

Tip 2 diyabetik hastalarda nöropati ve plazma homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Atalay SURARDAMAR (*), M. Fatih AKDOĞAN (*), Figen NOYAN (*), Göksel SOMAY (**), Hanife ERKAL (**), Nurcan HATIRNAZ (***), Bülent ERDOĞAN (***)

ÖZET

Daha önce tip 2 diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda, nöropati ile plazma homosistein düzeyi arasındaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar yapılmıştır ve bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, tip 2 diyabetik hastalarda diyabetin kronik komplikasyonlarından başta nöropati olmak üzere, iskemik kalp hastalığı (IKH), hipertansiyon ve homosistein düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğine başvuran ve ADA (American Diabetes Association) kriterlerine göre tip 2 diyabet tanısı konulan, 53'ü kadın, yaş ortalaması 56.9±9.2 olan 73 hasta alındı. Hastaların açlık plazma homosistein düzeyleri ölçülerek diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlarından iskemik kalp hastalığı ve nöropati, gelişen ve gelişmeyen gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Çalışmanın sonucunda diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlarından, iskemik kalp hastalığı ve nöropati gelişen hasta grubunda plazma homosistein düzeylerinin yüksek olduğu saptandı (sırasıyla; 15.4±3.5 µmol/L'e karşı 11.3±2.7 µmol/L, p=0.001; 13.4±3.5 µmol/L'e karşı 11±2.7 µmol/L, p=0.001). Ayrıca arteriyel hipertansiyon saptanan hasta grubunda da plazma homosistein düzeyi yüksek idi (14.3±3.1 µmol/L'e karşı 10.1±2.1 µmol/L, p=0.001). Yapılan çalışma, Tip 2 diyabetik hastalarda yüksek plazma homosistein düzeyinin nöropati, iskemik kalp hastalığı yada arteriyel hipertansiyon gelişmesinde risk faktörü olabileceğini desteklemektedir. Yüksek homosistein düzeyinin tedavi ile düşürülmesinin veya normalizasyonun sağlanmasıyla diyabetin kronik komplikasyonlarının (IKH, nöropati) azaltılıp, azaltılmadığının gösterilmesi için multipl prospektif çalışmaya gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, homosistein, iskemik kalp hastalığı, nöropati, hipertansiyon

SUMMARY

Evaluation of relationship between neuropathy with fasting homocysteine level on type 2 diabetic patients

There is different results in studies made with type 2 diabetic patients to evaluate relationship between neuropathy with fasting plasma homocysteine levels, and also there is not enough knowledge on this subject. The purpose of this study is to evaluate relationship between chronic diabetic complications neuropathy, ischemic hearth disease and hypertension with fasting plasma homocysteine levels on type 2 diabetic patients.

We evaluated 73 type 2 diabetic patients (53 women, 20 men mean age 56.9±9.2) whose diagnosis established according to ADA criteria at Haydarpaşa Numune Hospital Diabetes Mellitus Outpatientclinic. Plasma fasting homocysteine levels are determined. Patients are grouped according to presence and absence of ischemic hearth disease and neuropathy and then they compared with each other. As a result patients having ischemic hearth disease, neuropathy have high fasting plasma homocysteine levels (In order; 15.4±3.5 µmol/L to 11.3±2.7 µmol/L, p=0.001; 13.4±3.5 µmol/L to 11±2.7 µmol/L, p=0.00001). In addition patients who have arterial hypertension have higher fasting plasma homocysteine levels then patients who do not have arterial hypertension (14.3±3.1 µmol/L to 10.1±2.1 µmol/L, p=0.0001)

High plasma homocysteine level may be an important risk factor for ischemic hearth disease and diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. New researches are needed to prove the effects of lowering high plasma homocysteine levels with treatment on diabetic complications.

Key words: Diabetes mellitus, homocysteine, ischemic hearth disease, neuropathy, hypertension

Diabetes mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozuk-

luklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. Tip 2 diabetes mellitus, tüm diyabet olgularının % 80-90'ını oluşturur (1).

Haydarpaşa Numune, Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği Uz. Dr.*; Asist. Dr.***; Nöroloji Kliniği Uz. Dr.**

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık olarak sınıflandırılırken, mikrovasküler komplikasyonları diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropatidir (2).

