

Tip II Diyabetik Hastalarda Plazma Homosistein Düzeyleri ile Koroner Arter Hastalığı ve Endotel Disfonksiyonu Varlığı Arasındaki İlişki

THE RELATIONSHIP BETWEEN LEVELS OF PLASMA HOMOCYSTEINE AND PRESENCE OF CORONARY ARTERY DISEASE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN TYPE II DIABETIC PATIENTS

Dr. Emil ALİYEYEV,^a Dr. İstemihan TENGİZ,^a Dr. Ertuğrul ERCAN,^a Dr. Cevad ŞEKURİ,^b
Dr. Murat TÜMÜKLÜ,^c Dr. Mustafa AKIN,^c Dr. İstemi NALBANTGİL^c

^aKardiyoloji Kliniği, Central Hospital,

^bKardiyoloji Kliniği, Kent Hastanesi,

^cKardiyoloji AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Amaç: Diyabetik hastalarda hiperhomosisteinemi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki nedensel ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada, tip II diyabetik hastalarda plazma homosistein düzeyleri ile koroner arter hastalığı (KAH) ve endotel disfonksiyonu varlığı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, KAH şüphesiyle efor testi veya Talyum-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan 50, tip II diyabetik hasta alındı. Miyokardiyal iskemik belirtileri ve anjiyografik bulgulara göre hastalar 2 gruba ayrıldı; grup I (n= 25), KAH olan olgular ve grup II (n= 25) KAH olmayan olgular. Bu 2 grup arasında plazma homosistein düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışma popülasyonu ayrıca plazma homosistein düzeylerine göre de 2 farklı gruba ayrıldı; grup H (n= 23), hiperhomosisteinemi olgular ve grup N (n= 27), normohomosisteinemi olgular. Bu 2 farklı grup arasında da endotel fonksiyonlarının göstergesi olarak brakial arterde akıma bağlı dilatasyon (FMD) ve nitratla indüklenmiş dilatasyon (NID) değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup I ve hiperhomosisteinemi olgularda erkek cinsiyet baskındı. Gruplar arasında diğer klinik özellikler, lipid profilleri, hemoglobin A_{1c}, fibrinolitik ve inflamatuvar aktivite göstergeleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Plazma homosistein düzeyi, grup I de grup II'ye göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla 16.4 ± 5.1 ve 9.2 ± 2.2 µmol/L, p< 0.0001). Homosisteinin endotel fonksiyonlarına olan etkisini değerlendiren 2. analizde, grup H ve N arasında FMD ve NID değerlendirmeleri benzerdi.

Sonuç: Bulgularımız hiperhomosisteineminin, tip II diyabetik olgularda KAH gelişim riskine sinerjistik bir katkısı olduğunu göstermektedir. Diyabetik hastalarda hiperhomosisteineminin tanınması risk tahmininde önemli olabilir. Ayrıca yeni primer ve sekonder korunma önerileri sunulmasına olanak sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:609-616

Abstract

Objective: The causal relationship between hyper-homocysteinemia and cardiovascular morbidity and mortality is not clear. In this study, the relationship between levels of plasma homocysteine and the presence of coronary artery disease and endothelial dysfunction in type II diabetic patients was evaluated.

Material and Methods: The study group consisted of 50 type II diabetic patients who underwent exercise stress testing or thallium-201 myocardial perfusion imaging for the diagnosis of CAD. The study group was divided into two groups according to myocardial ischemic signs and angiographic findings: Group I (n= 25), patients with CAD or Group II (n= 25), patients without CAD. Plasma homocysteine levels were compared among these groups. In addition, the study population was divided into two groups according to their plasma homocysteine levels: Group H (n= 23), patients with hyper-homocysteinemia or Group N (n= 27), patients with normo-homocysteinemia. Flow-mediated dilatation (FMD) and nitrate-induced dilatation (NID) as markers of the endothelial functions were compared among these different groups.

Results: Male gender was dominant in Group I and patients with hyper-homocysteinemia. Other clinical features such as lipid profiles, haemoglobin A_{1c}, fibrinolytic and inflammatory activation markers did not differ among the groups. Plasma homocysteine levels were significantly higher in Group I than in Group II (16.4 ± 5.1 and 9.2 ± 2.2 mmol/L, respectively; p< 0.0001). In the second analysis evaluating the effect of hyper-homocysteinemia on endothelial function, determinations of FMD and NID were similar in Groups H and N.

