

Ce.Ri.Fo.S.

Studio dei fattori etio-patologici nel diabete di tipo II e le correlazioni funzionali con il diabete di Tipo I

Peci S., Ciprandi G., Lo Prete F., Lombardi E., Vasaturo D., Franzini M.

Title

Studio dei fattori eziopatologici nel diabete di tipo II e le correlazioni funzionali con il diabete di tipo I

Key words:

type II diabetes, di tipo II, liver steatosis, insulin, autologous cytokines

Parole chiave:

diabete tipo II, di tipo immune, steatosi epatica, insulina, citochine autologhe.

Il diabete di tipo II appare in genere quando, per errore dietetico protratto, si verifica un elevato scostamento percentuale dal peso fisiologico, con elevato valore della lipemia, colesterolemia, uricemia e con alterato rapporto beta-alfa lipoproteine. Negli individui che si trovano in queste condizioni nutrizionali e metaboliche sono state rilevate curve glicemiche a tipo prediabetico con una frequenza superiore al 75% dei casi. Una tale situazione dietetica metabolica è comune tanto all'insorgere del diabete di tipo II che all'instaurarsi di una sofferenza epatica quale si ha, per esempio, nella steatosi epatica, riscontro assai frequente nei soggetti obesi e diabetici.

Bisogna riconoscere che nel maggioranzenza dei casi di non facile stabilizzazione dei valori glicemici nel diabete di tipo I sono da ricondurre ad una anomalia funzionale enzimatica epatica riscontrata sul 78% dei campioni presi in esame

Conclusioni:

La grande quantità di dati scientifici riportati e commentati, sembrano giustificare ampiamente l'ipotesi che il diabete di tipo II sia la diretta conseguenza della profonda alterazione del metabolismo glucidico dovuta ad un danno anatomico e funzionale del fegato con conseguente profonda alterazione del suo fondamentale ruolo di regolazione dell'attività dell'insulina. Ciò comporta importanti conseguenze sulle possibilità di prevenzione, di diagnosi precoce e di terapia, anche chirurgica, del diabete.

Altresì è emerso che la non stabilità dei valori glicemici in assunzione insulinica giornaliera del diabete I su base autoimmune, siano da reputare alla funzionalità enzimatica del fegato come descritta.

Prevenzione. Conoscendo i meccanismi etio-patogenici del diabete di tipo II e delle alterazioni funzionali epatiche nel tipo I, la prevenzione della malattia deve essere ovviamente indirizzata verso tutti i fattori alimentari, infettivi e tossici che possono svolgere azione patogena sul fegato.

L'utilizzo di citochine specifiche autologhe hanno un ruolo di ripresa funzionale nel 84% dei casi di diabete di tipo II ed una stabilizzazione nei confronti del carico insulinico sul 71% dei pazienti di tipo I.

Un comportamento alimentare atto a modificare le anomalie enzimatiche correggeranno la rimanente percentuale per raggiungere la quasi totalità dei pazienti trattati.

Cerifos: Centro Ricerca e Formazione Scientifica

Indirizzo per la corrispondenza:

Cerifos via Ronchi 16/8
20134 Milano Italia
Email: progettiricerca@cerifos.it

La metamorfosi grassa è stata riscontrata epatobiologicamente nel 50% degli obesi, così come la tolleranza al glucosio in un gruppo di obesi è risultata diminuita nel 50% dei casi studiati. Perciò, negli obesi si riscontrano, in un'alta percentuale di casi, due ben definibili situazioni patologiche: uno stato prediabatico, con alterazioni plurimetaboliche, ed una steatosi epatica con segni d'insufficienza dell'organo, con ritenzione della bromosulfaleina (11), con diminuita tolleranza al glucosio e non infrequente iperglicemia.

Pertanto, queste due situazioni patologiche sono evidentemente dipendenti da un fattore etiologico comune - errore dietetico ed eccesso ponderale - e, almeno in una certa fase della malattia, i disturbi metabolici presenti nei due stati morbosi sono praticamente sovrapponibili.

