

İNSÜLİNİN PERİFERİDE KETON CİSİMLERİ ÜZERİNE OLAN TESİRİNİN  
DİABETİK ŞAHISLARIN ÖN KOLUNDA ARAŞTIRILMASI

Dr. Ayhan Arınık<sup>(x)</sup>

ÖZET

*Bu çalışmada, 12 diabetik şahısta, insülinin periferide keton cisimleri üzerine olan tesiri araştırılmıştır.*

*Bu maksatla hastaların brakial arterine sabit bir süratle (dakikada 100 mikroünite) insülin perfüze edilmiş ve Aseton-Asetoasetik asid (A-AA) ve Beta Oksi Butirik Asid (BOBA) ütilizasyonları incelenmiştir.*

*İnsülin tesiri ile A-AA fraksiyonu ütilizasyonun BOBA fraksiyonu ütilizasyonuna nazaran daha fazla olduğu görülmüştür.*

SUMMARY

*Studies of insulin effects on keton bodies utilisation on the forearm of diabetic patients.*

*In this study, the effect of insulin on keton bodies utilisation in the forearm tissues of 12 diabetic patients were investigated.*

*Insulin was perfused through brachial artery by constant perfusion (100 micro unit/sec.), and arterial and venous Aceton-Acetoacetic acid (A-AA) and Beta-oxibutyric acid (BOBA) levels were determined.*

*The difference between A-AA and BOBA utilisation was found to be highly significant.*

(x) Bursa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Öğretim Üyesi.

Keton cisimleri denince aseton (A), asetoasetik asid (AA) ve kimyaca keton olmadığı halde, betaoksibutirik asid (BOBA) anlaşılır. Keton cisimlerinin başlıca karaciğerde uzun zincirli yağ asidlerinin yıkılmasından meydana geldiği bilinmektedir<sup>(1)</sup>. Ancak bunların ütilizasyonu üzerine insülinin tesiri hakkında ki görüşler değişiktir<sup>(1-12)</sup>. Daha evvelki bir araştırmada normal ve diabetik şahıslarda insülinin kan total keton cisimleri üzerine olan tesiri araştırılmıştı<sup>(13)</sup>. Bu araştırmanın ikinci kısmı olan, diabetli şahısların ön kolunda insülinin kan keton cisimleri fraksiyonları, A-AA ve BOBA, ütilizasyonu üzerine olan tesirinin araştırılması ise bu yazının konusu olmuştur.

#### MATERYEL VE METOD

Bu çalışma 7 si kadın, 5 i erkek 12 diabetli şahısta yapılmıştır. Kadın hastaların yaşları 27-65 ve ağırlıkları 38-75 kg., erkeklerin ise yaşları 25-50, ağırlıkları ise 65-70 kg. arasında idi.

Hastalara testten en az üç gün önce 200 gr. karbonhidrat 90 gr. protein ve 90 gr. yağdan ibaret, yaklaşık olarak 2000 kalorilik bir diyet tatbik edildi. Kristalize insülin kullanan şahıslarda testten bir gün önce insülin kesilmiş, NPH insülin kullanan şahıslarda ise testten en az üç gün önce kristalize insüline geçilmiş ve gene testten bir gün evvel insülin kesilmiştir.

Keton cisimleri ütilizasyonu, periferik ütilizasyon koefisiyanı olarak kabul edilen A-V/A üzerinden değerlendirilmiştir<sup>(14-16)</sup>.

Çalışma 16 saatlik bir açlık devresini takiben yapılmıştır. Bütün vakalara test sabahı, çalışmaya başlanmasından iki saat önce ağızdan 0.10 gr. phenobarbital verilmiş ve bütün test süresince azami itina ile, ağrı meydana getirmeyecek şekilde çalışılmıştır. Böylece heyecan faktörünün en az seviyeye indirilmesine, periferik ütilizasyonu değiştirebilecek dolaşım sürati ve debi değişmelerini önlemeye mümkün olduğu kadar gayret edilmiştir<sup>(17)</sup>.

Çalışma odasına alınan hasta yatağa sırt üstü yatırılır. Sağ kol, kol eksenini ile vücut arasında 60 derecelik bir açı yapacak şekilde kol tahtası üzerine uzatılır. Lokal prokain anestezisi yapıldıktan sonra bir Cournand iğnesi ile kan akımının aksi yönünde olarak antekübital sahada arteriya brakialise girilir.

Şağ kol arterine kateter konup insülin perfüzyonu yapılacağından arteriyel kan numunelerinin alınabilmesi için sol kol arteriya brakialisine de diğeri bir Cournand iğnesi konur.

