

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda plazma homosistein düzeyinin normal popülasyonla karşılaştırılması

Comparison of plasma homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus with normal subjects

İsmail Erşan¹, Banu Turgut Öztürk², Ümit Kamış³, Ahmet Özkağncı³, Kemal Gündüz³

¹ Aksaray Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Aksaray, Türkiye

² Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Konya, Türkiye

³ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Konya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Preproliferatif ve proliferatif diabetik retinopatili hastalar ile retinopatisi olmayan diabetes mellitus hastalarının plazma homosistein düzeylerinin normal popülasyonla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Tip 2 diabet 23 hastanın plazma homosistein düzeyleri ile benzer yaş grubunda, herhangi bir sistemik hastalığı ve oküler problemi olmayan 25 olgunun plazma homosistein düzeyleri karşılaştırıldı. Homosistein düzeyi yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Diabetes mellituslu olgular fundus muayenelerine göre üç gruba ayrıldı. 8 olguda diabetik retinopati bulgusu olmadığı, 8'inde preproliferatif, 7'sinde proliferatif diabetik retinopati olduğu saptandı. Plazma homosistein düzeyi diabetes mellituslu grupta (ortalama 13,30±4,03 µmol/L), kontrol grubuna göre (ortalama 11,71±3,41 µmol/L) yüksek olmakla birlikte her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Diabetes mellituslu grup içinde ise diabetik retinopatisi olmayan grupta plazma homosistein düzeyi ortalaması 12,50±3,73 µmol/L iken, preproliferatif diabetik retinopati grubunda ortalama 12,90±2,59 µmol/L; proliferatif diabetik retinopatili olan grupta ise ortalama 14,64±5,69 µmol/L düzeyinde saptandı. Ortalama plazma homosistein düzeyi retinopatinin ilerlemesiyle artış göstermekle birlikte bulguların istatistiksel analizinde bu artış anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Sonuç: İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte plazma homosistein düzeyinin özellikle retinopati ilerledikçe artması plazma homosistein düzeyinin tip 2 diabetes mellituslu olguların takibinde kullanılabileceğini ancak daha büyük çalışma gruplarının daha kesin bilgi verebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Homosistein, diabetes mellitus, diabetik retinopati

ABSTRACT

Objectives: To compare the plasma homocysteine levels between control group and diabetic patients with no diabetic retinopathy, with preproliferative diabetic retinopathy, with proliferative diabetic retinopathy.

Materials and methods: Plasma homocysteine levels of 23 diabetic patients were measured and were compared with 25 age-matched controls with no systemic problem and no ocular disease. Plasma homocysteine levels were measured using high-performance liquid chromatography.

Results: Diabetic patients were divided into three groups according to their ophthalmological findings. There were 8 patients with no diabetic retinopathy, 8 patients with preproliferative diabetic retinopathy, 7 patients with proliferative diabetic retinopathy. Plasma homocysteine levels were higher in diabetic patients (13.30±4.03 µmol/L) compared to the control group (11.71±3.41 µmol/L) but no statistically significant difference was found between the two groups (p>0.05). Plasma homocysteine levels were measured 12.50±3.73 µmol/L in no diabetic retinopathy group, 12.90±2.59 µmol/L in preproliferative diabetic retinopathy group, 14.64±5.69 µmol/L in proliferative diabetic retinopathy group. In diabetic group, plasma homocysteine levels increased with the increase of the severity of retinopathy but not reached statistical significance (p>0.05).

Conclusion: Although no statistical significance was found, retinopathy progresses with the increase of plasma homocysteine levels. This can be used for the follow-up of the diabetic patients but further evaluation in large groups is needed. *J Clin Exp Invest* 2012; 3(2): 235-239

Key words: Homocysteine, diabetes mellitus, diabetic retinopathy

Correspondence: Dr. İsmail Erşan

Aksaray Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Aksaray, Türkiye E-posta: isersan@gmail.com

