



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

ALTERACIONES METABOLICAS DE LOS H. DE C.

EN LOS CIRROTICOS

Dr. Julio Pertuzé R.

La asociación de cirrosis hepática y diabetes mellitus como entidades morbosas no ocasionadas por coincidencia casual de ambas patologías, se conoce desde principios de siglo (1, 2), en que comienza a hablarse de "diabetes hepatógena".

Tanto series anátomo patológicas (3, 4, 5, 6) como clínicas, han demostrado porcentajes variables, pero significativamente mayores de diabetes en relación a pacientes cirróticos que en relación a pacientes no cirróticos comparables o en la población general.

Cuadro N° 1

SERIES CLINICAS

Autor	N° Cirróticos	% Diabéticos	% Diab. en Grupo Control
A.Cerdan y cols. (7)	650	7.2 %	
Megyesi (8)	28	32.0 %	
Conn (9)	240	16.7 %	7.1
Saaman (10)	22	50.0 %	
Hernández (11)	9	66.0 %	
Creutzfeld (12)	851	12.3 %	3.3

Cabe preguntarse cuál de estas entidades ocurre primero. ¿Es la cirrosis la que predispone al desarrollo de la diabetes o viceversa ?

Se ha planteado que la infiltración grasa del hígado en el diabético pudiera llevar a cirrosis (13), pero esta es una lesión reversible y proporcional al grado de control de la diabetes. También hay infiltración grasa similar en tratamientos antibióticos prolongados y obesidad, sin que llegue a cirrosis.

La posibilidad que la esteatosis hepática puede llevar a cirrosis ha sido descartada por algunos autores (14). La escasa frecuencia con que se observa cirrosis en las grandes series clínicas de diabetes (15, 16, 17), corrobora estos hechos. Tampoco se ha observado que los diabéticos presenten con más frecuencia patologías cirróticas, por ejemplo hepatitis. Por lo demás, la mayoría de los cirróticos analizados en las diferentes series son alcohólicos.

De hecho, en la gran mayoría de los casos de cirrosis y diabetes, aquélla aparece como la enfermedad inicial. Conn (9) encuentra que la cirrosis precede la diabetes en la gran mayoría de los casos por lapsos que oscilan de 1 a 18 años. Sólo en un 17 % la diabetes precede la cirrosis. Este mismo hecho es corroborado por Creutzfeld (18) y Mutting (19). Aunque algunos autores, como Bloodworth (6), encuentran lo contrario.

Se han analizado las características de la diabetes de los cirróticos y a través de ello se ha pretendido explicar los mecanismos fisiopatológicos por los cuales esta se desencadena.

Conn (9) caracteriza la diabetes en los cirróticos por tener :

- Hiperglicemia en ayunas
- Glucosuria mínima
- Pocas complicaciones vasculares
- Manejo simple, ya sea con dieta o hipoglicemiantes orales

No hay variación entre cirróticos diabéticos y no diabéticos con respecto a : edad de comienzo de la cirrosis \bar{X} = 49 años ; etiología etílica (98 % y 94 % respectivamente) ; tipo de alcohol ingerido ; estigmas físicos ; función hepática ni mortalidad.

Se diferencian si estos dos grupos (cirróticos diabéticos: C.D.) y cirróticos no diabéticos : (c.n.d.), por la mayor incidencia de historia familiar de diabetes y de anastomosis portocava en los c.d.

HIPERINSULINEMIA

La mayor parte de los autores (8, 10, 20, 21) ha encontrado que la diabetes del cirrótico se acompaña de hiperinsulinemia, tanto en condiciones basales , como en respuesta a la sobrecarga oral y/o intravenosa de glucosa. Concomitantemente con este hiperinsulinismo, los niveles de glicemia pueden ser normales o más frecuentemente elevados, lo que demuestra un estado de resistencia a la acción periférica de la insulina.

Este punto de vista es especialmente sostenido por Megyesi y cols. (8), quien analiza los niveles de glicemia e insulinemia en 18 cirróticos sometidos a test de sobrecarga de glucosa. (Fig. 1)

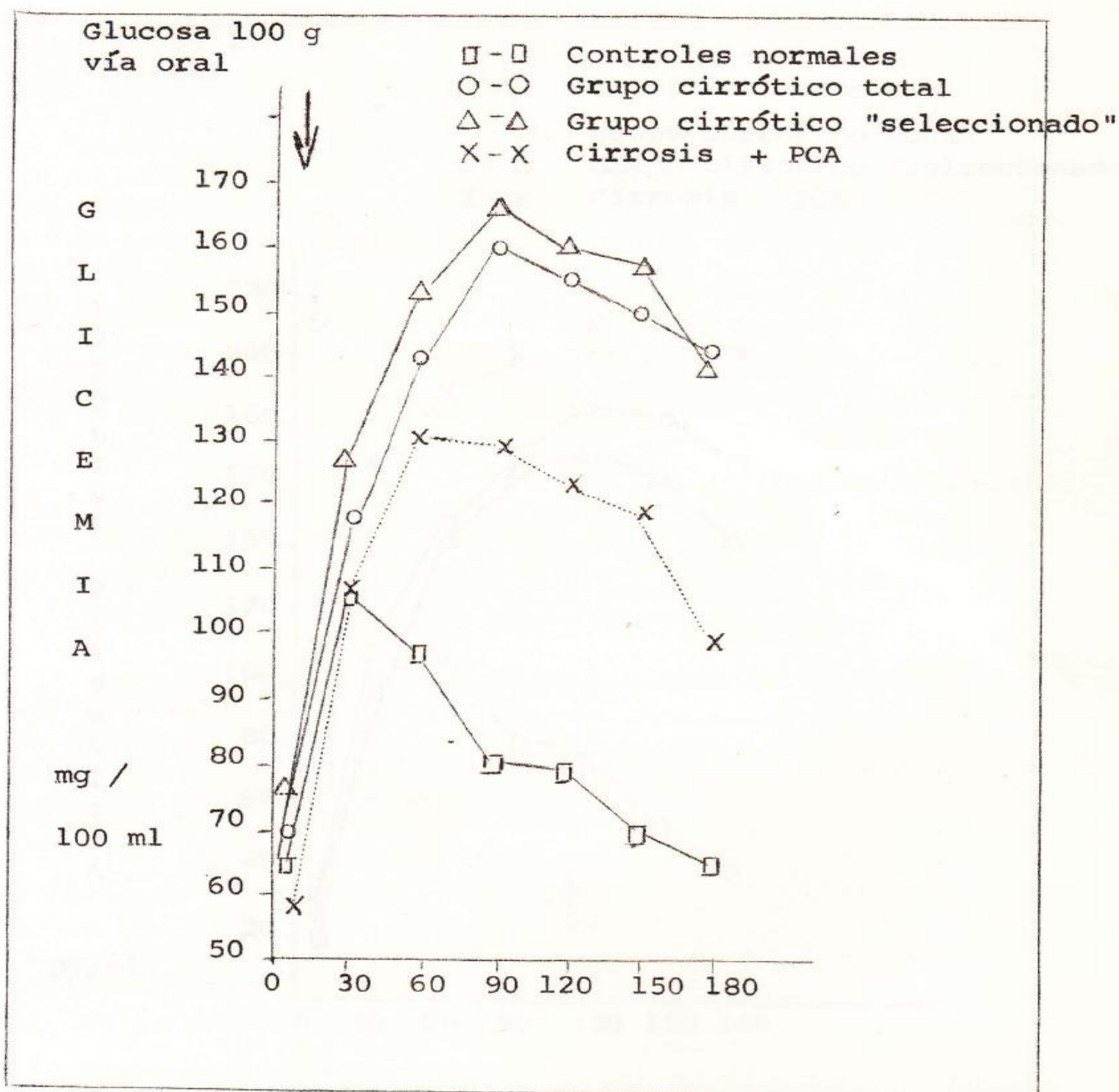


FIGURA N° 1 : De The Lancet, Vol. 2, N° 7525 : 1051 ;
Nov. 1967.

