

Diyabet Komplikasyonları ve Prostaglandinler

Canan NEBİĞİL *
Yusuf SARIOĞLU**

"Diyabetli, arteriyosklerotik ortamda yaşar ve bu ortamda ölür."

JOSLIN

Prostaglandinler (PGs) ilk kez 1930 yıllarında kan basıncında düşme yapan insan sperması ve koyun veziküla seminalis ekstraktlarının etken maddesi olarak Von Euler tarafından izole edilmiştir (1). 1960 senelerinde başına kadar PGs üzerinde inceleme yapılmış, bu tarihten sonra Bergstrom tarafından PGs saf olarak elde edilmiş, yapıları ve biyolojik etkinlikleri aydınlatılmış, daha sonra da sentez ile elde edilmiştir (2). 1971 senesinde Vane ve çalışma arkadaşları tarafından aspirin ve benzeri antiinflamatuar analjezik ilaçların PGs biyosentezini inhibe ettiklerinin bulunması (3), bu maddelerin klinik tıp bakımından önemli olabileceği ve fizyolojik rollerinin anlaşılması ile PGs üzerinde yapılan çalışmalar hızlanmıştır. Bu çalışmalar sonucu PGs'in değişik patolojik olaylarda rol oynadıkları ve çeşitli ilaçların etkilerinin oluşmasında aracı oldukları saptanmıştır.

PROSTAGLANDİNLERİN SENTEZİ

Hücre membran fosfolipidleri PGs'in sentezinde ilk basamağı oluştururlar. Fosfolipaz A₂ enzimi fosfolipidlerden araşidonik asid oluşumunu sağlar (4). Bu enzimin inhibisyonu durumunda araşidonik asid dolayısıyla PGs'in oluşumu inhibe olur. Mepakrin (5) ve glikokortikoidler (6) bu enzimi inhibe ederler; Ca⁺⁺, histamin, bradikinin, angiotensin II ve III ise stimüle ederler (4). Araşidonik asidden PGs'in oluşumunu sağlayan enzim siklooksigenazdır. Diğer adıyla prostaglandin sentetaz olan bu enzimin etkisi ile prostaglandin endoperoksidler (PGG₂ ve PGH₂) oluşur (7). İlk kez 1971 senesinde Vane ve arkadaşları, aspirin ve benzeri analjeziklerin bu enzimi inhibe ettiklerini göstermişlerdir (3) (Şekil - 1). Kuvvetli vazokonstriktör olan PGG₂ ve PGH₂'den spontan veya enzimatik olarak değişik dokularda PGE₂, PGE₁, PGF₂, prostasiklin (PGI₂) ve tromboksan (Tx) ürünleri oluşur (7, 8, 9). Trombositlerde, tromboksan sen-

