

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) İle Tetiklenen Hiperglisemi Pikinin Bazal C-Reaktif Protein (CRP) Düzeyine Etkisi

The Effect of Hyperglycemic Peak Induced by Oral Glucose Challenge Test (OGTT) on the Basal C-Reactive Protein (CRP) Level

Emin Savaş Kılavuz*

Nermin Erol**

*Nazilli Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Nazilli, Aydın

**Aydın İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı, Aydın

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı OGTT ile oluşturulan hiperglisemi pikinin serum CRP düzeylerinde oluşturduğu değişiklikleri araştırarak vücudun bazal enflamatuvar durumu üzerine olan etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Diyabet şüphesi ile OGTT yapılmak üzere laboratuvarımıza başvurmuş 24 kişi çalışmaya dahil edildi. Olgulardan OGTT için alınan sıfırıncı ve ikinci saat kan örneklerinde glukoz, açlık (sıfırıncı saat) ve OGTT yapılmasını izleyen beş saat sonrasında alınan kan örneklerinde ise CRP çalışıldı. CRP değerleri açısından sıfır ve beşinci saatler arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olgular OGTT sonuçlarına göre glukoz toleransı normal (n=10), glukoz toleransı bozuk (n=5) ve diyabetik (n=9) olarak üç gruba ayrıldı. Glukoz toleransı normal grupta sıfırıncı saat serum CRP düzeyleri beşinci saat serum CRP düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.047). Diğer iki grupta CRP değerleri açısından istatistiksel bir fark bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmanın bulgularına göre, OGTT ile tetiklenen hiperglisemi pikinin glukoz toleransı normal çıkan grupta CRP düzeylerinde düşmeye neden olduğunu, dolayısıyla bazal enflamasyonu azalttığı sonucuna vardık.

Anahtar Sözcükler: OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi), İnsülin, enflamasyon, CRP (C-reaktif protein)

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to examine the effect of hyperglycemic peak induced by OGTT on the basal inflammatory state by exploring the serum CRP level differences

Material and Methods: 24 patients for suspicious of diabetes who have applied to our laboratory for OGCT were included in the study. GlucoSe levels were analyzed in zero and second hours samples for OGCT, and CRP levels were determined in zero and five hours samples. The differences observed in CRP levels were evaluated for statistical significance.

Results: Patients were categorized according to their serum glucose values; normal tolerance (n=10), impaired tolerance (n=5) and diabetic (n=9). Within the normal tolerance group, zero hour CRP levels

were significantly higher than 5 hours CRP levels ($p=0.047$). No significant change was pertained with other groups.

Conclusion: According to the results we concluded that hyperglycemic peak induced by OGTT caused a decrease on the CRP levels, reducing the basal inflammation in normal tolerance group.

Key Words: OGTT, Insulin, Inflammation, CRP

GİRİŞ

Son yıllarda Tip 2 diyabet ile subklinik enflamasyonun beraberliği dikkat çekmiş ve bu birlikteliği açıklamak için tip 2 diyabet ile enflamasyonu konu alan araştırmalarda artış yaşanmıştır. Metabolik Sendrom, bir grup metabolik bozukluğu ifade eder (1,2). Adipoz doku salgıladığı sitokinlerle enflamasyonu tetikler (3,4). Yapılan bazı in vitro deneylerde enflamasyona neden olan bazı sitokinlerin sinyal yollarında oynadıkları rol ile insülin direncine neden olabildiği gösterilmiştir (5,6). Öte yandan yüksek seyreden glicemisinin vücutta oksidatif hasarı hızlandırdığı ve glikozillenmiş son ürün düzeyini de arttırdığı bilinmektedir. Bu sürecin metabolik sendromdaki gibi bazı sitokinlerin üretimini artırması ve enflamasyon belirteçlerinde yükselmeye neden olması beklenen bir durumdur (7,8). Belirtildiği gibi enflamasyonun diyabete olası etkisi ve aynı zamanda koroner arter hastalığındaki (KAH) önemi nedeniyle diyet ve diyet içeriğinin enflamasyonla olan ilişkisi son zamanlarda üzerine odaklanılan konular haline gelmiştir (9,10). Bütün bunlara karşılık insülinin de çeşitli mekanizmalar üzerinden antienflamatuvar bir özellik gösterdiğine inanılmaktadır (11).

