

Ενημερωτικό άρθρο

Υπερινσουλιναίμια και σύνδρομο X. Μύθος ή πραγματικότητα;

Περίληψη

Δ. Θ. Καραμήτσος

Ο Reaven ονόμασε σύνδρομο X την παθογενετική σύνδεση της υπερινσουλιναϊμίας του ΣΔ τύπου 2 με την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία και την πρόωγη αθηρωμάτωση. Υπάρχουν στοιχεία που συνηγορούν αλλά και που είναι αντίθετα προς την ύπαρξη του συνδρόμου X. Είναι σαφές ότι ο ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζεται βιολογικώς αλλά και ποσοτικώς από υποϊνσουλιναϊμία. Η συνύπαρξη του ΣΔ τύπου 2 με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία μπορεί να οφείλεται εξίσου στις μεταβολικές διαταραχές του διαβήτη, τις οφειλόμενες σε υποϊνσουλιναϊμία και σε παράλληλες κληρονομούμενες πολυπαραγοντικές διαταραχές, όπως η ιδιοπαθής υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Ο ρόλος της προϊνσουλίνης, που εκκρίνεται σε σημαντικές ποσότητες στο ΣΔ τύπου 2, στις συνιστώσες του συνδρόμου X πρέπει να διευκρινιστεί καλύτερα. Η χορήγηση ινσουλίνης θεραπευτικώς δεν έχει καμία σχέση με τη δημιουργία του συνδρόμου X και βελτιώνει τη δυσλιπιδαιμία. Το σημαντικό είναι πάντως ότι η ιδέα του συνδρόμου X προκάλεσε σειρά ερευνών και τονίζει την ανάγκη να αντιμετωπίζονται εκτός από το ΣΔ τύπου 2 και οι παράλληλα συνυπάρχουσες διαταραχές.

Με τις πρώτες μετρήσεις ινσουλίνης στο πλάσμα είχε γίνει αντιληπτό ότι τα παχύσαρκα φυσιολογικά άτομα είχαν υψηλές τιμές ινσουλίνης και ότι οι παχύσαρκοι διαβητικοί τύπου 2 είχαν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης όταν συγκρίνονταν με κανονικού βάρους φυσιολογικά άτομα αλλά χαμηλότερες από ό,τι τα παχύσαρκα φυσιολογικά άτομα. Παράλληλα από τότε είχαν γίνει παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες αρκετοί ασθενείς μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου είχαν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα από ότι φυσιολογικοί μάρτυρες¹. Ανάλογες παρατηρήσεις είχαμε κάνει και εμείς προ εικοσαετίας με μετρήσεις της ανοσοαντιδρώσας ινσουλίνης σε φυσιολογικά άτομα, διαβητικούς ασθενείς και καρδιοπαθείς ασθενείς δύο μήνες μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου^{2,3}.

Η συσχέτιση της υπερινσουλιναϊμίας με την υπερίγλυκεριδαιμία είναι επίσης γνωστή από παλιά⁴, μάλιστα είχε βρεθεί και στις δικές μας εργασίες^{2,3}. Το γεγονός ότι αρκετές φορές συνδέάζονται στον ίδιο ασθενή παχυσαρκία κεντρικής κατανομής, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, αρτηριακή υπέρταση, δυσ-

