

Tip 2 Diabette Hiperhomosisteinemi

Gonca TAMER (*)

ÖZET

Homosistein; diyetle alınan methioninin demetilasyonundan elde edilen toksik bir aminoasittir. Hiperhomosisteineminin, tromboemboli, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu ve tip 2 diabette normal topluma göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada tip 2 diabetli 32 hasta ile 32 kişilik sağlıklı kontrol grubunda plazma homosistein düzeyleri araştırılmış, tip 2 diabetlilerde plazma homosistein düzeyi, kontrol grubuna göre çok ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Anahtar kelimeler: Tip 2 diabet, homosistein, mikroalbuminüri

SUMMARY

Hyperhomocysteinemia in Type 2 Diabetes

Homocysteine is a toxic aminoacid formed by demethylation of methionine taken in normal diet. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases and also thromboemboli. Hyperhomocysteinemia is more frequent in type 2 diabetes than normal population.

In this study, plasma levels of homocysteine were investigated in two groups; a patient-group formed out of 32 type 2 diabetic patients and a control group of 32 healthy volunteers. The plasma homocystein level was found significantly higher in type 2 diabetics than in control group ($p<0.001$).

Key words: Type 2 diabetes, homocysteine, microalbuminuria

Diabetes mellitus (DM), hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri ve bunlara eşlik eden pek çok klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreden, topluma göre morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir metabolik hastalıktır. Homosistein ise her insanda bulunan, diyetle alınan methioninin demetilasyonundan elde edilen toksik bir aminoasittir (1,2).

Plazma homosistein (hms) düzeyindeki artışın kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, tromboemboli ve ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Son çalışmalar, plazma hms düzeyinin yüksek bulunduğu tip 2 diabetli hastalarda, hiperhomosisteineminin kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi artıran diğer faktörlerden bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür (1-3). Bu çalışmada, tip 2 diabetlilerde plazma hms düzeyinin toplumdan farklı olup olmadığı araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya sigara içmeyen, üre ve kreatinini normal olan, 22

kadın, 10 erkek, toplam 32 tip 2 diabetli hasta ile 21 kadın ve 11 erkekten oluşan 32 kişilik sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Tip 2 diabetli hastaların tümü oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Tip 2 diabetli hastaların yaşları 68-42 arasında olup yaş ortalaması 50.2 ± 8.29 ; ortalama HbA1c'leri 7.49 ± 0.31 idi. Kontrol grubunun yaşları 66-35 arasında olup yaş ortalamaları 48.47 ± 10.2 idi. Hasta ve kontrol grubunun; EDTA'lı kanda kolon kromatografisi yöntemi ile çalışılarak açlık plazma hms düzeyleri ölçüldü ve istatistiksel karşılaştırması yapıldı.

BULGULAR

Tip 2 diabetli hastaların 11 (% 34)'inde açlık plazma hms düzeyi normalden yüksek bulunmuş olup, hms ortalaması 15.13 ± 2.56 mmol/L idi. Kontrol grubundaki her bireyin açlık plazma hms düzeyi normal olup, ortalaması 9.86 ± 2.38 mmol/L idi. Bu sonuçlara göre, tip 2 DM'lu hasta grubunda kontrol grubuna göre plazma hms düzeyi çok ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Hms, hayvansal proteinlerde bolca bulunan ve diyetle

alınan methioninin metabolik demetilasyonundan elde edilen, sülfhidril içeren, her insanda bulunan toksik bir aminosittir. Total hms düzeyinin ölçülmesinde kullanılan en yaygın metod likit kromatografisidir. Erkekler kadınlardan 1 mmol/l daha yüksek hms düzeyine sahiptir. Total hms konsantrasyonları yaş, sigara içilmesi, serum kreatinin düzeyi ve vücut kitle indeksinin 30'ün altında olması ile paralellik gösterir (1-3).

Ciddi hiperhomosisteinemilerin başlıca nedenleri; hms metabolizmasını düzenleyen enzim genlerindeki homozigot hatalardır. Klasik ve ciddi hiperhomosisteineminin en sık görülen genetik nedeni sistatyonbetasentaz (CBS) enziminin homozigot eksikliğidir. Hastalığın iki farklı şekli, yüksek doz B6 vitaminine cevap verip vermemesine göre ayırılabilir. Orta derecede artmış plazma hms düzeyi ile ilgili en sık görülen enzim defekti ise metiltetrahidrofolat redüktaz için geni kodlayan bölgedeki bir nokta mutasyonudur. B12 vitaminine bağımlı metiltetrahidrofolat redüktaz için henüz genetik bir hata bildirilmemiştir. Hms metabolizmasında yer alan vitaminlerin yetersizliği ve çok ciddi olmayan genetik kodlama hataları hiperhomosisteinemiye daha sık neden olur. Çalışmalarda B12 vitamini ve folatın plazmadaki konsantrasyonları ile plazma hms düzeylerinin ters orantılı olduğu bildirilmiştir (5).