Biz bu çalışmada diyabet ön tanısıyla oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması için laboraturomuza gönderilmiş kişilerde, yaptığımız OGTT nin enflamasyonu nasıl etkilediğini tespit edebilmek için bazal C-reaktif protein (CRP) düzeylerindeki değişimi inceledik. Çalışmamızda enflamasyon belirteci olarak kullandığımız CRP diurnal olarak sentezlenmeyen, pentamerik yapıda bir plazma proteindir. Yaygın olarak kullanılan bu güvenilir akut faz reaktanı uyarının ortaya çıkması ile birlikte 4-6 saat içerisinde yükselir ve uyarı kalktığında hızlı bir şekilde düşer (12-14).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışmaya dahil edilen olgular Nazilli Devlet Hastanesinin dahiliye polikliniğine 01.08.2008-13.02.2009 tarihleri arasında başvuran 16's kadın olmak üzere 24 kişidir. Bu kişilerin özellikleri, diyabet yönünden araştırılan ve bu yönde şikayeti olan kişiler olmasıdır.

Çalışmaya katılan 24 kişi OGTT yapılmak üzere hazırlandı ve açlık durumunda (sıfırıncı saat) CRP ve glukoz çalışmak amacıyla kan örnekleri alındı. Tolerans testi için, 75 gr susuz glukoz 300 cc. suyun içinde çözülerek 3-4 dakika içerisinde çalışmaya katılan kişilere içirildi. İki saat sonra serum glukoz düzeylerinin ölçülmesi için, beş saat sonra ise CRP düzeyleri ölçülmek üzere bu kişilerden tekrar venöz kan örnekleri alındı.

Kişilerden ikinci saat sonunda kan alındıktan sonra yemekleri içmeleri serbest bırakıldı.

Alınan kanlar pıhtılaşma oluştuktan sonra 4000 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildi ve bekletilmeden çalışıldı. CRP ve glukoz Roche firmasının Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) cihazı ile ve aynı firmanın ürettiği ticari kitler ile çalışıldı. Glukoz hekzokinaz yöntemi ile CRP ise turbidimetrik yöntem ile çalışıldı. 24 olgu, Amerikan Diyabet Cemiyetinin (ADA) kriterlerine göre glukoz toleransı bozuk (ikinci saat kan glukozu 140-199 mg/dl arası), Diyabetes Mellitus (ikinci saat kan glukozu 200 mg/dl ve üzeri) ve normal glukoz toleransı olanlar (ikinci saat kan glukozu 140 mg/dl altında) olarak üç gruba ayrıldı (15).

İstatistik

Çalışmaya katılan kişilerin sayısı, parametrik analiz koşullarını sağlamadığı için bağımlı gruplarda kullanılan "Wilcoxon İşaretli Sıra-

lar Testi" istatistik anlamlılık için kullanıldı. 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.

Olgularda glukoz ile CRP'nin OGTT sonrası glukoz değerleri arasındaki koşutluğu incelemek için de "Spearman Sıra Korelasyon" analizi kullanıldı.

Veri tabanı oluşturulmasında ve istatistiksel analizlerde SPSS for Windows v.11.5 İstatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Araştırmaya katılan 24 kişinin yaş ortalaması 47.04 ± 11.43 yıl (min=23; mak=69) idi. Araştırmaya katılan kişilerin beden kütle indeksi (BKİ) ortalaması 29.4 ± 4.4 kg/m² (min=20.0; mak=38.0) olarak tespit edildi. Bu kişilerin

%25'i (n=6) sigara içiyordu (Tablo 1). 24 olgunun %75'de (n=18) herhangi bir başka hastalık öyküsü yoktu. Hastalık öyküsü belirten altı kişide görülen hastalıkların dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olguların sıfırıncı saat ölçülen CRP düzeylerinin ortancası 3.20 mg/l (min=0.7 mg/l; mak=16 mg/l) olarak bulundu. 75 gr glukoz yüklemesi yapıldıktan sonra beş saat bekleme sonrasında alınan kan örneklerinde ölçülen CRP düzeylerinin (beşinci saat) ortancası ise 3.30 mg/l (min=0.8 mg/l; mak=15.8 mg/l) olarak tespit edildi. İkinci saat ölçülen OGTT sonucu glukoz değerleri ortancası 151.0 mg/dl (min=68 mg/dl; mak=372 mg/dl) idi (Tablo 1).

Araştırmaya katılan kişilerde (n=24) glukoz yüklemesi öncesi ve sonrası CRP ortancala-

Tablo 1. Araştırmaya katılan kişilerin bazı demografik özellikleri ile CRP ve glukoz düzeylerinin dağılımı.

