



ODÜ Tıp Dergisi / *ODU Journal of Medicine*
http://otd.odu.edu.tr

Araştırma yazısı

Research Article

Odu Tıp Derg
(2014) 2: 30-35

Odu J Med
(2014) 2: 30-35

İnsülin direnci olan hastalarda homosistein düzeylerinin değerlendirilmesi
Evaluation of homocysteine levels in patients with insulin resistance

Ahmet Ahsen¹, Memnune Sena Ulu², Akif Acay¹, Erhan Bozkurt¹, Şeref Yüksel²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Yazının geliş tarihi / Received: 28 Ocak 2014 / Jan 28, 2014
Düzeltilme / Revised: 20 Mart 2014 / March 20, 2014
Kabul tarihi / Accepted: 20 Mart 2014 / March 20, 2014

Özet

Amaç: İnsülin direnci, hiperhomosisteinemi ve obezite kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Buna rağmen insülin direnci, homosistein düzeyi ve obezite arasındaki ilişki ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Biz çalışmamızda bu parametreler ve sendromun ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Hastanemize başvurmuş ve tetkikleri yapılmış olan 80 hastanın insülin direnci, homosistein düzeyi, bel kalça oranı (BKO), beden kitle indeksi (BKİ), yağ yüzdesi, rutin biyokimyasal parametreleri kaydedildi.

Bulgular: İnsülin direnci olan hastaların homosistein düzeyleri, BKİ ve yağ yüzdeleri insülin direnci olmayanlara göre yüksekti. BKO, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve lipid değerleri açısından ise fark yoktu.

Sonuç: İnsülin direnci olanlarda kardiyovasküler risk artmış olduğundan, bir başka risk faktörü olarak hiperhomosisteineminin de bulunması bu hastaların daha yakından izlenmesi gerektirdiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: İnsülin direnci, homosistein, obezite

Abstract

Aim: Insulin resistance, hyperhomocysteinemia and obesity are independently major risk factors for cardiovascular disease. Nevertheless, the relationships of insulin resistance, homocysteine levels, and obesity are ongoing debate. We aimed to investigate the relationship about these parameters and syndrome in this study.

Materials and methods: Eighty patients who have been admitted to the hospital and examined in terms of insulin resistance, homocysteine levels, waist-hip ratio (WHR), body mass index (BMI), fat percentage and routine biochemical parameters were recorded.

RESULTS: Homocysteine levels, BMI and fat percentages of the patients with insulin resistance were higher than those without insulin resistance. There was no difference in terms of WHR, fasting blood glucose, postprandial blood glucose and lipid levels.

Conclusion: Insulin resistance is increased in patients with cardiovascular risk, so the presence of hyperhomocysteinemia which is another risk factor in these patients suggests that requires closer monitoring.

Key words: Insulin resistance, homocysteinemia, obesity

Giriş

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde oldukça önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bunun en önemli nedeni obeziteyle yakın ilişkili olan dislipidemi, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların sıklığının artmış olmasıdır (1,2). Obezite, vücut ağırlığının (kg) boya (m²) oranıyla tanımlanır ve bu değer beden kitle indeksi (BKİ) olarak isimlendirilir (3,4). Dünya Sağlık Örgütü de (WHO) obezite tanısında BKİ kullanılmasını önermekte ve BKİ düzeyinin 30 kg/m² üzerinde olması obezite olarak kabul edilmektedir (5).

İnsülin direnci, pankreas tarafından üretilen normal miktarda insülinin yağ, kas ve karaciğer hücrelerinde gerekli veya yeterli tepkiyi oluşturamaması durumudur. Bunun sonucunda ortaya çıkan hiperinsülineminin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir (6-9). 1988'de Reaven temelde insülin direncinden kaynaklanan ve buna hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, abdominal obezite ve hipertansiyonun eşlik ettiği "Sendrom X" adını verdiği klinik tabloyu tanımlamıştır (10). Günümüzde bu tablo "Metabolik Sendrom (MS)" olarak adlandırılmaktadır.