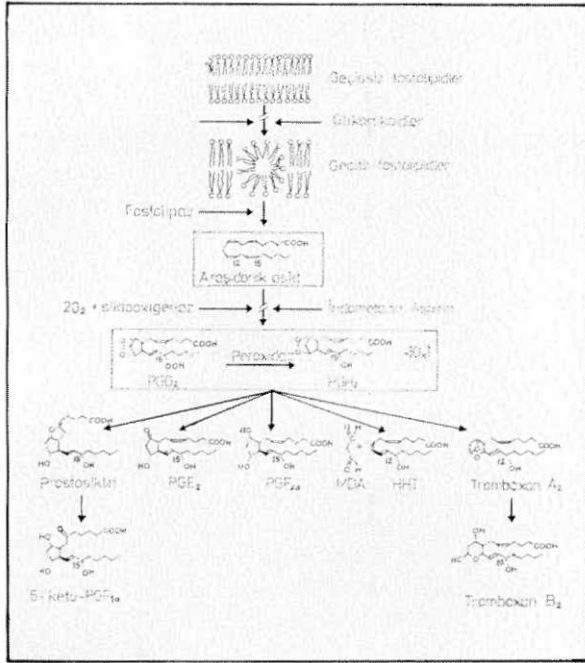
tetaz enziminin etkisi ile endoperoksidlerden TxA₂ oluşmaktadır (10). Kuvvetli vazokonstriktör olan TxA₂ bilinen en kuvvetli agregan olup, trombosit agregasyonunun temel fizyolojik mediyatörüdür (10, 11). TxA₂'nin yanlanma ömrü sulu ortamda 32 saniye kadar olup enzimatik olmayan bir dönüşümle TxB₂'ye dönüşmektedir (12). Aslında trombosit agregasyonunun temel mediyatörü TxA₂ olmakla birlikte PGG₂, PGH₂ ve PGE₂'de agregasyon yapmaktadır (7). Damar endoteline yerleşmiş bulunan prostasiklin sentetaz enzimi endoperoksidleri PGI₂'ye çevirir. Çok kuvvetli vazodilatatör olan bu maddenin agregasyonu kuvvetli bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiş, dolayısıyla TxA₂'nin endogen antagonisti olarak tanımlanmıştır (13). PGG₂, PGH₂, PGE₂ ve TxA₂ ile oluşan agregasyonu PGI₂ önlemektedir (14). Damar endotelinde PGI₂ oluşumunun intimada en yüksek, adventisyaya doğru azaldığı Moncado tarafından gösterilmiştir (15) (Şekil - 2). PGI₂ enzimatik olmayan hidrolizle hızlı bir şekilde 6-keto PGF_{1α}'ya dönüşür. PGI₂ gibi PGE₁ de trombosit agregasyonunu inhibe edici özelliktedir. PGI₂ ve PGE₁'in söz konusu etkileri, trombositlerin adenilat siklaz enzimlerini stimüle ederek cAMP düzeylerini yükseltmelerine bağlıdır (16, 17). Akciğer damar çeperinden arteriyal kana devamlı olarak salgılanan PGI₂'nin trombozu önleyici bir hormon görevi yaptığı ileri sürülmüştür (4). Fosfodiesteraz inhibitory olan dipiridamol ve teofillin'in antitrombotik etkileri PGI₂'nin etkisini pekiştirmelerine bağlıdır. Trombositlerin PGE₂, TxA₂ ve tromboksan sentetaz enzimi içerdikleri gösterilmiştir. Trombositlerin parçalanması ile bu maddeler salınır ve tromboz oluşumu kolaylaşır. TxA₂'nin trombotik etkisi trombositlerden Ca⁺⁺'nu mobilize ederek cAMP oluşumunu dolaylı bir şekilde inhibe etmesine bağlıdır (18) (Tablo -1).

PROSTAGLANDİNLERİN TROMBOSİTAGREGASYONUNDAKİ ROLÜ

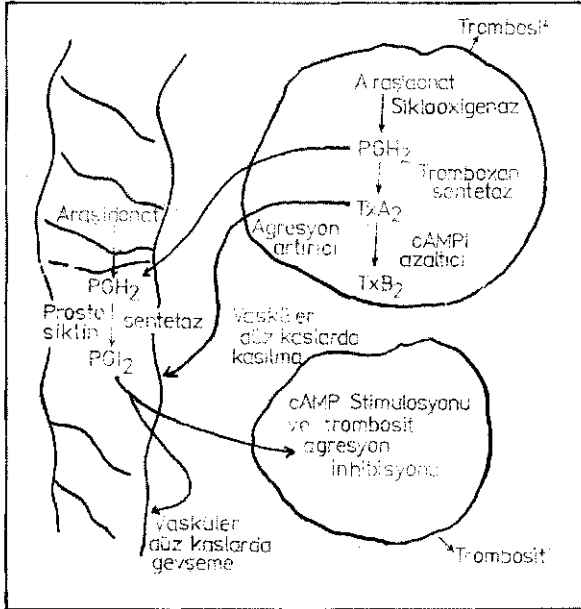
Bir tromboembolik problemin oluşmasında iki

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi



Şekil - 1. Prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanların biyosentez basamakları.
(Weissmann, G.: Triangle, 18:2/3, 1979)



