

ACTUALIZACIONES

LA DIABETES MELLITUS DEL ADOLESCENTE

B. REYES

INTRODUCCION

Antes de entrar a describir el problema de la Diabetes Mellitus en el adolescente es útil tratar de definir qué estamos llamando Diabetes Mellitus; es decir, precisar cuándo podemos afirmar que una persona es diabética. Este concepto ha variado considerablemente; hasta hace pocos años el porcentaje de población diabética se situaba alrededor del 2‰, mientras hoy se considera que alrededor del 15‰ presenta tal trastorno; ello debido no tanto al aumento de la frecuencia de la diabetes, sino al cambio en la definición de lo que así llamamos.

Del modo más general llamamos diabética a una persona que no puede mantener un nivel de glicemia plasmática dentro de determinados límites considerados normales, y con tendencia a presentar cifras por encima de dichos límites. La tradición, sin embargo, ha hecho que se excluyan de esta denominación a aquellas

personas que presentan hiperglicemia por razones conocidas tales como la elevación de cortisol o de hormona de crecimiento. La razón para ello es simplemente de frecuencia, ya que dentro de la proporción enorme de la población con tendencia a la hiperglicemia, solamente una ínfima parte lo hace por trastornos de origen hipofisario o suprarrenal.

Los demás, es decir aquéllos que llamamos diabéticos, pueden presentar hiperglicemia por dos mecanismos completamente diferentes; un primer grupo, el más numeroso, lo hace por lo que podríamos llamar "un mal manejo" de la glucosa o de los carbohidratos en general, ingeridos. En esta circunstancia la glicemia en ayunas (es decir, aquélla que traduce la producción hepática de glucosa) es normal, al menos inicialmente y la hiperglicemia no se produce sino después de ingestión de carbohidratos. Este hecho conduce a una secreción elevada de insulina, crisis de hipoglicemia dos a tres horas después de la ingestión de glucosa, y tendencia a aumentar de peso; es la denominada diabetes del obeso o diabetes tipo adulto. Un segundo grupo, mucho menor, presenta hiperglicemia por déficit en la producción de insulina; aun cuando el origen de este tras-

Dr. Bernardo Reyes Leal: Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Jefe de la Sección de Endocrinología. Hospital San Juan de Dios, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Reyes.

torno es aún desconocido parece tratarse de un problema de inmunología genética (1). El déficit de insulina conduce al deterioro de los mecanismos de depósito (de lípidos, aminoácidos y glucosa), lipólisis con riesgo de acidocetosis e hiperglicemia permanente; el sujeto es siempre delgado. Es la llamada diabetes flaca o diabetes juvenil.

CUADROS CLINICOS

Las dos circunstancias descritas pueden presentarse en el adolescente dando lugar a cuadros clínicos de sintomatología, manejo de pronóstico muy diferentes.

A. Diabetes tipo adulto en el adolescente. Es la más frecuente. Se trata de un joven que presenta exceso de peso, crisis de hambre (algunas veces acompañadas de sudor) y taquicardia, que calman con la ingestión de alimentos.

Cuando se hace la anamnesis se encuentra frecuentemente un antecedente de exceso de peso en una o las dos familias y algunas veces la noción clara de Diabetes Mellitus; es también frecuente oír citar la existencia de infartos de miocardio o accidentes cerebro-vasculares en hombres jóvenes de una de las familias. Generalmente el paciente ha sido un niño gordo al nacer (más de ocho libras), con tendencia a aumentar de peso, apetito exagerado y poca actividad física.

Al interrogatorio se trata de un sujeto jovial, quien está preocupado, si es del sexo femenino por su obesidad y si es del sexo masculino porque ha oído decir "que la obesidad es mala"; manifiesta tener buen apetito, preferir en general los alimentos dulces y no tener aficiones deportivas. En algunas ocasiones son los padres los que llevan sus hijos a consulta, preocupados por su exceso de peso y las pequeñas molestias sociales que ello ha traído consigo.

El examen físico muestra simplemente el exceso de peso, de distribución variable;

algunas veces, la presencia de estrías en caderas, muslos y busto; la palpación del cuello no permite palpar, en general, hiperplasia del tiroides; en los adolescentes de sexo masculino los genitales pueden dar la impresión de ser hipotróficos por razón del acúmulo de grasa en la región pubiana; del mismo modo, el panículo adiposo de la región mamaria puede simular una ginecomastia. La glicosuria, investigada en el consultorio, es siempre negativa.

