

Periferik Arter Hastalığı Olan ve Olmayan Tip 2 Diyabetik Hastalarda Açlık Plazma Homosistein Seviyelerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Fasting Plasma Homocystein Levels in Type II Diabetic Patients With or Without Peripheric Arterial Disease

Mustafa Tuğrul¹, Süleyman Coşgun¹, Fuat Şar¹, Savaş Öztürk², Rümeyza Kazancıoğlu²

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Diyabetik hastaların takipleri esnasında koroner arter hastalığının tanısını koymakta çoğu kez hekimlerimiz başanlı iken, periferik damar hastalığına (PAH) halen; olduğundan daha az tanı konmaktadır. Artmış plazma homosistein düzeyi; arteriyel ve venöz tromboz, strok, miyokard enfarktüsü ve kronik renal yetersizlik gibi birçok hastalık için önemli risk faktörüdür. Homosistein düzeyi; metabolizmadaki genetik bozukluklar (enzim defektleri gibi), kronik hastalıklar, vitamin ve beslenme eksiklikleri, kişisel özellikler (yaş, cinsiyet vb.) ve bazı ilaçlardan etkilenmektedir. Biz çalışmamızda, PAH olan ve olmayan tip 2 diyabetik hastalarda açlık plazma homosistein seviyeleri ve çeşitli biyokimyasal parametrelerle ilişkilerini araştırdık. Çalışmaya, PAH olan tip 2 diyabetik 36 hastanın (26 erkek, 10 kadın) oluşturduğu vaka grubu ile PAH olmayan tip 2 diyabetik 34 hastanın (15 erkek, 19 kadın) oluşturduğu kontrol grubunda olmak üzere toplam 70 hasta alınmıştır. Hastaların açlık homosistein düzeyleri ile birlikte çeşitli biyokimyasal parametreleri de tayin edilmiştir. Kreatinin klirensi ile homosistein düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki varken, diğer aterosklerotik risk faktörleri olan total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve fibrinojen düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızın sonucunda PAH olan ve olmayan tip 2 diyabetik hastaların açlık homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamazken, tip 2 diyabetik olup iskemik kalp hastalığı (İKH) olan hastaların açlık homosistein düzeyleri iskemik kalp hastalığı olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı.

ANAHTAR KELİMELEER: Homosistein, periferik arter hastalığı, diabetes mellitus tip 2

Devamı sayfa 109'da

Yazışma Adresi:

Dr. Fuat Şar
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. İç Hastalıkları Kliniği
34096 Haseki, İstanbul
Tel: (0212) 529 44 00/1688
Faks: (0212) 529 44 53
E-posta: fuat.sar@hotmail.com

SUMMARY

During the management of patients with diabetes mellitus, almost all patients are evaluated for coronary heart diseases but the lesser percentage of diabetic patients are evaluated for peripheral arterial disease, which causes a delay in the diagnosis. It is well known that high plasma homocystein level is associated with arterial and venous thrombosis, stroke, myocardial infraction and chronic renal failure. The serum level of homocystein is affected by genetical defects of metabolism (such as enzyme defects), chronic disorders, vitamins and calory insufficiencies, demographic characteristics (age, sex, etc.) and some medications. In our study, the fasting plasma homocystein levels among type II diabetes mellitus patients with or without peripheral arterial disease were investigated. Group I including 36 patients had type II diabetes mellitus with peripheral arterial disease (26 male and 10 female). Group II including 34 patients had type II diabetes mellitus without peripheral arterial disease (11 male and 19 female). Different biochemical parameters and fasting homocystein levels were measured in each subject. We showed that there was a negative mild correlation between creatinine clearance and homocystein levels; while there were no significant correlations between homocystein and serum cholesterol, triglyceride, LDL and HDL-cholesterol and fibrinogen levels. Finally we didn't find any correlation in the levels of homocystein between the group of patients with or without peripheral artery disease, but the homocystein levels of patients with ischemic heart disease were higher than the patients without ischemic heart disease.