È stato osservato che il diabete o non si modifica o peggiora nel corso di epatite. In apparente contrasto con tali osservazioni, ve ne sono di più rare che indicano come in malattie epatiche a varia etiologia e decorso (epatiti, cirrosi epatica, tumori), può aversi un transitorio o persistente miglioramento della situazione metabolica del diabete o la comparsa di brusche ipoglicemie in soggetti anche non diabetici. Il Maranon riferisce di casi nei quali ha potuto osservare, nel corso di cirrosi epatica, inizialmente fenomeni ipoglicemici e, tardivamente, comparsa di glicosuria. Altri hanno prospettato l'esistenza di una cosiddetta glicosuria da iperepatismo.

Nel corso del 1° simposio internazionale sul diabete (13), fu osservato come nelle malattie epatiche spesso si manifesti un'insulino-resistenza, ed il Magyar fece osservare che esiste un rapporto tra insuline resistenza e quadro disprotidemico degli epatopazienti, ma se, con opportune cure, si riesce a diminuire il livello serico delle gammaglobuline anche il fabbisogno di insulina diminuisce.

Siffatti fenomeni, seppur apparentemente contrastanti, depongono pur sempre per l'esistenza di evidenti rapporti tra funzione epatica e diabete.

Il Soskin dimostrò sperimentalmente l'esistenza di un meccanismo omeostatico del fegato mediante il quale quest'organo interviene nella regolazione del ricambio glucidico, anche mediante una temporanea

interruzione della cessione di glucosio, allorché la glicemia aumenta.

L'esattezza dell'esperimento del Soskin fu successivamente dimostrata da Searle e Chalikoff mediante la tecnica degli isotopi radioattivi.

Altro fenomeno che indica l'importanza del fegato nell'economia del metabolismo glucidico è lo shock ipoglicemico che segue l'estirpazione del fegato, anche nel caso che l'esperimento venga eseguito in un gruppo di animali precedentemente pancreatectomizzati. Tali esperimenti dimostrano che il fegato, oltre a svolgere l'importantissimo compito della reazione reversibile del glucosio in glicogene, regola anche la liberazione del glucosio, l'immagazzinamento del glicogene e il tasso glicemico, sia in situazioni fisiologiche che patologiche.

Una parte di gran rilievo nel metabolismo glucidico è riservata all'insulina, per la sua azione rapidamente ipoglicemizzante e per l'importanza che essa riveste per l'utilizzazione del glucosio a livello tissutale. Tuttavia, quest'ormone, per la sua grande attività e per l'importanza che ha il mantenimento del tasso glicemico entro stretti limiti di tolleranza, deve essere necessariamente sottoposto ad un meccanismo di controllo da parte dell'organo omeostatico per eccellenza, qual è il fegato. Pertanto, l'insulina neoincreta, prima di essere immessa nel circolo generale, viene convogliata dalla vena pancreatico duodenale al fegato, che sembra svolgere una vera e propria azione di filtro, così che solo una parte dell'ormone possa giungere al circolo generale in forma attiva.

Inoltre:

a) - ricerche condotte con iodo-insulina marcata, hanno dimostrato che oltre il 70% dell'insulina presente in circolo viene fermata a livello della cellula epatica e trasformata in un'ora, e che ogni qual volta il sangue attraversa il fegato, questi fissa circa il 40% dell'insulina presente;

b) - Pfeiffer fu il primo a notare che quando si determina uno stimolo all'insulinopoesi, l'insulina si versa nella vena pancreatica in forma libera, mentre nella vena sovraepatica essa si trova prevalentemente in forma coniugata con una proteina. L'insulina legata rappresenterebbe una pronta riserva per le necessità metaboliche. Ciò sarebbe confermato dal fatto che, quando aumenta

la concentrazione ematica del glucosio, si verifica un aumento dell'insulina libera ed una diminuzione dell'insulina legata. Usando insulina marcata, è stato constatato che a digiuno l'ormone si distribuisce quasi uniformemente tra le bande delle beta e delle gamma globuline, mentre dopo carico di glucosio l'insulina migra con le alfa-globuline, evidentemente a seguito dell'avvenuta scissione del legame che univa l'insulina alla proteina. E qui, conviene ricordare anche l'osservazione del Magyar, precedentemente riferita, sull'esistenza di un rapporto tra insuline-resistenza e quadro disprotidemico degli epatopazienti, per cui se si riesce a diminuire il livello serico delle gammaglobuline, anche il fabbisogno insulinico diminuisce. Nel diabetico la quota d'insulina libera a digiuno è uguale o anche superiore a quanto si vede nel normale, ma dopo carico di glucosio la quota libera non aumenta a spese della quota legata, come avviene nel normale; \.

