

Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Homosistein Düzeylerinin Mikroalbuminüri ve Retinopati Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF HOMOCYSTEINE LEVELS ON MICROALBUMINURIA AND RETINOPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dr. Kürşat DAL,^a Dr. Serhat İÇAĞASIOĞLU,^a Dr. Ferhan CANDAN,^a
Dr. Taner ERSELCAN,^b Dr. Serdal KORKMAZ,^a Dr. M. Fatih KILIÇLI^a

^aİç Hastalıkları AD, ^bNükleer Tıp AD, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, SİVAS

Özet

Amaç: Diyabetik hastalarda mikro-makrovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Diyabetteki vasküler hastalık riski, hiperglisemiye bağlı olabilir ancak obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi vasküler hastalık riski için sayılabilecek diğer faktörlerdir. Çeşitli çalışmalar diyabetik hastalarda plazma homosistein düzeyindeki artışın mikro-makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak Tip 2 diyabetik hastalarda gelişen mikroalbuminüri ve retinopatide hiperhomosisteineminin rolü henüz tam açık değildir. Bu çalışmada amacımız, Tip 2 diyabetik hastalarda, açlık plazma homosistein düzeyi ile mikroalbuminüri ve diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Haziran 2004 ile Kasım 2004 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tip 2 diyabet tanısı ile takip edilen 70 hasta (24 erkek, 46 kadın, yaşları 35-80 yıl arasında) alındı. Aynı yaş ve cinsiyet grubundan 20 sağlıklı birey kontrol grubu olarak seçildi ve grup 1 olarak adlandırıldı. Tip 2 Diabetes mellitus tanısı ile takip edilen hasta grubu ise, mikroalbuminüri ve retinopati komplikasyonları açısından 4 gruba ayrıldı. Grup 2'de; mikroalbuminüri ve retinopati gelişmemiş 20 hasta, grup 3'te; mikroalbuminüri olan ancak retinopati gelişmemiş 20 hasta, grup 4'te; retinopati olan mikroalbuminüri olmayan 10 hasta, grup 5'te; mikroalbuminüri ve retinopati birlikte olan 20 hasta vardı. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun 12 saatlik açlığı takiben plazma homosistein düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Homosistein düzeyleri kontrol grubunda $7.66 \pm 1.98 \mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Grup 2'de $9.65 \pm 3.42 \mu\text{mol/L}$, grup 3'te $10.97 \pm 3.71 \mu\text{mol/L}$, grup 4'te $15.06 \pm 9.34 \mu\text{mol/L}$, grup 5'te $14.71 \pm 5.33 \mu\text{mol/L}$ bulundu.

Sonuç: Tip 2 diyabetik hastalarda plazma homosistein düzeyleri grup 4 ve 5'te istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p=0.001$), grup 3'te kontrol grubu ve grup 2'ye göre artmış homosistein düzeyleri saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.5$).

Anahtar Kelimeler: Homosistein, albuminüri, hipertansiyon, koroner arter hastalığı

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:617-622

Geliş Tarihi/Received: 29.05.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 04.09.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Serhat İÇAĞASIOĞLU
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, SİVAS
dilara@cumhuriyet.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

Abstract

Objective: Micro-and macrovascular complications are the most important cause of morbidity and mortality in diabetic patients. The risk of vascular disease in diabetes is associated with hyperglycaemia and other risk factors such as hyperlipidaemia, hypertension and obesity. Several studies indicated that increase in total plasma homocysteine levels were associated with micro-macrovascular disease in diabetic patients. However, the role of hyperhomocysteinemia in the development of type 2 diabetic retinopathy and microalbuminuria are still unknown. In this study, our aim was to determine the relationship between the fasting plasma homocysteine levels and the presence of diabetic retinopathy and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes.

Material and Methods: A total of 70 patients (24 men, 46 women; aged 35-80 years) followed in Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine between June 2004 and November 2004 were enrolled in the study. Twenty healthy individuals of the same age and gender formed the control group and was named group 1. The diabetic population was classified in 4 groups with regard to microalbuminuria and retinopathy complications. Group 2 consisted of 20 diabetic patients without microalbuminuria and retinopathy complications, group 3 consisted of 20 diabetic patients with microalbuminuria and without retinopathy complications, group 4 consisted of 10 diabetic patients with retinopathy and without microalbuminuria complications, and group 5 consisted of 20 diabetic patients with microalbuminuria and retinopathy complications. Venous blood was obtained between 07.00 a.m and 10.00 a.m after an overnight fast. Homocysteine levels of control and study groups were measured.

