

# Diabetes mellitusta prostaglandin metabolizması

A.Mithat BOZDAYI<sup>1</sup>, Gül SAYDAM<sup>1</sup>, Yücel ÜNVER<sup>2</sup>,  
Ahmet KURAL<sup>1</sup>, Aysel KUYAR<sup>1</sup>, Perihan OĞUZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, ANKARA

<sup>2</sup>A.Ü.Eskişehir Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya ABD, ESKİŞEHİR

<sup>3</sup>Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, ANKARA

*Diabetes mellitusta (DM), mikrovasküler ve makrovasküler leyonlar hastalığının prognozunu etkilerler. Trombotik prosesler çok yaygındır. Prostaglandin metabolizması, kapiller bazal membran kalınlaşması ve aterosklerozdan sorumlu olabilir. Bu çalışmada, ateroskleroz ve prostaglandin metabolizması arasındaki ilişki gösterilmeye çalışıldı. Hasta grubunda (11 hasta NIDDM, 4 hasta IDDM) ve kontrol grubunda, 6-keto-PG-F1 alfa, TxB2 ve PG E2 plazma düzeyleri değerlendirildi. Kontrol grubunda; 6-keto-PG-F1 alfa için; < 31 pg/ml, TxB2 için; 238± 74 pg/ml, PG E2 için; 53± 28 pg/ml şeklinde düzeyler saptanırken, bu değerler hasta grubu için sırasıyla; 155± 49 pg/ml, 307± 579 pg/ml, 83± 47 pg/ml olarak bulundu. Sonuç olarak; kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek değerler gözlemlendi (p<0.05). [Türk Tıp Araştırma 1992, 10(3):150-153]*

**Anahtar Kelimeler:** 6-keto-PG-F1 alta, Tromboksan B2, Prostaglandin E2, Diabetes mellitus

Prostaglandinler (PG), organizmada esas olarak araşidonik asitten (AA), siklooksijenaz enzimi aracılığıyla sentezlenen, farklı biyolojik aktiviteleri olan bileşiklerdir. Tromboksan A2 (TxA2), trombositlerde tromboksan sentetaz enziminin fonksiyon gördüğü bir reaksiyon sonucu oluşur. TxA2, trombosit agregasyonuna neden olan güçlü bir bileşiktir ve belirgin vazokonstriktör etkisi vardır. Hızla metabolize olarak, daha stabil olan TxB2'ye dönüşür (t1/2=30 sm) (1). Prostaglandin (PGI2) hemen hemen, TxA2'nin etkisini antagonize eden bir bileşiktir. Vasküler endotelde, prostaglandin sentetaz varlığında oluşun ve aktive olmuş trombositleri inhibe eder. PGI2'nin oluşmuş trombosit agregasyonunu bozma yeteneği de vardır. Güçlü vasodilatör etki gösterir. PGI2, spontan bir hidrolizle 6-keto-PG-F1'a dönüşür (t1/2- 2.7-3 dk) (2). PGE2, mide mukozasında, böbreklerde, adipoz dokuda ve trombositlerde oluşan bir bileşiktir. Trombosit fonksiyonu üzerine

etkisi; trombosit agregasyonunu engellemesi ve AA mobilizasyonunu bloke etmesidir (3).

Diabetes Mellituslu (DM) hastalarda vasküler komplikasyonlar çok sık gelişir. İlerleyici mikroanjiyopatiler ve büyük damarlarda oluşan ateroskleroz Tip 1 DM (insulin dependent diabetes mellitus-IDDM) ve tip 2 DM (non-insulin dependent diabetes mellitus-NIDDM)\*un her ikisinin de ortak özellikleridir. Hastalığın ilerlemiş formlarında, koroner ve periferik arter aterosklerozu belirir. Bununla beraber, Tip 1 DM'da, makrovasküler hastalıklar, mikrovasküler patolojilerortaya çıktıktan sonra görülür (4). Yüksek kan glukoz düzeyi ve artmış kan basıncına ek olarak trombosit aktivasyonundaki artış diyabetik vasküler hastalıkların oluşumunda, PG metabolizmasının anahtar bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (5U). DM'da, trombosit aktivasyonu sonucu, trombosit içi TxA2 üretimi artmıştır (6,7). TxA2 ve PGI2 arasındaki bu tür etkileşim farklılıkları, Du'daki mikrovasküler ve makrovasküler hastalıkların ve trombotik gelişmelerin patogenezinin sorumluları olabilirler (8-9).

