

## KAN KETON CİSİMLERİNİN GÜNLÜK DEĞİŞİMLERİ

Dr. Ayhan Arınık\*

### ÖZET

21 vakada kan keton cisimleri seviyesi ile kan insülin seviyesi günlük değişimleri araştırılmıştır.

Saat 6.00, 12.00, 18.00 ve 24.00 te alınan kan numunelerinden elde edilen sonuçlar ve istatistiki ortalamaları tablo ve grafikler halinde gösterilmiştir. Kan keton cisimleri için ortalama değerler sırası ile  $327.5 \pm 74.3 \mu\text{M/L}$ ,  $271.1 \pm 102.8 \mu\text{M/L}$ ,  $23.2 \pm 78.4 \mu\text{M/L}$  ve  $309.1 \pm 70.9 \mu\text{M/L}$ . kan insülin seviyeleri için ise sırası ile  $6.7 \pm 4.9 \mu\text{U/ml.}$ ,  $35.1 \pm 24.6 \mu\text{U/ml.}$ ,  $32.5 \pm 8.1 \mu\text{U/ml.}$  ve  $11.3 \pm 8.1 \mu\text{U/ml.}$  bulunmuştur.

Bu bulgular, kan keton cisimlerinin yüksek bulunduğu saatlerde (saat 6.00 ve 24.00) kan insülin seviyelerinin düşük, keton cisimlerinin düşük olduğu saatlerde ise (saat 12.00 ve 18.00) kan insülin seviyelerinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak kan keton cisimleri seviyesinde günlük değişimler meydana gelmektedir. Bu değişimlerin, kan insülin seviyesi değişimlerine bağlı olarak karaciğerde keton cisimleri yapımının azalıp çoğalmasından ileri gelebileceği düşünülmüştür.

### SUMMARY

#### *The Diurnal Variations of the Blood Ketone Bodies*

*In this article the relationship between the diurnal changes of the concentration of the ketone bodies and the levels of the insülin in the blood are investigated.*

---

\*Bursa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Doçenti

The mean values of the blood specimens which were taken in 6.00 a.m., 12.00 a.m., 6.00 p.m. and 12.00 p.m. were in tables and graphs. The values of the blood ketone bodies were  $327.5 \pm 74.3 \mu\text{M/L}$ ,  $271.1 \pm 102.8 \mu\text{M/L}$ ,  $233.2 \pm 78.4 \mu\text{M/L}$ ,  $309.1 \pm 70.9 \mu\text{M/L}$  and the values of the blood insulin were  $6.7 \pm 4.9 \mu\text{U/ml.}$ ,  $35.1 \pm 24.6 \mu\text{U/ml.}$ ,  $32.5 \pm 8.1 \mu\text{U/ml.}$  ve  $11.3 \pm 8.1 \mu\text{U/ml.}$  respectively.

According to these findings, while the the blood ketone bodies were increased (6.00 a.m. and 12.00 p.m.) the blood insulin level were decreased and vice versa.

As a result of this investigation we found out that diurnal changes of the blood level of the ketone bodies are occurred. We think that these changes are the results of the decrease and increase of the production of ketone bodies in liver, depending blood insulin level changes.

Kan keton cisimleri, Aseton-Asetoasetik asid (A+AA) ve B-oksibutirik asid (BOBA), organizmada serbest yağ asidlerinin (SYA) yakılmaları esnasında meydana gelirler ve günlük enerji kaynaklarından birini teşkil ederler<sup>1-3</sup>.

Keton cisimleri başlıca karaciğer, barsak cidarı, meme glandı ve böbreklerde yapılırlar. Ancak karaciğer dışı dokularda teşekkül eden keton cisimleri süratli okside olduğundan, kan keton cisimlerinin kaynağı olarak yalnız karaciğer kabul edilir<sup>1,4-8</sup>.