Results: The homocysteine levels were $7.66 \pm 1.98 \mu\text{mol/L}$ in the control group, $9.65 \pm 3.42 \mu\text{mol/L}$ in the second group, $10.97 \pm 3.71 \mu\text{mol/L}$ in the third group, $15.06 \pm 9.34 \mu\text{mol/L}$ in the fourth group and $14.71 \pm 5.33 \mu\text{mol/L}$ in the fifth group.

Conclusion: While plasma homocysteine levels were significantly higher in group 4 and 5 in type 2 diabetic patients ($p=0.001$), in group 3 homocysteine levels were higher than in the control group and group 2, but this difference was not statistically significant ($p=0.5$).

Key Words: Homocysteine, albuminuria, hypertension, coroner artery disease

Diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardır. Diabetes mellitusun (DM) seyri esnasında gelişen vaskülopatinin sadece diyabetle ilgili

metabolik olaylara bağlı olmadığı bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, diyabette ateroskleroz gelişiminin hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesteroldeki düşüklük ve sigara gibi risk faktörlerinin varlığına da bağlı olduğunu göstermiştir.^{1,2} Son yıllarda üzerinde durulan bir diğer risk faktörü ise homosisteindir. Hem klinik hem de deneysel çalışmalar plazma homosistein seviyesindeki artışın vasküler hastalıklar için önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^{3,4} Homosistein, sülfür içeren bir aminoasittir. Metioninin metabolizması sırasında ara ürün olarak oluşur. Oluştuktan sonra ya metilasyon ile meti onine ya da transsülfürasyon ile sistatona döner ve diğer sülfür içeren aminoasitlerle birlikte su ve sülfata metabolize edilerek idrarla atılır. Birçok vitamin metionin ve homosistein metabolizmasında kofaktör ve substrat fonksiyonu görmektedir.⁵ Hiperhomosis-teininin genel popülasyondaki prevalansı %5-30 arasındadır. Çeşitli çalışmalar Tip 2 diyabetik hastalarda plazma homosistein düzeyindeki artışın mikroalbuminüri ve retinopatiye neden olduğunu göstermiştir.^{3,6,7} Bu çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda yüksek plazma homosistein düzeyleri ile mikroalbuminüri ve retinopati arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Haziran 2004 ile Kasım 2004 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran "American Diabetes Association (ADA)-1997" kriterlerine göre Tip 2 diyabet tanısı konulan ve kliniğimizce takip edilen 24 erkek, 46 kadın (yaş aralığı 35-80 yıl) toplam 70 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 35-80 yıl arasında idi. Yaş ve cinsiyet açısından benzer 20 sağlıklı birey kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma öncesinde hastanemizden "Etik Kurul" onayı ve çalışma grubunu oluşturan tüm bireylerin "Bilgilendirilmiş Olur" onayı alındı.

Kontrol grubu, grup 1 olarak adlandırılırken, Tip 2 DM tanısı ile takip edilen hastalar mikroalbuminüri ve retinopati varlığı açısından 4 gruba ayrıldı.

Grup 2: Mikroalbuminüri ve retinopati gelişmemiş 20 hastadan,

Grup 3: Mikroalbuminüri olan ancak retinopati gelişmemiş 20 hastadan,

Grup 4: Retinopati olan ancak mikroalbuminüri olmayan 10 hastadan,

Grup 5: Mikroalbuminüri ve retinopati birlikte olan 20 hastadan oluşturuldu.

Hasta grubunun ve kontrol grubunun genel fizik muayeneleri yapıldı, vital bulguları ölçüldü. Çalışmaya, otoimmün tiroid hastalığı, psikiyatrik ve malign hastalığı olanlar, malabsorbsiyon ve gastrektomi öyküsü bulunanlar, plazma HS düzeyini etkileyecek ilaçları kullananlar (metotreksat, karbamazepin, fenitoin, kortikosteroid vb.), mega-loblastik anemi tanısı olanlar veya bu tanı ile tedavi görüyor olanlar, biyokimyasal testlerde, tam kan sayımlarında, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde anormallik olanlar alınmadı.

