

## Η δραστικότητα της πρωτεΐνης C (PrC) σε NIDDM με ή χωρίς μικρολευκωματινουργία

### Περίληψη

Ε. Ρεπαντά  
Γ. Σκαραγκάς  
Κ. Ζαφειρίου  
Γ. Καλογερούδης  
Β. Χάτσιου  
Ν. Παπάζογλου  
Ε. Γεωργακοπούλου

Σκοπός της εργασίας είναι η εκτίμηση της δραστικότητας της PrC σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς με ή χωρίς μικρολευκωματινουργία, αφού είναι γνωστό ότι η μικρολευκωματινουργία συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ιδιαίτερα στους διαβητικούς καθώς και ότι στο διαβήτη έχουμε διαταραχές στους παράγοντες που επηρεάζουν την όλη αιμόσταση.

Επιλέγησαν 55 μη ινσουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί, 25 με μικρολευκωματινουργία (13 άνδρες, 12 γυναίκες) (ομάδα Α), 30 χωρίς μικρολευκωματινουργία (17 άνδρες, 13 γυναίκες) (ομάδα Β), χωρίς ιστορικό λοίμωξης, υπέρτασης, νεφρικής και ηπατικής νόσου, και λήψης φαρμάκων που να επηρεάζουν τα επίπεδα της PrC. Ως ομάδα ελέγχου (ομάδα Γ) επιλέγησαν 30 υγιείς (16 άνδρες, 14 γυναίκες). Η λευκωματινή των ούρων εκτιμήθηκε με νεφελομετρική μέθοδο, η δραστικότητα της PrC με τη μέθοδο των Martinoli και Stocker και η HbA<sub>1c</sub> με χρωματογραφική μέθοδο ανταλλαγής ιόντων σε στήλες. Η δραστικότητα της PrC ήταν για την ομάδα Α  $102,7 \pm 22,5\%$  για την ομάδα Β  $105,4 \pm 24,1\%$  και για την ομάδα Γ  $108,3 \pm 27,6\%$ . Από τα αποτελέσματά μας δεν φαίνεται να επηρεάζεται στατιστικώς σημαντικά η δραστικότητα της PrC σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς με ή χωρίς μικρολευκωματινουργία. Έτσι δεν πρέπει να αποτελεί ιδιαίτερο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακού νοσήματος στους διαβητικούς με μικρολευκωματινουργία.

Η μικρολευκωματινουργία στους διαβητικούς ασθενείς έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο από το καρδιαγγειακό σύστημα<sup>1</sup>, ενώ παράλληλα υπάρχει η ανάπτυξη μιας θρομβοφιλικής κατάστασης που προκύπτει από την καταστολή των φυσιολογικών ανασταλτών της πήξης τόσο στο γενικό πληθυσμό<sup>2</sup>, ιδιαίτερα όμως στους διαβητικούς ασθενείς<sup>3,4</sup>.

Η PrC είναι ένας βιταμινο-Κ εξαρτώμενος παράγων ο οποίος στην ενεργοποιημένη του μορφή ασκεί ισχυρή αντιπηκτική δράση αναστέλλοντας τους παράγοντες Va και VIIIa. Αποτελείται από δύο αλυσίδες και ενεργοποιείται από την θρομβίνη με τη βοήθεια της θρομβομοδουλίνης σε ενεργό πρωτεΐνη C (aPrC) με ισχυρές αντιπηκτικές και αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Η aPrC σχηματίζει σύμπλεγμα 1:1 με την πρωτεΐνη S και με τη

Αιματολογικό Εργαστήριο  
και Παθολογική Κλινική  
Πρώτου Γενικού  
Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης  
«Ο ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ»  
(Συγκρότημα Φράγκων)

βοήθειά της αδρανοποιεί τους ενεργοποιημένους από την θρομβίνη παράγοντες Va και VIIIa. Είναι σημαντική η συμμετοχή της PrC στην αλληλεπίδραση φαινομένων αιμόστασης και φλεγμονής και η προστατευτική της δράση στα φαινόμενα αυτά. Η συμμετοχή της εκδηλώνεται κυρίως στην ελάττωση της ποσότητας του κυκλοφορούμενου στο πλάσμα TNF (Tumor Necrosis Factor) και στην αναστολή της δράσης του<sup>5</sup>.

Η aPrC παράλληλα ενεργοποιεί την ινωδολυση με διπλό μηχανισμό. Είτε τροποποιώντας την απελευθέρωση του tPA από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, είτε αντιδρώντας άμεσα με τα συστατικά που απελευθερώνονται από τα κύτταρα. Ταυτόχρονα εξουδετερώνει και τους ανασταλτές του TPA-1 σχηματίζοντας σύμπλεγμα aPrC/PAI-1. Άτομα με ετερόζυγη έλλειψη της PrC και με επίπεδα που φθάνουν το 50% των φυσιολογικών εμφανίζουν θρομβοφιλική κατάσταση η οποία εκφράζεται με επανειλημμένα θρομβωτικά επεισόδια<sup>6,7</sup>. Καταστολή λοιπόν στη δράση της PrC μπορεί να σχετίζεται με θρομβωτική κατάσταση που να συνεισφέρει στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο των διαβητικών ασθενών.