Keton cisimlerinin teşekkül yeri karaciğer hücre mitokondriumdur. Burada SYA leri 2 karbonlu maddelere ayrılarak yıkılırlar<sup>7-12</sup>. Bu 2 karbonlu maddelere ayrılış, oksidatif bir hadise olduğundan ve yağ asidlerinin karboksil grubuna yakın alfa ve beta karbon atomları arasından başladığından, bu olaya, beta oksidasyon olayı denir<sup>5</sup>. Teşekkül eden 2 karbonlu madde (asetik asid), süratle koenzim-A (CoA) ile reaksiyona girer ve Asetil Koenzim A (Ac Co A) meydana gelir<sup>7, 12, 13</sup>. Meydana gelen Ac Co A lar, yeniden yağ asidi sentezi, protein, kolestrol, hem,ürik asid, porfirinlerin sentezi ve asetilasyon reaksiyonları gibi muhtelif metabolizma kademe-lerinde kullanılırlar veya enerji sağlamak üzere Krebs siklusuna girerler. Bu hadiseler ve bilhassa enerji sağlamak için kullanılma, karaciğer dışı dokularda, özellikle adelelerde olur<sup>1,8,14,15</sup>. Keton cisimlerinin periferik dokulara sevkedilebilmesi için karaciğerde iki molekül Ac Co A reaksiyona girer bir molekül Asetoasetil Co A (AA Co A) hüsule gelir. Bu da bir deasilaz tesiri ile AA ve Co A ya ayrılır. AA kana

geçer<sup>5</sup>. Teşekkül eden AA'nın bir kısmı DPNH ve dehidrogenaz vasıtası ile B-hidroksi butirik asid'e, bir kısmı da enzimatik olmayan dekarboksilasyonla aseton'a dönüşür<sup>1</sup>.

Kan yoluyla periferiye gelen AA, buradaki dokularda ketoasil aktivasyon sistemleri ve ATP yardımıyla AA Co A ya ve bu da thiolase vasıtası ile 2 molekül Ac Co A ya dönüşerek Krebs siklusunda okside olur<sup>15</sup>.

Kan total keton cisimleri seviyesi karaciğerdeki yapımla periferideki ütilizasyon arasındaki dengeye bağlıdır. Fizyolojik şartlarda bu denge üzerine etkili birçok faktör mevcuttur. Bu faktörlerin arasında lipolizisi arttırarak ketonik etki gösterenler, epinefrin, norepinefrin, GH, ACTH ve tiroksin; lipolizisi azaltarak antiketogenik etki gösterenler, glukoz, protein ve insülin sayılabilir. Fizyolojik şartlarda, bunlar arasında en mühim rol oynayan insülin dir<sup>15</sup>.

Bu çalışma fizyolojik şartlarda kan keton cisimleri seviyesi günlük değişimleri ve bu değişimlerin kan insülin seviyelerinin günlük değişimleri ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

## MATERYEL VE METOT

Herhangi bir metabolik hastalığı bulunmayan ve konumuz bakımından normal kabul edilen 21 hasta incelenmiştir. Hastalardan 9'u erkek, 12'si kadındı. Erkeklerin yaşı 23-67 arasında değişmekte olup ortalama 43; kadınların yaşı 30-52 arasında değişmekte olup ortalama 38 idi. Erkeklerin ağırlıkları ortalama 68 kg. olup 53-80 ve kadınların ortalama ağırlıkları 55 kg. olup 42-62 kg. arasında değişmekteydi.

Test uygulamasından 3 gün önce başlamak ve test günü de devam etmek üzere, her vakaya yaklaşık olarak 300 gr. KH, 60-80 gr. protein ve 80-100 gr. yağdan ibaret 2500 kalorilik bir diyet uygulandı.