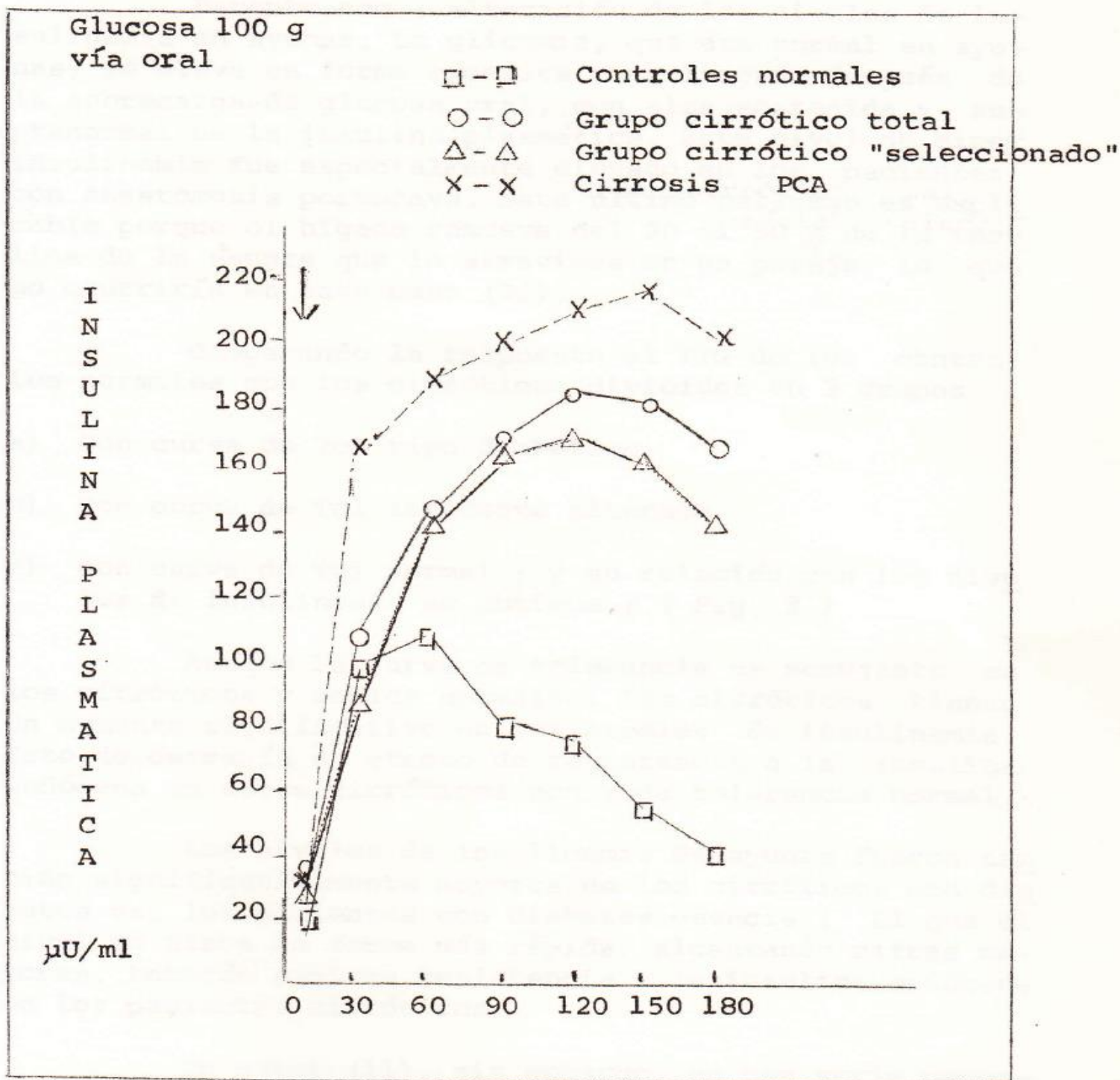


FIGURA N° 1 : De The Lancet, Vol. 2, N° 7525 : 1051 ;
Nov. 1967.

Encontrando : alteración de los niveles de insulinemia en ayunas. La glicemia, que era normal en ayunas, se eleva en forma excesiva y prolongada después de la sobrecarga de glucosa oral, con alza sostenida y supranormal de la insulina plasmática. Este nivel de hiperinsulinemia fue especialmente elevado en los pacientes con anastomosis portocava. Este último hallazgo es explicable porque el hígado remueve del 20 al 50 % de la insulina de la sangre que lo atraviesa en un pasaje, lo que no ocurriría en este caso (22).

Comparando la respuesta al TTG de los controles normales con los cirróticos divididos en 3 grupos :

- a) Con curva de Tol tipo diabético
- b) Con curva de Tol levemente alterada
- c) Con curva de Tol normal ; y su relación con los niveles de insulinemia se obtiene : (Fig. 2)

Aunque la curva de tolerancia es semejante en los cirróticos y en los normales, los cirróticos tienen un aumento significativo en los niveles de insulinemia. Esto demostraría un efecto de resistencia a la insulina endógena en estos cirróticos con T de tolerancia normal.

Los niveles de insulinemia de ayunas fueron también significativamente mayores en los cirróticos con diabetes vs. los pacientes con diabetes esencial. El que el nivel se eleve en forma más rápida, alcanzando cifras mayores, también sugiere resistencia a la insulina endógena en los pacientes cirróticos.

Un autor (11), sin embargo, en una serie pequeña no encuentra hiperinsulinemia basal y contrariamente a la mayoría de los autores, encuentra menos aumento de insulina por unidad de glucosa sanguínea que se eleva

