

# Patobioquímica de la diabetes mellitus descompensada

Dr. Max Brenes Saba\*

## I. DEFINICION

Comprende todos los desórdenes bioquímicos asociados a la diabetes mellitus (D.M.) en descontrol. Especialmente alteraciones a nivel de la anatomía química, producto ésto de trastornos primarios a nivel del metabolismo intermedio (carbohidratos, grasas y proteínas), inducidos por la *insulinopenia*.

## II. ACCIONES BIOQUIMICAS DE LA INSULINA

Su efecto más dramático es su habilidad de reducir la concentración plasmática de la glucosa ( [glucosa] p). Está establecido también que la insulina influye el metabolismo de grasas y proteínas. Además de disminuir el azúcar sanguíneo, promueve la síntesis de glicógeno en el hígado y músculo y de grasa en el hígado y tejido adiposo. Estimula la síntesis de ARN, ADN y proteínas y es esencial para el crecimiento y maduración. Disminuye la concentración plasmática de potasio, ( [CK<sup>+</sup>] p) y de los niveles circulantes de ácidos grasos y aminoácidos libres. La insulina funciona como la hormona de almacenamiento primaria y sirve como la señal corporal de ayuno o comida (↑ o ↓ [Ins.] p).

\* Depto. Bioquímica, Hospital México.

### a. Efectos en el metabolismo de los carbohidratos.

El hígado ocupa un papel central en la acción de la insulina en la homeostasis de los carbohidratos. (1)

La singularidad del hígado descansa en:

1. En un estado basal, la glucosa es continuamente liberada a razón de 2-35 mg/Kg/min.
2. La membrana del hepatocito es libremente permeable a la glucosa.
3. El nivel de [insulina] es mayor de 3-10 veces en sangre portal a la [Ins.]<sub>perif.</sub> (2)
4. Las hexosas absorbidas alcanzan el hígado vía la vena porta antes de descargarse a la circulación general.

La acción de la insulina en el hígado difiere a su vez en relación a otros tejidos en:

1. La insulina actúa en el hígado para suprimir los procesos intracelulares comprometidos en la producción de glucosa y su liberación.
2. Esta acción está mediada por la alteración de la actividad enzimática más que por su influencia directa en los mecanismos de transporte.
3. Moderados aumentos en la glicemia y secreción de insulina, producen efectos en el hígado en ausencia de estimulación de la utilización de glucosa en otros tejidos. (3)
4. El hígado constituye el sitio de mayor utilización de la glucosa ingerida por el

hombre. Así, de 100 grs. absorbidos, alrededor de 60 grs. son retenidos y metabolizados por el hígado, 25 grs. son utilizados por el cerebro y 15 grs. son tomados por el tejido adiposo y muscular. (4)

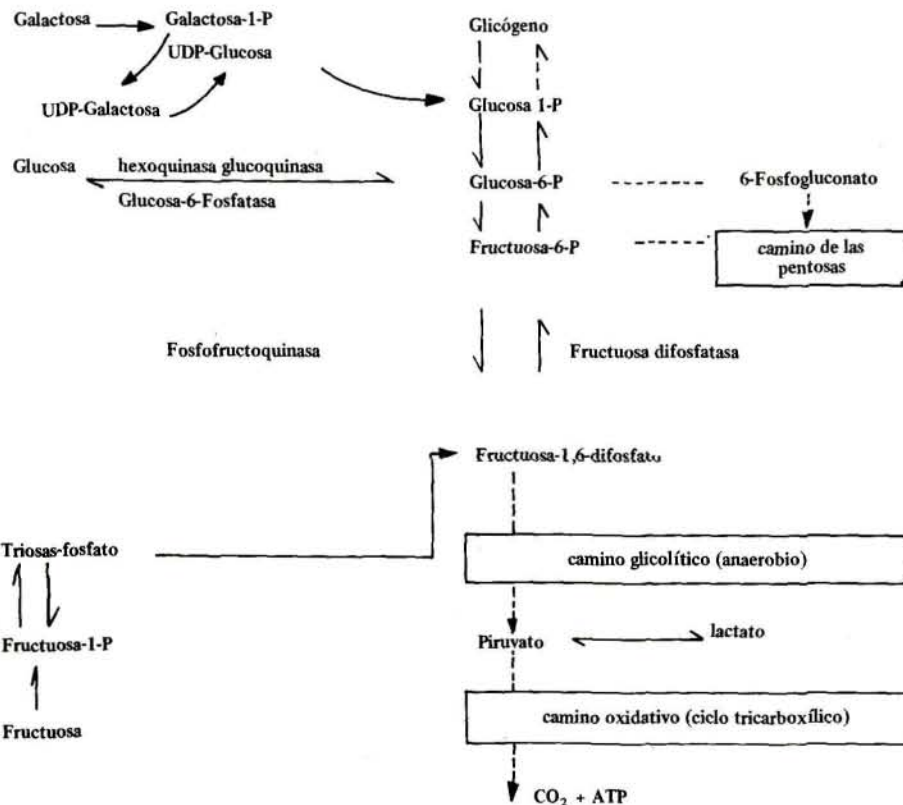
Como la glucosa ingresa libremente al hepatocito, esto no se constituye en un paso limitante a su metabolización, sino que esto se va a llevar a cabo por la regulación de ciertas reacciones enzimáticas moduladas por la insulina.