λιπιδαιμία και μικροαγγειοπάθεια οδήγησε τον Reaven στην ιδέα της ύπαρξης του συνδρόμου X το οποίο έχει κατ' αυτόν κοινό παθογενετικό υπόστρωμα την υπερινσουλιναιμία που είναι συνέπεια της ύπαρξης αντίστασης των ιστών στόχων στην δράση της ινσουλίνης⁵, (Σχ. 1). Την έννοια του συνδρόμου X αποδέχονται και άλλοι ερευνητές έστω και με μερικές διαφοροποιήσεις⁶. Συνέπεια της διάδοσης της αντίληψης περί υπάρξεως της οντότητας του συνδρόμου X ήταν η συχνή επίκλησή του από φαρμακευτικές εταιρίες στα διαφημιστικά τους φυλλάδια που είχε ως στόχο την προώθηση των πωλήσεων προϊόντων τους τα οποία δεν προκαλούν... υπερινσουλιναιμία! Παράλληλα δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που δημοσιογραφικές αναφορές σε συνέδρια χαρακτηρίζονταν από τίτλους όπως «η ινσουλίνη προκαλεί αγγειοπάθεια» και άλλους παρόμοιους που θα χαρακτηρίζα έπιεικώς ως απαράδεκτους και επικίνδυνους. Τέλος έγιναν και συνέδρια αποκλειστικώς αφιερωμένα το θέμα της υπερινσουλιναιμίας, για παράδειγμα το 1990 στην Καλιφόρνια το συνέδριο με τίτλο «Hypertension, lipids, and cardiovascular disease: Is Insulin the missing link?» που δημοσιεύθηκε σε ειδικό τεύχος του American Journal of Medicine⁷. Στο κείμενο που ακολουθεί θα παρουσιαστούν τα στοιχεία που συνηγορούν για την ύπαρξη του συνδρόμου X καθώς και όσα στοιχεία αντικρούουν μια τέτοια αντίληψη.

Η βασική ιδέα είναι ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί υπερινσουλιναιμία. Το αντίστροφο συμβαίνει επίσης δεδομένου ότι η υπερινσουλιναιμία ελαττώνει τον αριθμό και την ευαισθησία των υποδοχέων της ινσουλίνης. Ωστόσο οι περισσότεροι συμφωνούν για το ότι πρωταρχική διαταραχή πρέπει να είναι η αντίσταση και η υπερινσουλιναιμία ακολουθεί.



Σχ. 1. Παριστάνεται το σύνδρομο X με τις συνιστώσες του και τις αλληλεπιδράσεις που υπάρχουν.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται σε κληρονομικούς και επίκτητους παράγοντες. Η κεντρικής κατανομής παχυσαρκία και η καθιστική ζωή είναι βέβαιοι επίκτητοι παράγοντες που προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη. Όταν η δυνατότητα των β κυττάρων να αντιρροπεί την αντίσταση με υπερέκκριση ινσουλίνης παύσει να υπάρχει, εκδηλώνεται σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.

Ωστόσο η έννοια της υπερινσουλιναιμίας χρειάζεται μερικές απαραίτητες διευκρινήσεις. Καθεαυτού υπερινσουλιναιμία όσον αφορά τον μεταβολισμό υπάρχει μόνο στην υπογλυκαιμία. Σχετικά υψηλές τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα παρατηρούνται όταν υπάρχει αντίσταση ινσουλίνης χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και σε ειδικά, σπάνια, σύνδρομα αντίστασης στην ινσουλίνη. Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με συνοδό παχυσαρκία μπορεί να υπάρχουν λόγω της αντίστασης υψηλές τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα αλλά οι τιμές αυτές είναι μικρότερες από τις απαιτούμενες για τον φυσιολογικό μεταβολισμό. Με άλλα λόγια υπάρχει υποϊνσουλιναιμία άσχετα με το αν οι τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα είναι υψηλότερες από τις τιμές φυσιολογικών μη παχυσάρκων ατόμων. Κατά συνέπεια δημιουργούνται πολλά ερωτηματικά, όσον αφορά το αν υφίσταται η οντότητα του συνδρόμου X, κυρίως διότι ο όρος υπερινσουλιναιμία χρησιμοποιείται - κακώς - για περιπτώσεις όπου υπάρχουν μεν υψηλές τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα, οι οποίες όμως φαίνεται να είναι ανεπαρκείς για το φυσιολογικό μεταβολισμό. Μεγαλύτερη σύγχυση δημιουργείται γιατί η έννοια της αντίστασης στην ινσουλίνη ζευγαρώνεται με την υπερινσουλιναιμία ενώ μπορεί να έχουμε συχνά αντίσταση ινσουλίνης με υποϊνσουλιναιμία. Η τελευταία περίπτωση αφορά το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όπου χωρίς υποϊνσουλιναιμία δεν θα είχαμε την εμφάνιση του διαβήτη.

