

Διευρέυνση των μεταβολών του «δείκτη ινσουλινογένεσης» σε στεφανιαίους αρρώστους με ή χωρίς χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος

Περίληψη

Απ. Ευθυμιάδης
Ν. Λευκός
Ι. Λιάτσης
Γ. Μπουντώνας
Αικ. Παπαχρήστου
Δ. Πλατογιάννης
Κ. Παπαθεολόγου

Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση των μεταβολών του «δείκτη ινσουλινογένεσης» στους στεφανιαίους αρρώστους και ο επηρεασμός αυτού από τη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Μελετήθηκαν 42 στεφανιαίοι ύπνωστοι και των δύο φύλων (36 δ, 6 γ), μέσης ηλικίας 55 ± 6 ετών. Προσδιορίστηκε η καμπύλη σακχάρου και ινσουλίνης καθώς και ο δείκτης ινσουλινογένεσης (σχέση ινσουλίνης/γλυκόζης πλάσματος) μετά χορήγηση 75 g γλυκόζης per os. Οι παραπάνω παράμετροι επαναπροσδιορίστηκαν και μετά χορήγηση ανά 2/ήμερο 325 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ASA) για χρονικό διάστημα ενός μηνός. Προ και μετά τη χορήγηση ASA προσδιορίστηκαν επίσης τα λιπίδια του αίματος (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL-X, LDL-X), το ουρικό οξύ και τα σταθερά παράγωγα της προστακυκλίνης (6-keio PGF_{1α}) και θρομβοξάνης (TXB₂) του πλάσματος. Αποτελέσματα: ο δείκτης ινσουλινογένεσης βρέθηκε αυξημένος στο 48% των στεφανιαίων αρρώστων, ενώ η χορήγηση ASA αύξησε το ποσοστό των ασθενών με διαταραχές του δείκτη, σε ποσοστό 84%. Παράλληλα, η χορήγηση ASA επί ένα μήνα οδήγησε σε αύξηση του ουρικού οξέος και της HDL-X. Συζητείται ότι σε ένα μεγάλο ποσοστό στεφανιαίων αρρώστων ο δείκτης ινσουλινογένεσης αυξάνεται και πιθανώς συνδέεται με την παθογένεια της νόσου. Η χορήγηση ASA, αναστέλλοντας την ενδογενή σύνθεση της TXA₂, μειώνει τα οξέα στεφανιαία επεισόδια. Ωστόσο, φαίνεται, ότι η μακροχρόνια λήψη ASA, αυξάνοντας το δείκτη ινσουλινογένεσης και το ουρικό οξύ, πιθανώς να δρα δυσμενώς στη χρόνια εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου.

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των ερευνητών στο θέμα της ισχαιμικής νόσου της καρδίας, επικεντρώθηκε στη διερεύνηση του ρόλου της υπερινσουλιναϊμίας στην παθογένεια της νόσου.

Όπως είναι γνωστό, η ινσουλίνη ενοχοποιείται σήμερα ως αθηρωματογόνος παράγοντας, καθ' όσον προάγει την υπερπλασία και υπερτροφία των λείων μυικών αγγειακών κυττάρων και μετανάστευση αυτών από το μέσο στον έσω αρτηριακό χιτώνα¹.

Επιπρόσθετα, η ορμόνη αυτή εμπλέκεται στην παθογένεια

Καρδιολογική Μονάδα
Β' Παθολογικής Κλινικής
του Α.Π.Θ.,
Μικροβιολογικό Εργαστήριο
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης

της ιδιοπαθούς αρτηρ. υπέρτασης^{2,3,4,5} και στην ανάπτυξη λιπιδαιμικών διαταραχών που αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου^{6,7,8}.

Τέλος, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις συμμετοχής των ενδογενών προσταγλανδινών PG(s) στην έκκριση της ινσουλίνης και κατ' επέκταση στην ομοιοστάση της γλυκόζης του πλάσματος^{9,10}.

Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση των μεταβολών του «δείκτη ινσουλινογένεσης» στους στεφανιαίους αρρώστους και ο επηρεασμός αυτού από τη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ASA), γνωστού αποκλειστή της σύνθεσης των ενδογενών PG(s).

Υλικό και μέθοδοι

Μελετήθηκαν 42 πάσχοντες από στεφανιαία νόσο, και των δύο φύλων (36 ♂, 6 ♀), μέσης ηλικίας 55 ± 6 ετών.

Από αυτούς, 30 (27 ♂ και 3 ♀) νοσηλεύτηκαν προ μηνός στην Καρδιολογική Μονάδα της Κλινικής μας για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και οι υπόλοιποι 12 (9 ♂ και 3 ♀), οι οποίοι έπασχαν από ασταθή στηθάγχη, νοσηλεύτηκαν επίσης προ 3/μήνου και παρακολουθούνται.

