

Oral antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 diyabetli hastalarda homosistein düzeyleri ve homosistein yüksekliği ile ilişkili faktörler

Homocysteine levels and related factors with high homocysteine levels in type 2 diabetes mellitus patients taking oral antidiabetic medication

Rüştü Kaya¹, Didem Sunay², Ziyet Alphan Üç³, Yalçın Aral⁴, Mehmet Ali Akkuş⁵

Özet

Amaç: Oral antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 diyabet tanılı hastalarda homosistein ve ilişkili faktörleri araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Eylül 2008 ve Ocak 2009 tarihlerinde S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran tip 2 diyabet tanılı oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik bilgileri kaydedildi. Vücut ağırlıkları, boy, bel çevresi ölçümleri yapıldı, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, ALT, AST, lipid profili, sodyum, potasyum, HbA1c, homosistein, insülin, vitamin B-12, folik asit ve idrarda mikroalbumin değerleri ölçüldü. HOMA-IR değerleri hesaplandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 50,1±9,5 yıl olup, %32,7'si (n=18) erkek, %67,3'ü (n=37) kadındı. Cinsiyet (p=0,162), kadınlarda menopoz durumu (p=0,103) ve sigara içme durumu (0,499) ile homosistein değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, homosistein ile yaş, kreatinin ve ürik asit arasında pozitif, premenopozal kadınlarda homosistein ile yaş arasında pozitif, homosistein ile ALT arasında negatif, postmenopozal kadınlarda homosistein ile yaş, VKİ ve ürik asit arasında pozitif korelasyon saptandı. Sigara içenlerde homosistein ile yaş ve TKŞ arasında pozitif korelasyon bulundu. Homosistein düzeyleri 12 µmol/L olarak alındığında homosistein düzeyleri 12 µmol/L'den yüksek olanlarda ürik asit değerleri anlamlı olmaya yakın düzeyde yüksek saptandı (p=0,053).

Sonuç: Bağımsız bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kabul edilen homosistein özellikle başlı başına bir tür kardiyovasküler hastalık olan diyabette önemli görünmektedir. Homosisteine etki eden faktörlerin çoğu göz önüne alındığında tüm faktörler düzeltilerek yapılacak çok merkezli, geniş çaplı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: diyabet, homosistein, ilişkili faktörler

Summary

Objective: To investigate homocysteine and related factors in Type 2 Diabetes Mellitus patients taking oral antidiabetic medication.

Material-Method: The study included type 2 diabetic patients who were taking oral antidiabetic medication and presented to Diabetes and Family Medicine outpatient clinic of MoH Ankara Training and Research Hospital in Sept. 2008 and Jan. 2009. Demographic and clinical data of patients were recorded. Weight, height, waist circumference were measured and body mass index (BMIs) were calculated. Glucose, urea, creatinine, uric acid, ALT, AST, lipid profiles, sodium, potassium, HbA1c, homocysteine, insulin, vitamin B-12, folic acid and urinary microalbumin were measured. HOMA-IR values were calculated.

Results: The mean age of patients was 50.1±9.5; 32.7% (n=18) was men and 67.3% (n=37) was women. While there was no significant difference between homocysteine and gender (p=0,162), menopausal state in women (p=0,103) and smoking (p=0,499); positive correlation between homocysteine and age, creatinine and uric acid, in women positive correlation between homocysteine and age, creatinine and uric acid, in premenopausal women positive correlation between homocysteine and age and negative correlation between homocysteine and ALT, in postmenopausal women positive correlation between homocysteine and age, BMI and uric acid were found. There was positive correlation between homocysteine and age and postprandial blood glucose in smokers. When set point of homocysteine was determined as 12 µmol/L, uric acid levels were close to be significantly higher in homocysteine ≥12 µmol/L group (p=0.053).

Conclusion: Homocysteine which is accepted as an independent risk factor for cardiovascular disease is seen important in diabetes which is especially a kind of cardiovascular disease itself. Considering the multiple factors that influence homocysteine, multi-center, large-scale, prospective studies are needed with correction of all factors.