Είναι περίεργο το ότι οι περισσότερες εργασίες που βρίσκουν αυξημένες τιμές ινσουλίνης σε αγγειοπαθείς (στεφανιαία νόσο, περιφερική αγγειοπάθεια) αφορούν μη διαβητικούς ασθενείς και οι λιγότερες διαβητικούς. Άλλες εργασίες βρίσκουν υψηλές τις βασικές τιμές νηστείας και άλλες τις μεταγευματικές τιμές. Σε μερικές εργασίες δεν βρέθηκαν διαφορές⁸. Εξάλλου η απόλυτη ταυτότητα των σωματικών χαρακτηριστικών των μαρτύρων και ασθενών είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί (ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, σχέση περιμέτρου μέσης και ισχίων, μυϊκή δρα-

στηριότητα, λήψη φαρμάκων κ.ά.).

Η στατιστική συσχέτιση δύο βιολογικών παραμέτρων ή συμβάντων δεν σημαίνει οπωσδήποτε και αιτιολογική σύνδεση. Για την αιτιολογική σύνδεση απαιτείται επιπλέον και βιολογική εξήγηση. Στην αιτιολογική σύνδεση της υπερινσουλιναϊμίας με την υπέρταση, τη δυσλιποπρωτεϊναιμία και την αθηρωμάτωση συμβάλλουν αρκετές εργασίες οι κυριώτερες των οποίων θα παρατεθούν στη συνέχεια.

Στοιχεία υπέρ του συνδρόμου X

Στα υπέρ της συμβολής της υπερινσουλιναϊμίας στην πρόκληση αθηρωμάτωσης είναι οι επιδημιολογικές εργασίες συσχέτισης υπερινσουλιναϊμίας και ισχαιμικής καρδιοπάθειας όπου όμως στις περισσότερες βρίσκεται συσχέτιση με την, μετά φόρτιση γλυκόζης, ινσουλίνη και συχνά με παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης⁹. Πολλοί ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν κεντρικής κατανομής παχυσαρκία, υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή HDL λιποπρωτεΐνη, και υπέρταση. Η υπερινσουλιναϊμία συσχετίζεται στατιστικά με την χαμηλή HDL λιποπρωτεΐνη και αυξημένα τριγλυκερίδια. Η ινσουλίνη συχνά συσχετίζεται θετικά με υπέρταση⁹. Για την συνύπαρξη διαβήτη με υπέρταση ο αναγνώστης παραπέμπεται σε πρόσφατη ανασκόπηση¹⁰. Η κυριώτερη δράση της ινσουλίνης σχετική με την πιθανή πρόκληση υπέρτασης είναι η αύξηση της παλιρρόφησης Νατρίου στα νεφρικά σωληνάκια. Ωστόσο ο οργανισμός έχει και άλλους μηχανισμούς ρυθμίσεως του ισοζυγίου του Νατρίου.

Σε πειραματικό επίπεδο, με χρησιμοποίηση πειραματοζώων έχει βρεθεί ότι σε υψηλές πυκνότητες η ινσουλίνη αυξάνει το πάχος της αθηρωματώδους πλάκας και αναστέλλει την υποστρόφη της πλάκας που διαφορετικά δημιουργείται με δίαιτα χαμηλή σε χοληστερόλη^{9,11,12}. Αν δεν υπάρχει ινσουλίνη δεν παρατηρείται εναπόθεση χοληστερόλης στο αγγειακό τοίχωμα. Επίσης η ινσουλίνη σε φυσιολογικές πυκνότητες αυξάνει την αναπαραγωγή και μετακίνηση των λείων μυϊκών κυττάρων, αυξάνει τη σύνθεση της χοληστερόλης και του κολλαγόνου και την προσκόλληση της LDL λιποπρωτεΐνης στα λεία μυϊκά κύτταρα^{9,13,14}.

