

Glukoz Metabolizması Normal Bireylerde Glukoz Yüklemesi Sonrası Birinci Saat Glisemisi İle Bazal İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişki

The Relations Between Basic Inflammation Markers and First Hour Glycaemia After Glucose Load in Individuals Whose Glucose Metabolism is Normal

Emin Savaş Kılavuz*

Mehmet Tosun**

Tuba Şanlı***

Nermin Erol****

*Nazilli Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Nazilli, Aydın

**Akşehir Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Akşehir, Konya

***Aydın Kocatepe Üniversitesi, İstatistik Ana Bilim Dalı, Aydın

****Aydın İl Sağlık Müdürlüğü, Aydın

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı 75 gr glukoz yüklemesi yapılan kişilerde yükleme sonrası birinci saat glukoz ve insülin düzeyleri ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya obez olmayan ve görünürde sağlıklı, glukoz metabolizması normal 11 kişi dahil edildi. Bu kişilerin 75 gr glukoz yüklemesi sonrası birinci saat glukoz ve insülin düzeyleri ile açlık (C-reaktif protein) ve fibrinojen düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmaya katılan 11 kişinin açlık C-reaktif protein ve fibrinojen değerleri ile birinci saat glukoz ve insülin değerleri arasında olumlu yönde, çok güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü.

Sonuç: 75 gr glukoz yüklenen kişilerde birinci saat glukoz düzeyleri bazal inflamasyon düzeyi belirteçleri olarak kullanılan fibrinojen ve C-reaktif protein ile etkileşim gösteriyordu. Bu ilişki nedeniyle birinci saat glukoz düzeylerinin ileride gelişmesi olası glukoz metabolizma bozukluklarının öngörüsünde kullanılabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Glukoz tolerans testi, fibrinojen; C-reaktif protein

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to research relations between first hour glucose and insuline level and inflammation markers in individuals who was loaded 75 grams glucose.

Materials and Methods: 11 individuals who were non obese and normal glucose metabolism and had any evident diseases were enrolled in the study. In these individuals after 75 grams glucose load,

the correlation relations between first hour glucose and insulin levels and also between fasting C-reactive protein and fibrinogen levels were estimated statistically.

Results: There were a statically strong significant corelation relations between first hour glucose and inflamatuar markers (Fasting C-reactive protein and fibrinogen value).

Conclusion: Individuals who were loaded 75 grams glucose, first hour glucose value influenced fibrinogen and C-reactive protein used as basic inflammation level markers each other. This was resembled relations between the first hour insulin and glucose value.

Key Words: Glucose tolerance test; fibrinogen; C-reactive protein

GİRİŞ

Subklinik inflamasyonun insülin direnci ile birlikteliği nadir değildir. Hotamışlıgil ve arkadaşları inflamasyonun insülin direncine katkısı olabilecek mekanizmayı invitro koşullarda göstermişlerdir. Bu mekanizma şu şekilde özetlenebilir: İnsülinin reseptörüne bağlanması ile tetiklenen sinyal döngüsü IRS-1 deki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu yönünde ilerler ve döngüdeki bu aşama insülinin etkisini gösterebilmesi için gereklidir. Fosforilasyonun IRS-1deki serin rezidüleri üzerine kayması insülinin etkisini inhibe eder. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bazı proinflamatuar sitokinler tirozin fosforilasyonunu serin fosforilasyonu yönüne kaydırarak insülin direncine yol açmaktadır (1- 3).

Metabolik sendrom da subklinik inflamasyonla birlikte seyreder. Obezitenin inflamasyonu tetikleyici bir özelliği vardır. Artık bu gün yağ dokusunun sadece lipidlerin depolandığı bir doku olmadığı aynı zamanda endokrin bir organ gibi çalıştığı anlaşılmıştır. Yağ dokusunun inflamasyondaki rolünün adipositlere infiltre olan makrofajlardan ve bazı adipositlerden salgılanan sitokinler üzerinden olduğu ortaya konulmuştur (4- 6). Glukozun inflamasyonla ilişkisi ise radikal oksijen türlerini (ROT) ve ileri glikasyon son ürünlerini oluşturması (İGS) ve böylelikle inflamasyon mekanizmasını harekete geçirmesiyle ilgilidir (7-10).