Şekil - 2. İnsan trombosit agregasyonunun düzenlenmesi ve kontrolü.

oluşumunda endoteliumu da içeren bir harabiyet olması ilk görülen olgudur. Adı geçen bölgede trombosit agregasyonu oluşmaktadır. Aort endotelinde PGI₂ sentetaz enzimi azalırsa PGI₂ oluşumu da azalır ve TxA₂ etkisinde agregasyon oluşur. Nitekim, diyabetli hastalarda da mikrovasküler lezyonlar ve tromboembolik bozuklukların insidansı artmıştır (19, 20). Diyabetli hastalarda en başta gelen ölüm nedeni olan komplikasyonlar vasküler sisteme ait olan komplikasyonlardır. Jaslin Kliniğine göre diyabette ölümlerin % 71.1'inden aterosklerozis sorumludur (21, 22, 23) (Tablo - 2). Diyabetli hastalarda gözlemlenen vasküler fonksiyon bozukluğu ve trombosit agregasyonunun artmış olması (24) trombositlerde TxA₂ oluşumunun artmış olmasıyla (25, 26) veya damar duvarında PGL₂ oluşumunun azalmış olmasıyla (26) açıklanabilir. Diyabetli hastaların trombosit fonksiyonu ve kanın koagülasyonundaki düzensizlik fibrinolitik aktivitenin (27) azalması ve trombosit reaktivitesinin artmasıyla ilgilidir (29, 30). ADP, kollegen, adrenalini ve araziidonik asit spontan agregasyon artırıcılarıdır (31). Diyabette trombositlerin yaşam süreleri azalmış (32) ve turn-over hızları artmıştır (33). Diyabetli hastaların kanında PG sentezinin arttığı gözlemlenmiştir (34). İnflamasyon ve trombosit koagülasyonu gibi fizyolojik etkilere sahip PG'lerin diyabette birçok komplikasyona neden olduğunu göstermek amacıyla diyabetli çocuklarda (3-19 yaş grubunda) çalışmalar yapılmıştır (35). Trombosit agregasyonunun zamanının normal kişilere göre diyabetli çocuklarda daha kısaldığı gösterilmiştir ve bu olay TxA₂ sentezinin artmış olmasıyla açıklanmıştır. Aynı grup çocuklarda araziidonik asit verilmesinden sonra 10., 20. ve 70. dakikalarda net PGE₂, E₂, F₂ düzeylerine bakılmış; PGF_{2a} ve PGE₂ düzeylerinin her üç zaman aralığında arttığı, PGE₂'nin ise yalnızca 20 dakikada arttığı saptanmıştır. PGE₂ düzeyi plazma lineolik ve oleik asit ile total yağ asitleri ile orantılı olup plazma serbest yağ asitleri ile orantılı değildir. PGE₂ miktarının diyabetli hastalarda trombosit koagülasyonundaki artış ile orantılı olması diyabetin vasküler komplikasyonları ile çağrışım yapmaktadır.

Diğer bir çalışmada (36) yaş ortalaması 23.4, diyabet süresi ortalaması 11.2 yıl olan 10 juvenil diyabetli hastanın lokal anestezi altında sol arka bacaklarından venöz doku (33 ± 4 mg) alınmış, yaş dokunun mg'ı başına dakikada pg cinsinden PGI₂ düzeyleri saptanmıştır. PGI₂ oluşumu, kontrollerde dakikada 6.5 ± 1.1 pg/mg, juvenil diyabetlilerde ise bu miktar 2.2 ± 0.8 pg/mg olduğu gözlemlenmiştir. Haluska'nın çalışmalarında ise (34) diyabetli ve normal insanların kanı alınıp in vitro ADP, araziidonik asit, adrenalini verilerek bu insanların kanlarında trombosit agregasyon yeteneği ölçülmüş; diyabetlilerin agregasyon yüzdesinin normalden 4-5 misli daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgular da bize diyabetlilerde trombositlerin hipersensibilitesini ve trombositlerde PG sentezinin değişmekte olduğunu göstermektedir. Bu konuda