El primer punto potencial de modulación va a existir con la fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato (G-6-P). Esta fosforilación se lleva a cabo por la acción de dos enzimas: la hexoquinasa y la glucoquinasa. La primera se encuentra saturada a (glucosa) fisiológicas; en cambio, la segunda mantiene su actividad 50% saturada a esas mismas concentraciones (90-160 mgs./100 ml.).

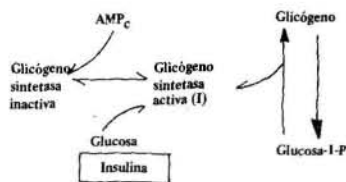
Por lo tanto, la glicemia puede ser ajustada cambiando la toma hepática de ésta al alterar la actividad de la glucoquinasa. Así, la actividad de esta enzima depende de la presencia

de insulina y de dietas relativamente altas en carbohidratos. Así, en la ausencia de insulina o en sujetos recibiendo una dieta libre de carbohidratos o en ayunas, la actividad de la glucoquinasa cae a niveles muy bajos, antes de 48 horas. (5). La pérdida de esa enzima reduce de manera manifiesta la capacidad del hígado para ajustar su toma de carbohidratos a variaciones de la concentración de la glucosa plasmática y por lo tanto, limita su habilidad de mantener la glicemia en rangos normales. Existe una relación directa entre la actividad de la glucoquinasa y el nivel de tolerancia a la glucosa. (6). Por ejemplo, los hígados de pacientes portadores de D.M. tipo II, tienen una actividad deprimida de la glucoquinasa. (7).

Un segundo punto de regulación se halla en el camino glicolítico, que comprende la fosforilación de fructuosa-6-fosfato (F-6-P) por la fosfofructoquinasa. En estados insulinopénicos la actividad de la enzima se halla disminuida. Esto a su vez favorece el estado reverso con la conversión de Fructuosa,1,6-Fosfato (F-1,6-diP) a F-6-P y de ésta a glucosa (gluconeogénesis).

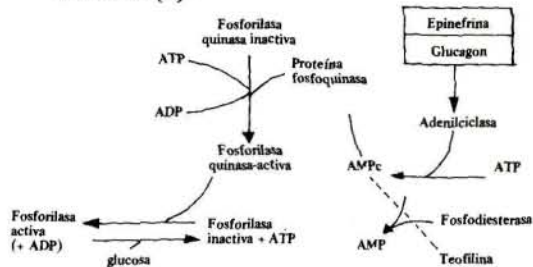


Un tercer punto regulatorio de la insulina se halla en su habilidad de actuar la *glucógeno sintetasa* y por lo tanto favorecer la síntesis de glucógeno, lo cual es además ayudado por la inhibición de la insulina de la *Fosforilasa* (enzima que cataliza el rompimiento del

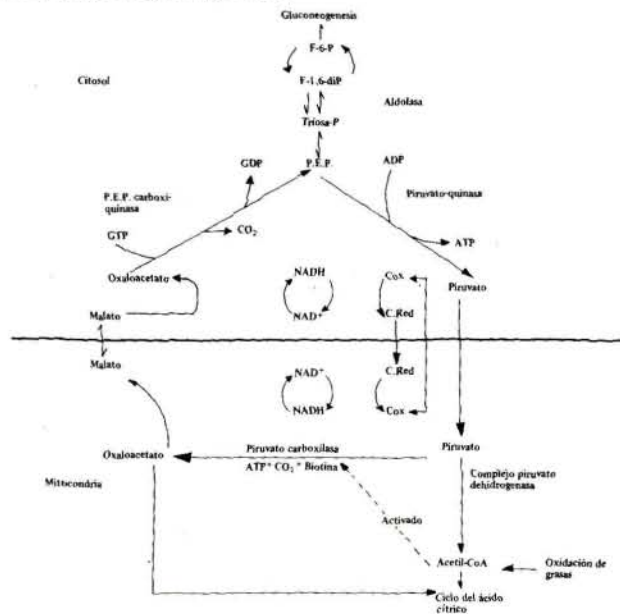


una manera indirecta, ya que la concentración de Acetil CoA, que es un cofactor de tal enzima, se ve disminuida al reducirse la liberación de ácidos grasos precursores de tal cofactor. En forma general, la evidencia actual señala que la insulina regula la gluconeogénesis primariamente por alterar los procesos intrahepáticos, mucho más que por influenciar la velocidad de suplenia de precursores. (13). Además, es importante hacer notar que se necesita mucho mayor cantidad de insulina para inhibir la gluconeogénesis que la glicogenolisis. (13).

glucógeno). Estos efectos son demostrados en la ausencia de cambios en los niveles intracelulares de AMPc. (8). El contenido de glucógeno en hígado de pacientes con acidosis diabética, está muy reducido y se restaura rápidamente luego de la administración de insulina. (9).



una manera indirecta, ya que la concentración de Acetil CoA, que es un cofactor de tal enzima, se ve disminuida al reducirse la liberación de ácidos grasos precursores de tal cofactor. En forma general, la evidencia actual señala que la insulina regula la gluconeogénesis primariamente por alterar los procesos intrahepáticos, mucho más que por influenciar la velocidad de suplenia de precursores. (13). Además, es importante hacer notar que se necesita mucho mayor cantidad de insulina para inhibir la gluconeogénesis que la glicogenolisis. (13).





En resumen, en el metabolismo hepático de la glucosa, tanto la hiperglicemia como la insulina funcionan como *señales regulatorias*. Además hay que recordar la diferencia en la toma hepática de la glucosa, cuando ésta es ofrecida en forma endovenosa u oral. La glucosa dada endovenosamente provoca una menor toma de ella por el hígado a pesar del hiperinsulinismo. Por lo que se ha sugerido que la glucosa ingerida oralmente estimula la secreción de hormonas gastrointestinales, que median la acción de la insulina en el hígado. (13).

