

NIDDM'LI hastalarda açlık total homosistein düzeyi ile İskemik Kalp Hastalığı ve proteinüri arasındaki ilişki

Relationship Between Fasting Total Levels and Ischemic Heart Disease and Proteinuria in NIDDM Patients

Uz. Dr. Taner Baştürk, Uz. Dr. Yahya Öztürk, Uz. Dr. Sema KARUL
Doç. Dr. Yüksel Altuntaş

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Yükselmiş total homosistein konsantrasyonu ile nefropatili TİP II DM'li hastalarda artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi açıklamak için homosistein' in potansiyel bir aday olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD: 44 TİP II DM hasta çalışmaya alındı. Hastalar 3 gruba ayrılarak, gruplar arasında homosistein, kreatinin, trigliserid, kolesterol, LDL, HDL, HbA1c arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

BULGULAR: Her üç grubun homosistein değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir farklılık saptanmış olup ($p < 0.05$), Grup I-Grup II karşılaştırıldığında proteinürisi olan Grup II' de homosistein düzeyi daha yüksek, Grup I-Grup III karşılaştırıldığında İKH olan Grup I homosistein düzeyi daha yüksek Grup II-Grup III karşılaştırıldığında ise İKH ve proteinürisi yüksek olan Grup II de homosistein düzeyi daha fazla yüksek tespit edilmiştir.

Her üç grubun diğer parametreleri karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$)

SONUÇ: İskemik kalp hastalığı ve/veya proteinürisi olan NIDDM'li hastalarda homosistein düzeyi yüksek saptanmıştır. Diabetik hasta teşhis, tedavi ve takip eden kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini düşürmeyi amaçlayan hekimlerin tedavi edilebilir bağımsız bir risk faktörü olan hiperhomosistein'eminin farkında olmaları gerektiğini tespit etmeyi amaçladık.

ANAHTAR KELİME: Homosistein, NIDDM, İKH, Mikroalbuminüri.

SUMMARY

OBJECTİVE: To assess the value of homocysteine as a potential candidate to explain the relationship between type II DM patients with elevated total homocysteine concentration with nephropathy and cardiovascular mortality and morbidity.

MATERIAL AND METHOD : 44 type II DM patients were included in the study. The patients were seperated into three groups and the homocysteine, creatinine, trygliceride, cholesterol, LDL, HDL, Hb A1C levels were compared between the groups.

RESULT: The homocysteine level differences between the groups were statistically significant ($p < 0.05$); between group I and group II, homocysteine levels were higher in group II with proteinuric patients; between group I and group III, homocysteine levels were higher in patients with ischemic heart disease in group III; comparison between group II which had patients with ischemic heart disease and proteinuria had higher levels of homocysteine than group III. The other parameters did not show statistically significant differences between the groups ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Homocysteine levels were higher in the NIDDM patients with ischemic heart disease and/or proteinuria. It is concluded that doctors diagnosing and following up diabetic patients and trying to lower the risk of cardiovascular mortality and morbidity should take into consideration hyperhomocysteinemia, which is a treatable and independent risk factor.

KEY WORDS: Homocysteine, NIDDM, İHD, microalbuminurea.

Yazışma Adresi:

Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi 2.Dahiliye
Kliniği 23122 09/1616

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarına göre son 10 yıl içinde üç kat artış gösteren diabetes mellitus Amerika'da ölüm nedenleri içinde dördüncü, Avrupa'da 20 yaş üstü körlük nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Yine istatistiklere göre bacak amputasyonlarının yarısından fazlasının, böbrek yetmezliği ve koroner hastalıklarının üçte birinden fazlasının sorumlusu olduğu bildirilmiştir. Diabetes Mellitus (DM) sinsi ilerleyen kronik hastalık olduğu için genellikle komplikasyonları semptomatik hale geldiğinde, tedavide çok geç kalınmış olmaktadır. Onun için diabetik hastaların takibinde: mikroalbuminüri, gözdibi, nörolojik muayene, sistemik kan basıncı kontrolleri rutin olarak yapılmalıdır. Diabetes Mellitus'lu özelliklerde nefropatisi olan Tip II DM'lu hastalarda diabetes mellitusu olmayanlara göre kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite riski yüksek olup bu durum klasik risk faktörleri ile tam açıklanamamıştır. Bu sebepten dolayı artmış kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için homosistein gibi yeni risk faktörleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmaktadır.

