

糖尿病患者における脱水の糖・脂質代謝に及ぼす影響-1-脱水の膵インスリン分泌に及ぼす影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 上田, 良成 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8872

糖尿病患者における脱水の糖・脂質代謝に及ぼす影響

〔I〕 脱水の膵インスリン分泌に及ぼす影響

金沢大学医学部第2内科学教室 (主任: 竹田亮祐教授)

上 田 良 成

(昭和55年11月21日受付)

脱水は、糖尿病患者の糖・脂質代謝を悪化させ、高滲透圧性非ケトン性昏睡および糖尿病性ケトアシドーシスを誘発あるいは増強させる^{1)~5)}。しかし、脱水がいかなる機序で糖・脂質代謝を悪化させるかを直接追求した報告は少なく、Gerichら⁶⁾、Bavliら⁷⁾のラットを用いた実験、あるいはWaldhäuslら⁸⁾の糖尿病性ケトアシドーシスに陥った患者における観察があげられるに過ぎない。ところで、糖・脂質代謝は膵インスリン分泌と、肝・末梢組織のインスリン感受性により調節されている。そこで、著者は健常者を対照として、糖尿病患者にフロセミドを投与した後、ブドウ糖静注負荷テストを施行し、脱水時のインスリン分泌をフロセミド非投与時の成績と比較し、脱水の糖・脂質代謝に及ぼす増悪機序を検討した。

対象および方法

対象: 日本糖尿病学会勧告値⁹⁾に従い、50gGTTが正常型と判定された健常男子5名(平均年令±SEM 50.2±3.5才)(N群)と、未治療でケトアシドーシスがなく、空腹時血糖値110mg/dl以下の糖尿病患者10名(男子7名、女子3名、平均年令±SEM 56.3±4.2才)(A群)、130mg/dl以上の8名(男子5名、女子3名、平均年令±SEM 48.7±5.0才)(B群)で、対象からは全て予め本試験の同意を得た(Fig.1)。各群の年令に有意差はなく、全例が肥満度±10%以内であった。また、スクリーニングテスト上、肝・腎機能障害、内分泌疾患、高脂血症を有せず、糖・脂質代謝に影響する薬剤を投与されていないこと、健常者の家族歴には糖尿病はなく、糖尿病患者はインスリン治療歴を有していないことを確認した。

方法: 対象を検査前12時間以上絶飲食させた後、安

静臥床状態にして午前8時から9時に、0.33g/Kgの40%ブドウ糖液を一方の肘静脈から一定速度で3分間で静注した。静注前7分、静注直前、静注中1,2分、静注終了直後、1,2,3,5,8,10,15,25,35,60分後の各時点で、対側の肘静脈から採血し、血糖、血漿遊離脂肪酸(以下FFAと略す)、血漿インスリン(以下IRIと略す)を、静注直前と終了10,60分後にヘマトクリット(以下Htと略す)を測定した(フロセミド非投与時のブドウ糖静注負荷テストを以下IVGTTと称す)。次いで数日後にフロセミド80mgを経口投与し、4時間後に同様の方法でブドウ糖静注負荷テスト(以下F-IVGTTと称す)を施行した。

血糖はGlucose-Oxidase法¹⁰⁾、FFAはItaya-Ui変法¹⁰⁾、IRIはラジオイムノアッセイ法¹¹⁾で測定した。ブドウ糖静注後の膵インスリン分泌は2相性を示すと言われ、第1相は静注後数分まで認められ、膵インスリン分泌能の指標とされているので¹²⁾¹³⁾、静注直前から終了8分までのIRI増加量を同時間内の血糖増加量で除した値をInsulinogenic indexとして、膵インスリン分泌能を検討した。ブドウ糖静注後の血糖値の低下率(以下Kgと略す)はConardら¹⁴⁾の方法に従い、次の式から求めた。

$$Kg = 2.303 \times \frac{\log C_0 - \log C_T}{T}$$

C₀: ブドウ糖静注終了15,25,35分後の血糖値を半対数グラフ上にプロットし、これらを結んだ直線を0分まで外挿して求めた値で、ブドウ糖が体液中に拡散した場合の理論的な血糖値。

C_T: ブドウ糖静注直前の血糖値。

T: ブドウ糖静注後の血糖値がC_Tと等しくなるまで

Effects of Dehydration on Glucose and Free Fatty Acid Metabolism in Diabetic Patients (I) Effects of Dehydration on Insulin-Secreting Capacity of the Pancreas. **Ryosei Ueda**, Department of Internal Medicine (II) (Director: Prof. R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

の時間(分).