En el músculo, el paso limitante de la entrada de glucosa en la célula está en el control a nivel de la membrana celular. La insulina también aumenta la actividad de la fosfofructoquinasa, por aumentar el  $ADP \longrightarrow AMP$  que estimulan la enzima y disminuir el ATP que la inhibe. La glucosa se almacena en el músculo en reposo en su mayoría por la influencia de la insulina en glicógeno. Así, en diabéticos no tratados las reservas de glicógeno muscular se hallan reducidas, pero luego de recibir insulina ellas son repletadas. (14). Es importante aquí recordar que la toma de glucosa en el músculo en ejercicio no es dependiente de aumentada secreción de insulina. (15). Más aún, en el músculo en reposo la glucosa es un combustible poco importante.

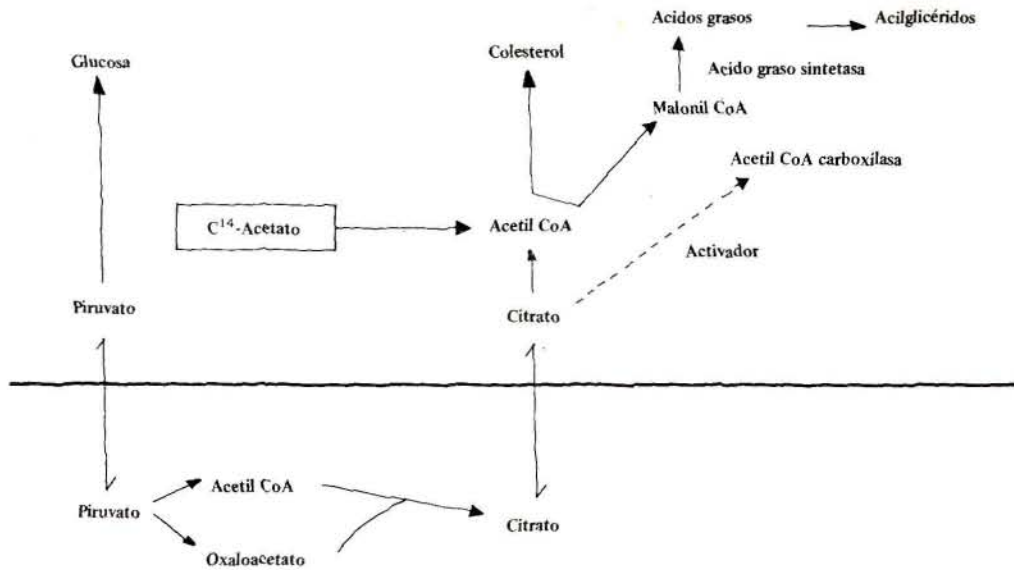
En la célula grasa la situación es parecida a la de la célula muscular. O sea, la insulina actúa primariamente para estimular el transporte de glucosa a través de la membrana. Se observa también efecto en la glicógeno sintetasa (16) y en la fosfofructoquinasa. (17). El mayor producto del metabolismo de la glucosa en el tejido adiposo son los ácidos grasos y el  $\alpha$ -glicerofosfato; el último se esterifica con los ácidos grasos para dar los triacilgliceroles.

#### **b) Efecto en el metabolismo graso.**

En el hombre una importante proporción de las grasas es sintetizada en el hígado. En éste la síntesis de ácidos grasos está reducida cuando la insulina está ausente, pero es restaurado a lo normal por la administración de ella. Existe una estrecha relación entre el metabolismo de los carbohidratos y la síntesis de grasa. En presencia de aumento de ingesta de carbohidratos y una adecuada cantidad de insulina, los ácidos grasos son sintetizados, esterificados con  $\alpha$ -glicerofosfato para formar triacilgliceroles y liberados del hígado como lipoproteínas de muy baja densidad circulante (VLDL). Cuando la utilización de los carbohidratos está trastornada por inanición o en diabetes experimental, la síntesis de grasa se para. El primer paso en la síntesis de ácidos grasos, el cual es limitante, es la formación de Malonil-coenzima A por adicionar un  $CO_2$  a la Acetil CoA, bajo la influencia de la enzima *acetil-Coa carboxilasa*. Esta reacción es estimulada muy importantemente por los ácidos cítrico e isocítrico. Así, con una generosa oferta de ácido cítrico (esto es, cuando los carbohidratos son metabolizados a ácido pirúvico), la síntesis de ácidos grasos es favorecida. Contrariamente, cuando poco carbohidrato es asimilado (en inanición o con una dieta muy rica en grasa), la síntesis de ácidos grasos es minimizada.