Biz bu çalışmada, DM'daki değişmiş PG metabolizmasını; TxA2 için metaboliti TxB2; PGI2 için metaboliti 6-keto-PG-F1 alfa ve PGE2 plazma düzeylerinin ölçümleriyle belirlemeye çalıştık.

**Geliş Tarihi:** 25.7.1991

**Kabul Tarihi:** 24.1.1992

**Yazışma Adresi:** A.Mithat BOZDAYI  
Tireboli Sokak 46/18  
Yukarı Ayrancı - ANKARA

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yüksek İhtisas Hastanesi kliniklerinde yatmakta olan 15 hasta (9 kadın, 6 erkek) çalışma kapsamına alındı (Yaş  $51 \pm 5$ ) 4 hasta insüline bağımlı DM (IDDM), 11'i insüline bağımlı olmayan DM (NIDDM)'lu idi. Hastaların 5'inde göz dibi bulguları (+), 7'sinde proteinüri (+) idi. 2'sinde ise daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü vardı.

Kontrol grubu olarak, hastane çalışanlarından, gönüllü, açlık plazma şekeri normal sınırlarda olan sağlıklı 17 kişi seçildi (Yaş  $39 \pm 5$ ).

Hasta ve kontrol grubunun, son 14 gün içinde trombosit fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç almamaları sağlandı.

Kan örnekleri, 0.90 ml EDTA (2 gr. disodium EDTA, 0.8 gr. NaCl pH 7.4), 0.1 ml. 0.04 M indometasin içeren ve buz banyosunda bekletilmekte olan cam tüplere, 10 cc olmak üzere periferik venlerden alındı. Hemen  $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 20 dk., 1500xg'de santrifüj edildi. Ayrılan plazmaların 1'er ml'si 0.1 M sitrik asitle pH 3'e ayarlanarak C2 Ethyl Amprem (Amersham -RPN 1903) kolonundan geçirildi. Her üç parametre için 1'er ml plazma ekstraksiyonu yapıldı. Katı fazda tutulan PG'leri metil format ile elue edildi. Organik faz, azot gazı altında uçuruldu. Çalışma zamanına kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı (10). TxB2, 6-keto-PG-F1 alfa ve PGE2 analizleri 125 I Amersham radioimmunoassay (RIA) kitlen ile yapıldı. Azot gazı altında uçurulmuş her bir ekstrat TxB2, 6-keto-PG-F1 alfa ve PGE2'nin kendi kit tamponlarında çözüldükten sonra RIA'ya uygulandı. Sonuçlar ICN Biomedicals I Isomedic Automatic gamma counter ile ölçüldü.

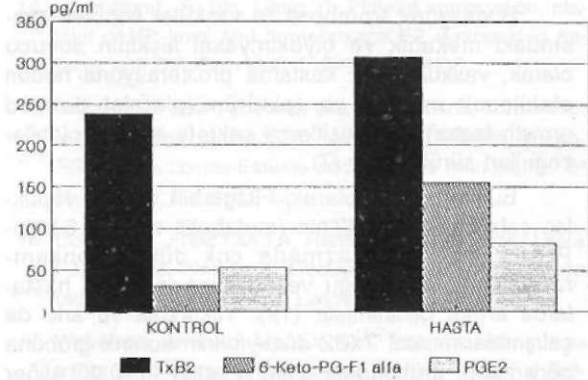
İstatistik çalışmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Kontrol grubunda TxB2, 6-keto-PG-F1 alfa ve PGE2 ölçümleri sırasıyla  $238 \pm 74$  pg/ml,  $<31$  pg/ml,  $53 \pm$  pg/ml idi. Kontrol ve hasta gruplarına ilişkin plazma düzeyleri karşılaştırılmalı olarak Şekil 1'de gösterilmiştir. TxB2 düzeyi hasta grubunda  $307 \pm 57$  pg/ml olarak kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu ( $p < 0.05$ ).