El diagnóstico no puede hacerse por la medida de la glicemia en ayunas, puesto que en la mayoría de los casos es normal; se necesita administrar una dosis oral de glucosa (1 gr./kg. de peso corporal) y tratar de conocer la variación de la glicemia inducida por esta ingestión; es lo que se denomina una curva de tolerancia a la glucosa.

La curva de tolerancia a la glucosa. Este examen ha sido utilizado extensamente y una serie de métodos para su interpretación han sido descritos. Tales métodos tratan de fijar cifras "normales" en los diferentes tiempos y dar coeficientes de anormalidad a cada uno de los valores, con la intención de definir límites por encima de los cuales se pueda hablar de Diabetes Mellitus (2). Este modo de pensar debe ser modificado, pues los enormes adelantos en la comprensión de la homeostasis de la glicemia relacionados con la posibilidad de medir hormonas o prehormonas por radioinmunoanálisis (RIA), han modificado conceptos básicos de fisiología.

Es útil, simplemente con el fin de estandarizar los resultados y hacerlos comparables, que se usen en los diferentes laboratorios las mismas dosis de glucosa (1 gr./kg. de peso, por ejemplo) y los mismos tiempos de toma de muestras, es decir: 0, 30, 60, 120 y 180 minutos; eventualmente se podría agregar una muestra a los 240 minutos.

Si se trata de un niño, en el cual se desea evitar la toma de sangre tantas veces, deben

utilizarse dos muestras: en ayunas y a los 30 minutos y no como se tiene costumbre 0 y 120 minutos.

Al estudiar los resultados del examen, se encuentra, como se ha dicho, en la mayoría de los casos una glicemia en ayunas normal, que traduce una neoglucoénesis hepática normal.

La cifra obtenida a los 30 minutos corresponde a lo que podríamos llamar el "escape hepático de glucosa" (1-4), cifra esencial ya que permite evaluar el aumento de glucosa causado por la ingestión. Es muy frecuente que en este tiempo se encuentre el pico de hiperglicemia y por lo tanto debe siempre incluirse.

A partir de ese momento la morfología de la curva es el resultado de la respuesta pancreática, de insulina, a la hiperglicemia y puede presentar diferentes aspectos. En la mayoría de los casos, la glicemia baja a partir de los 30 minutos y llega a su valor basal hacia los 60 o 90 minutos; luego continúa descendiendo hasta llegar a un valor mínimo variable, pero que se sitúa alrededor de 50 mg., entre la segunda y la tercera hora. Algunas veces es posible que el valor a los 180 minutos ya esté por encima del de los 120 minutos traduciendo la respuesta a la hipoglicemia. Es el clásico perfil de hiperglicemia o hiperinsulinismo funcional y no es raro observar durante la prueba, síntomas clínicos de hipoglicemia.

En otras personas, en las cuales parece que el trastorno lleve más tiempo de evolución, la glicemia permanece elevada hasta la segunda o inclusive tercera hora; sin embargo, no es raro observar un descenso muy brusco entre la segunda y la tercera hora que lleva la glicemia por ejemplo de 150 a 50 mg.

Se trata pues de un perfil variable, con hiperglicemia inicial (a los 30 minutos) y luego hipoglicemia; o con hiperglicemia permanente desde los 30 minutos.

Sin embargo, las cifras de glicemia, aun cuando suficientes en clínica para precisar la existencia de una anomalía después de la ingestión de glucosa, no permiten comprender qué es lo que está sucediendo desde el punto de vista fisiológico. Las medidas de insulina han permitido demostrar la existencia, en esta clase de sujetos de un hiperinsulinismo (5-6). En sujetos normales, a partir de una cifra basal de insulina entre 10 y 20 microunidades de insulina por ml., se observa después de ingestión de glucosa un pico alrededor de 70 microunidades a los 30 minutos y un rápido regreso a las cifras basales hacia los 60 minutos; por el contrario, en el adolescente obeso con hiperglicemia, a partir de cifras normales o ligeramente elevadas en ayunas se observa un aumento, que puede sobrepasar las 200 microunidades por mililitro desde la media hora y niveles que persisten elevados hasta la segunda o tercera hora.