araştırmaların bir kısmında model olarak hayvan kullanılmıştır. Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kan glikoz düzeyi 2-4 misli artırılmakta ve diyabet oluşturulduktan 7 gün sonra sıçanların perfüze akciğerlerindeki araşidonik asidin PGI₂'e dönüşümü % 22-30 azalırken PGI₂/TxA₂ oranında da bir azalma olduğu gözlenmiştir (37). Diyabetli sıçanların trombositlerinde TxA₂ oluşumu kontrollere göre % 67 oranında artmakta, aortadaki PGI₂ ise kontrol grubuna göre % 28 oranında azalmaktadır. Diğer bir çalışmada (38) ise 80 mg/kg i.v. enjeksiyonda streptozotosin verilerek diyabet oluşturulan sıçanların kan şeker düzeylerinin normallere göre 5 misli fazla olduğu saptanmıştır. İki ay sonra diyabet oluşturulan bu hayvanların trombosit agregasyon süreleri kontrollere göre kısalmış, aortadaki PGI₂ düzeyleri yaş dokuda normallerde 0.25 ± 0.06 ng/mg bulunurken, diyabetlilerde bu miktar 0.05 ± 0.01 ng/mg olarak saptanmış ve diyabetli sıçanların aortadan salınan PGI₂ miktarı azalmıştır. Bu bulgulara dayanarak aort dokusunun içerdiği ve salınan PGI₂ miktarının kan glukoz düzeyi ile ters orantılı olduğu ileri sürülmüştür.

Diyabetlilerde PGI₂'nin azaldığına dair deneysel bulguların yanısıra bazı araştırmacılar bunun tersini iddia etmektedirler. Pankreasları çıkarılarak diyabet oluşturulan bir grup köpekte, intakt arterlerin PGI₂'ye karşı hassasiyetine bakmışlar ve aynı zamanda koroner arterdeki PGI₂-benzeri aktiviteyi saptamışlardır (39). PGI₂ düşük dozda diyabetli köpeklerin koroner arterlerinde hiçbir etki oluşturmazken yüksek dozda kontraksiyona neden olmaktadır. Normal köpeklerin koroner arterlerinde ise düşük ve yüksek dozda gevşemeye neden olmuştur. Normal köpeklerde de PGI₂'nin koroner arterlerde vazodilatasyon yaptığı başka araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (40). Diyabetli köpeklerin koroner arterlerindeki PGI₂'nin kontraktıl etkisinin noradrenalin salınımına veya alfa-adrenerjik reseptör mekanizmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (40, 41, 42). PGI₂'nin kontraktıl etkisinin fentolamin ve haloperidol ile etkilenmemesi PGI₂'e bağlı bir noradrenalin salınımının söz konusu olmadığını gösterir. Diyabetli köpeklerin koroner arterlerinde PGI₂-benzeri aktivite düzeyi 141 ± 0.2 pg/mg iken, normallerde 59 ± 0.2 pg/mg olarak saptanmıştır. Diyabetli köpeklerin koroner arterlerinde yak-

laşık üç misli artmış bulunan PGI₂-benzeri aktivitenin aslında artan PGI₂ miktarı olduğu damar yataklarından PGI₂ nin fizyolojik yanıtına bağlı olarak söylenmiştir. Oysa aynı damar yatağında diyabetli ve normallerde PGI₂ nin yanıtı değişmektedir. Bu çalışmalarda bulgular streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanların izole kalbinde yapılan çalışma sonuçlarına uygundur. Bu çalışmada da izole kalpte PGI₂ salınımı kontrollere göre 2-3 misli artarken, araşidonik asid infüzyonu sonucu aortta da PGI₂ oluşumu artmaktadır (10,43).