Key words: diabetes, homocysteine, related factors

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzman Dr, Ankara

² Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Doç. Dr., Ankara

⁴ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr, Ankara

³ Uşak Devlet Hastanesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Uzm. Dr., Uşak

⁵ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi ABD., Prof. Dr, Ankara

Giriş

Diabetes Mellitus (DM), kronik hiperglisemi ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla karakterize bir grup metabolik hastalıktan oluşmaktadır.^[1] Dünya Sağlık Örgütü tüm dünyada 180 milyondan fazla diyabetli hasta olduğunu ve 2030 yılında bu sayının yaklaşık iki katına çıkacağını tahmin etmektedir. 2005 yılında yaklaşık 1,1 milyon kişi diyabetten hayatını kaybetmiştir.^[2] Ülkemizde bilinen diyabetik insan sayısı yaklaşık 3 milyondur.^[3] Tipi ne olursa olsun uzun süreli diyabetin morbiditesi; mikroanjyopati, nefropati, nöropati ve ilerleyen ateroskleroz gibi komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır.^[4] Diyabetli çoğu hasta ateroskleroz ve ilişkili komplikasyonlardan hayatını kaybetmektedir.^[5]

Homosistein; diyetdeki protein ile alınan ve bir esansiyel aminoasit olan metionin metabolizması sırasında oluşan, sülfür içeren bir aminoasittir.^[6] Homosistein, metionin ve sistin arasında ara bir yoldur. Folik asit ile birlikte sistine çevrilir. Düşük metionin konsantrasyonunda metionine dönüştürülür.^[7] Çok fazla sayıda literatür koroner olaylar ve hiperhomosisteinemi arasında ilişki olduğunu belirtmektedir.^[5]

1992 yılında “U.S. Physicians Health Study” çalışmasının sonuçları, hiperhomosisteineminin miyokart enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğunu kesin olarak ortaya koymuştur.^[8] Kanda total homosistein düzeyi artışı olarak tanımlanan hiperhomosisteinemi; koroner, serebral, periferik damarlardaki aterosklerotik vasküler hastalık ve arteriyel, venöz tromboembolizm için yaygın ve kuvvetli bir risk faktörüdür.^[9] Homosisteinin direkt olarak endotele hasar vermesi başta olmak üzere birçok mekanizmayla vasküler hasar oluşur.^[8]

Damar hastalığı olan kişilerde 12 µmol/L kadar düşük konsantrasyonlar aterosklerozla ve trombozla ilişkili bulunmuştur.^[10] İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite ve menopoz ile homosistein düzeyleri artmaktadır.^[11]

Hem diyabetteki hipergliseminin vasküler hasarları hızlandırması, hem de hiperhomosisteineminin vasküler olaylarla ilişkilendirilmesi nedeniyle bu çalışmada, oral antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 diyabetli hastalarda homosistein ve ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel ve gözlemsel olarak planlanan çalışmaya; Eylül 2008 ve Ocak 2009 aylarında S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran tip 2 DM tanılı oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastaların yaş, sigara, alkol kullanımı, DM süreleri, antihipertansif, antihiperlipidemik tedavi alıp almadıkları kaydedildi. Vücut ağırlığı, boy ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı(kg) / boy(m)² formülü ile vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. 10-12 saatlik gece açlığını takiben açlık kan şekeri, insülin, HbA1c, homosistein, üre, kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, sodyum, potasyum, vitamin B-12 ve folat, 24 saatlik idrarda mikroalbumin ölçümü yapıldı. İdrar mikroalbumini <30, 30-300, >300 mg/gün olarak gruplandırıldı. Kahvaltı etmeye başladıktan 2 saat sonra tokluk kan şekeri ve tokluk insülin değerleri tekrar ölçüldü. İnsülin direnci için [Serum insülini (µIU/ml) x Plazma glukozu (mmol/L)/22,5] formülü kullanılarak açlık ve tokluk için HOMA-IR hesaplandı.

HbA1c değeri için Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin belirttiği %6,5 sınırı alındı.^[12] Homosistein için sınır 12 µmol/L olarak kabul edildi.^[12]

Elde edilen verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science, Inc, Chicago) sürüm 15 paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov Test ile test edildi. P>0,05 anlamlı kabul edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney-u Testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi. Çalışma, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 17.09.2008 tarih ve 0295 sayılı onam kararı ile yürütüldü.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın yaş ortalaması 50,1±9,5 yıl olup, %32,7'si (s=18) erkek ve %67,3'ü (s=37) kadındı. Kadınların %62,2'si postmenopozal dönemdeydi. Sigara kullananların oranı %25,5 (s=14)

Tablo 1. Hastaların cinsiyet ve kadınlarda menopoz durumuna göre tanımlayıcı özellikleri