Kan örnekleri saat 6.00 da (kahvaltıdan önce), 12.00 de öğle yemeğinden hemen önce), saat 18.00 de (akşam yemeğinden önce) ve saat 24.00'te alındı. Kan keton cisimleri ölçümleri hemen yapıldı. İnsülin ölçümü için alınan kan örnekleri "deep Freez"e kondu ve sonra hepsinin tayini birlikte yapıldı.

Kan keton cisimleri ölçümü için, Bloom tarafından bildirilen mikrodistillasyon metodu<sup>16</sup> kullanıldı. Ölçümü yapı-

Kan keton cisimleri tayini kürsümüz Endokrinoloji Laboratuvarında yapılmış, Biokimya Kürsüsü Laboratuvarında okunmuştur.

lacak olan biyolojik sıvının içindeki keton cisimleri aseton şeklinde, bu iş için özel surette yapılmış tütün sıcak ucundan soğutulan ucuna distile edilmektedir. Aseten soğuk su ceryanı altında bulunan kısımdaki alkali salisil aldehid taffarından tutulur. Çalışmanın sonunda bütün kan örnekleri ve standartlar, reagent blank'a karşı spektrofotometrede 470 mμ dalga boyunda okunur. Standartlarla okunan değerler semi-logaritmik kağıda grafik halinde çizilir ve kan örneklerinin değerleri bu grafikte %mg. olarak okunur.

Kan insülin ölçümleri Amercham firmasının insülin RIA kitleri (code 1 M. 78) ile yapıldı\*. Human insülin standart solüsyonundan 0-10-20-40-80-160 μ U/ml. olarak standartlar hazırlandı ve 3 örnekle çalışıldı. Vakaların kanlarından ise 2 örnekle çalışıldı ve bunların ortalamaları alındı.

İstatistik hesapları\*\*, ölçülen değerlerin aritmetik ortalaması, standart sapması hesaplanarak ve ortalama değerler arasındaki farkın önemli olup olmadığı t-testi uygulanarak incelenmiştir. P nin 0.05 den küçük olduğu hallerde aradaki farkın anlamlı (significant) olduğu kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Yirmi iki vakanın saat 06, 12, 18 ve 24 deki kan total keton seviyeleri Tablo: 1'de gösterilmiştir. Bu saatlerdeki ortalama değerler, sırası ile 327.5 ±74.3μ M/L, 271.1 ±102.8 μ M/L, 233.2 ±78.4μ M/L ve 309.1 ±70.9μ M/L olarak bulunmuş ve tablonun altında gösterilmiştir. Bu değerler ayrıca Grafik 1'de gösterilmiştir.

Bir vakanın kanı dökülmüş olduğundan yirmi vakanın saat 06, 12, 18 ve 24'deki kan insülin seviyeleri Tablo:2 de gösterilmiştir. Bu saatlerdeki ortalama değerler sırası ile 6.7 ±4.9 μU/ml., 35.1± 24.6μ U/ml., 32.5 ±8.1μ U/ml. ve 11.3 ± 8.1μ U/ml. olarak bulunmuş ve tablonun altında belirtilmiştir. Bu değerler ayrıca Grafik:2 de gösterilmiştir.

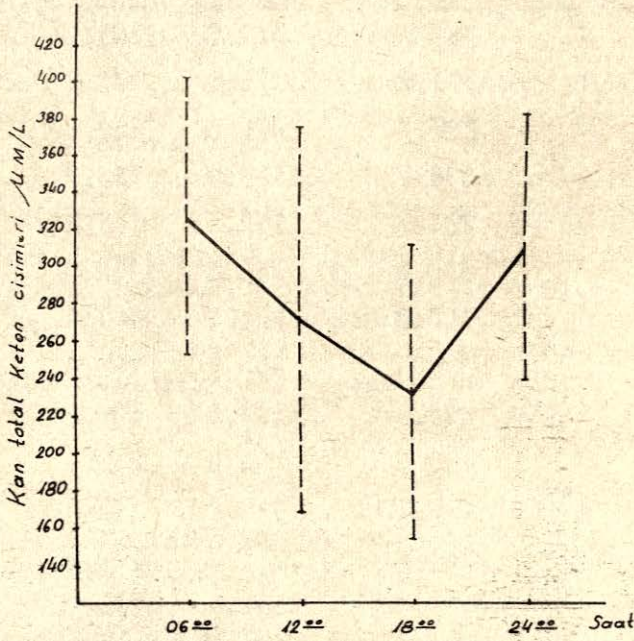
Yukarıda bildirilen kan keton ve insülin seviyeleri günlük değişimlerinin karşılaştırılmasını kolaylaştırmak amacıyla ile ayrıca bu değerler bir arada grafik halinde gösterilmiştir (Grafik:3).