Conclusion: Our findings show what appears to be a synergistic contribution of hyper-homocysteinemia on the development of CAD in type II diabetic patients. The detection of hyper-homocysteinemia may be important for the prediction of risk in diabetic patients. In addition, it may provide new approaches for primary and secondary prevention.

Key Words: Homocysteine, diabetes mellitus, coronary arteriosclerosis

Geliş Tarihi/Received: 09.03.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 04.11.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. İstemihan TENGİZ
Central Hospital Kardiyoloji Kliniği, 1644 Sok. No: 2/2,
35010, Bayraklı, İZMİR
dritengiz@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25

Diyabetes mellitus, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörüdür.¹⁻³ Özellikle Framingham Kalp Çalışması ve Multipl Risk Faktörü Girişim

Çalışması, diyabetin kardiyovasküler hastalık riskine bağımsız bir şekilde katkıda bulunduğunu ve hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı gibi geleneksel risk faktörlerinin varlığında diyabetten kaynaklanan riskin daha da arttığını ortaya çıkarmıştır.^{4,5}

Son 10 yılda kardiyovasküler hastalıklar için yeni risk faktörleri tanımlanmıştır. Total plazma homosistein düzeylerindeki artış, bu yeni risk faktörlerinden biridir.⁶⁻¹¹ Yüksek homosistein seviyelerinin hangi mekanizmalarla koroner arter hastalığı (KAH) gelişimine neden olduğu net olarak ortaya konamamıştır; homosisteinin endotel, plateletler, damar düz kas hücrelerine olan sitotoksik etkileri, koagülopati ve LDL-kolesterolün oksidatif modifikasyonuna neden olması sorumlu tutulmaktadır.^{12,13} Diyabetik hastalarda geleneksel risk faktörlerinde olduğu gibi yeni risk faktörleri varlığının da kardiyovasküler hastalık gelişimine sinerjistik bir katkı sağlaması olasıdır. Prospektif çalışmalar, hiperhomosisteinemi ile tüm sebeplere bağlı mortalite oranları arasındaki nedensel ilişkinin diyabetik olgularda, diyabetik olmayan olgulara göre daha güçlü olduğunu ortaya koymaktadır.¹⁴⁻¹⁶ Benzer şekilde, tip II diyabetik hastalarda artmış plazma homosistein seviyeleri ile koroner olayların gelişme riski arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki bildirilmektedir.^{17,18} Bu noktadan hareketle planlanan çalışmamızda, tip II diyabetik hastalarda plazma homosistein düzeyleri ile KAH ve endotel disfonksiyonu varlığı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma prospektif ve kesitsel olarak oluşturuldu. Çalışma ile ilgili etik kurul onayı sonrası tüm olgular çalışmaya alındıklarına dair bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Hasta Grubu

Çalışma grubu, tip II diabetes mellitus (DM) tanısıyla izlenmekte olan ve KAH şüphesiyle efor testi veya TI-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan 61 hastadan oluşturuldu. Efor testi veya TI-201 miyokard perfüzyon sintigrafisinde miyokardiyal iskemi bulguları olan 36 hastanın tümüne koroner anjiyografi yapıldı. Bu hastaların 11'inde anjiyografik olarak önemsiz lezyon (lümen

çapını <%50 oranında daraltan) saptandı ve bu olgular grup içerisinde homojenizasyon sağlamak amacıyla çalışmadan çıkartıldı. Geri kalan toplam 50 hastadan (31 erkek, 19 kadın, ortalama yaş 55.6 ± 8.3 yıl), koroner anjiyografisi yapılan ve önemli aterosklerotik lezyon saptanan 25 olgu KAH bulunan grup (grup I, 21 erkek, 4 kadın, ortalama yaş 56.6 ± 9.4 yıl), efor testi veya TI-201 miyokard perfüzyon sintigrafisinde miyokardiyal iskemi bulguları olmayan diğer 25 hasta da KAH bulunmayan grup (grup II, 10 erkek, 15 kadın, ortalama yaş 54.4 ± 7.2 yıl) olarak kabul edildi. Bu 2 grup arasında plazma total homosistein düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışma grubu ayrıca plazma total homosistein düzeylerine göre de 2 farklı gruba ayrıldı; hiperhomosisteinemi olgular (grup H, n= 23, plazma homosistein ≥15 µmol/L) ve normohomosisteinemi olgular (grup N, n= 27, plazma homosistein <15 µmol/L). Bu iki farklı grup arasında da endotel fonksiyonlarının göstergesi olarak brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyon "Flow-Mediated Dilation (FMD)" ve nitratla indüklenmiş dilatasyon "Nitrate-Induced Dilation (NID)" değerleri karşılaştırıldı. Valvüler kalp hastalığı, böbrek yetersizliği, periferik arterleri etkileyebilen bağ dokusu hastalığı, tiroid bezi hastalığı, son 3 ay içerisinde folik asit, Vitamin B₁₂ içeren ilaç kullanımı ve atriyal fibrilasyonu olan olgular ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%40 saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan her hasta için aktif sigara içimi, ailede KAH hikayesi, bel/kalça oranı ile vücut-kitle indeksi kaydedildi. Antihipertansif ilaç kullananlar, sistolik KB ≥135 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥85 mmHg olan hastalar hipertansif kabul edildi.