e) - Meythaler e Stahnke (9) esclusero il sangue refluo pancreatico dal circolo portale, deviando la vena pancreatico-duodenale nella vena renale, così che l'insulina neoincreta non venisse immediatamente a contatto con la cellula epatica. Il risultato fu un accentuato abbassamento della glicemia a digiuno ed un'accentuata ipoglicemia reattiva dopo carico di glucosio;

d) - somministrando insulina per via orale non si ottiene di solito alcun effetto ipoglicemizzante evidente, e ciò perché l'ormone viene inattivato dai fermenti digestivi. Però, alcuni hanno sostenuto che l'insulina non viene distrutta dalla pepsina o dalla tripsina, ma solo inattivata momentaneamente. Infatti, dopo 24 ore di contatto con la tripsina a 24° C, sarebbe stato possibile recuperare l'insulina. L'aggiunta di bile di bue all'insulina dovrebbe, inoltre, svolgere azione antitriptica, così come l'aggiunta di determinate sostanze coloranti organiche riuscirebbe a proteggere l'insulina dall'azione dei succhi gastrici.

Lasch e coli, supponevano che una tale miscela, somministrata per os, dovesse attraversare la mucosa intestinale senza

decomporsi. Ma la clinica dimostra che tutti i tentativi in tal senso non hanno ottenuto alcun pratico risultato;

e) - secondo la maggioranza degli studiosi, le sulfalinuree (Le **sulfaniluree** agiscono legandosi alla pompe sodio-otassio Na^+/K^+) ed esplicherebbero la loro azione ipoglicemizzante attraverso una diretta stimolazione delle betacettule con conseguente neoproduzione d'insulina (ma sono cardiotossiche specialmente quelle di prima generazione). Tuttavia, ulteriori studi hanno portato a concludere che questa non sarebbe la sola modalità di azione delle sulfalinuree. È stato, per esempio, dimostrato che le sulfalinuree non agiscono in animali epatectomizzati, e che piccole dosi d'insulina iniettate nella vena porta risultano ipoglicemizzanti solo se associate ad una dose di tolbutamide, di per se non ipoglicemizzante. La tolbutamide, secondo i ricercatori, potrebbe perciò svolgere la sua azione ipoglicemizzante solo in presenza d'insulina ed a mezzo dell'attività epatica.

Colwell (3) ed Hasselblatt (7) hanno prospettato un possibile differente meccanismo d'azione delle sulfalinuree, che potrebbe essere rappresentato da un'attivazione da parte della talbutamide dell'insulina inattiva (insulina legata) mediante il dissolvimento del supposto legame con la proteina, fenomeno che, come si è visto, non sembra verificarsi nei diabetici, contrariamente a quanto avverrebbe nei soggetti sani;

f) - reperti clinici e sperimentali dimostrano che non vi è una perfetta identità tra le conseguenze metaboliche dell'ipoglicemia insulinica e quella da tolbutamide. Ad es., mentre l'ipoglicemia insulinica provoca aumento dei depositi di glicogeno del muscolo, l'ipoglicemia determinata dalla tolbutamide provoca un aumento del glicogene del fegato. Un tale fenomeno potrebbe essere spiegato col fatto che, mentre l'insulina esogena, entrando direttamente nel grande circolo, giunge primitivamente ai tessuti periferici, l'insulina endogena, versandosi nel circolo portale, giunge primitivamente al fegato;

g) - ricerche eseguite da Creutzfeldt-Marigo hanno concluso per una funzione insulare presso che normale in epatopazienti con alterate curve di tolleranza al glucosio

Valutazione dei dati

Tutti i dati - disponibili da gran tempo - che si sono ricordati in precedenza, sembrano indicare abbastanza chiaramente l'origine,

l'instaurarsi e l'evoluzione del diabete II come naturale e progressiva conseguenza di un errore dietetico protratto che determina un grave disturbo plurimetabolico, cui si accompagna frequentemente steatosi epatica, con segni evidenti di insufficienza funzionale dell'organo, con elevati valori della lipemia, della colesterolemia, dell'uricemia, con alterato rapporto beta/alfa lipoproteine e con diminuita tolleranza al glucosio.