Στοιχεία και επιχειρήματα κατά της ύπαρξης του συνδρόμου X

Στον ΣΔ τύπου 2 υπάρχει στην πραγματικότητα βιολογική υποίνσουλιναϊμία. Για να έχουμε

δράση ινσουλίνης βλαπτική-ευνοούσα την αθηρωμάτωση πρέπει να δεχθούμε και να αποδείξουμε ότι υπάρχει διαφορετική ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης στους διάφορους ιστούς στόχους. Όσον αφορά το λιπώδη και μυϊκό ιστό, τέτοια διαφορά υπάρχει, δηλαδή η ινσουλίνη δρα ευκολότερα στο λιπώδη ιστό αναστέλλοντας τη λιπόλυση από ότι στα μυϊκά κύτταρα όπου προάγει την είσοδο της γλυκόζης. Ωστόσο αυτή η διαφορά δεν ευνοεί την αθηρωμάτωση γιατί ελαττώνει τη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό στην κυκλοφορία και στο ήπαρ. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η υπερινσουλιναϊμία προκαλεί αύξηση της παραγωγής VLDL από το ήπαρ και κατά συνέπεια των τριγλυκεριδίων¹⁵. Το κυριώτερο επιχειρημα κατά αυτής της άποψης είναι ότι η χορήγηση ινσουλίνης στους διαβητικούς ελαττώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων πράγμα που επιβεβαιώνεται με την καθημερινή κλινική πράξη. Επιπλέον με την ινσουλινοθεραπεία αυξάνονται και τα επίπεδα της HDL. Εξάλλου και σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων έχει βρεθεί ότι η ινσουλίνη ελαττώνει την παραγωγή VLDL¹⁶. Διαλεκτικό επιχειρημα κατά της σημασίας της υπερινσουλιναϊμίας στην αυξημένη παραγωγή VLDL είναι ότι ακόμα και στο ίδιο είδος κυττάρου πρέπει να αποδειχθεί ότι η ινσουλίνη έχει διαφορετικές επιδράσεις έστω και αν δρα μέσω του ίδιου υποδοχέα. Επιπλέον επιχειρημα κατά του συνδρόμου X είναι ότι στο ινσουλίνομα που είναι κατάσταση αληθούς υπερινσουλιναϊμίας δεν έχουμε αύξηση τριγλυκεριδίων.

Η επίδραση της ινσουλίνης στα πειραματικά πρότυπα αθηρωμάτωσης πρέπει να έχει σχέση με τις αναβολικές επιδράσεις της ινσουλίνης που βελτιώνει τις κυτταρικές λειτουργίες. Η υποστρόφη της αθηρωμάτωσης απουσία ινσουλίνης εξηγείται από τον υπερκαταβολισμό και την επιταχυνόμενη λιπόλυση που προκαλεί η έλλειψη ινσουλίνης⁴. Επίσης η επίδραση της υπερινσουλιναϊμίας στη δημιουργία υπέρτασης⁹ έχει αμφισβητηθεί¹⁷ και η υπέρταση δεν αποτελεί εύρημα στο ινσουλίνομα¹⁸.

Η συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης στο αίμα με τις τιμές του ιστικού αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPAI-1) φαίνεται ότι είναι πλασματική και ότι η πραγματική συσχέτιση οφείλεται στην προίνσουλίνη και την 32-33 σχεσθείσα προίνσουλίνη¹⁹. Εξάλλου η χορήγηση ινσουλίνης σε διαβητικούς δεν μεταβάλλει τις τιμές του tPAI-1¹⁸.