Biyokimyasal Ölçümler

Biyokimyasal parametrelerin ölçümü için gerekli venöz kan örneklerinin tümü 12 saatlik açlık sonrasında alındı.

Homosistein: Total homosistein düzeyi için venöz kan örneği EDTA'lı tüpe alınarak plazması ayrıldı çalışma gününe kadar -70°C'de saklandı. Plazma total homosistein düzeylerinin belirlenme-

sinde yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanıldı. Ölçümler modifiye LC10A sistemi ile yapıldı. Bu tekniğin varyasyon katsayısı ölçüm içinde %1.1, ölçümler arasında %2.1-11.4 ve çift kalite-kontrol spesimenlerinde %3.2 idi. Hiperhomosisteinemi açlık plazma homosistein düzeyinin $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ olması şeklinde tanımlandı.^{19,20}

Fibrinojen: Clauss yöntemi ile çalışan, Sigma marka kit ile Amax Amelung (Sigma Diagnostic) koagülometresinde çalışıldı.

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein: İmmünoturbidimetri prensibi ile çalışan kit ile (Tina-quant[®] sensitif CRP, Roche Diagnostic) Hitachi 704 otomatik analizöründe çalışıldı.

Vitamin B₁₂ ve folat: Kemiluminesans immünoassay prensibi ile Elecsys 2010 (Roche Diagnostic) cihazında çalışıldı.

Diğer biyokimyasal tetkikler: Total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol düzeyleri Techican Dax 48 (Bayer Diagnostic), Apolipoprotein A ve B düzeyleri Hitachi 704 (Roche Diagnostic) otomatik analizörlerinde rutin biyokimyasal yöntemler kullanılarak çalışıldı. LDL-kolesterol düzeyleri Friedwald formülü ile hesaplandı.

Koroner Anjiyografi

Hastaların koroner anjiyografileri elektif şartlarda, Judkins tekniği ile femoral 6 F introducer kullanılarak gerçekleştirildi. Selektif sol koroner anjiyografi standart olarak 4 pozisyonda, sağ koroner anjiyografi ise 2 pozisyonda yapıldı. Koroner anjiyografide sol ön inen, sirkumfleks, sağ koroner arter ya da bunların majör dallarında lümen çapını $\geq 50\%$ daraltan aterosklerotik lezyon varlığına göre anlamlı KAH tanısı konuldu.²¹ Koroner anjiyografiden elde edilen görüntüler, hastaların kliniği ve laboratuvar bulgularından habersiz 2 kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan tüm hastaların endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde brakial arterde FMD ve NID ölçümleri kullanıldı. Vasküler değerlendirmelerde standardizasyonu sağlamak amacıyla Uluslararası Kılavuz temel