Homosistein metionin metabolizmasında görev alan ve yapısında sülfür içeren bir aminoasiddir (11). İlk olarak 1969 yılında Mc Kully ve arkadaşları homosistein yüksekliği ile vasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Daha sonraki yıllarda pek çok çalışmada yüksek homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (12-16). Plazma homosistein seviyelerindeki artışın endotel hasarı, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve koagülasyona eğilimde artış yoluyla ateroskleroza yol açtığı bildirilmiştir (12,17,18). Bunun yanı sıra geniş çaplı epidemiyolojik bir çalışmada plazma homosistein seviyelerindeki artışın insülin direnciyle ilişkili olduğu bulunmuştur (19). Fakat bazı çalışmalarda ise plazma homosistein seviyeleriyle insülin direnci arasında bir ilişki bulunmamış olup bu konudaki tartışmalar sürmektedir (20-22).

Çalışmamızda, tartışmalı bir konu olan plazma homosistein düzeyi ile insülin direnci ve obezite arasındaki olası ilişkileri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma, dahiliye polikliniklerinde izlenen 136 hastanın bilgi işlem sisteminde kayıtlı dosya verileri incelenerek

retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hastaların geriye dönük olarak hastane ve poliklinik kayıtları incelendi. Hastalar insülin direnci olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Dosya kayıtları incelenen hastalardan, homosistein düzeyleri, TANİTA, BKİ, bel kalça oranı (BKO) ölçümleri, açlık ve tokluk kan şekeri ve lipid profili olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara ve alkol alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri, soy geçmişte kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili verileri kaydedildi. Diyabet, hipertansiyon veya konjestif kalp yetersizliği olanlar, hepatik ve renal fonksiyonlarda bozukluk saptananlar, ilaç ve madde bağımlılığı ve sigara öyküsü olanlar, obezite ilacı veya lipidler üzerine etkisi olan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 56 hasta çalışmada belirtilen veriler eksik olduğu veya dahil edilme kriterlerine uymadığı için çalışma dışı bırakıldı.

İnsülin ölçümleri: Serum insülin düzeyi tespitinde ELISA yöntemi (Alpha Diagnostic, Human Insulin ELISA kit) kullanıldı. Açlık serum insülin düzeyi için 5-35 µU/ml arası değerler normal kabul edildi.

İnsülin direncinin belirlenmesi: İnsülin direnci varlığının gösterilmesi amacı ile HOMA (homeostasis model assessment) kullanıldı. HOMA şu formüle göre değerlendirildi; $HOMA = \text{İnsülin} \times AK\dot{S} \text{ (mg/dl)} / 405$

Homosistein ölçümü: Serum total homosistein düzeyleri Floresan Polarizasyon İmmunoassay yöntemi ile IMX Homosistein Tahlili, Abbott Diagnostics No: 7D29-20 cihazı kullanılarak ölçüldü.

Açlık kan şekeri (AKŞ), Tokluk kan şekeri (TKŞ), Trigliserit (TG), Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ölçümleri: 8-10 saatlik açlık sonrası ölçüm için kan alındı. AKŞ ve TKŞ ölçümleri (UniCel DxC 800 System, Beckman Coulter Inc. USA), TG, HDL, LDL, VLDL ölçümleri ise (Olympus AU 2700) cihazları kullanılarak yapıldı.

Antropometrik ölçümler:

Başlangıç değerlendirmesinden sonra hastalar dikkatli bir fizik muayeneden geçirildi ve 10 dakikalık istirahatin ardından kan basıncı ölçümleri yapıldı. Her hastanın boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, BKO ve BKİ ölçülerek kaydedildi. Beden kitle indeksi hasta kilosunun (kilogram) boyun (metre) karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizi:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for

Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student-t testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından uyumlu idi. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri ve cinsiyet dağılımları tablo 1'de verilmiştir.

İnsülin direnci olan hastaların homosistein düzeyi ($17.03 \pm 6.33 \mu\text{mol/l}$) insülin direnci olmayan hastalardan ($13.92 \pm 4.94 \mu\text{mol/l}$) anlamlı olarak yüksekti ($p=0.016$) (şekil 1). Ayrıca insülin direnci olan hastaların BKİ (32.52 ± 3.55), insülin direnci olmayan hastalardan (28.8 ± 5.40) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ($p=0.001$). Olgular yağ yüzdesi açısından değerlendirildiğinde, insülin direnci olan grupla olmayan grup arasında yine istatistiksel olarak anlamlı olarak fark vardı (sırasıyla 41.01 ± 5.84 ve 34.02 ± 9.09) ($p=0.001$). Olgular BKO, AKŞ, TKŞ, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol açısından değerlendirildiğinde ise anlamlı bir fark tespit edilmedi (tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda, insülin direnci olan hastalarda homosistein düzeyi, BKİ ve yağ oranını, insülin direnci olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Açlık kan şekeri, lipid profili ve BKO açısından ise fark yoktu.