KEY WORDS: Homocystein, type II diabetes mellitus, peripheral arterial disease

GİRİŞ

Diabetes mellitus; insülin eksikliğinden, insülinin etkisinin bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik ve endokrinolojik bozukluktur. Bozukluklar karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarının tümünü ilgilendirmektedir.¹

Diabetes mellitus, batı toplumlarının yaklaşık %3-5'ini ilgilendirir ve prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış gösterir. Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkinlerde (≥ 19 yıl) %7.2, bozuk glukoz toleransının prevalansı ise %6.7 olarak bildirilmiştir.^{2,3}

Diyabetin kronik komplikasyonları mikro ve makrovasküler olarak ikiye ayrılır. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları nefropati, nöropati ve retinopati; makrovasküler komplikasyonları ise serebrovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı (İKH) ve periferik arter hastalığıdır (PAH). Diyabetin makrovasküler komplikasyonlarının gelişimi diyabet süresi ile

kesinlikle paralellik göstermesine rağmen mikrovasküler komplikasyonlar için bu paralellik çok anlamlı değildir.¹ Diyabetik hastalar mikrovasküler komplikasyonlar yerine genellikle makrovasküler hastalık nedeniyle yaşamlarını kaybetmektedirler.

Tip 2 diyabette artmış koroner kalp hastalığı riski arteryel hipertansiyon, hiperlipidemi, bozulmuş endotel fonksiyonu, sigara içme, yaşam biçimi, hiperinsülinemi, insülin direnci, oksidatif stres, obezite, hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yükseklikleri ve damar enflamasyonu gibi çok sayıda risk faktörüyle açıklanır.⁴

Tip 2 diyabet hastaları aterosklerotik dislipidemiye ve metabolik sendroma daha yatkın olup PAH riski 4 kat artmıştır. Fakat PAH'a halen olduğundan daha az tanı konabilmektedir.⁵

Tip 2 diyabetin kronik komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilen periferik damar hastalığı; diyabet dışında dislipidemi, hipertansiyon, obezite, sigara içme, artmış homosistein düzeyleri gibi değiştirilebilir risk faktörleriyle de ilişkilendirilmiştir.⁶

Homosistein ise metionin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Homosistein düzeyi; metabolizmadaki genetik bozukluklar (enzim defektleri gibi), kronik hastalıklar, vitamin ve beslenme eksiklikleri, kişisel özellikler (yaş, cinsiyet vb.) ve bazı ilaçlardan etkilenmektedir.

Artmış plazma homosistein düzeyi; arteryel ve venöz tromboz, strok, miyokard enfarktüsü ve kronik renal yetersizlik gibi birçok hastalık için önemli risk faktörüdür. Bu nedenle birçok hastalık için risk faktörü olan plazma homosistein artışının nedeninin araştırılması ve diyetle normal düzeylere çekilmesi sağlık açısından önem taşımaktadır.⁷ Artan homosistein düzeyi folik asit alımı ile normal seviyelere çekilebilir. Ancak homosistein düzeylerinin düşürülmesinin yararı tartışmalıdır.

Folik asit kullanılarak homosistein düzeyinin düşürülmesinin koroner arter hastalığı veya risk eşdeğeri bulunan hastalarda faydalı olup olmayacağını test eden HOPE-2 çalışmasında, 5000'in üzerinde hastanın 5 yıl takibi neticesinde folik asidin homosisteini düşürmede etkili olduğunu, ancak bunun kardiyovas-

küler olayları azaltmada hiçbir işe yaramadığını Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) 2006'da ilan etmiştir.⁸

Biz çalışmamızda PAH olan ve olmayan tip 2 diyabetik hastalarda açlık plazma homosistein seviyeleri ni ve çeşitli biyokimyasal parametrelerle ilişkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Eylül 2006 ile Aralık 2006 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran PAH olan tip 2 diyabetik 36 hastanın (26 erkek, 10 kadın) oluşturduğu vaka grubu ile PAH olmayan tip 2 diyabetik 34 hastanın (15 erkek, 19 kadın) oluşturduğu kontrol grubuna; toplam 70 hasta alınmıştır.

Homosistein düzeyini etkileyebileceklerinden folik asit ile vitamin B12 eksikliği olmayan hastalar çalışmaya alındı. Ayrıca hipotiroidisi, konjestif kalp yetersizliği (EF < %35), ileri derecede böbrek yetersizliği (GFR < %35), herhangi bir malignitesi, psöriyazisi ve karaciğer fonksiyon testleri bozuk olanlar ile anti-epileptik, fenitoin, metotreksat gibi homosistein düzeyini etkileyen ilaçları kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Diyabetik hastaların anamnezlerindeki geçirilmiş periferik arter by-pass öyküsü, mevcut periferik arter BT anjiyo ya da MR anjiyo incelemeleri ve periferik arter anjiyografi-leri ayrıca alt ekstremitte arteryel sistem renkli Doppler USG ile saptanan PAH olan hastalar vaka grubunu oluşturdu. Periferik arter hastalığı saptanmayan hastalar kontrol grubu olarak belirlendi.