Received: 22.03.2012, Accepted: 29.04.2012

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012, All rights reserved

GİRİŞ

Diabetik retinopati (DR) diabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olup, dünyada sık görülen körlük sebeplerinden biridir.¹ DR, erken evrelerinde oküler kan akımında değişiklikler, retinal perisit (perivasküler kontraktıl hücre) kaybı, bazal membran kalınlaşması ve hafif derecede vasküler permabilitede artış gözlenirken, hastalığın ilerlemesiyle perfüze olmayan damarlar, mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler, atılmış pamuk benzeri eksudalar gibi bulgular oftalmoskopik olarak görülmeye başlar. Proliferatif evrede ise gelişen kapiller oklüzyon ve iskemi sonucu retina yüzeyinde neovaskülarizasyon gelişmeye başlar.²

Homosistein, sülfür içeren esansiyel aminoasitlerden olan metioninin metabolizmasında meydana gelen bir ara üründür.³ Hiperhomosisteineminin tıkaçıcı damar hastalıkları için risk faktörü olduğu bilinmektedir.^{4,5} Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, derin ven trombozu gibi periferik vasküler tıkaçıcı hastalıklar ile ilişkili olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir.^{6,7} Oküler hastalıklardan ise lens ektopisi, optik atrofi, retinal arter ve ven tıkanıklığı, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve DR ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.⁸⁻¹²

Literatürde diabetik hastalarda plazma homosistein düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir, normal popülasyondan yüksek, düşük veya benzer düzeyde gösterildiği çalışmalar mevcuttur.¹³⁻¹⁵ Çalışmamızın amacı, diabetik hastalarda plazma homosistein düzeylerini sağlıklı bireylerle karşılaştırmak ve retinopatinin şiddeti ile ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, göz polikliniğimize başvuran, Tip 2 diabetes mellitus (DM) tanısıyla izlenen 23 hasta dahil edilmiştir. Sistemik sorgulamasında, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, geçirilmiş tromboembolik olay saptanan olgular, böbrek fonksiyon testleri bozuk olanlar, glokom, fundus görüntülemesini engelleyen ortam opasitesi olanlar, geçirilmiş üveit ve oküler travma öyküsü olanlar ile methotreksat, hiperlipidemi nedeniyle fibrat türevi kullananlar, oral vitamin tedavisi alanlar ve fazla alkol tüketimi olanlar çalışma kapsamına alınmamıştır. Çalışmaya katılan diabetik hastalar plazma homosistein düzeyini etkilemediği düşünülen oral hipoglisemik ilaçlar, insülin tedavisi veya her ikisini kullanmaktadır. Kontrol grubu ise polikliniğimize başvuran benzer yaş grubunda, kırma kusuru dışında herhangi bir oküler hastalığı olmayan, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık,

geçirilmiş serebrovasküler hastalık ve geçirilmiş tromboembolik hastalığı olmayan 25 kişiden oluşturulmuştur.

Kontrol grubu ve çalışmaya dahil edilen tüm diabetik hastaların, refraksiyon muayeneleri, ön segment muayeneleri ve pupil dilatasyonunu takiben fundus muayeneleri yapıldı. Bu muayene bulgularına göre diabetik hastalar, DR'si olmayan, retinal vasküler mikroanevrizmalar, mikrohemorajiler, atılmış pamuk benzeri eksudaları olan hastalar preproliferatif ve retina yüzeyinde neovaskülarizasyon saptanan hastalar proliferatif DR olmak üzere üç alt guruba ayrıldı.

Sekiz saat açlığı takiben hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin antekübital venden alınan 5 ml'lik venöz kan örnekleri buzlu kap ile laboratuvara gönderilip, bir saat içerisinde plazmaları ayrıldı. Kan örneklerinde üre, kreatinin ve homosistein düzeyleri ölçüldü. Plazma homosistein düzeyi ölçümünde HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi kullanıldı. Böbrek fonksiyon testleri normalin üzerinde olan diabetik hastalar çalışma kapsamından çıkartıldı. Plazma homosistein düzeyi için 5-15 µmol/L arasındaki değerler normal olarak kabul edilmektedir.

İstatistiksel analizde diabetik hasta gruplarının plazma homosistein düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Tüm gruplarda plazma homosistein değerleri normal dağılmadığından k-bağımsız örnek için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan Tip 2 DM'lu 23 hastanın (9'u erkek, 14'ü kadın) yaş ortalamaları 58,1±8,2; kontrol grubuna dahil edilen 25 kişinin (13'ü erkek, 12'si kadın) yaş ortalamaları ise 58,3±10,2 idi. Gruplar arasında yaşa ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,672 ve 0,775).