Homosistein seviyeleriyle vasküler tutulum arasındaki korelasyon bir çok kez çalışılmış ve homosisteinin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (17,23-26). Bununla birlikte metabolik sendromun bir komponenti olan ve dolayısıyla koroner arter hastalığının risk faktörlerinden biri olan insülin direnci ile plazma homosistein düzeyleri arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı in vitro ve in vivo çalışmalarda bu iki parametre arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (19,27-29). Ayrıca diyabetik-diyabetik olmayan bireyler ve obez-obez olmayan bireylerde yapılan çalışmalarda plazma homosistein ve insülin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (28-31). Tüm bu çalışmalara rağmen plazma homosistein düzeylerindeki artışın insülin direncinden mi kaynaklandığı, yoksa homosistein

seviyelerinin mi insülin direncini arttırdığı tartışmalı olarak kalmıştır. Bazı in vitro ve in vivo çalışmalarda insülinin homosistein metabolizmasındaki metilen tetrahidrofolat redüktaz ve sistasyon β -sentaz gibi enzimleri azaltarak hiperhomosisteinemiye yol açtığı bildirilmiştir (32,33). Buna karşın, yapılan diğer çalışmalarda ise, homosisteinin tiolaktone bağlı olarak oluşan oksidatif stres sonucu insülin sinyalizasyonunda bozulmaya, bunun sonucunda da insülin direncine neden olduğu ileri sürülmüştür (34,35). Benzer şekilde konjenital veya kazanılmış hiperhomosisteineminin vasküler toksisitesi sonucu oksidatif stres oluşturduğu ve buna bağlı gelişen insülin direncinin ateroskleroza neden olan başlıca mekanizma olduğunu ileri süren yayınlar da vardır (36,37). Bunlardan farklı olarak bazı çalışmalarda ise insülin direnci ile homosistein düzeyleri arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını bildiren görüşler de mevcuttur (21,38,39). Biz ise çalışmamızda insülin direnci olan hastalardaki homosistein düzeylerini insülin direnci olmayanlara göre yüksek bulduk. Bu bulgular MS'un başlıca komponenti olan insülin direncinin, son yıllarda MS ile birlikteliği sıkça vurgulanmaya başlanan hiperhomosisteinemi ile (40) ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

MS'un bir başka bileşeni olan obezite, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Sanchez-Margalet ve ark. (30) insülin direnci bulunan obez bireylerde plazma homosistein düzeylerini yüksek bulmuşlar ve bunun MS sendromdaki kardiyovasküler riski artıran faktörlerden biri olabileceğini öne sürmüşlerdir. Biz de insülin direnci bulunan hastalarda insülin direnci bulunmayanlara göre artmış homosistein düzeyleriyle birlikte BKİ'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulduk.

