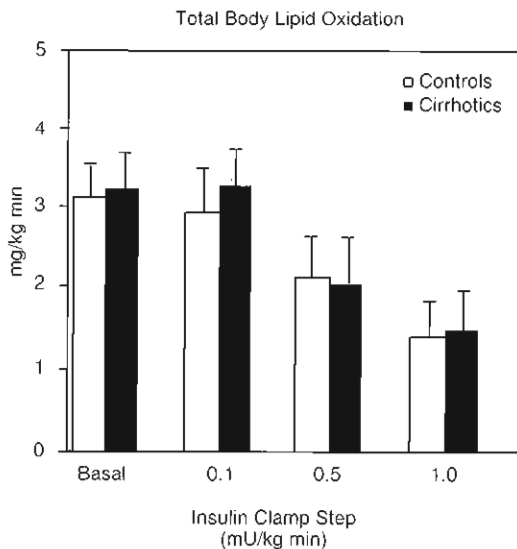
– Είναι γνωστό ότι η αυξητική ορμόνη όταν χορηγηθεί για 2-12 ώρες σε φυσιολογικά άτομα προκαλεί ινσουλινοαντίσταση<sup>16</sup>. Αν και πιστεύεται ότι τα αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης που παρατηρούνται στην κίρρωση ενέχονται στη δημιουργία ινσουλινοαντίστασης, δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία στη βιβλιογραφία που να αποδεικνύουν αυτή την υπόθεση.

– Τα επίπεδα κορτιζόλης και αδρεναλίνης τα οποία συνήθως είναι φυσιολογικά στους κιρρωτικούς ασθενείς δε φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στη δημιουργία ινσουλινοαντίστασης.

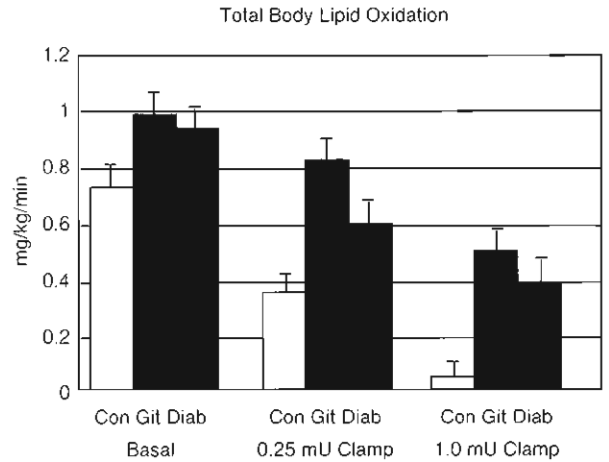
– Ελεύθερα λιπαρά οξέα (Ε.Λ.Ο.): Οι συγκεντρώσεις των Ε.Λ.Ο. στο πλάσμα των κιρρωτικών ασθενών είναι αυξημένες. Από το γνωστό κύκλο του Randle (κύκλος Ε.Λ.Ο. – γλυκόζης, όπου η αυξημένη οξειδωση των ΕΛΟ αναστέλλει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης) είναι πιθανό η χρησιμοποίηση των λιπών ως ενεργειακή ουσία αντί της γλυκόζης να συμβάλλει στην ελαττωματική δράση της ινσουλίνης. Στους κιρρωτικούς

ασθενείς με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, παρά τα αυξημένα Ε.Λ.Ο. στο πλάσμα και τον αυξημένο ρυθμό διακίνησής τους (turnover rate) η συνολική οξείδωσή τους είναι παρόμοια με εκείνη των φυσιολογικών ατόμων παρά το ότι η βασική και η σε χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης οξείδωσή τους είναι αυξημένη<sup>3</sup> (Σχ. 10). Στους κίρρωτικούς ασθενείς με δυσανοχή στη γλυκόζη και εμφανή Σ.Δ. όμως η συνολική οξείδωση των Ε.Λ.Ο. είναι αυξημένη και η αύξηση αυτή συσχετίζεται με την ελάττωση στην οξείδωση της γλυκόζης<sup>11</sup> (Σχ. 11). Συνεπώς η αυξημένη οξείδωση των ΕΛΟ μπορεί να είναι, τουλάχιστον εν μέρει, υπεύθυνη για την ελαττωμένη οξείδωση της γλυκόζης που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς. Η αυξημένη όμως οξείδωση των Ε.Λ.Ο. δεν μπορεί να εξηγήσει την κατάσταση της ινσουλινοαντίστασης που παρατηρείται σ' όλους τους κίρρωτικούς ασθενείς.