İnflamasyonla glukoz metabolizması arasındaki ilgi genelde glukozun patolojik düzeyleri üzerinden kurulmuş, glukoz metabolizması normal olan kişilerde inflamatuar durumla glukoz metabolizması arasındaki ilişki

çalışmalarda daha az yer işgal etmiştir. Subklinik inflamasyon varlığı daha ziyade hiperglisemik vasatta düşünülmüştür.

Biz bu çalışmamızda, glukoz metabolizması yönünden normal olan bireylerde insülin ve glukoz düzeylerinin pik yaptığı glukoz yüklemesi sonrası birinci saatteki insülin ve glukoz düzeylerinin inflamasyon belirteçleri ile ilişkisini inceledik. Normal kişilerdeki insülin ve glukoz düzeylerinin vücudun bazal inflamasyonunu gösterdiğini düşündüğümüz açlık CRP ve fibrinojen düzeyleri ile ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışmaya dahil edilen kişiler Nazilli Devlet Hastanesinin dahiliye polikliniğine 01/04/2010 – 22/11/2010 tarihleri arasında başvuran altısı kadın olmak üzere 11 gönüllü katılımcıdır.

Çalışmaya katılan kişilerden 10-12 saatlik gece açlığından sonra CRP, fibrinojen, glukoz ve insülin düzeylerini belirlemek üzere kan alındı. Daha sonra 75 gr anhidrate glukoz hazırlanarak 3-5 dakikada bu kişilere içirildi. Hiperglisemik pikin oluştuğu yüklem sonrası birinci saatte glukoz ve insülin düzeylerini değerlendirmek amacıyla kan alındı. İkinci saatte ölçülen glukoz düzeylerine göre glukoz toleransı bozuk ve diyabet olarak değerlendirilen kişiler çalışmadan çıkarıldı. Normal kişilerde, genelde, herhangi bir zamanda kan arteryel glukoz düzeyi 160 mg/dl nin üzerini aşmaz. Bu nedenle birinci saat glukoz düzeyleri 160 mg/dl üzerinde olanlar da çalışmadan çıkarıldı (11).

İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA formülü (İnsülin $\mu\text{U/mL}$ x glukoz mmol/L / 22,5) kullanıldı. Bu formül sonucu 2.7 ve üzerinde olan katılımcılar insülin direnci geliştiği kabul edilerek çalışmadan çıkarıldı (12). Obezite için Beden Kütle İndeksi (Kilo / Boyun karesi, kg/m^2) kullanıldı ve BKİ 30 ve üzerinde olanlar çalışmadan çıkarıldı (13).

Alınan kanların pıhtılaşmasının ardından numuneler 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi ve bekletilmeden çalışıldı. CRP ve glukoz Roche firmasının Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) cihazı ile ve aynı marka kitler kullanılarak çalışıldı. Glukoz, heksokinaz yöntemi ile çalışıldı. CRP ise türbidimetrik yöntem ile çalışıldı. İnsülin düzeyleri Elecsys 2010 cihazında (Roche Diagnostics; Japonya) ölçüldü ve firmanın kendi kitleri kullanıldı. Fibrinojen ise Amax 200 cihazında (TrinityBiotech, İrlanda) çalışıldı. Fibrinojen, seyreltilmiş plazmaya trombin eklenmesi ve sonrasında pıhtılaşma zamanının ölçülmesi esasına dayanan Clauss yöntemi ile ölçüldü.