Bununla birlikte daha önce de diyabetlilerde PGI₂ düzeyinin azaldığına dair bulgulardan söz etmiş-tik. Diyabetlilerde PGI₂ oluşumunun arttığı ya da azaldığı şeklindeki zıt bulgular, deneylerdeki diyabet oluşum süresinin farklı olmasına bağlı olabilir. PGI₂'nin azalması, diyabetin başlangıç döneminde streptozotosine bağlı vücut yağ dokusunda azalma olması sonucu PGI₂ yapımı için gerekli substratın olmamasıyla açıklanabilir. Diyabette vasküler komplikasyonlarda yalnızca PGI₂'nin rol oynadığı ya da bu olaylardaki rolü kesin değildir. Genelde organizmada PGI₂/TxA₂ oranının değişmesi birçok patolojik durumun ortaya çıkmasından sorumludur (44).

Pankreası çıkartılarak diyabet oluşturulan köpeklerin 5 günlük insülin tedavisi sonucu koroner arterlerinin eksogen PGI₂'e verdiği yanıt gözlemlenmiş;

Tablo - 1

Prostaglandinlerin ve Tiomboksanın Trombosit Fonksiyonu Üzerine Etkisi

	Trombosit Agregasyonu	cAMP	Adenilat Siklaz
PGD ₂	↓	↑	↑
PGE ₁	↓ ↓	↑ ↑	↑ ↑
PGE ₂	↑ ↑	↓ ↓	↓ ↓
PGG ₂	↑	↓	↓
PGH ₂	↑	↓ ↓	↓ ↓
PGI ₂	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑
TxA ₂	↑ ↑ ↑	↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓

(from Gorman, R. R., Fed. ProcT, 38:83,"T979T)

Tablo - 2

Diabetlilerde Dejeneratif Komplasyonların Diyabet Süresi İle İlişkisi

Araştırmacının Adı	Diabet Süresi	Nefropati	Retinopati	Nöropati	Kalsifikasyon	Hipertansiyon
Knowles (22)	12 Yıl	33	64	as	27	2«
White (23)	30 Yıl	42	9ü	48	S3	43

(Bütün diyabetlilerde % olarak gösterilmiştir)

PGI₂'nin akut insülin tedavisinden sonra koronerlerde düşük dozlarda gevşemeye, yüksek dozda ise kasılmaya neden olduğu saptanmıştır (39). PGI₂'nin düşük dozlarında gevşeme şeklinde alınan yanıt, kontrol grubundakine uymaktadır. Tedavi olmamış diyabetlilerde ise düşük dozlarda herhangi bir yanıt söz konusu değildir. Bu çalışma insülin tedavisinin, koroner arterlerin eksogen PGI₂'e olan duyarlılığını artırdığı şeklinde yorumlanmıştır.

Aynı araştırma grubu diyabetli köpeklerde PGI₂-benzeri madde oluşumu saptamışlar ve normallere göre yüksek bir düzeyde olduğunu, insülin tedavisinin bu düzeyleri değiştirmedığını ileri sürmüşlerdir. Bu da insülin'in koroner arterlerdeki PGI₂-benzeri maddenin oluşumuna etkili olmadığını göstermektedir. Bu görüşe uygun diğer bir çalışmada ise streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanların bir günlük akut insülin tedavisi ile aortadaki PGI₂ düzeyinin etkilenmediği bildirilmiştir (38). Bu iki çalışmada da oral antidiyabetik ilaçların etkilerine bakılmamıştır. Başka bir çalışmada streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanların sekiz günlük insülin tedavisi ile aortasındaki PGI₂ düzeylerinin arttığı saptanmıştır (40). Yine insülin ve tolbutamid ile 10 gün süreyle tedavi uygulanmış olan iki ayrı grup diyabetli sıçanların akciğer ve pulmoner arterlerinde araşidonik asitten PGI₂ oluşumunun arttığı gözlemlenmiştir. İnsülin ile tedavi gören diyabetik sıçanların kan şekerleri normal seviyeye inmiş ve pulmoner arterlerinde PGI₂/TxA₂ oranı tedavi edilmemiş diyabetli sıçanlara göre artmış, fakat normal bireylerdeki orana da erişememiştir. Daha önceki çalışmalarda insülin'in PGI₂ düzeylerinde bir değişiklik yapmaması insülin'in akut kullanımından ileri gelebilir. Tolbutamid (1200 mg/kg) verilen sıçanlarda ise bu oran tedavi görmemiş diyabetli sıçanlara göre artmış olmasına karşın normal sıçanlara oranla bu artış çok azdır. Oysa tolbutamid ile de kan glukoz düzeyi normale dönmüş, fakat pulmoner arterlerdeki PGI₂/TxA₂ oranı ve akciğerlerdeki PGI₂ oluşumundaki artış insülin'e göre yetersiz kalmıştır. Diyabetik sıçanların trombositlerdeki aşırı TxA₂^_ sahnımı üzerine tolbutamidin herhangi bir etkisinin olmadığı bil-