No se puede limitar el raciocinio sobre los esfuerzos que hace el organismo para mantener una glicemia estable, al análisis de las cifras de glicemia e insulinemia; el glucagón pancreático es la hormona esencial en el mantenimiento de la producción hepática de glucosa; de su normalidad depende el aporte esencial y permanente de glucosa al sistema nervioso. Al llegar glucosa al tubo digestivo, el hígado debe frenar su producción de glucosa mediante el aumento de la producción de insulina y la disminución en la producción de glucagón; cualquier anomalía en el funcionamiento de esta pareja hormonal conduce a hiperglicemia después de ingestión de glucosa, es decir a una diabetes. El diabético, ya sea tipo obeso o tipo juvenil, no frena su liberación de glucagón después de la ingestión de glucosa (7).

Para resumir podemos aceptar, en la práctica diaria y en el momento actual, que el sujeto diabético tipo adulto presenta como anomalía inicial un escape hepático de glucosa, con hiperglicemia e hiperinsulinismo secundario.

Se ha tratado (8) de atribuir la coincidencia en el plasma de hiperglicemia e hiperinsulinismo a una "resistencia a la insulina"; existe una abundante bibliografía sobre este tema basada en la medida de receptores de la insulina. Como se sale del cuadro de este trabajo el discutir este concepto, simplemente anotaremos que es difícil aceptar que coexistan resistencia a la insulina y exceso de síntesis lipídica.

La evolución de este tipo de diabetes con obesidad e hiperinsulinismo en el adolescente es generalmente favorable (9); el adolescente será un adulto obeso y en la mayoría de los casos no presentará problemas de acidocetosis. Sin embargo, debemos citar la posibilidad frecuente de una evolución tardía hacia una insulino-dependencia; en estos casos el adulto obeso y fácilmente manejado con dieta, comienza a perder peso y presentar glicosurias fuertemente positivas e inclusive acetonurias: la administración de sulfanilureas permite, controlar durante cierto tiempo esta circunstancia y evitar la administración de insulina. Esta parece ser la indicación más aconsejable de estos compuestos en el momento actual: pacientes obesos, moderadamente hiperglicémicos, controlados con dieta, quienes bruscamente comienzan a perder peso y presentar glicosurias y acetonurias.

El pronóstico vital de la diabetes tipo adulto en el adolescente es diferente según el sexo: en el caso de la mujer el problema parece reducirse a la obesidad, crisis de hipoglicemia y la transmisión del trastorno metabólico (cualquiera que sea) a la descendencia. Por el contrario, en el caso del hombre y por razones que todavía no están completamente claras, se observa en un porcentaje muy alto de casos una elevación de lípidos plasmáticos, más concretamente de los triglicéridos que circulan ligados a la fracción prebeta de las lipoproteínas.

No cabe la menor duda de que, por cualquiera de los mecanismos postulados

(10-12), existe una relación muy directa entre esta elevación y la frecuencia de aterosclerosis y accidentes vasculares del tipo infarto del miocardio (13-15). Así pues, en el adolescente obeso, el problema que se plantea cuando es de sexo masculino, es realmente vital y no se limita a un simple problema de obesidad.

Tratamiento. Debe estar basado en un cambio en las costumbres de alimentación.

Este cambio debe orientarse hacia tres propósitos básicos: 1) suprimir la ingestión de azúcar refinado, 2) basar la alimentación en la ingestión de productos de origen animal, administrados en cantidades fraccionadas durante el día, y 3) restringir la ingestión de alimentos de origen vegetal.

A estos principios de alimentación debe agregarse la necesidad de ejercicio físico y, si es posible, deporte.

Como se dijo anteriormente si el sujeto obeso presenta un desequilibrio metabólico excesivo, la situación puede controlarse mediante el uso de sulfanilureas durante un tiempo; en el caso de no lograrse tal control debe emplearse insulina. El sujeto se ha hecho insulino-dependiente. Sin embargo, no debe confundirse esta situación de insulino-dependencia con la existente en la diabetes tipo juvenil.

B. Diabetes mellitus tipo juvenil en el adolescente. Constituye un grupo mucho menor de individuos; sin embargo, en la práctica diaria representa, para el médico, el paciente y la familia un problema mucho más grave.

El diagnóstico es fácil de establecer. Se trata de un sujeto delgado, quien presenta los síntomas clásicos de poliuria, polidipsia y polifagia y en quien la glicemia en ayunas está siempre elevada. La curva de glicemia sería solamente de utilidad si se dudara de la cifra de ayunas; mucho más útil sería es-

tablecer un perfil de glicosuria de las 24 horas.