有意差検定は student t test で行った. なお, 静注直前から終了 60 分後までの血糖, FFA, IRI の各総和を Σ Glucose, Σ FFA, Σ IRI と表わす.

成 績

I. IVGTT における Σ Glucose, Σ FFA, Σ IRI, Insulinogenic index, Kg の各群間での比較 (Table 1).

1. Σ Glucose は B 群が N, A 群に比し有意に高い値を示した (各々 $p < 0.001$).

2. Σ FFA は各群間で有意差を示さなかった.

3. Σ IRI は A, B 群が N 群に比し (各々 $P < 0.001$), B 群が A 群に比し有意 ($P < 0.05$) に低い値を示した.

4. Insulinogenic index は A, B 群が N 群に比し, B 群が A 群に比し有意に低い値を示した (各々 $P < 0.001$).

5. Kg は A, B 群が N 群に比し有意に低い値を示した (各々 $P < 0.001$).

II. フロセミド投与による脱水の程度 (Table 2).

各群の Ht は IVGTT に比し F-IVGTT で有意に高い値を示した (N, A 群は静注直前 $P < 0.01$, 終了 10.60 分後 $P < 0.001$, B 群は静注直前, 終了 10.60 分後 $P < 0.001$).

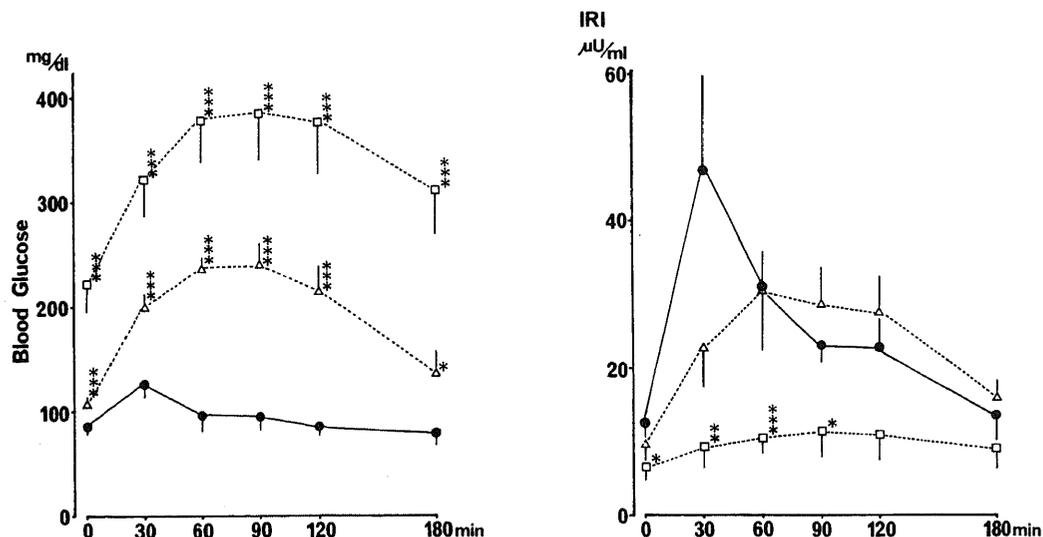


Fig. 1. Changes of blood glucose and plasma immunoreactive insulin (IRI) levels during 50g oral glucose tolerance test. The values are mean \pm SEM. ●; group N, Δ ; group A, \square ; group B. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ (group A or B vs. group N).

Table 1. Comparison of Σ Glucose, Σ FFA, Σ IRI, Insulinogenic indices and Kg among each group during IVGTT

	Σ Glucose (mg/dl)	Σ FFA (μ Eq/L)	Σ IRI (μ U/ml)	Insulinogenic indices	Kg
Group N	2467*** ± 114	7117 ± 764	546*** ± 43	0.38*** ± 0.04	2.7*** ± 0.4
Group A	2879*** ± 165	8767 ± 459	216* ± 32	0.04*** ± 0.01	0.7 ± 0.1
Group B	4277 ± 252	9933 ± 1346	112 ± 17	-0.03 ± 0.01	0.5 ± 0

*** $p < 0.001$ (group N vs. group A or B), *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$ (group A vs. group B)

Ⅲ. フロセミド投与による血糖, FFA, IRI, Insulinogenic index, Kgの各群内における変化 (Fig.2~4, Table 3).