alındı.²² Tüm değerlendirmeler 22°C oda sıcaklığında, 8 saatlik açlık sonrasında, 08.00-10.00 saatleri arasında, hastanın kliniği ve tanısından habersiz bir kardiyolog tarafından sağ brakial arterden gerçekleştirildi. Değerlendirmeden 24 saat önce hastaların varsa vazoaaktif ilaç kullanımları kesildi. Hastalar 30 dk.lık dinlenmenin ardından 3-11 MHz transdüser ile yüksek rezolüsyonlu ultrason (Hewlett-Packard Sonos 2500 ve 4500) muayenesine alındı. Brakial arterde dirseğin 2-5 cm üzerinden longitudinal kesitle anterior ve posterior intimal tabakaların net olarak izlenebileceği bir pozisyonla değerlendirildi. Uygun transdüser pozisyonu bulununca cilt işaretlenip kol ve transdüser çalışma süresince aynı pozisyonda tutuldu. Derinlik ve gain ayarları optimize edilip görüntü büyütüldü ve ayarlar çalışma süresince değiştirilmedi. Brakial arterin bazal çapı ölçüldükten sonra üst kolda şişirilen manşon (250 mmHg) yardımıyla akım 5 dk. durduruldu. Manşonun indirilmesiyle oluşan reaktif hiperemide 30, 60 ve 90. saniyelerde arteriyel çaplar ölçüldü. Ölçümler için 5 kardiyak siklus analiz edilip en yüksek 3 değerlerin ortalaması alındı. On beş dk. sonra endotelden bağımsız olan NID'ı değerlendirmek için, 0.4 mg dilaltı nitroglicerinin uygulaması sonrası 3 ve 4. dk.larda ölçümler tekrarlandı. Brakial arter çapları diyastol sonunda (QRS kompleksine göre) ölçüldü ve çaplar ölçülürken anterior ve posterior mediya-adventisya ayrımları (m-line) kullanıldı. FMD ve NID, bazal çapa göre olan artışların yüzdesi olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Gruplara ait kantitatif değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma, kalitatif değişkenler ise % olarak verildi. Gruplar arasında iki sürekli (nümerik) değişkenlerin karşılaştırılmasında non-parametrik Mann-Whitney U testi; 2 dikotom değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher Exact testi kullanıldı. Ayrıca hiperhomosisteineminin bağımsız belirleyicilerini ayırt etmek için Stepwise Logistik Regresyon analizi uygulandı. Testlerin tümünde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel çalışma için SPSS 10.0 paket bilgisayar istatistik programı kullanıldı.

Bulgular

Gruplar arasında cinsiyet dışında demografik veriler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Grup I ve hiperhomosisteinemi olgularda erkek cinsiyet baskındı. Gruplara ait demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Koroner ateroskleroz gelişimi ve progresyonunda etkili olduğu bilinen lipid profilleri, hemoglobin A_{1c}, fibrinolitik ve inflamatuvar aktivite göstergeleri açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak plazma total homosistein düzeylerinin, KAH bulunan diyabetik olgularda, KAH bulunmayan diyabetik olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla 16.4 ± 5.1 , 9.2 ± 2.2 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.0001$). Gruplara ait lipid profilleri Tablo 2'de, homosistein ve glukoz metabolizması ile fibrinolitik ve inflamatuvar aktivite göstergeleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Homosistein düzeyini etkileyen risk faktörleri saptamak amacıyla yapılan lojistik regresyon analizinde, erkek cinsiyet ($p = 0.021$, OR: 5.3) dışında hiçbir faktörün homosistein düzeyi ile anlamlı ilişkisi saptanmadı. Erkeklerde hiperhomosisteinemi kadınlara göre yaklaşık 5 kat fazla saptandı.

Grup I'de 16 (%64) hastada 3 damar, 7 (%28) hastada 2 damar ve 2 (%8) hastada da tek damar hastalığı saptandı. Hiperhomosisteinemi hastalarının tümünde KAH mevcuttu. Diyabetik hastalarda hiperhomosisteininin KAH tanısını koydurmada sensitivitesi %92, spesifitesi %100, pozitif

prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %92.59 ve doğruluk oranı 0.96 olarak saptandı. KAH varlığı ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişkiyi gösteren kontrol tablosu Tablo 4'te gösterilmiştir.

Homosisteinin endotel fonksiyonlarına olan etkisini değerlendirmek için yapılan 2. analizde, klinik özellikler yönünden benzer olan grup H ve N arasında, endotel fonksiyonlarının göstergesi olarak kullandığımız FMD ve NID değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 5'te hiperhomosisteinemi ve normohomosisteinemi olgulardaki FMD ve NID değerleri gösterilmiştir.

Tartışma

Deneyisel çalışmalarda, yüksek plazma homosistein konsantrasyonlarının vasküler hasar ve koagülasyon değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir.^{23,24} Ayrıca, büyük kısmı geçtiğimiz son 10 yılda yayınlanan gözlemsel çalışmalarda, yükselmiş plazma homosistein konsantrasyonlarının genel toplumda da bağımsız bir risk faktörü olarak trombojenik ve kardiyovasküler bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir.²⁵⁻³⁰ Çalışmamız, bu bulguları destekler niteliktedir. İlginç olarak, çalışmadaki hiperhomosisteinemi olguların tümünde KAH saptandı. Bu sonuç, rastlantısal olabilir. Ayrıca çalışma grubunun nispeten küçük olması da bu sonuçta etkili görülmektedir.