Σε όλα τα άτομα που μελετήθηκαν έγινε, μετά 12/ωρη νηστεία, καμπύλη σακχάρου και ινσουλίνης στο πλάσμα μετά φόρτιση με 75 g γλυκόζης από το στόμα.

Δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό

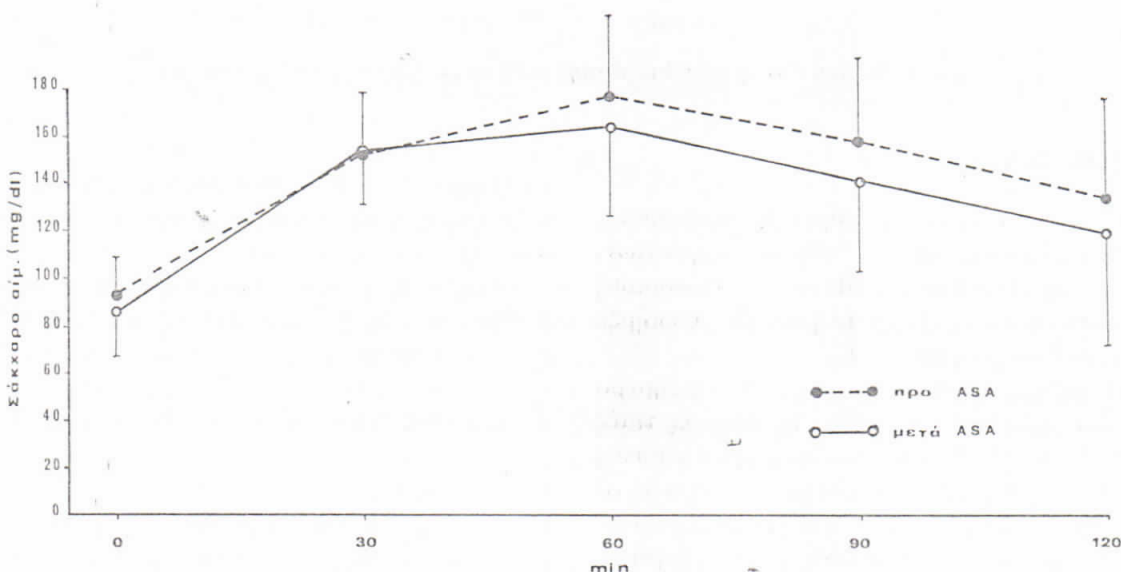
σακχάρου αίματος και ινσουλίνης λαμβάνονταν αμέσως πριν από τη χορήγηση γλυκόζης από του στόματος και μετά 30', 60', 90', 120'. Ακόμη έγινε προσδιορισμός των λιπιδίων (ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL-X, LDL-X), ουρικού οξέος και των σταθερών παραγώγων της προστακυκλίνης (6-keto-PGF_{1 α}) και θρομβοξανθίνης A₂ (TXB₂).

Στη συνέχεια χορηγήθηκε σε όλα τα άτομα για 30 ημέρες ακετυλοσαλικυλικόν οξύ (ASA) εντερικώς απορροφούμενο -Salospir - σε δόση 325 mg/2ήμερο και έγινε νέος προσδιορισμός όλων των παραπάνω παραμέτρων.

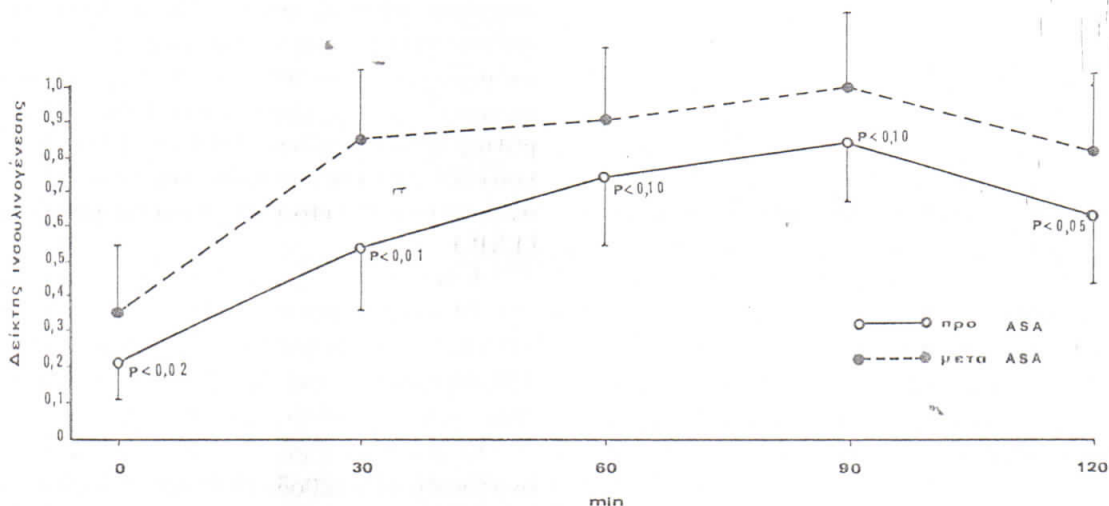
Ο προσδιορισμός της ινσουλίνης έγινε με ανοσοενζυμική μέθοδο (immunodiagnosics) και αντιδραστήρια του οίκου Boehringer Mannheim και των σταθερών παραγώγων του PGF_{1 α} και TXB₂ με ανοσοενζυματική μέθοδο επίσης και αντιδραστήρια του οίκου Amersham.