Katılımcı No	Yaş	BKİ	Sıfırıncı saat CRP	Beşinci saat CRP	OGTT sonrası glukoz düzeyi	Sigara içme durumu	Hastalık durumu
1	46	23.0	2.7	2.0	145	içiyor	
2	63	27.0	15.6	15.8	319	içmiyor	
3	55	28.0	1.7	1.6	217	içmiyor	Hipertansiyon
4	42	28.3	3.5	3.2	154	içiyor	Gastrit
5	69	29.0	7.0	6.3	216	içmiyor	
6	51	29.0	1.2	1.3	218	içmiyor	Guatr
7	49	31.0	6.0	6.1	242	içmiyor	
8	42	31.6	3.0	3.5	148	içmiyor	
9	55	32.0	2.0	1.7	155	içmiyor	
10	48	32.0	6.0	5.3	201	içmiyor	KOAH. HT
11	49	34.0	5.2	5.2	221	içmiyor	
12	49	34.0	8.1	8.3	372	içmiyor	
13	47	34.3	4.9	5.1	168	içmiyor	
14	55	34.5	16.0	15.3	355	içmiyor	
15	33	20.0	1.1	0.9	83	içiyor	
16	37	25.0	2.0	1.9	86	içiyor	
17	23	25.0	1.1	0.8	102	içmiyor	
18	50	25.0	3.1	3.0	138	içmiyor	Hepatit B taşıyıcı
19	42	26.6	0.7	0.8	122	içmiyor	
20	36	27.5	2.1	2.0	68	içiyor	
21	30	27.6	1.5	1.5	117	içmiyor	
22	63	27.8	3.3	3.4	109	içmiyor	KOAH. Guatr
23	62	36.5	7.9	6.8	105	içmiyor	
24	33	38.0	4.6	4.0	120	içiyor	

BKİ: Beden kütle indeksi, CRP:C-reaktif protein, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, HT: Hipertansiyon.

ının karşılaştırılması sonucunda elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.046$). 5 saat sonra ölçülen CRP değerlerinin, ilk ölçülen CRP değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi.

24 olgunun CRP düzeyleri ve OGTT sonrası glukoz değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise olumlu, güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ($r=0.574$, $p=0.003$).

Olgular OGTT sonrası glukoz değerlerine göre normal glukoz toleransına sahip olanlar ($n=10$), diyabetik ($n=9$) ve glukoz toleransı bozulmuş olanlar ($n=5$) şeklinde üç gruba ayrılarak her grup kendi içinde şeker yüklemesi öncesi ve sonrası CRP ortancaları açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark sadece normal toleransa sahip grupta görüldü ($p=0.047$). Glukoz toleransı normal olan grupta ilk alınan kandaki CRP düzeyleri beşinci saatte alınan kan örneklerindeki CRP düzeylerine göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu.

TARTIŞMA

Tip 2 Diyabet ile kronik subklinik enflamasyonun beraber seyretmesi yapılan birçok çalışmanın amacını bu iki durum arasındaki ilişkinin açıklanmasına yönlendirmiştir. Hotamışlıgil ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda bazı proenflamatuar sitokinlerin hücre içindeki sinyal yollarında insülinin etkisini çelmeleyen mekanizmalarını tanımlamaları, subklinik enflamasyonun Tip 2 Diyabete olabilecek etiyolojik katkısının sorgulanmasına yol açmıştır. Öte taraftan hipergliseminin proenflamatuar rolü mekanizmaları ile birlikte açıklanmaya çalışılmaktadır. Hiperglisemi pikleri eğer enflamatuar süreci başlatıyorsa o zaman, Tip 2 Diyabetle kronik subklinik enflamasyonun birlikte görülmesi doğaldır.

Gerçekten de yapılan çalışmalar hiperglisemik ortamın vücutta enflamasyonu tetikleyebileceği fikrini desteklemektedir. Mohanty ve ark., yaptıkları bir çalışmada, 75 gr OGTT

yapılan normal kişilerde bu durumun lökositlerde serbest oksijen radikali üretimini tetiklediğini ve vücutta oksidatif yükün arttığını bulmuşlardır (16). Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artması Nükleer Faktör Kappa B üzerinden enflamasyonu tetikler (11). Aljada ve arkadaşları akut glukoz yükselmelerinin inflamatuvar strese katkısını hücre ve moleküler düzeyde incelemişler ve OGTT yapılan kişilerde Nükleer Faktör Kappa B'nin etkinliğini arttırdığını tespit etmişlerdir. Bu, vücuttaki dengenin enflamasyon yönünde bozulmasına neden olabilen başlangıç noktasının harekete geçmesiyle ilgilidir (17). Benzer bir çalışmayı Dhindsa ve ark. yapmışlardır ve onların bulguları da Aljada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya paralellik göstermektedir (18). OGTT ile indüklenen hiperglisemi pikleri proenflamatuar değişikliklere neden olabileceği potansiyeli taşıyorsa, bu risk her gıda alınışında vücudun inflamatuvar riskle karşı karşıya kaldığı anlamına gelebilir. Chinmay Patel ve ark.'nın yaptığı çalışmanın bulguları bu hipotezi desteklemektedir. Yazarlar çalışmalarında yüksek oranda yağ ve karbohidratla beslenen 10 normal, 8 obez denekte; obezlerde daha fazla olmak üzere, ROS düzeylerinde ve enflamasyonla ilgili parametrelerde bazal düzeylere göre anlamlı artış tespit etmişlerdir (19).