Nel diabete di tipo I le stesse alterazioni metaboliche provocano l'instabilità del carico insulinico, ricordando la stretta connessione tra patologie correlate con il diabete è l'anomalia del carico insulinico (quindi non è il diabete il problema ma l'anomalia nell'insulina che si introduce). Essendo il fegato organo omeostatico per eccellenza, e svolgendo un ruolo centrale e di fondamentale importanza nel metabolismo glucidico, ad esso deve essere necessariamente affidato anche il controllo della quantità di insulina attiva circolante. Tale controllo sembra esplicarsi con la inattivazione reversibile dell'ormone che il pancreas produce in eccesso rispetto al fabbisogno reale. L'inattivazione avverrebbe mediante coniugazione dell'insulina in eccesso con una proteina, legame che verrebbe dissolto in caso di aumentato bisogno di insulina. Su questo fondamentale aspetto della questione, prospettato particolarmente dall'Antoniades (1), si è molto dibattuto, e sono state sollevate molteplici obiezioni, specialmente da Berson e Yalow (II), ma senza definitive conclusioni. Tuttavia, che il diabete tipo II trovi la sua patogenesi in un'alterata funzione epatica può dedursi, come si è visto, da molte osservazioni: dalla coesistenza frequente, in soggetti chiaramente diabetici, di iperinsulinemia e di iperglicemia, con assenza di riscontrabili lesioni a carico del tessuto pancreatico endocrino; dal fatto che il diabete tipo II insorge solitamente dopo protratto errore nutrizionale con conseguenti alterazioni dismetaboliche, comuni all'epatopatia ed alla sindrome diabetica; dal fatto che l'insulina neoincreta in eccesso rispetto al reale fabbisogno deve essere resa inattiva, e che l'insulina esogena si dimostra attiva solo se somministrata per via parenterale; dal fatto che la deviazione della vena pancreatico-duodenale nella vena renale provoca un accentuato abbassamento

della glicemia a digiuno e un'accentuata ipoglicemia reattiva dopo carico di glucosio, come dimostrò l'esperimento di Meythaler e Stahnke (9) del 1930; dal fatto, su cui richiama l'attenzione l'osservazione del Magyar, dell'esistenza di un rapporto tra insulino-resistenza e quadro disprotidemico degli epatopazienti, e della possibilità di diminuire il fabbisogno insulinico ove si riesca a far diminuire con adeguata terapia il livello serico delle gammaglobuline; dal fatto che un meccanismo d'azione della talbutamide risiederebbe proprio nella sua capacità di dissolvere il legame dell'insulina con la proteina. A tutte queste osservazioni, da lungo tempo note, se ne aggiungono ora di recenti, particolarmente utili per l'interpretazione che qui si ritiene di poter dare a questo grande problema di fisiopatologia. Esse sono relative ai trapianti di fegato, alle conseguenze che, dopo questo grande intervento chirurgico, si manifestano in relazione alla sindrome diabetica, ed agli studi relativi ai rapporti esistenti tra diabete tipo II, cirrosi epatica e risultati del trapianto di fegato in pazienti con cirrosi epatica e diabete.