Diyabetik retinopati değerlendirmesi, göz hastalıkları anabilim dalında, aynı hekim tarafından, dilate pupilde fundoskopik inceleme ile yapıldı. Koroner arter hastalığı tanısı anamnez, laboratuvar ve anjiyografik olarak kanıtlandı.

Homosistein çalışılması için 5 cc venöz açlık kanı alındı. Hettich Zentrifugen Universal 32 markalı santrifüj cihazı ile 4500 devirde 5 dk. işleme tabi tutularak serumları ayrıldı. Elde edilen serumlarda, homosistein düzeyi otoanalizörde "Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA)" tekniği kullanılarak ölçüldü (A x SYM, Abbott, ABD). Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit, LDL kolesterol düzeyleri konvansiyonel metotlarla ölçüldü ve mikroalbuminüri varlığı araştırıldı. Kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplandı [Kreatinin klirensi= (140-yaş) x (ideal kilo)/(serum kreatinin x 72)]. Çalışmanın verileri, SPSS (12.0) programında değerlendirildi, Kruskal Wallis testi, Ki-kare testi, Mann-Whitney U testi ve korelasyon analizi uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alındı. Veriler ± standart sapma şeklinde belirtildi.

Bulgular

Kontrol grubunu oluşturan olguların %35'i erkek, %65'i kadın, toplam hasta grubunun ise %34.4'ü kadın, %69.9'u erkekti, yaş ortalamaları sırası ile 58.65 ± 5.78 , 58.20 ± 6.04 , 55.75 ± 8.41 , 58.40 ± 10.44 , 56.60 ± 8.47 idi. Cinsiyet ve yaş dağılımı açısından gruplar arasında fark yoktu. Tablo 1'de gruplara ait veriler görülmektedir.

Tip 2 DM tanısı ile takip edilen hastaların plazma homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p= 0.000$). Tip 2 DM tanısı ile takip edilen hastaların %42.85'inde hipertansiyon saptanırken, %57.14'ünde hipertansiyon saptanmadı. Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar gruplarına göre homosistein düzeyleri açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında aradaki fark önemsiz bulundu ($p= 0.882$) (Tablo 2).

Homosistein düzeyleri, komplikasyon gelişmemiş olan diyabetik hastalarda 9.65 ± 3.42 $\mu\text{mol/L}$, retinopati gelişen hastalarda 15.06 ± 9.34

$\mu\text{mol/L}$ ve retinopati + mikroalbuminüri gelişmiş olan hastalarda ise 14.71 ± 5.33 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. Bu değerler kendi aralarında karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu görüldü ($p= 0.001$) (Şekil 1).

Kontrol grubu ile retinopati gelişmiş hastaların ve retinopati + mikroalbuminüri gelişmiş olan hastaların, homosistein düzeylerine bakıldığında aradaki farkın da önemli olduğu görüldü ($p= 0.001$) (Şekil 1).

Kontrol grubu ile komplikasyon gelişmemiş olan diyabetik hastaların homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında ise aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p= 0.310$) (Şekil 1).

Diğer gruplar da kendi aralarında 2'şerli karşılaştırıldığında farkın önemsiz olduğu gözlemlendi ($p= 0.522$).

Tablo 3'te de görüldüğü gibi mikroalbuminüri olmayan bireylerin homosistein değerleri ile mikroalbuminüri olan bireylerin homosistein

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların özellikleri.