A pesar de que, en este tipo de pacientes está plenamente documentada la ausencia de insulina y el exceso de glucagón, no parece posible explicar, a través de estas alteraciones, el problema básico del diabético tipo juvenil, la vasculopatía.

En efecto, toda la gravedad del pronóstico de la diabetes juvenil proviene de la existencia, en la totalidad de los casos, de un engrosamiento generalizado de las paredes arteriales; obviamente es a nivel de las arteriolas de la retina y del riñón que esta alteración lleva a problemas funcionales de mayor severidad con pérdida de la visión e hipertensión arterial. Debe diferenciarse este proceso cuyo origen es desconocido al encontrado en las arterias de sujetos que han sido diabéticos por muchos años y presentan depósitos lipídicos en las paredes arteriales. La lesión del diabético juvenil no está relacionada ni con el grado de hiperglicemia (puede verse antes de existir hiperglicemia), ni con la duración del estado diabético (16).

Debe subrayarse el hecho de que la pubertad constituye un período muy desfavorable en la evolución de estas lesiones vasculares; durante este tiempo se observa un progreso rápido en las alteraciones de la retina y la aparición o la agravación de una hipertensión arterial previa. Lo mismo puede decirse en el caso de embarazo. Por lo tanto, la vigilancia oftalmológica debe hacerse más frecuente y las medidas de obstrucción de neovascularización retiniana, por el sistema que sea, tomarse lo más rápidamente posible. Este tipo de medidas escapa de las manos del endocrinólogo y la creencia de hacer algo útil mediante el mantenimiento de una glicemia tan normal como posible, no pasa de ser una ilusión sin influencia sobre la evolución de las lesiones.

Manejo. En el manejo de un paciente de este tipo el primer propósito es el de co-

rregir el déficit de insulina y, gracias a ello, evitar la acidocetosis, permitir un crecimiento normal y el mantenimiento de un estado general aceptable.

La acidocetosis, es decir, el aumento en plasma de los ácidos cetónicos con descenso del pH sanguíneo y posibilidad de coma, constituye un grado más en el desequilibrio metabólico con lipólisis extrema y formación de cuerpos cetónicos en exceso por el hígado. Esta complicación es fácil de evitar si se ha instruido al paciente y su familia sobre las circunstancias en las cuales puede desencadenarse, insistiendo sobre el peligro de las infecciones, la manera de buscar glicosuria y acetonuria y la necesidad de hacerlo frecuentemente; debe también explicarse la utilidad de la insulina cristalina en esta circunstancia.

El manejo de un paciente diabético juvenil, fuera de acidocetosis consta de tres puntos: una alimentación apropiada, actividad física e insulina.

En cuanto a alimentación se refiere es posible pensar que sea más libre que la del diabético tipo adulto. Al aceptar que el trastorno metabólico deriva de una ausencia de insulina durante las fases de ingestión, puede deducirse que al remplazar tal déficit, el diabético juvenil esté en condiciones de depositar correctamente lo que ingiera. Sería, sin embargo, aberrante aumentar indefinidamente las necesidades de insulina mediante la ingestión de azúcar y correr el riesgo de crisis de hipoglicemia entre las comidas, debe aprovecharse la insulina administrada, en la menor cantidad posible, para estimular depósitos de aminoácidos y lípidos. La alimentación por lo tanto debe ser rica en proteínas de origen animal, con los lípidos que contienen; suprimir la ingestión de sacarosa y permitir la comida de vegetales en las cantidades habituales. Más importante nos parece fraccionar la ingestión total, incluyendo las proteínas, en 6 o 7 comidas diarias.

El ejercicio físico, con el consecuente desarrollo muscular debe ser insistentemente recomendado. El músculo, en efecto, debe ser considerado no solamente como un órgano de contracción necesario al movimiento, sino también como un depósito de aminoácidos. El ejercicio muscular disminuye las necesidades de insulina posiblemente a través de la utilización de ácidos grasos libres. En cuanto a la administración de insulina, debe enfocarse hacia el uso de las dos formas existentes en el mercado: una de acción retardada (tipo NPH) y otra de acción rápida (o insulina cristalina).