Τα δεδομένα στους διαβητικούς σε σχέση με την PrC είναι αντιφατικά όσον αφορά στον διαβήτη τύπου I ενώ τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ελάχιστα όσον αφορά στον διαβήτη τύπου II, γεγονός που αποτέλεσε την αιτία για τον σχεδιασμό και εκτέλεση αυτής της εργασίας.

## Υλικό και Μέθοδοι

Επιλέγησαν 55 διαβητικοί NIDDM, 25 με μικρολευκωματινουρία (λευκωματίνη ούρων 24ώρου: 30-300 mg) (13 άνδρες και 12 γυναίκες με μέση ηλικία  $58,5 \pm 7,3$  έτη, μέση διάρκεια νόσου  $13,4 \pm 6,6$  έτη, BMI μέση τιμή  $27,6 \pm 3,5$  Kg/m<sup>2</sup>, με μέση τιμή HbA<sub>1c</sub>  $8,5 \pm 1,6\%$ ), 30 διαβητικοί χωρίς μικρολευκωματινουρία (λευκωματίνη ούρων 24ώρου < 30 mg) (17 άνδρες και 13 γυναίκες με μέση ηλικία  $58,4 \pm 6,9$  έτη, με μέση διάρκεια νόσου  $13,6 \pm 6,4$  έτη, με μέση τιμή BMI  $26,2 \pm 3,6$  Kg/m<sup>2</sup>, με μέση τιμή HbA<sub>1c</sub>  $8,2 \pm 1,7\%$ ) και 30 υγιή άτομα χωρίς διαβήτη που απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου (16 άνδρες και 14 γυναίκες με μέση ηλικία  $56,4 \pm 6,1$  έτη που προέρχονταν από το προσωπικό του νοσοκομείου και από υγιείς αιμοδότες). Οι διαβητικοί ήταν ελεύθεροι ιστορικού λοίμωξης, υπέρτασης, νεφρικής νόσου, λήψης φαρμάκων που επηρεάζουν τα επίπεδα της PrC, είχαν φυσιολογικές τιμές

χρόνου προθρομβίνης, μερικής θρομβοπλαστίνης και ηπατικών ενζύμων.

Η λευκωματίνη των ούρων εκτιμήθηκε με νεφελομετρική μέθοδο, η δραστικότητα της PrC με τη μέθοδο των Martinoli, Stocker<sup>8</sup> και η HbA<sub>1c</sub> με χρωματογραφική μέθοδο ανταλλαγής ιόντων σε στήλες.

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου STSC (Stagraphics) των Steel και Torrie.

## Αποτελέσματα

Όπως φαίνεται στον πίνακα η δραστικότητα της PrC ήταν για την ομάδα των διαβητικών με μικρολευκωματινουρία  $102,7 \pm 22,5\%$ , για την ομάδα των διαβητικών χωρίς μικρολευκωματινουρία  $105,5 \pm 24,1\%$  και για την ομάδα ελέγχου  $108,3 \pm 27,6\%$ . Δεν υπάρχει δηλαδή στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά στα επίπεδα της δραστικότητας της PrC ( $p > 0,05$ ).

## Συζήτηση

Η εργασία αυτή αποτελεί την πρώτη αναφορά στον Ελλαδικό χώρο, από την διαθέσιμη βιβλιογραφία, στην οποία γίνεται συσχέτισμός της δραστικότητας της PrC και της μικρολευκωματινουρίας σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς.

Στην ξένη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές σε IDDM διαβητικούς ή και σε μικτούς πληθυσμούς διαβητικών (IDDM και NIDDM) χωρίς όμως να έχει εκτιμηθεί η δραστικότητα της PrC αλλά τα αντιγονικά της επίπεδα<sup>9-13</sup> και όπου τα επίπεδα αυτά βρέθηκαν να είναι χαμηλότερα, ή υψηλότερα ή και όμοια σε σύγκριση με εκείνα των μη διαβητικών. Αντιγονικά επίπεδα μετρήθηκαν σε ομάδα NIDDM<sup>14</sup> και βρέθηκαν να είναι υψηλότερα, ενώ η δραστικότητα της PrC εκτιμήθηκε σε IDDM<sup>15</sup> και βρέθηκε να είναι μειωμένη, ή σε IDDM και NIDDM<sup>13</sup> και βρέθηκε να μη παρουσιάζει διαφορά σε σχέση με τους μάρτυρες. Τα δικά μας ευρήματα είναι σύμφωνα με αυτά των M. Veglio και συν. που βρέθηκαν σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς<sup>17</sup>. Επειδή είναι γνωστό ότι η δραστικότητα της PrC αυξάνει με την ηλικία στους υγιείς<sup>18</sup> οι τρεις ομάδες που ελέγχθηκαν ήταν ταυτόσημες στην ηλικία.