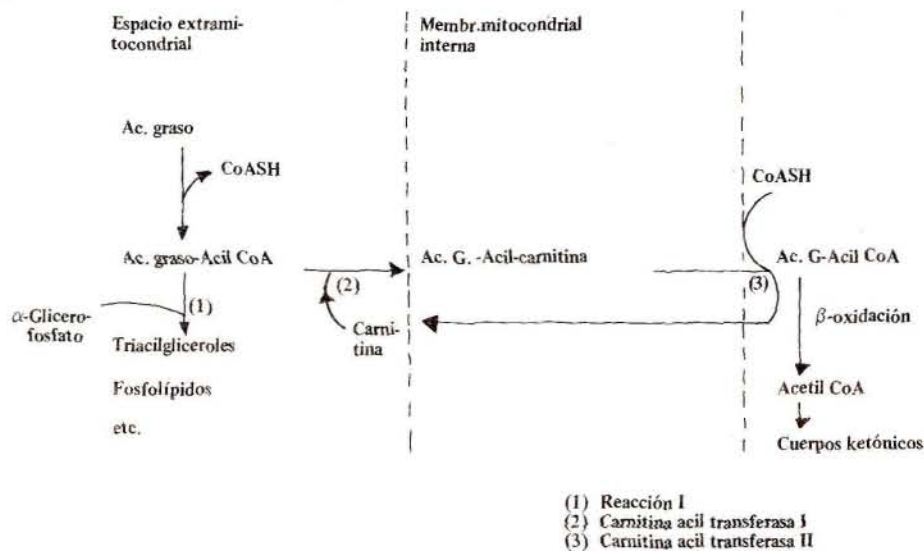
Un problema secundario por la falta de insulina es la relativa falta de NADP reducido (18), el cual es necesario como donador de hidrógenos para muchos de los pasos de síntesis de ácidos grasos y colesterol.

Aunque el hígado sin insulina no sintetiza ácidos grasos activamente, es capaz de esterificar estos ácidos con glicerol, el cual es activado por la fosforilación a través del control de la *glicerofosfoquinasa*. Así, grandes cantidades de triglicéridos y fosfolípidos son producidos cuando el flujo de ácidos grasos y glicerol al hígado es aumentado (causa del hígado graso).



Un efecto importante de la insulina en el metabolismo hepático de las grasas, es aquél que concierne con la velocidad de  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. Una disminución en la insulina provoca un aumento en los niveles de carnitina hepática, esto a su vez produce una estimulación de la actividad de la *acil-carnitina transferasa* y el transporte de los ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial al lado de la  $\beta$ -oxidación es favorecida. (19). El efecto neto de este aumento en la oxidación grasa, es la producción de cuerpos cetónicos. Por una reversa de este

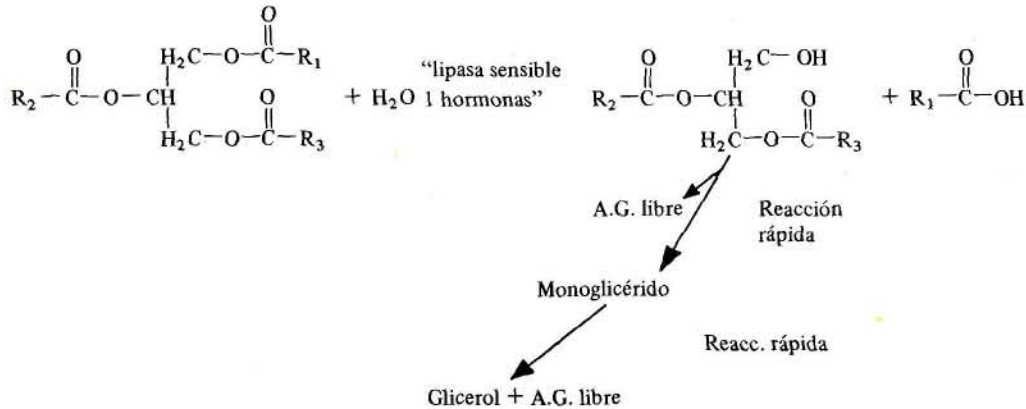
proceso la insulina ejerce un poderoso efecto antiqetogénico en el hígado. En estudios recientes de McGarry y Foster, se indica que la Malonil-CoA, el producto del primer paso en la síntesis grasa, es un potente inhibidor de la reacción de Acilcarnitina transferasa. Ahora el glucagon estimula ketogenesis por reducir la Malonil CoA (20) y así la producción de ketonas de ácidos grasos libres es iniciada por un aumento en la relación glucagon:insulina circulante en la presencia de un aumento de ácidos grasos viables. (21).





En el tejido adiposo la formación de ácidos grasos en la ausencia de insulina está mucho más afectada que en el hígado. (22). La ausencia de compuestos de 3 carbonos fosforilados derivados de la glicolisis, especialmente el Alfa-glicerofosfato, previene la esterificación de ácidos grasos libres, constantemente liberados de los triacilgliceroles. Como no hay glicerofosfoquinasa el glicerol liberado de la hidrólisis de los triacilgliceroles

va a la circulación y retorna al hígado, donde puede ser fosforilada. Además, la velocidad de rompimiento de los triacilgliceroles está aumentada en ausencia de insulina por un incremento en la actividad de una lipasa sensible a la acción hormonal y cuya actividad es normalmente inhibida por la insulina (actividad antilipolítica de la insulina existe a concentraciones tan bajas como 20  $\mu\text{U/ml}$ ) (23).



Valdría la pena por último, hacer notar que en el tejido adiposo del ser humano ocurre menos del 5% del metabolismo general de la glucosa y que el principal efecto de la glucosa tomada por la célula grasa, bajo la acción de la insulina, es la síntesis de glicerofosfato para la esterificación de los ácidos grasos. Además, de que el mayor sitio de síntesis de ácidos grasos a partir de la glucosa en el hombre es en el hígado.