TxB2, 6-keto-PG-F1 alfa için kontrol grubunda araştırdığımız plazma düzeyleri, belirleyebileceğimiz en düşük standart düzeyinden de düşük bulundu ( $<31$  pg/ml). Hasta grubunda elde edilen sonuçlar ise anlamlı bir yükseklik gösterdi ( $155 \pm 49$  pg/ml).

Hasta grubunda belirlenen üçüncü parametre PGE2'nin plazma düzeyi  $83 \pm 47$  pg/ml olarak bulundu. Bu, kontrol grubu değerlerine ( $53 \pm 28$  pg/ml) göre anlamlı bir artışı göstermektedir ( $p < 0.05$ ).



Şekil 1. Kontrol ve hasta gruplarında plazma TxB2, 6-keto-PG-F1 alfa ve PGE2 düzeyleri

DM'lu hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler lezyonlar, hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkilerler. Periferik damarlar ve kapiller bazal membranlarda skleroz görülürken, büyük damarlarda ateroskleroz ve medial skleroz gelişir. DM'da gelişen mikroangiopatiler ve mikroanevrizmalar diabetik nefropati ve retinopatilerin oluşumuna neden olur. Kuadriseps kasından yapılan biopsilerde, vasküler duvarın kalınlaşması ( $<1800$  Ao) lehindeki sonuçlar, Lupus Eritamatosus vb. vasküler patolojilerin olmadığı durumlarda, DM tanısı için pozitif parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir (11). PG'lerin, trombosit fonksiyonları ile vasküler endotel arasındaki etkileşimleri üzerine rolleri olduğunun anlaşılmasıyla birlikte, DM'deki vasküler ve trombotik patolojiler de, PG metabolizmasının fonksiyonları konusunda araştırmalar başlamıştır.

DM'lu hastaların trombosit fonksiyonları üzerine yapılan çalışmalarda, in vitro olarak, trombosit agregasyonunun artmış olduğu, bunun da trombosit içi cAMP düzeyindeki düşmeye bağlı olarak, TxA2 düzeyinin artışıyla oluştuğu bildirilmiştir (12-16).

Yapılan çalışmaların hemen hepsinde, TxA2 plazma düzeyinin artışı konusunda ortak sonuçlara ulaşırken, diğer PG'ler hakkında birbirlerinden farklı sonuçlar belirtilmiş, buna bağlı olarak da vasküler patolojileri açıklayacak farklı hipotezler ileri sürülmüştür.

Davis (15), Dollery (16), Webster (17) ve Udverdy (18)'nin DM'lu hastalarda yaptıkları çalışmalarda; 6-keto-PG-F1 alfa plazma düzeyleri, kontrol gruplarına göre düşük olarak bulunmuştur. Vasküler endotelce üretilen PGI2'nin plazma düzeylerinde azalma ve trombosit aktivasyonu sonucu, TxA2 düzeyinde artış belirleyen bu araştırmacılar bulgularına göre; DM'lu hasta grubundaki vasküler patolojilerin PGI/TxA2 oranının bozulmasına bağlı olarak oluştuğu hipotezi geliştirmiştir (18).

Buna göre; trombosit ile vasküler endotel arasındaki mekanik ve biyokimyasal ilişkinin sonucu olarak, vasküler düz kaslarda proliferasyona neden olabilecek mitojen bir faktörün (platelet derived growth factor) trombositlerce sekrete ediliyor olabileceği ileri sürülmüştür (7).

Bunlara karşı olarak, Fitzgerald ve ark. yaptıkları çalışmalarda PGI2'nin (metaboliği olarak 6-keto-PG-F1 alfa'nın) plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunduğu ve bu düzeyin DM'li hastalarda arttığı bildirilmiştir (19). Ylikorkola ve ark. da çalışmalarımızda, TxB2 düzeylerinin kontrol grubuna göre hasta grubundaki anlamlı artışı ( $P<0.05$ ) diğer çalışma gruplarıyla uyumludur.