- Υπερινσουλιναίμια: Από μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι σε φυσιολογικά άτομα όταν τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας αυξηθούν 2-3 φορές πάνω από τα φυσιολογικά όρια για τρεις ημέρες, ενώ τα επίπεδα γλυκόζης διατηρηθούν στα φυσιολογικά όρια, η διά μέσου της ινσουλίνης χρησιμοποίηση της γλυκόζης μειώνεται. Η μείωση αυτή εντοπίζεται στη μη οξειδωτική χρησιμοποίηση της γλυκόζης δηλαδή στη σύνθεση του γλυκογόνου<sup>18</sup>. Αυτή η εικόνα παραλληλίζεται με εκείνη της κίρρωσης στην οποία, όπως αρχικά αναφέρ-



**Σχ. 10.** Φαίνεται η φυσιολογική οξείδωση των λιπιδίων σε κίρρωτικούς ασθενείς με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη και σε φυσιολογικά άτομα στη βασική κατάσταση και σε διάφορα επίπεδα ινσουλίνης.



**Σχ. 11.** Φαίνεται η συνολική οξείδωση των λιπιδίων σε κίρρωτικούς ασθενείς με δυσανοχή στη γλυκόζη (GIT), σε Σ.Δ. (DIAB) και σε φυσιολογικά άτομα (CON) στη βασική κατάσταση και σε διάφορα επίπεδα ινσουλίνης.

θηκε, παρατηρείται υπερινσουλιναίμια.

- Υπεργλυκαιμία (Glucose toxicity): Είναι γνωστό ότι η χρόνια υπεργλυκαιμία ελαττώνει την μέσω της γλυκόζης και της ινσουλίνης απόσυρση της γλυκόζης από την κυκλοφορία<sup>19</sup>. Πράγματι σε κίρρωτικούς ασθενείς με δυσανοχή στη γλυκόζη ή εμφανή Σ.Δ., με την τεχνική του υπεργλυκαιμικού clamp και την ταυτόχρονη χορήγηση σωματοστατινης, βρέθηκε ότι η απόσυρση της γλυκόζης από την περιφέρεια (μυϊκός ιστός) είναι μειωμένη μόνο στους διαβητικούς ασθενείς και όχι στους με δυσανοχή στη γλυκόζη. Συνεπώς η μειωμένη ικανότητα της υπεργλυκαιμίας αυτής καθ' αυτής να προωθεί την πρόσληψη της γλυκόζης από τον μυϊκό ιστό συμβάλλει στην δυσανοχή της γλυκόζης στους διαβητικούς κίρρωτικούς ασθενείς<sup>13</sup>. (Η ταυτόχρονη χορήγηση σωματοστατινης έγινε για να διατηρήσει την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη στα βασικά τους επίπεδα).

### Πυλαία υπέρταση

Η πυλαία υπέρταση αυτή καθ' αυτή μπορεί να προκαλεί ινσουλινοαντίσταση. Ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος αλλά η ινσουλινοαντίσταση μοιάζει με εκείνη που παρατηρείται στους κίρρωτικούς ασθενείς. Η υπερινσουλιναίμια που εμφανίζεται λόγω της πυλαίοσυστηματικής παράκαμψης πιθανόν να ευθύνεται για την κατάσταση της ινσουλινοαντίστασης<sup>20</sup>.