Αποκλείστηκαν ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία, ενώ όλα τα άτομα της μελέτης μας δεν λάμβαναν κατά τη διάρκεια της εργασίας φάρμακα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματά μας, όπως β-αναστολείς, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και βρίσκονταν κατά το δυνατόν σε σταθερή διαίτα από πλευράς πρόσληψης σακχάρου και άλατος.

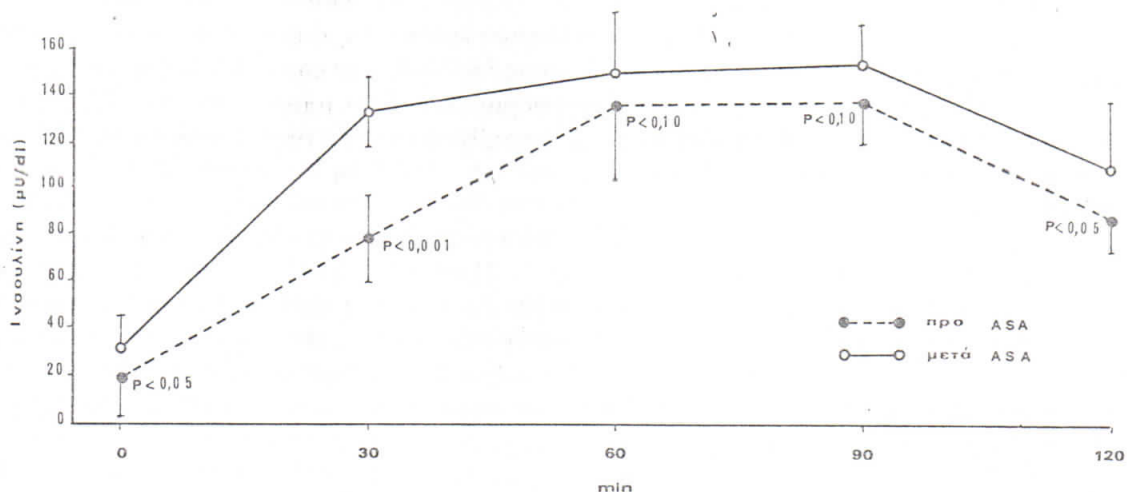
Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το t student, ενώ όλες οι τιμές στο κείμενο και στους πίνακες εκφράζονται με το μέσο όρο και σταθερά απόκλιση.



Σχ. 1. Μεταβολές του σακχάρου αίματος μετά τη φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα.



Σχ. 2. Μεταβολές της ινσουλίνης μετά τη φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα.



Σχ. 3. Μεταβολές του δείκτη ινσουλινογένεσης μετά τη φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα.

Αποτελέσματα

Η αρχική τιμή του σακχάρου βρέθηκε φυσιολογική (<100 mg/dl) στα 52% των αρρώστων, και οριακή (100-130 mg/dl) στους υπόλοιπους 48%, στους οποίους η καμπύλη σακχάρου υπήρξε σαφώς παθολογική (Πίν. 1).