Vaka ve kontrol grubundaki hastaların yaşı, diyabet süresi, vücut kitle indeksi (VKI) kg/boy² (m²) cinsinden hesaplanarak ve brakial arteryel tansiyonları ölçülerek kaydedildi. Daha sonra 12 saatlik gece

açlığını takiben hastaneye çağrılarak AKŞ, HbA_{1c}, üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, FT3, FT4, TSH, folik asit, vitamin B12, fibrinojen ve homosistein düzeyleri için kanları alındı.

Homosistein için jelli tüplere alınan kanlar santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Homosistein için ayrılan serumlar Eppendorf tüplerine alınarak -70°C'de donduruldu.

Bütün hastaların kanları toplandıktan sonra, her bir hastanın açlık homosistein seviyesi BİODPC firmasının Immulite 1000 sisteminde, aynı firmaya ait homosistein kiti ile kemiliminesan yöntemiyle İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda ölçüldü. Hiperhomosisteinemi açlık plazma total homosisteininin >12 µmol/L olması olarak kabul edildi.

Hastaların anamnezlerinde var olan miyokard enfarktüsü, geçirilmiş koroner arter by-pass öyküsü, anormal koroner anjiyografi ve miyokard sintigrafilerinden yararlanılarak, ayrıca "medigate electrocardiograph 1211-DG" aleti ile EKG'leri çekilerek iskemik kalp hastalığı olup olmadığı tespit edilerek kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalardan iskemik stroke öyküsü olanlar da tespit edilerek kaydedildi. Hastaların kreatinin klirensi "Cockcroft-Gault" formülü ile hesaplandı. Hastaların sigara kullanımı sorgulanarak kaydedildi.

Elde edilen veriler SSPS for Window's 10.0 istatistik paket programına girilerek değerlendirildi. Karşılaştırmalarda χ^2 testi, Student t tes-

ti ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Periferik arter hastalığı olan vaka grubundaki hastaların 10'u (%27.8) kadın, 26'sı (%72.2) erkekti; yaşları 35-75 arasında olup yaş ortalaması 60±9.7 (en düşük 35, en yüksek 75) idi.

Periferik arter hastalığı olmayan kontrol grubundaki hastaların 19'u (%55.9) kadın, 15'i (%44.1) erkekti; yaşları 35-75 arasında olup yaş ortalaması 57.1±9.9 (en düşük 35, en yüksek 75) idi.

Vaka ve kontrol grubundaki hastalar arasında, yaş ve diyabet yaşı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1).

Vaka ve kontrol grubundaki hastaların açlık homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı; fakat iskemik kalp hastalığı olan hastaların açlık homosistein düzeyleri iskemik kalp hastalığı olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 2).

Yaş arttıkça homosistein düzeyleri daha fazla olma eğiliminde bulundu. Fakat diyabet yaşı ve VKI değerleri ile homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Tablo 3).

HbA_{1c}, üre, ürik asit, kreatinin, kreatinin klirensi, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, fibrinojen düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Üre, ürik asit ve

Tablo 1. PAH olan vakalar ile PAH olmayan vakaların yaş ve diyabet yaşları

	PAH		p
	Var	Yok	
Yaş Ort ±SS	60.9±9.7	57.1±9.9	0.113
Diyabet yaşı Ort ±SS	12.4±7.0	9.1±7.7	0.071

Tablo 2. PAH olan ve olmayan vakalar ile iskemik kalp hastalığı olan ve olmayan vakalarda açlık homosistein düzeyleri

		Homosistein, mmol/L		p
		Ort ±sS		
PAH	Var n=36	7.9±3.1		0.106
	Yok n=34	9.0±2.5		
IKH	Var n=21	9.6±2.6		0.024*
	Yok n= 49	7.9±2.8		

*p<0.05 düzeyde anlamlı.

Tablo 3. Yaş, diyabet yaşı ve VKİ değerleri ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişki

	Homosistein	
	r	p
Yaş	0.237	0.048*
Diyabet yaşı	0.110	0.370
VKI kg/m ²	-0.097	0.425

*p<0.05 düzeyde anlamlı.