İnsülin bağımlı olan ve olmayan diyabetik hastalarda, diyabeti olmayan hastalara göre

Tablo 1. Gruplara ait demografik veriler.

	Tüm hasta (n= 50)	Grup I (n= 25)	Grup II (n= 25)	p1	Grup H (n= 23)	Grup N (n= 27)	p2
Cinsiyet (E/K)	31/19	21/4	10/15	0.003	19/4	12/15	0.008
Yaş (yıl)	55.6 ± 8.3	56.6 ± 9.4	54.4 ± 7.2	0.361	57.9 ± 9.1	54 ± 7.4	0.242
Sigara içen	41 (%82)	22 (%88)	19 (%76)	0.462	20 (%87)	21 (%78)	0.647
HT	16 (%32)	8 (%32)	8 (%32)	0.762	7 (%30)	9 (%33)	0.938
Ailede KAH	26 (%52)	12 (%48)	14 (%56)	0.777	11 (%48)	15 (%56)	0.779
Bel/kalça	0.9 ± 0.07	0.9 ± 0.08	0.9 ± 0.05	0.120	0.9 ± 0.08	0.9 ± 0.06	0.076
VKİ (kg/m ²)	28.1 ± 3.6	28.5 ± 3.9	27.6 ± 3.2	0.299	28.3 ± 4.0	27.8 ± 3.2	0.350

Grup I: Anlamlı koroner arter hastalığı saptanan olgular, Grup II: Anlamlı koroner arter hastalığı saptanmayan olgular, Grup H: Hiperhomosisteinemi olgular, Grup N: Normohomosisteinemi olgular, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, p1: Grup I ve II için karşılaştırma değeri, p2: Grup H ve N için karşılaştırma değeri.

Tablo 2. Gruplara ait lipid profilleri.

	Tüm hasta (n= 50)	Grup I (n= 25)	Grup II (n= 25)	p1	Grup H (n= 23)	Grup N (n= 27)	p2
T-K (mg/dL)	203.7 ± 52.4	199.6 ± 60.3	207.7 ± 44.2	0.248	185.5 ± 36.5	219.2 ± 59.4	0.167
TG (mg/dL)	227.8 ± 234.2	235.3 ± 290.9	220.4 ± 165	0.455	246 ± 108.7	280.5 ± 300.6	0.408
HDL-K (mg/dL)	46.2 ± 10.6	45.9 ± 11.9	46.4 ± 9.2	0.509	44.2 ± 8.9	47.8 ± 11.7	0.891
LDL-K (mg/dL)	115.7 ± 35.0	109.0 ± 31.1	121.3 ± 38.3	0.204	108.3 ± 32.1	122.3 ± 31.7	0.082
Apo A ₁ (mg/dL)	130.4 ± 24.5	123.6 ± 25.3	137.2 ± 24.2	0.080	123.2 ± 24	136.6 ± 25.4	0.335
Apo B (mg/dL)	112.2 ± 27.2	106.4 ± 24.3	118.0 ± 29.8	0.277	100 ± 24.9	122.6 ± 25	0.155

Grup I: Anlamli koroner arter hastaligi saptanan olgular, Grup II: Anlamli koroner arter hastaligi saptanmayan olgular, Grup H: Hiperhomosisteinemili olgular, Grup N: Normohomosisteinemili olgular, T-K: Total kolesterol, TG: Trigliserid, HDL-K: Yuksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Dusek dansiteli lipoprotein kolesterol, Apo A₁: Apolipoprotein A₁, Apo B: Apolipoprotein B, p1: Grup I ve II icin karstilarirma degeri, p2: Grup H ve N icin karstilarirma degeri.

Tablo 3. Homosistein ve glukoz metabolizmasi ile fibrinolitik ve inflamatuvar aktivite goestergeleri.

