

Хомоцистеинот – ризик фактор и предиктор во појавата на васкуларните компликации кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2

Ксенија Богоева Костовска^{1*}, Чедомир Димитровски²

¹ПЗУ "Проф. д-р Богоев", Скопје, Република Македонија; ²Универзитетска клиника за ендокринологија и болести на метаболизмот, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Скопје, Република Македонија

Извадок

Цитирање: Богоева Костовска К, Димитровски Ч. Хомоцистеинот – ризик фактор и предиктор во појавата на васкуларните компликации кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2. Макед Мед Електр С. 2016 Мар 09; 2016; 50024. <http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2016.50024>

Клучни зборови: хомоцистеин; ендотел; васкуларни компликации; дијабетес мелитус.

Кореспонденција: Д-р Ксенија Богоева Костовска, ПЗУ "Проф. д-р Богоев", Скопје, Република Македонија. Е-mail: kсенијабогоева@gmail.com

Примено: 24-Феб-2016; **Ревидирано** 30-Феб-2016; **Прифатено:** 05-Мар-2016; **Објавено:** 09-Мар-2016

Печатарски права: © 2016 Ксенија Богоева Костовска, Чедомир Димитровски. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторите изјавуваат дека немаат конкурентски интереси.

ОСНОВА: Хомоцистеинот (Hcy) е аминокиселина која содржи сулфур. Целото количество на хомоцистеин во организмот се формира преку циклусот на метилција од аминокиселината метионин, како основен и единствен извор на хомоцистеин. Во плазмата Hcy се наоѓа слободен само 1%, додека 70% се наоѓа врзан за албумините. Во метаболизмот на Hcy се инволвирани три ензими: метионин синтаза (МС), метилентетрихидрафолат редуктаза (МТХФР), цистатионин Б синтаза (ЦБС) како и витамините В6, В12 и фолната киселина, како кофактори на овие ензими. Во случај на нарушување на метаболизмот на хомоцистеинот поради ензимски дефект или поради недостиг на некој интрацелуларен кофактор, доаѓа до акумулирање на Hcy во клетката и потоа до негово екскретирање и зголемување на нивоата во циркулацијата.

ЦЕЛ: Целта на ова истражување е да се добијат податоци со кои би се докажала корелацијата на плазма хомоцистеинот во однос на етиологијата на микроваскуларните и макроваскуларните компликации како и можноста за негова употреба како ран предиктор во дијагностиката на васкуларните компликации кај пациентите со дијабетес мелитус.

МЕТОДИ: Трудот претставува ретроспективно-проспективно истражување кое се одвиваше на клиниката за ендокринологија и болести на метаболизмот во Скопје. Студијата вклучи 80 пациенти со дијабетес мелитус 2. Регрутираните пациенти беа поделени во две групи: 50 пациенти со дијагностицирани васкуларни компликации и група од 30 пациенти без придружни компликации, која воедно е и контролна група.

РЕЗУЛТАТИ: Од обработката на податоците, помеѓу микроваскуларните компликации сигнификантно најзастапена беше нефропатијата со 32%, потоа ретинопатијата со 29% и микроалбуминуријата со 27.5%. Од макроваскуларните компликации сигнификантно и значајно најзастапени беа хипертензивната болест со процентуална застапеност од 31%, и периферната артериска болест со 12.50%. Високи вредности на хомоцистеин беа нотирани кај двете групите на пациенти со микроваскуларни и макроваскуларни компликации во однос на контролната група на пациенти, каде вредностите на хомоцистеин беа помеѓу нормалните граници.

ЗАКЛУЧОК: Хиперхомоцистеинемията претставува ризик фактор во етиологијата на хронични компликации кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2. Сепак, потребни се понатамошни истражувања кои би дале јасни податоци за влијанието на зголемените нивоа на хомоцистеин и неговата улога во оштетувањето на ендотелот на крвните садови и појава на долготрајни васкуларни компликации.

Homocysteine - As a Risk Factor and Predictor in the Development of Vascular Complications in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

Ksenija Bogoeva Kostovska^{1*}, Chedomir Dimitrovski²

¹PZU "Prof. Dr. Milcho Bogoev", Skopje, Republic of Macedonia; ²University Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University of Skopje, Skopje, Republic of Macedonia

Citation: Bogoeva Kostovska K, Dimitrovski C. [Homocysteine - As a Risk Factor and Predictor in the Development of Vascular Complications in Patients with Diabetes Mellitus Type 2]. *Maced Med Electr J*. 2016 Mar 09; 2016:50024. [Macedonian] <http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2016.50024>

Key words: homocysteine; endothelium; vascular complications; diabetes mellitus.