1. 血糖はA群においてIVGTTに比しF-IVGTTで、静注終了1分後から60分後まで有意な増加を示し、静注中1,2分、終了直後で増加傾向を示した。B群では静注中2分から終了60分後まで増加傾向

Table 2. Changes of hematocrit levels due to the oral administration of furosemide

	-3	10	60	min
Group N				
IVGTT	44.7 ±1.3	43.5 ±1.2	43.3 ±1.2	%
F-IVGTT	49.3** ±1.3	48.2*** ±1.5	48.0*** ±1.5	%
Group A				
IVGTT	40.9 ±1.3	39.8 ±1.0	39.7 ±1.1	%
F-IVGTT	45.3** ±1.1	43.1*** ±1.1	43.1*** ±1.0	%
Group B				
IVGTT	42.2 ±1.2	41.1 ±1.1	41.0 ±1.4	%
F-IVGTT	46.4*** ±1.6	45.5*** ±1.5	45.3*** ±1.6	%

***p<0.001, **p<0.01 (IVGTT vs. F-IVGTT in each group)

を示した。N群では著明な変化は認められなかった。 Σ Glucoseの増加はA群 (P<0.01), B群 (P<0.05) で有意であった。

2. FFAはA群においてIVGTTに比しF-IVGTTで、静注中1,2分、終了直後、1,2,3,35分後に有意な増加を示し、静注前7分、直前、終了5,8,15,25,60分後に増加傾向を示した。B群では終了2,25,35分後に増加傾向を示した。N群では著明な変化は認められなかった。

Σ FFAの増加はB群で有意であった (P<0.05)。

3. IRIはA群においてIVGTTに比しF-IVGTTで、静注終了直後、1,2分後に減少傾向を示した。N,B群では著明な変化は認められなかった。

Σ IRIの減少はA群で有意であった (P<0.05)。

4. Insulinogenic indexの減少はA群で有意であった (P<0.01)。

5. Kgの減少はB群で有意であった (P<0.01)。

A,B群における血糖, FFA, IRIのフロセミド投与による明確な変化は、ブドウ糖静注を契機として認められたことが特徴的であった。

Ⅳ. F-IVGTTにおける Σ Glucose, Σ FFA,

Σ IRI, Insulinogenic index, Kgの各群間での比較 (Table 4)。

1. Σ GlucoseはA,B群がN群に比し、B群がA群に比し有意に高い値を示した (各々P<0.001)。

2. Σ FFAはA群がN群に比し有意に高い値を示した (P<0.05)。

3. Σ IRIはA,B群がN群に比し有意に低い値を示した (各々P<0.001)。

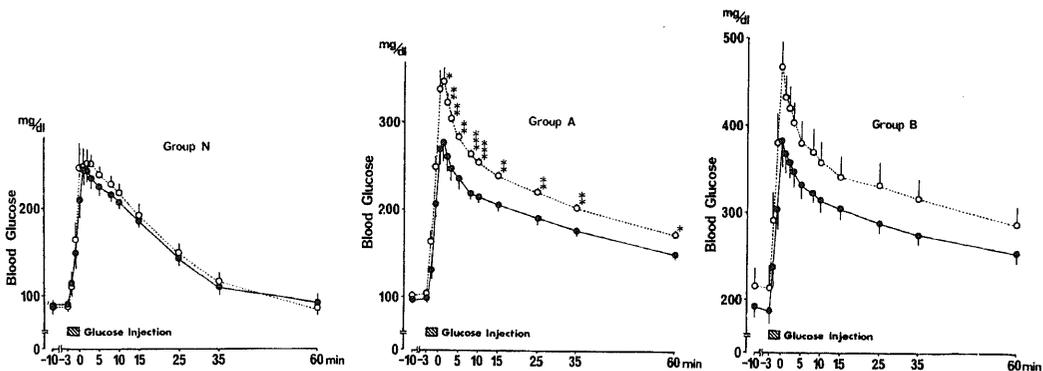


Fig. 2. Changes of blood glucose levels during intravenous glucose tolerance test (IVGTT) and intravenous glucose tolerance test 4 hours after the oral administration of furosemide 80 mg (F-IVGTT). The values are mean \pm SEM. A calculated dose of glucose (0.33g per kg body weight) was injected as a 40% solution in 3 minutes. ●; values during IVGTT, ○; values during F-IVGTT. ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 (F-IVGTT vs. IVGTT).