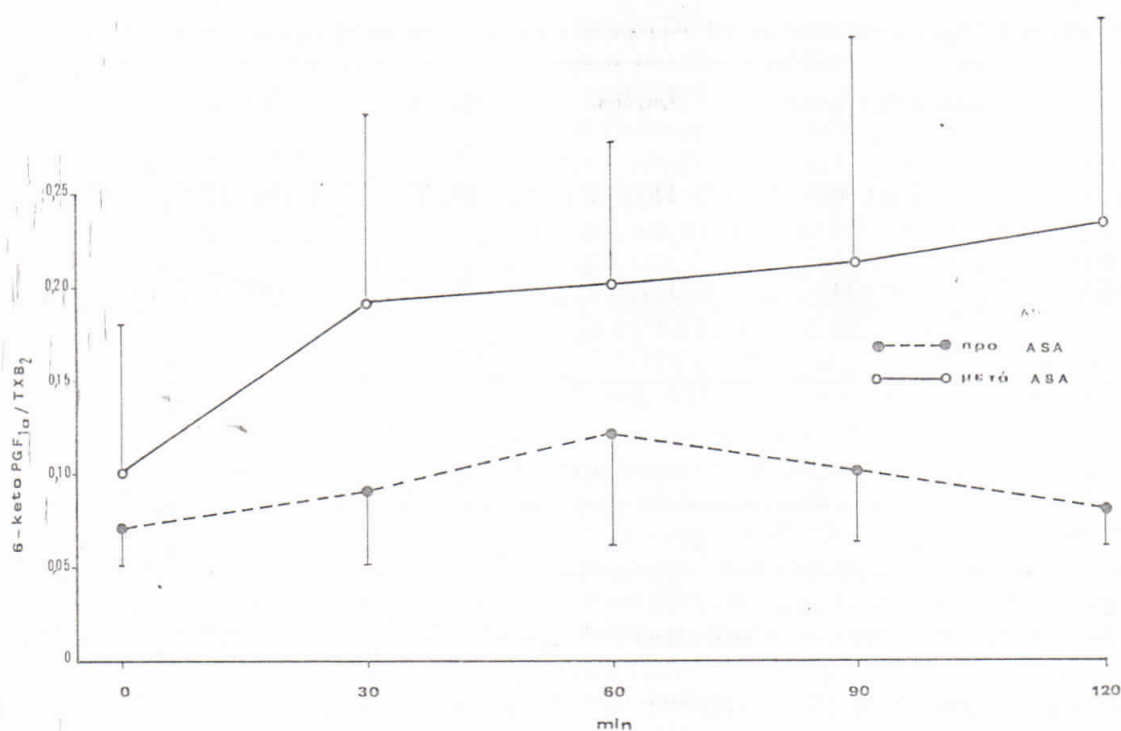
Η χορήγηση για 30 ημέρες 325 mg/2ήμερο ASA δεν μετέβαλε σημαντικά τις βασικές τιμές (μετά ολονύκτια νηστεία) του σακχάρου αίματος (Πίν. 1), ενώ συγχρόνως και οι μεταβολές στις τιμές μετά φόρτιση με γλυκόζη υπήρξαν μη στατιστικώς σημαντικές. Απεναντίας, μετά τη χορήγηση για 30 ημέρες ASA και αναστολή της βιοσύνθεσης των ενδογενών PG(s), η φόρτιση με 75 g

γλυκόζης *per os* προκάλεσε μεγαλύτερη διέγερση στην έκκριση της ινσουλίνης και στα 42 άτομα (Πίν. 1).

Παράλληλα, η συγκέντρωση της ορμόνης παρέμεινε σε υψηλότερα επίπεδα, σ' όλη τη διάρκεια του πειράματος.

Ο δείκτης ινσουλινογένεσης (insulinogenic index) που εκφράζει τη σχέση ινσουλίνης/γλυκόζης πλάσματος, μετά την αναστολή των PG(s) με ASA, κυμάνθηκε σε υψηλότερα επίπεδα, τόσο αρχικά, όσο, σ' όλο το χρονικό διάστημα της παρατήρησης, μετά τη φόρτιση με γλυκόζη (Πίν. 1).

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 3, η χορήγηση



Σχ. 4. Μεταβολές της σχέσης 6-K PGF_{1α}/TXB₂ μετά τη φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα.

Πίνακας 1. Οι μεταβολές του σακχάρου αίματος, της ινσουλίνης και του δείκτη ινσουλινογένεσης κατά τη φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα

	0'	30'	60'	90'	120'
Προ ASA	94,2 ± 17,2	153,3 ± 20,3	178,0 ± 35,2	159,0 ± 35,4	135,1 ± 42,1
Σάκχαρο (mg/dl)	NS				
Μετά ASA	87,1 ± 18,3	155,0 ± 25,2	165,0 ± 37,1	142,0 ± 37,4	120,0 ± 46,2
Προ ASA	19,4 ± 17,1	78,2 ± 18,4	135,5 ± 32,6	137,2 ± 18,1	86,7 ± 13,8
Ινσουλίνη (μU/dl)	p < 0.05	p < 0.001	p < 0.10	p < 0.10	p < 0.05
Μετά ASA	31,2 ± 13,5	132,4 ± 14,4	149,3 ± 25,7	153,1 ± 16,2	108,4 ± 29,5
Προ ASA	0,215 ± 0,105	0,537 ± 0,178	0,741 ± 0,193	0,840 ± 0,168	0,632 ± 0,196
Δείκτης Ινσουλινογένεσης	p < 0.02	p < 0.01	p < 0.10	p < 0.10	p < 0.05
Μετά ASA	0,352 ± 0,195	0,852 ± 0,268	0,905 ± 0,204	0,998 ± 0,214	0,817 ± 0,217