***Correspondence:** Dr. Ksenija Bogoeva Kostovska, PZU "Prof. Dr. Milcho Bogoev", Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: ksenijabogoeva@gmail.com

Received: 24-Feb-2016; **Revised:** 30-Feb-2016; **Accepted:** 05-Mar-2016; **Published:** 09-Mar-2016

Copyright: © 2016 Ksenija Bogoeva Kostovska, Chedomir Dimitrovski. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

BACKGROUND: Homocysteine (HCY) is a sulphur containing amino acid. The entire amount of homocysteine in the body is formed through the cycle of methylation of the amino acid methionine, as the primary and only source of homocysteine. The plasma free HCY is only 1%, while 70% is bound to albumin. The metabolism of HCY involves three enzymes: methionine synthase (MS) methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), cystathionine B synthase (CBS) and the vitamins B6, B12 and folic acid as cofactors of these enzymes. In case of metabolic disturbance of the metabolism of HCY due to enzymatic defect or because of lack of intracellular cofactor, HCY accumulates in the cells, after which it is excreted from the cells and its plasma levels rise.

AIM: The purpose of this study is to obtain data that would prove the correlation of plasma homocysteine regarding the etiology of the microvascular and macrovascular complications of diabetes and the possibility of its use as an early predictor in the diagnosis of vascular complications in patients with diabetes mellitus.

METHODS: This paper is a retrospective-prospective study conducted at the Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases in Skopje. The study have included 80 patients with diabetes mellitus 2. Patients who are recruited were divided into two groups: 50 patients diagnosed with vascular complications and a group of 30 patients without associated complications, which will be the control group. The test group of patients will be made up of patients with type 2 diabetes mellitus, with confirmed diagnosis and treated with insulin and oral treatment.

RESULTS: From the preliminary results of the microvascular complications the most frequent and statistically significant is the prevalence of the nephropathy with 32%. Retinopathy was represented with 29 % and microalbuminuria was detected in 27.5% of the patients. Among the macrovascular complications 31 % of the patients were diagnosed with arterial hypertension and 12.50% with peripheral arterial diseases. In the present study higher levels of homocysteine were detected in group of diabetic subjects with microvascular and macrovascular complications comparing to control group of patients where no complications were diagnosed and levels of homocysteine were among reference ranges.

CONCLUSION: Hiperhomocysteinemia represents a risk factor in etiology of chronic complications in patients with diabetes mellitus type 2. However, further research would provide clear evidence of the impact of increased levels of homocysteine and its role in damage to the endothelium of blood vessels and the emergence of long-term vascular complications.

Вовед

Шеќерната болест претставува едно од најстарите космополитски болести. Денес, повеќе од било кога, болеста е многу поприсутна во целиот свет и претставува не само медицински, туку економски и социјален проблем кој ги менува животните навики. Дијабетесот е водечка причина за губиток на видот, бубрежно страдање, причина за дијализа, ампутиција, хоспитализација и ризик повеќе за појава на исхемична болест на срцето кој заедно со покачениот крвен притисок претставува најголема закана за здравјето на човекот во денешно време.

По дефиниција, дијабетесот е агресивно и прогресивно метаболично заболување, со мултипла етиологија, во чија основа лежи нарушување на метаболизмот на јаглените хидрати, со одраз на метаболизмот на мастите и протеините. Нарушувањата се резултат на смалената инсулинска секреција, нарушеното дејствување на инсулинот, на кои огромно влијание имаат и наследните фактори и факторите на средината.

Дијабетесот има разни дефиниции и толкувања. Сепак, најблиску до одсликување на реалната слика на болеста би била дефиниција која дијабетесот го објаснува како **хронично нарушување на метаболизмот на јаглените хидрати со засеганје на метаболизмот на мастите и протеините што се карактеризира со специфични промени на малите крвни садови**, кои се јавуваат како резултат на метболните нарушувања, но и како последица и на автоимуните промени.

Иако клинички и терапевтски битно се разликуваат, двете главни форми на дијабетесот (тип 1 и тип 2) можат да се гледаат и како една болест според акцелераторска теорија на Wilkin, 2001. Можно е двата типа на дијабетесот да се разликуваат само по брзината на губитокот на бета клетките во Лангерхансовото острово но и според типот на специфичниот акцелератор чија генеза и класификацијата на болеста се протега помеѓу внатрешниот потенцијал за апоптоза на бета клетката и/ или инсулинската резистенција која исто така предизвикува исцрпување на бета клеточната маса и ја забрзува апоптозата а, подоцна и експресијата на дијабетот [1-4].