Biz çalışmamızda diabet polikliniğinde takip edilen 44 hasta ile çalışma grupları oluşturarak 8-10 saatlik açlık sonrası kanda homosistein düzeyi ve diğer parametreleri karşılaştırarak Tip II DM'lu hastalardaki homosistein düzeyi ile iskemik kalp hastalığı ve diabetik nefropati arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Diabetik erkeklerde 2-3 kat, kadınlarda 5-6 kat daha sık görülen koroner kalp hastalığı riskini azaltmak için diabetik hasta takip eden hekimlerin klasik risk faktörlerinin yanı sıra teşhis ve tedavisi kolay olay hiperhomosistein'eminin farkında olmaları gerektiğini vurgulamayı ve yükselmiş total homosistein konsantrasyonu ile nefropatili Tip II DM'lu hastalarda artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi açıklamak için homosistein'in potansiyel bir aday olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ocak 1999-Mayıs 2000 ayları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Dahiliye Kliniği Diabet Polikliniği'nde ADA (Amerikan Diabetes Association) kriterleri ile tanısı konmuş toplam 44 kadın, erkek Tip II DM'li hasta ile yapılmıştır. Bu çalışmaya; metabolik kontrolü bozuk, kontrolsüz hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, ağır nefropatisi, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan, metformin kullanan, Vitamin B 12 ve

Folikasit düzeyi düşük olan ve 60 yaşın üzerinde olan hastalar dahil edilmedi.

Hastalara sabah ilk idrarın dışarı atılmasını takiben 24 saatlik idrarlarını biriktirmeleri ve bu işlemde 24 saat önce ve biriktirme işlemi süresince egzersiz yapmamaları istendi.

İdrar örnekleri, plastik şişelerde +4C'de buzdolabında 3 gün ila 2 hafta arasında değişen sürede saklandı. İdrar albümini Turbox Mikroalbuminüria Asssay'de nefolometrik yöntem ile ölçümlendi.

24 saatlik idrarda, 30 mg/gün veya üzerinde albümin saptanan 16 hasta ve 30 mg/gün altında albümin saptanan 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan 8-10 saatlik açık sonrası kan alınarak; plazma total homosistein (tHcy), kreatinin, Cho, TG, HDL, LDL, VLDL ve HbA1c düzeylerine bakıldı.

tHcy; HPLC (High-performance liquid chromatography) ile, **Kreatinin**; spektrofotometrik yöntemle, **Cho, TG, HDL**; enzimatik kolorimetrik yöntemle, **LDH**; Friewald formülü: Total Cho (VLDL+HDL) ile, **VLDL**: TG/5 ile, **HbA1c**; İmmüno turbülonefometrik yöntemi ile ölçümlendi. **Kardiyovasküler Hastalık için** : Hastaların anamnezi (geçirilmiş myokard enfarktüs-koroner bypass), iskemik kalp hastalığını gösteren EKG ve EKO bulguları, anjinal şikayeti olanlarda Treadmill testinden yararlanıldı.

Nöropati teşhisi için : Duyu muayenesi (özellikle ayaklarda ağrı, yüzeysel dokunma, vibrasyon ve pozisyon hissi değerlendirildi.), EMG, Otonomik sinir fonksiyon testi (postural hipotansiyon için ayakta ve yatarken tansiyon ve kalp hızına bakıldı) yapıldı. **Retinopati teşhisi için** : Hastaların oftalmoskop ile göz dibi muayenesi ve göz içi basınç ölçümleri yapıldı.

Çalışmamızda 3 gruptaki hastaların tHcy düzeyleri; Diabetes Mellitus'un makro-mikrovasküler komplikasyonları ve diğer parametreler ile (kreatinin, Cho, TG, HDL, LDL, VLDL, HbA1c) Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test yöntemi, Bartlett istatistik metodu kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışma için TİP II Diabetes Mellitus'lu 44 hasta ile üç ayrı grup oluşturuldu:

*1. GRUP: NIDDM (+), İskemik Kalp Hastalığı (+), Proteinüri (-),

*2. GRUP: NIDDM (+), İskemik Kalp Hastalığı (+), Proteinüri (+),

*3. GRUP: NIDDM (+), İskemik Kalp

Hastalığı (-), Proteinüri (-).

Randomize çift kör çalışmada, her üç grubun Homosistein, Kreatinin, Trigliserid, Kolesterol, LDL, HDL ve HbA1c değerleri birbirleri ile olan farklılıkları istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatik ölçümleri; Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testi ile hesaplandı. Her üç grubun ortalama Homosistein değerleri sırasıyla: 12.32±1.98mmol, 16.28±5.71, 8.581.44 mmol/L olup, 1 ile 2 grup, 1 ile 3. Grup, 2 ile 3. Grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.005$).