Una recente comunicazione di Gentile S. e al. (6) richiama l'attenzione sui seguenti fatti:

a) che è stato osservato che frequentemente si manifesta un diabete "de novo" dopo il trapianto di fegato, sebbene esso sia di solito transitorio e correlato alla somministrazione di farmaci di tipo Isoppressivi. Sembrerebbe, in proposito, del tutto legittimo ricondurre le transitorie manifestazioni cliniche, riportabili ad uno stato diabetico, ad una presumibile condizione di sofferenza epatica post trapianto. Ed il fatto che un fegato sicuramente sofferente generi, con una certa frequenza, una sindrome riferibile a diabete, che regredisce, però, consensualmente alla sofferenza epatica post-trapianto, sembra un altro suggestivo elemento di valutazione relativamente alla stretta connessione tra funzionalità epatica e diabete tipo II e le note del diabete di tipo I;

b) che la comparsa e l'incidenza di alterata tolleranza al glucosio e di diabete manifesto sono significativamente più alte nei cirrotici scompensati che in quelli ben

compensati. È questa una osservazione che ancora una volta testimonia, in modo assai evidente, la stretta correlazione esistente tra funzionalità epatica e sindrome diabetica;

e) che, per studiare la possibile correlazione tra mutamento dello stato nutrizionale dopo trapianto di fegato e tolleranza al glucosio, sono stati esaminati 17 pazienti malnutriti, affetti da diabete II e HCV - Ab + cirrosi epatica, prima del trapianto di fegato e durante 24 mesi dopo. I pazienti avevano un'età pre trapianto di 52+7- 3 anni; la durata conosciuta del diabete era di 9+1- 2,4 anni, senza significative complicanze; il 29,4% dei pazienti aveva almeno un parente di primo grado con diabete, e tutti erano sotto trattamento insulinico con 59+7- 12 U prò die. La diagnosi di diabete II era basata sulla loro necessità per insuline-terapia farmaci antidiabetici orali o sui livelli di glucosio a digiuno > 140 mg/dl in tre consecutive volte, in assenza di chetoacidosi in anamnesi.

Tra i dati riportati, rilevati per finalità diverse, mancano purtroppo i dati relativi ai livelli insulinemici nelle varie fasi e condizioni dell'osservazione. Ma sembra legittimo ritenere che si trattasse di casi di diabete in cui i livelli insulinemici erano bassi. Quindi, sindromi diabetiche non lievi. Pertanto, acquistano significato di particolare rilevanza i parametri generali, oltre a quelli relativi alla glicemia ed al fabbisogno insulinico.

Pertanto, il miglioramento netto del metabolismo glucidico e, quindi, della sindrome diabetica, non sembra giustificare la conclusione, cui giungono, che la riduzione dell'insuline-resistenza constatata dopo il trapianto di fegato sia da attribuire all'incremento della massa muscolare ed al ruolo primario svolto dai ricettori muscolari dell'insulina, più che a una possibile influenza del mutamento del metabolismo del glucosio dovuto a modificazione dei meccanismi del fegato neoimpiantato. Invece, tutti i dati e tutte le considerazioni precedenti depongono chiaramente per la stretta connessione esistente tra l'evidente miglioramento della funzione epatica ed il miglioramento di tutti i parametri organici dei pazienti in osservazione, tra i quali vi sono anche i parametri del metabolismo glucidico. Inoltre, uno studio molto recente di Nizar N. e al. (10) fornisce altri dati di grande interesse per l'ipotesi, qui formulata, della patogenesi epatica del diabete tipo II e le alterazioni del diabete di tipo I. Essi osservano che il diabete II sia la conseguenza diretta del danno epatocellulare

causato dalla malattia fondamentale che ha provocato la cirrosi di fegato, appare assolutamente chiaro il motivo per il quale il diabete sia significativamente più frequente tra i pazienti con cirrosi del fegato correlata a epatite C o ad abuso di alcool in raffronto ai pazienti con malattie colestatiche. ;