Πίνακας 2. Μεταβολές των λιπιδίων και του ουρικού οξέος προ και μετά τη χορήγηση ASA

	ολ. χοληστερόλη	Τριγλυκ.	HDL-X	LDL-X	ουρικό οξύ
Προ ASA	193 ± 30	146 ± 62	39 ± 12	183 ± 12	5,18 ± 0,34
Μετά ASA	201 ± 24	148 ± 24	46 ± 9	185 ± 9	5,9 ± 1,35
			p < 0,05		p < 0,05

Πίνακας 3. Μεταβολές της σχέσης 6-keto PGF_{1α}/TXB₂ κατά τη φόρτωση με γλυκόζη per os

	0'	30'	60'	90'	120'
Προ ASA	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,12 ± 0,06	0,10 ± 0,05	0,08 ± 0,02
	p < 0,1	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,02	p < 0,01
Μετά ASA	0,10 ± 0,08	0,19 ± 0,10	0,20 ± 0,15	0,21 ± 0,12	0,23 ± 0,11

ση ASA προκάλεσε στατιστικώς σημαντική αύξηση του πηλίκου 6-keto PGF_{1α}/TXB₂ συγκριτικά με τις τιμές ελέγχου και οι αυξημένες τιμές παρέμειναν σε υψηλά επίπεδα σ' όλη τη διάρκεια της παρατήρησης, μετά τη φόρτιση με γλυκόζη από το στόμα.

Ενδιαφέρον είναι ότι η χορήγηση ASA στους ισχαιμικούς αρρώστους, συνοδεύτηκε με στατιστικώς σημαντική αύξηση της HDL-X, χωρίς επηρεασμό όμως των υπολοίπων λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια), ενώ αντίθετα αυξήθηκαν στατιστικώς σημαντικά και οι τιμές του ουρικού οξέος (Πίν. 2).

Συζήτηση

Οι Stout και Vallance-Owen, από το 1969 είχαν διαπιστώσει υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσης ινσουλίνης σε αρρώστους που είχαν αναρρώσει από OEM, σχετίζοντας αυτά με την παθογένεια της αθηρωμάτωσης¹¹. Σήμερα διαπιστώθηκε ότι η υπερινσουλιναμία δεν απαντά μόνο κατά τη διάρκεια οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM), αλλά χαρακτηρίζει σε μεγάλο ποσοστό ασθενείς που πάσχουν από διάφορες εκδηλώσεις στεφανιαίας νόσου (Σ/Ν) ή από περιφερικές αγγειοπά-

θειες, αποφρακτικού τύπου¹².

Επιπρόσθετα, αξιόλογες είναι οι μελέτες που καταδεικνύουν την ανεύρεση υπερινσουλιναμίας σε αρρώστους με ιδιοπαθή υπέρταση^{2,3,4,5}.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων μας προκύπτει ότι η αρχική τιμή του σακχάρου αίματος υπήρξε οριακή (100-130 mg/dl) σε ποσοστό 48% των αρρώστων μας και η καμπύλη σακχάρου σαφώς παθολογική σ' όλους τους αρρώστους. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και από άλλους ερευνητές¹³.

Η χορήγηση για 30 ημέρες 325 mg/2ήμερο ASA στο σύνολο των αρρώστων, μολονότι δεν μετέβαλε τις βασικές τιμές του σακχάρου αίματος ούτε επηρέασε σημαντικά τις τιμές μετά τη φόρτιση με γλυκόζη, προήγαγε τη βασική και την προκαλούμενη από τη γλυκόζη διέγερση της έκκρισης της ινσουλίνης (Πίν. 1). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και από άλλους ερευνητές, τόσο σε φυσιολογικά άτομα^{2,14}, όσο σε υπερτασικούς^{2,5} και ισχαιμικούς αρρώστους^{13,15}.