Tablo 4. Biyokimyasal parametreler ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişki

Kan parametreleri	Homosistein	
	r	p
HbA _{1c}	-0.085	0.482
Üre, mg/dl	0.281	0.018*
Ürik asit, mg/dl	0.278	0.020*
Kreatinin, mg/dl	0.380	0.001*
Kreatinin klirensi, ml/dk	-0.328	0.006*
Total kolesterol, mg/dl	-0.014	0.906
LDL-kolesterol, mg/dl	-0.022	0.859
HDL-kolesterol, mg/dl	-0.190	0.116
Trigliserid, mg/dl	0.064	0.596
Fibrinojen	-0.204	0.091

kreatinin düzeyi ile homosistein düzeyi arasında pozitif yönde, kreatinin klirensi düzeyi ile negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Tip 2 diyabette makrovasküler hastalığa yol açan risk faktörleri arasında; vasküler hastalıkların altında

yatan dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş endotel fonksiyonu, sigara içme, yaşam biçimi, hiperinsülinemi, insülin direnci, oksidatif stres, obezite, hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yükseklikleri ve damar enflamasyonu gibi birçok faktör sayılabilir.⁹ Tip 2 diyabetin diğer kronik komplikasyonları olan nefropati, retinopati, nöropati ve PAH ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişki de çeşitli çalışmalarda araştırılmış olup bazılarında ilişki bulunmuş, bazılarında ise bir ilişki bulunamamıştır.

Serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanlarda serum homosistein düzeylerinin (ortalama 15-25 µmol/L olduğu) %23-47 oranında artış gösterdiği bildirilmiştir. Şiddetli serum hiperhomosisteinemi düzeylerinin (>100 µmol/L) arteriyoskleroz ve serebral tromboemboli oluşması ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir. Orta hiperhomosisteineminin (20-100 µmol/L) ise vasküler risk faktörü olabileceği ve tıkaçıcı damar hastalıklarına, koroner ve serebral hastalıklara yol açabileceği öne sürülmüştür.¹⁰

Boers ve ark. prematür aterosklerotik arter hastalığı olan 75 hastayı hiperhomosisteinemi yönünden incelemiş, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanların yaklaşık 1/3'ünde hiperhomosisteinemi saptamıştır. Clarke ve ark. da benzer bir çalışmada, serebrovasküler hastalığı olanların %42'sinde, periferik arter hastalığı olanların %28'inde, koroner kalp hastalığı olanların ise %30'unda hiperhomosisteinemi bulunduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada koroner kalp hastalığı riski normale göre 24 kat daha fazla bulunmuştur.¹¹

De Luis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, tip 2 diyabetik hastalar, homosistein düzeylerine göre, düzeyin yüksek ya da normal sınırlarda olduğu iki gruba ayrılmışlardır. Ho-

mosistein düzeyi yüksek olan hasta grubunda PAH sıklığı (%16 iken, homosistein düzeyi normal olan grupta %3) istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır ($p<0.05$).¹²

Ciccarone ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, tip 2 diyabetik hastalardan PAH olanların homosistein düzeyi ortalamaları ile PAH olmayan hastaların homosistein düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).¹³ Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak PAH olan ve olmayan tip 2 diyabetik hastaların açlık homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini erkeklerde 1.35, kadınlarda ise 1.42 kat artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca bu değerler, sigara içen ve hipertansif hastalarda daha yüksek bulunduğundan, özellikle bu hastalarda hiperhomosisteinemi tedavisinin gerektiği vurgulanmıştır.^{11,14-16}

Yvo ve ark., tip 2 diyabetik 85 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, açlık homosistein seviyesi ile İKH ve arteriyel hipertansiyon arasında ilişki olduğunu bulmuşlardır.¹⁷ Bizim çalışmamızın sonucunda da İKH olan tip 2 diyabetik hastaların açlık homosistein düzeyleri, İKH olmayan tip 2 diyabetik hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Fakat Yvo ve ark.'nın aksine, hipertansiyon ile homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir ve erkeklerde homosistein kadınlara göre daha yüksek olabilir.^{11,18} Bizim çalışmamızda yaş arttıkça homosistein düzeyleri daha fazla olma eğiliminde bulundu. Bu bulgu Hordaland Homocysteine Study'deki verilerle uyumludur.¹⁹

Abdella ve ark., yüksek homosistein seviyeleriyle HbA_{1c} arasında anlamlı bir ilişki tespit etmiştir.²⁰ Biz ise çalışmamızda bir ilişki bulamadık.