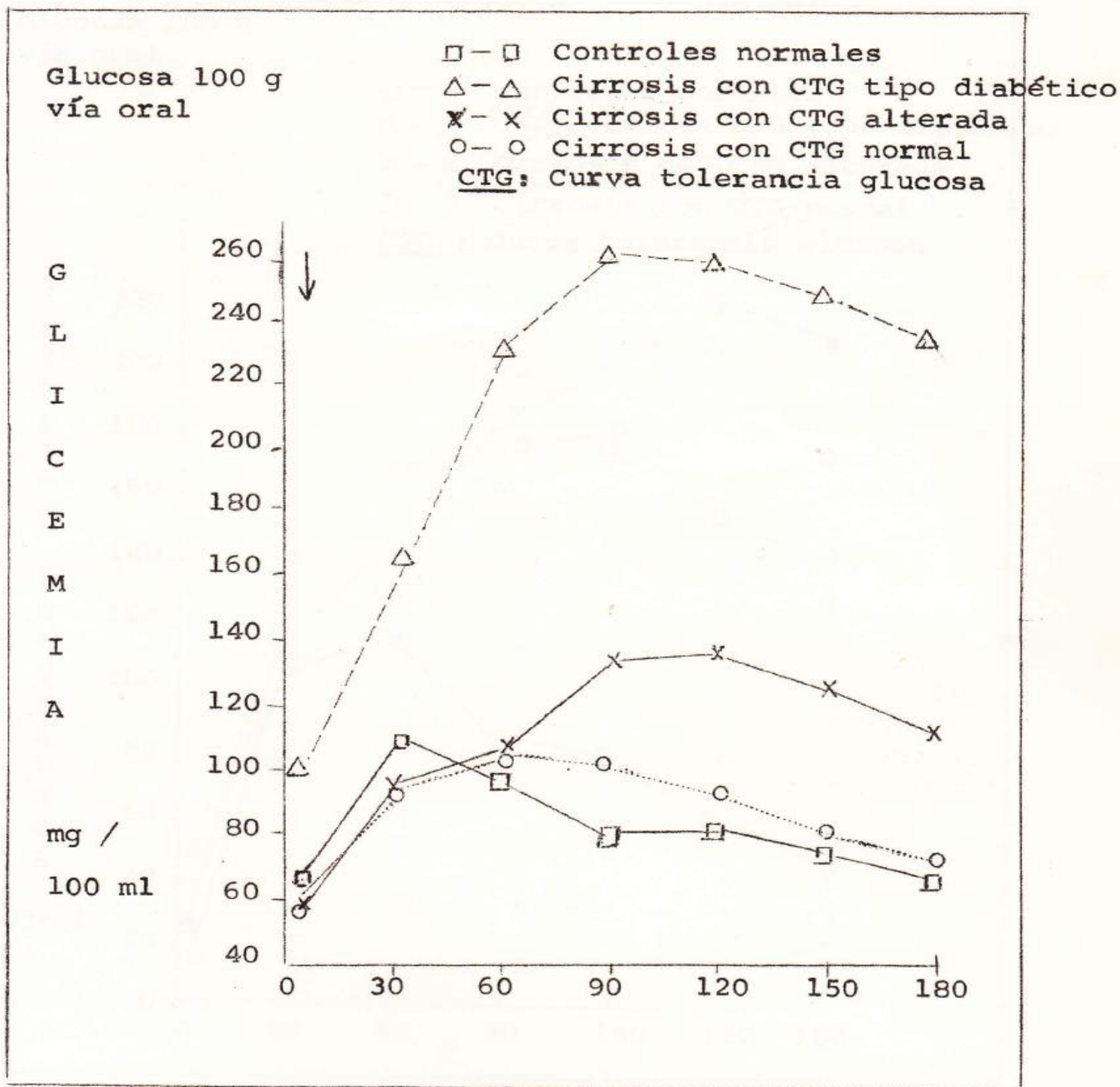


FIGURA N° 2 : De The Lancet, Vol. 2, N° 7525 : 1051 ;
Nov. 1967.

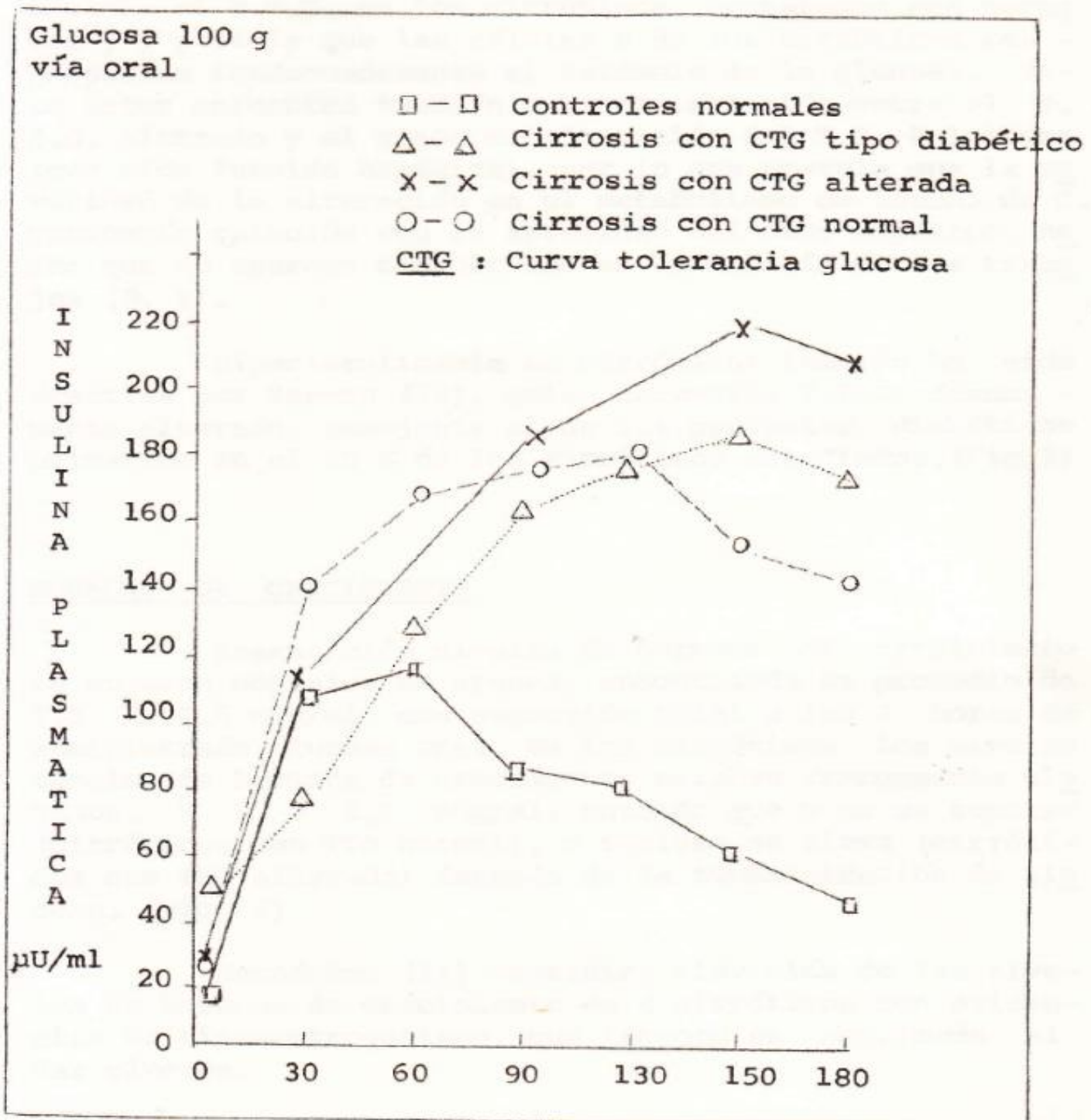


FIGURA N° 2 : De The Lancet, Vol. 2, N° 7525 : 1051 ;
Nov. 1967.

durante el T.T.G. en los cirróticos, comparados con normales ; y postula que las células B de los cirróticos responderían inadecuadamente al estímulo de la glucosa. Este autor encuentra también estrecha relación entre el T.T.G. alterado y el grado de alteración del T.T. Galactosa (que mide función hepática), por lo que postula que la severidad de la alteración en el metabolismo de los H. de C. guardaría relación con la severidad del daño hepático, hecho que no aparece corroborado en la mayoría de los trabajos (8, 9).