Homosistein, metionin metabolizması esnasında oluşan, yapısında sülfür bulunduran bir aminoasittir (3). Yüksek homosistein konsantrasyonları altta yatan sebepten bağımsız olarak vasküler yapıya ve fonksiyonuna bir çok mekanizma ile zarar vermektedir. Bu mekanizmalardan bazıları; endotelial disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonu, sitotoksik reaktif oksijen radikalleri oluşumu, lipid peroksidasyonu, LDL-kolesterolün oksidasyonu ve vasküler düz kas proliferasyonudur (4-8). Çalışmalar plazma homosistein seviyesindeki % 5 civarındaki bir artışın dahi koroner, periferik ve serebral damar hastalığında artışa neden olduğunu göstermiştir (9-11).

Tip 2 diyabette artmış kardiyovasküler hastalık riski, hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite gibi kanıtlanmış risk faktörleri ile kısmen açıklanabilir. Buna ek bir risk faktörünün de diyabette kanıtlanmamış olmasına rağmen hiperhomosisteinemi olduğu bildirilmektedir (2,12). Diyabetik nöropati farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmakta olup bunlar içinde en sık gözlenen distal simetrik sensorimotor polinöropatidir. Bu tip nöropati sıklıkla sinsi başlangıçlı ve progresif olabilen klinik tablo olup, diyabete bağlı gelişen komplikasyonların önemli sorumlusudur. Daha önce yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetik hastalarda nöropati ile plazma homosistein düzeyi arasındaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar yapılmıştır. Biz bu çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda açlık plazma homosistein düzeyleriyle diyabetin kronik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğine Nisan 2002-Mayıs 2002 ayları arasında başvuran ADA kriterlerine göre tip 2 diyabet tanısı konan (53'ü kadın, yaş ortalaması 56.9±9.2) 73 hasta başvuru sırasına göre seçilerek dahil edildi. Metabolik kontrolü kötü, kontrolsüz arteriyel hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı geçirmiş olan, karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan, metformin kullanan, vitamin B12 ve folik asit düzeyi düşük olan ve 70 yaş üzeri hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Her hastanın yaşı, diyabet süresi, hipertansiyon tanısı olup olmadığı sorularak kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (BMI)

kg/boy(m²) cinsinden hesaplandı.

Nöropati; klinik nöropati öyküsü, nöropati muayene bulguları ve elektrofizyolojik çalışma ile tespit edildi. Elektrofizyolojik değerlendirmede Medelec-MS 92 cihazı ile polinöropati tanısı için üst ekstremitelerde medyan ve ulnar sinirlerde, alt ekstremitelerde fibular, posterior tibial ve sural sinirlerde motor sinir iletim hızı (MNCV), bileşik kas aksiyon potansiyeli (CM AP), motor sinir distal latansı (MNDL), motor sinir F dalgası (MNFW); duysal sinir aksiyon potansiyeli (SNAP), duysal sinir iletim hızı (SNCV), duysal sinir distal latansı (SNDL) ölçüldü. Bununla birlikte iğne elektromiyografisi ekstremitelere uygulandı. İncelenen sinirlerde motor ve duysal sinirlerde distal latanslarda uzama, iletim hızlarında yavaşlama, aksiyon potansiyellerin amplütüdünde düşme ve F dalgası yanıtlarında uzama veya elde edilememesi patolojik olarak değerlendirildi.

Elektrokardiyografilerinde (EKG) patolojik Q dalgası saptanan, miyokard infarktüsü öyküsü olan, koroner anjiyografide % 50'den fazla koroner darlığı tespit edilen, koroner revaskülarizasyon uygulanan ya da miyokard stres testi (eforlu stres EKG testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi) pozitif olarak saptanan hastalar iskemik kalp hastası olarak tanımlandı.