Hiperhomosisteinemi kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Tip 2 DM'ta pre-matür ateroskleroz ile hiperhomosisteinemi paralellliği bildirilmiştir (6). Hiperhomosisteinemi, endotel hücreleri üzerinde toksik etki gösterir. Hiperhomosisteinemde endotelial hücrelerde glutatyon peroksidaz aktivitesi düşer. Glutatyon peroksidaz, oksidatif koruma mekanizmaları ile nitrik oksit (NO) fonksiyonlarını potansiyalize eden çok önemli bir enzimdir. Hms, aterosklerozda, nörolojik hastalıklar ve infeksiyon durumlarında NO reseptörü gibi de davranarak NO fonksiyonlarını farklı bir mekanizmayla da antagonize edebilir. Hms, hücre yaşam süresi ve canlılığını azaltır, prostatiklini inhibe eder, faktör V'i aktif hale geçirir, damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu artırır, primer endotelin I üretimini inhibe ederek vazodilatasyonu engeller. Ayrıca, in vitro şartlarda düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Hiperhomosisteinemde trombositlerin adezyonu artar, trombinin plazma seviyesi yükselir, endotelial kaynaklı gevşetici faktörün salgılanması azalır. Plazma hms seviyesi 5 mmol/l'nin üzerine çıktığında protein C aktivasyonu inhibe

olur, t-PA spesifik olarak bloke olur. Hms, 8 mmol/l gibi düşük konsantrasyonlarda bile plazminojenin aktif hale geçmesini engeller (1,4,8,9).

Hiperhomosisteinemi, ateroskleroz, tromboemboli, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür ve mortaliteyi artırır (1,2,6,10). Bir çok çalışmada tip 2 diabetlilerde hiperhomosisteineminin daha sık olduğu ve hiperinsülinemi ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (11). Zayıf metabolik kontrollü ve özellikle makrovasküler hastalık, nefropati, mikroalbuminüri gibi komplikasyonları olan tip 2 diabetlilerde, plazma hms düzeylerinin iyi metabolik kontrollü ve komplikasyonsuz tip 2 diabetlilere göre daha yüksek olduğu iddia edilmektedir (12-14).

Son zamanlarda özellikle mikroalbuminüri ile yüksek plazma hms düzeyleri arasındaki korelasyona dikkat çekilmektedir (14,15). Mikroalbuminürinin nedeni olarak hiperhomosisteinemi gösterilmektedir, hatta bir çalışmada hiperhomosisteineminin tip 2 DM ve hipertansiyondan bağımsız olarak mikroalbuminüri yapabileceği iddia edilmiştir. Bu iddia, mikroalbuminürinin nasıl kardiyovasküler olaylarda artışa neden olduğunu açıklayabilir (16).

KAYNAKLAR

1. Nalbant S, Aktay D, Danacı M: Homosistein ve kardiyovasküler olaylardaki yeri. İç Hastalıkları Progres 9:292-8, 2000.
2. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, et al: Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study. Circulation 101:1506-11, 2000.
3. Abdella N, Mojiminiyi OA, Akanji AO: Homocysteine and endogenous markers of renal function in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. Diabetes Res Clin Pract 50:177-85, 2000.
4. Selhub J: Homocystein metabolism. Ann Rev Nutr 19:219-46, 1999.
5. Fiorina P, Lanfredini M, Montanari A, et al: Plasma homocysteine and folate are related to arterial blood pressure in type 2 diabetes mellitus. Am J Hypertens 11:1100-7, 1998.
6. Fonseca VA, Mudaliar S, Schmidt B, et al: Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects. Metabolism 47:686-9, 1998.
7. Nappo F, De Rosa N, Marfella R, et al: Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. JAMA 1207-12, 1999.
8. Hankey GJ, Eikelboom JW: Homocysteine and vascular disease. Lancet 354:31-7, 1999.
9. Chambers JC, Mc Gregor A, Jean Marie J, et al: Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: An effect reversible with vitamin C therapy. Circulation 99:1156-60, 1999.
10. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al: Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population based study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 18:133-8, 1998.
11. Munshi MN, Stone A, Fink L, Fonseca V: Hyper-homocys-

teinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. *Metabolism* 45:133-5, 1996.

12. Drzewoski J, Czupryniak L, Chwatko G, Bald E: Hyperhomocysteinemia in poorly controlled type 2 diabetes patients. *Diabetes Nutr Metab* 13:319-24, 2000.

13. Buysschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, Hermans MP: Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care* 23:1816-22, 2000.

14. Smulders YM, Rakic M, Slaats EH, et al: Fasting and post-

methionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 22:125-32, 1999.

15. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, et al: Serum homocysteine levels are associated with the development of (micro) albuminuria: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:74-81, 2001.

16. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, et al: Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: the Hoorn Study. *Kidney Int* 54:203-9, 1998.

YAZARLARA BİLGİ

Göztepe Tıp Dergisi, SSK Göztepe Eğitim Hastanesi'nin multi-disipliner bilimsel yayın organı olup, klinik ve deneysel çalışmalara, olgu sunumlarına ve derleme yazılara yer verir. Yayın dili Türkçe olan dergi, her üç ayda bir çıkar ve dört sayıda bir cilt tamamlanır.

Bilimsel yazıların dergide yer alabilmesi için tüm yazarların onayladığını belgeleyen bir ön yazı içermesi gerekir. Yayın Kurulu, yazıları çift hakem sistemi ile değerlendirerek yayımlanıp yayımlanmayacağına karar verir. Yayın kurulu, yazıları biçimce düzenlemek ve düzeltmek veya kısaltmak yetkisindedir.

Dergide yayımlanan yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

YAZIM KOŞULLARI

1. Yazı standart A4 kağıdına, bilgisayar çıktısı olarak yazılmalı ve her sayfanın iki yanında 3 cm boşluk bırakılmalıdır.
2. Dergiye gönderilen klinik ve deneysel çalışmalar 10, derleme yazıları 14, olgu sunumları 5 sayfayı geçmemelidir.
3. Gönderilen yazıların başlıkları kısa ve açık ifadeli olmalıdır.
4. Yazarların ünvan kullanmaksızın adı ve soyadı başlığın altında, ortaya açık olarak yazılmalıdır. Yazarların görev yeri, ünvanları ve yazı ile ilgili bilgi (kongrede sunulmuş olması poster veya herhangisi bir kurumun desteği) dip not ile yazılmalıdır.
5. Gönderilen yazılarda sırasıyla şu bölümler yer almalıdır :
Klinik ve deneysel araştırma yazıları : Başlık (Türkçe ve İngilizce), Özet (Türkçe ve İngilizce), Giriş, Materyal ve Metod, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar
Olgu sunumları : Başlık (Türkçe ve İngilizce), Özet (İngilizce), Olgu (veya olguların) Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar
Derlemeler : Başlık (Türkçe ve İngilizce), Özet (İngilizce), Metin, Tartışma ve Kaynaklar (Index Medicus kurallarına göre)
6. Türkçe ve İngilizce özet, konu çerçevesini ve amaç, kısaca yöntemi, elde edilen ve varılan sonuçları içermelidir. Özetler 200-250 kelimeyi aşmamalı ve sonuna en az 2, en çok 5 Türkçe ve İngilizce anahtar kelime (key words) yazılmalıdır.
7. Kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve

aşağıdaki örneklere göre yazılmalıdır :

Makaleler için: Yazarın soyadı, isim baş harfleri, 2'nci yazarın soyadı isim baş harfleri, 3'üncü yazarın soyadı isim baş harfleri (sonrakiler için et. al.) : Makalenin adı. Derginin Index Medicus'a göre kısaltılmış adı veya tam başlığı Volüm sayısı:(sayı), başlangıç sayfası-bitiş sayfası, Yıl

Örnek :

2. Fenel V, Vale GR, Brock GA, et. al.: Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalosis in human. *J. Appl Physiol* 27 (2) : 67-70, 1967.

Kitaplar için: Yazarın soyadı, isim baş harfleri, (diğer yazarlar da aynı şekilde) : Kitabın adı. Baskısı. Yayınevi, Şehir, Sayfa, Yıl

Örnek :

3. Nunn J: Applied Respiratory Physiology. 2nd Ed., Butterworths, London, 168, 1977.

8. Şekillerin (tablo, resim, ve grafikler) No'ları yazı içinde parantez içinde belirtilmelidir. Fotoğraflar ayrı bir zarfa konulmalı ve arka yüzleri numaralanmalıdır. Şekillerin alt yazıları (tablo, resim, grafik, fotoğraf ve slayt) ayrı bir sayfaya yazılmalı ve sıra numarası verilmelidir.

9. Dergide yayımlanan yazılara katkıda bulunmak üzere veya tenkit amacıyla "Editöre mektup" köşesine gönderilecek yazılar 2 daktilo sayfasını geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

10. Yazılar iki nüsha verilmeli ve yazının başında "yazarın yazışma adresi ve telefonu" bulunmalıdır.

11. Yazının, bilgisayar çıktısı ile beraber mutlaka bir diskette MICROSOFT Word programında ve TEXT formatında kaydı da gönderilmelidir. Disket ile birlikte gönderilmeyen yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır.

12. Yazı ve şekiller yazarlara iade edilmez.

13. Yazılar ;

GÖZTEPE TIP DERGİSİ

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Başhekimliği
81054 GÖZTEPE / İSTANBUL"

adresine gönderilmelidir.