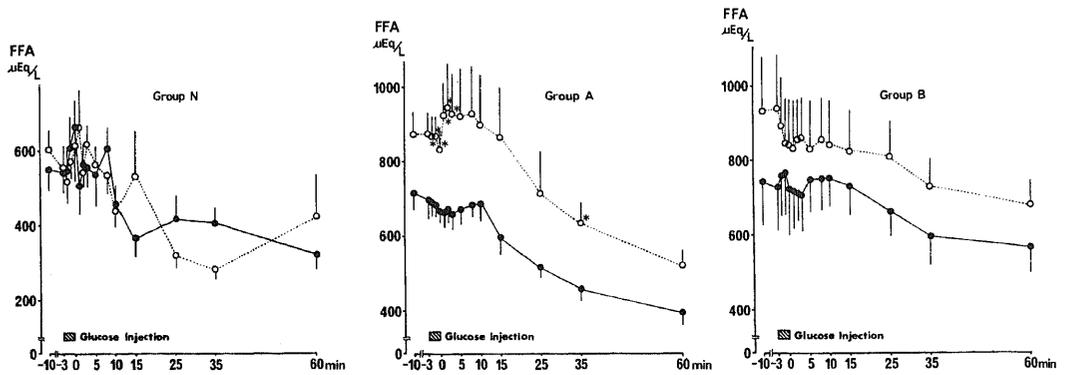


Fig. 3. Changes of plasma free fatty acid (FFA) levels during intravenous glucose tolerance test (IVGTT) and intravenous glucose tolerance test 4 hours after the oral administration of furosemide 80mg (F-IVGTT). The values are mean \pm SEM. A calculated dose of glucose (0.33g per kg body weight) was injected as a 40% solution in 3 minutes. Symbols, see Fig. 2. * p <0.05 (F-IVGTT vs. IVGTT).

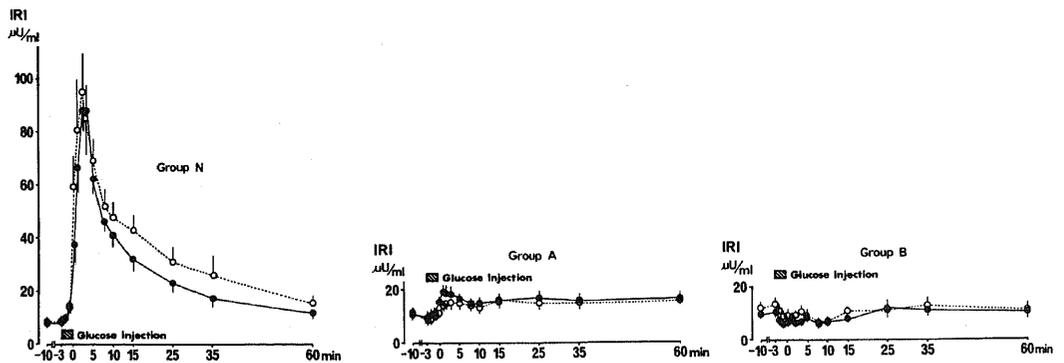


Fig. 4. Changes of plasma immunoreactive insulin (IRI) levels during intravenous glucose tolerance test (IVGTT) and intravenous glucose tolerance test 4 hours after the oral administration of furosemide 80mg (F-IVGTT). The values are mean \pm SEM. A calculated dose of glucose (0.33g per kg body weight) was injected as a 40% solution in 3 minutes. Symbols, see Fig. 2.

Table 3. Changes of Σ Glucose, Σ FFA, Σ IRI, Insulinogenic indices and Kg due to the oral administration of furosemide

	Σ Glucose (mg/dl)	Σ FFA (μ Eq/L)	Σ IRI (μ U/ml)	Insulinogenic indices	Kg
Group N	136 \pm 119	131 \pm 1232	90 \pm 77	0.01 \pm 0.08	-0.1 \pm 0.5
Group A	577** \pm 101	2955 \pm 1334	-28* \pm 11	-0.03** \pm 0.01	0.1 \pm 0
Group B	658* \pm 218	1723* \pm 578	26 \pm 16	0.01 \pm 0.01	-0.1** \pm 0

** p <0.01, * p <0.05

Table 4. Comparison of Σ Glucose, Σ FFA, Σ IRI, Insulinogenic indices and Kg among each group during F-IVGTT .