Hastaların kanları 12 saatlik açlığı takiben saat 09:00'da Becton Dickinson vacutainer jelli tüplere alındı. Kanlar 5000 rpm hızında santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Glukoz, BUN, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, LDL-kol, HDL-kol, ürik asit, ferritin, vit B₁₂, folik asit çalışıldı. Homosistein için ayrılan serumlar Eppendorf tüplerine alınarak -20°C'de donduruldu ve 6. ayın sonunda derin dondurucuda saklanan serumlar alınarak homosistein düzeyi çalışıldı. Yöntem olarak "fluorescence polarization immunoassay (FPIA) (Imx System-Abbott) kullanıldı. Bu yöntem total homosisteini tiol, disülfid, mikst disülfid ve proteine bağlı homosisteinin toplamı olarak vermektedir. Hiperhomosisteinemi açlık plazma homosisteininin 15 µmol/L'in üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (3).

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student t testi, Mann Whitney U test kullanıldı. Hipertansiyon, nöropati ve iskemik kalp hastalığına diğer parametrelerin etkisi lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 53'ü kadın, yaş ortalaması 56.9±9.2 yıl olan toplam 73 tip 2 diyabetik hasta (minimum 40-maksimum 70) dahil edildi. Diyabet süresi ortalama 75.3±34.8 ay olarak belirlendi. Çalışmayı oluşturan tip 2 diyabetik hasta grubu İKH, nöropati, arteriyel hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar olarak alt gruplara ayrıldı. Bu alt gruplar, homosistein düzeylerine göre birbiriyle karşılaştırıldı. Toplam 73 hastanın 45'inde nöropati, 42'sinde hipertansiyon, 20'sinde iskemik kalp hastalığı tespit edildi.

Nöropati saptanan hastalarda diyabet süresi daha uzun ($p=0.001$), homosistein düzeyi ($p=0.001$) ve trigliserid düzeyi daha yüksek ($p=0.001$), B12 vitamin düzeyi ise daha düşük ($p=0.03$) olarak belirlendi. Diyabetin süresi, trigliserid, homosistein, T.kol/HDL oranı, B12 vitamini ve HDL kolesterol düzeyleri ile nöropati arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için lojistik regresyon analizi uygulandı (Tablo 1). Nöropati üzerinde öncelikle homosistein düzeyinin etkisi çok önemli bulundu, daha sonra da önemli bir etken olarak trigliserid görüldü. B₁₂ vitaminin etkisi istatistiksel olarak anlamlılığa yakın olarak saptandı.

Hastalardan 20'sinde iskemik kalp hastalığı vardı. İskemik kalp hastalığı olanlarda yaş ortalaması ($p=0.02$) ve diyabet süresinin daha uzun ($p=0.005$), homosistein düzeyi ($p=0.001$) ve ürik asit düzeyinin ($p=0.001$) daha yüksek olduğu belirlendi.

Hastalardan 42'sinde arteriyel hipertansiyon vardı. Arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda yaş ortalamasının daha yüksek ($p=0.002$) ve diyabet süresinin daha uzun ($p=0.001$), homosistein ($p=0.001$), ürik asit ($p=0.001$) ve BUN düzeyinin ($p=0.01$) daha yüksek olduğu belirlendi. Tablo 2'de komplikasyonu olan ve olmayan hastalarda homosistein düzeylerinin karşılaştırıldı.

TARTIŞMA

Tip 2 DM'lu hastalarda, mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır (13). Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığının fazla görülme nedeni arteriyel hi-

pertansiyon, dislipidemi, obesite, sigara içimi gibi klasik risk faktörleriyle kesin olarak açıklanamamıştır (13). Bu durum araştırmacıları diyabete bağlı gelişen komplikasyonların oluşumunu engellemek için homosistein gibi yeni risk faktörlerini saptamaya yönelik, prospektif ve olgu kontrol çalışmaları yapmaya zorlamıştır. Diabetes mellitus prematür vasküler hastalığa yol açarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırır (13). Son yıllarda plazma homosistein yüksekliğinin kardiyovasküler risk faktörü olduğu yönünde önemli raporlar yayınlanmıştır. Yüksek homosistein düzeyinin altta yatan sebepten bağımsız olarak vasküler yapıya ve fonksiyonuna bir çok mekanizma yoluyla zarar verdiği bildirilmiştir. Bu mekanizmalardan bazıları; endotel disfonksiyonu, trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonu, sitotoksik reaktif oksijen radikalleri oluşumu, lipid peroksidasyonu, LDL-kolesterolün oksidasyonu ve vasküler düz kas proliferasyonudur (4-8).