Dışlama kriterleri:

- Akut ya da kronik herhangi bir hastalık durumu
- Bozulmuş açlık glukozu (açlık glukozu 110-126 mg/dL arasında çıkanlar)
- Tip 2 diyabet
- Beden kütle indeksinin (BKİ) 30 ve 30'un üzerinde olması
- Bozulmuş glukoz toleransı (75 gr glukoz yüklemesi sonrası ikinci saat değerleri 140-200 mg/dL arasında olanlar)
- Glukoz metabolizmasını etkileyen bir ilaç kullanımı
- HOMA indeksine göre belirlenen insülin direnci
- Birinci saat glukoz düzeyi 160 mg/dL üzerinde olanlar
- Akut enfeksiyon varlığı (muayene, anamnez ve hemogram ile)

Bu kriterlere uymayan gönüllüler çalışmadan çıkarıldılar.

Çalışmanın kısıtlılığı:

Çalışmaya dahil edilen kişilerin sayısı olarak az olması.

Kullanılan istatistik yöntem:

Çalışmaya katılan kişilerin sayısı, parametrik analiz koşullarını sağlanmadığı için "Spearman Sıra Korelasyon Analizi" istatistik anlamlılık için kullanıldı. 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi. Veri tabanı oluşturulmasında ve istatistiksel analizlerde SPSS for Windows v.18 İstatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Araştırmaya katılan 11 kişinin yaş ortalaması 41.45 ± 10.41 yıl (min=23; max=53) idi. Bu kişilerin 6'ı kadın 5'i erkekti ve %36.7'si (n=4) sigara içiyordu. Çalışmaya katılanların BKİ ortalaması ise 25.55 ± 2.98 kg/m^2 (min=20.0; max=29.0) olarak tespit edildi.

Açlık CRP düzeylerinin ortalaması 0.20 ± 0.11 mg/dL (min=0.06; max=0.37) iken fibrinojen düzeylerinin ortalaması 307.8 ± 79 mg/dL (min=165 mg/dL; max=450 mg/dL) olarak bulundu.

Yetmişbeş gr glukoz yüklemesi sonrası birinci saatte bakılan glukoz düzeylerinin ortalaması 116 ± 27 mg/dL (min=73 mg/dL; max=160 mg/dL) ve insülin düzeylerinin ortalaması 336 ± 154 pmol/L (min=94 pmol/L; max=627 pmol/L) idi.

Araştırmaya katılan 11 kişinin açlık CRP değerleri ile birinci saat glukoz ve birinci saat insülin değerleri arasında olumlu yönde, çok güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (Tablo 1).

Açlık fibrinojen düzeyi ile birinci saat glukoz değerleri arasında aynı şekilde olumlu yönde, çok güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görülürken (Tablo 1), birinci saat insülin değerleri arasında ise

Tablo 1. 75 gr glukoz yüklemesi sonrası birinci saat insülin ve glukoz düzeylerinin bazal Fibrinojen ve CRP düzeyleri ile korelasyonu.

	Birinci saat glukoz		Birinci saat insülin	
	Rho	P	Rho	P
CRP	0.772	0.005	0.834	0.001
Fibrinojen	0.833	0.001	0.597	0.053
Birinci saat glukoz			0.711	0.014

istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon saptandı (Tablo 1).

Birinci saat glukoz ve birinci saat insülin değerleri arasında ise olumlu yönde, güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı (Tablo1).

TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada 75 gr glukoz yüklemesi sonucunda glukoz metabolizması yönünden normal kabul ettiğimiz, sağlıklı, obez olmayan kişilerde birinci saat glukoz ve insülin düzeyleri ile bazal inflamasyon belirteci olarak kullandığımız CRP arasında güçlü, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu tespit ettik ($r=0.772$ $p<0.05$; $r=0.834$ $p<0.05$) İnflamasyon belirteci olarak kullandığımız bir diğer belirteç fibrinojen ile birinci saat glukoz düzeyleri arasında pozitif yönde istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardı ($r=0.833$ $p<0.05$). Fibrinojenle birinci saat insülin düzeyleri arasında da böyle bir ilişki vardı ama bu istatistiksel bakımdan anlamlı değildi ($r=0.597$ $p=0.053$). İnsülin ve glukozun kendi aralarındaki korelasyon ilişkisini de değerlendirdik ve beklenen, aralarında olması gereken güçlü pozitif korelasyonu gördük ($r=0.711$ $p<0.05$). Kısaca söylemek gerekirse glukoz insülinle etkileştiği gibi bazal inflamatuvar durumla da etkileşiyordu.