Biz de, vasküler ve trombotik patolojilerin, başlatıcı reaksiyonunun ne olduğu tam olarak anlaşılmamış olan TxA2 düzeyi artışına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalarda, mikroanjyopati ve mikroanjyopatisiz diyabetli hastalarda TxA2 aktivasyonları karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunamamıştır (6). Ateroskleroz gelişmiş diyabetli hastaların kontrol gruplarıyla karşılaştırılmalarında ise anlamlı farklılıklar belirlemişlerdir (10). Bunun sonucu olarak antiagregan ajanların kullanılması makrovasküler patolojilerin engellenmesine katkıda bulunurken, mikroanjyopati oluşumunu engellemeyeceği düşünülmüştür (14).

PGI2 düzeyinin göstergesi olarak belirlediğimiz 6-Keto-PG-F1 alfa düzeyleri ile ilgili olarak, yukarıda açıkladığımız gibi birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Plazma PGI2 düzeylerindeki bu farklılıklar çok önemli basamaklar olan, kan örneklerinin toplanması ve çapraz reaksiyon gösterebilen daha az duyarlı RIA sistemlerinden kaynaklanıyor olabilir. Biz çalışmamızda, kontrol grubu düzeylerini belirleyebileceğimiz en düşük standart değer (31 pg/ml) altındaki düzeylerde bulduk ve hasta grubumuzda 6-Keto-PG-F1 alfa düzeylerini;  $155 \pm 49$  pg/ml olarak, anlamlı bir şekilde artmış olarak saptadık ( $p<0.05$ ).

Bu sonuçlarımızı, Fitzgerald ve Ylikorkola'nın sonuçlarıyla uyum göstermektedir (19, 20).

DM'deki anormal metabolik faktörlerin, aort ringindeki PGI2 üretimi üzerine etkileri olduğu, Jeremy ve ark. nca belirlenmiştir (21). Bu çalışmaya göre serbest yağ asiti konsantrasyonlarından artış, PGI2 inhibisyonu yaparken; glukozun plazma konsantrasyonlarından artış, PGI2 sentezini uyarır. pH'nın 7 ve daha aşağı olduğu durumlarda, bu uyarı daha azdır. Tüm farklı faktörlerin birarada bulunması, PGI2 sentezinin ya da inhibisyonun farklı çalışmalarındaki karşıt sonuçlarını açıklayabilir.

Çalışmamızda incelediğimiz üçüncü parametre ise PGE2 metabolizması idi. PGE2'nin hasta grubundaki plazma konsantrasyonları, kontrol grubuna

göre anlamlı bir şekilde artmış olarak bulundu. Bu sonuçlar özellikle Arisaka ve ark.nın sonuçları ile korelasyon göstermektedir (22). PGI2 gibi antiagregan etkisi olan PGE2'nin de plazma düzeyinin artması, DM gibi mikro ve makro patolojilerle seyreden bir hastalıkta anlamlı görülebilir.

Sonuç olarak; DM'da gelişen vasküler ve trombotik olaylarda TxA2 düzeyleri ve ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen diğer PG'lerin rolü tam olarak belirlenememiştir. Bu patolojilerden sorumlu tutulan parametrelerden biri olarak kabul edilen PG'lerin etyolojik bir neden mi, yoksa bir sonuç mu olduğu konusu ve mikroanjyopatilerin gelişimi ile ilişkisi daha ayrıntılı çalışmalara gerek duymadadır.

### Prostaglandin metabolism in diabetes mellitus

*Microvascular and macrovascular lesions in diabetes mellitus (DM) affect the prognosis of the illness. Thrombotic processes are also common. Prostaglandin (PG) metabolism may be responsible for thickening of capillary basal membranes and atherosclerosis. In this study, we tried to show the relationship between atherosclerosis and PG metabolism. We evaluated the plasma levels of 6-keto-PG-F1 alfa, thromboxan (Tx) B2 and PGE2 in control group and patients group (11 patients were NIDDM, 4 patients were IDDM). The results in control group for 6-keto-PG-F1 alfa, TxB2 and PGE2 were;  $<31$  pg/ml,  $238 \pm 74$  pg/ml,  $53 \pm 28$  pg/ml, respectively. The corresponding value for the patient group were;  $155 \pm 49$  pg/ml,  $307 \pm 57$  pg/ml,  $83 \pm 47$  pg/ml. Significantly higher levels were observed in patient group compared to the controls ( $p<0.05$ ).*