1995'de Robinson'un yayınladığı çalışma bulgularına göre, artan homosistein serum düzeyleri ile İKH risk artışı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (14). Bu pozitif korelasyon homosistein ve ateroskleroz/İKH arasında doz-etki ilişkisinin kanıtını oluşturmaktadır. Araştırmacı grup, söz konusu doz-etki ilişkisinin İKH ile kolesterol düzeyleri arasındaki basit ilişkiden daha anlamlı olduğunu saptamışlardır. Bulgulara göre homosistein konsantrasyonundaki her 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik kademeli artış İKH oluşum riskini % 240 oranında artırır (14).

Boushey ve ark.'nın yaptığı bir meta analizde, homosisteindeki her 5 $\mu\text{mol/L}$ artışın İKH riskini erkeklerde 1.6, kadınlarda ise 1.8 kat artırdığı bildirilmiştir (15). Ubbink ve ark., ateroskleroz ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yaptıkları çalışmada, İKH olan 163 erkek olgunun total serum homosistein ve kolesterol düzeyleri ölçülerek koroner anjiyografi yapılmıştır (16). Olguların % 41.9'unda hiperhomosisteinemi saptanmış, iki veya üç koroner arteri tıkalı olgularda ise homosistein düzeylerinin anlamlı biçimde yüksek olduğu görülmüştür. Elde edilen bulgular, serum homosistein düzeylerindeki yükselme ile tıkalı koroner damar sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu da göstermektedir (16).

Von Eckardstein ve ark., yaşları 36-65 arasında değişen İKH olan 199 erkek olguyu incelemişler ve Ubbink grubu bulgularını doğrulamışlardır (17). Homosisteini kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak değerlendi-

Tablo 1. Lojistik regresyon analiz tablosu.

	B	S.E.	Sig.(p)	Exp(B) (ODSS) oranı
Trigliserit	0.013	0.006	0.025	1.013
Homosistein	0.237	0.101	0.019	1.267
B12	-0.002	0.001	0.117	0.998
Constant	-3.062	1.577	0.052	0.047

Tablo 2. Komplasyonu olan ve olmayan hastalarda homosistein düzeyinin karşılaştırılması.

	Homosistein (Ort.±SD)		p
	Var	Yok	
Nöropati	13.45±3.49	10.80±2.72	0.001
İKH	15.38±3.53	11.32±2.71	0.001
Hipertansiyon	14.29±3.14	10.06±2.14	0.001

ren araştırmacılar İKH olan olguların homosistein düzeylerinin kontrollere kıyasla % 20 daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda homosistein düzeylerinin daralan veya tıkanan koroner damar sayısı ile orantılı olduğunu, ancak serum kolesterol düzeyleriyle tıkalı damar sayısı arasında orantısız bir ilişki bulunmadığını saptamışlardır (17).

Yvo ve ark., 85 tip 2 DM'lu hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, açlık homosistein düzeyi ile İKH ve arteriyel hipertansiyon arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Fakat aynı çalışmada, nöropati ile homosistein arasında ilişki saptanmamıştır (18). Biz de çalışmamızda İKH ve arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda homosistein düzeyini, İKH ve arteriyel hipertansiyonu olmayan hastalara göre daha yüksek bulduk. Smulders ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda, açlık total homosistein konsantrasyonu ile İKH arasında ilişki saptanırken nöropati ile ilişki bulunmamıştır (19).

Homosisteinin vasküler endotel hücreler üzerinde toksik etkisi saptandığından beri homosistein ve tip 2 diyabetik hastalarda görülen nöropati prevalansı arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Günümüze kadar az sayıda yapılmış klinik çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tip 2 diyabetik hastalarda görülen diyabetik sensorimotor periferik nöropati prevalansının homosistein seviyesi ile anlamlı ilişkisi olduğunu saptayan çalışmalar olduğu gibi, diyabetik sensorimotor periferik nöropati ile homosistein seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmayıp, sadece diyabetik otonom nöropati ile homosistein seviyesini ilişkili bulan çalışmalar da vardır (20-23).