	Kontrol	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	p
Yaş (yıl)	58.65 ± 5.78	58.20 ± 6.04	55.75 ± 8.41	58.40 ± 10.44	56.60 ± 8.47	> 0.05
Cinsiyet (erkek/kadın) (%)	35/65	30/70	30/70	40/60	40/60	> 0.05
Diyabetin süresi (yıl)	-	9.22 ± 6	11 ± 8	12.4 ± 7	12.8 ± 61	> 0.05
HbA1c (%)	-	8.01 ± 2.24	7.82 ± 2.16	7.39 ± 1.18	8.15 ± 1.31	> 0.05
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	7.66 ± 1.98	9.65 ± 3.42	10.97 ± 3.7	15.06 ± 9.34	14.71 ± 5.33	*
Trigliserid (mg/dL)	129.27 ± 67.55	150.11 ± 79.73	149.21 ± 85.73	152.12 ± 84.62	150.26 ± 85.26	> 0.05
Total kolesterol (mg/dL)	189.43 ± 41.16	195.63 ± 51.10	200.11 ± 44.21	199.69 ± 52.22	198.74 ± 50.19	> 0.05
HDL kolesterol (mg/dL)	48.95 ± 7.6	51.12 ± 8.6	50.22 ± 9.8	49.89 ± 9.6	49.15 ± 6.8	> 0.05
VLDL kolesterol (mg/dL)	26.73 ± 13.51	28.72 ± 15.41	26.42 ± 11.31	31.43 ± 14.20	29.44 ± 13.2	> 0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	112.10 ± 34.01	115.30 ± 45.47	129.60 ± 42.82	124.10 ± 38.2	128.35 ± 30.57	> 0.05
VKİ (kg/m^2)	27.4 ± 4.4	28.5 ± 4.8	29.1 ± 1.7	28.8 ± 2.2	28.59 ± 2.6	> 0.05
Vitamin B12 (pg/mL)	732 ± 32.6	842 ± 39.7	765 ± 29.92	784 ± 27.7	767 ± 35.1	> 0.05
Folat (ng/mL)	44.8 ± 16.3	49 ± 18.9	51 ± 11.1	41.6 ± 15.1	48.9 ± 12.6	> 0.05

*Diyabetik hastaların homosistein düzeyleri ile kontrol grubunun homosistein düzeyleri arasındaki fark anlamlı ($p= 0.000$).

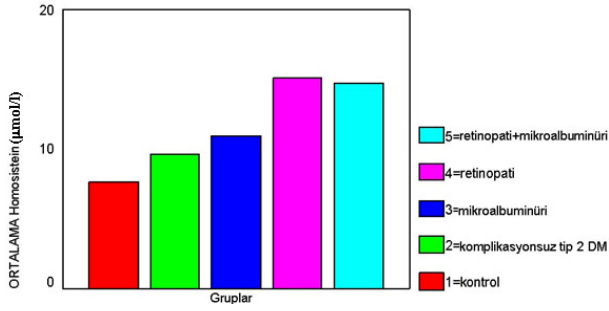
Kontrol grubu ile diyabetik retinopati ve diyabetik retinopati + mikroalbuminüri olan hastaların plazma homosistein düzeyleri arasındaki fark önemli ($p= 0.001$).

Komplikasyonsuz diyabetik hastalarla kontrol grubunun homosistein düzeyleri arasındaki fark anlamsız ($p= 0.588$).

Tablo 2. Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların homosistein değerleri.

HT (+)	n	Homosistein ($\mu\text{mol/L}$) X \pm S	HT (-)	n	Homosistein ($\mu\text{mol/L}$) X \pm S	Sonuç
Grup 2	9	10.26 ± 4.40	Grup 2	11	9.15 ± 2.49	$p= 0.882$ $p> 0.05$
Grup 3	8	8.82 ± 2.57	Grup 3	12	12.20 ± 3.74	$p= 0.051$ $p> 0.05$
Grup 4	6	13.62 ± 6.63	Grup 4	4	17.21 ± 13.36	$p= 0.831$ $p> 0.05$
Grup 5	7	13.90 ± 5.85	Grup 5	13	15.14 ± 5.21	$p= 0.643$ $p> 0.05$

HT (+)= Hipertansiyonu olan, HT (-)= Hipertansiyonu olmayan.



Şekil 1. Homosistein değerleri ortalamalarının gruplara göre dağılımı.

değerleri karşılaştırıldığında farklılık anlamsız bulundu ($p=0.310$).

Retinopati saptanmayan olguların homosistein değerleri ile retinopati saptanan olguların homosistein değerleri karşılaştırıldığında ise aradaki fark anlamlı idi ($p=0.001$) (Tablo 4).