Her üç grubun ortalama Kreatinin değerleri sırasıyla; 0.98±0.19, 1.046±0.23, 0.98±0.17 mg/dl olup yapılan gruplar arası karşılaştırmalar sonucunda aralarında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Her üç grubun ortalama Trigliserid değerleri sırasıyla: 189.92±85.69, 157.43±62.92, 191.42±67.80 olup yapılan gruplar arası karşılaştırmalar sonucunda aralarında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Her üç grubun ortalama Kolesterol değerleri sırasıyla:

210.42±25.08, 240.62±29.92, 213±26.10 olup yapılan gruplar arası karşılaştırmalar sonucunda aralarında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Her üç grubun ortalama LDL değerleri sırasıyla: 129.71±24.39, 124.50±30.67, 126.14±18.15 olup yapılan gruplar arası karşılaştırmalar sonucunda aralarında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Her üç grubun ortalama HDL değerleri sırasıyla: 23±8.6, 36±4.2, 39.4±3.1 olup yapılan gruplar arası karşılaştırmalar sonucunda aralarında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Her üç grubun ortalama HbA1c değerleri sırasıyla: 7.28±1.05, 7.65±1.42, 7.43±0.88 olup yapılan gruplar arası karşılaştırmalar sonucunda aralarında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Her üç grubun ortalama Homosistein değerleri ile nöropati ve retinopati mevcudiyeti karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

DİĞER DEĞİŞKENLERİN TURKEY-KRAMER ÇOKLU KARŞILAŞTIRMA TESTİ İLE ANALİZİ			
	GRUPI-GRUPII	GRUPI-GRUPIII	GRUPII-GRUPIII
Kreatinin	$p>0.005$	$p>0.005$	$p>0.005$
Trigliserid	$p>0.005$	$p>0.005$	$p>0.005$
Kolesterol	$p>0.005$	$p>0.005$	$p>0.005$
LDL	$p>0.005$	$p>0.005$	$p>0.005$
HbA1c	$p>0.005$	$p>0.005$	$p>0.005$
HDL	$p>0.005$	$p>0.005$	$p>0.005$
GRUPI: NIDDM(+), İKH(+), PROTEİNÜRİ(-), GRUPII: NIDDM(+), İKH(+), PROTEİNÜRİ(+), GRUP III: NIDDM(+), İKH(-), PROTEİNÜRİ(-),			

TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetes Mellitus'lu, özellikle nefropatisi olan TİP II DM'li hastalarda, nondiabetik kişilere göre artmış olan kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite hızı; hipertansiyon, dislipidemi, obezite, sigara içimi gibi klasik risk faktörleriyle tam olarak açıklanamamıştır. Bu durum araştırmacıları, kardiyovasküler hastalık oluşumu ve komplikasyonlarını azaltmak amacıyla, Lp a,

homosistein gibi yeni risk faktörlerini saptamak ve tedavi etmek için, prospektive ve vaka kontrol çalışmaları yapmaya zorlamıştır.

Bugüne kadar yapılan ve 3000'den fazla hastanın incelendiği çalışmalarda, hafif ve orta derece yükselmiş homosisteine düzeylerinin; kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olmakla beraber diabetes mellitus ile olan ilişkisi hakkında veriler sınırlıdır. Yapmış olduğumuz çalışmada ; plazma total homosistein düzeyi, iskemik kalp hastalığı ve

proteinürisi olan Tip II DM'li hastalarda daha yüksek saptanmış olup diabetes mellituslu hastaları teşhis, tedavi ve takip eden hekimlerin, kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite hızını azaltmak için klasik risk faktörlerinin yanı sıra, teşhisi ve tedavisi çok kolay olan, yükselmiş plazma total homosistein düzeyinin farkında olmaları gerektiğini tespit etmiştir. 1969 yılında Mc Cully ve arkadaşları tarafından ilk defa öne sürülen, yükselmiş total homosistein düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki son yıllarda yapılan epidemiyolojik bulgular ve araştırmalar sonucunda, yükselmiş total homosistein'in reaktif oksijen türleri ile : endotelial disfonksiyon, vasküler düz kas proliferasyonu, lipid peroksidasyonu, LDL'nin oksidasyonu ve protrombotik etki yaptığı sonuçta, atherotrombosis oluşturarak kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir. Null hipotezi göre; atheroskleroz veya vasküler hastalık riski ile orta derecede yükselmiş homosistein düzeyi arasında nedensel bir birliktelik yoktur. Vasküler hastalık düzeyinde artışa sebep olurken, homosistein vasküler hastalık sebebi değildir.