	Tüm hasta (n= 50)	Grup I (n= 25)	Grup II (n= 25)	p1	Grup H (n= 23)	Grup N (n= 27)	p2
Hcy (µmol/L)	12.7 ± 5.3	16.4 ± 5.1	9.2 ± 2.2	<0.0001	-	-	-
Hcy (≥15 µmol/L)	23 (%46)	23 (%92)	0 (%)	<0.0001	-	-	-
Folat (ng/dL)	10.7 ± 3.8	10.7 ± 3.6	10.6 ± 4.0	0.801	10.4 ± 2.8	10.9 ± 4.5	0.633
V-B ₁₂ (pg/dL)	377.3 ± 131.8	373.0 ± 148.1	381.6 ± 116.2	0.800	365.0 ± 114	387.7 ± 146.7	0.284
Hb A _{1c} (%)	6.7 ± 0.8	6.8 ± 0.8	6.6 ± 0.8	0.221	6.8 ± 0.8	6.7 ± 0.8	0.386
Albuminüri (mg/L)	28.9 ± 31.7	25.6 ± 22.2	32.3 ± 39.2	0.831	29.2 ± 21.1	28.6 ± 39	0.647
Fibrinojen (mg/dL)	347.9 ± 48.9	343.7 ± 43.3	352 ± 54.4	0.503	350.6 ± 45.6	345.5 ± 52.3	0.306
CRP (mg/dL)	0.5 ± 0.7	0.6 ± 0.8	0.4 ± 0.5	0.107	0.6 ± 0.9	0.4 ± 0.4	0.179

Grup I: Anlamli koroner arter hastaligi saptanan olgular, Grup II: Anlamli koroner arter hastaligi saptanmayan olgular, Grup H: Hiperhomosisteinemili olgular, Grup N: Normohomosisteinemili olgular, Hcy: Homosistein, V-B₁₂: Vitamin B₁₂, Hb A_{1c}: Hemogloblin A_{1c}, CRP: C-reaktif protein, p1: Grup I ve II icin karstilarirma degeri, p2: Grup H ve N icin karstilarirma degeri.

kardiyovaskuler hastalik prevalansinin daha yuksek olmasina karstın, ortalama plazma homosistein konsantrasyonu, nefropati veya bozulmuş renal klirens fonksiyonu bulunmadigi sürece genellikle normal veya normalin altında bulunmaktadır.³¹⁻³³ Hofmann ve ark. yapmiş oldukları çalışmada bu genel bilginin aksine, insülin bağımlı olmayan diyabetik hastalarda homosistein düzeylerinin yükselmiş olduğunu saptamışlardır.³⁴ İnsülinin amino asit metabolizması üzerine belirgin etkileri olması sebebiyle, renal fonksiyonları normal diyabetik hastalarda hiperhomosisteinemi nedeni olarak akkiz bir homosistein metabolizma bozukluğunun gelişmiş olabileceği öne sürülmüştür.³⁵ Ancak insülin ile homosistein metabolizması arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir.³⁶ Buyschaert ve ark. da tip II diyabetik hastalarda artmış plazma homosistein seviyelerinin yüksek bir makroanjyopati prevalansı ile ilişkili

Tablo 4. Koroner arter hastaligi varligi ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişkiyi gösteren kontrol tablosu (sensitivite %92, spesifite, %100, PPD %100, NPD %92.59, doğruluk oranı 0.96).

	KAH+	KAH-	Toplam	
Homosistein seviyesi	Yüksek (≥15 µmol/L)	23	0	23
	Normal (≤15 µmol/L)	2	25	27
	Toplam	25	25	50

ancak insülin rezistansı ile ilgili herhangi bir ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir.³⁷

Graham ve ark.; KAH için geleneksel risk faktörleri bulunan olgularda hiperhomosisteineminin riski katlayıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir.²⁰ Diyabet ile hiperhomosisteinemi arasında KAH

Tablo 5. Hiperhomosisteinemili ve normohomosisteinemili olgularda bakılan endotel fonksiyon göstergeleri.

	Grup H (n= 23)	Grup N (n= 27)	p
FMD (%)	7.3 ± 3.5	7.1 ± 3.6	0.855
NID (%)	11.4 ± 5.4	12.2 ± 4.6	0.596

Grup H: Hiperhomosisteinemili olgular,
Grup N: Normohomosisteinemili olgular,
FMD: Akıma bağlı dilatasyon,
NID: Nitratla indüklenmiş dilatasyon.

gelişimi açısından olası sinerjistik etkileşimin biyolojik mekanizması iyi bilinmemektedir. Önceki veriler, yükselmiş plazma homosistein düzeylerinin aterojenik ve/veya trombojenik yolakların aktivitesini arttırmasının, biyolojik açıdan akla yatkın olduğunu düşündürmektedir. Ancak önemli sayılabilecek miktarda deneysel çalışma yapay ve fizyolojik olmayan koşullarda yürütülmüştür.