Сpreма најновите согледувања (Yudkin 2007), дијабетесот се толкува како одраз на инфламациите и инфламаторните маркери кои се јавуваат како продукт на лезии на органите. Инфламаторните маркери се резултат на нарушувањата на функциите на различните органи, особено на масното ткиво. Посебно се патогени инфламаторните елементи од масното ткиво кое се наоѓа околу крвните садови. Инфламаторните маркери, како што се: TNF алфа,

IL 1, IL 6, CRP фибриноген, NEFA, серум амилоид А и др., доведуваат до нарушен трансендотелијален транспорт и лоша пенетрација на инсулинот во ткивата. Во основа, лежи ендотелната дисфункција. Ендотелиумот претставува орган кој е сензитивен на инсулин. Инсулинот ги стимулира вазоконстрикцијата и вазодилатацијата, преку синтезата на NO (Yudkin, 2005). Инфламаторните маркери исто така доведуваат и до акцелерирана апоптоза на Бета клетката, со што се редуцира нејзината способност за продукција на инсулин [5-8].

Најбитна карактеристика на дијабетот сепак, претставуваат типичните за него промени на малите крвни садови, познати како дијабетична микроангиопатија.

Промените на крвните садови кај дијабетесот се делат на две главни групи спрема големината на садовите на:

- *Микроангиопатија*, која ги засега малите крвни садови: ретината, бубрезите и нервите или retinopathia, nephropathia и neuropathia
- *Дијабетична макроангиопатија*, која ги засега големите крвни садови, како што се мозочните, коронарните и периферните садови.

Во етиопатогенезата на васкуларните компликации се разгледуваат многу фактори кои водат до патофизиолошки промени на ендотелот на крвните садови [10, 11].

Хипергликемијата и оксидативниот стрес како најагресивни во патогенезата, своето дејство врз ендотелот на крвните садови го остваруваат преку активирање на инфламаторниот одговор, хемиска модификација на липидите и липопротеините и инхибиција на вазодилататорното дејство на NO врз ендотелот, доведувајќи до негова дисфункција [12].

Високите вредности на хомоцистеинот, исто така претставуваат еден од факторите кои индуцираат патофизиолошки промени на ендотелот на крвните садови, сугерирајќи неколку можни механизми:

- оксидација на LDL-липопротеините,
- агрегација на тромбоцитите,
- акумулација на колаген
- засилена инфламаторна хиперплазија,
- фиброза на масните клетки и акумулација на слободни кислородни радикали,
- засилување на оксидативниот стрес преку интеракција на Hcy и NO, како моќен вазоконстрикторен агенс.

Истражувањата поврзани со генезата и механизмот на атеросклеротичната лезија на крвните садови сугерираат дека основниот патоген

процес се случува на молекуларно ниво. Вишокот на Hcy (хомоцистеин) гради тиолактон, кој како високо реактивен естер влегува во хемиска реакција со протеинската компонента на LDL липопротеините, формирајќи LDL- хомоцистеин тиолактон агрегати. Овие молекули на LDL- хомоцистеин претставуваат атрактивен материјал за клеточните макрофаги, кои претворајќи ги во пенести (foam) клетки, лесно и брзо ги депонираат во ендотелот на артериите. Депонирани во ваква форма, LDL липопротеините и хомоцистеинот го отпочнуваат процесот на хиперплазија и фиброза на клетките на мазната мускулатура, и ја олеснуваат акумулацијата на слободни кислородни радикали [13, 14].

Кон овој процес на настанување на атеросклероза, секако главно место завзема и инфламаторната теорија каде високите вредности на хомоцистеин делуваат проинфламаторно помагајќи ја активацијата на леукоцити, цитокини, интерлеукин 1 β , 6 и 8, некротизирачкиот фактор α а понатаму, и нивно претварање во проинфламаторни фенотипови. Оваа теорија ја надополнува и фактот дека Hcy во интеракција со NO, како моќен вазоконстриктор ја формираат листата на фактори инволвирани во патогенезата на атеросклерозата [15-17].

Значењето на хомоцистеинот

Поврзаноста на хомоцистеинот со хуманите болести за прв пат била забележана во 1962 год. каде во еден од научните трудови на Carson и Neil се наоѓаат тврдењата за поврзаноста на високите вредности на хомоцистеинот и појавата на предвремени оклузивни кардиоваскуларни болести дури и во младата возраст со што се наметнало прашањето дали зголемената концентрација на плазма хомоцистеинот може да представува ризик фактор за кардиоваскуларните болести и васкуларни компликации кај популациите. Од средината на осумдесетите години од дваесетиот век направени се бројни студии на повеќе од 13 000 илјади пациенти каде е утврдено дека умерено зголемено ниво на плазма серум хомоцистеинот е маркантен ризик фактор во појавата на оклузивните артериски болести на коронарните, церебралните и периферните крвни садови како и васкуларните компликации кај дијабетесот.