### c) Efectos en el metabolismo de aminoácidos y proteínas.

Ha sido ya notado que la infusión de aminoácidos (AA) o la ingestión de una comida proteica, estimula la secreción de insulina. Un aumento en la insulina es aparentemente necesario para la asimilación de una comida proteica. (24). Después de ésta ocurre una repleción del nitrógeno muscular principalmente por la captura de AA. ramificados (valina, leucina e isoleucina). (24). En diabéticos, la captura muscular de estos AA está reducida y elevados niveles sanguíneos postprandiales son observados. (24). Hiperaminoacidemias (que comprende

AA ramificados) está presente en ayuno en severa insulinopenia (diabético en cetoacidosis) (25). Junto con un aumento en la captura de AA por la insulina, ésta también estimula la síntesis de proteínas (aún en la ausencia de glucosa) (26). La insulina también estimula la acumulación intracelular del AA no metabolizable Alfa-amino-isobutírico (AIB) (27). Aunque esta estimulación de la captura de AA no es afectada por el bloqueo agudo de la síntesis proteica con puromicina, prolongada pre-incubación de diafragmas con el antimetabolito reduce el efecto estimulante de la insulina. Lo cual sugiere que este efecto en el transporte es un resultado de la modificación de una proteína pre-existente de corta vida. (27).

El adicionar insulina a ribosomas aislados de animales privados de éste, no restaura la actividad, pero la administración de insulina una hora antes de aislar los ribosomas, restaura completamente su actividad.

El defecto en la síntesis proteica no es resultado de una inadecuada oferta de RNAm, ya que dando a los ribosomas

mensajero sintético, no retorna su función a lo normal. Ni el bloqueo de la síntesis de RNA interfiere con el efecto de la insulina en la síntesis proteica en la célula intacta. Más aún, si todo el RNA es quitado de los ribosomas aislados, aquéllos obtenidos de los animales insulino-deprivados responderán más defectuosamente al mensajero sintético que los que vienen de animales normales. (26). La dificultad parece residir en la estructura o función de los ribosomas en sí mismos, ya que los ribosomas que vienen de músculos diabéticos, funcionan normalmente o nada del todo. (28). Así la diferencia entre el músculo normal y el diabético, es que en el último menos ribosomas actúan normalmente.

El mediador por el cual la insulina "dirige" ribosomas es probablemente una proteína reguladora específica sintetizada por un ribosoma precargado, el cual requiere la presencia de insulina para comenzar a transcribir el mensaje. Así, la secuencia funcionaría de la siguiente forma: 1) El RNAm regulatorio instruye al ribosoma. 2) La insulina inicia la transcripción de la proteína reguladora. 3) La proteína reguladora recientemente sintetizada modifica luego al ribosoma para hacerlo efectivo como transcriptor de otros RNAm. (Gama total de la síntesis proteica). (29).

Estudios del crecimiento en animales deprivados de insulina, demuestran que ésta actúa en casi todos los tejidos. Realmente, los efectos de la hormona de crecimiento en la síntesis de proteínas somáticas no puede ser observado, a menos que adecuadas cantidades de insulina sean disponibles. (30). Mas aún, hay evidencia de que la insulina es necesaria para la formación de somatomedina, el mediador presumido de la acción de la hormona de crecimiento. (31).

Además de su acción anabólica general, la insulina inhibe el catabolismo proteico (32). La oxidación de los aminoácidos rami-

ficados está también inhibida y es acelerada en el estado diabético. (33)

En resumen, la insulina aumenta las reservas proteicas corporales por cuatro mecanismos básicos: 1) aumenta la toma de A.A. 2) Aumenta la síntesis de proteínas. 3) Disminuye el catabolismo proteico. 4) Disminuye oxidación de aminoácidos.

#### **d) Efectos en el metabolismo electrolítico.**

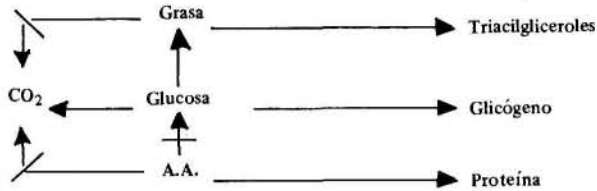
Al administrar insulina exógena o elevar la endógena, lleva a una disminución ( $K^+$ ), por la estimulación en la captura de  $K^+$  por el músculo (34) y el hígado (35). Este efecto en la captura muscular es visto en la ausencia de cambios en el metabolismo de la glucosa (34). Recientes estudios indican que la secreción de insulina en el estado basal modula ( $K^+$ )<sub>p</sub> (36). En asocio con un declive del 50% en los niveles de insulina en el ayuno causado por la somatostatina, la ( $K^+$ )<sub>p</sub> aumenta de un 0.5 a 1.0 mol/L. (36). El efecto hipercalémico de la insulinopenia no es dado por un manejo renal alterado del potasio. En relación a este fenómeno hay que mencionar la observación de Rosenstock y cols., de una hipercalemia paradójica causada aparentemente por la hiperglicemia, (con una normal respuesta insulínica) (37). Esto nos ayudaría a explicar la fácil tendencia del paciente diabético a la hipercalemia, sin uremia o acidosis, lo cual se ha achacado a cambios menores en la secreción de insulina. (38).