[*Türk J Med Res 1992, 10(3):150-153*]

Keywords: 6-keto-PG-F1 alpha, Tromboxan B2, Prostaglandin E2, Diabetes Mellitus

### KAYNAKLAR

1. Moncada S. Prostacyclin/Thromboxane mediated mechanisms in platelet, vascular wall interactions. Adv Prostaglandin, Thromboxane Leukotriene Res 1985; 15:507-11.
2. Moncada S. The Role of prostacyclin and TxA2 in the regulation of platelet behaviour. Cardiovasc Pharm Prostaglandins 1982; 101-9.
3. Needleman P, Turk J, Jakschic BA, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. Annu Rev Biochem 1986; 55:69-102.

4. Williamson JR, Kilo C. Vascular complications in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1980; 302:335-40.
5. D'angelo A, Micossi P, Manucci M. Increased production of platelet thromboxane B2 in non-insulin dependent diabetes. Relationship to vascular complications. *Eur J Clin Invest* 1984; 14:83-6.
6. Allesondrinin P, McRea J, Femon S, Fitzgerald G. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 208-12.
7. Vicari AM, Macagni A. Primary platelet activation in recent-onset type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50:429-32.
8. Axelrod L, Cornelius P, Kieffer D. Plasma eicosonoid levels in rats with nonketotic diabetes mellitus: Effects of security. *Metabolism* 1986; 35:328-32.
9. Whittle BJR, Moncada S. Pharmacological interactions between prostacyclin and thromboxane. *Br Med Bull* 1983; 232-8.
10. Powel WS. Rapid extraction of Arachidonic Acid metabolites from biological samples using octadecylsilyl silica. *Met Enzym* 1982; 86:477-93.
11. Akalin S. Diabetes Mellitusun Kliniği; In: Gedik O, Akalin S (eds). *Diabetes Mellitus*. Ankara Güneş Kitabevi 1989; 1:15.
12. Triolo G, Davi G, Giadina E, Cardella F, Meli F, Gratta LA, Strano A, Bompiani GD. Circulating immune complexes and platelet thromboxane synthesis in patients with insulin-dependent (Type 1) diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33:728-31.
13. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartol A, Strano C, Ciabattioni G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet functions in type II Diabetes Mellitus *N Engl J Med* 1990; 322:1769-74.
14. Chen Song, Yu Bin, Liang YI. Platelet aggregation, platelet cAMP level and thromboxane B2 synthesis in patients with DM. *Chin Med J* 1990; 140:312-8.
15. Davis TEM, Bown E, Finch DR, Mitchell MD, Turner RC. In-vitro venous prostacyclin production, Plasma 6-keto-PG-F1 alfa concentrations and diabetic retinopathy. *Br Med J* 1981; 282:1259-62.
16. Dollery CT, Freidman LA, Hensby CN, Kohner E, Lewis PJ, Porta M, Webster J. Circulating prostacyclin may be reduced in diabetes, (let) *Lancet* 11979; 1365.
17. Webster J, Lewis PJ, Mac Dermot. Forearm ischemia as a test of prostacyclin production: Studies in normal subjects and in patients with diabetes mellitus. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 1981; 6:661-7.
18. Udverdy M, Toruk I, Rak K. Plasma thromboxane and prostacyclin metabolite ratio in atherosclerosis and DM. *Thromb Res* 1987; 47:79-84.
19. Fitzgerald GA, Smith B, Pederson AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984; 310:1065-68.
20. Ylikorkala O, Kaila J, Viinikka L. Prostacyclin and thromboxane in diabetes. *Br Med J* 1981; 283:1148-50.
21. Jeremy JY, Mikhailidis DP, Dandona P. Simulating the diabetic environment modifies in vitro prostacyclin synthesis. *Diabetes* 1986; 32:217-21.
22. Arisaka M, Arisaka O, Fukuda Y. Prostaglandin metabolism in children with diabetes mellitus. I. Plasma PGE2, PGF2 alfa, TxB2 and serum fatty acid levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:828-82.