Bundan dolayıdır ki, tip 2 diyabetli hastalarda hiperhomosisteinemi riskinin erkenden farkında olunmalıdır, çünkü bu durum tedavi edilebilir bir özelliktir. Sonuç olarak, tip 2 diyabetik hastalarda homosistein seviyesini düşürmeye yönelik tedaviler nöropatiyi geriletebileceği bilinmemekle beraber, koroner kalp hastalığı üzerinde olumlu etkileri olabilir. Bu tedavinin sonucu olarak da kardiyovasküler mortalitenin azalabileceği sonucuna varılabilir (25). Bu sorulara yanıt bulabilmek için daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Altuntaş Y: Diabetes mellitusun tanımı, tanısı ve sınıflaması. Her Yönüyle Diabetes Mellitus, edt. Yenigün M. 2'inci baskı. Nobel Tıp, İstanbul 51-62, 2001.
2. Koloğlu S: Diabetes mellitus. Temel ve Klinik Endokrinoloji, edt.

Koloğlu S. 1'nci baskı, Medical network, Ankara 367-386, 1996.

3. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al: Total homocysteine in plasma or serum methods and clinical applications. Clin Chem 39:1764-1779, 1993.
4. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, et al: Vascular dysfunction in monkeys with diet induced hyperhomocyst(e)inemia. J Clin Invest 98:24-29, 1996.
5. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, et al: Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. J Am Coll Cardiol 22:854-858, 1993.
6. Van den Berg M, Boers GH, Franken DG, et al: Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. Eur J Clin Invest 25: 176-181, 1995.
7. Rowley DA, Halliwell B: Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of thiol compounds. FEBS Lett 138:33-36, 1982.
8. Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, et al: Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and -independent mechanisms. J Lipid Res 34:2051-2061, 1993.
9. Ueland PM, Refsum H: Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease plasma levels in health, disease, and drug therapy. J Lab Clin Med 114:473-501, 1989.
10. Mc Cully KS: Homocysteine and vascular disease. Nat Med 2:386-389, 1996.
11. Kang SS, Wong PW, Malinow MR: Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. Ann Rev Nutr 12:279-298, 1992.
12. Labovitz HE: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. In: American Diabetes Association Clinical Education Series. Edt. Labovitz HE. 3 st edition. Virginia 4-7, 1998.
13. Oğuz A: Diabetes mellitus ve ateroskleroz. Her Yönüyle Diabetes Mellitus, edt. Yenigün M. 2'inci baskı. Nobel Tıp, İstanbul 697-711, 2001.
14. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al: Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordoland Homocysteine Study. JAMA 274:1526-1533, 1995.
15. Boushey CJ, Beresford SAA, Omen GS, et al: A quantitative assessment of plasma homocyst(e)ine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folate intakes. JAMA 274:1049-1057, 1995.
16. Ubink JB, Van der Merwe A, Vermack WJH, et al: Homocysteinemia and response to vitamin supplements. Clin Investig 71:993-998, 1993.
17. Graham I M, Daly LE, Refsum HM, et al: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concord action project. JAMA 277(22):1775-1781, 1997.
18. Smulders YM, Rakic M, Salaats EH, et al: Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease. Diabetes Care 22(1):125-132, 1999.
19. Smulders Y M, Brower CB, Silberbusch J: Is plasma homocysteine related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus. Diabetologia 42:382-383, 1999.
20. Ambrosch A, Dierkes J, Lobmann R, et al: Relation between homocysteinemia and diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 18(3):185-192, 2001.
21. Sally R, Raymond E: Total homocysteinemia. Metabolism 48:1049-1101, 1999.
22. Cohen A, Effer BW, Stabler S, et al: Increasing homocysteine levels and diabetic autonomic neuropathy. Auton Neurosci 87(2-3):268-273, 2001.
23. Hyperhomocysteinemia is not related to risk of distal somatic polyneuropathy. The Hoom Study. J Intern Med 246(6):561-566, 1999.
24. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, et al: Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow up of the Hoom study. Circulation 101(13):1506-1511, 2000.
25. Buysschaert M, Dramis AS, Wallemacq PE, et al: Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy and insulin resistance. Diabetes Care 23:1816-1822, 2000.