		Toplam (s=55)	Erkek (s=18)	Kadın (s=37)	Pre-Meno- pozal Kadın (s=14)	Postmenapo- zal Kadın (s=23)
Yaş (yıl)	Ort±SD	50,1±9,5	49,2±12,2	50,5 ±8,0	44,0±4,9	54,4±6,9
VKİ (kg/m ²)	Ort±SD	29,9±5,0	29,1±4,5	30,4±5,3	32,2±5,5	29,3±4,9
Bel çevresi (cm)	Ort±SD	99,8±12,2	101,6±11,1	99,0±12,7	102,4±12,2	97,0±12,9
Homosistein (µmol/L)	Ort±SD	10,2±3,7	10,8±3,0	9,9±4,0	8,3±2,6	10,9±4,5
HbA1c(%)	Ort±SD	7,5±1,8	7,6±1,9	7,4±1,8	7,2±1,5	7,6±2,0
AKŞ (mg/dL)	Ort±SD	144,3±55,4	142,8±52,4	145,1±52,4	146,1±60,2	144,4±57,1
Açlık insülin (uIU/mL)	Ort±SD	12,7±5,8	11,3±6,7	13,4±5,2	14,5±5,4	12,8±5,1
Açlık HOMA-IR	Ort±SD	4,4±2,3	4,0±3,1	4,4±1,8	5,0±1,8	4,3±1,8
TKŞ (mg/dL)	Ort±SD	208,3±87,5	207,8±80,6	208,5±91,7	217,0±83,1	203,4±98,0
Tokluk İnsülin (uIU/mL)	Ort±SD	37,2±26,1	26,1 ±17,8	41,6±28,4	48,0±28,0	37,8±28,5
Tokluk HOMA-IR	Ort±SD	18,3±13,7	13,9 ±8,5	20,5±15,2	24,0±14,8	18,3±15,4
Üre(mg/dL)	Ort±SD	31,8±9,0	32,3±7,7	31,5±9,7	28,4±9,4	33,4±9,6
Kreatinin (mg/dL)	Ort±SD	0,9±0,1	1,0±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1
Ürik asit (mg/dL)	Ort±SD	4,2±1,3	4,8±1,1	4,0±1,3	3,4±1,0	4,3±1,3
AST (U/L)	Ort±SD	24,5±10,7	22,1±8,7	25,7±11,4	20,9±8,9	28,6±12,0
ALT (U/L)	Ort±SD	31,3±20,2	30,3±13,9	31,9±22,8	28,1±20,8	34,2±24,1
Total kolesterol (mg/dL)	Ort±SD	193,9±38,4	187,2±38,3	197,2±38,5	205,0±33,6	192,5±41,3
Trigliserid (mg/dL)	Ort±SD	170,0±92,6	183,4±132,3	163,6±66,8	179,0±68,8	154,3±65,3
LDL-kolesterol (mg/dL)	Ort±SD	109,8±34,9	104,8±29,3	112,2±37,5	118,0±31,3	108,8±41,0
HDL-kolesterol (mg/dL)	Ort±SD	50,1±13,4	45,6±11,9	52,3±13,7	51,4±13,4	52,8±14,1
Sodyum (mmol/L)	Ort±SD	138,3±2,7	137,7±2,3	138,6±2,8	136,9±1,7	139,6±2,9
Potasyum (mmol/L)	Ort±SD	4,4±0,3	4,4±0,3	4,4±0,3	4,3±0,3	4,4±0,3
Folik asit (ng/mL)	Ort±SD	9,6±3,5	8,9±2,8	8,9±2,8	10,0±4,1	9,9±3,7
Vitamin B-12 (pg/mL)	Ort±SD	233,4±146,2	266,8±231,7	266,8±231,7	193,0±62,8	231,9±81,7

olup alkol kullanan yoktu. Hastaların %45,5'i (s=25) sadece diyabet tedavisi alırken, %29,1'i (s=16) diyabet tedavisi ile birlikte antihipertansif tedavi, %14,5'i (s=8) antihiperlipidemik tedavi alıyordu. DM tedavisi yanında hem antihipertansif hem de antihiperlipidemik tedavi alanlar %10,9 (s=6) idi. Hastaların %76,4'ünün (s=42) <30 mg/gün, %18,2'sinin (s=10) 30-300 mg/gün, %5,4'ünün (s=3) >300 mg/gün proteinürisi vardı. Hastaların cinsiyet ve menopoz durumuna göre tanımlayıcı özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Cinsiyet, kadınlarda menopoz durumu, sigara içme durumu, diyabet süresi ile homosistein değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), homosistein ile yaş, kreatinin ve ürik asit arasında pozitif korelasyon saptandı. Kadınlarda da homosistein ile yaş, kreatinin ve ürik asit arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Premenopozal kadınlarda homosistein ile yaş arasında pozitif, homosistein ile ALT arasında negatif korelasyon mevcuttu. Postmenopozal kadınlarda homosistein ile yaş, VKİ ve ürik asit arasında pozitif korelasyon saptandı. Sigara içenlerde homosistein ile yaş ve TKŞ arasında pozitif korelasyon bulundu. Sigara içmeyenlerde homosistein ile yaş ve ürik asit arasında pozitif korelasyon bulundu (**Tablo 2**).