Diabetik hastaların fundus muayenesi sonucunda 8 olguda DR bulgusu saptanmadı. Sekiz olguda preproliferatif, 7 olguda ise proliferatif DR bulguları izlendi.

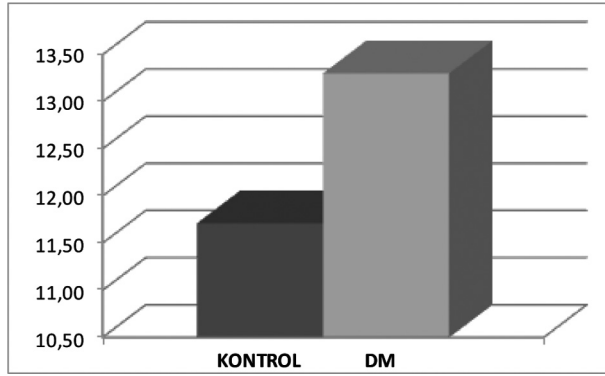
Plazma homosistein düzeyinin diabetik hasta grubunda (13,30±4,03 µmol/L) kontrol grubuna (11,71±3,41 µmol/L) göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (Şekil 1). Ancak istatistiksel analiz sonucunda bu artış anlamlı bulunmadı (p>0,05). Diabetik hasta grubunun alt grupları değerlendirildiğinde ortalama plazma homosistein düzeyi DR olmayan diabetik hasta grubunda 12,50±3,73 mmol/L, preproliferatif DR olan grupta 12,90±2,59 µmol/L ve proliferatif

tif DR'si olan grupta $14,64 \pm 5,69$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüştür (Tablo 1). DR evresi ilerledikçe plazma homosistein düzeyinin arttığı dikkati çekmektedir (Şekil 2). Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (ki-kare=2,670, p=0,445).

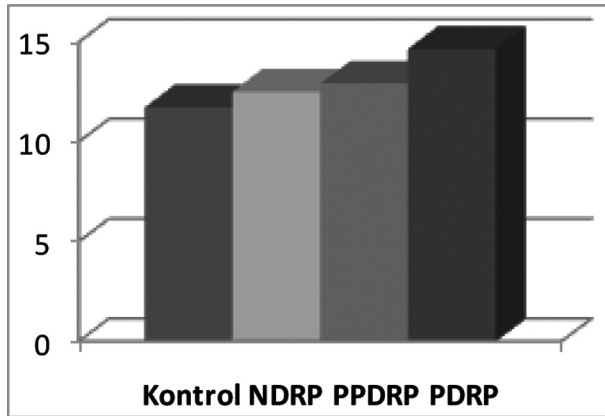
Tablo 1. Grupların ortalama plazma homosistein düzeyleri

Gruplar	n	Ortalama HS ($\mu\text{mol/L}$)
NDRP	8	$12,50 \pm 3,73$
PPDRP	8	$12,90 \pm 2,59$
PDRP	7	$14,64 \pm 5,69$
Kontrol	25	$11,71 \pm 3,41$

NDRP: Diyabetik retinopatisi olmayan diabetik hasta grubu; PPDRP: Preproliferatif diyabetik retinopatisi olan diabetik hasta grubu; PDRP: Proliferatif diyabetik retinopatisi olan diabetik hasta grubu



Şekil 1. Kontrol grubu ve diyabetik hastalarda ortalama plazma homosistein düzeyleri



Şekil 2. Plazma homosistein düzeyinin DR şiddetine göre dağılımı (NDRP: Diyabetik retinopatisi olmayan diabetik hasta grubu; PPDRP: Preproliferatif diyabetik retinopatisi olan diabetik hasta grubu; PDRP: Proliferatif diyabetik retinopatisi olan diabetik hasta grubu)

TARTIŞMA

Geçtiğimiz yıllar içinde hiperhomosisteinemi ve vasküler komplikasyonlu diyabetik hastalar arasındaki muhtemel korelasyonu ortaya koyan bir dizi çalışma yayınlanmıştır.¹²⁻¹⁸ Hoogeveen ve arkadaşlarının yaptığı Hoorn Çalışmasında hiperhomosisteineminin diyabetik hastalarda diyabetik olmayan popülasyona göre tüm mortalitede güçlü bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.¹⁶ Bu çalışma grubunun yayınladığı diğer bir makalede de plazma homosistein düzeyinde artışla birlikte diyabetik hastalarda retinopati prevalansının arttığından söz edilmektedir.¹⁷

Goldstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise preproliferatif DR olan grup ve proliferatif DR olan grupla kontrol grubu arasında hiperhomosisteinemi prevalansı ve ortalama plazma homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken; DR'si olmayan diabetik hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yazarlar, plazma homosistein düzeyinde ki yüksekliğin kapillerlerde trombus oluşumuna neden olacak mikrovasküler anjiyopatiye neden olduğunu ve tüm diyabetik hastalarda plazma homosistein düzeyinin bakılarak, hiperhomosisteinemi saptanan olguların homosisteinin toksik etkilerinden korunmak için uygun bir şekilde tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.¹⁸

Brazionis ve arkadaşları, Tip 2 DM'li hastalarda yaptıkları çalışmada, plazma total homosistein düzeyini retinopatisi olan hastalarda ($11,5$ $\mu\text{mol/l}$) retinopatisi olmayanlara ($9,6$ $\mu\text{mol/l}$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve plazma homosistein düzeyini DR gelişimine yönelik faydalı bir biyomarker olarak önermişler.¹²

Aydın ve arkadaşlarının Tip 2 DM'li hastaların plazma homosistein düzeyi ile makula ödemi arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmalarında, hiperhomosisteineminin DR'li olgularda vasküler disregülasyona, endotelial disfonksiyona neden olduğunu ve özellikle maküler ödemin gelişmesinde rol oynayabileceğini vurgulamışlardır.¹⁹

Aydemir ve arkadaşları,²⁰ proliferatif DR'li 20 hasta ve kontrol grubu olarak 12 diyabetik olmayan non-proliferatif oküler hastalığı olup vitreoretinal cerrahiye giden hastaların vitreus ve plazma homosistein düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, diyabetik grupta homosistein düzeyleri vitreus ve plazmada sırasıyla $3,64 \pm 0,65$ $\mu\text{mol/L}$ ve $16,04 \pm 2,75$ $\mu\text{mol/L}$ saptanırken; kontrol grubunda ise sırasıyla $1,08 \pm 0,45$ mmol/L ve $9,18 \pm 3,91$ $\mu\text{mol/L}$ saptanmıştır. Hem vitreus hemde plazma homosistein düzeyi diyabetik grup da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($P <$

0,001), vitreus ve plazma homosistein düzeyi arasında sadece diabetik grupta istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r = 0,525$; $P = 0,017$). Vitreus homosistein düzeyinin diabetik grupta belirgin artmasını muhtemel kan retina bariyerindeki bozulmaya bağlı olabileceğini düşünmüşler.

Ekstrasellüler matriksin (ESM) yapısal bütünlüğü kollajen ve elastin moleküllerindeki moleküller arası çapraz bağlar ile sağlanmaktadır. Bu çapraz bağlar sayesinde kollajen fibrilleri daha az çözünür, enzimatik yıkıma daha dirençli hale gelirken gerilmeye karşı dirençleri de artar. Hiperhomosisteinemi, kollajen ve elastinin çapraz bağlanmasından sorumlu olan liziloksidaz (LOX) aktivitesinin vasküler endotelial hücrelerde azaldığı gösterilmiştir.²¹ Coral ve arkadaşları²² vitreoretinal cerrahiye giden vitreus hemorajisi veya traksiyonel retina dekolmanı olan proliferatif diabetik retinopati (PDR) hastalar ve regmatojen retina dekolmanlı (RRD) hastalar ile kontrol grubu olarak kornea donörlerinin kullanıldığı çalışmalarında; total vitreus homosistein düzeyleri ile kollajen turnover düzeyini gösteren hidroksiprolin düzeyi, proliferatif grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, homosistein düzeyi ile ESM'deki kollajen ve elastinin kovalan çapraz bağlanmasında rol oynayan liziloksidaz (LOX) aktivitesi arasında PDR ve RRD grubunda negatif korelasyon saptanmıştır. Yazarlar, proliferatif DR ve RRD deki artmış vitreus homosistein düzeyi ile ilişkili olarak kollajen turnover'ında rol oynayan LOX aktivitesinin azalmasının ESM de dezorganizasyona neden olduğu sonucuna varmışlar.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DM'li olguların plazma homosistein düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Yine retinopati evresi ilerledikçe plazma homosistein düzeylerinin arttığı gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, geçirilmiş tromboembolik olay ve serebrovasküler hastalık bulunan olguların çalışmamıza dahil edilmemesi nedeniyle olgu sayımızın fazla artırılması mümkün olmamıştır.