La costumbre y la comodidad han hecho que se prefiera usar una dosis diaria de insulina de acción retardada, aplicada en las horas de la mañana, como base del remplazo hormonal. Esto, como en el caso de prácticamente cualquier terapia hormonal, no corresponde a la fisiología de la liberación de insulina. La secreción fisiológica de insulina solamente se produce en los momentos de ingestión, o sea en las fases de depósito; durante las horas de ayuno los niveles de insulinemia en oposición a los de glucagón, hormona de consumo, son muy bajos o nulos. La administración de insulina de acción retardada hace que exista permanentemente en el plasma una cantidad excesiva de insulina, la cual, a pesar de los niveles elevados de glucagón puede provocar fases de hipoglicemia. Se ha preconizado, por lo tanto, el uso de insulina cristalina en pequeñas dosis antes de cada comida. En nuestra experiencia, este sistema, a pesar de exigir tres inyecciones diarias, permite frecuentemente un mejor control de la glicemia. Exige sin embargo, una mayor comprensión y colaboración del paciente, lo cual no es fácil de lograr.

La gran mayoría de diabéticos juveniles emplean la dosis única de insulina de acción retardada. La dosis es muy variable y el paciente debe ser instruido sobre el propósito que se busca y la manera como él

puede en las circunstancias normales, decidir la dosis necesaria. Se debe insistir sobre el hecho de que la glicemia en ayunas no es un sistema práctico para conocer su grado de control; tal cifra es muy variable de día a día, imposible de determinar todos los días y mucho menos basar la dosis de insulina en tal determinación cuyo resultado no se conoce sino varias horas después. No se debe buscar obtener niveles de glicemia permanentemente entre 80 y 120 mg. Esto parece imposible y puede conducir a crisis de hipoglicemia y una obsesión, seguramente exagerada por parte del paciente, por la cifra de glicemia. Cuando no existe insuficiencia renal severa, ni un umbral bajo de eliminación renal de glucosa, la glicosuria fraccionada y practicada por el mismo paciente constituye una buena guía del grado de control y de la dosis de insulina que debe aplicarse. La presencia durante el día de pequeñas cantidades de glucosa en la orina (lo que en la práctica se llama 1 a 2 cruces) puede considerarse un buen grado de control; es muy raro que con este grado de glicosuria pueda presentarse cetosis.

Cuando la dosis total necesaria sobrepasa 50 unidades, es preferible dividirla en dos, aplicando las dos terceras partes en la mañana y el tercio restante en la tarde.

El estado de acidocetosis y el coma diabético constituyen dos urgencias médicas relativamente frecuentes. Se diferencian por el grado de trastorno metabólico que ha conducido, en el segundo, a la pérdida de conciencia; su manejo debe ser similar. En cualquiera de las dos circunstancias el médico se enfrenta a los siguientes problemas: a) la acidosis, es decir, el descenso del pH arterial, debido al aumento de la concentración de ácidos cetónicos en plasma como consecuencia de la falta de insulina y el exceso de glucagón (17); b) la deshidratación, relacionada con la poliuria osmótica debida a la glicosuria y que obviamente es mucho más severa en el paciente en coma, quien no compensa con ingestión oral la pérdida de agua; c) los trastor-

nos electrolíticos, consistentes básicamente en una pérdida de potasio; d) lo que podríamos llamar, "la causa inmediata del coma", es decir, el factor que desencadena la agravación brusca del trastorno metabólico, y que casi siempre es una infección.

Su manejo correcto exige la administración de insulina, la rehidratación, el remplazo de potasio y el uso de antibióticos.

En cuanto a administración de insulina se refiere, desde el año de 1959 hemos venido usando pequeñas dosis de insulina cristalina por vía endovenosa.

Recientemente la preferencia por las dosis pequeñas ha venido siendo confirmada por diferentes grupos (18-20) y ha simplificado considerablemente la administración de insulina. El sistema que actualmente estamos empleando consiste en aplicar 5 unidades de insulina cristalina por vía endovenosa cada 30 minutos. Aun cuando es posible que la administración de la insulina pueda hacerse más cómodamente colocándola dentro del frasco de líquido que se esté perfundiendo, preferimos, por lo menos por ahora continuar la inyección endovenosa directa. Esta dosis, con intervalos de 30 minutos la continuamos hasta que la acetonuria haya desaparecido. Luego, la aplicación de insulina debe espaciarse.