HbA1c sınırı %6,5 olarak alındığında kan şekeri kontrol altında olan hastalarla olmayanların homosistein değerleri arasında cinsiyet, kadınlarda menopoz durumu ve sigara içme durumu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Homosistein düzeyleri 12 $\mu\text{mol/L}$ olarak alındığında homosistein düzeyleri 12 $\mu\text{mol/L}$ 'den yüksek olanlarla olmayanların ürik asit değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$; **Tablo 3**).

Antidiyabetik tedavi yanında hem antihipertansif hem de antihiperlipidemik tedaviyi alan grup, ikisini de almayan veya sadece birini alan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında homosistein açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastalarda proteinürisi <30 mg, 30-300 mg, >300 mg/gün olarak gruplandırıldığında gruplar arasında homosistein açısından fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Hiperhomosisteinemi diğer majör risklerden bağımsız olarak 5 yıllık mortalite ile ilişkilidir ve tip

2 DM'lilerde DM olmayanlara göre daha güçlü (1,9 kat) bir risk faktörü olarak gözükülmektedir.^[13] Hem DM'nin vasküler hasarlarla ilerlemesi hem de homosisteinin vasküler hasara yol açması nedeniyle çalışmamızda oral antidiyabetik kullanan tip 2 DM hastalarında yaş, cinsiyet, diyabet süresi, VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA, HbA1c, AKŞ, sigara kullanımı, üre, kreatinin, ürik asit, lipid profili, vitamin B-12, folik asit, mikroalbuminüri, AST, ALT, sodyum, potasyum parametreleri ile homosistein arasındaki ilişkiyi inceledik. Homosistein ile yaş, kreatinin, ürik asit arasında pozitif korelasyon ve homosistein ile vitamin B-12 arasında negatif korelasyon saptadık.

Çalışmamızda homosistein değerlerinde cinsiyetler açısından ve kadınlarda menopoz durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Norveç'in Hordaland bölgesinde yapılan bir araştırmada plazma total homosisteini birçok fizyolojik, yaşam biçimi faktörleri ve yaygın hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. Artan yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, kahve tüketimi, yüksek kan basıncı, uygun olmayan lipid profili, kreatinin yüksekliği ve MTHFR C677 T polimorfizmi artmış total homosistein ile, fiziksel aktivite, orta derece alkol tüketimi, yeterli folat ve vitamin B-12 düzeyleri düşük total homosistein seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.

Total homosistein düzeyi yüksek olan kişiler artmış kardiyovasküler morbidite, kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan mortalite riskine sahiptirler ve bu hastalarda depresyon ve kognitif kayıplar (yaşlı insanlar) daha fazla görülür. Klinik sonuçlar ve homosistein arasındaki anlamlı ilişki genelde homosistein düzeyleri 15 $\mu\text{mol/L}$ için gözlemlenmiştir ancak çoğu durumda belli bir limit olmadan sürekli konsantrasyon-cevap ilişkisi mevcuttur.^[14]

Çalışmamızda sigara içme durumu, cinsiyet ve kadınlarda menopoz durumu ile homosistein arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Framingham çalışmasında erkeklerdeki homosistein düzeyi kadınlardan %11 daha yüksek bulunmuştur.^[15] Masse ve ark.^[16], postmenopozal kadınlarda homosistein düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır. Sigara içmenin homosisteini nasıl arttırdığı bilinmemektedir. Ancak sigara içmenin homosistein ile olan ilişkisi sigara içenlerde kan folat, eritrosit içi folat, vitamin B-12 ve vitamin B-6 konsantrasyonlarının düşük olması ile açıklanabilir.^[17]

Tablo 2. Cinsiyet, kadınlarda menopoz durumu ve sigara içme durumuna göre homosistein ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