Hiperinsulinemia en cirróticos también ha sido descrita por Saaman (10), quien encuentra T.T.G. francamente alterado, semejante al de los pacientes diabéticos primarios en el 50 % de los cirróticos estudiados. (Fig.3)

HORMONA DE CRECIMIENTO

Saaman mide niveles de hormona de crecimiento en sujetos normales en ayunas, encontrando un promedio de 1.5 ± 0.6 mUg/ml con supresión total a las 2 horas de administrada glucosa oral. En los cirróticos los niveles basales de hormona de crecimiento estaban francamente elevados. $\bar{X} 5 \pm 1.6$ mUg/ml, notando que o no se suprime (cirróticos con TTG normal), o incluso se eleva (cirróticos con TTG alterada) después de la administración de glucosa. (Fig. 4)

Hernández (11) encuentra elevación de los niveles de hormona de crecimiento en 4 cirróticos con evidencias de hiperestrogenismo, que tampoco es suprimida al dar glucosa.

Marañón (21) y Conn (9) describen hallazgos similares.

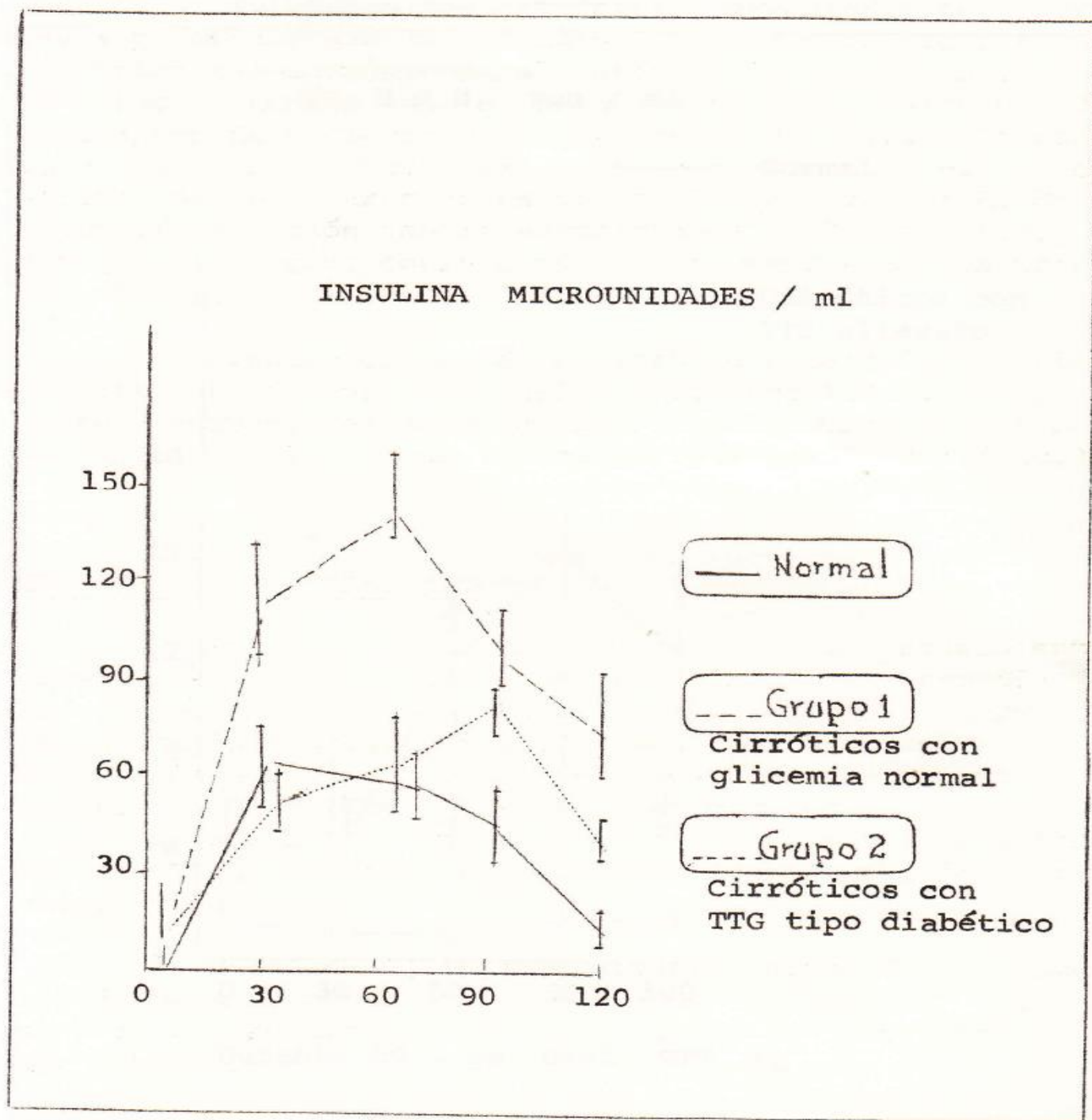


FIGURA N° 3 : De Arch. Intern. Med., Vol. 124 : 150 ; Agosto 1969.