Έχει διαπιστωθεί ότι η έκκριση της ινσουλίνης αναστέλλεται από τη χορήγηση προσταγλανδινών, δράση ανεξάρτητη από τη δραστηριότητα της ενδογενούς σεροτονίνης ή των α-αδρενεργικών διεγερτών, που βρέθηκε ότι αναστέλλουν την

έκκριση της ινσουλίνης¹. Ειδικότερα οι PG(s) φαίνεται να αποτελούν ασθενείς διεγέρτες της αδενυλ-κυκλάσης των β-κυττάρων του παγκρέατος, οι οποίοι στην πράξη εμποδίζουν τη διεγερση της παραγωγής της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (c-AMP) από ισχυρότερους διεγέρτες, όπως θεωρείται η υψηλή συγκέντρωση της γλυκόζης, που επιδρά πάνω στην απελευθέρωση της ινσουλίνης στα β-κύτταρα του παγκρέατος, μέσω των αλλαγών στη συγκέντρωση της c-AMP στα παγκρεατικά κύτταρα. Στα περιστατικά μας, υποστηρίζουμε, ότι η αναστολή της ενδογενούς σύνθεσης των PG(s) με τη χορήγηση ASA για 30 ημέρες, προήγαγε την έκλυση της ινσουλίνης από τη φόρτιση με γλυκόζη, χωρίς να υπάρχει σαφής ανασταλτική δράση των ενδογενών PG(s)^{16,17,18}.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 1, στα περιστατικά μας μετά την αναστολή της σύνθεσης των ενδογενών PG(s) με τη χορήγηση για 30 ημέρες ανά 2ήμερο ASA ο δείκτης ινσουλινογένεσης (insulinogenetic index), βρέθηκε αυξημένος τόσο προ, όσο και μετά τη φόρτιση με 75 g γλυκόζης από το στόμα, παρατήρηση που δείχνει αυξημένη ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης για ένα δεδομένο γλυκαιμικό ερέθισμα¹⁶.

Στα φυσιολογικά άτομα η αυξημένη περιφερική αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης αντισταθεί από μια υπεραπαντητικότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος σε ινσουλινογενετικά ερεθίσματα και με τον τρόπο αυτό διατηρείται ευγλυκαιμία¹⁶. Υποστηρίζουμε ότι η αναστολή της βιοσύνθεσης των ενδογενών PG(s) μπορεί να δικαιολογήσει την αύξηση της απελευθέρωσης και την περιφερική αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης με ταυτόχρονη διατήρηση ευγλυκαιμίας στα άτομα. Παράλληλα υπάρχουν ενδείξεις στη βιβλιογραφία ότι η αυξημένη αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στην περιφέρεια, μπορεί να συνδέεται με αναστολή της βιοσύνθεσης των ενδογενών PG(s)^{2,3,6}.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 3, στους αρρώστους μας διαπιστώθηκε μειωμένη βιοσυνθετική ικανότητα των ενδογενών PG(s) και ειδικότερα η σχέση 6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ βρέθηκε μειωμένη, όταν το άτομο ήταν νηστικό και παρέμεινε σε χαμηλότερα επίπεδα καθόλη τη διάρκεια της δοκιμασίας φόρτισης των ασθενών με γλυκόζη, ενώ μετά τη χορήγηση επί 30 ημ. ανά 2/ήμερο 325 ASA, οι τιμές κυμάνθηκαν σε υψηλότερα στατιστικά επίπεδα^{19,20}.

Μειωμένη ικανότητα βιοσύνθεσης των ενδο-

γενών PG(s) βρέθηκε σε ισχαιμικούς αρρώστους και από άλλους ερευνητές^{21,22}, ενώ τελευταία, διαπιστώθηκε ότι ανεξάρτητα από την παραγωγή της PG(s) στα νεφρικά σωληνάκια, σ' αυτούς τους αρρώστους παρατηρείται συστηματική αγγειακή παραγωγή της PGI₂, ενώ οι αυξημένες τιμές της σχέσης 6-keto-PGF_{1α}/TXB₂, μετά τη χορήγηση ASA, αποδίδεται σε περισσότερο ανασταλτική δράση της μικρής δόσης ASA στη σύνθεση TXA₂ από ότι της PGI₂^{8,19,20}.

Τέλος, όπως φαίνεται στον πίνακα 2, η χορήγηση ASA, στους ισχαιμικούς αρρώστους μας δεν επηρέασε σημαντικά τις τιμές της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, ενώ αύξησε σημαντικά την τιμή της HDL-X, κατ' άγνωστο μηχανισμό, χωρίς να αποκλείεται η αύξηση της τιμής της να αποδίδεται στη βελτίωση γενικά της διαιτητικής αγωγής. Τέλος, στον ίδιο πίνακα φαίνεται η αύξηση της τιμής του ουρικού οξέος σε επίπεδα στατιστικώς σημαντικά μετά τη χορήγηση ASA, γεγονός που μπορεί να θεωρηθεί σχετικά επιβαρυντικός παράγων στεφανιαίας νόσου²¹.