dirilmiştir. Normal bireylere göre diyabetlilerin trombositleri vasküler dokudan daha hassastır. Tolbutamid ile tedavi süresinin kısa olması, kan glukoz düzeyinin normale dönmesine karşın trombositlerdeki araşidonik asid metabolizmasını etkilememesi açısından önemli olabilir. Diyabetlilere irreversibl siklooksigenaz enzim inhibitörü olan aspirin'in verilmesiyle PGI₂/TxA₂ oranının normale dönüşümü damar yatağında trombositlere oranla daha hızlı olmaktadır (45). Aspirin ve benzeri ilaçların etkisinin damar yatağında fazla olmasının nedeni trombositlerin yeni protein (enzim) sentez etme yeteneğinin olmamasıyla açıklanmaktadır.

Sonuç olarak diyabette görülen vasküler sisteme ait komplikasyonlarda PGI₂/TxA₂ oranının önemini özellikle mikrovasküler olaylarda büyük olduğunu, yeterli insülin dozunun kullanım süresine göre diyabette komplikasyonların ilerlemesinin önlendiğini, tolbutamidin ise yine kullanıma süresine göre bu etkiye katkısının olduğunu söyleyebiliriz. 1960'ların başında 12 üniversite kliniğinin katılmasıyla 8 yıl süren incelemede çok sayıda erişkin tipi diyabetli hastada tolbutamid, insülin, diyet ve plaseboya göre kardiyovasküler komplikasyonların ve mortaliteyi önleme yönünden daha üstün olup olmadıkları araştırılmış; tolbutamid kullanan hastalarda kardiyovasküler komplikasyon sıklığı ve mortalité insülin kullanan gruptakilerden veya sadece diyetle tedavi edilen gruptakilerden fazla bulunmuştur (46). Diğer taraftan, aspirin ufak dozlarda TxA₂ oluşumunu azaltarak tromboz oluşumunu engeller. Bunun için üç günde bir 200 mg aspirin verilmesinin bile miyokard infarktüs oluşumunu bazen önleyebilir. Bu bilgilerle dayanarak diyabette görülen vasküler komplikasyonların ilerlemesini önlemek amacıyla aspirin kullanılmasının faydalı olabileceğini söyleyebiliriz. Oral antidiyabetiklerin aspirin ile kombine kullanılmasının getireceği yarar; oral antidiyabetikler hem kan glukoz düzeylerini normale dönüştürecekler hem de vasküler PGI₂ düzeylerini yükseltecekler, aspirin ise trombositlerdeki TxA₂ oluşumunu azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Euler, H.: J. Physiol. 88:213, 1936.
2. Bergstrom, S., Sammelson, H.: Endeavour, 27:109, 1968.
3. Vane, J.R.: Nature (New Biol.), 629:231, 1971.
4. Kayaalp, O.: Tibbi Farmakoloji. Cilt 3, s. 2328, 1983.
5. McGiff J.C.: Fed. Proc. 38(1):64, 1979.
6. Mentz, P., Giebler, C.H., Förster, W.: Pharmacol Res. Commun. 12(18):817, 1980.
7. Flower, R.J.: Pharmacol. Rev., 3:105, 1978.
8. Hamberg, M., Svensson, J.: Proc. Natl. Acol. Sei., USA 72:2994, 1975.
9. Moneado, S.: Nature, 263:663, 1976.
10. Needleman, P., Moneada, S., Bunting, S., Vane, J.R., and Samuelsson, B.: 261:559, 1976.
11. Smith, etal.: New Biol., 321:235, 1977.
12. Kinhold, H.: Prostaglandin. 13:619, 1977.
13. Marcus, A.J., Wekoler, B.B., Jaffe, E.A.: J. Biol. Chem., 253, 7138, 1978.
14. Moneado, S., Herman, A.G., Higgs, E.A., Vane, J.R.: Thromb. Res., 11:323, 1977.
15. Moneado, S., Vane, J.R.: Nature, 263:663, 1976.