Plazma homosistein düzeyleri yaş, cinsiyet, menapozal durum, MTHFR (Metilentetrahidrofolatredüktaz) gen polimorfizmi, plazma B12, folik asit düzeyi, böbrek fonksiyonları, sigara ve kahve kullanımı gibi çok çeşitli faktörlerden etkilenmektedir.^{18,23,24} Bu nedenle özellikle yaş ve cinsiyete göre gruplandırılmış daha büyük popülasyonlarda yukarıda belirtilen risk faktörleri de gözlemlenerek yapılacak çalışmaların plazma homosistein düzeyi ile retinopati arasındaki ilişkiyi daha net göstereceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group: The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):552-63.
2. Davidson JA, Ciulla TA, McGill JB, Kles KA, Anderson PW. How the diabetic eye loses vision. *Endocrine* 2007;32(1):107-16.
3. Castro R, Rivera I, Blom HJ, Jakobs C, de Almeida IT. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinemia and vascular disease: an overview. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):3-20.
4. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324(17):1149-55.
5. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277(22):1775-81.
6. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268(7): 877-81.
7. Pery I, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346(8987):1395-8.
8. Lieberman TW, Podos SM, Hartstein J. Acute glaucoma, ectopia lentis and omocystinuria. *Am J Ophthalmol* 1966;61(2):252-5.
9. Stanger O, Weger M, Obeid R, et al. Impairment of homocysteine metabolism in patients with retinal vascular occlusion and nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(10):1020-5.
10. Wenzler EM, Rademakers AJ, Boers GH, Cruysberg JR, Webers CA, Deutman AF. Hyperhomocysteinemia in retinal artery and retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1993;115(2):162-7.
11. Coral K, Raman R, Rathi S, et al. Plasma homocysteine and total thiol content in patients with exudative age-related macular degeneration. *Eye* 2006;20(2):203-7.
12. Brazionis L, Rowley K Sr, Itsiopoulos C, Harper CA, O'Dea KK. Homocysteine and diabetic retinopathy. *Diab Care* 2008;31(1):50-6.
13. Hofmann MA, Kohl B, Zumbach MS, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1998;21(5):841-8.
14. Vaccaro O, Perna AF, Mancini FP, et al. Plasma homocysteine and microvascular complications in type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10(6):297-304.
15. Kark JD, Selhub J, Bostom A, Adler B, Rosenberg IH. Plasma homocysteine and all-cause mortality in diabetes. *Lancet* 1999;353(9168):1936-7.
16. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, espe-

- cially in type 2 diabetes. 5-year follow-up of the Hoorn study. *Circulation* 2000;101(13):1506-11.
17. 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(19):2984-90.
 18. Goldstein M, Leibovitch I, Yeffimov I, Gavendo S, Sela BA, Loewenstein A. Hyperhomocysteinemia in diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy. *Eye* 2004;18(5):460-5.
 19. Aydin E, Demir HD, Ozyurt H, Etikan I. Association of plasma homocysteine and macular edema in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol* 2008;18(2):226-32.
 20. Aydemir O, Türkcüoğlu P, Güler M, et al. Plasma and vitreous homocysteine concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2008;28(5):741-3.
 21. Raposo B, Rodríguez C, Martínez-González J, Badimon L. High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and downregulate LOX expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2004;177(1):1-8.
 22. Coral K, Angayarkanni N, Gomathy N, et al. Homocysteine levels in the vitreous of proliferative diabetic retinopathy and rhegmatogenous retinal detachment: its modulating role on lysyl oxidase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(8):3607-12.
 23. Kim HJ, Kim MK, Kim JU, Ha HY, Choi BY. Major determinants of serum homocysteine concentrations in a Korean population. *J Korean Med Sci* 2010;25(4):509-16.
 24. Saw SM, Yuan JM, Ong CN, et al. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):232-9.