Resumiendo, en el adolescente pueden presentarse las dos formas de Diabetes Mellitus que conocemos bajo las denominaciones de diabetes tipo adulto y diabetes tipo juvenil. Las manifestaciones clínicas, la fisiopatología, el manejo, el pronóstico y posiblemente la etiología de estas dos entidades son diferentes. Debe subrayarse el mal pronóstico y la dificultad de manejo de la diabetes tipo juvenil.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Nerup, D., M. Platz, P., Ortvad Andersen, O., Christy, M., Lingse, J., Poulsen, J.E., Ryder, L.P., Staub Nielsen, L., Thomsen, M. and Svejgaard, A.: HLA antigens and Diabetes Mellitus. *Lancet* 2: 864, 1974.
- 2.— Conn, J.W.: The prediabetic state in man. *Diabetes* 7: 347, 1958.
- 3.— Reyes-Leal B.: El escape hepático de glucosa: informe preliminar. IV Congreso Bolivariano de Endocrinología. Panamá, 1973.
- 4.— Felig, P., Wahren, J., and Hendier, R.: Influence of maturity-onset diabetes on splanchnic glucose balance after oral glucose ingestion. *Diabetes* 27:121, 1978.
- 5.— Karam, J.H., Grodsky, G.M., and Forsham, P.H.: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical method. *Diabetes* 12:197, 1963.
- 6.— Perley, M., Kipnis, D.M.: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes* 15: 867, 1966.
- 7.— Muller, W.A., Faloona, G.R., Aguilar-Parada, E., and Unger, R. A.: Abnormal alpha cell function in diabetes: response to carbohydrate and protein injection. *N. Engl. J. Med.* 283: 109, 1970.
- 8.— Archer, J.A., Gorden, P., Gavin, J.R., Lesniak, M.A., and Roth, J.: Insulin receptors in human circulating lymphocytes: Application to study of insulin resistance in man. *J. Clin. Endocrinol.* 36: 627, 1973.
- 9.— Fajans, S.S., Floyd, J.C., Tattershall, R.B. et al.: The various faces of diabetes in the young. *Arch. Int. Med.* 136: 194, 1976.
- 10.— Keaven, G.M., Hill, D.B., Gross, R.C., and Farquar, R.: Kinetics of triglyceride turnover of very low density lipoproteins of human plasma. *J. Clin. Invest.* 44:1826, 1965.
- 11.— Bierman, E.Z., and Porte, D.P. Jr.: Carbohydrate intolerance and lipemia. *Ann. Int. Med.* 68: 926, 1968.
- 12.— Kuo, P.T., and Basset, D.R.: Dietary sugar in the production of hypertriglyceridemia. *Ann. Int. Med.* 62:1199, 1965.
- 13.— Nestel, P.J.: Carbohydrate induced hypertriglyceridemia and glucose utilization in ischemic heart disease. *Metabolism* 15: 787, 1966.
- 14.— Ostrander, L. B. Jr., Francis, T. Jr., Hayner, N.S., Kjesberg, M.O., and Epstein, F.H.: The relationship of cardiovascular disease to hyperglycemia. *Ann. Int. Med.* 62:1188, 1965.
- 15.— García, M.J., McNamara P.M., Gordon, T. and Kammel, N.B.: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: 16 years follow-up study. *Diabetes*, 23: 105, 1974.
- 16.— Siperstein, M.D., Unger, R.H., and Madison, L.L.: Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic and prediabetic patients. *J. Clin. Invest.* 47: 1973, 1968.
- 17.— Schade, D.S., and Eaton, R.P.: Glucagon regulation of plasma ketone bodies concentration in human diabetes. *J. Clin. Invest.* 56: 1340, 1975.
- 18.— Page, M. McB., Alberti, K.G.M.M., Greenwood, R., Guma, K.A., Hockaday, T.D.R., Lowy, C., Nabarro, J.D.N., Pyke, D.A., Sonksen, P.H., Watkins, P.J., and West, T.E.T.: Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *Br. Med. J.* 2:687, 1974.
- 19.— Semple, P.F., White, C., and Manderson, W.G.: Continuous intravenous infusion of small doses of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br. Med. J.* 2: 694, 1974.
- 20.— Clumeck, N., Detroyer, A., Naeije, A., Ectors, M., and Balasse, E.O.: Small intravenous insulin boluses in the treatment of diabetic coma. *Lancet* 2:515, 1973.