Hiperglisemik durumun ROT'leri ve ileri glikasyon son ürünleri üzerinden subklinik inflamatuvar vasata katkı sağladıkları bilinen bir durumdur. Ama vücuttaki normal kabul edilen glukoz dalgalanmalarının bazal subklinik inflamatuvar durumla ilişki göstermesi

ilginçti. Eğer glukoz patolojik bozukluklarda tanımlanan yüksekliklere ulaşmadan bile bazal inflamatuvar durumu böyle etkiliyorsa, kısır döngüye girebilecek olan bir inflamatuvar durumun Hotamışlıgil ve arkadaşları tarafından tanımlanan yol ile normal bireylerde insülin direncini ve tip 2 diyabet ile sonlanabilecek bir süreci tetiklemesi beklenen bir durum olabilir (1-3).

Bardini ve arkadaşları bizim yaptığımız çalışmaya benzer bir çalışma yapmışlar, çalışma yapılan kişileri normal glukoz toleransına sahip olanlar ve prediyabetikler olarak iki gruba ayırmışlar, birinci saatteki 155 mg/dL glukoz düzeyini kesim değeri olarak belirlemişler sonra bu iki grubu kendi içlerinde yine gruplandırmışlardır. Normal glukoz toleransına sahip olan bu grupta, birinci saat glukoz düzeyi belirledikleri kesim değerinin üzerinde olan kişilerde, bu değer altındaki olanlara göre inflamasyon belirteci olarak kullandıkları lökosit sayısı ve fibrinojen düzeyleri bakımdan anlamlı bir fark tespit etmişlerdir. Belirlenen kesim değerinin üzerinde olanlarda bu subklinik inflamasyon belirteçleri anlamlı olarak yüksek seyretmiştir. Yine bu grup kendi arasında insülin duyarlılığı yönünden kıyaslandığında normal glukoz toleransına sahip ama birinci saat glukoz düzeyleri 155 mg /dL'nin altında olanların insülin duyarlılığının daha iyi olduğu tespit edilmiştir (14).

Abdul ghani ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) testi yapılarak normal glukoz toleransına sahip olduğu tespit edilmiş kişilerde 1. saat glukoz düzeyleri için kesim değeri 155 mg/dL alınırsa bu değer üstünde olanlarda bu değer altındaki olanlara göre 7-8 yılda tip 2

diyabet riski gelişme riskinin daha yüksek olduğunu tespit etmişler ve bu değerlerin metabolik sendromla birlikte kullanılarak gelecekte gelişmesi olası tip 2 diyabeti tahmin etmede kullanılabileceğini önermişlerdir (15).

Berstein ve arkadaşları glukozun iki etkisinden söz ederken joker terimini kullanmışlardır. Buna göre glukozun bilinen hormonal etkilerine ek olarak vücutta ROT'ni tetikleyen etkilerinin de olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu ikili etkiye göre glukoz bazı bireylerde insülin salınımını tetiklerken (glukozun hormonal etkisi), bazı bireylerde ise bu etkisinin yanısıra vücutta ROT üretimini ve TNF (Tumor Necrosis Factor-) üretimini güçlü bir şekilde artırmaktadır (Glukozun genotoksik etkisi) (12,16). Yapılan başka bazı çalışmalarda da 75 gr oral yolla glukozla yüklenen kişilerde ROT üretimini anlamlı bir şekilde arttırdığı tespit edilmiştir (13-15, 17-19). Hiper-glisemik vasat vücutta ROT'lerinin artışına neden olur. ROT artışı bazı kinazların aktivasyonuna yol açar. Bu kinazların en önemlilerinden biri IKKB (Inhibitor of NF B Kinase subunit) dir. IKKB, Nuclear faktör-kappaB nin aktivasyonuna yol açar. Bu aktivasyon proinflamatuvar sitokinlerin artışını tetikler. Bu artışın sonucunda vücutta subklinik inflamasyon göstergesi olan inflamasyon belirteçlerinde bir yükselme gözlenir. Bu yol insülin direncine ve devamında tip 2 diyabete kadar giden yoldur (2, 7-9). Bu anlatılanlara benzeyen bulgular bizim çalışmamızda da vardı. Glukozun insülinle olan korelasyonu gibi glukozun bazal inflamatuvar belirteci olarak kullandığımız CRP ve fibrinojen ile de korelasyon gösterdiğini gördük.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda, süregelen bir hiper-glisemik vasat olmamasına rağmen, vücuttaki geçici hiper-glisemi piklerinin bazal inflamatuvar durumda yükselmelere neden olabileceğini, bunun subklinik inflamasyona katkı sağlayabileceğini, yüklenme sonrası birinci saat hiper-glisemik durumun değerlendirilmesinin bu yönüyle değerli olabileceğini tespit ettik.