Кај пациентите со дијабетес мелитус акутните и хронични високи вредности на Hcy се асоцираат со инсулинската резистенција, остварувајќи негативен ефект на бета глукозниот метаболизам и инсулин секреторниот одговор. Хомоцистеинот генерира РОС радикали (реактивни кислородни специеси) кои ја ослабуваат функцијата на инсулин секретирачките клетки, водејќи до редуцирана гликокиназна фосфорилација, намалена секреција и клеточна

смрт. Тргувајќи од биолошката функција на β клетките плазма нивоата на Hcy можат да се доведат во корелација со генетскиот полиморфизам и предиспозиција кон дијабет [20, 21].

Хиперхомоцистенемијата е почеста кај дијабетичните пациенти со васкуларни компликации, особено кај оние со покачен крвен притисок во споредба со пациентите кои немаат компликации. Кај овие пациенти е најдена и значително повисока преваленца на мутација на MTHFR генот (5,10 метилентетрахидрофолат редуктаза ензим), дијагностицирано со тестови направени со оптоварување со метионин – како индикатор за ензимски дефекти [22, 23].

Исто така, во прилог на овие наоди одат и тврдењата на Passaro и sor., дека tHcy корелира со времетраењето на болеста, нивото на гликемија во крвта но, и со нивото на гликозилираниот хемоглобин. Од резултатите добиени од истражувањата водени во последните 10 години, може да се потврди дека инсулинот има влијание на концентрацијата на хомоцистеин и дека хиперинсулинемијата ја намалува концентрацијата на Hcy кај здравите лица. Во прилог оди и корелацијата помеѓу инсулинската резистенција и зголеменото ниво на плазма хомоцистеин, а особено се издвојува и фактот за корелацијата помеѓу покачените вредности на гликозилиран хемоглобин и плазма хомоцистеин кај пациентите со инсулин независен дијабетес мелитус, со лоша метаболичка контрола, третирани со максималните дози на хипогликемични препарати [24].

Кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2 – употребата на орални антидијабетични лекови доведува до зголемување на нивото на плазма хомоцистеинот. Бигванидите и Метформинот се доведуваат во најтесна врска со зголемените плазма ведности на хомоцистеин. Се претпоставува дека истите ја намалуваат апсорпцијата на витаминот B12, преку блокирање на рецепторите на B₁₂ intrinsic факторот во дисталниот дел на илеумот [25].

Плазма или серум хомоцистеинот представува и чувствителен маркер и за функцијата на фолатниот и кобаламинскиот метаболизам како и статусот на B витамините во организмот. Резултатите од многубројните студии говорат дека суплементацијата со фолати, кобаламин и витамин B6, како и нивни комбинации го намалуваат нивото на плазма хомоцистеинот и кај лица без дијагностицирани васкуларни компликации. Овие сознанија ја наметнуваат можноста за употреба на витамините во терапијата и намалувањето на вредностите на плазма хомоцистеинот, како и прашањето: дали намалувањето на неговите вредности ќе има ефект врз прогресијата на васкуларните оштетувања и болести поврзани со

хомоцистеинемията [26-29].

Мотив за истражувањето представува постоење на недоволен број рани маркери кои би се искорисиле во откривањето на васкуларните компликации кај пациентите со дијабетес мелитус. Со следење на плазма вредностите на хомоцистеинот би се дополнила листата на анализи и показатели во раната дијагностика на микроваскуларни и макроваскуларни компликации кај пациентите со дијабетес мелитус. Со евалуација на вредностите на хомоцистеинот, би се овозможила достапност на уште еден ран маркер во дијагнозата и следењето на васкуларните компликации.

Цели на оваа студија се: да се одреди значењето и асоцираноста на хомоцистеинот како предиктор во појавата и развојот на васкуларните компликации кај дијабетот; и да се истражи можноста за корелацијата помеѓу покачените вредности на HbA1c, гликемиската контрола и плазма хомоцистеинот, и нивната улога во прогресијата на дијабетичните компликации кај пациентите со дијабетес мелитус.

Материјал и методи

Трудот претставува проспективно-лонгитудинално истражување кое беше спроведено на клиниката за ендокринологија и болести на метаболизмот во Скопје.

Во студијата беа вклучени 80 пациенти со дијабетес мелитус тип 2. Регрутираните пациенти беа поделени во две групи: 50 пациенти со дијагностицирани васкуларни компликации и група од 30 пациенти без придружни компликации, која во понатамошното истражување ќе представува контролна група. Групите на пациенти беа регрутирани континуирано во период од 9 месеци. Во овој период пациентите ја посетуваа клиниката, започнувајќи со контролен преглед/визита 1 или скрининг визита. На оваа визита се вклучуваа пациентите кои ги задоволуваа критериумите за влез во истражувањето, а во втората фаза беа комплетирани и двете групи. Сите податоци беа внесувани во согласени и единствени формулари. Испитуваната група на пациенти беше составена од пациенти со дијабетес мелитус тип 2, со потврдена дијагноза и поставена инсулинска и орална терапија.