Από την εργασία μας προκύπτει ότι η υπερινσουλιναίμια, η οποία απαντά σε ένα μεγάλο ποσοστό στεφανιαίων αρρώστων, φαίνεται να συνδέεται με την παθογένεια της νόσου. Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγουν και άλλοι ερευνητές (Cerasi, Luft, 1970a, Christiansen et al 1968, Elkeles et al. 1971), συνδέοντας την ύπαρξη προδιαβήτη ή και διαβήτη με αυξημένη αντίσταση ινσουλίνης, με τη αρτηριοσκληρωτική αγγειακή νόσο^{6,11,24,25,26}.

Η ινσουλίνη, βρέθηκε ότι διεγείρει την υπερτροφία των λείων μυικών ινών των αρτηριών, ενεργοποιώντας την K⁺-Na⁺ ATPάση στο νεφρό και διεγείροντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα^{11,26,27}. Ακόμη πολλές είναι οι εργασίες που δείχνουν ότι η ινσουλίνη σχετίζεται θετικά με την αυξημένη λευκωματίνη του ορού, ενώ διεγείρει τη σύνθεση της χοληστερόλης από τα αρτηριακά λεία μυικά κύτταρα, αυξάνοντας τη δέσμευση των LDL λιποπρωτεϊνών από αυτά, συμβάλλοντας ακόμη περισσότερο στο μηχανισμό της αθηρωμάτωσης των αρτηριών²⁶. Εξ άλλου, πολλά από τα μεταβολικά προϊόντα του αραχιδονικού οξέος θεωρήθηκαν κατά καιρούς ως ενδεχόμενοι ρυθμιστές της ομοιόστασης της γλυκόζης και πιθανολογήθηκε ότι οι PG(s) μπορεί να επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την έκκριση της ινσουλίνης, μεταβάλλοντας την ανοχή της γλυκόζης.

Πιθανολογούμε ότι η χορήγηση ASA, γνω-

στού αναστολέα της σύνθεσης των ενδογενών PG(s), μολονότι βρέθηκε να μειώνει τον κίνδυνο εγκατάστασης OEM και να αναστέλλει τελικά την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων επεισοδίων^{28,29,30}, μακροχρόνια, αυξάνοντας την έκκριση της ινσουλίνης, μπορεί να δρα δυσμενώς στην εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου.

Υποστηρίζουμε ότι χρειάζεται περαιτέρω έρευνα πάνω στο θέμα αυτό.

Abstract

Efthimiadis Ap, Lefkos N, Liatsis J, Boudounas G, Papachristou A, Platogiannis D, Papatheologou K. Research of the changes of the "insulinogenetic index" in coronary patients with or without administration of ASA. *Hellen Diabetol Chron* 1992; 2: 132-139.

The purpose of this work is the study of the changes of the insulinogenetic index at coronary patients and the influence of the subsidy from acetylsalicylic acid. 42 coronary patients have been studied from both sexes (36 men, 6 women), average age 55 ± 6 years old. The line of sugar and insulin is defined as well as the index of the insulinogenetic (relation between insulin/glycose plasma) after the providing of 75 gr glycose per os. The above parameters were redefined and after the subsidy per 2/days 325 mg with acetylsalicylic acid (ASA) for 1 month. Before and after the subsidy of ASA the lipids of blood are defined (total cholesterol, triglycerols, HDL-X, LDL-X), uric acid, and the steady output of prostacycline (6-Keto PG Fla) and htromboxane (TXB₂) of the plasma. Results: The insulinogenetic index has been found to be increased 48% by coronary patients, as the subsidy of ASA has increased the number of patients with disturbances of the index, at a percentage of 84%. Simultaneously, the subsidy of ASA for a month has risen the uric acid and the HDL-X. It is discussed that at a high percentage of coronary patients the index of insulinogenetic is rising and possibly is connected with the pathogeny of the illness. The subsidy of ASA, which holds the endogenic synthesis of TXA₂, decreases the acid coronary episodes. It seems, that the taking of ASA for a long time, possibly affects the chronic development of coronary illness.