Vasküler hastalık nasıl homosistein düzeyinde artışa yol açar ? Vasküler hastalığın inflamatuvar bir süreç olduğu bilinmekte olup, vasküler hastalığa sahip kişilerde akut faz reaktanları (C reaktif protein), adezyon molekülleri ve sedimantasyon hızı gibi yüksek düzey inflamatuvar markerleri tespit edilmektedir. Bu markerların vasküler hastalıkta nedensel olmaları olası değildir, ama belkide vasküler hastalığın inflamatuvar süreciyle ilişkilidir.

İnflamasyon artmış mitotik aktivite ile ilişkilidir.

Folikasit DNA sentezinde önemli olup özellikle düşük folikasit alan ve homosistein metabolizmasında hastalığı olanlarda (MTHFR gen mutasyonu) inflamatuvar süreç, folikasit ihtiyacında artış ve homosistein düzeyinde sekonder yükselmeye neden olmaktadır. Subklinik vasküler hastalık çalışmaları göstermiştir ki yüksek homosistein düzeyleri, büyük karotit arter intimal- medial duvar kalınlaşması ve plaklarla birliktedir ve anjiyografide koroner arter hastalığının derecesi, Null Hipotezi ile uyumludur. Atherosklerotik kişilerde inflamasyon daha fazla, folikasit ihtiyacı daha büyük ve homosistein düzeyleri daha yüksektir. Bundan dolayı; yaygın subklinik vasküler hastalığı olan kişilerde, inflamatuvar markerleri yüksek, homosistein konsantrasyonu artmıştır.

ARİC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışması; karotit arter intimal-medial duvar kalınlaşması ile homosistein düzeyi arasında pozitif birliktelik göstermiş fakat klinik kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi gösterilmemiştir. Homosisteinin atherosklerozdan bağımsız olarak vasküler hastalığı etkilediği ileri sürülmüştür. Fakat yapılan tedavi ile homosistein düzeyinin düşürüldüğünün gösterilmiş olması Null Hipotezinin gücünü azaltmaktadır.

Günümüze dek yapılan çok sayıda çalışma, artmış homosistein düzeylerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmaların metaanalizinde homosisteinde 5mol/L'lik bir artışın, total kolesteroldeki 0.5 gr/L'lik artışa eşdeğer düzeyde koroner arter hastalığı riskini artırdığı gösterilmiştir.

Tablo II: Her üç grup parametrelerinin ortalama değerleri

PARAMETRELER	NIDDM(+), İKH(+), PROTEİNÜRİ (-)	NIDDM(+), İKH(+), PROTEİNÜRİ (+)	NIDDM(+), İKH(+), PROTEİNÜRİ (-)
HOMOSİSTEİN	12.32±1.98	16.28±5.71	8.58±1.44
KREATİNİN	0.98±0.19	1.046±0.23	0.98±0.17
TRİGLİSERİD	189.92±85.69	147.43±62.92	191.42±67.8
KOLESTEROL	210.42±25.08	204.62±29.92	213.28±26.1
LDL	129.7±24.39	124.5±30.67	126.14±18.15
HDL	444	0	888
HbA1c	7.28±1.05	7.65±1.42	7.43±0.88

Yvo ve arkadaşlarının 85 TİP II DM'li hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, açlık homosistein düzeyi ile makrovasküler hastalık arasında ilişki bulunmuştur. (1) Hoogeveen ve arkadaşları; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içimi gibi risk faktörleri düzeltildikten sonra her 5mol/L'lik plazma homosistein konsantrasyonundaki artışın nondiyabetiklere göre; periferik arter hastalık riskini 1.44, koroner arter hastalık riskini 1.5 serebrovasküler hastalık riskini ise 1.33 kat artırdığını öne sürerek TİP II DM'li hastalarda yükselmiş total homosistein konsantrasyonu ile makrovasküler arasında güçlü bir ilişki olduğu ileri sunulmuştur. (2)

Mendis ve arkadaşları; 54 TİP II DM'li hasta üzerine yapmış oldukları çalışmada hiper homosisteineminin koroner hastalık riskini 3 kat artırdığına dair ilişki ileri sürmüştür. (3)

Okada ve arkadaşları; TİP II DM'İ Japon hastalarda yaptığı çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir. (4) Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise, İskemik Kalp Hastalığı bulunan TİP II DM'li hastalarda İskemik Kalp Hastalığı bulunmayan TİP II DM'li hastalara göre total homosistein düzeyi yüksek bulunmuştur.