La insulina también ha mostrado influencia en el metabolismo del sodio, aunque esta acción es consecuencia de una alterada secreción renal del ión, siguiendo un aumento (Insulina)<sub>p</sub>, la excreción de sodio urinario ( $Na^+$ ) cae, en ausencia de cambios en la velocidad de filtración glomerular o excreción de aldosterona. La inhibición de la secreción basal de insulina por somatostatina es acompañada por un aumento del 50% en  $UNa^+$ . (36)

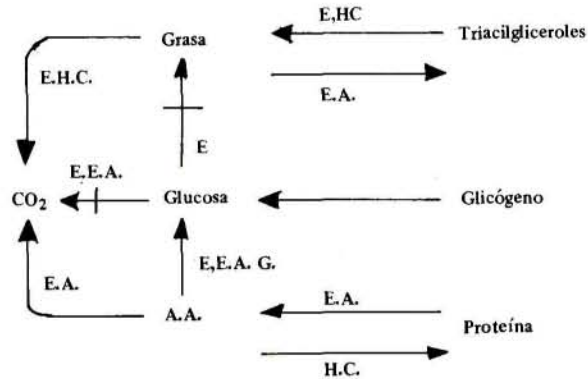


e) Integración de acción de la insulina.

Insulina:



Hormonas contra insulina:



E : Epinefrina  
 HC: Hormona de crecimiento  
 EA: Esteroides adrenales  
 G : Glucagon

III. COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

a) Ketoacidosis diabética: (Q.A.D.)

Antes del advenimiento de la insulina ésta fue la mayor causa de muerte. En pacientes mal manejados o enfrentados a diferentes tipos de stress (infección, vascular, emocional, etc.), todavía es una importante causa de mortalidad.

i) *Hiperglicemia*: una disminuida utilización periférica y un aumento de la producción de glucosa por el hígado, caracteriza los estados insulinopénicos. La producción hepática normal de glucosa, luego de la absorción intestinal, es de 150-200 mgs./min.

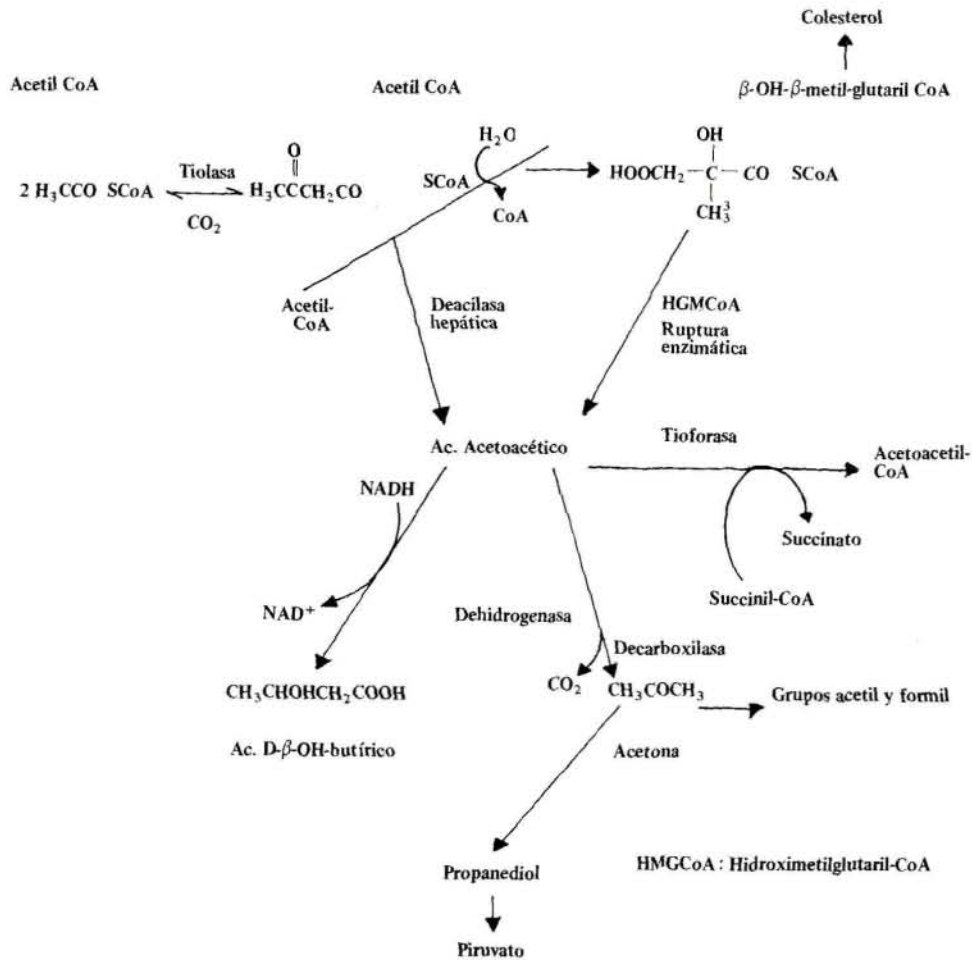
(2 mg/Kg./min), mientras en una Q.A.D. alcanza de 400 a 600 mg/min. (40). Así, la hiperglicemia es el resultado de una sobreproducción de glucosa de precursores endógenos y específicamente los AA (gluconeogenesis), lo que lleva a una disolución de proteínas corporales y un balance negativo de nitrógeno. Pero el problema más inmediato para el paciente que acarrea la hiperglicemia, es la diuresis osmótica (H<sub>2</sub>O y Na<sup>+</sup>).

ii) *Quetosis*: paralelamente a la hiperglicemia corre una acumulación sanguínea de cuerpos cetónicos (ácidos acetoacético y Beta-OH-butírico), alcanzando niveles de