	Σ Glucose (mg/dl)	Σ FFA (μ Eq/L)	Σ IRI (μ U/ml)	Insulinogenic indices	Kg
Group N	2603*** \pm 110	7248* \pm 593	636*** \pm 84	0.39*** \pm 0.09	2.6*** \pm 0.3
Group A	3456*** \pm 78	11722 \pm 1223	188 \pm 27	0.01** \pm 0	0.8*** \pm 0.1
Group B	4935 \pm 372	11656 \pm 1593	138 \pm 29	-0.02 \pm 0.01	0.4 \pm 0.1

***p<0.001, *p<0.05 (group N. vs. group A or B),
 ***p<0.001, **p<0.01 (group A vs. group B)

4. Insulinogenic index は A, B 群が N 群に比し (各々 P<0.001), B 群が A 群に比し有意 (P<0.01) に低い値を示した。

5. Kg は A, B 群が N 群に比し, B 群が A 群に比し有意に低い値を示した (各々 P<0.001)。

従って, IVGTT に比し F-IVGTT で Σ Glucose と Σ FFA が N, A 群間で, Kg が A, B 群間で新たな有意差を生じ, A, B 群間で認められた Σ IRI の有意差は消失した。

考 察

糖尿病の基本的特徴は膵 β 細胞のインスリン分泌能低下と, 肝・末梢組織のインスリン感受性低下の 2 つである¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。

今回の実験でも IVGTT より求めた Insulinogenic index は A, B 群が N 群に比し, B 群が A 群に比し有意に低い値を示した。このインスリン分泌能低下は膵 β 細胞の糖認識機構, あるいはインスリン分泌機構の障害によると考えられている¹³⁾¹⁵⁾。同様に IVGTT より求めた Kg も A, B 群が N 群に比し有意に低い値を示した。Kg はブドウ糖静注直前の血糖値と, 静注により分泌された血漿インスリンにより決定されると言われているが¹⁷⁾, 血糖値は膵インスリン分泌能により影響されるので, 結局, 血漿インスリンが Kg を決定したと考えられる¹⁶⁾。Kg はインスリン感受性と相関すると言われ¹⁶⁾, 肝・末梢組織の糖取り込みを反映すると考えられる。

IVGTT で Σ FFA は各群間で有意差を示さなかったが, これは A, B 群において, ブドウ糖静注前後でみられた程度の血漿インスリン濃度では, 血糖増加は抑制されなかったが, 脂肪組織からの FFA 動員は抑制されたためと考えられる¹⁸⁾。Schade ら¹⁹⁾も血漿インスリンが低値の時は, その軽度の変化でも, FFA は血糖

に比し変化の割合が大きいと報告している。

フロセミド投与により各群とも有意に Ht が上昇した。しかし, 脱水により N 群では糖, FFA 代謝, インスリン分泌が変化しなかったのに対し, 血糖・FFA は A, B 群で有意に増加し, IRI, Insulinogenic index は A 群で, Kg は B 群で有意に低下した。この事実は脱水時に, 血糖が比較的正常的な糖尿病患者ではインスリン分泌が低下して, また血糖が比較的高値な糖尿病患者ではインスリン感受性が低下して, 糖・脂質代謝異常が増悪する可能性を示唆している。

今回の実験において, A, B 群で比較的短時間に発現した脱水が糖・脂質代謝を悪化させた機序については, 基本的に膵インスリン分泌能と, 肝・末梢組織におけるインスリン感受性が低下した状態に加えて, 脱水のために分泌されたカテコールアミン, コーチゾル, 成長ホルモン, グルカゴン, プロラクチンなどの抗インスリンホルモンが, 膵 β 細胞および肝・末梢組織に作用したことが考えられる^{4)20)~26)}。即ち, A 群で認められたインスリン分泌の低下は, カテコールアミン²¹⁾, コーチゾル²²⁾ が膵 β 細胞の α -adrenergic receptor に作用したためと考えられる。一方, B 群で Σ IRI, Insulinogenic index が低下しなかったにもかかわらず, Kg が低下したことについては, 抗インスリンホルモン分泌亢進により, インスリン感受性が低下したためと考えられる⁴⁾²⁰⁾²³⁾。またインスリンと抗インスリンホルモンのバランスが乱れると, 脂肪組織からの FFA 動員が亢進し, 肝では FFA 処理障害が発現する²⁰⁾²¹⁾²³⁾²⁴⁾。A, B 群でみられたインスリン分泌, 糖・FFA 代謝障害の増悪は, 以上のような機序を介したものと考えられるが, これらの明らかな変化はブドウ糖静注を契機として認められたことが注目される。即ち, ブドウ糖負荷後の変化は脱水が生じ, インスリンと抗インスリンホルモンのバランスが乱れた状態におい