Albüminüri hem diyabetik hemde nondiyabetik kişilerde, kardiyovasküler hastalık riski için önemli bir marker olup mikroalbuminüri ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin patofizyolojik temeli tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan bir kısım çalışmalar sonucunda; açlık total homosistein düzeyi yüksek olan TİP II DM'li hastaların %80'inin nefropati tespit edilmiş olup mikroalbuminüri olan hem diyabetik hem de nondiyabetik hastalarda görünüm, artmış kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite düzeyi arasındaki ilişkiyi açıklamak için artmış plazma total homosistein konsantrasyonunun (homosisteinin endotelial fonksiyonları bozduğunun gösterilmesiyle potansiyel bir aday olabileceği ileri sürülmüştür. Albüminüri ile açlık total homosistein arasında gösterilen bu korelasyon ile mikroalbuminürinin hiperhomosisteineminin bir komplikasyonu olduğu bunu da homosisteinin renal endotelial ve mezengial hücre fonksiyonlarının değiştirmek sureti ile yaptığı ileri sürülmüştür.

Chico A ve arkadaşları, 90 Tip II diabetes mellituslu hasta üzerinde yaptıkları araştırmada, diyabet ve nefropatisi olan grupta , nefropatisi olmayan gruba göre serum total homosistein konsantrasyonu yüksek bulunmuş olup, bu bulgu sonucu : mikroalbuminüri ile artmış kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi açıklamak için homosisteinin potansiyel bir aday olabileceği ileri sürülmüştür. (5) Hoogeveen ve arkadaşları, 680 Tip II DM'lu hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada serum total homosistein konsantrasyonunun diyabet, hipertansiyon ve renal fonksiyonlardan bağımsız olarak mikroalbuminürinin mevcudiyeti ile ilişkili bulunmuş olup her 5mol/L'lik homosistein artışının mikroalbuminüri riskini yaklaşık %30 artırdığı ileri sürerek hiperhomosisteineminin mikroalbuminüri için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve

kardiyovasküler hastalık riskindeki artış ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiyi kısmen açıklayabileceği ileri sürülmüş (2) .

Yvo ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada; makrovasküler hastalık ile açlık total homosistein konsantrasyonu arasında ilişki bulunmuş fakat retinopati, nöropati ve nefropati arasında ilişki bulunmamıştır. (1) Smulders ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TİP II DM'li hastalarda, açlık total homosistein konsantrasyonu ile, makrovasküler hastalık ve mikroalbuminürinin yanı sıra retinopati arasında da ilişki bulunmuştur. (6) Sally P. ve arkadaşları 452 TİP II DM'lu hasta üzerinde yaptığı çalışmada makrovasküler komplikasyonlar ile açlık total homosistein konsantrasyonu arasında ilişki bulunamamış fakat ilginç olarak nöropati ve nefropati arasında ilişki bulunmuştur. (7)

Bizim çalışmamızda da açlık total homosistein konsantrasyonu ile mikroalbuminüri arasında ilişki bulunmuş, fakat nöropati ve retinopati ile açlık total homosistein konsantrasyonu arasında ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak :

Multiple prospektif ve vaka kontrol çalışmaları sonucunda TİP II DM'lu hastalarda yükselmiş plazma homosistein konsantrasyonu ile makrovasküler komplikasyonlar (periferik-koroner-serebral damar hastalığı) arasında ilişki bulunurken, nefropati hariç genellikle mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati-nöropati) arasında ilişki bulunmamıştır.

Plazma total homosistein konsantrasyonu ile mortalite arasında güçlü bir ilişki mevcut olup 15 mol/L'den sonra her 5 mol/L' lik artışın , mortalitede yaklaşık 1.5-3 kat kadar artışa neden olabileceği gösterilmiştir. Bundan dolayıdır ki TİP II DM'lu hastalarda hiperhomosisteinemi riskinin erkenden farkında olunmalıdır, çünkü bu durum tedavi edilebilir bir özelliktir.

Fakat hiperhomosistein düzeyinin tedavi ile düşürülmesinin veya normalizasyonun sağlanmasıyla, kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite riskinin azaltılıp, azaltılmadığının gösterilmesi için birçok multiple prospektive çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yvo M Smulders, M Rakic .Fasting and Post- methionine homocysteine. Diabetes Care 1999;22:125-132.
2. Ellen K Hoogeveen, Hyperhomocysteinemia . Circulation 2000;101:1506-11.
3. Mendis H.,Haugarrd P. Hyperhomocysteinemia. Jama 1995;274:1049-57.
4. Okada E, Oida K. Hyperhomo. Diabetes Care 1999;22:484-90
5. Chico A., Perez A. Plasma homocysteine. Diabetologia 1998;41:684-693.
6. Smulders Y M.,Brouwer CB. Is plasma homocyst. Diabetologia 1999;42:282-3.
7. Sally P.,Raymond E Total homocysteinemia. Metabolism 1999;48:1049-1101,1999.