Με τις παλαιότερες ραδιοανοσολογικές με-

θόδους μετρούσαμε την ολική ανόσοαντιδρώσα ινσουλίνη. Στα αποτελέσματα αυτών των μετρήσεων παρεμβλόταν σε σημαντικό βαθμό και η προΐνσουλίνη. Με την ανάπτυξη ειδικών ραδιοανοσομετρικών μεθόδων υψηλής ειδικότητας έγινε δυνατή η ακριβής μέτρηση της ινσουλίνης, της προΐνσουλίνης και της 32-33 σχασθείσας προΐνσουλίνης^{19,20}. Με τις μεθόδους αυτές βρέθηκε ότι σε πρωτοδιαγνωσθέντες διαβητικούς τύπου 2 αλλά και σε ασθενείς με μειωμένη ανοχή γλυκόζης εκκρίνονται σε μεγάλη αναλογία προΐνσουλίνη και 32-33 σχασθείσα προΐνσουλίνη^{20,21}. Η προΐνσουλίνη είναι πολύ λιγότερο βιολογικώς δραστική σε σύγκριση με την ινσουλίνη. Επομένως αν υπάρχουν συσχετίσεις ινσουλίνης και αθηρωμάτωσης μπορεί να αφορούν την προΐνσουλίνη και πάντως όχι την ινσουλίνη. Στον σακχαρώδη διαβήτη είναι σαφές ότι υπάρχει υποΐνσουλιναιμία^{20,21}. Την αμφισβήτηση της σημασίας της υπερινσουλιναιμίας στη δημιουργία του συνδρόμου X ενίσχυσε και ο Jarret με επιδημιολογικές κυρίως ενδείξεις²².

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι πολλά στοιχεία έχουν συσσωρευθεί κατά της ύπαρξης του συνδρόμου X και της αιτιολογικής σύνδεσής του με την υπερινσουλιναιμία. Είναι πλέον σαφές ότι ο ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζεται βιολογικώς αλλά και ποσοτικώς από υποΐνσουλιναιμία. Η συνύπαρξη του ΣΔ τύπου 2 με υπέρταση και δυσλιπιδαιμία μπορεί να οφείλεται εξίσου στις μεταβολικές διαταραχές του διαβήτη, τις οφειλόμενες σε υποΐνσουλιναιμία και σε παράλληλες κληρονομούμενες πολυπαραγοντικές διαταραχές, όπως η ιδιοπαθής υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Ο ρόλος της προΐνσουλίνης στις συνιστώσες του συνδρόμου X πρέπει να διευκρινιστεί καλύτερα. Η χορήγηση ινσουλίνης θεραπευτικώς δεν έχει καμία σχέση με τη δημιουργία του συνδρόμου X δεδομένου ότι τουλάχιστον τη δυσλιπιδαιμία τη βελτιώνει και δεν επηρεάζει τον tPAI-1.

Το σημαντικό είναι πάντως ότι η ιδέα του συνδρόμου X προκάλεσε σειρά ερευνών και τονίζει την ανάγκη να αντιμετωπίζονται εκτός από το ΣΔ τύπου 2 και οι παράλληλα συνυπάρχουσες διαταραχές.

Summary

Karamitsos DT. Hyperinsulinemia and syndrome X. Myth or reality? *Hellen Diabetol Chron* 1993; 6: 99-103.

Insulin resistance has been suggested as the key factor for the coexistence of type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis. The above disorders have been grouped together and was called by Reaven syndrome X. There are some epidemiological and experimental evidences in support of this view but there are also some strong arguments against this conception. Actually type 2 diabetes is characterized by hypoinsulinemia as insulin is not biologically sufficient and a great part of b-cell secretion is comprised from proinsulin and 32-33 split proinsulin. The coexistence of the elements of syndrome X doesn't mean that there is a common key factor as hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis are multifactorial disorders with hereditary and acquired causes.