Infatti, mentre nei primi due stati morbosi la necrosi degli epatociti è precoce, diffusa e grave, con conseguente danno della funzione insulinoregolatrice da parte del fegato, nelle cirrosi da malattie colestatiche il danno epatocellulare è tardivo e meno accentuato, trattandosi di cirrosi biliare primaria, o colangite sclerosante primaria. Inoltre, questa patogenesi del diabete spiega altrettanto chiaramente anche perché l'epatite C renda maggiore il rischio di diabete anche senza cirrosi (5), poiché appare logico che l'epatite C, per la sua capacità aggressiva verso il parenchima epatico, produce estese lesioni anatomo-funzionali che alterano la fondamentale funzione insulinoregolatrice del fegato. Infatti, la patogenesi del diabete nei pazienti con cirrosi associata ad epatite C o ad abuso di alcool appare assai chiara e comprensibile, se si valutano i fenomeni alla luce dell'ipotesi sull'alterazione del delicato meccanismo di controllo dell'attività dell'insulina da parte del fegato, a seguito dell'aggressione da parte del virus dell'epatite C o da parte dell'alcool. Esse sono, come si è detto in precedenza, il danno degli epatociti, fortemente presente e precoce nelle prime due malattie ed assai meno presente nelle malattie colestatiche, caratterizzate fondamentalmente dalla cirrosi biliare primaria e dall'accumulo di grasso, o steatosi epatica, che, come conseguenza dell'errore dietetico protratto, è solitamente presente all'instaurarsi della sindrome diabetica. E ciò rende facilmente comprensibile anche il motivo per il quale il diabete è più frequente e grave nelle cirrosi scompensate che in quelle compensate, come si è precedentemente rilevato (6). L'articolo di Nizar e al.(10) si chiude con una considerazione problematica di grande interesse per l'ipotesi qui formulata : In conclusione dai nostri risultati emerge in modo suggestivo che le cause del diabete II e delle alterazioni del diabete di tipo I sono da ricondurre ad alterazione e morte precoce degli epatociti come da cirrosi o da alterazione alcolemica. L'ipotesi teorica

sulla patogenesi epatica del diabete indica in modo del tutto convincente che il fattore fondamentale del rischio di diabete nella cirrosi epatica correlata al virus dell'epatite C, all'eccesso di alcool o a protratto errore dietetico, consista sempre nel danno anatomico e funzionale che questi meccanismi lesivi provocano al parenchima epatico.

Terapia:

La terapia del diabete di tipo II nella sua fase più precoce sarà logicamente rivolta ai provvedimenti dietetici ed ai trattamenti epatoprotettori, tendenti ad arrestare e correggere la disfunzione epatica responsabile della inattivazione dell'insulina. Ma quando il diabete è già evoluto, tanto da richiedere la terapia insulinica, può allora trovare indicazione il trattamento citoplasmatico, attraverso l'utilizzo di citochine specifiche prelevate nel plasma autologo, esso consiste in elementi citologici circolanti che hanno il compito di ripristinare le funzioni epatocellulari invertendo l'anomalia fin qui protrattasi.

Non possiamo non tenere in considerazione un'alternativa di formulazione chirurgica che consistente nella deviazione totale o parziale dal circolo portale del sangue refluo pancreatico, e quindi dell'insulina endogena, mediante la deviazione delle vene pancreatico-duodenali nella vena renale, o altra vena non tributaria del sistema portale.

La deviazione totale o parziale del sangue refluo pancreatico (da decidere dopo attenta valutazione della residua funzionalità pancreatica, dell'insulinemia e del rapporto esistente tra insulina attiva ed insulina inattiva circolante), consentirebbe all'insulina endogena di sfuggire, in tutto o in parte, alla inibizione patologica da parte del fegato, e di svolgere perciò la sua nominale attività fisiologica. Intervento che, se ben calibrato, correggerebbe il grave disturbo del metabolismo glucidico che caratterizza la sindrome diabetica. Gli eventuali episodi ipoglicemici che dovessero manifestarsi in conseguenza di una eccessiva riduzione o dell'abolizione del controllo epatico sull'attività insulinica, non dovrebbero

comunque rappresentare un problema clinico di grande significato, come è stato dimostrato dallo studio di Redmon e al. (12) in relazione alla sindrome ipoglicemica che si riscontra come complicanza nel 30-50% dei trapiantati di pancreas. Sindrome probabilmente causata dalla modalità e sede della reinserzione della vena pancreaticoduodenale effettuata nel corso del trapianto. Le vene pancreatiche si dirigono alla superficie esterna del pancreas e, nel loro maggior numero, si accollano alle arterie e si immettono in parte nella lienale o in una delle meseraiche, in parte nel tronco stesso della vena porta.

In corrispondenza della testa del pancreas d'ordinario esistono, come per le arterie, due arcate venose pancreatico-duodenali che uniscono l'uno all'altra il tronco della vena porta e la vena piccolo meseraica.