## Μηχανισμοί της μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης

Στα πρώιμα στάδια της κίρρωσης όταν η ανοχή στη γλυκόζη είναι φυσιολογική η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κλινικά αφανής. Όμως, εάν η απάντηση των β-κυττάρων διαταραχθεί, τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης αυξάνονται και έτσι δυσανοχή στη γλυκόζη εμφανίζεται. Προς το παρόν δεν είναι σαφές γιατί τα β-κύτταρα καθίστανται ανίκανα να απαντούν επαρκώς στην παρουσία αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης. Επειδή πολλοί διαβητικοί κίρρωτικοί ασθενείς έχουν αλκοολική κίρρωση, ο χρόνιος αλκοολισμός μπορεί να προσβάλει την ενδοκρινή λειτουργία του παγκρέατος πριν εμφανισθεί οποιαδήποτε αλλαγή στην εξωκρινή λειτουργία του. Όμως τουλάχιστον το ένα τρίτο των ασθενών έχουν μη αλκοολική κίρρωση και εμφανίζουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης στο ερέθισμα της γλυκόζης. Συνεπώς δυσλειτουργία των β-κυττάρων λόγω βλάβης από το αλκοόλ δεν μπορεί να εξηγήσει την ελλειπή έκκριση ινσουλίνης στους κίρρωτικούς ασθενείς με δυσανοχή στη γλυκόζη ή και με Σ.Δ. Ο συνεχής και χρόνιος ερεθισμός των β-κυττάρων από την υπεργλυκαιμία, λόγω της ινσουλινοαντίστασης, μπορεί να προκαλεί εξάντληση ή τοξική βλάβη των κυττάρων αυτών<sup>17</sup>. Είναι ενδιαφέρον να υποθέσουμε ότι εκείνοι οι κίρρωτικοί ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση που αναπτύσσουν κλινικό διαβήτη φέρουν τα γονίδια του τύπου II Σ.Δ. που είναι υπεύθυνα για τη μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης. Προς το παρόν δυστυχώς δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που να εξετάζουν την έκκριση της ινσουλίνης στους διαβητικούς κίρρωτικούς ασθενείς μετά από αυστηρό μεταβολικό έλεγχο για να δούμε εάν ή όχι η εκκριτική απάντηση των β-κυττάρων μπορεί να επανέλθει, και στην πρώτη περίπτωση θα πρόκειται μάλλον για μια λειτουργική διαταραχή λόγω της χρόνιας υπεργλυκαιμίας.

## Παθογένεια του Σ.Δ. στην κίρρωση: Περίληψη – υποθέσεις και προοπτικές

Η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη είναι μειωμένη στους κίρρωτικούς ασθενείς πολύ πριν οποιαδήποτε διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης εμφανισθεί. Η ινσουλινοαντίσταση αυτή εδράζεται κυρίως στον μυικό ιστό και χαρακτηρίζει όλα τα άτομα με κίρρωση είτε έχουν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη είτε διαταραγμένη

είτε εμφανή Σ.Δ. Συνεπώς είναι λογικό να υποθέσουμε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί την πρωιμότερη διαταραχή η οποία οδηγεί στον «ηπατικό διαβήτη». Όσο χρονικό διάστημα η ινσουλινοαντίσταση μπορεί να εξουδετερωθεί από την επαρκώς αυξημένη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα η ανοχή στη γλυκόζη παραμένει φυσιολογική. Μικρότερη έκκριση ινσουλίνης ακόμη και αν είναι συγκρίσιμη με εκείνη των φυσιολογικών ατόμων, μπορεί να μην είναι ικανή να εξουδετερώσει την αντίσταση με αποτέλεσμα να εμφανισθεί διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη από μόνη της δεν είναι ικανή να προκαλέσει Σ.Δ. στην κίρρωση. Σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται μόνο στα άτομα των οποίων τα β-κύτταρα ανεπαρκούν να ικανοποιήσουν τις αυξημένες ανάγκες για έκκριση ινσουλίνης λόγω της ινσουλινοαντίστασης. Άλλοι επίσης μηχανισμοί όπως η αδυναμία της υπεργλυκαιμίας (glucose resistance) να αυξήσει την απόσυρση της γλυκόζης από το πλάσμα μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην εμφάνιση Σ.Δ. στην κίρρωση. Ο Σ.Δ. ο οποίος εμφανίζεται στην κίρρωση χαρακτηρίζεται από μεταβολικές αλλαγές που είναι παρόμοιες με εκείνες στον πρωτοπαθή Σ.Δ. τύπου II. Πράγματι αντίσταση στην ινσουλίνη του μυικού ιστού λόγω διαταραχής στη σύνθεση του γλυκογόνου και στην οξείδωση της γλυκόζης, αντίσταση του ήπατος στην ινσουλίνη και απώλεια της έκκρισης ινσουλίνης είναι χαρακτηριστικά και των δύο μορφών διαβήτη. Η αιτιολογία όμως των δύο μορφών Σ.Δ. φαίνεται να είναι αρκετά διαφορετική. Στον Σ.Δ. τύπου II υπάρχει κάποια γενετική προδιάθεση με τα προσβαλλόμενα άτομα να κληρονομούν κάποιο γονίδιο ή μια ομάδα γονιδίων που προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη και ταυτόχρονα γονίδια που προσβάλλουν την απάντηση των β-κυττάρων στο ερέθισμα της γλυκόζης, επί πλέον από τους άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες. Στους κίρρωτικούς ασθενείς όμως η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι σαφώς επίκτητος όπως αποδεικνύεται από την μεγάλη συχνότητά της και επίσης την μεγάλη συχνότητα της δυσανοχής στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance). Φαίνεται πιθανό όμως ότι εκείνοι οι κίρρωτικοί ασθενείς που θα εμφανίσουν Σ.Δ. έχουν τα γονίδια του Σ.Δ. τύπου II που προσβάλλουν τα β-κύτταρα. Σε κάθε περίπτωση όμως η σειρά των μεταβολικών αλλαγών που αρχίζουν μετά την έναρξη της ινσουλινοαντίστασης μοιάζει με κείνη του Σ.Δ. τύπου II.