Buna göre birinci saat glukoz düzeyleri gelecekte gelişmesi olası insülin direnci ve dolayısıyla tip 2 diyabet riskini değerlendirmek bakımından önemli bir araç olabilir. Oysa günümüzde OGTT yapılan kişilerde glukoz toleransı belirlenirken sadece 2. saat glisemisi değerlendirmeye alınmaktadır. Biz bu çalışmaya göre birinci saat glukozunun bazal inflamatuvar durumla ilişkisi nedeniyle gelecekte Tip 2 diyabet gelişmesi riskinin değerlendirilmesinde yararlı bir araç olabileceğini düşünmekteyiz.

Teşekkür: Hastanemiz dahiliye doktorları Uz. Dr. Yalçın Kaya ve Uz. Dr. Mesut Cankurt'a yardımları için teşekkür ederiz

KAYNAKLAR

1. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, and Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91 (11): 4854-8.
2. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest 2005; 115 (5): 1111-9.
3. Draznin B. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 and Increased Expression of p85 The Two Sides of a Coin. Diabetes 2006; 55:2392-7.
4. Halberg N, Wernstedt I, Scherer PE. The Adipocyte as an Endocrine Cell. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America 2008; 37 (3): 753-68.
5. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol 2004; 15 (11): 2792-800.
6. Vachharajani V, Granger DN. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity. IUBMB Life 2009; 61 (4): 424-30.
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 Stress. Circulation 2002; 106: 2067-72.
8. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest 2006; 116 (7): 1793-801.
9. Lamb RE, Goldstein BJ. Modulating an oxidative-inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function. International Journal of Clinical Practice 2008; 62(7) 1087-95.

10. Vlassara H, Brownlee M, Manogue KR, Dinarello CA, Pasagian A. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 1988; 240(4858): 1546-8.
11. Shrayyef ZM, Gerich JE. Normal Glucose Homeostasis (Chapter 2). In: Poretzky L. Edit. *Principles Of Diabetes Mellitus*. 2nd edition. New York (NY): Springer; 2010: 19-36.
12. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1368-75.
13. WHO Consultation on Obesity. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000. WHO Technical Report Series 894.
14. Bardini G, Dicembrini I, Cresci B, Rotella CM. Inflammation markers and metabolic characteristics of subjects with 1-h plasma glucose levels. *Diabetes Care* 2010; 33 (2): 411-5.
15. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, Defronzo RA, Groop L. Fasting Versus Postload Plasma Glucose Concentration and the Risk for Future Type 2 Diabetes Results from the Botnia Study. *Diabetes Care* 2009; 32(2): 281-6.
16. Berstein LM, Vasilyev DA, Poroshina TE, Kovalenko IG. Glucose-induced effects and joker function of glucose: endocrine or genotoxic prevalence? *Horm Metab Res* 2006; 38(10):650-5.
17. 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.
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. 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.

Yazışma adresi:

Dr. Emin Savaş Kılavuz
Nazilli Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı,
Nazilli/Aydın
Tel : 0 542 427 38 60
E-posta: es_kilavuz@hotmail.com