Bu şekilde hazırlanmış şahsın sağ arteriya brakialisindeki Cournand iğnesinden polietilen kateter geçirilir ve iğne çekilerek kateter arterde bırakılır. Kateterin diğeri ucu insülin bulunan enjektöre katılır. İnsülinin sabit bir süratle perfüzyonu, bu iş için kullanılan pompa ile sağlanmıştır. Çalışmamızda pompanın "pozisyon 5,, ini kullandık, bu zamanda motor, 20 cc lik bir enjektör ile dakikada 0.97 cc perfüzyon yapmaktadır.

Bütün bu ilk hazırlıklar bittikten sonra on dakika beklenir, müteakiben 10 ar dakika aralıklar ile üç defa bazal kontrol kan numuneleri alınmıştır(-20,-10 ve 0).

Bundan sonra motor çalıştırılır ve perfüzyona başlanır. 20 dakika süren perfüzyonun 5., 10. ve 20. dakikalarında arteriyel ve venöz kan numuneleri alınmıştır. Perfüzyon kesildikten sonra da 0 zamanına göre 45., 60., 90. ve 120. dakikalarda da kan numuneleri alınmıştır.

İnsülin vakaların hepsinde kg. başına dakikada 100 mikro ünite olarak verildi. Andress ve arkadaşlarına göre bu miktar, sistemik tesir göstermeyen fakat lokal olarak kan şekeri üzerine anlamlı bir tesir gösteren insülin miktarıdır<sup>(18)</sup>. Bu şekilde verilen insülinin total miktarı 0.2 üniteyi geçmez.

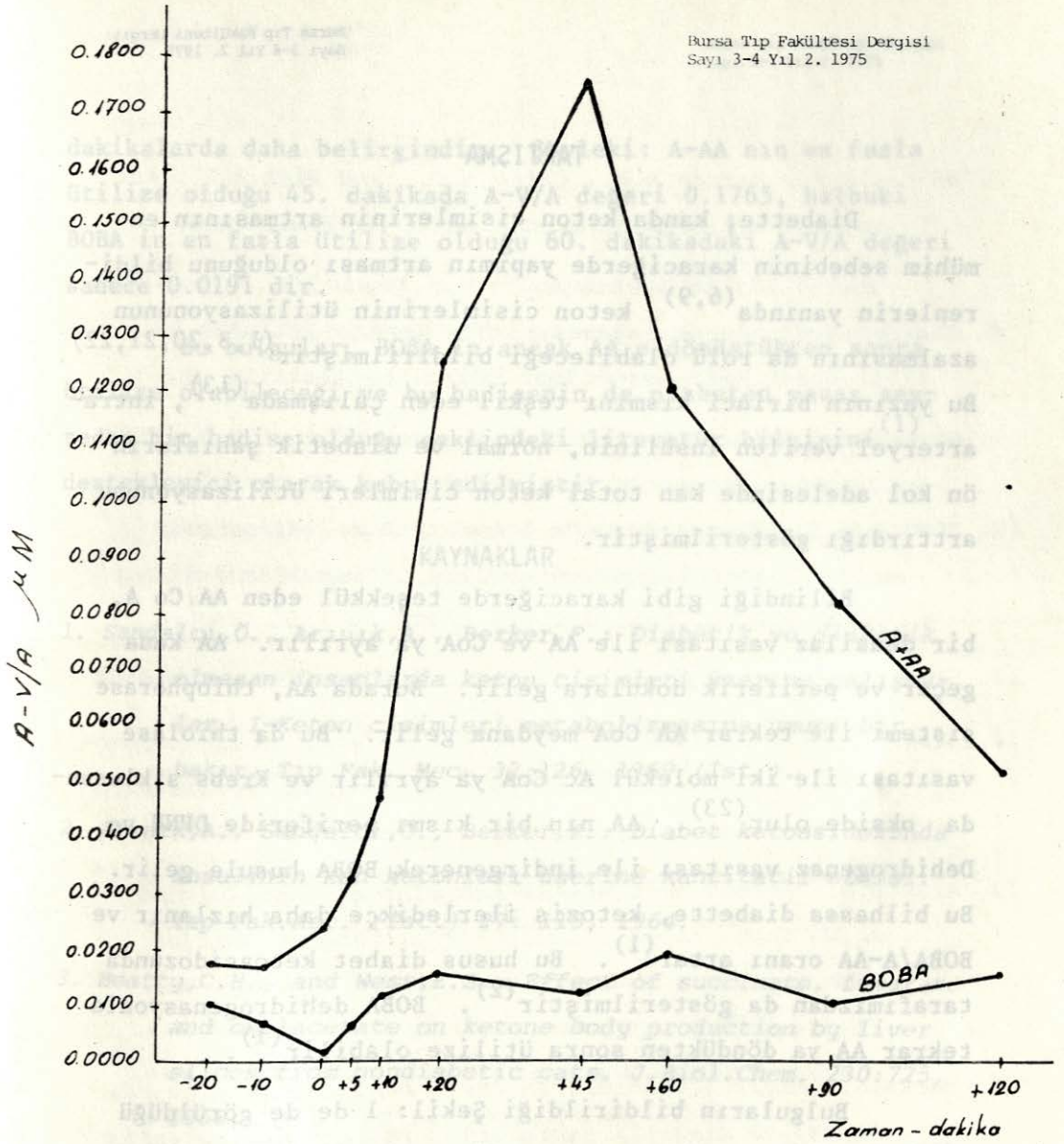
Kullanılan glukogonsuz insülin (Horm) özel olarak getirilmiştir. İnsülin perfüzyonu esnasında, perfüzyon kesildikten sonra yukarıda bildirilen fasılalar ile alınan kan numunelerinden keton cisimleri kantitatif tayinleri yapılmıştır.