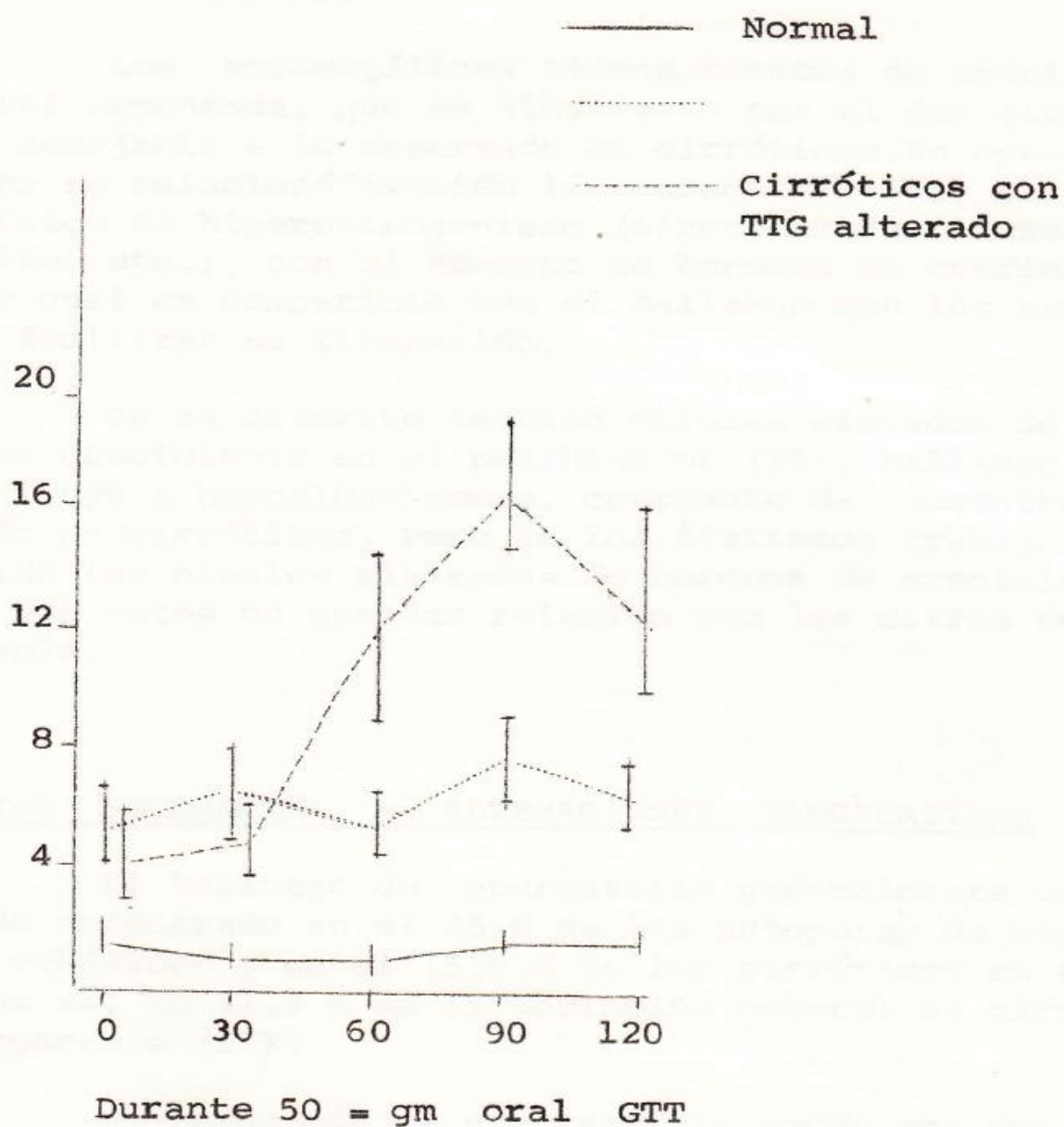
H G H, $\mu\text{g} / \text{ml}$ 

FIGURA N° 4 : De Arch. Intern. Med., Vol. 124 : 150 ; Agosto 1969.

Se ha descrito hiperinsulinismo y diabetes en tumores de corteza suprarrenal, embarazo y acromegalia (23, 24). Se atribuye a la acción anti-insulínica del aumento de la hormona de crecimiento la alteración del metabolismo de H. de C.

Los acromegálicos tienen hormona de crecimiento basal aumentada, que se eleva o no cae el dar glucosa (25), semejante a lo observado en cirróticos. En estos pacientes se relacionó también las características al examen físico de hiperestrogenismo (ginecomastia, ausencia de vello, etc.), con el aumento de hormona de crecimiento, lo cual es compatible con el hallazgo que los estrógenos facilitan su liberación.

Se ha descrito también valores elevados de hormona de crecimiento en el Kwashiorkor (26), hallazgo que se atribuye a hipoalbuminemia, corriente de encontrar también en cirróticos. Pero en los distintos trabajos que analizan los niveles alterados de hormona de crecimiento, se ve que estos no guardan relación con las cifras de albuminemia.

DIABETES SECUNDARIA A ALTERACIONES PANCREATICAS

El hallazgo de pancreatitis generalmente oculta ha sido encontrado en el 45 % de las autopsias de cirróticos alcohólicos y en el 15.6 % de los cirróticos no alcohólicos vs. un 11.5 % de la población general no cirrótica comparable (27).

Se relaciona la pancreatitis aguda con una diabetes transitoria y puede causar una disminución duradera de la secreción de insulina (28). En la pancreatitis crónica puede haber diabetes o secreción de insulina deficientes aún en ausencia de diabetes. Aunque la pancreatitis

no es causa frecuente de diabetes, pudiera serlo en aquellas situaciones en que ella es frecuente, y alcoholismo, que también es causa de cirrosis.

Conn (9) atribuye la diabetes transitoria en 5 pacientes cirróticos de su serie a este mecanismo. En 2 de ellos hubo pancreatitis franca, en uno se demostró posteriormente una pancreatitis crónica y 2 presentaron hiperglicemias después de ingesta alcohólica masiva.

Al cabo de un año, las cifras de glicemia volvieron a normalizarse, pero permanecieron con T.T.G. alterado.

Cerdan (7), revisando 46 autopsias de cirróticos alcohólicos, encontró alteraciones francas del parénquima pancreático en 30.4 %, pero sólo en un caso pudo demostrar afectación de los islotes en forma de hiperplasia. Las alteraciones pancreáticas son, por lo tanto, del páncreas exocrino (demostrado por la mayor frecuencia de esteatorrea, que se corrige con preparados pancreáticos en cirróticos) (28, 29) y casi privativos de los pacientes alcohólicos. El hecho que los cirróticos diabéticos tengan hiperinsulinemia, descartaría para algunos autores la participación del páncreas en la génesis de la diabetes.

ACIDOS GRASOS LIBRES

El aumento de los niveles de ácidos grasos libres en condiciones basales (30, 31) y su anormal comportamiento tras la sobrecarga de glucosa se ha relacionado también como otro factor responsable del hiperinsulinismo e insulinoresistencia en cirróticos. Pero no está clara su interpretación.

Hernández (11) encuentra una elevación en el valor basal de ácidos grasos libres en 3 de 5 cirróticos, pero no encuentra relación entre el grado de intolerancia a la glucosa y el nivel de ácidos grasos libres. La elevación experimental de los ácidos grasos libres sobre 1.9 mg/lt disminuye la utilización de la glucosa intravenosa (32), pero este nivel no fue alcanzado por ninguno de los 3 cirróticos aquí analizados y que sí presentaban hiper-glicemia.

Sin embargo, la asociación de resistencia a la insulina con un aumento de ácidos grasos libres en obesidad (33, 34) y embarazo (35, 36) sugieren que puedan ser responsables también en el aumento de la resistencia a la insulina en los cirróticos.

ANASTOMOSIS PORTO - CAVA

Se ha descrito aparición de diabetes en cirróticos poco después de construcción de anastomosis portocava (37).

Schreiber (38) encuentra que el grado de alteración del TTG en cirrosis avanzada se correlaciona con la extensión de las anastomosis portosistémicas, sean naturales o quirúrgicas.

Conn (9) encuentra que la presencia de anastomosis portocava era más frecuente en los cirróticos diabéticos (30 %), que en los cirróticos no diabéticos (13 %). Se postula que la diabetes en este caso se debería a que la glucosa ingerida, gran parte de la que es normalmente metabolizada en el hígado, se lo salta, pasando a la circulación sistémica. Esta hiperglicemia mantenida llevaría

a agotamiento de las células de los islotes por sobre-estimulación en los individuos susceptibles.

Es posible que en estos casos exista también un shunt portosistémico de glucagón o algún factor intestinal semejante al glucagón que, secretado a la sangre venosa portal, puede causar secreción excesiva de insulina, con eventual agotamiento de las células B (9). Se han descrito niveles plasmáticos de ayuno de glucagón más elevados en pacientes cirróticos (\bar{X} 1.5 ng/me) que en controles normales (\bar{X} 0.67 ng x ml) (8).

CIRROSIS Y HEMOSIDEROSIS

Se ha planteado que en la cirrosis haya un excesivo depósito de hemosiderina en las células de los islotes (39). La diabetes forma parte del cuadro de la hemocromatosis y, aunque es rara la hemocromatosis en cirrosis alcohólica (40), se ha descrito un síndrome hemocromatótico después de anastomosis portocava (41, 42). La pancreatitis crónica se relaciona con un aumento en la absorción de Fe (43), por lo que este efecto puede también ser aditivo.

HIPOKALEMIA

Recientemente se le ha dado gran importancia a la depleción de potasio como predisponente en la aparición de diabetes, factor que sería reversible. La depleción de K puede ocurrir en cirrosis hepática por muchas razones: ingesta inadecuada, vómitos, diarrea, hiperaldosteronismo secundario, uso de diuréticos.