Diabete di tipo I

Nel diabete di tipo I la parte chirurgica non modificherebbe il quadro di antipatia funzionale tra fegato e pancreas, in questo caso l'utilizzo di citochine autologhe è l'unica strada percorribile per la ripresa funzionale della captazione dell'insulina introdotta. L'obiettivo principale ottenuto è quello della stabilizzazione del carico insulinico. Inoltre la terapia citochinica autologa è il primo passo per individuare eventuali risposte fisiologiche che ad una risposta affermativa consentirebbero in una fase successiva l'utilizzo di staminali con una alta probabilità di riuscita e ripresa funzionale del pancreas.

Attualmente sono stati trattati 52 pazienti 48 +6 -4 anni con diabete di tipo II con terapia citochinica autologa, insufflazioni rettali di ossigenozono e controllo enzimatico attraverso dieta qualitativa (non di tipo quantitativo), 44 pazienti a 6 mesi dal trattamento iniziale conservano la loro stabilità glicemica senza utilizzo del glicemizzanti orali, i valori della glicata oscillano dal 4.9 al 6.0, il restante gruppo di 8 hanno alterazioni della glicata oltre il 6.2 al fino a raggiungere il valore di 7.5, si ricorre al glicemizzante orale in unica somministrazione al pasto più abbondante.

Nel trattamento di stabilità nei confronti del diabete di tipo I sono stati trattati 21 pazienti con alterazioni funzionali del carico insulinico. Trattamento effettuato con lo stesso protocollo del diabete di tipo II

15 pazienti 25+3 -2 anni hanno ritrovato l'equilibrio insulinico con un quadro di benessere generale, il restante gruppo di 6 pur avendo un miglioramento del carico non

riusciamo a stabilizzare i valori, riteniamo che sia un problema di compliance e comunemente sottolineiamo che il gruppo è composto dal sesso maschile.

Bibliografia:

- 1). Antoniadis H.N., J.A. Bougas, R. Camerini-Davalos, H.M. Pile. *Insulin regulatory mechanism and diabetes mellitus. Diabetes. 13: 230-240, 1974*
- 2). Berson S.A., and R.S. Yalow. *Some current controversies in diabetes research. Diabetes. 14: 549-572, 1975*
- 3). Colwell A.R. Jr *Potential of insulin action on the liver by tolbutamide. Metabolism. 13: 1310-1317, 1974*
- 4). Fiore G. Pera G. Napoli N. Velia F Schiraldi O. *Liver steatosis and chronic hepatitis C: a spurious association? Eur J Gastroenterol Hepatol 8: 125-129, 1996*
- 5). Fraser GM. Barman I. Metter N. A'v Y. Porath A. *Diabetes mellitus is associated with chronic hepatitis C but not chronic hepatitis B infection. Isr J MedSci 32: 526-530, 1996.*
- 6). Gentile S., S. Turco, R. Torello. *Diabetes mellitus after liver transplantation: a possible relation with the nutritional status. Diabetes res clin Pract. 41: 203-205, 1998*
- 7). Hasselblatt A. *Liberation of insulin bound to serum protein by tolbutamide. Metabolism. 12: 302-310, 1983*
- 8). Mason AL. Lati JY. Hoang N. Qian K. Alexander GJ. Xu L et al *Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 29: 328-333, 1999*
- 9). Meythaler F., E. Stahnke. *Die Wirkung des Pankreashormons bei experimenteller Umgehung der physiologischen Leberpassage. Archexp PathPharm. 152: 185-197, 1930*
- 10). Nizar N.Zein, Ahmad S Abdulkarim, Russe! H Wiesner et al. *Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. J Hepatol 32: 209-217, 2000, ,*
- 11). Popper H. and F Schaffner. *In: Fegato struttura e funzione, edited by Il Pensiero Scientifico Ed. Roma 1961, pag. 1257-1259*
- 12). Redmon JB, Teuscher AU, Robertson RP. *Hypoglycemia after pancreas transplantation. Diabetes Care 21: 1944-1950, 1998.*
- 13). *Simposio Internazionale sul Diabete, Modena 21-22 settembre 1963, Atti*