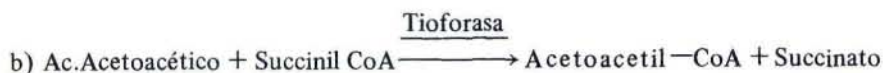
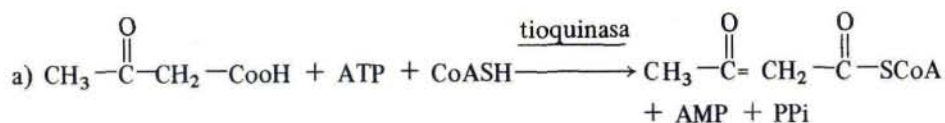
8-15 mM/L. En el desarrollo de la hiperquetonemia se ha investigado mucho en los últimos cinco años, dándole mayor importancia a las alteraciones en el metabolismo hepático que a la masiva movilización de ácidos grasos del tejido adiposo. Así juega un papel preponderante la activación de la reacción de la *carnitina aciltransferasa* (41) (ya mencionado anteriormente), la acumulación del Acetil CoA y su condensación a los

cuerpos cetónicos (por saturación del ciclo de Krebs). Además de la caída de la Malonil CoA por la insulinopenia (y el aumento del glucagon) (42), la cual inhibe la Beta-oxidación. Agregado a la aumentada producción de cuerpos cetónicos, en la diabetes existe una disminuida utilización de estos ácidos orgánicos por el tejido muscular. (43). Esto constituye un índice más sensitivo de falta de insulina. (43)



La cetogénesis es llevada a cabo por un grupo de enzimas mitocondriales. Una *B-quetotiolasa*, cataliza la condensación de un Acetoacil-CoA a partir de 2 Acetil CoA. Una *Acetoacil-CoA-deacilasa*, que hidroliza el enlace del Acetoacil-CoA  $\longrightarrow$  Ac. acetoacético. La *HMGCoA Sintetasa* produce el HMGCoA, al agregar otro Acetil-CoA a un acetoacil-CoA. En las mitocondrias hepá-

licas existe una enzima que parte el HMG-CoA a Ac. acetoacético y Acetil-CoA. Existe una *dehidrogenasa* y una *decarboxilasa*, para producir B-OH-butarato y Acetona, respectivamente del Acetoacetato. El B-OH-butarato puede ser activado en los tejidos periféricos por una *tioquinasa* al derivado CoA  $\longrightarrow$  Succinato.



A pesar de ser el Ac.Acetoacético y el B-OH-butírico, ácidos fuertes, que con facilidad  $\rightarrow$  acidosis, su producción resulta ser un mecanismo de sobrevida en un ayuno muy prolongado (pero su concentración nunca es mayor de 5 mM/L). Así las células del S.N.C. utilizan como combustible normalmente la glucosa, así en la inanición como no pueden oxidar ácidos grasos, desarrollan enzimas que metabolizan los cuerpos cetónicos, en respuesta a la producción de éstos por el hígado y así se convierten en el principal origen de energía del cerebro. (44)

#### BIBLIOGRAFIA

1. Felig, P. and Wahren, J.: The liver as site of insulin and glucagon action in normal diabetic and obese humans. *Irs. J. Med. Sci.*, 11: 528-539, 1975.
2. Blackard, WG, and Nelson, N.C.: Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentrations before and after glucose infusion. *Diabetes*, 19: 302, 1970.
3. Felig, P. and Wahren, J.: Influence of endogenous insulin on splanchnic glucose and amino acid metabolism. *J. Clin. Invest.*, 50: 1702, 1971.
4. Felig, P.; Wahren, J. and Hendler, R.: Influence of oral glucose ingestion on splanchnic glucose and gluconeogenic substrate metabolism in man. *Diabetes*, 24: 468, 1975.
5. Sharma, C.; Manjeshwar, R., and Weinhouse, S.: Effects of diet and insulin on glucose-adenosine triphosphate phosphotransferases of rat liver. *J. Biol. Chem.*, 238: 3840, 1963.
6. Hornichten, R.O. and Brown, J.: Relationship of glucose tolerance to hepatic glucokinase activity. *Diabetes*, 18: 257, 1969.
7. Weinhouse, S.: Regulation of glucokinase in liver. *Curr. Top. Cell. Reg.*, 11: 1-50, 1967.
8. Larner, J.: Four questions times two: a dialogue on the mechanism of insulin action dedicated to Earl W. Sutherland- *Metabolism*, 24: 249, 1975.
9. Bondy, PK, Sheldon, WH, and Evans, LD.: Changes in liver glycogen studied by the needle aspiration technic in patients with diabetic ketosis. *J. Clin. Invest.*, 28: 1216, 1949.
10. Exton, JH, Jefferson, L. Jr.; Butcher, RW: Gluconeogenesis in the perfused liver. The effects of fasting, alloxan, diabetes, glucagon, epinephrine, adenosine 3',5'-monophosphate, and insulin. *Am. J. Med.*, 40: 609, 1966.
11. Mondon, CE, and Mortimore, GE: Effects of insulin on amino-acid release and urea formation in perfused rat liver. *Am. J. Physiol.*, 212: 173, 1967.
12. Shrago, E.; Young, JW, and Lardy, HA: Carbohydrate supply as a regulator of rat liver phosphoenpyruvate carboxykinase activity. *Science*, 158: 1572, 1967.
13. De Fronzo, RA.; Ferrannini, E.; Hendler, R.; Wahren, J. and Felig, P.: Influence of hyperinsulinemia, hyperglycemia and the route of glucose administration on splanchnic glucose exchange. *Proc. Natl. Ac. Sci., USA*, 75: 5173, 1978.
14. Roch-Norlund, AE; Bergstrom, J.; Castenfors, H. and Hulman, E.: Muscle glycogen in patients with diabetes mellitus: glycogen before and after the effect of insulin. *Act. Med. Scand.*, 187: 445, 1970.
15. Wahren, J.; Felig, P.; Ahlberg, G.: Glucose metabolism during leg exercise in man. *J. Clin. Invest.*, 50: 2715, 1971.
16. Galton, DJ, and Wilson, JD: The effect of starvation and diabetes on glycolytic enzymes in human adipose tissue. *Clin. Sci.*, 41: 545, 1971.
17. Wiley, JH, and Leveille, GA: Adaptive nature of glycogen synthetase activity in rat adipose tissue: requirement for insulin and energy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 137: 798, 1971.
18. Kranfeld, OS, and Raggi, F.: Nicotinamide coenzyme concentrations, in livers of normal starved and alloxan-diabetic rats. *Biochem. J.*, 92: 517, 1964.
19. McGarry, JD and Foster, DW: Hormonal control of ketogenesis. *Biochemical considerations. Arch. Int. Med.*, 137: 495, 1977.
20. McGarry, JD and Foster, DW: *Diabetes* 29: 240, 1980.