Bizim yaptığımız bu çalışmanın bazı bulguları yukarıda sözü edilen çalışmaların bulguları ile uyum gösteriyordu. İkinci saat glukoz değerleriyle enflamasyon belirteci CRP düzeyleri arasında güçlü bir korelatif ilişki vardı. Bu hiperglisemi ile enflamasyon arasındaki ilişkiyi gösteriyordu ve beklediğimiz bir sonuçtu. Ama beklemediğimiz, bizi şaşırtan bulgu sağlıklı grupta 5. saatteki CRP düzeylerinin sıfırıncı saat CRP düzeylerine göre anlamlı derecede düşük seyretmesi idi. Bize göre bunun nedeni vücutta dengeleyici bir sistemin devreye girmesi ile ilgili olabilirdi. Yani bize göre hiperglisemik pikin karşısında onun etkilerine cevap veren karşı bir sistem vardı. Bunun hiperglisemiye cevap

olarak salınan insülin olabileceği başka çalışmalarda olduğu gibi akla gelen ilk seçenektir. Biz hipergliseminin inflamatuvar etkisini gösterebiliyorsak, buna karşılık, hiperglisemiye dengeleyen insülinin bir de antiinflamatuvar etkisi olmalıydı. Eğer yukarıda anlatılan şekilde, sağlıklı kişilerde, kanda glukoz düzeyinin her yükselişiyle birlikte inflamatuvar cevap belirgin ve güçlü bir şekilde harekete geçseydi bazal enflamasyon düzeyi normal bireylerde de sürekli çok yüksek seyrederdi. Bu durumu dengeleyen, hiperglisemiyle birlikte harekete geçen insülin salınımının, aynı zamanda antiinflamatuvar cevabı harekete geçiren etkisi olmalıydı. Husam Ghanim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4 ayrı sağlıklı denek grubunu kendi içerisinde ayırmış, bunlara 300 kcal değerinde glukoz (75 g), fruktoz (75 g), portakal suyu ile ve bir grupta sakarinli su ile yükleme yapmışlardı. Glukozla yapılan yüklemede Nükleer Faktör Kappa B bağlanma aktivasyonu ve mononükleer hücreler tarafından üretilen ROS düzeyleri bakımından anlamlı bir artış olmasına rağmen, bu üç saat boyunca CRP düzeylerinde bir yükselme gözlenmemiştir. Yani enflamasyonu harekete geçiren başlangıç noktasının aktif hale gelmesi bu süre içerisinde CRP düzeylerinde yükselmeye neden olmamıştır. Bu çalışmada ilginç olan bir şey daha vardı, o da portakal suyu alan grupta CRP düzeylerinin su alan gruba göre anlamlı bir şekilde düşmesiydi. Burada bizim ilgimizi çeken bir nokta, bu düşmenin en belirgin olduğu evre olan portakal suyu alımının 1. saatinde, bu gruplar içerisindeki en yüksek insülin düzeyinin görülmesi oldu (20).

Bu gün için yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına dayanarak insülinin vücutta enflamasyon karşıtı bir mekanizmayı hareketlendirici rolü olduğunu savunabilmek mümkündür. Dandone ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadaki bulguları böyledir. On kişilik obez denekle yaptıkları bu çalışmada bu kişilere 4 saat boyunca %5'lik dekstroza içinde insülin verilmiş, 2., 4. ve 6. saatlerde enflamas-