\* Kan insülin tayinleri İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Endokrinoloji Laboratuarında yapılmıştır.

\*\* İstatistik hesapları Fakültemiz Toplum Sağlığı Kürsüsünde yapılmıştır.

Tablo: 1- Yirmi Bir Vakanın Kan Total Keton Cisimleri Günlük Değişimleri ( $\mu\text{M/L}$ )

Vak'a	Cinsiyet	S a a t l a r			
		06.00	12.00	18.00	24.00
Ö.K.	E	362.0	172.4	163.8	353.4
H.T.	E	301.7	275.8	172.4	275.8
F.B.	K	232.7	206.8	189.6	215.5
S.Ç.	E	344.8	181.0	168.9	336.2
H.T.	K	201.7	172.4	175.8	181.0
İ.Y.	E	370.6	365.5	318.9	362.0
B.A.	E	350.0	301.7	203.4	310.3
S.T.	E	339.6	301.7	172.4	301.7
M.C.	K	232.7	212.0	198.2	215.5
F.Y.	K	430.1	405.0	353.4	408.6
Z.D.	E	353.4	310.3	215.5	310.3
A.P.	K	358.8	336.2	181.0	327.5
K.A.	K	405.0	362.0	348.2	410.2
F.S.	K	193.0	186.2	150.0	193.0
H.B.	K	382.7	336.2	305.1	344.8
B.Ö.	K	410.2	387.9	353.4	382.7
Ş.Ş.	K	206.8	186.2	172.4	193.0
H.E.	K	370.6	353.4	189.6	344.8
Z.B.	K	405.0	396.5	379.3	393.1
K.Z.	E	275.8	278.9	181.0	272.4
O.C.	E	353.4	327.5	305.1	362.0
Aritmetik Ortalama		327.5	271.1	233.2	309.1
Standart Sapma		$\pm 74.3$	$\pm 102.8$	$\pm 78.4$	$\pm 70.9$



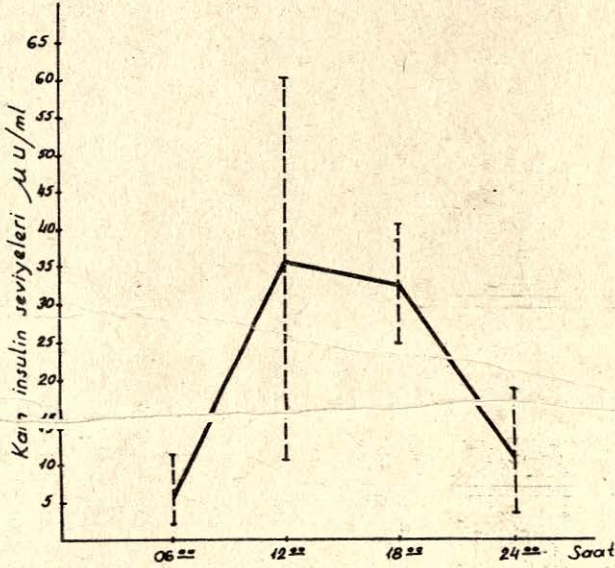
Saat	06 <sup>00</sup>	12 <sup>00</sup>	18 <sup>00</sup>	24 <sup>00</sup>
Ortalama $\mu\text{M/L}$	327.5	271.1	233.2	309.1
S.S.	$\pm 74.3$	$\pm 102.8$	$\pm 78.4$	$\pm 79.9$

Grafik 1- Yirmi bir vakanın kan total keton cisimleri günlük değişimleri. Bulunan mg % değerler  $\mu\text{M/L}$  ye çevrilmiş istatistikî ortalamaları ve standard sapmaları hesaplanmıştır.