Βιβλιογραφία

1. Janka H, Standl E. Diabete and Metabolisme. Paris 1987; 13: 279-282.
2. Λευκός Ν, Ευθυμιάδης Απ, Μπουντώνας Γ, Λιάτσης Ι, Ντάμσα Αικ, Πλατογιάννης Α. Ο ρόλος των προσταγλανδινών στην απελευθέρωση της ινσουλίνης σε φυσιολογικά και παθολογικά άτομα. *Αρτηριακή Υπέρταση*, 1991; 1: 57-64.
3. Λευκός Ν, Ευθυμιάδης Απ, Λιάτσης Ι, Μπουντώνας Γ, Ντάμσα Αικ, Γιαννούλης Ι. Αλληλεπίδραση ινσουλίνης και προσταγλανδινών στην παθογένεια της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Ανακοινώθηκε στο 11ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 1-3 Νοεμβρίου 1990, Αθήνα.
4. Λευκός Ν. Η επίδραση των προσταγλανδινών E_{1a} και F_{1a} στη νεφρική λειτουργία και στην απελευθέρωση της ρενίνης. *Διατριβή επί Υψηγεία*. Θεσσαλονίκη, 1979.
5. *Editorial review*. Insulin sensitivity and hypertension, *Journal of Hypertension* 1990; 8: 491-500.
6. Elkeles RS, Wyllie ADH, Lowy C, Young. Serum insulin, glucose and lipid levels among mild diabetes in relation to incidence of vascular complications. *Lancet* 1971; 1: 880.
7. Καρμυήτσος Α. Σακχαρώδης Διαβήτης, Εκδόσεις Α. Σιώκη. Θεσσαλονίκη, 1987, σ. 194-99.
8. Ruderman NB, Haudenschild C. Diabetes as an atherogenic factor. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 26: 373-412.
9. Robertson P. Προσταγλανδίνες, ομοιοστάσις της γλυκόζης και σακχαρώδης διαβήτης. *Medical Clinics of North America (Ελληνική έκδοση)* 1981; 65: 1185-1202.
10. Reaven GM. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
11. Stout RW. *Br Med J* 1970; 111: 685-687.
12. Stout RW. *Lancet*, 1987; 1: 1077-1079.
13. Cerasi E, Luft R. The pathogenesis of diabetes mellitus-a proposed concept. In: Nobel Symposium 13: Pathogenesis of Diabetes Mellitus. p. 17. Almqvist and Wiksell, Stockholm.
14. Ferranini K, et al. *J Nephrol* 1989; 1: 3-15.
15. Lithell H. Proceedings of a symposium on Risk Factor Management in the Prevention of Cardiovascular Disease. Copenhagen, 1990.
16. Lefkos N. Interaction entre l'adlosteroe et les prostaglandines remomedullaires (L'action comparative entre l'aspirin et la spironolactone). *Memoire pour le titre d'Assistant Etranger Faculte de Medicine de Broussains-Hotel-Diue Paris/France* 1976.
17. Reid J, Mac Dougall Al, Adrews MM. Aspirin and diabetes melitus. *Br Med J* 1957; 31: 1071-4.
18. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectivity inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Biol* 1971; 231: 235.
19. Neri-Serneri GG, Gensini GF, Abbate R, Prisco D, et al. Abnormal cardiocoronary thromboxane A₂ production in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1985; 109: 732-738.

20. Mathieson MA, Dunhan BM, Huval WV, et al. Ischemia of the limb stimulates thromboxane production and myocardial depression. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 157: 500-504.
21. Bores JS. Unstable angina: a lethal gun with an invisible trigger. *N Engl J Med* 1980; 302: 1200-1201.
22. Wennmailm A, Chank PH, Junstand M. Hypoxia causes prostaglandin release from perfused rabbit hearts. *Acta Physiol Scand* 1974; 91: 133-135.
23. Persky VW, et al. *Circulation* 1974; 54: 969.
24. Christiansen I, Deckert T, Kjerulf K, Midtgaard K, Worming H. Glucose tolerance, plasma lipids and serum insulin in patients with ischaemic heart disease. *Acta Med Scand* 1968; 184: 283.
25. Nakao J, Ito H, Kanausu Y, Murota S. *Diabetes* 1985; 34: 1146-1-149.
26. Capron L, et al. *Diabetes and metabolism*. Paris 1987; 13: 307-311.
27. Lever AF. *Hypertension* 1986; 4: 515-524.
28. CDPA-Study. Aspirin in coronary heart disease. *J Chron Dis* 26, 625-642, 1976.
29. Elwood PC, et al. (MCR II): Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* II, 1979; 1313-1315.
30. Cairns JA. Aspirin, sulfinpyrazone or both in unstable angina. *New Engl J Med* 1985; 313: 1369-1375.

Όροι ευρετηρίου

Ινσουλίνη

Προσταγλανδίνες

Ασπιρίνη

Key words

Insulin

Prostaglandines (PGS)

Aspirin