yon için belirleyici bir takım parametrelerdeki değişimler değerlendirmişler ve bu sonuçlara bakarak mekanizması itibarıyla insülinin glukokortikoidlere benzeyen bir antiinflamatuvar etkisi olabileceği sonucuna varmışlardır (21). Jeschke ve arkadaşlarının hayvanlar üzerine yaptıkları deneyde suni olarak endotoksemiye sokulmuş ratlarda insülinin karaciğerdeki antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin kodlandığı genlerde yaptığı değişimi incelemişler, sitokinlerin serum düzeyini de değerlendirmişler ve insülinin dolaylı değil doğrudan olabilen antiinflamatuvar etkisini ortaya koymuşlardır (22). Viardot ve arkadaşlarının in vitro yaptıkları çalışmada, ortamdaki insülin varlığının T helper hücrelerinin farklılaşmasında kritik bir kavşakta rol alan ERK fosforilasyon yolunu güçlendirerek, T helper hücrelerinin tip 1 ve tip 2 türleri arasındaki dengeyi ve oranı değiştirerek farklı bir şekilde, yani T hücreleri üzerinden de enflamasyonu etkilediğini ileri sürebilecekleri sonuçlar elde etmişlerdir (23).

Biz de yaptığımız bu çalışmada tip 2 diyabet tanısı için 75 gr lık OGTT yapılan kişilerin bazal CRP düzeylerinde yüklemenin 5. saatinde istatistiksel bakımdan anlamlı bir düşme tespit ettik. Biz bu düşmenin hipergliseminin tetiklediği insülin salınımının antiinflamatuvar etkisi ile ilgili olabileceğini düşündük. Fakat çalışmaya katılan vaka sayısının az olması nedeniyle ve insülin düzeylerini ölçemediğimiz için insülin düzeylerini de ölçen, daha çok vakayla yapılacak benzer bir çalışmanın bu konuda daha iyi bir fikir verebileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-53.
2. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 96-9.

3. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 83 (2): 461-5.
4. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between, obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(1): 4-12.
5. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115(5): 1111-9.
6. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4854-8.
7. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory Cytokine Concentrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans. Role of Oxidative Stres. *Circulation* 2002; 106: 2067.
8. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 1: 1.
9. Basu A, Deveraj S, Jialal I. Dietary Factors That Promote or Retard Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 26: 995-1001.
10. Qi L, Hu FB. Dietary glycemic load, whole grains, and systemic inflammation in diabetes: the epidemiological evidence. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18(1): 3-8.
11. Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005 ; 115(8): 2069-72.
12. Povoia P. C-reaktif protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
13. Şişman AR, Küme T, Akan P, Tuncel P. C-Reaktif Protein: Klinik Önem, Ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik değişkenlikler. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007; 5(1): 33-41.
14. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of Diurnal Variation of C-Reactive Protein Concentrations in Healthy Human Subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-30.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 4-41.
16. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose Challenge Stimulates Reactive Oxygen Species (ROS) Generation by Leucocytes. *The Journal of Clin Endoc and Met* 2000; 85 (8); 2970-3.
17. Aljada A, Friedman J, Ghanim H, Hofmeyer D, Chaudhuri A, Dandona P. Glucose ingestion induces an increase in intranuclear nuclear factor kappaB, a fall in cellular inhibitor kappaB, and an increase in tumor necrosis factor alpha messenger RNA by mononuclear cells in healthy human subjects. *Metabolism* 2006; 55(9): 1177-85.
18. Dhindsa S, Tripathy D, Mohanty P, Ghanim H, Syed T, Aljada A, Dandona P. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factor-kappaB in mononuclear cells. *Metabolism* 2004; 53(3); 330-4.
19. Patel C, Ghanim H, Ravishankar S, Sia CL, Viswanathan P, Mohanty P, Dandona P. Prolonged Reactive Oxygen Species Generation and Nuclear Factor-B Activation after a High-Fat, High-Carbohydrate Meal in the Obese. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92 (11); 4476-9.
20. Ghanim H, Mohanty P, Pathak R, Chaudhuri A, Sia CL, Dandona P. Orange Juice or Fructose Intake Does Not Induce Oxidative and Inflammatory Response. *Diabetes Care* 2007; 30(6); 1406-11.
21. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. Insulin Inhibits Intranuclear Nuclear Factor B and Stimulates IB in Mononuclear Cells in Obese Subjects: Evidence for an Anti-inflammatory Effect? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86 (7): 3257-65.
22. Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology* 2004; 145: 4084-93.
23. Viardot A, Grey ST, Mackay F, Chisholm D. Potential Antiinflammatory Role of Insulin via the Preferential Polarization of Effector T Cells toward a T Helper 2 Phenotype. *Endocrinology* 2007; 148(1): 346-53.

Yazışma adresi:

Dr. Emin Savaş Kılavuz
Nazilli Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı,
Nazilli, Aydın
Tel : 0 256 312 00 05
E-posta : es_kilavuz@hotmail.com