Βιβλιογραφία

1. Tzagournis M, Chiles R, Ryan J, Skillman TG. Interrelationships of Hyperinsulinism and Hypertriglyceridemia in young patients with Coronary Heart Disease. *Circulation* 1968; 38: 1156-59.
2. Χαρισσόλης Φ, Καραμήτσος Δ, Βυζαντινάκης Α, Σπηλιόπουλος Α, Οικονόμου-Αντωνιάδου Μ, Σινάκος Ζ. Ινσουλίνη και λιπίδια του ορού επί φυσιολογικών ατόμων, παχύσωρκτων και διαβητικών ασθενών. *Materia Medica Graeca*. 1976; 4: 13-8.
3. Μπουντούλας Χ, Χαρισσόλης Φ, Παχούλα ΑΧ, Καραμήτσος Δ. Μεταβολικά διαταραχά επί νεαρών ασθενών μετά στεφανιαίας νόσου. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 1974; 15: 208-12.
4. Nikkila EA. Regulation of hepatic production of plasma triglycerides by glucose and insulin. In Lundquist F, Tytgstrup N, eds. Regulation of hepatic Metabolism. Copenhagen: Munksgaard, 1974; 360-78.
5. Reaven GM. Bowling Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
6. De Fronzo RA, Ferranni E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-95.
7. Hypertension, lipids, and cardiovascular disease: Is insulin the missing link? In Schoenberger JA et al, eds. *Am J Med* 1991; 90(2A).
8. Durrington PN. Insulin and atheroma. *Diabetes Care* 1990; 13: 631-54.
9. Stout RW. Insulin and atheroma. *Diabetes Metabolism* 1992; 9: 597-600.
10. Καραμήτσος ΔΘ. Διαβήτης και υπέρταση. Μία στενή σχέση με επιπτώσεις. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1994. Υπό δημοσίευση.
11. Duff GL, Brechin DJH, Findelstein WE. The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit IV. The effect of insulin therapy on

- the inhibition of atherosclerosis in the alloxan-diabetic rabbit. *J Exp Med* 1954; 100: 371-80.
12. *Stamler J, Pick R, Katz LN.* Effect of insulin in the induction and regression of atherosclerosis in the chick. *Circ Res* 1960; 8: 572-76.
 13. *Capron L, Jarnet J, Kazanietian S, Housset E.* Growth promoting effects of diabetes and insulin on arteries: an in vivo study of rat aorta. *Diabetes* 1986; 35: 973-78.
 14. *Nakao J, Ito H, Kanayasu T, Murota S-I.* Stimulatory effect of insulin on aortic smooth muscle cell migration induced by 12-hydroxy-5,8,10,14- eicosatetraenoic acid and its modulation by elevated extracellular glucose levels. *Diabetes* 1985; 34: 185-91.
 15. *Beaven GM, Lerner RL, Stern MP, Farquhar JW.* Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967; 46: 1756-67.
 16. *Davrington PN, Newton RS, Weinstein DB, Steinberg D.* Effects of insulin and glucose on very low density lipoproteins triglyceride secretion by cultured rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1982; 70: 63-73.
 17. *Mbanya J-CN, Thomas TH, Wilkinson R, Alberti KGMM, Taylor R.* Hypertension and hyperinsulinaemia: a relation in diabetes but not essential hypertension. *Lancet* 1988; i: 733-4.
 18. *Colwell JA.* Vascular thrombosis in type 2II diabetes mellitus. *Diabetes* 1993; 42: 8-11.
 19. *Nagi DK, Hendra TJ, Ryle AJ, et al.* The relationships of insulin, intact proinsulin and 32-33 split proinsulin with cardiovascular risk factors in type 2 diabetes subjects. *Diabetologia* 1990; 33: 532-7.
 20. *Davies MJ, Metcalfe J, Gray IP, Day JL, Hales CN.* Insulin deficiency rather than hyperinsulinaemia in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 1993; 10: 305-12.
 21. *Davies MJ, Rayman G, Gray IP, Day JL, Hales CN.* Insulin deficiency and increased plasma concentration of intact and 32-33 Split proinsulin in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetic Medicine*, 1993; 10: 313-20.
 22. *Jarret RJ.* Editorial. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988; 31: 71-75.

Όροι ευρετηρίου

Ινσουλίνη

Προΐνσουλίνη

32-33 σχισθείσα προΐνσουλίνη

Δυσλιπιδαιμία

Αρτηριακή υπέρταση

Αθηρωμάτωση

Key Words

Insulin

Proinsulin

32-33 split proinsulin

Dyslipidemia

Arterial hypertension

Atheromatosis