Estudios con K radioactivo intercambiable muestran que la mayoría de los cirróticos tienen un K corporal disminuído, independientemente de la kalemia (44).

Podolsky et al. (45) analiza 17 cirróticos, 7 de los cuales tenían depleción de K, juzgado por el alza importante en el K corporal después de administrar KCl. Midió en ellos : TTG, insulinemia, niveles de hormona de crecimiento, antes y después de la repleción de K.

El TTG basal fue alterado en 14 de los 17 pacientes. En los no depletados (Fig. A) persistió el TTG alterado, la respuesta insulínica exagerada a la glucosa y la elevación en los niveles de hormona de crecimiento después de reponer K.

En los depletados (Fig. B) se observa mejoría en el TTG, normalización de las insulinemias bajas iniciales y muy leve elevación de hormona de crecimiento.

El autor considera que con función renal normal la retención de potasio, después de administrarlo, pueden considerarse como señal de depleción de K, aunque el paciente sea normokalémico, y concluye que la depleción de K en cirrótico se asocia al TTG tipo diabético y liberación reducida de insulina, alteraciones que son reversibles al reponer el K.

Conn (46) ha descrito que alrededor del 50 % de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen alteraciones reversibles del metabolismo de H. de C. probablemente relacionados con depleción de K. Slaton (47) sugiere que hay cambios similares en el hiperaldosteronismo secundario.

El mecanismo por el cual el K actuaría, sería por estimulación directa, junto con el Ca en la liberación

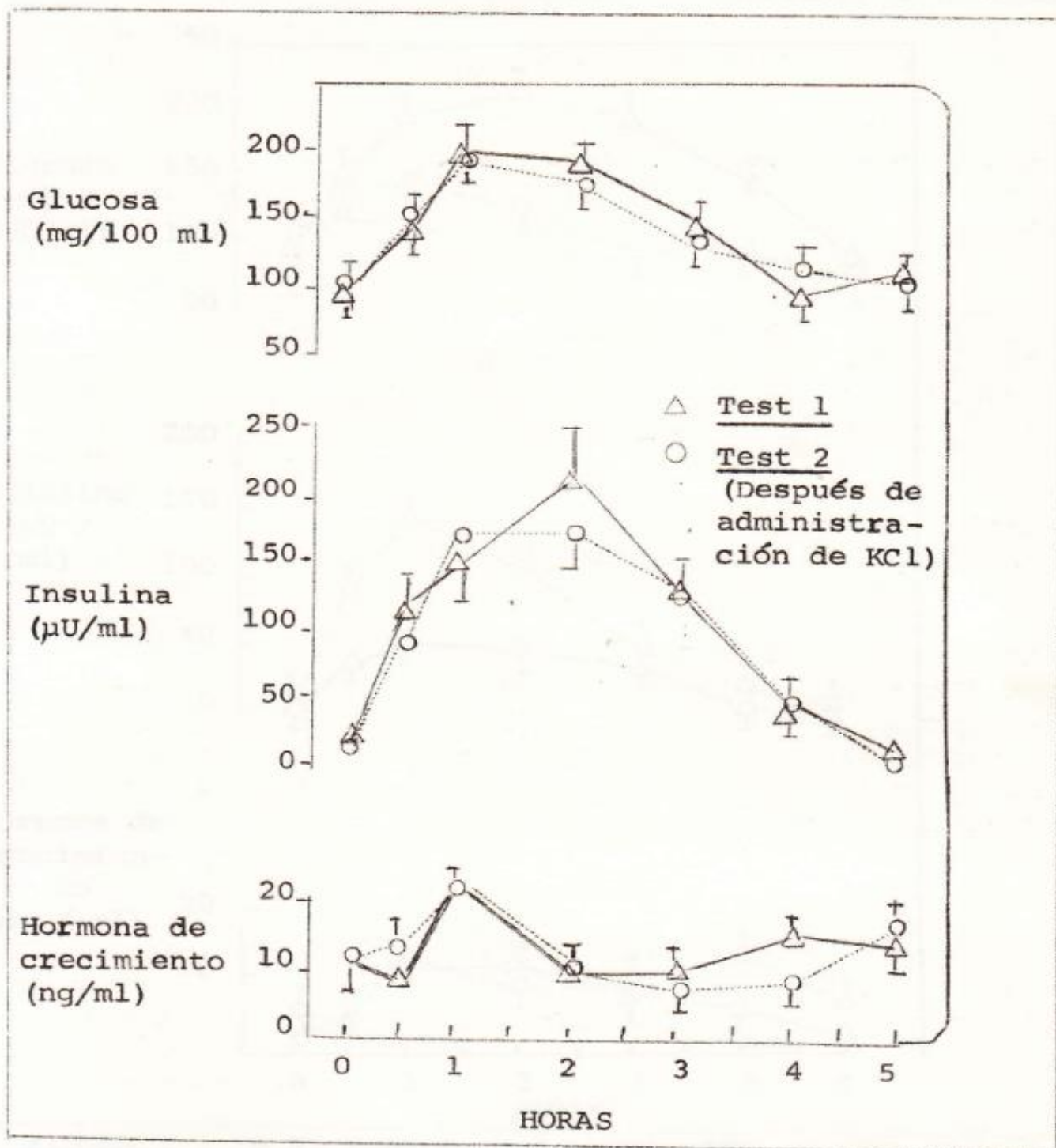


FIGURA A : De N. Eng. J. Med., Vol. 288, N° 13 : 644 ;
Marzo 1973.