Grafik 1- Yirmi bir vakanın kan total keton cisimleri günlük değişimleri. Bulunan mg % değerler  $\mu\text{M/L}$  ye çevrilmiş istatistikî ortalamaları ve standard sapmaları hesaplanmıştır.

Tablo 2- Yirmi Vakanın Kan İnsülin Seviyeleri Günlük Değişimleri ( $\mu$  U/ml.)

Vaka	Cinsiyet	S a a t l a r			
		06.00	12.00	18.00	24.00
Ö.K.	E	5	19	22	10
H.T.	E	6	18	29	14
F.B.	K	15	87	30	9
S.Ç.	E	3	25	26	6
H.T.	K	2	31	34	5
İ.Y.	E	7	45	38	9
B.A.	E	5	62	51	38
S.T.	E	2	17	30	8
M.C.	K	19	95	23	8
F.Y.	K	3	12	18	11
Z.D.	E	2	72	79	25
A.P.	K	18	37	23	11
K.A.	K	4	21	19	3
F.S.	K	4	22	25	8
H.B.	K	8	18	24	10
B.Ö.	K	2	11	33	6
Ş.Ş.	K	3	32	11	2
H.E.	K	7	27	38	14
Z.B.	K	8	22	28	11
K.Z.	E	11	29	69	18
O.C.	E	-	-	-	-
Aritmetik Ortalama		6.7	35.1	32.5	11.3
Standart Sapma		$\pm 4.9$	$\pm 24.6$	$\pm 8.1$	$\pm 8.1$



Saat	06:00	12:00	18:00	24:00
Ortalama	6.7	35.1	32.5	11.3
Sapma	$\pm 4.9$	$\pm 24.6$	$\pm 8.1$	$\pm 8.1$

Grafik 2- Yirmi vakanın kan insulin seviyeleri günlük değişimleri.  $\mu\text{U/ml}$  olarak bulunan değerlerin istatistiki ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır.

Grafik 2- Yirmi vakanın kan insulin seviyeleri günlük değişimleri  $\mu\text{U/ml}$  olarak bulunan değerlerin istatistiki ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır.



Kan keton cisimleri ve insülin seviyelerinin, araştırılan saatlerdeki ortalama değerleri arasındaki farkların önemli olup olmadığını incelemek üzere yapılan t-testi sonuçları şöyledir:

Kan keton cisimleri seviye değişiklikleri için:

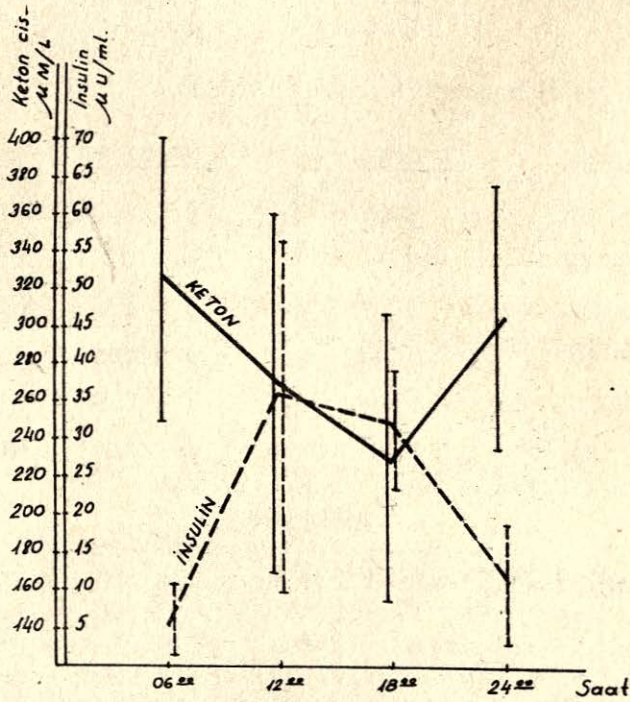
<u>Saatlar</u>	<u>t-değeri</u>	<u>Değerlendirme</u>
06 - 12	2.04	p < 0.05 anlamlı
06 - 18	3.99	p < 0.01 anlamlı
06 - 24	0.81	p < 0.50 anlamsız
12 - 18	1.34	p < 0.50 anlamsız
12 - 24	1.38	p < 0.50 anlamsız
18 - 24	3.20	p < 0.01 anlamlı