		Toplam	Erkek	Kadın	Preme-nopozal	Postme-nopozal	Sigara içen	Sigara içmeyen
Yaş	Korelasyon K.	**0,441	0,119	**0,628	*0,579	**0,604	**0,783	*0,353
	p	0,001	0,639	0,000	0,030	0,002	0,001	0,024
VKİ	Korelasyon K.	0,061	-0,203	0,230	0,099	*0,440	-0,147	0,116
	p	0,656	0,418	0,170	0,736	0,036	0,615	0,469
Bel çevresi	Korelasyon K.	0,009	-0,242	0,112	0,117	0,176	-0,004	0,004
	p	0,949	0,334	0,509	0,691	0,421	0,988	0,982
HbA1c	Korelasyon K.	0,003	0,442	-0,184	-0,093	-0,226	0,375	-0,142
	p	0,981	0,066	0,275	0,753	0,299	0,187	0,375
AKŞ	Korelasyon K.	0,070	0,174	-0,003	-0,066	0,067	0,332	-0,071
	p	0,611	0,490	0,985	0,823	0,762	0,246	0,658
Açlık insülin	Korelasyon K.	-0,033	-0,152	0,115	0,116	0,267	-0,301	0,151
	p	0,811	0,548	0,499	0,692	0,218	0,296	0,347
Açlık HOMA	Korelasyon K.	-0,052	-0,042	0,050	-0,176	0,256	-0,011	0,013
	p	0,705	0,868	0,768	0,547	0,239	0,970	0,938
TKŞ	Korelasyon K.	0,034	0,023	0,015	0,292	-0,149	*0,607	-0,229
	p	0,806	0,929	0,931	0,311	0,497	0,021	0,151
Tokluk insülin	Korelasyon K.	-0,128	-0,181	-0,048	-0,147	0,073	-0,183	-0,062
	p	0,354	0,473	0,778	0,615	0,740	0,531	0,700
Tokluk HOMA	Korelasyon K.	-0,129	-0,036	-0,040	-0,046	-0,005	0,099	-0,158
	p	0,347	0,887	0,815	0,876	0,982	0,737	0,325
Üre	Korelasyon K.	0,224	0,132	0,188	-0,355	0,374	0,049	0,276
	p	0,101	0,600	0,265	0,213	0,079	0,869	0,081
Kreatinin	Korelasyon K.	**0,345	0,020	**0,420	0,487	0,370	0,437	0,301
	p	0,010	0,938	0,010	0,078	0,082	0,119	0,056

Tablo 2. devam Cinsiyet, kadınlarda menopoz durumu ve sigara içme durumuna göre homosistein ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

		Toplam	Erkek	Kadın	Preme-nopozal	Postme-nopozal	Sigara içen	Sigara içmeyen
Ürik Asit	Korelasyon K.	**0,362	-0,166	**0,518	0,458	**0,561	0,220	**0,438
	p	0,007	0,509	0,001	0,099	0,005	0,450	0,004
AST	Korelasyon K.	0,111	-0,060	0,211	-0,323	0,331	-0,066	0,169
	p	0,421	0,813	0,211	0,261	0,123	0,822	0,290
ALT	Korelasyon K.	-0,077	-0,073	-0,099	**,-0,824	0,163	-0,310	0,009
	p	0,574	0,772	0,561	0,000	0,457	0,281	0,954
Total kolesterol	Korelasyon K.	0,215	0,432	0,139	-0,055	0,299	0,165	0,215
	p	0,115	0,073	0,411	0,852	0,166	0,573	0,178
Trigliserid	Korelasyon K.	0,058	0,198	-0,042	0,073	0,001	0,095	0,017
	p	0,674	0,430	0,804	0,805	0,996	0,747	0,917
LDL-kolesterol	Korelasyon K.	0,183	0,314	0,135	-0,110	0,297	0,172	0,159
	p	0,180	0,204	0,425	0,708	0,168	0,557	0,320
HDL-kolesterol	Korelasyon K.	-0,061	-0,119	0,048	0,081	0,000	-0,143	-0,026
	p	0,658	0,639	0,779	0,782	0,998	0,626	0,870
Sodyum	Korelasyon K.	0,117	0,180	0,130	0,233	-0,015	0,091	0,092
	p	0,395	0,476	0,442	0,422	0,946	0,758	0,568
Potasyum	Korelasyon K.	-0,157	-0,079	-0,152	-0,029	-0,320	-0,188	-0,112
	p	0,251	0,755	0,368	0,923	0,136	0,520	0,486
Folik Asit	Korelasyon K.	0,031	-0,102	0,150	0,437	-0,085	-0,270	0,162
	p	0,825	0,687	0,377	0,118	0,700	0,350	0,313
Vitamin B-12	Korelasyon K.	-0,224	-0,172	-0,251	-0,402	-0,236	-0,292	-0,203
	p	0,100	0,494	0,134	0,154	0,278	0,311	0,203
Mikroal-bumin	Korelasyon K.	0,138	0,232	0,122	0,407	0,066	0,337	0,075
	p	0,316	0,354	0,470	0,149	0,764	0,239	0,641
Mikroal-bumin	Korelasyon K.	-0,205	-0,241	-0,208	0,108	-0,318	0,106	-0,287
	p	0,134	0,336	0,216	0,713	0,139	0,718	0,068

* Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı (2-tailed). ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı (2-tailed). K. katsayısı

Tablo 3. Homosistein 12 µmol/L olarak alındığında ürik asit değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama ± SD (ortanca)	Min.-Max.	p
Homosistein			0,053
< 12 (n=40)	3,99 ± 1,15 (3,95)	1,90-6,30	
≥ 12 (n=15)	4,87 ± 1,38 (4,80)	3,10-8,60	

Çalışmamızda homosistein ile yaş, serum kreatinin ve ürik asit seviyeleri arasında pozitif, vitamin B-12 ile negatif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu idi.^[14, 18-21] Ancak folik asit ile homosistein arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Diakoumopoulou ve ark.^[21] da yaptıkları çalışmada plazma folat ve homosistein seviyeleri arasında ilişki saptamamışlar ve eritrosit içi folatın, vücut folat depolarını plazma folatına göre daha iyi gösterdiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda açlık insülini ve HOMA-IR ile homosistein arasında ilişki saptanmadı. Garcin ve ark.^[22], 2045 erkek (185 erkek metabolik sendrom tanılı) hasta ile, Buyschaert ve ark.^[23], kronik komplikasyonlu tip 2 DM’li hastalarla yaptıkları çalışmada homosistein ile insülin direncinin dereceleri arasında ilişki saptamamışlardır.

Audelin ve Genest^[24] tarafından yapılan bir sistematik derlemede, nefropati oluşmamış diyabetli hastalarda ortalama plazma homosistein seviyelerinin genelde düşük veya normal sınırlarda olduğu belirtilmiştir. İncelenen retrospektif çalışma sonuçları DM’de homosistein ile KVH arasında ilişki olduğunu gösterirken, prospektif çalışmalarla DM’li hastalarda yüksek homosistein değerlerinin tüm mortalite nedenleri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda homosistein ile HbA1c ve AKŞ arasında korelasyon saptanmadı. Passaro ve ark.^[25]; 95 tip 2 DM’li hastanın klinik parametreleri, AKŞ, HbA1c, serum lipidleri, kan üre azotu, kreatinin, vitamin B-12, folat ve homosistein değerlerine ilk ve 36 ay sonra bakmışlar, aynı zamanda MTHFR C677T polimorfizimini de incelemişler ve zamanla HbA1c değerleri düşen hastalarda homosistein değerlerini de azalmış bulmuşlardır. Kötüleşmiş metabolik kontrolü olanlarda bazal değerlere göre homosisteinin artmış olduğunu ve homozigot mutasyona kıyasla “vahşi tip” hastalarda, iyileşmiş metabolik kontrolle daha fazla homosistein azalması cevabının olduğunu

bildirilmiştir. Russo ve ark.^[26], 312 DM’li olguda homosistein ile HbA1c ve AKŞ arasında ilişki saptamamış olmalarına karşın; Abdella ve ark.^[20], 358 tip 2 diyabetli hastada yaptıkları çalışmada homosistein ve HbA1c arasında ilişki saptamışlardır.

Çalışmamızda homosistein ≥ 12 µmol/L olan erkek hastalardaki HbA1c değerleri, homosistein < 12 µmol/L olan erkek hastalardaki HbA1c değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak homosistein değerleri 12 µmol/L’den büyük olan erkek hastaların sayısının oldukça az (n=6) olması nedeniyle bu anlamlılık tartışılabilir.

De Luis ve ark.’nın^[27] çalışmasında homosistein >15 µmol/L olan grupta düşük olanlara göre fibrinojen, lipoprotein (a), mikroalbuminüri ve kan basıncı düzeylerinde istatistiksel anlamlı yükseklik saptanmış ve araştırmacılar homosistein >15 µmol/L olan grupta periferik arteriyopati ve nefropati görülme sıklığında artışın istatistiksel anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Homosistein ile mikroalbuminüri arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur.^[28] Çalışmamızda homosistein ve mikroalbuminüri arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda antidiyabetik tedavi ile birlikte antihipertansif tedavi alan grup ile sadece antidiyabetik tedavi alan grup arasında ve antidiyabetik tedavi ile birlikte antihiperlipidemik tedavi alan ve sadece antidiyabetik tedavi alan hastalarda da homosistein açısından fark saptanmadı. Ayrıca homosistein ile lipid profili arasında da herhangi bir korelasyon saptanmadı. Hordaland çalışmasında^[14] kan basıncı ile homosistein arasında ilişki bulunurken, Dierkes ve ark.^[29], yaptıkları derlemede tiazid grubu ilaçların homosistein düzeylerini arttırdığını bildirmişlerdir. Garcin ve ark.^[22], total kolesterol ve trigliserid ile ilişki saptamıştır. Benzer olarak Hordaland çalışmasında^[14] da homosistein ve total kolesterol arasında ilişki saptanmış olmasına karşın, De Luis ve ark.^[27] DM’li hastalarda total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol,