Tartışma

Tip 2 diyabet, sıklığı her geçen yıl artan, yeterli metabolik kontrol sağlanamadığında uzun dönemde dejeneratif komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Diyabetin komplikasyonları ile ilgili çok sayıda çalışma olmakla birlikte komplikasyonların patofizyolojisi hala açık değildir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, artmış homosistein düzeyleri ile diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar arasında ilişki olabileceğini bildirmiş ve homosistein düzeyindeki her 5 µmol/L'lik artışın, kardiyovasküler hastalık riskini normal bireylerde 1.38 kat, glukoz intoleransı olanlarda 1.55 kat ve diyabetik olgularda da 2.33 kat arttırdığını ortaya koymuştur. Homosistein düzeyi yüksek olan diyabetik hastalarda hipertansiyon ve diyabetik nefropati daha sık gelişmektedir.^{3,6,8} Çalışmamızda komplikasyon gelişmemiş olan diyabetik hastaların homosistein düzeyleri ile kontrol grubunun homosistein düzeyleri benzer bulundu. Tip 2 DM tanısı ile takip edilen ve hipertansiyonları saptanan hastaların homosistein düzeyleri ile kontrol grubunun homosistein düzeyleri arasında da fark yoktu.

Tip 2 DM'li hastalarda mikroalbuminüri, diyabetik nefropatinin ilk bulgusudur. Ayrıca

kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin de bir göstergesidir.⁹ Homosistein düzeylerindeki hafif artışın mikroalbuminüri görülme riskini de arttırdığı bildirilmiştir. Ancak diyabetik hastalarda mikroalbuminüri ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişki olduğu vurgulanmasına rağmen bu durumun patogenezi tam anlaşılamamıştır. Yapılan farklı çalışmalarda diyabetik hastalarda hiperhomosisteinemi ile mikroalbuminüri arasında ilişki olduğu bildirilirken bunun aksini gösteren yayınlar da mevcuttur.¹⁰⁻¹³ Çalışmamızda, mikroalbuminürisi olmayan diyabetik hastalarda homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre hafif yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürdeki bazı çalışmaların sonuçları ile benzerdi.

Looker ve ark. yaptıkları bir çalışmada Tip 2 diyabetik hastalarda mikroalbuminüri varlığında serum homosistein konsantrasyonlarının yüksek olduğunu ve mikroalbuminüri insidansının da bazal homosistein konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴ İsviçre'de yapılan benzer bir çalışmada da artmış bazal homosistein seviyeleri ile mikroalbuminüri insidansındaki artış arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.¹³ Çalışmamızda mikroalbuminüri saptadığımız 40

Tablo 3. Mikroalbuminüri saptanan ve saptanmayan hastaların homosistein değerleri.

Homosistein X ± S (µmol/L)	
Mikroalbuminüri (-) n= 30	11.45 ± 6.44
Mikroalbuminüri (+) n= 40	12.84 ± 4.91
	t= 1.02
	p= 0.310 p> 0.05 önemsiz

Tablo 4. Retinopati saptanmayan ve saptanan hastaların homosistein değerleri.

Homosistein X ± S (µmol/L)	
Retinopati (-) n= 40	10.31 ± 3.59
Retinopati (+) n= 30	14.82 ± 6.76
	t= 3.60
	p= 0.001 p< 0.05 önemli

hastanın ortalama plazma homosistein düzeyi, kontrol grubunun ve mikroalbuminüri saptanmayan diyabetik hastaların ortalama plazma homosistein düzeylerine göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu farkın anlamsız olmasının nedeni, çalışma grubumuzdaki hasta sayısının az olması olabilir. Ancak yine de bulduğumuz bu sonucun homosisteinin mikroalbuminüri patofizyolojisinde rolü olduğu hipotezini destekler nitelikte olduğunu düşünüyoruz.