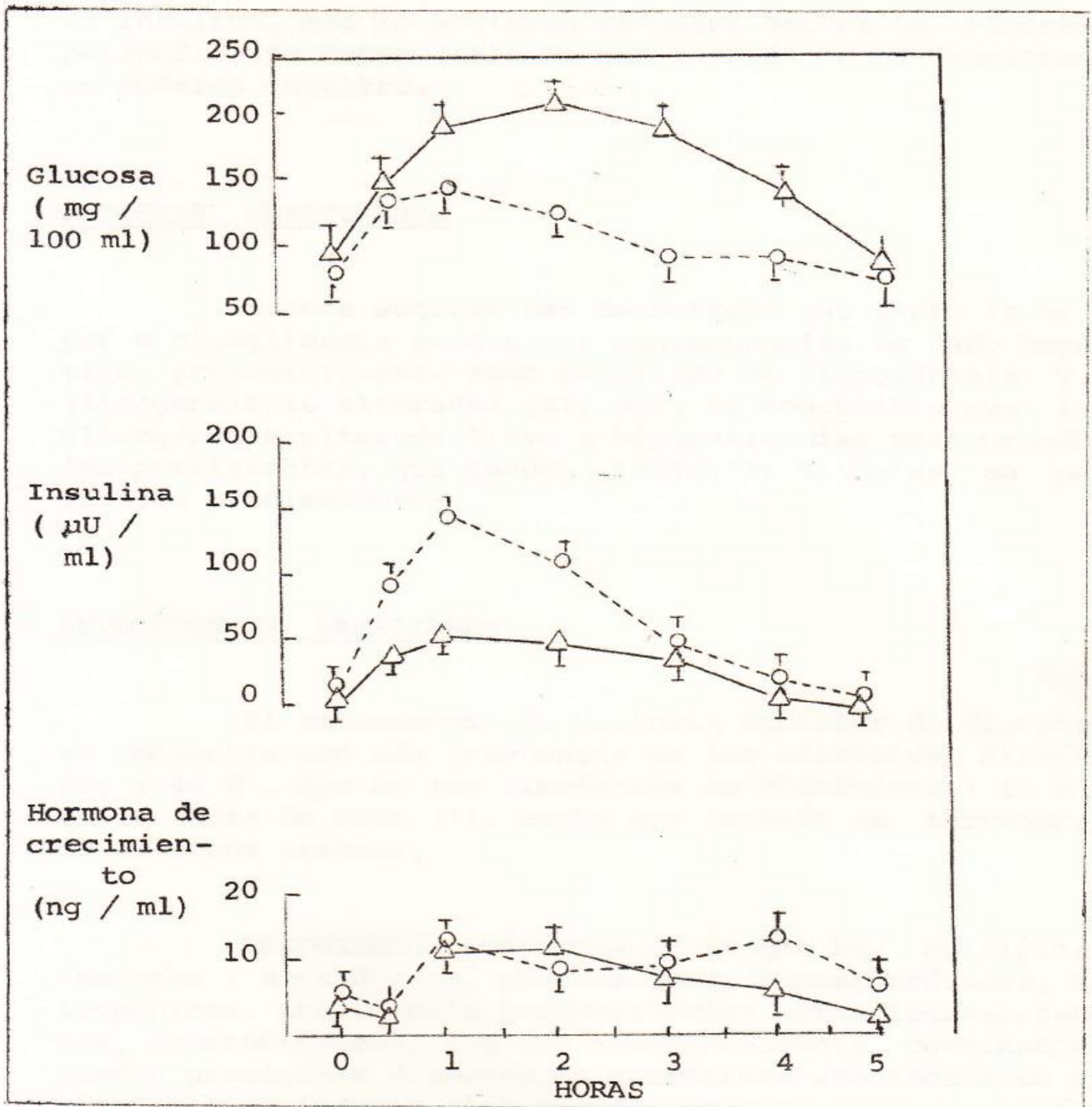


FIGURA B : De N. Eng. J. Med., Vol. 288, N° 13 : 644 ;
Marzo 1973.

de insulina. Así lo sugieren estudios hechos en páncreas perfundido de ratas (48), lo que también se ha demostrado en modelos in vitro.

FACTORES HEPATOGENOS

Muchos autores han demostrado que tanto la hiper e hipoglicemia pueden ser consecuencias de daño hepático, presumiblemente como resultado de glucogénesis y glicogenolisis alteradas (41, 49). Es concebible que la glicogénesis alterada lleve a hiperglicemias post prandiales persistentes, que pueden precipitar diabetes en pacientes predispuestos.

ANTECEDENTES FAMILIARES

El antecedente de historia familiar de diabetes se encuentra con más frecuencia en los cirróticos diabéticos : 46 % , que en los cirróticos no diabéticos : 16 % , en la serie de Conn (9), hecho que también es corroborado en otros autores.

RESUMIENDO, podríamos decir que hay múltiples factores : hepatógenos, pancreáticos, hemosideróticos, ka liopénicos, anastomosis portosistémica, insulinoresistencia, somatotrópicos, los que individualmente combinados, pueden precipitar diabetes en cirróticos genéticamente pre dispuestos o inducir diabetes de novo en algunos cirróticos.

El pronóstico de ambas enfermedades parece no influir entre sí (7), ni diabetes mejora al aparecer cirrrosis, ni tampoco empeora o necesita variaciones importantes en el tratamiento previamente empleado. En cuanto a la cirrosis, no parece tener un curso diferente al comúnmente observado en esta enfermedad.

1. BARKER H.: Das Diabetes mellitus. 2. Aufl. Berlin, 1925.
2. LANGE H.: Diabetes mellitus und Cirrhosis hepatis. Arch. Klin. Med. Leipzig, 43 : 19, 1923.
3. WILSON J. A. & RYAN W. J.: Association of Diabetes mellitus with Cirrhosis hepatis. Ann. Intern. Med., 21 : 1192, 1926.
4. WILSON J. A. & RYAN W. J.: The natural history of diabetes mellitus. Ann. Intern. Med., 21 : 1200, 1926.
5. The pathological changes in chronic alcoholism, insulin diabetes mellitus, in portal cirrhosis. Ann. Intern. Med., 21 : 1205, 1926.
6. WILSON J. A. & RYAN W. J.: Diabetes mellitus and cirrhosis of the liver. Ann. Intern. Med., 21 : 1210, 1926.
7. CARLSON G. & VALLEN W.: Diabetes mellitus und Cirrhosis hepatis. Die Beziehungen der Diabetes mellitus. Ann. Klin. Med. Leipzig, 43 : 235-240, 1923.
8. WILSON J. A. & RYAN W. J.: Diabetes mellitus and cirrhosis of the liver. The Journal, N. Y., 71 : 215, 1924 & Nov. 1927.

B I B L I O G R A F I A

=====

1. NAUNYN B.: Der Diabetes Mellitus.
A. Hölder, Ed. 2 ; Wien 1906.
2. LABBE M. & NEPVEUX F.: Glycemie et preuve d'hyperglycémie chez les hépatiques.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 53 : 329 ; 1929.
3. REINBERG M.H. & LIPSON M.: The association of Laenec's cirrhosis with diabetes Mellitus.
Ann. Intern. Med., 33 : 1195 ; 1950.
4. MC DONALD T.A. & MALLORY G.K.: The natural history of postnecrotic cirrhosis.
Amer. J. Med., 24 ; 1958.
5. HED R.: Clinical studies in chrome alcoholism. Incidence of diabetes Mellitus in portal cirrhosis.
Acta Med. Scand., 162 : 189 ; 1958.
6. BLOODWORTH J.M.B., Jr.: Diabetes Mellitus and cirrhosis of the liver.
Arch. Intern. Med., 108 : 695 ; 1961.
7. CERDAN A.; VALLEJO M.; CORCHADO S. & ORTIZ J.: Cirrosis hepática (no hemocromatósica). Diabetes Mellitus.
Rev. Clin. Esp., 134, N° 3 : 265 - 269 ; 1974.
8. MEGYESI C.; SAMOLS E. & MARKS V.: Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease.
The Lancet, 2, N° 7525 : 1051 ; Nov. 1967.

9. CONN; SCHREIBER; ELKINGTON & JOHNSON : Cirrhosis and diabetes I.
The Am. J. Diag. Dis., 14, N° 12 : 837 ; 1969.
10. SAAMAN N.; STONE D. & ECKHARDT R.: Sereem glucose, in sulin and growth hormone in chronic hepatic cirrho - sis.
Arch. Intern. Med., 124 : 149 - 152 ; Aug. 1969.
11. HERNANDEZ A.; ZORRILLA E. & GERBERG H.: Decreased in sulin production, elevated growth hormone levels and glucose intolerance in liver disease.
The Journal of Lab. and Clin. Med., 73 : 25 - 33 ; Jan. 1969.
12. CREUTZFELDT W.; FRERICH H. & SICKINGER K.: Liver di - seases and diabetes Mellitus.
En "Progress in liver diseases", III : 371 ; Ed. Pap per Schaffer, Heinemann Medical Books, London 1970 .
13. KNICK B.; LANGE H.J. & HECKMANN K.: Correlation bet - ween latent diabetes Mellitus obesity and fatty li - ver.
German Med. Monthly, 11 : 149 ; 1966.
14. POPPER H. & ORR W.: Current concepts in cirrhosis.
Scand J. Gastroent., 5 : 203 ; Sept. 1970.
15. POLLACK H.; DROLGER H.; ELLENBERG M.: An analysis of the diabetes morbidity and mortality in a General Hos pital.
Amer. J. Med. Sci., 202 : 246 ; 1941.
16. FRANKEL J.J.; ASBURY C.E. & BAKER L.A.: Hepatic in - sufficiency and cirrhosis in diabetes Mellitus.
Arch. Intern. Med., 86 : 376 ; 1950.