На прегледот-визита 1 се нотираа податоци за детална медицинска историја од секој пациент, вклучувајќи и информации за почетокот и времетраење на дијабетесот, тип на дијабетес мелитус, присуство на ренални, кардиолошки и невролошки компликации, хипертензија, кардиоваскуларни болести, ретинопатија и

невропатија. На контролниот преглед-визита беа следени и вредностите на HbA1c, како биомаркер за долгорочно следење на гликемиската контрола и вредностите на хомоцистеин како ран индикатор за развојот и прогресијата на васкуларните компликации. Појавата и текот на веќе постоечките компликации од макроваскуларен и микроваскуларен тип се проценувани и следени преку контролата на липидниот статус со одредување на вкупен холестерол, ЛДЛ, ХДЛ како и триглицериди; хомоцистеин, уреа и креатинин во серум, гликозурија, муроалбуминурија, телесна тежина и висина, индекс на телесна маса, крвен притисок, ЕКГ, очен преглед (фундоскопија) и преглед на стопало.

Критериуми за вклучување/инклузиони критериуми

Во студијата се вклучени вклучени пациенти со дијабет тип 2 кои ги исполнуваат следните критериуми:

1. Потпишан формулар за информирана согласност пред сите студиски процедури
2. Машки или женски пациенти на возраст ≥ 18 години
3. ДМ тип 2 повеќе од 6 месеци
4. HbA1c $\geq 7.5\%$
5. Пациенти со диета и ОАД, теарпија со инсулин, ОАД или комбинација на ОАД и инсулин (повеќе од 3 месеци)
6. БМИ ≤ 40 кг/м²
7. Можност и способност за придржување кон студиските процедури.

**ОАД- дозволени се сите видови на орални антидијабетици, вклучувајќи ги и метформинот и бигванидите.*

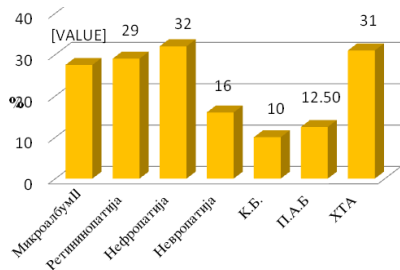
Критериуми за исклучување

1. Секундарен дијабетес
2. Системска терапија со кортикостероиди
3. Бременост, доење или интенција за забременување
4. Позната или суспектна алергија на инсулин
5. Ренална, хепатална и миокардна инсуфициенција
6. Пролиферативна ретинопатија
7. Малигни заболувања
8. Ментални нарушувања и потешкотии за следење на студиските процедури
9. Пушачи

10. Хронично конзумирање на алкохол

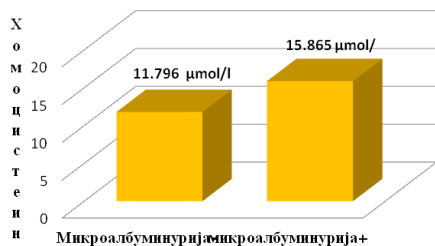
Резултати

Статистички групите беа поделени во однос на застапеност на васкуларните компликации. Од обработката на податоците со тестот АНОВА за пропорции секоја од компликациите се прикажани во процентна застапеност на слика 1.



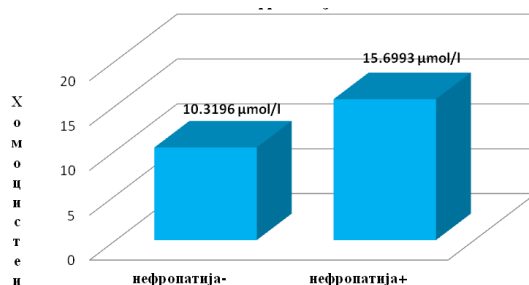
Слика 1: Процентна застапеност на компликациите кај испитуваните пациенти

Од микроваскуларните компликации сигнификантно најзастапена беше нефропатијата со 32%, потоа ретинопатијата со 29 % и микроалбуминуријата со 27.5%, додека од макроваскуларните компликации сигнификантно најзначајна со процентуална застапеност од 31% е ХТА и периферната артериска болест со 12.50%.