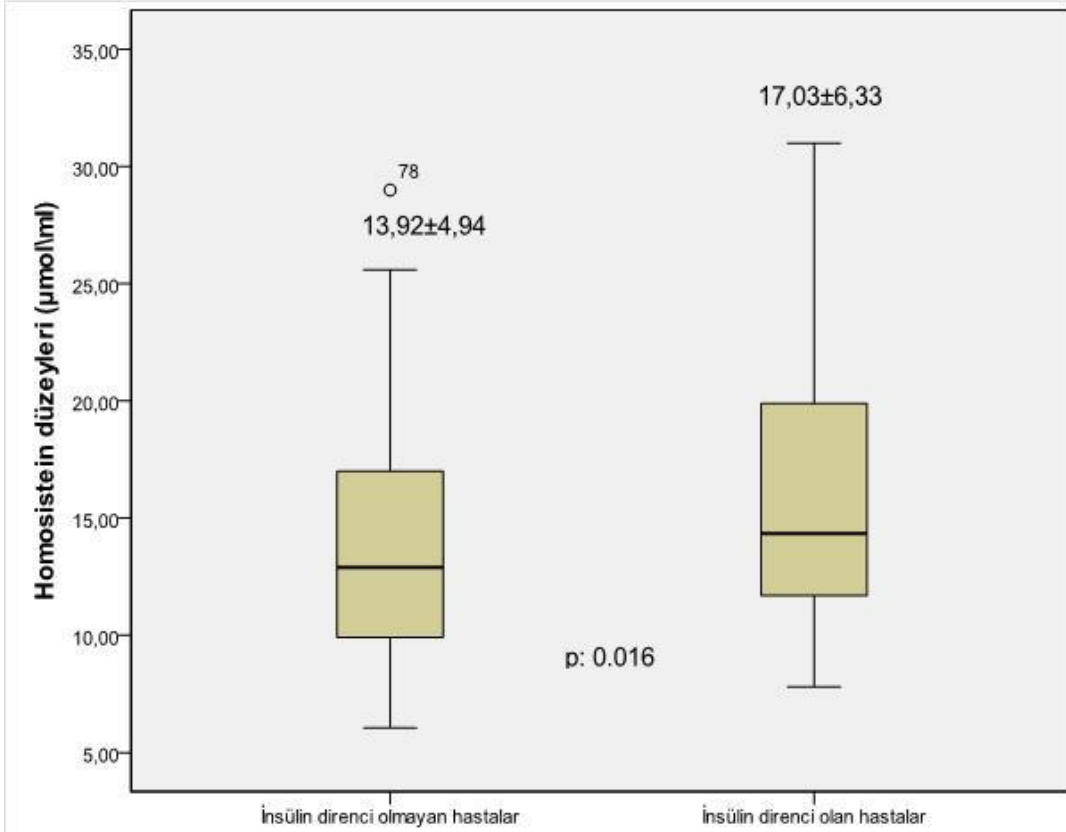
Sonuç olarak, insülin direnci ile homosistein düzeyi arasındaki ilişki hala karmaşıktır. Bizim bulgularımız ise, bazı in vitro ve in vivo çalışmalarla uyumlu olarak insülin direnci olanlarda homosistein düzeylerinin de belirlenmesi gerektiği ve bu bireylerde obezitenin daha sık rastlanacağı görüşünü desteklemektedir. Ayrıca bu bireylerde MS'un klasik bileşenleri olan insülin direnci ve obeziteye ek olarak hiperhomosisteineminin bulunması kardiyovasküler hastalık açısından daha yakından izlenmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

Tablo 1. İnsülin direnci (İD) olan ve olmayan grupların demografik verileri.

Değişkenler		İD olanlar (n=36)	İD olmayanlar (n=44)	P
Yaş (yıl)*		57,27±11,15	57,5±11,13	0,928
Cins	Erkek	8 (22,2 %)	13 (29,5 %)	0,465
	Kadın	28 (77,8 %)	31 (70,5 %)	

Tablo 2. İnsülin direnci (İD) olanlar ve olmayanların laboratuvar verileri.

Değişkenler	İD olanlar (n=36)	İD olmayanlar (n=44)	P
BKİ (kg/m ²)	32,52±3,55	28,8±5,40	0,001
BKO (cm/cm)	0,88±0,09	0,85±0,10	0,336
Yağ yüzdesi (%)	41,01±5,84	34,02±9,09	<0,001
Homosistein (µmol/l)	17,03±6,33	13,92±4,94	0,016
AKŞ (mg\dl)	96,82±10,60	96,00±10,45	0,425
TKŞ (mg\dl)	180,94±33,02	177,47±34,15	0,445
Total Kolesterol (mg\dl)	230,23±68,01	201,54±53,46	0,077
Trigliserid (mg\dl)	210,70±158,42	183,10±172,97	0,519
LDL (mg\dl)	136,41±43,39	125,71±29,52	0,391
HDL (mg\dl)	46,48±17,52	47,41±10,68	0,832
VLDL (mg\dl)	43,04±31,09	36,46±34,57	0,438



Figür 1: İnsülin direnci olan ve olmayan hastaların Homosistein düzeyleri

Kaynaklar:

1. Bray GA, Bouchard C, James WPT (Editörler). Handbook of obesity. In:Dekker M, New York; 1998:183-89
2. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev* 2007; 8(1):13-7
3. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972;25(6):329-43.
4. National Institutes of Health. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Archives of Internal Medicine* 1998;158(17):1855-67.
5. World Health Organisation (WHO) Expert Committee. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series no.854. WHO, Geneva
6. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, et al. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980;19(3):205-210
7. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996;334(15):952-7
8. Dhawan J, Bray CL, Warburton R, et al. Insulin resistance, high prevalence of diabetes, and cardiovascular risk in immigrant Asians: Genetic or environmental effect? *Br Heart J.* 1994;72(5):413-21
9. Sheu WH, Jeng CY, Young MS, et al: Coronary artery disease risk predicted by insulin resistance, plasma lipids, and hypertension in people without diabetes. *Am J Med Sci* 2000;319(2):84-88
10. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607
11. Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, et al. Circulating Homocysteine Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(1):66-73.
12. Vrentzos G, Papadakis JA, Malliaraki N, et al. Association of serum total homocysteine with the extent of ischemic heart disease in a Mediterranean cohort. *Angiology* 2004;55(5):517-24.
13. McCully KS. Homocysteine theory of arteriosclerosis: Development and current status. *Atherosclerosis Rev* 1983; 11(3): 157-246.
14. D'Angelo A, Mazzola G, Crippa I, Fermo I, D'Angelo SV. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic disease. *Haematologica* 1997; 82(2): 211-9.
15. Schini-Kerth VB. Homocysteine, A Proinflammatory and Proatherosclerotic Factor: Role of Intracellular Reactive Oxygen Species. *Circ Res* 2003;93(4):271-3.
16. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med*,1997; 337(4):230-236
17. 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. *J. Am. Med. Assoc.* 1995;274(13):1049-57
18. Kalita J, Kumar G, Bansal V, Misra UK. Relationship of homocysteine with other risk factors and outcome of ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosur* 2009;111(4):364-7.
19. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome. The

- Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2001;24(8):1403-10
20. T. Kilic-Okman, S. Guldiken, M. Kucuk. Relationship between homocysteine and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr. J.* 2004;51(5) 505–8.
 21. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, et al. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):719-23
 22. Tanrikulu-Kilic F, Bekpinar S, Unlucerci Y, Orhan Y. Insulin resistance is not related to plasma homocysteine concentration in healthy premenopausal women. *Physiol. Res.* 2006;55(3):285-90.
 23. Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al. Homocysteine and ischemic heart disease: results from a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1988;158(8):862-7
 24. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277(22):1775-81
 25. 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
 26. Arneson E, Refsum H, Bonna KH, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol.* 1995;24(4):704-709
 27. Gallistl S, Sudi K, Mangge H, et al. Insulin is an independent correlate of plasma homocysteine levels in obese children and adolescents. *Diabetes Care.* 2000;23(9):1348-52
 28. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, et al. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998;139(1):197-8
 29. Emoto M, Kanda H, Shoji T, et al. Impact of insulin resistance and nephropathy on homocysteine in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(3):533-8
 30. Sanchez-Margalet V, Valle M, Ruz FJ, et al. Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. *J. Nutr. Biochem.* 2002;13(2):75–79.
 31. Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects. *Atherosclerosis* 2003;167 (1) 105–9.
 32. Jacobs RL, House JD, Brosnan ME, Brosnan JT. Effects of streptozotocin-induced diabetes and of insulin administration on homocysteine metabolism in the rat. *Diabetes* 1998;47(12):1967–70.
 33. Dicker-Brown A, Fonseca VA, Fink LM, Kern PA, The effect of glucose and insulin on the activity of methylenetetrahydrofolate reductase and cystathionine-beta-synthase: studies in hepatocytes. *Atherosclerosis* 2001;158(2):297–301.
 34. Najib S, Sanchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin signaling, and glutathione has a protective effect. *J. Mol. Endocrinol.* 2001;27(1):85–91.
 35. Najib S, Sanchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin-stimulated DNA and protein synthesis: possible role of mitogen-activated protein kinase (MAPK), glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) and p70 S6K phosphorylation. *J. Mol. Endocrinol.* 2005;34(1)119–26.
 36. Ceriello A, Pirisi M. Is oxidative stress the missing link between insulin resistance and atherosclerosis? *Diabetologia.* 1995;38(12):1484–5.
 37. Wittmann I, Nagy J. Are insulin resistance and atherosclerosis the consequences of oxidative stress? *Diabetologia* 1996;39(8):1002–3.
 38. Pixa A, Pietzsch J, Julius U, et al. Impaired glucose tolerance (IGT) is not associated with disturbed homocysteine metabolism. *Amino Acids* 2000;18(3):289-98
 39. Abbasi F, Facchini F, Humphreys MH, et al. Plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers are not related to differences in insulin-mediated glucose disposal. *Atherosclerosis* 1999;146(1):175-8
 40. Oron-Herman M, Rosenthal T, Sela BA. Hyperhomocysteinemia as a component of syndrome X. *Metabolism* 2003;52(11):1491–5