Homosisteinin aterojenik etkisi üzerine yapılan çalışmaların çoğunda, sahip olduğu tiol yan grubu ile toksik ürünlerin, okside LDL, lipid peroksidleri ve köpük hücre oluşumuna neden olduğu öne sürülmektedir.³⁸ Ancak prospektif çalışmaların bir kısmında, bu bulgularla uyumlu olmayan sonuçlar elde edilmiştir.^{39,40}

Diyabetik hastalarda uzamış hiperglisemi teması, ekstrasellüler matriks proteinlerinde glukozilasyona yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak, arteriyel damar duvarları da dahil olmak üzere pek çok dokuda kollajenin ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin çapraz bağlanmasına neden olan ileri derecede glukozillenmiş son ürünler oluşmaktadır. Bu durum reaktif oksijen türlerinin oluşumunu da hızlandırmakta ve oksidatif stresi arttırmaktadır.⁴¹ Homosisteinin, ilerlemiş glikolizasyon son ürünleri ile uzun süre temas eden damar duvarında endotel hücre hasarına yol açtığı hipotezi Hofmann ve ark. tarafından öne sürülmüştür.³⁴ Yüksek plazma homosistein düzeyi, glukozun doğrudan sitotoksik etkilerini ve/veya endotel hücrelerine olan oksidatif stresini hızlandırıyor olabilir.

Fibrinolitik dengenin bozulması aterosklerotik plakların oluşumunu ve gelişimini kolaylaştırmak-

tadır. Makro ve mikro trombüslerin aterosklerotik plakların en ciddi komplikasyonu olduğu bir gerçektir. Plazma homosistein ve fibrinojen düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve hiperhomosisteineminin plazmaya fazla miktarda fibrinojen salınımına neden olduğu ileri sürülmektedir.⁴² Ancak çalışmamızda, plazma homosistein düzeyleri ile fibrinojen arasında bu sonucu destekleyecek herhangi bir ilişki saptanmadı.

Hiperhomosisteinemi KAH için bağımsız bir risk faktörü olmasına rağmen, hastalığın ciddiyeti ve yaygınlığı ile ilgili aralarında bir ilişki gösterilememiştir.⁴³ Çalışmamızda grup I hastalarının neredeyse tümü çok damar hastası ve olgu sayısının nispeten az olmasından dolayı KAH yaygınlığı ile homosistein seviyeleri arasında güvenilir bir istatistiksel çalışma yapılamadı.

Orta derecede hiperhomosisteinemi, folik asit veya B₁₂ vitamininin yetersiz alınımı sonucu oluşabilir. Hiperhomosisteinemi, folik asitin tek başına veya B₁₂ vitamini ile birlikte verilmesiyle tersine döndürülebilir.⁴⁴ Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hem folik asit hem de B₁₂ vitamini hiperhomosisteinemili hastalarda normohomosisteinemili olgulara göre daha düşük seviyede saptandı. Daha geniş popülasyonlu çalışmalarda bu farkın anlam kazanması olası görünmektedir.

Sigara kullanımı, erkek cinsiyet ve ileri yaş hiperhomosisteinemiye eğilimi arttırmaktadır.⁴⁵ Çalışmamızda hiperhomosisteineminin erkek olgularda kadın olgulara göre yaklaşık 5 kat fazla oranda görüldüğü saptandı. Diğer risk faktörleri ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilemedi.

Hiperhomosisteineminin oksidatif stresi arttırarak ve nitrik oksit salınımını azaltarak endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir.^{46,47} Woo ve ark. sistemik endotel fonksiyonlarının bir göstergesi olan FMD'nin hiperhomosisteinemili olgularda belirgin azaldığını göstermişlerdir.⁴⁸ Çalışmamızda hiperhomosisteinemili ve normohomosisteinemili olgular arasında endotel fonksiyonları yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç, çalışma popülasyonundaki tüm diyabetik hastalarda beklenen endotel disfonksiyonun

benzer oranlarda olması ile açıklanabilir. Çalışma grupları arasında KAH için geleneksel risk faktörlerinin de benzer oranlarda olması göz önüne alındığında, olgulardaki KAH varlığı farklılığından plazma homosistein düzeyleri sorumlu tutulabilir.