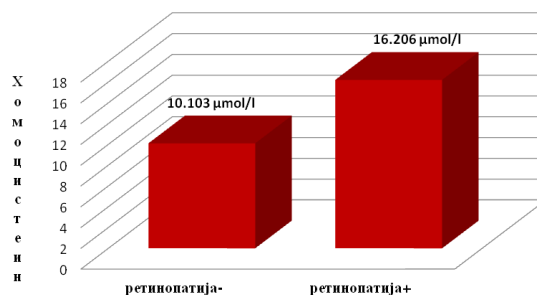
Слика 2: Просечна вредност на хомоцистеинот кај пациентите со и без микроалбуминурија

На слика 2 се прикажани вредностите на хомоцистеин кај двете групи на пациенти со и без детектирана микроалбуминурија. Вредностите на хомоцистеин од 15.865 µmol/l кај пациентите со микроалбуминурија се статистички значајни во однос на вредностите од 11.796 µmol/l кај пациентите без микроалбуминурија, исто како и вредностите на плазма хомоцистеин од 15.6993 µmol/l кај пациентите со дијагностицирана нефропатија, во однос на пациентите кај кои немаше податок за нефропатија а вредностите на хомоцистеинот изнесуваа 10.3196 µmol/l прикажани на слика 3.



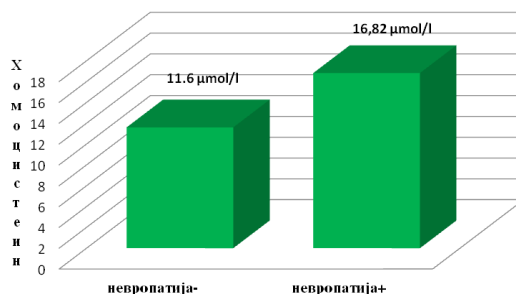
Слика 3: Просечната вредност на хомоцистеинот кај пациентите со и без нефропатија

Во однос на просечната вредност на хомоцистеинот кај пациентите со ретинопатија; вредноста на плазма хомоцистеинот изнесува 16.206 µmol/l и статистички сигнификантно е значајна во однос на онаа група на пациенти кај кои не беше дијагностицирана дијабетична ретинопатија при извршената фундоскопија, и вредностите на хомоцистеин изнесуваа 10.103 µmol/l (слика 4).



Слика 4: Просечната вредност на хомоцистеинот кај пациентите со и без дијабетична ретинопатија

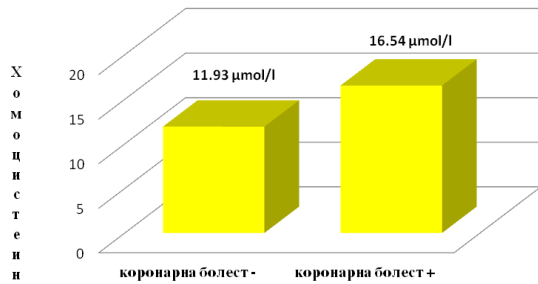
Невропатијата беше застапена со 16% а вредностите на хомоцистеин изнесуваа 16.82 µmol/l, статистички сигнификантно во однос на групата на пациенти кај кои немаше дијагностицирани микроваскуларни компликации (слика 5).



Слика 5: Просечната вредност на хомоцистеинот кај пациентите со и без дијабетична невропатија

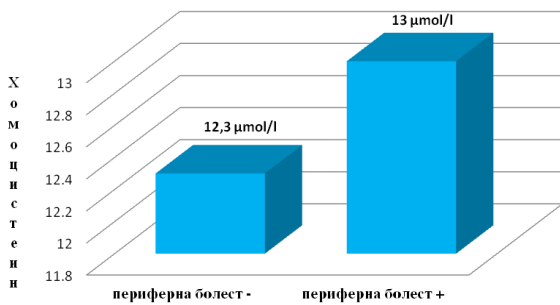
Просечната вредност на хомоцистеинот кај пациентите со и без коронарна болест се гледа на слика 6. Вредностите кај коронарната болест беше застапена кај 10 % од испитаниците. Плазма

вредностите на хомоцистеинот од $16.54 \mu\text{mol/l}$ се статистички значајно повисоки кај пациентите со коронарна артериска болест, во однос на групата на пациенти без макроваскуларни компликации.



Слика 6: Просечната вредност на хомоцистеинот кај пациентите со и без коронарна болест

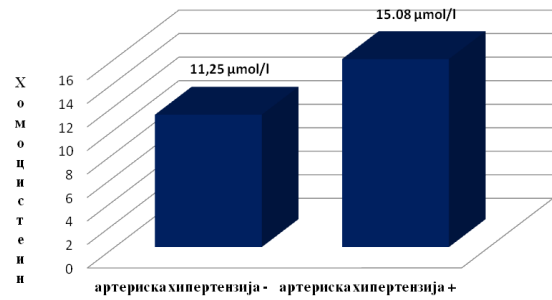
Просечната вредност на хомоцистеинот кај пациентите со и без периферна артериска болест е прикажана на слика 7. Може да се види дека вредностите на плазма хомоцистеин кај пациентите со нотирана периферна болест изнесуваа $13 \mu\text{mol/l}$, додека вредностите на хомоцистеин кај групата на пациенти без периферна артериска болест изнесуваа $12.3 \mu\text{mol/l}$. Вредностите на хомоцистеин се во рамките на нормални вредности и не беа статистички значајни.