Kan insülin seviye değişiklikleri için:

<u>Saatlar</u>	<u>t-değeri</u>	<u>Değerlendirme</u>
06 - 12	5.07	p < 0.01 anlamlı
06 - 18	12.3	p < 0.01 anlamlı
06 - 24	2.19	p < 0.02 anlamlı
12 - 18	0.45	p < 0.50 anlamsız
12 - 24	4.2	p < 0.01 anlamlı
18 - 24	8.1	p < 0.01 anlamlı

## TARTIŞMA

Normal fiziki aktivitede ve sabit bir diyet alan yirmi bir vakanın saat 6.00, 12.00, 18.00 ve 24.00 de saptanan kan keton cisimleri miktarları Tablo:1 de görülmektedir. Saat 6.00 daki keton cisimleri seviyesi diğer saatlerdekinden (14. ve 21. vakalar hariç) daha yüksektir. Bu saatteki ortalama değer  $327.5 \pm 74.3 \mu\text{M/L}$  dir. Saat 24.00 deki değerler ise, genellikle saat 12.00 ve 18.00 deki değerlerden daha yüksektir. Bu saatteki ortalama değer de  $309.1 \pm 70.9 \mu\text{M/L}$  dir. Saat 12.00 ve 18 deki ortalama değerler sırası ile  $271.1 \pm 102.8$  ve  $233.2 \pm 78.4 \mu\text{M/L}$  dir. Bu değerler, t-testi uygulanarak karşılaştırıldığında, saat 6.00 daki kan keton cisimleri seviyesinin, saat 12.00 (p < 0.05) ve saat 18 (p < 0.01) dekilerden anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Keza saat 24.00 deki keton cisimleri seviyesi de saat 18.00 dekinden anlamlı derecede yüksektir (p < 0.01). Saat 6.00 ile 24.00, saat 12.00 ili 18.00 ve 24.00 arasındaki farklar ise anlamlı bulunmamıştır.



Grafik 3- Kan keton cisimleri ve kan insulin seviyelerinin günlük değişimleri karşılaştırılması

Grafik 3- Kan keton cisimleri ve kan insulin seviyelerinin günlük değişimleri karşılaştırılması.

Bu bulgulara göre, kan keton cisimleri seviyesi saat 6.00 da en yüksektir. Saat 12.00 ve 18.00 de bir düşüş görülmekte, saat 24.00 de yükselmeye başlamakta ve saat 6.00 da en yüksek seviyeye erişmektedir. Bu husus, Grafik:1 de aşıkarak görülmektedir.