て、急激に血糖を増加させたために、それに対応するのに十分なインスリンが分泌されなかったことによると考えられる。

フロセミド投与により A 群で Σ IIRI, Insulinogenic index が低下したにもかかわらず、B 群ではこれらの低下が認められなかった。その理由として、A 群に比し B 群では、すでに IVGTT の際にインスリン分泌が渾濁状態に陥っており、F-IVGTT により放出する予備を失っていたためと考えられる¹⁵⁾。フロセミド自体のインスリン分泌、糖代謝に及ぼす影響が問題にされているが、その影響は長期あるいは大量投与によるものであり、今回の実験のような一回投与の条件下では無視できると考えられる²⁷⁾⁻³⁰⁾。

以上より、糖尿病患者では糖・脂質代謝異常を是正するために十分なインスリンが分泌されない状態に加えて、インスリン分泌と肝・末梢組織におけるインスリン感受性が脱水によりさらに低下することが、脱水による糖・脂質代謝悪化の機序として重要と考えられた。

結 論

糖尿病患者で脱水時にみられる糖・脂質代謝悪化の機序を、健常者を対照にして検討し、以下の結論を得た。

1. IVGTT で Σ IIRI および Insulinogenic index は A, B 群が N 群に比し、B 群が A 群に比し有意に低い値を示した。Kg は A, B 群が N 群に比し有意に低い値を示した。

2. フロセミド投与により、各群で脱水が生じた。

3. 脱水により血糖、FFA は A, B 群で有意に増加し、 Σ IIRI, Insulinogenic index は A 群で、Kg は B 群で有意に低下したが、N 群ではいずれも変化しなかった。

4. 以上より、糖尿病患者においてインスリン分泌と肝・末梢組織におけるインスリン感受性が、脱水によりさらに低下することが、糖・脂質代謝悪化の機序として重要と考えられた。

本論文の一部は、第 20 回および第 21 回日本糖尿病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 河西浩一・後藤彰夫・岡田奏二・石田俊彦：本邦における高滲透圧性非ケトン血性糖尿病昏睡症例の統計的観察。糖尿病，17, 316 - 327 (1974)
- 2) 上田良成・井藤英喜・白木正孝・大山俊郎・折茂肇：高滲透圧性非ケトン性昏睡の 7 例。老年者における特徴を中心として。糖尿病，19, 562 ~ 568 (1976)
- 3) Arieff, A. I. & Carroll, H. J. : Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia : clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. Medicine, 51, 73~94 (1972)
- 4) Waldhäusl, W., Kleinberger, G., Korn, A., Dudczak, R., Bratusch-Marrain, P. & Nowotny, P. : Severe hyperglycemia : effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. Diabetes, 28, 577 ~584 (1974)
- 5) Tepperman, J. : Endocrine function of the pancreas, p167 ~ 198. In J. Tepperman(ed.), Metabolic and endocrine physiology, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1973.
- 6) Gerich, J., Penhos, J. C., Gutman, R. A. & Recant, L. : Effect of dehydration and hyperosmolarity on glucose, free fatty acid and ketone body metabolism in the rat. Diabetes, 22, 264~271 (1973)
- 7) Bavli, S. & Gordon, E. E. : Experimental diabetic hyperosmolar syndrome in rats. Diabetes, 20, 92~98 (1971)
- 8) 葛谷信貞・阿部正和・上田英雄・葛谷寛元・葛谷健・小坂樹徳・後藤由夫・繁田幸男・馬場茂明・平田幸正・堀内光・山田弘三・和田正久：糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告。糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の判定基準についての勧告。糖尿病，13, 1 ~ 7 (1970)
- 9) Saifer, A. & Gerstenfeld, S. : The photometric microdetermination of blood glucose with glucose oxidase. J. Lab. Clin. Med., 51, 448 ~ 460 (1958)
- 10) 久城英人・高野圭以・曾谷浩吉・福井巖：血清遊離脂肪酸比色定量法に関する検討（第 7 報）。Itaya - Ui 改良法について。臨床病理，18, 833 ~ 837 (1970)
- 11) Morgan, C. R. & Lazarow, A. : Immunoassay of insulin : two antibody system. Plasma insulin levels of normal, subdiabetic and diabetic rats. Diabetes, 12, 115~126 (1963)