Η δραστικότητα λοιπόν της PrC δεν επηρεάζεται σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς με ή χωρίς μικρολευκωματινουρία. Άρα δεν μπο-

ρεί να αποτελεί ιδιαίτερο και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος στους διαβητικούς αυτούς με μικρολευκωματινουρία.

## Summary

**Repanta H, Skaragkas G, Zafeiriou K, Kalogeroudis G, Chatsiou V, Papazoglou N, Georgakopoulou E. Protein C activity in NIDDM with and without microalbuminuria. Hellen Diabetol Chron 1997; 1: 97-99.**

Microalbuminuria in diabetic patients is associated with an increased cardiovascular risk. A disturbance of physiologic inhibitors of blood coagulation could contribute a thrombophilic state and to cardiovascular complications. The target of this study was to assess protein C activity in diabetics type 2 with and without microalbuminuria. Protein C activity was determined in 55 diabetics type 2. 25 with microalbuminuria, 30 without microalbuminuria and 30 non-diabetics healthy subjects. Protein C activity was similar in the three groups (mean  $\pm$  SD),  $102,7 \pm 22,5\%$ ,  $105,4 \pm 24,1\%$  and  $108,3 \pm 27,6\%$  correspondingly. Our data support that protein C activity do not contribute to the higher cardiovascular risk of NIDDM.

## Βιβλιογραφία

1. Decker T, Kofoed-Enevoldsen A, Noorgard K, et al. Microalbuminuria: implication of micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care* 1992; 9: 11181-1191.
2. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Elwood PC, et al. Haemostasis factors and ischaemic heart disease: the Caerphilly study. *Br Heart J* 1985; 53: 483-487.
3. Schmitz A, Ingerslev J. Haemostatic measures in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetic Med* 1990; 7: 521-525.
4. Kwaan HC. Changes in blood coagulation, platelet function and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes* 1992; 41 (Suppl 2): 32-35.
5. Μακρής Π Η πρωτεΐνη C. Στο Αιμόσταση-Φυσιολογία. 1994; 326-327.

### Λέξεις κλειδιά:

Δραστικότητα πρωτεΐνης C  
Διαβήτης τύπου 2  
Διαβητική νεφροπάθεια  
μικρολευκωματινουρία

6. Broeckmans AW, Veltkamp JJ, Bertina RM. Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1983; 309: 340-344.
7. Griffin J, Evatt B, Zimmerman T, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 167-174.
8. Martinoli JL, Stocker K. Fast functional protein C assay using Protac, a novel protein C activator. *Thromb Res* 1986; 43: 253-264.
9. Vukovich TC, Scherthaner G. Decreased protein C levels in patients with insulin-dependent type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35: 617-619.
10. Scherthaner G, Vukovich T, Knobl P, et al. The effect of near normoglycaemic control plasma levels of coagulation factor VII and the anticoagulant protein C and S in insulin-dependent diabetic patients. *Br J Haematol* 1989; 73: 356-359.
11. Viganò S, Mannucci PM, D'Angelo A, et al. Protein C antigen is not an acute phase reactant and its often high in ischemic heart disease and diabetes. *Thromb Haemost* 1984; 52: 263-266.
12. Takahashi H, Tatawaki W, Wada K, Shibata A. Plasma protein S in disseminated intravascular coagulation, liver disease, collagen disease, diabetes mellitus and under oral anticoagulant therapy. *Clin Chim Acta* 1989; 182: 195-208.
13. Carmasi F, Morale M, Puccetti R, et al. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1992; 67: 643-654.
14. Garcia Frade LJ, De la Calle H, Torrado MC, et al. Hypofibrinolysis associated with vasculopathy in non insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1990; 59: 51-59.
15. Ceriello A, Quatraro A, Dello Russo P, et al. Protein C deficiency in insulin dependent diabetes: a hyperglycemia-related phenomenon. *Thromb Haemost* 1990; 64: 104-107.
16. Biondi G, Sorano GG, Conti M, et al. The behaviour of protein C is still an open question. *Thromb Haemost* 1991; 66: 267.
17. Veglio M, Gruden G, Mormile A. Anticoagulant protein C activity in non-insulin dependent diabetic patients with normoalbuminuria and microalbuminuria. *Acta Diabetol* 1995; 32: 106-109.
18. Tart RC, Walker ID, Islam SIAM, et al. Protein C activity in healthy volunteers-influence of age, sex, smoking and oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1993; 70: 281-285.

### Key words:

Protein C activity  
NIDDM  
diabetic nephropathy  
microalbuminuria