HDL kolesterol ve homosistein arasında ilişki saptanmamıştır. Dierkes ve ark.^[29], yaptıkları derleme-de fibrin asit türevleri ve niacin ile homosisteinin arttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda DM süresi ve homosistein arasında korelasyon saptanmadı. Huang ve ark.^[30], DM süresi >10 yıl olanlarda diyabet süresi < 5 yıl olanlara göre homosistein düzeylerini anlamlı şekilde yüksek bulmuş olmalarına karşın, Russo ve ark.^[26], tip 2 DM'li 312 hastada yaptıkları çalışmada diyabet süresi ile ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı sağlıklı kontrol grubunun olmamasıdır. Ayrıca gerek sağlıklı, gerek diyabetik bireylerde homosistein üzerine etki eden pek çok faktörün olması ve bu faktörlerin bazıları hakkında görüş birliği olmaması da sonuçları tartışmaya açık bırakmaktadır.

Çalışmamızda homosistein ile yaş, serum kreatinin ve ürik asit seviyeleri arasında pozitif, vitamin B-12 ile negatif korelasyon saptandı. Homosistein üzerine etki eden değiştirilebilir faktörler düzeltilerek yapılacak izlem çalışmaları ile daha net sonuçlar elde edilebilir. Yine de kardiyovasküler bir risk faktörü olarak da bilinen ürik asit düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasındaki pozitif ilişkinin homosisteinin önemini daha da arttırdığını düşünüyoruz.

Bağımsız bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kabul edilen homosistein ve başlı başına bir tür kardiyovasküler hastalık olan diyabet (özellikle DM'nin kardiyovasküler risk üzerindeki etkisini belirleyen glisemik kontrol) ile ilgili mümkün olduğunca diğer tüm faktörler düzeltilerek yapılacak çok merkezli, geniş çaplı, prospektif, randomize klinik çalışmalar faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Barnett P, Braunstein GD. (Çev: Akın S.) Diabetes Mellitus. Cecil Essentials of Medicine Türkçesi'nde. Ed. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J (Çev.ed. Çavuşoğlu H.). 5. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., 2002; 583-96.
2. World Health Organisation. Diabetes. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> adresinden 20/01/2009 tarihinde indirilmiştir.
3. Başkal N. Diabetes Mellitus'un sınıflandırılması. Endokrinoloji Temel ve Klinik'de. Ed. Koloğlu EG. 2. baskı. Ankara, MN Medikal & Nobel, 2005; 342.
4. Clare-Salzler MJ, Crawford JM, Kumar V. Pankreas.(Çev. Alpgelen T, Elpek Ö) Robbins Temel Patoloji'de. Ed. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. (Çev. ed. Çevikbaş U) 7. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., 2003; 647-52.
5. Libby P. The Pathogenesis, Prevention and treatment of atherosclerosis. Harrison's Principles of Internal Medicine'de. Eds. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. 17. baskı. New York, McGraw-Hill Co.,2008;1506-8.
6. Borgida MF, Waters D. Biochemical correlates of plaque progression and coronary events. Cholesterol-Lowering Therapy Evaluation of Clinical Trial Evidence'de. Ed. Grundy SM. New York, Marcel Dekker Inc., 2000; 230.
7. Gorman LS. Assesment of cardiovascular disorders. Clinical Chemistry: A Laboratory Perspective.de. Eds. Arneson W, Brickell J. Philadelphia, F.A. Davis Co., 2007; 267-300.
8. Memişoğulları R, Akçay F. Hiperhomosisteinemide Biyokimyasal Mekanizmalar. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2004; 2(1): 41-9.
9. Nader S, Robinson K. A Recognized risk factor homocysteine and coronary artery disease. Contemporary Cardiology: Preventive Cardiology: Strategies for the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease'de. Ed. Foody JM. New Jersey, Humana Press Inc., 2001; 221-2.
10. Knopp RH, Aikawa K. Koroner arter hastalığının diğer risk faktörleri: Homosistein, lipoprotein (a), fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü. Textbook of Kardiyovasküler Hastalıklar'de. Eds. Topol EJ, Califf RM, Isner JM, Prystowsky EN, Swain JL, Thomas JD, Thompson PD, Young JB.(Çev. Ed. Ülker T, Yüksel A, Talay M) 1. baskı. İstanbul, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti., 2005;200-1.
11. Dikmen M. Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004; 24: 645-52.
12. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu (Genişletilmiş ve Güncelleştirilmiş) 2. Baskı. İstanbul, Akal Ofset Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2007; 61-2.
13. 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* 2000;101:1506-11.