Yukarıda fizyolojik şartlarda kan keton cisimleri seviyesinin karaciğerdeki yapıyla, periferide kullanılmaması arasındaki dengeye bağlı olduğunu ve bu denge üzerine etkisi olan faktörleri belirtmiştik. Keton cisimlerinin yapı maddesi olan SYA leri karaciğere ne kadar fazla gelirse, keton cisimleri yapımı da o kadar artacaktır. SYA lerinin kanda artmasını, yani lipolizisi engelleyen en önemli hormon, insülin<sup>12,17</sup>. Fizyolojik şartlarda insülin salgılanması sabit olmayıp bazı faktörlere bağlı olarak değişmektedir<sup>19</sup>. Bunların içinde en mühimi glukozdur. Bu sebeple 16 saatlik bir açlık devresinden sonra ortalama 5-15  $\mu$ U/ml. olan kan "immunoreaktif" insülin seviyesi, 100 gr. oral glukoz alımından 30-60 dakika sonra, 6-8 katına çıkmaktadır<sup>18,21</sup>.

Vakalarımızda, kan keton cisimleri ile aynı zamanda yapılan kan insülin seviyeleri tayin neticeleri tablo:2 de gösterilmiştir. Bu değerlerin ortalamaları sırasıyla saat 6.00 da  $6.7 \pm 4.9$   $\mu$ U/ml., 12.00 de  $35.1 \pm 24.6$   $\mu$ U/ml., 18.00  $32.5 \pm 8.1$   $\mu$ U/ml. ve saat 24.00 te  $113 \pm 8.1$   $\mu$ U/ml. dir. Bu değerler t-testi uygulanarak karşılaştırıldığında, saat 6.00 daki kan insülin seviyesinin saat 12.00 ( $p < 0.01$ ), 18 ( $p < 0.01$ ) ve 24.00 ( $p < 0.02$ ) deki insülin seviyelerine nazaran anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. Keza saat 12.00 ile 24.00 ( $p < 0.01$ ), 18.00 ile 24.00 ( $p < 0.01$ ) arasındaki farklar da anlamlı bulunmuştur. Yalnız 12.00 ile 18.00 arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p < 0.50$ ). Bu bulgulara göre kan insülin seviyesi saat 6.00 da en düşüktür. Saat 12.00 ve 18.00 de yükselmekte, saat 24.00 de düşme göstermektedir (Grafik 2).

Kan keton cisimleri günlük değişimleri ile, kan insülin seviyesi günlük değişimlerini karşılaştırdığımızda Grafik:3) aralarında aşıkarak bir ters orantı göze çarpmaktadır. Şöyleki, kan insülin seviyesinin düşük olduğu saatlerde (saat 6.00 ve 24.00) kan keton cisimleri seviyesi yüksek, insülin seviyesinin yüksek olduğu saatlerde ise (saat 12.00 ve 18.00) keton cisimleri seviyesi düşüktür. Bu bulgu, kan keton cisimleri seviyesindeki günlük değişimlerin, kan insülin seviyesindeki günlük değişimlere bağlı olarak karaciğerde keton cisimleri yapımının azalmasıyla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Wildenhoff ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada<sup>22</sup>, glukoz perfüzyonundan sonra kan keton cisimleri seviyesinde düşme

tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, bu düşmeyi aynı anda buldukları serum insülin seviyesi yükselmesine bağlamışlardır. Bu bulgu, çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

## SONUC

1. Kan keton cisimleri seviyesinde günlük değişimler tesbit edilmiştir.

2. Bu değişimlerin, kan insülin seviyesindeki günlük değişimlerle ters oranlı olduğu görülmüştür. Yani kan insülin seviyesinin düşük olduğu saatlerde kan keton cisimleri seviyesi yüksek, kan insülin seviyesinin yüksek olduğu saatlerde ise kan keton cisimleri seviyesi düşüktür.