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kreatinin yükselmesine bağlı olarak plazma homosistein konsantrasyonu ortalamasının 4 kat üstüne çıkabilir.¹¹ Bizim çalışmamızda da üre ve kreatinin düzeyi ile homosistein düzeyleri arasında pozitif yönde, kreatinin klirensi düzeyi ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlılık saptandı. Bizim bu bulgularımız, Abdella ve ark.'nın 358 diyabetik hastada yaptığı çalışma bulgularına benzerdir.²⁰

Çalışmamızda homosistein düzeyi ile total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri arasında ilişki bulamadık. Bizim bulgularımız Abdella ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki bulgular ile uyumlu idi.²⁰ Hordaland Homocysteine Study'de, bizim çalışmamızın aksine yüksek homosistein seviyesi ile total kolesterolün ilişkili olduğu rapor edilmiştir.¹⁹

Çalışmamızda tip 2 diyabetik hastaların fibrinojen düzeyi ile homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamazken; De Luis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, homosistein düzeyi yüksek tip 2 diyabetik hasta grubunda homosistein düzeyi normal sınırlarda olan gruba kıyasla fibrinojen düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.¹²

SONUÇ

Tip 2 diyabetin makrovasküler komplikasyonları ile mücadele konusunda dramatik etkiler elde edebilmek için birçok faktörü içeren risk azaltma stratejileri geliştirilmeli ve bunlar kararlı bir biçimde sürdürülmelidir.

Literatürde gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da tip 2 diyabetik

hastalardan PAH olanlarda homosistein düzeyleri PAH olmayanlara göre anlamlılık göstermezken, KAH olanlarda KAH olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu nedenle tip 2 diyabetik hastalarda homosistein ile yapılacak çalışmaların KAH, PAH ve SVO gibi makrovasküler hastalıkları ayrı ayrı ele alacak şekilde planlanması ve tedavi etkinliklerinin bu gruplarda çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Yüksek homosistein düzeylerinin tedaviyle normalizasyonunun sağlanmasıyla diyabetin kronik komplikasyonlarının önlenilebilirliğinin gösterilebilmesi için de prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları*. 1. basım. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.
2. Markku L. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland Dirk, eds. *Textbook of Type 2 Diabetes*. 1st ed. London: Martin Dunitz; 2003: 1-13.
3. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al.-the TURDEP Group. Population-based study of Diabetes and related risk characteristics of Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1551-6.
4. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 1998; 316: 823-8.
5. Donnelly R. Assessment and management of intermittent claudication: importance of secondary prevention. *Int J Clin Pract Suppl* 2001; 119: 2-9.
6. Codario RA. *Type 2 Diabetes, Pre-diabetes, and the Metabolic Syndrome: The Primary Care Guide to Diagnosis and Management*. 1st ed. Totowa (NJ): Humana Press; 2005.
7. Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri. J Med Sci* 2004; 24: 645-52.
8. Prof. Dr. Sadi Güleç, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, American College of

Cardiology (ACC) 2006 gözlemleri. www.anakardier.com/sayilar/29/2006-203-204.pdf

9. Resnick HE, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2000; 53: 245-67.
10. Lindgren A, Brattström I, Norrving B, et al. Plasma homocysteine in acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26: 795-802.
11. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 181-90.
12. De Luis DA, Fernandez N, Arranz ML, et al. Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2. *J Diabetes Complication* 2005; 19: 42-6.
13. Ciccarone E, Di Castelnuovo A, Assanelli D, et al. Homocysteine levels are associated with the severity of peripheral artery disease in type 2 diabetic patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2540-7.
14. Schmitz C, Lindpainter K, Verhoef P, et al. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1812-4.
15. Tice JA, Ross E, Coxson PG, Rosenberg I. Cost effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease effect of grain fortification and beyond. *JAMA* 2001; 286: 22-9.
16. Fallon UB, Ben-Shlomo Y, Elwood P, et al. Homocysteine and coronary heart disease in the caerphilly cohort. *Heart* 2001; 85: 153-8.
17. Smulders YM, Rakıcı M. Fasting and post methionine homocysteine. *Diabetes Care* 1998; 22: 125-32.
18. Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, et al. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26: 795-800.
19. Nygard O, Valist SE, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526-33.
20. Abdella NA. Associations of plasma homocysteine concentration in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2002; 39: 183-90.

Yazarın yazdığı makale, Haseki Tıp Bülteni'nde yayımlanmıştır. Makale, Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi tarafından hazırlanmıştır. Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi, Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi tarafından hazırlanmıştır. Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi, Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi tarafından hazırlanmıştır.

YAZARLAR

Yazarın yazdığı makale, Haseki Tıp Bülteni'nde yayımlanmıştır. Makale, Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi tarafından hazırlanmıştır. Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi, Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi tarafından hazırlanmıştır. Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi, Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi tarafından hazırlanmıştır.

Yazarın yazdığı makale, Haseki Tıp Bülteni'nde yayımlanmıştır. Makale, Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi tarafından hazırlanmıştır. Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi, Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi tarafından hazırlanmıştır. Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi, Haseki Tıp Bülteni'nin yayıncı kuruluşu olan Haseki Tıp Fakültesi tarafından hazırlanmıştır.