14. Refsum H, Nurk E, Smith AD, et al. The Hordaland Homocysteine Study: A Community-Based Study of Homocysteine, Its Determinants, and Associations with Disease (Workshop). *J Nutr* 2006; 136: 1731-40.
15. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of Plasma Total Homocysteine Concentration in The Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2001;73(3): 613-21.
16. Masse PG, Dosy J, Cole DE, Evrovski J, Mahuren JD, Coburn SP. Elevation of Plasma Homocysteine in Natural Menopause cannot be Explained by a Lack of Vitamin Coenzyme Availability: Relevance to The Risk of Cardiovascular Disease. *J Nutr Health Aging* 2005;9(1): 59-64.
17. Ganji V, Kafai MR. Demographic, Health, Lifestyle, and Blood Vitamin Determinants of Serum Total Homocysteine Concentrations in The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2003;77: 826-33.
18. Ganji V, Kafai MR. Demographic, Lifestyle, and Health Characteristics and Serum B Vitamin Status Are Determinants of Plasma Total Homocysteine Concentration in the Post-Folic Acid Fortification Period, 1999-2004. *J Nutr* 2009;139(2): 345-52.
19. Motti C, Gnasso A, Bernardini S, et al. Common Mutation in Methylene-tetrahydrofolate Reductase. Correlation with Homocysteine and Other Risk Factors for Vascular Disease. *Atherosclerosis* 1998; 139(2): 377-83.
20. Abdella A, Mojiminiyi OA, Akanji AO, Moussa MA. Associations of Plasma Homocysteine Concentration in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Diabetol* 2002; 39:183-90.
21. Diakoumopoulou E, Tentolouris N, Kirlaki E, et al. Plasma Homocysteine Levels in Patients with Type 2 Diabetes in a Mediterranean Population: Relation with Nutritional and Other Factors. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2005;15:109-17.
22. Garcin JM, Cremades S, Garcia-Hejl C, et al. Is Hyperhomocysteinemia an Additional Risk Factor of The Metabolic Syndrome? *Metab Syndr Relat Disord* 2006 ;4(3):185-95.
23. Buysschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in Type 2 Diabetes: Relationship to Macroangiopathy, Nephropathy, and Insulin Resistance. *Diabetes Care* 2000;23(12): 1816-22.
24. Audelin MC, Genest J Jr. Homocysteine and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Atherosclerosis* 2001;159(2): 497-511.
25. Passaro A, Calzoni F, Volpato S, et al. Effect of Metabolic Control on Homocysteine Levels in Type 2 Diabetic Patients: A 3-Year Follow-Up. *J Intern Med* 2003; 254(3):264-71.
26. Russo GT, Benedetto A di, Giorda C, et al. Correlates of Total Homocysteine Plasma Concentration in Type 2 Diabetes. *Eur J Clin Invest* 2004;34(3):197-204.
27. De Luis DA, Fernandez N, Arranz ML, Aller R, Izaola O, Romero E. Total Homocysteine Levels Relation with Chronic Complications of Diabetes, Body Composition, and Other Cardiovascular Risk Factors in a Population of Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *J Diabetes Complications* 2005;19(1):42-6.
28. Buysschaert M, Dramais AS, Wallemacq P, Hermans M. Hyperhomocysteinemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1816-22.
29. Dierkes J, Luley C, Westphal S. Effect of Lipid-Lowering And Anti-Hypertensive Drugs on Plasma Homocysteine Levels (Review). *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(1): 99-108.
30. Huang EJ, Kuo WW, Chen YJ, et al. Homocysteine and Other Biochemical Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus with Different Diabetic Duration or Diabetic Retinopathy. *Clinica Chimica Acta* 2006; 366(1-2): 293-8.

Geliş tarihi: 04.09.2015

Kabul tarihi: 05.06.2016

Çevrimiçi yayın tarihi: 15.03.2017

Çıkar çakışması:

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

İletişim adresi:

Doç.Dr. Didem Sunay

e-posta: didemsunay@gmail.com