21. McGarry, JD and Foster, DW: *Biol. Chem. J.*, 254: 8163, 1979.
22. Urrutia, G. and Cahill, GF. Jr.: Metabolism of specifically labelled glucose in adipose tissue from alloxan-diabetic rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 109: 573, 1962.
23. Pozefsky, T.; Felig, P.: Amino-acid balance across tissues of the forearm in postabsorptive man. Effects of insulin at two dose levels. *J. Clin. Invest.*, 48: 2273, 1969.
24. Wahren, J.; Felig, P.: Effect of protein ingestion on splanchnic and leg metabolism in normal man and in patients with diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 57: 987, 1976.
25. Felig, P.; Cahill, GF, Jr.: Plasma amino acid levels in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*, 19: 727, 1970.
26. Wool, IG; Moyer, AN; Effect of insulin and diabetes on protein synthesis of ribosomes from heart muscle. *Am. J. Med.* 40: 716, 1966.
27. Elsas, LJ; Rosenberg, LG: Insulin stimulation of amino acid uptake in rat diaphragm. *J. Biol. Chem.*, 243: 1846, 1968.
28. Wool, IG. and Kurihara, K.: Determination of the number of active muscle ribosomes: Effect of diabetes and insulin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 58: 2401, 1967.
29. Wool, IG., and Cavicchi, P.: Insulin regulation of protein synthesis by muscle ribosomes: Effect of the hormone on translation of messenger RNA for regulatory protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 56: 991, 1966.
30. Scow, RO; Wagner, EM., and Rowou, G.: Effect of growth hormone and insulin on body weight and nitrogen retention in pancreatic-tomized rat. *Endocrinology*, 62: 593, 1958.
31. Phillips, LS, and Young HS: Nutrition and somatomedin. II. Serum somatomedin activity and cartilage growth activity in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes*, 25: 516, 1976.
32. Fulks, RM; Li, JB and Goldberg, AL: Effects of insulin, glucose and amino acids on protein turnover in rat diaphragm. *J. Biol. Chem.*, 250: 290, 1975.
33. Buse, MG.: The effect of diabetes, insulin and the redox potential on leucine metabolism by isolated rat hemidiaphragm. *Endocrinology*, 98: 1166, 1976.
34. Zigler, KL, and Rabinowitz, D.: Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism: Persistence of its action on potassium and free fatty acids without its effect on glucose. *J. Clin. Invest.*, 43: 950, 1964.
35. Fenn, WO: Deposition of potassium and phosphorus with glycogen in rat liver. *J. Biol. Chem.*, 128: 297, 1939.
36. De Fronzo, RA; Sherwin, RS. and Felig, P.: Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism: studies with somatostatin. *J. Clin. Invest.*, 61: 472, 1978.
31. Rosenstock, J.; Loizou, SA; Brajkovich, IE and Joplin, GG: Effect of acute hyperglycaemia on plasma potassium and aldosterone levels in type 2-(non-insulin-depend) diabetes. *Diabetologia*, 22: 184, 1982.
38. De Fronzo, RA; Sherwin, RS; Felig, P. and Bia, M.: Non uremic diabetic hyperkalemia: possible role of insulin deficiency. *Arch. Intern. Med.*, 137: 842, 1977.
39. De Fronzo, RA; Cooke, CR. and Davis, PJ: The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J. Clin. Invest.*, 55: 845, 1975.
40. Bondy, PK.; Bloom, WL.; Whitner, US, and Farran, BW: Studies of the role of the liver in human carbohydrate metabolism by the venous catheter technic. II. Patients with diabetic ketosis, before and after the administration of insulin. *J. Clin. Invest.*, 28: 1126, 1949.
41. McGarry, J.D., and Foster, D.W.: Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Ann. Rev. Biochem.*, 49: 395, 1980.
42. Von Schenk, Henning: Glucagon-Biochemistry, physiology and pathophysiology. *Act. Med. Scand.*, 209: 145, 1981.
43. Sherwin, RS.; Handler, RG. and Felig, P.: Effect of diabetes mellitus and insulin on the turnover and metabolic response to ketones in man. *Diabetes*, 25: 776, 1976.
44. Joseph, E. Coleman, 1980. Metabolic Interrelationships between carbohydrates, lipids and proteins. In Bondy-Rosenberg (Ed.) *Metabolic Control and Disease*, pp. 222-223, Saunders.