3. Kan keton cisimleri seviyesinde tesbit edilen günlük değişimler, kan insülin seviyesindeki günlük değişimler etkisi ile karaciğerde keton cisimleri yapımının azalıp çoğalmasına bağlanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. CAMPBELL, J. and BEST, C.H.: Physiologic aspects of ketosis, *Metabolism*, 5:95, 1956
2. ENGEL, F.L.: The influence of the endocrine glands on fatty acid and ketone body metabolism. *Arch. Intern. Med.*, 100:18, 1957
3. JEANRENAUD, B.: Dynamic aspects of adipose tissue metabolism. A review. *Metabolism*, 10:535, 1961
4. CHAIKOFF, I.L. and SOSKINS, S.: The utilisation of acetoacetic acids by normal and diabetic dogs, Before and after evisceration, *Amer. J. Physiol.* 87:58, 1928
5. SİPPERSTEIN, M.O.: The lipid derangement of diabetes. in *Diabetes* by R.H. Williams, Hoeber and Inc. N.Y. 1960, p.102
6. WAKİL, S.J. and DRESSLER, R.: Fatty acid metabolism and ketone body formation. *Metabolism*, 11:743, 1962
7. Dİ MARCO, J.P. and HAPPEL, C.: Hepatic mitochondrial function in ketogenic states. Diabetes, starvation, and after growth hormone administration. *J. of Clin. Invest.* 55:1237, 1975
8. SANDALCI, Ö., ARINIK. ve BERKER, F.: Diabetik ve di-

abetik olmayan insanlarda keton cisimleri üzerine çalışmalar, 1.: Keton cisimleri metabolizmasına umumi bir bakış, Tıp Fak. Mec.(Ist.) 32:126, 1969

9. MATSUBARA, T. and TOCHINO, Y.: Depression of respiratory activities in the liver mitochondria of diabetic rats and the restorative action of insulin. J.Biol.Chem 66:397, 1969
10. HARANO, Y., DE PALMA, R.G., LAVINE, L. and MILLER, M.: Fatty acid oxidation, oxidative phosphorylation and ultrastructure of mitochondria in the diabetic rat liver. Hepatic factors in diabetic ketosis. Diabetes, 21:257, 1972
11. MANNAERTS, G., DEBEER, L. and DE SCHEPPER, R.J.: Metabolic effects of Hypoglycemic Sulfonylureas. III, Effect of chlorpropamide on energy metabolism and ketogenesis in the isolated perfused rat liver. Bioch. Pharm. 23:75, 1974
12. MC GARRY, J.D., WRIGHT, P.H. and FOSTER, D.W.: Hormonal control of ketogenesis, rapid activation of hepatic ketogenic capacity in fed rats by anti-insulin serum and glucagon. The J. of Clin. Invest. 55, 1202, 1975
13. LYNEN, F., REICHERT, E. and RICEFF, L.: Biological degradation of acetamid VI. Isolation and chemical nature of activated acet acid. Ann. Chem. 547:1, 1951
14. STADIE, W.C.: Ketogenesis. Diabetes, 7:173, 1958
15. WILLIAMS, R.H.: Textbook of Endocrinology, W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1974, p.534
16. BLOOM, W.L.: The determination of ketone body in biological fluids. J.Lab.Clin.Med. 51:824, 1958
17. WILLIAMS, R.H.: A.g.e., p.533
18. VARANDONI, P.T. and SPRINGS, Y.: Insulin degradation. VI- Feedback control by insulin of liver glutathione-insulin transhydrogenase in rat. Diabetes 23:117, 1974
19. WILLIAMS, R.H.: A.g.e., p.514
20. BLACKARD, W.G. and NELSON, N.C.: Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentrations before and after glucose infusion. Diabetes. 19:302, 1970
21. BERGER, W., GÖSCHKE, H. and MOPPERT, J.: Insulin concentrations in portal venous and peripheral venous blood in

man following administration of glucose, galactose, xylitol and tolbutamide. *Horm. Metab. Res.* 5:4, 1973.

22. WILDENHOFF, K.E., JOHANSEN, J.P., KARSTOFT, H., YDE, H. and SORENSEN, N.S.: Diurnal variations in the concentrations of blood acetocetate and 3-hydroxy butyrate. *Acta Med. Scand.* 195:25, 1974.