

# Oral Glukoz Tolerans Testi Sırasında Plazma Viskozite Düzeyleri<sup>1</sup>

## PLASMA VISCOSITY LEVELS DURING ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST

Dildar KONUKOĞLU\*, Meltem ERCAN\*\*, Özden SERİN\*\*\*

\* Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya AD,

\*\* Ph.Dr., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik AD,

\*\*\* Uz.Dr., Taksim İlkaydım Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, İSTANBUL

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, erken aterosklerozun bir göstergesi olan postprandiyal hipergliseminin plazma viskozitesine olan etkisini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma kapsamına alınan 40 kadına oral glukoz tolerans testi uygulandı. Olgular, Dünya Sağlık Örgütü Kriterlerine göre glukoz toleransı normal (n:15, Yaş ortalaması: 46.5±15.4 yıl), bozuk(n:13, Yaş ortalaması:43.5±10.6 yıl) ve diyabetik (n:12, Yaş ortalaması:48.8±7.5 yıl) olarak sınıflandırıldı. Plazma viskozitesi bazal ve glukoz yüklemesinden sonraki 60 ve 120. dakikalarda Harkness kapiller viskozimetresi kullanılarak ölçüldü.

**Bulgular:** Bazal plazma viskozitesi, glukoz toleransı bozuk ve diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, p<0.001 ve p<0.001). Glukoz yüklemesinden sonra 60. dakikada plazma viskozitesi bütün olgularda bazal plazma viskozitesine göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). Glukoz yüklemesinden sonraki 120. dakikada, glukoz toleransı normal grupta plazma viskozite değerleri bazal değerleriyle benzerlik gösterirken, glukoz toleransı bozuk ve diyabetli olgularda plazma viskozitesi, bazal değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.001 ve p<0.001). Plazma viskozitesi ile glukoz (r:0.45, p<0.001) ve kolesterol (r:0.41, p<0.001) arasında pozitif korelasyon bulundu.

**Sonuç:** Sonuçlarımız hipergliseminin plazma viskozitesinde artışa yol açtığını ve artan plazma viskozite düzeyinin erken ateroskleroz ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Oral glukoz tolerans testi, Ateroskleroz, Plazma viskozitesi, Diabetes mellitus

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:397-400

Glukoz tolerans bozukluğu ile kardiyovasküler hastalıkların (KVH) morbidite ve mortalitesi arasındaki ilişkiler son yıllarda gittikçe artan bir önemde araştırılmaktadır (1,2). Oral glukoz tolerans testi (OGTT) postprandiyal hiperglisemi varlığını değerlendirmede bir model olarak kullanılmakta ve prediabetik dönemin göstergesi olan bozuk glukoz toleransının aterosklerozun erken göstergesi olabileceği görüşü önem kazanmaktadır (3). Bu nedenle çalışmalar prediabetik dönemde,

### Summary

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the effect of postprandial hyperglycemia, as a predictor of early atherosclerosis on plasma viscosity.

**Material and Methods:** Forty female subjects were involved in this study, and were performed oral glucose tolerance test. These subjects were classified as normal (n:15, mean age:46.5±15.4 years), impaired (n:13, mean age:43.5±10.6 years) and diabetic (n:12, mean age:48.8±7.5 years) glucose tolerance according to the World Health Organization Criteria. Plasma viscosity was measured in subjects at baseline and 60 and 120 min after glucose loading, using Harkness capillary viscometer.

**Results:** The baseline plasma viscosity was significantly higher in both subjects with impaired and diabetic glucose tolerance (p<0.001 and p<0.001, respectively) than in subjects with normal glucose tolerance. 60 min. after glucose loading, plasma viscosity was significantly higher than baseline plasma viscosity levels in all groups (p<0.001, p<0.001 and p<0.001, respectively). While in subjects with normal glucose tolerance plasma viscosity at 120 minute after glucose loading returned to baseline levels, in subjects with impaired and diabetic glucose tolerance plasma viscosity at 120 minute was significantly higher than baseline. There was a positive correlation between plasma and glucose (r:0.45, p<0.001) and cholesterol levels (p<0.41, p<0:001).

**Conclusions:** Our results suggest that hyperglycemia induced an increase in plasma viscosity and the elevated plasma viscosity levels may be related to the early atherosclerosis process.