Слика 7: Просечната вредност на хомоцистеинот кај пациентите со и без периферна артериска болест

На слика 8 прикажани се просечните вредности на хомоцистеинот кај пациентите со и без артериска хипертензија. Од макроваскуларните компликации и придружни болести кај 31% од пациентите беше нотирана артериска хипертензија.

Просечните вредности на плазма хомоцистеинот кај пациентите со артериска хипертензија изнесуваат $15.8 \mu\text{mol/l}$, и имаат статистички значајна разлика во однос на вредностите на хомоцистеин од $11.25 \mu\text{mol/l}$ кај пациентите без дијагностицирана хипертензија.



Слика 8: Просечната вредност на хомоцистеинот кај пациентите со и без артериска хипертензија

Дискусија

Во ова истражување беа вклучени вкупно 80 пациенти, со дијагностициран дијабетес мелитус тип 2. Според клиничкиот преглед и биохемиски параметри пациентите беа поделени во две групи. Првата група вклучи 50 пациенти кај кои беа дијагностицирани васкуларни компликации и придружни болести. Втората група вклучи 30 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 кај кои не беа детектирани васкуларни компликации, а истата беше користена како контролна група.

Статистички беа обработени и параметрите од групата пациенти со васкуларни компликации, кои според добиените вредности беа поделени во графички прикази на просечната вредност на хомоцистеинот со микроваскуларните и макроваскуларните компликации и истите споредени со групата на пациенти без компликации.

Слично како и заклучоците на светските автори и во оваа студија беше најдена позитивна корелација помеѓу покачените вредности на хомоцистеин и инциденцата на микроваскуларни компликации.

Анализите направени во Hoorn студијата на Hoogeveen et al, говорат за асоцијацијата помеѓу нивото на хомоцистеин и појава на ретинопатија помеѓу пациентите со дијабетес мелитус, наоѓајќи преваленца од 16.5% на постоечка ретинопатија кај пациентите со вредности на хомоцистеин над нормалните, предпоставувајќи ја улогата на хомоцистеинот во создавање на токсични услови на хипоксија на ретината и тромбоза на малите крвни садови на бубрезите и нервната исхемија.

Од макроваскуларните компликации и придружни болести кај 31% од пациентите беше нотирана артериска хипертензија, кај 12.5 периферна артериска болест и коронарнат болест кај 10% од испитаниците. Плазма вредностите на

хомоцистеинот од 16.54 $\mu\text{mol/l}$ се статистички значајни кај пациентите со коронарна артериска болест, а вредностите на хомоцистеин од 15.08 $\mu\text{mol/l}$ кај групата на пациенти со артериска хипертензија говорјќи за можна корелација. Кај пациентите со периферна артериска болест хомоцистеинемията не беше статистички значајно застапена.

Во заклучок, покачени вредности на хомоцистеин беа сигнификантно застапени кај пациентите со микроваскуларни компликации, доведувајќи ги во корелација хомоцистеинемията и дијабетичната нефропатија и ретинопатија, како и високите вредности на хомоцистеин и периферна дијабетична невропатија. Хомоцистеинемията корелира и со промени во гломеруларната филтрациона стапка како и со присуство на микроалбуминурија.

Помеѓу двете групи на пациенти високите вредности на хомоцистеин беа застапени кај пациентите со хипертензија и коронарна артериска болест во однос на втората група на пациенти.

Според тврдењата на Hoogeveen et al. вредноста на Хсу поголеми од 14 $\mu\text{mol/l}$ представуваат сигнификантен ризик фактор во појавата на исхемична болест на срцето кај пациентите со инсулин независен дијабетс а вредностите поголеми од 10 $\mu\text{mol/l}$ се ризик маркер за морталитет кај истите. Од овде би можеле со големо внимание и сигурност да ја разгледуваме врската помеѓу хиперхомоцистеинемията и појавата на атерогени лезии, и можноста за улогата на хомоцистеинот во дијагнозата на болестите на големите крвни садови кај дијабетесот [30].

Слично на светските студии асоцијацијата помеѓу вредностите на хомоцистеин и присуство на артериосклероза, и кардиоваскуларните болести доведува до заклучокот дека хомоцистеинот представува независен ризик фактор во појава и прогресија на истите.