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυ-

νοι για την εμφάνιση της ινσουλινοαντίστασης στην κίρρωση δεν είναι πολύ καλά γνωστοί. Υπάρχει κοινή άποψη ότι η σύνθεση του γλυκογόνου, ως αποτέλεσμα της δράσης της ινσουλίνης, στα μυικά κύτταρα είναι μειωμένη στην πλειοψηφία των κίρρωτικών ασθενών. Δεν είναι γνωστό όμως αν ένας ή περισσότεροι από τους παράγοντες που θα αναφερθούν είναι υπεύθυνοι για τη μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου – σύνθεση του γλυκογόνου: 1) διαταραγμένη ενεργοποίηση του ενζύμου λόγω προβλήματος στη μετάδοση του ερεθίσματος της ινσουλίνης, 2) πρόβλημα στη μεταφορά και φωσφορυλίωση της γλυκόζης γεγονός που οδηγούν στη μειωμένη σύνθεση του ενζύμου, 3) ανωμαλία στη μετάφραση (πριν ή μετά) της πρωτεΐνης του ενζύμου. Με περίπλοκες μεθόδους, όπως τομογραφία με ποζιτρόνιο σε συνδυασμό με clamp ινσουλίνης και έμμεση θερμιδομετρία, φαίνεται ότι υπάρχει πρόβλημα όχι μόνο στο επίπεδο της σύνθεσης του γλυκογόνου αλλά και στο σύστημα μεταφοράς της γλυκόζης στους κίρρωτικούς ασθενείς. Όμως χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διελευκανθούν τα ελαττώματα, σε κυτταρικό επίπεδο, στο μεταβολισμό της γλυκόζης στην κίρρωση.

Αυτό που είναι ενδιαφέρον είναι η ύπαρξη μόνιμης περιφερικής υπερινσουλιναϊμίας στους κίρρωτικούς ασθενείς από τα πρώιμα στάδια των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης με την εγκατάσταση της ηπατικής νόσου. Από λίγες μελέτες αναφέρεται ότι η χρόνια υπερινσουλιναϊμία μπορεί να δημιουργήσει ινσουλινοαντίσταση προκαλώντας μείωση στη σύνθεση του γλυκογόνου. Από μια τελεολογική σκοπιά η αντίσταση στην ινσουλίνη δημιουργείται ως μια άμυνα στην μόνιμη υπερινσουλιναϊμία για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας. Πολύ λιγότερα είναι γνωστά για το γιατί τα β-κύτταρα καθίστανται ανεπαρκή στο να εξουδετερώνουν την ινσουλινοαντίσταση. Ενοχοποιείται η τοξικότητα της γλυκόζης πάνω στα β-κύτταρα, η ύπαρξη γενετικά καθορισμένων ελαττωμάτων των β-κυττάρων και πολλές φορές η υποκείμενη αιτία που προκάλεσε την ηπατική νόσο π.χ. αλκοολισμός.

Ωστόσο μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες στους ασθενείς με ηπατική νόσο μπορεί να μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε καλύτερα τη φυσική ιστορία του «ηπατικού διαβήτη».