Homosistein düzeyi ile diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi gösteren ve farklı sonuçlar içeren az sayıda yayın vardır.^{15,16} Literatürde, homosisteinin vazomotor aktiviteyi değiştirdiği ve endotel hücrede hidrojen peroksit oluşumunu artırarak zarar verdiği için yayınlar vardır.¹⁷ Hayvan deneylerinde, artmış homosistein düzeylerinin retinal ganglion hücrelerinde apoptoza sebep olduğu kanıtlanmıştır.¹⁸ Tip 2 DM'li hastalarda 16 µmol/L'nin üzerinde saptanan homosistein düzeylerinin retinopati riskini arttırdığı bildirilmekle birlikte, homosistein konsantrasyonları ile retinopati arasında ilişki olmadığını bildiren çeşitli araştırmalar da mevcuttur.^{3,15} Tip 1 DM'li yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada ise artmış homosistein düzeyleri ile retinopati gelişme riski arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir.^{19,20} Ancak farklı bir çalışmada homosistein düzeyleri ile diyabetik retinopati arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.¹⁵

Çalışmamızda diyabetik retinopati tanısı olan olguların ortalama homosistein düzeyleri retinopati olmayan olguların ortalama homosistein düzeylerine göre anlamlı yüksekti. Kanaatimizce saptadığımız önemli bir bulgu da mikroalbuminüri ile birlikte retinopati varlığında homosistein düzeylerinin, kontrol grubuna ve komplikasyonsuz diyabet grubuna oranla artmış olması idi. Bu sonuca göre; diyabetik hastalarda saptanan mikroalbuminürinin diyabetik retinopatının erken tanımlanması için önemli olabileceği düşünülebilir. Ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların henüz gelişmediği Tip 2 diyabetik hastaların takipleri sırasında aranan diğer

risk faktörlerinin yanı sıra homosistein düzeylerine de bakılmasının komplikasyonların erken tanınabilmesinde yararlı olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Yenigün M. Diabetes mellitusun geç komplikasyonları. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul: Haseki Hastanesi Vakfı Yayını II; 1995. s.546-85.
2. Carlsen SM, Folling I, Grill V, Bjerve KS, Schneede J, Refsum H. Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:521-7.
3. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PE, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *The Hoorn Study. Arch Intern Med* 2000;160:2984-90.
4. 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.
5. Demirkırkan MK. Homosistein ve serebral vasküler hastalıklar. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003;4:108-13.
6. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Hoorn Study. *Kidney Int* 1998;54:203-9.
7. Vaccaro O, Perna AF, Mancini FP, et al. Plasma homocysteine and its determinants in diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000;23:1026-7.
8. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin dependent diabetes mellitus: A population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:133-8.
9. Utaş C, Süleymanlar G. Sistemik hastalıklarda böbrek tutulumu: Diyabetik nefropati. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, editörler. *Nefroloji El Kitabı*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000. s.241-8.
10. Hultberg B, Agardh E, Andersson A et al. Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1991;51:277-82.
11. Robillon JF, Canivet B, Candito M, et al. Type 1 diabetes mellitus and homocyst(e)ine. *Diabete Metab* 1994;20:494-6.
12. Chico A, Perez A, Cordoba A, et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: A new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia* 1998;41:684-93.
13. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, et al. Serum homocysteine levels are associated with the development of (micro) albuminuria: The Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:74-81.
14. Looker HC, Fagot-Campagna A, Gunter EW, et al. Homocysteine as a risk factor for nephropathy and retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:766-72.

15. Torffvit O, Lovestam-Adrian M, Agardh E, Agardh CD. Nephropathy, but not retinopathy, is associated with the development of heart disease in Type 1 diabetes: A 12-year observation study of 462 patients. *Diabet Med* 2005;22:723-9.
16. Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Type 1 diabetes patients with severe non-proliferative retinopathy may benefit from panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81:221-5
17. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986;77:1370-6.
18. Moore P, El-sherbeny A, Roon P, Schoenlein PV, Ganapathy V, Smith SB. Apoptotic cell death in the mouse retinal ganglion cell layer is induced in vivo by the excitatory amino acid homocysteine. *Exp Eye Res* 2001;73:45-57.
19. Saeed BO, Nixon SJ, White AJ, Summerfield GP, Skillen AW, Weaver JU. Fasting homocysteine levels in adults with type 1 diabetes and retinopathy. *Clin Chim Acta* 2004;341:27-32.
20. Yang G, Lu J, Pan C. The impact of plasma homocysteine level on development of retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002;41:34-8.