Sonuç olarak, bulgularımız tip II diyabetik hastalarda hiperhomosisteineminin KAH gelişim riskine sinerjistik bir katkısı olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda hiperhomosisteineminin erken tanınması risk belirlenmesinde önemli olabilir. Ayrıca folik asit, B₁₂ vitamini gibi çeşitli tıbbi ajanlarla bu durumun potansiyel olarak geri çevrilebilmesi, diyabetik olgularda yeni primer ve sekonder korunma önerileri sunulmasına olanak sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527-32.
2. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 1979;59:8-13.
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
6. Genest JJ Jr, McNamara JR, Salem DN, Wilson PW, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1114-9.
7. Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia: A common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation* 1990;81:2004-6.
8. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-81.
9. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: A critical review of epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.
10. Laraqui A, Bennouar N, Meggouh F, et al. Homocysteine, lipoprotein (a): Risk factors for coronary heart disease. *Ann Biol Clin* 2002;60:549-57.
11. Camici M, Sagripanti A. Cardiovascular prevention: New biochemical plasmatic markers of risk. *Minerva Med* 2002;93:275-86.
12. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;2:386-9.
13. Thambirajah J, Townend JN. Homocysteine and atherothrombosis mechanisms for injury. *Eur Heart J* 2000;21:967-74.
14. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
15. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: Harris M, ed. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda: National Institute of Health; 1995. p.233-55.
16. Singer DE, Moulton AW, Nathan DM. Diabetic myocardial infarction: Interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. *Diabetes* 1989;38:350-7.
17. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;140:94-100.
18. Abdella NA, Mojiminiyi OA, Akanji AO, Moussa MA. Associations of plasma homocysteine concentration in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2002;39:183-90.
19. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farsund M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
20. Graham IM, Daly LE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997;277:1775-81.
21. Levin DC, Fallon JT. Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses: Histopathologic correlations. *Circulation* 1982;66:316-20.
22. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
23. McDonald L, Bray C, Field C, Love F, Davies B. Homocystinuria, thrombosis and the blood platelets. *Lancet* 1964;15:745-6.
24. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2074-81.
25. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1348-59.
26. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-79.
27. Taylor LM Jr, Moneta GL, Sexton GJ, Schuff RA, Porter JM. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999;29:8-19.

28. Whincup PH, Refsum H, Perry IJ, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease: Prospective study in middle aged men. *Heart* 1999;82:448-54.
29. Khajuria A, Houston DS. Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: A possible mechanism for thrombosis. *Blood* 2000;96:966-72.
30. Al-Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ, et al. Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:372-7.
31. Webster MW, Scott RS. What cardiologists need to know about diabetes? *Lancet* 1997;350(Suppl 1):123-8.
32. Mogensen CE, Christensen CK, Christensen PD, et al. The abnormal albuminuria-syndrome in diabetes: Key to the complications. *Frontiers Diabet* 1993;12:86-121.
33. Niskanen L, Uusitupa M, Sarlund H, et al. Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1990;33:237-43.
34. Hofmann MA, Kohl B, Zumbach MS, et al. Hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:841-8.
35. Jacobs RL, House JD, Brosnan ME, Brosnan JT. Effects of streptozotocin-induced diabetes and of insulin treatment on homocysteine metabolism in the rat. *Diabetes* 1998;47:1967-70.
36. Fonseca VA, Mudaliar S, Schmidt B, Fink LM, Kern PA, Henry RR. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 1998;47:686-9.
37. Buysschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: Relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care* 2000;23:1816-22.
38. Voutilainen S, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, et al. Enhanced in vivo lipid peroxidation at elevated plasma total homocysteine levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1263-6.
39. Booth GL, Wang EE. Preventive health care 2000 update: Screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *CMAJ* 2000;163:21-9.
40. Ubbink JB, Fehily AM, Pickering J, Elwood PC, Vermaak WJ. Homocysteine and ischaemic heart disease in the caerphilly cohort. *Atherosclerosis* 1998;140:349-56.
41. Vlassara H, Bucala R. Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: Role of advanced glycation end product receptors. *Diabetes* 1996;45(Suppl 3):65-6.
42. Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: A mini review. *Clin Chem* 1995;41:173-6.
43. Bozkurt A, Toyakci H, Acarturk E, Tuli A, Cayli M. The effects of hyperhomocysteinemia on the presence, extent, and severity of coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2003;44:357-68.
44. Franken DG, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Klop-penborg PW. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb* 1994;14:465-70.
45. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999;19:217-46.
46. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. *Circulation* 1999;100:1161-8.
47. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001;104:2569-75.
48. Woo KS, Chook P, Lolin YI, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;96:2542-4.