Keton cisimleri Bloom tarafından tarif edilen mikrodestilasyon usulü ile kantitatif olarak tayin edilmiştir<sup>(19)</sup>.

## BULGULAR

Elde edilen A-AA ve BOBA değerlerinden, 12 vakanın bazal, 5, 10, 20, 45, 60, 90 ve 120. dakikalardaki A-V/A istatistiksel ortalamaları hesaplanmış ve Şekil: 1 de grafik halinde gösterilmiştir.

Burada A-AA fraksiyonunda ütilizasyonun 45. dakikada en fazla olduğu (A-V/A = 0.1765), BOBA fraksiyonunda ise ütilizasyonun en fazla 60. dakikada olduğu görülmektedir (A-V/A = 0.0191).



	-20	-10	0	+5	+10	+20	+45	+60	+90	+120
A+AA	0.0181	0.0174	0.0240	0.0330	0.0476	0.1258	0.1765	0.1211	0.0823	0.0512
BOBA	0.0104	0.0072	0.0013	0.0069	0.0118	0.0157	0.0124	0.0191	0.0105	0.0154

Sekil: 1- Oniki diabetik hastanın kontrol zamanlarında ve bütün test süresince bulunan Aseton + Asetonsetik Asid (A+AA) ve Beta Oksi Bulunuk Asid (BOBA) ortalama degerlerinden hesaplanan A-V/A degerleri.

## TARTIŞMA

Diabette, kanda keton cisimlerinin artmasının en mühim sebebinin karaciğerde yapımın artması olduğunu bildirilenlerin yanında<sup>(6,9)</sup>, keton cisimlerinin ütilizasyonunun azalmasının da rolü olabileceği bildirilmiştir<sup>(1,3,20,21,22)</sup>. Bu yazının birinci kısmını teşkil eden çalışmada<sup>(13)</sup>, intra-arteryel verilen insülinin, normal ve diabetik şahısların ön kol adelesinde kan total keton cisimleri ütilizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.

Bilindiği gibi karaciğerde teşekkül eden AA Co A, bir deasilaz vasıtası ile AA ve CoA ya ayrılır. AA kana geçer ve periferik dokulara gelir. Burada AA, thiophorase sistemi ile tekrar AA CoA meydana gelir. Bu da thiolase vasıtası ile iki molekül Ac CoA ya ayrılır ve Krebs siklusunda okside olur<sup>(23)</sup>. AA'nın bir kısmı periferide DPNH ve Dehidrogenaz vasıtası ile indirgenerek BOBA husule gelir. Bu bilhassa diabette, ketozis ilerledikçe daha hızlanır ve BOBA/A-AA oranı artar<sup>(1)</sup>. Bu husus diabet ketoasidozunda tarafımızdan da gösterilmiştir<sup>(2)</sup>. BOBA dehidrogenasyonla tekrar AA ya döndükten sonra ütilize olabilir<sup>(1)</sup>.

Bulguların bildirildiği Şekil: 1 de de görüldüğü gibi, insülin perfüzyonu ve perfüzyon kesildikten sonra 120. dakikaya kadar keton cisimleri ütilizasyonunun devam ettiği tesbit edilmiştir. Bu ütilizasyonun her iki fraksiyonda da (A-AA ve BOBA) istatistikçe anlamlı olduğu hesaplanmıştır (p 0.01). Ancak Şekil: 1 de de görüldüğü gibi A-AA fraksiyonundaki ütilizasyon BOBA fraksiyonundakine nazaran çok aşikar olmak üzere daha fazladır. Bu husus bilhassa her iki fraksiyonun azami ütilize olduğu 45. ve 60.

dakikalarda daha belirgindir. Şöyleki: A-AA nın en fazla ütilize olduğu 45. dakikada A-V/A değeri 0.1765, halbuki BOBA in en fazla ütilize olduğu 60. dakikadaki A-V/A değeri sadece 0.0191 dir.