**Key Words:** Oral glucose tolerance test, Atherosclerosis, Plasma viscosity, Diabetes mellitus

T Klin J Med Sci 2002, 22:397-400

aterosklerozun ve KVH'ların gelişiminin önlenmesi ve izlenmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır (4,5). Hiperkolesterolemi, hiperinsülinemi ve obezite glukoz toleransının bozulmasına neden olan kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu faktörler KVH'ların sadece %50'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (6). Ancak kesin mekanizmalar tam olarak ortaya konmamıştır.

Diğer taraftan mikrohemodinamik değişikliklerin kan akış hızında azalmaya yol açarak aterosklerozu

hızlandırabildiği ve plazma viskozitesinin en önemli mikroheminamik faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (7).

Çalışmamızda postprandial hipergliseminin, plazma viskozitesi üzerine etkisini araştırmak için, glukoz yüklemesinden önce, 60 ve 120 dakika sonra, plazma viskozitesi değerlerini tespit ettik.

### Gereç ve Yöntem

Taksim İlkaydım Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarına oral glukoz tolerans testi yapılması için başvuran yaş ortalaması; 45.7±14.2 yıl ve vücut kitle indeksi (VKİ; 23.4 ± 3.6 m<sup>2</sup>/kg) olan 40 kadın çalışma kapsamına alındı. Anamnezlerinde belirtilmiş kardiyovasküler veya endokrin herhangi bir klinik patoloji alınmadı ve herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı. Kişiler araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya dahil edildiler.

Bazal ve 75 g oral glukoz yüklenmesini izleyen 60. ve 120. dakikalarda venöz kan örnekleri alındı. OGTT sonrasında WHO/NDDG standardizasyonuna göre değerlendirildi(8). Buna göre OGTT' si normal (n=15), bozuk (n=13) ve diyabetik(n=12) olmak üzere 3 grup oluşturuldu.

2 ayrı tüpe alınan kan örneklerinden trisodyum sitrat içeren ile fibrinojen analizi Clauss yöntemi kullanılarak tespit edildi. (Fibri-Prest; Kat No 00608. Diagnostica Stago, France). Diğer biyokimyasal analizler heparinli tüpe alınan örneklerde yapıldı. Plazma demir düzeyi Ferrozine yöntemi ile (Sigma Chem. Co. USA Kat. No:565-B), glukoz, total kolesterol, trigliserit, total protein ve albumin düzeyleri enzimatik kolorimetrik kit kullanılarak ölçüldü (Sigma Chem. Co. USA, Kat No: sırasıyla 401-25P, 336-10, 541-2, 631-2).

Plazma viskozitesi Harkness kapiller viskozimetresi ile (Coulter Electronic Limiteds Serial Number:6083, England) ve centipoise(cp) değeri ile verildi.

Bulgular ortalaması±standart sapma olarak verildi. p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar eşleşmiş ve eşleşmemiş Student-t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyonu kullanıldı.

### Bulgular

Grupların genel özellikleri Tablo 1'de verildi. Bazal glukoz değeri diyabetli grupta diğer gruplara göre önemli derecede yüksek bulundu (p<0.001). Total protein, albumin, fibrinojen, trigliserid, total kolesterol ve demir düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi.

Gruplar bazal plazma viskozite değerleri açısından karşılaştırıldığında glukoz toleransı bozuk ve diyabetli grubun değerleri, kontrol grubundan anlamlı derecede

**Tablo 1.** OGTT'i normal, bozuk ve diyabetik grupların genel özellikleri ve bazal biyokimyasal değerleri

	Normal	Bozuk	Diyabetik
n	15	13	12
Yaş	46.5±15.4	43.5±10.6	48.8±7.5
VKİ (m <sup>2</sup> /kg)	22.5±4.44	23.5±3.02	23.5±3.50
Glukoz (mg/dL)	85.6±18.7	96.5±10.5	125.6±13.5*
Total kolesterol (mg/dL)	170.5±30.9	193.2±25.5	195.8±20.6
Trigliserid (mg/dL)	125.6±31.3	130.5±34.5	136.6±24.5
Total protein (g/dL)	7.37±0.9	7.33±1.1	7.32±0.8
Albumin (g/dL)	5.3±0.9	5.1±0.7	5.2±0.9
Fibrinojen (mg/dL)	435±25	415±35	418±29
Demir (µg/dL)	89.3±18.6	87.5±15.5	87.7±18.3
Hematokrit (%)	43.5±1.5	43.5±1.8	42.5±1.5
Sistolik Basınç (mmHg)	105±10	103±12	110±15
Diastolik Basınç (mmHg)	75±5	79±8	80±10