- 12) 浅野喬・佐々木悠・奥村恂 : ブドウ糖経静脈負荷によるインスリン分泌の解析. II. 2相性インスリン分泌の観察. 糖尿病, **19**, 556~561 (1976)
- 13) Fujita, Y., Herron, A. L. & Seltzer, H. S. : Confirmation of impaired early insulin response to glycemic stimulus in nonobese mild diabetics. Diabetes, **24**, 17~27 (1974)
- 14) Conard, V., Frankson, J. R. M., Bastinie, P. A., Kestens, J. & Kóvacs, L. : Etude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un "coefficient d'assimilation glucidique". Arch.-Int. Pharmacodyn., **13**, 277~292 (1953)
- 15) Seltzer, H. S. & Harris, V. L. : Exhaustion of insulogenic reserve in maturity-onset diabetic patients during prolonged and continuous hyperglycemic stress. Diabetes, **13**, 6~13 (1964)
- 16) Beck-Nielsen, H. & Pedersen, O. : Insulin receptors on monocytes of young healthy persons correlated with glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetologia, **14**, 159~163 (1978)
- 17) Forbath, N. & Hetenyi, G. Jr. : Glucose dynamics in normal subjects and diabetic patients before and after a glucose load. Diabetes, **15**, 778~789 (1966)
- 18) McCurdy, D. K. : Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic coma. Med. Clin. N. Amer., **54**, 683~699 (1970)
- 19) Schade, D. S. & Eaton, R. P. : Dose response to insulin in man : differential effects on glucose and ketone body regulation. J. Clin. Endocrinol. Metab., **44**, 1038~1052 (1977)
- 20) Göschke, H., Bär, E., Girard, J., Leutenegger, A., Niederer, W., Oberholzer, M. & Wolff, G. : Glucagon, insulin, cortisol, and growth hormone levels following major surgery : their relationship to glucose and free fatty acid elevations. Horm. Metab. Res., **10**, 465~470 (1978)
- 21) Porte, D. Jr. : Sympathetic regulation of insulin secretion : its relation to diabetes mellitus. Arch. Intern. Med., **123**, 252~260 (1969)
- 22) Barseghian, G. & Levine, R. : Effect of corticosterone on insulin and glucagon secretion by the isolated perfused rat pancreas. Endocrinology, **106**, 547~552 (1980)
- 23) Schalch, D. S. : The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man. J. Lab. Clin. Med., **69**, 256~269 (1967)
- 24) Parrilla, R., Goodman, M. N. & Toews, C. J. : Effect of glucagon:insulin ratios on hepatic metabolism. Diabetes, **23**, 725~731 (1974)
- 25) Naeije, R., Badawi, M., Vanhaelst, L., Cornil, A. & L'Hermite, M. : Prolactin response to TRH in diabetic ketoacidosis. Diabetologia, **16**, 381~383 (1979)
- 26) Deibert, D. C. & DeFronzo, R. A. : Epinephrine-induced insulin resistance in man. J. Clin. Invest., **65**, 717~721 (1980)
- 27) Jung, C. Y. & Mookerjee, B. K. : Inhibitory effect of furosemide on glucose transport. J. Lab. Clin. Med., **87**, 960~966 (1976)
- 28) 門田一郎・西村与一郎・石上隆一・吉田著 : 新利尿剤 furosemide の糖質代謝に及ぼす影響. 日内分泌会誌, **41**, 1389~1394 (1966)
- 29) Robertson, R. P. & Chen, M. : A role for prostaglandin E in defective insulin secretion and carbohydrate intolerance in diabetes mellitus. J. Clin. Invest., **60**, 747~753 (1977)
- 30) Giugliano, D., Torella, R., Sgambato, S. & D'Onofrio, F. : Acetylsalicylic acid restores acute insulin response reduced by furosemide in man. Diabetes, **28**, 841~845 (1979)