Bu bulgular, BOBA in ancak AA e dönüştükten sonra ütilize olabileceği ve bu hadisenin de nisbeten yavaş seyreden bir hadise olduğu şeklindeki literatür bilgisini<sup>(1)</sup> destekleyici olarak kabul edilmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Sandalcı,Ö., Arınık,A., Berker,F.: Diabetik ve diabetik olmayan insanlarda keton cisimleri üzerine çalışmalar. I-Keton cisimleri metabolizmasına umumi bir bakır. Tıp Fak. Mec. 32:126, 1969 (İst.).
2. Arınık,A., Sandalcı,Ö., Berker,F.: Diabet ketoasidozunda insulinin kan ketonları üzerine kantitatif etkisi. Tıp Fak.Mec. (İst.) 27: 115, 1964.
3. Beatty,C.H., and West,E.S.: Effect of succinate, fumarate and oxalacetate on ketone body production by liver slices from nondiabetic cats. J.Biol.Chem. 230:725, 1958.
4. Fasella,P., Baglioni,C., Turano,C., and Siliprandi,N.: Action of citrate and oxalacetate on dietary and diabetic ketosis. Lancet 1: 1907, 1958.
5. Houssay,B.A.: Hormonal factor in ketosis. Diabetes 12: 481, 1963.
6. Krebs,H.A.: The biochemical lesion in ketosis. AMA Arch. Int. Med. 107:51, 1961.

7. Mc Kay, E.M., Barnes, R.H., Carne, H.O., and Wick, A.N.: Ketogenic activity of acetic acid. *J. Biol. Chem.* 135: 157, 1940.
8. Shaffer, P.A.: Antiketogenesis. Its mechanism and significance. *Medicine* 2:375, 1923.
9. Sipperstein, M.D.: The lipid derangements of diabetes. *Diabetes* Hoeber Inc. N.Y. 1960, s. 102. Ed. by Williams.
10. Stadie, W.C., Zapp, A.J., and Lukens, F.D.W.: Effects of insulin upon ketone metabolism of normal and diabetic cats. *J. Biol. Chem.* 132:423, 1940.
11. Stadie, W.C.: Ketogenesis. *Diabetes* 7:173, 1958.
12. Zierler, K.L., Rabinowitz, D.: Effect of very small concentration of insulin in forearm metabolism. Persistence of its action on potassium *J. Clin. Invest.* 43:5, 1964.
13. Arınık, A.: Normal ve diabetik şahıslarda, insulinin ön kolda total keton cisimleri ütilizasyonu üzerine olan tesirinin araştırılması, *Bursa Tıp Fak. Der.* 2: 85, 1975.
14. Baruh, S.: Arylsulfonamidlerin tesir mekanizması hakkında. Normal ve diabetli şahıslarda, intra venöz ve intra-splenik (portal) yoldan verilen glukagonsuz insülinin, periferik glikoz ütilizasyonu bakımından intra-venöz Artosinin tesirleri ile mukayeseli tetkiki. *Doçentlik Tezi* 1960.
15. Goetz, F.C., Gilbertsen, A.S., Josphson, V.: Acute effects of Orinase on peripheral glucose utilisation. *Metabolism* 5:788, 1956.



16. Madison, L., and Unger, R.H.: Comparison of the effect of insulin, orinase (Tolbutamide) on peripheral glucose utilisation in the dog. *Metabolism* 7:227, 1958.
17. Hundle, L.E.Jr., Conger, G.B., Wolff, S.: Studies on diabetes mellitus. The relationship of stressfull life situation to the concentration of keton bodies in the blood of diabetic and non diabetic humans. *J.Clin. Invest.* 29:754, 1950.
18. Andres, R., Beltzan, M.A., Cader, C., and Zierler, K.L.: Effect of insulin on carbohydrate metabolism and potassium in the forearm of man. *J.Clin. Invest.* 41:108, 1962.
19. Bloom, W.L.: The determination of ketone bodies in biological fluids. *J.Lab.Clin.Med.* 51: 824, 1958.
20. Beatty, C.H., Paterson, R.D., Bocek, R.M., and West, E.S.: Acetoacetate and glucoseuptake by diaphragm and skeletal muscle from control and diabetic rats. *J.Biol.Chem.* 234:11, 1959.
21. Scow, R.W., and Chernick, S.S.: Hormonal control of protein and fat metabolism in depancreatectomized rat. *Res. Prog.Horm.Res.* 16:497, 1960.
22. Wakil, S.J., and Bressler, R.: Fatty acide metabolism and ketone body formation. *Metabolism* 11:742, 1962.
23. Campbell, J., and Best, C.H.: Physiologic aspects of ketosis. *Metabolism* 5:95, 1956.