\* Kontrol grubu ile karşılaştırma ,p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

**Tablo 2.** OGTT sırasında plazma viskozitesi düzeyleri (cp)

	Bazal	60.dakika	120.dakika
Normal	1.151±0.031	1.186±0.025*	1.152±0.029
Bozuk	1.235±0.038*	1.264±0.033*	1.265±0.027*
Diyabetik	1.246±0.035*	1.305±0.032*	1.303±0.022*

\* Bazal değerlerle karşılaştırma ,p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

yüksek bulundu (p<0.001 ve p<0.001). Tüm gruplarda oral glukoz yüklenmesini izleyen 60. dakikada plazma viskozitesi değerleri bazal değerlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu(p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). 120. dakikada, glukoz toleransı normal grupta plazma viskozitesi bazal değerlere dönmeye karşın, glukoz toleransı bozuk ve diyabetli gruplarda plazma viskozitesi bazal değerlerine göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.001).(Tablo 2).

Korelasyon analizi yapıldığında; tüm grupların bazal plazma viskozite değerleri ile kolesterol değerleri arasında (r: 0.410, p<0.001), ve OGTT sırasındaki plazma viskozite ve plazma glukoz değerleri arasında pozitif korelasyon (r : 0.45, p<0.001) saptandı.

### Tartışma

KVH'nın diabetik ve diabetik olmayan popülasyonda başlıca mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmesine karşın KVH ile tip 2 diabetes mellitus arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır (9). Hipergliseminin kollajen ve damar duvarı proteinlerinin ve lipoproteinlerinin geri dönüşümsüz glikozilasyonuna, reaktif oksijen metabolitlerinin artışına veya endotel hasarına yol açarak aterogenezi başlattığı veya geliştirdiği ileri sürülen mekanizmalar arasındadır (10,11). Ancak klinik olarak aşikar diyabeti olmayan ancak glukoz

toleransı bozuk kişilerin de KVH riski taşıdığı gösterilmektedir (12,13). Diğer taraftan aterosklerotik etkilerden birinin mikrohemodinamik değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin mikrosirkülasyonun bozulmasına yol açtığı ve kan akım direncini arttırdığı doku perfüzyonunda azalmaya yol açabildiği de gösterilmiştir (14,15). Kan akımındaki bozukluk, bir taraftan damar duvarından koagülasyonu aktifleyici faktörlerin dolaşıma geçmesine neden olurken diğer taraftan gelişen doku hipoksisi asidoz, hiperosmolalite ve kalsiyum iyon düzeyinde artışa yol açar. Bu değişiklikler aterosklerozun gelişmesinde önemli rol oynar (16).

Diyabetik hastalarda mikrohemodinamik ve hemoreolojik bozuklukların bulunduğu genellikle kabul edilen bir görüş olmakla beraber, bu bozuklukların başlangıçtan itibaren mi var olduğu, yoksa ilerleyen yıllarda kronik komplikasyonlara paralel bir artış mı gösterdiği tam olarak belirlenememiştir (17,18). Bu nedenle prediyabetik dönemin göstergesi olan bozulmuş glukoz toleransının aterosklerozun erken dönemini göstermesi açısından önemi giderek artmaktadır. Glukoz toleransı bozuk kişilerde, postprandial glukoz düzeyleri yüksek ancak diabetiklere göre düşük iken, açlık glukoz düzeyleri normal sınırlarda kalmaktadır. Bu kişilerde KVH'dan ölüm oranının arttığı ve bozuk toleransın kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer alabileceği ileri sürülmektedir (4,19,20).