17. MARBLE A.: En "Tratamiento de la diabetes sacarina". Ed. Interamericana, México 1964.
18. CREUTZFELDT W.: Klinische Beziehungen Zürischen Diabetes Mellitus Leberzirrhose. Deutsche Z. Verdaustoffwechselkr., 16 : 68 ; 1956.
19. MUTING D.; LACKAS N.; REIBOWSKI H. & RICHMOND J. : Cirrhosis of the liver and diabetes Mellitus. A study of 140 combined cases. German Med. Monthly, 11 : 385 ; 1966.
20. CONN H.D.: Cirrhosis and diabetes IV. Effect of potassium chloride administration on glucose and insulin metabolism. Amer. J. Med. Sci., 259 : 394 ; 1970.
21. MARAÑÓN A.; DURAND S.; SANJOSE G. & ROMERO E.: Tolerancia a la glucosa, insulino secreción, niveles de ácidos grasos libres y de hormona de crecimiento en la cirrosis hepática. Rev. Clin. Esp., I. 132, N° 4 : 299 ; Febr. 1974.
22. SAMOLS E. & RYDER J.: J. Clin. Invest., 40 : 11 ; 1961.
23. PERLEY M. & KIPNIS D.M.: Effect of glucocorticoids on plasma insulin. New Eng. J. Med., 274 : 1237 - 1241 ; June 1966.
24. KALKHOFF et al.: Diabetogenic factors associated with pregnancy. Trans. Assoc. Amer. Phys., 77 : 270 - 280 ; 1964.
25. BECK P.; PARKER M.L. & DAUGHADAY W.H.: Paradoxal hypersecretion of growth hormone in response to glucose. J. Clin. Endocrinology, 26 : 463 - 469 ; April 1966.

26. POINSTONE B. et al.: Growth hormone and protein caloric malnutrition.
Lancet, 2 : 1333 - 1334 ; Dec. 1967.
27. SOBEL & WAYE : Pancreatic changes in cirrhosis.
Gastroenterology, 145, N° 3 : 341 - 344 ; Sept.1963.
28. BARAHONA E.; ORREGO H.; FERNADEZ O.; AMENABAR E.; MALDONADO E.; JAG F. & SALINAS A.: Absorptive function of the small intestine in liver cirrhosis.
Am. J. Dig. Dis., 7 , N° 4 ; 1962.
29. SUN D.; ALBACETE R. & CHEN J.: Malabsorption studies in cirrhosis of the liver.
Arch. Int. Med., 119 : 567 - 571 ; June 1967.
30. STORMUNT J.M.; MACKIE J.E. & DAVIDSON C.S.:Increased concentration of free fatty acids in liver disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 106 : 642 ; 1961.
31. MORTIAUX A. & DAWSON A.M. : Plasma free fatty acids in liver disease.
Gut, 2 : 304 ; 1961.
32. SCHLACK D.S. & KIPNIS D.M. : The impairment of carbohydrate tolerance by elevated plasma fatty acids.
J. Clin. Invest., 43 : 1238 ; 1964.
33. KARAM J.H.; GRODSKY G.M. & FORSHAM P.H.: Excessive insulin response in obese subjects and measured by inmuno-chemical assay.
Diabetes, 12 : 197 ; 1963.
34. BECK P.; KONMANS J.H.T.; WINTOLING C.A.; STEIN M. F.; DAUGHADAY W.H. & KIPNIS D.M.: Studies of insulin and growth hormone secreture in human obesity .
J. Lab. Clin. Med., 69 : 654 ; 1964.

35. BURT R.L. : Peripheral utilization of glucose in pregnancy insulin tolerance.
Obstet. Gynec., 7 : 658 ; 1956.
36. KALKHOFF R.; SCHALCH D.S.; WALKER J.L.; BECK P. ; KIPNIS D. & DAUGHADAY W.H. : Diabetogenic factors associated with pregnancy.
Trans. Ass. Amer. Physicians, 77 : 270 ; 1964.
37. HEARN G.W.: Development of diabetes Mellitus after portocaval anastomosis.
Brit. Med. J., 2 : 96 ; 1963.
38. SCHREIBER W.M. & CONN H.O. : Glucose tolerance in cirrhosis of the liver.
Ann. Intern. Med., 66 : 1032 ; 1967.
39. WILLIAMS R.; WILLIAMS H.S.; SCHEUER P.J.; PITCHER C. S.; LOISEAU E. & SHERLOCK S.: Iron absorption and siderosis in chronic liver disease.
40. TUTTLE S.G.; FIGUEROA W.G. & GROSSMAN M.I.: Development of hemochromatosis in a patient with Laenec ' s cirrhosis.
The Am. Jour. of Med., 26, N° 4 : 655 ; April 1959.
41. LEEVY C.M.; FINEBERG J.C.; WHITE T.J. & GRASSI A. M.: Hyperglycemia and glycosuria in the chronic alcoholic with hepatic insufficiency. Clinical observations in 10 patients.
Amer. J. Med. Sci., 223 : 88 ; 1952.
42. ECKER J.A.; GRAY P.A.; MC KITTRICK J.E. & DICKSON D. R.: The development of post shunt hemochromatosis parenchymal siderosis in patients with cirrhosis occurring after portal systemic shunt surgery.
Amer. J. Gastroent., 50 : 13 ; 1968.

43. DAVIS A.E. & BADENOCH J.: Iron absorption in pancreatic disease.
Lancet, 2 : 6 ; 1962.
44. BURROWS B.; DUNTON J.; FERGUSON B. et al.: Changes in body potassium in hepatic descompensation.
Clin. Res. Proc., 1 : 111 ; 1953.
45. PODOLSKY S.; ZIMMERMAN H.J.; BURROWS B.A.; CARDARETH J.A. & PALTAVINA C.G.: Potassium depletion in hepatic cirrhosis. A reversible cause of impaired growth hormone and insulin response to stimulation.
New Engl. J. Med., 288, N° 13 : 644 ; March 1973.
46. CONN J.W.: Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance.
New Eng. J. Med., 273 : 1135 ; 1965.
47. SLATON P.E. & BIGLIERI E.G. : Hypertension and hyperaldosteronism of renal and adrenal origin.
Am. J. Med., 38 : 324 - 336 ; 1965.
48. MONDON C.E.; BURTON S.D.; GRODSKY G.M. et al.: Glucose tolerance and insulin response of potassium deficient rat and isolated liver.
Am. J. Physiol., 215 : 779 - 789 ; 1968.
49. CONN J.W.; NEWBURGH L.H.; JOHNSTONE M.W. & SHELDON J. M.: Study of the deranged carbohydrate metabolism in chronic infectious hepatitis.
Arch. Int. Med., 62 : 765 .