## Summary

**Bakatselos S. Liver and diabetes. Impaired metabolism of carbohydrate, participation of the Liver.**  
*Hellen Diabetol Chron 2000; 2: 113-123.*

About 80% of patients with chronic liver disease such as cirrhosis are glucose intolerant and some 20% eventually develop frank diabetes mellitus. Insulin sensitivity in cirrhosis is reduced in nearly all cirrhotic patients before any impairment in glucose tolerance becomes manifest. The insulin resistance resides in muscle and largely from a defect in glycogen synthesis. Glucose intolerance in cirrhosis ensues as a result of two abnormalities that occur simultaneously: insulin resistance of muscle and an inadequate response of the b-cell to appropriately secrete insulin to overcome the defect in insulin action. Diabetes mellitus in insulin-resistant cirrhotic patients develops as a result of a progressive impairment in insulin secretion together with the development of hepatic insulin resistance, leading to fasting hyperglycemia. Although several hypotheses are currently under discussion, little is known about the etiology of insulin resistance and impaired insulin secretion in cirrhosis. In a given cirrhotic individual it seems impossible to determine whether or not acquire liver diabetes or inherited non-insulin-dependent diabetes mellitus in present. The high prevalence of impaired glucose tolerance, however, and the overall presence of insulin resistance in chronic liver disease make it likely that the hepatic disease is somehow the initiating factor in the development of the “liver diabetes”.

## Βιβλιογραφία

1. *Petrides AS, De Fronzo RA.* Glucose metabolism in cirrhosis: A review with some perspectives for the future. *Diab Metab. Rev.* 1989; 5: 691-709.
2. *Maunyn B.* Glykosurie und Diabetes durch experimentelle. Insulte und Krankheiten der Leber. In: *Der Diabetes Mellitus.* Maunyn B, Ed. Vienna, A. Holder, 1898 p. 38-49.
3. *Petrides AS, Groop L, Riely C, DeFronzo RA.* Effect of hyperinsulinemia on glucose and Lipid metabolism in cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 561-70.
4. *Muller MJ, Wilmann O, Rieger A, et al.* Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Ga-*

- stroenterology 1992; 102: 2033-41.
5. *Cavallo-Perin P, Cassader M, Bozzo C, et al.* Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1985; 75: 1699-65.
  6. *Kruszynska YT, Harry DS, Bergman MR, McIntyre N.* Insulin sensitivity, insulin secretion and glucose effectiveness in diabetic and non-diabetic cirrhotic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 121-128.
  7. *Retrides SA.* Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Reviews* 1994; 2: 2-18.
  8. *Kruszynska YT, Home PD, McIntyre M.* Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 103-11.
  9. *Rubenstein AH, Clark JL, Melani F.* Secretion of proinsulin, c-peptide by pancreatic b-cells and its circulation in blood. *Nature* 1969; 224: 697-99.
  10. *Polonsky KS, Rubenstein AH.* Current approaches to measurement of insulin secretion. *Diab. Met. Rev.* 1986; 2: 315-29.
  11. *Petrides SA, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G.* Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* In press.
  12. *Kruszynska YT, Meyer-Alber A, Darakhyan F, Home PD, McIntyre M.* Metabolic handling of orally administered glucose in cirrhosis *J. Clin. Invest* 1993; 91: 1057-66.
  13. *Petrides AS, Schulze-Berge D, Vogt C, Matthews DE, Strohmeyer G.* Glucose resistance contributes to diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 284-91.
  14. *Taylor R, Heine RJ, Collins J, Alberti KGMM.* Insulin action in cirrhosis *Hepatology* 1985; 5: 64-71.
  15. *Del Prato S, Castellino P, Simonson DC, DeFronzo RA.* Hyperglucagonemia and insulin-mediated glucose metabolism. *J. Clin. Invest* 1987; 79: 547-56.
  16. *Bratusch-Marrain, Smith D, DeFronzo RA.* The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55: 973-982.
  17. *Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA.* Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610-30.
  18. *Rizza RA, Mandarino J, Genest J, Baker BA, Gerich JE.* Production of insulin resistance by hyperinsulinemia in man. *Diabetologia* 1985; 28: 70-75.
  19. *Unger RH, Grundy S.* Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia* 1985; 85: 119-21.
  20. *Petrides AS, Riely CA, DeFronzo RA.* Insulin resistance in noncirrhotic idiopathic portal hypertension. *Gastroenterology* 1991; 100: 245-51.