Çalışmamızda OGGT sonucunda normal, bozuk ve diyabetik glukoz toleransı gösteren kişilerde en önemli mikrohemodinamik faktörlerden biri olan plazma viskozite değişikliklerini araştırdık. Bazal değerler gözönüne alındığında plazma viskozite değerlerini glukoz toleransı bozuk ve diyabetik toleranslı grupta, normal toleranslı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Reolojik faktörler ile erken ateroskleroz arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar oldukça az sayıdadır. Lee ve ark.(21) karotis-intima media kalınlığı artmış kişilerde viskozitenin arttığını ve artışın erken aterosklerozu gösterdiğini ileri sürmüştür. Sandhagen ve ark.(22) ise hemoreolojik değişikliklerin insüline bağımlı diabetes mellitusta ancak geç dönemde oluştuğunu bildirirken, Schnyder ve ark.(23) tip 2 diyabetiklerde gözlenen mikrovasküler değişikliklerin hemoreolojik faktörlerle ilişkili olmadığını göstermişlerdir.

Diğer taraftan çalışmamızda glukoz toleransı sırasında plazma viskozite düzeylerinde değişimler saptadık. Plazma viskozite değerleri glukoz artışları ile pozitif korelasyon gösterdi (r:0.45, p<0.001). Hipergliseminin plazma viskozitesi üzerine olan etkileri de tam olarak belirlemediğimizdir. Khodabandehlou ve ark. (15) insüline bağımlı diabetiklerde hipergliseminin plazma viskozitesini düşürdüğünü ileri sürerken, Çınar ve ark. (24) plazma viskozitesindeki artışın, kan glukoz düzeyindeki artış ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir. Bununla

beraber plazma viskozitesinin diyabetin metabolik kontrol düzeyi ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (25).

Akut hipergliseminin önemli etkileri arasında glukozun otooksidasyonunda artış ve serbest radikal kaynaklı endotel hasarları yer almaktadır (26,27). Hipergliseminin yol açtığı endotel fonksiyon bozukluğu dakikalar veya saatler içinde başlarken bunun yanı sıra hemodinamik etkiler de meydana gelebilmektedir (28,29). Marfella (30) akut hiperglisemide hemodinamik değişikliklerin insülin bağımsız olarak meydana geldiğini ve serbest radikal artışı sonucu nitrik oksit düzeylerindeki değişikliklerin endotel fonksiyon bozukluğuna yol açarak doku perfüzyonunda azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür. Plazma viskozite değişiklikleri de kan akışkanlığını etkileyerek hemodinamik değişikliklere yol açabilmektedir (31). Çalışmamızda plazma viskozitesini etkileyen hematokrit, plazma demir, fibrinojen, albumin ve protein düzeyleri arasında glukoz intoleransı gösteren gruplar ile normal grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bazal değerler göz önüne alındığında plazma kolesterol düzeyleri ile viskozite arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı (r:0.41, p<0.001). Plazma kolesterol ve viskozite arasındaki ilişkiyi inceleyen Koenig ve ark.(7) plazma kolesterol düzeyi yüksek kişilerde viskozitenin arttığını ve bu artışın ateroskleroz ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca diğer bir çalışmada ailesel hiperkolesterolemili hastalarda plazma viskozitesinin yüksek olduğu da bildirilmiştir (32). Sonuçlarımız normal ya da sınırda (<220mg/dL) kolesterol düzeylerinde dahi plazma kolesterol düzeyleri değişikliklerinin plazma viskozitesi değerlerini etkileyebileceğini göstermesi açısından önemli olabilir. Ayrıca akut hipergliseminin yol açtığı hemodinamik etkilerin plazma viskozitesi üzerine etkisi olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın sonuçları plazma viskozite ölçümünün erken mikrohemodinamik değişiklikleri göstermesi açısından önemli olduğunu gösterir yönedir. Glukoz toleransı bozuk ve diyabetik olan olgularda mevcut mikrosirkülasyon bozuklukları akut plazma glukoz yükselmesine karşı plazma viskozite yanıtında normale göre farklılık oluşturabilmektedir. Bu nedenle postprandial hipergliseminin plazma viskozitesinde artışa yol açtığı ve bu artışın aterosklerozun erken dönemini göstermesi açısından önemli olabileceği düşünülebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Fred L, O'Leary DH, Savage PJ. Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorders. *Diabetes Care* 2001;24:1233-39.
2. Saydah SH, Brancati FL, Miret M, Christina V, Sung J, Gause D. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of us. Adults. *Diabetes Care* 2001;24 : 1397-403.