16. Ramwell, S., and Show, H.: *Recent Prog. Horm. Res.*, 26:130.
17. Samuelson, et al.: *Annu. Rev. Biochem.*, 47:997, 1978.
18. Gerrard, et al.: *Circulation*, 54:Suppl., 196, 1976.
19. Brownlee, M., Cahill, C.F.: *Atherosclerosis reviews. Vol. 4.* Raven Press. New York, 29, 1979.
20. Colwell, J.A., Chambers, A., Laimin, S.M.: *Diabetes*. 24:684, 1975.
21. Entmacter, P.S., and Marks, H.H.: *Diabetes*, 14:212, 1965.
22. Knowles, H.C., et al.: *Diabetes*, 14:239, 1965.
23. White, P.: *Diabetes*, 9:345, 1960.
24. Hamberg, M., Stevenson, J., Samuelsson, B.: *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 74:2994, 1975.
25. Ellis, E., Delz, D., Roberts, J.: *Science*, 193:638, 1976.
26. Moncado, S., Vane, J.R.: *Academic Press*, 155, 1977.
27. Moncado, S., Vane, J.R.: *N. Engl. J. Med.*, 300:1142, 1979.
28. Fearnley, G.R., Chekrabati, S.: *Br. Med. J.*, 1:921, 1963.
29. Kwaan, H., Colwell, S.H.C., Cruz, N.: *J. Lab. Clin. Med.*, 80:236, 1972.
30. Haluska, P.V., Curie, D., Colwell, J.A.: *New Eng. J. Med.*, 297:1306, 1977.
31. Breddin, K., Grun, H., Krzywanek, H.R.: *Thromb. Haemostag.*, 35:669, 1976.
32. Ferguson, J.C., Mackay, N., Philippe, J.A.D.: *Clin. Sci. Mol. Med.*, 39:115, 1975.
33. Colwell, J.A., Sagel, J.R., Crook, L.: *Metabolizm*. 36:279, 1976.
34. Haluska, P.V., Luric, D., Colwell, J.A.: *N. Eng. J. Med.* 297:1306, 1977.
35. Chase, H.P., et al.: *J. Pediatr.*, 94(2):185, 1979.
36. Silbelbauer, M.D., Schnernthaner, W.D.: *The New Engl. Journal of Med.*, 15:368, 1979.
37. Monica, A., Valentavic, A., and William, C: *Diabetes*. 32:84, 1983.
38. Harisson, E.: *Lite Sciences*, 23:351.
39. Sterlin, L., Bordo, E.S., Gimens, M.F.: *Diabetologi.*, 22:56, 1982.
40. Schror, K., Rosen, P.: *Arch. Pharmacol.*, 306:101, 1979.
41. Dusting, G.J., Choppo, D.J., Moncado, S., Vane, J.R.: *Lardisvask. Res.*, 12:720, 1978.
42. Fitzpatrick, *TM.*: *Circulation. Res.*, 42:192, 1978.
43. Rosen, P., Schror, K.: *Diabetologia*. 18:391, 1980.
44. Moncado, S.: *Arterio sclerosis*, 2:T93, 1982.
45. Moncado, S.: *Br. J. Pharmacol.*, 76:3-31, 1982.
46. University Group Diabetes Program: *J.A.M.A.*, 218: 1400, 1971.