3. Haffner SM. Impaired glucose tolerance-is it relevant for cardiovascular disease? *Diabetologia* 1997; 40: 138-40.
4. Lefebvre FJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabet Med* 1998; 15:63-8.
5. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 701-10.
6. James BM, Murray AM, David MN, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired haemostasis: The Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283(2): 221-8.
7. Koenig W, Sund M, Ernst E, Matrai A, Keil M and Rosenthal J. Is increased plasma viscosity a risk factor for high blood pressure. *Angiology* 1989; 40(3): 153-63.
8. WHO study group. Diabetes Mellitus. Technical report series, No 727, WHO, 1985.
9. Haffner SM. The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocrine Reviews* 1998; 19: 583-92.
10. Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: result from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; 2:131-41.
11. Haffner SM. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease. *Diabetic Med* 1997; 14:12-8.
12. Mc Phillips JB, Barrett-Connor E, Wingard DL. Cardiovascular disease risk factor prior to the diagnosis impaired glucose tolerance and non-insulin dependent diabetes mellitus in a community of older adults. *Am J Epidemiol* 1999; 131:443-53.
13. Wei M, Gibbons LW, Mitchell T, Kampert J, Skin M, Blairs S. Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all cause mortality. *Circulation* 2001;101:2047-52.
14. Reid HL, Dormany JA, Barnes AJ, Locks PJ, Dormandy TL. Impaired red cell deformability in peripheral vascular disease. *Lancet* 1976; 1:666-68.
15. Khodabandehlou T, Zhao H, Vimeux M, Aouane F, Le Devehat C. Haemorheological consequences of hyperglycaemic spike in healthy volunteers and insulin-dependent diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 19:105-14.
16. Mueller R. Hemorheology and peripheral vascular disease. a new therapeutic approach. *J Medicine* 1981; 12: 209-12.
17. Khawand CE, Jamart J, Donckier J, et al. Hemostasis variables in type I diabetic patients without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care* 1993; 16:1137-45.
18. Zioupos P, Barbenel JC, Lowe GD, et al. Foot microcirculation and blood rheology in diabetes. *J Biomed Eng* 1993; 5: 155-8.
19. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged non-diabetic men. 20 years follow-up in the Whitehall Study, The Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 360-7.
20. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired homeostasis: The Framingham Offspring Study. *Jama* 2000; 12: 221-8.
21. Lee AJ, Mowbray PI, Lowe GD, Rumley A, Fowker FG, Allan PL. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: The Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1998; 21: 1467-73.
22. Sandhagen B, Ewald U, Tuvema T. Hemorheology in insulin dependent diabetes is still normal five years after onset of the disease. *Acta Paediatr Supply* 1997; 418:21-23.
23. Schynder L, Walter R, Rohrer A, Contesse J, Reinhart WH. No influence of C-peptide, insulin, and glucagon on blood viscosity in vitro in healthy and patients with diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001; 24: 65-74.
24. Çınar Y, Şenyol AM, Duman K. Blood viscosity and blood pressure: role of temperature and hyperglycemia. *Am J Hypertens* 2001; 14(5Pt1):433-8.
25. Karandikar SS, Bapat RD, Puniyani RR. Haemorheology in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1994; 40:21-2.
26. Konukoğlu D, Hatemi H, Ozer EM, Gonen S, Akçay T. The erythrocyte glutathione levels during oral glucose tolerance test. *J Endocrinol Invest* 1997; 20:471-5.
27. Tessier D, Khalil A, Fulop T. Effects of an oral glucose challenge on free radicals/antioxidants balance in an older population with type II diabetes. *J Gerontology* 1999; 54A: M541-5.
28. Baron AD. Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol* 1994; 267:E187-93.
29. Bohler HG, Lash JM. Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRF. Mediated vasodilatation in normal rat arterioles. *Am J Physiol* 1993; 265:H219-H225.
30. Marfella R. Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 658-63.
31. Ernst E, Schmid WM, Baumann M, Matrai A. Cardiovascular risk factors and hemorheology. *Atherosclerosis* 1986; 59:263-9.
32. Vaya A, Mart R, Gill L, Llunch I, Carmena R, Aznar J. Erythrocyte membrane cholesterol/phospholipid changes and hemorheological modifications in familial hypercholesterolemia treated with lovastatin. *Trombos Res* 1996; 83:375-88.

**Geliş Tarihi:** 25.10.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Dildar KONUKOĞLU  
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Biyokimya AD, İSTANBUL

*İ.Ü. Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Ö-731/06012000)*