Високи вредности на хомоцистеин кај пациентите со дијабетес мелитус кај кои имаше веќе развиени микро и макроваскуларни компликации, корелираа и со состојбата на болеста и лоша гликемиска контрола, издвојувајќи го хомоцистеинот како независен ризик фактор во етиологијата на истите.

Од тука би може да заклучиме дека хомоцистеинот би можел да послужи како маркер во детекцијата васкуларните компликации, кој заедно со вредностите на гликозилираниот хемоглобин и гликемиските вредности е уште еден предиктор според кој би можеле да ја предпоставиме прогнозата на дијабетичните компликации.

Литература

1. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set, 4th Edition. R. A. DeFronzo (Editor), E. Ferrannini (Editor), P. Zimmet (Editor), George Alberti (Editor). Wiley-Blackwell, April 2015.
2. Global Guideline for type 2 Diabetes. available at: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>, accessed january 16,2006
3. ACE/AACE Diabetes Recomendatios. Endocrine Practise. 2006;12(Suppl.1):6-13.
<http://dx.doi.org/10.4158/EP.12.S1.6>
PMid:16627372
4. The Diabetes control and complications trial research group. The Effects of Intensive treatment of diabetes on the Development and progression of Long term complications in Insulin –Dependent diabetes mellitus. NEJM. 1993;329-977-86.
5. Bogoev M, Diabetes Mellitus, Etioptogeneza, Mikrovaskularni komplikacii i terapija. Vol 1. Skopje: 3D-studio, 2003: 11-205
6. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20:1183–1197.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.20.7.1183>
7. Monnier L, Colette C. Contributions of fasting and postprandial glucose to hemoglobin A1c. Endocr Pract. 2006;12(Suppl 1):42-6.
<http://dx.doi.org/10.4158/EP.12.S1.42>
PMid:16627379
8. Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. Am J Med. 2007;120: S12-S17.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amimed.2007.07.003>
PMid:17826041
9. Khaw KT, Wareham N, et al. Association of hemoglobin A1c with Cardiovascular disease and mortality in adults:the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Inter Med. 2004;141:413-420.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00006>
10. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. Endocr Pract. 2006;12(Suppl 1):34-41.
<http://dx.doi.org/10.4158/EP.12.S1.34>
PMid:16627378
11. Liebl A, et al. Evaluation of risk factors for development of complications in type 2 diabetes in Europe. Diabetologia. 2002;45:S23-S28.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-002-0863-0>
PMid:12136408
12. UKPDS Group in UK: Prospective diabetes study 16.Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease, Diabetes. 1995;44:1249-1259.
<http://dx.doi.org/10.2337/diab.44.11.1249>
PMid:7589820
13. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion. Implications for oabetes mellitus. Diabetes care. 1992;15:1156-1167.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.15.9.1156>
PMid:1396013
14. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. Diabetes care. 1992;15:1141-1155.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.15.9.1141>
15. Jones SL, Close CF, Mattock MB, et al. Plasma Lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. BMJ. 1989;298:487-490.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.298.6672.487>
PMid:2495077 PMCID:PMC1835810
16. Winocour PH, Durrington PN, Bhatnagar D. Influence of early diabetic nephropathy on very low density lipoprotein, intermediate density lipoprotein and low density lipoprotein composition.

- Atherosclerosis. 1991;89:49-57.
[http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(91\)90006-O](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(91)90006-O)
17. Holven K, Aukrust P, Retterstol K, Hagve T, Morkrid L, Ose L, et al. Increased levels of C-reactive protein and interleukin-6 in hyperhomocysteinemic subjects. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66:45-54.
<http://dx.doi.org/10.1080/00335510500429821>
PMid:16464786
18. Wild SH, Forouhi NG. What is the scale of the future diabetes epidemic, and how certain are we about it. *Diabetologia*. 2007;50:903-0647-7.
19. RSSDI, Chandalia HB, AK das, RAO RV, Madhu SV, Mohan V. *Textbook of Diabetes mellitus*, 2012.
20. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Offspring Study. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1403-10.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.8.1403>
21. Buysschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1816-22.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.12.1816>
PMid:11128359
22. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, Murray L, McMaster D, McNulty H, Strain JJ, McPartlin J, Scott JM, Whitehead AS. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood*. 2003;101(7):2483-8.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood.V101.7.2483>
PMid:12642343
23. Ali N. The relationship between MTHFR genotype, serum homocysteine and folat levels. *Biochem Soc Trans*. 1977;25:3865.
24. Passaro A, Delia K, Pareschi PL, Calzoni F, Carantoni M, Fellin R, Solini P. Factors influencing plasma homocysteine levels in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2000;23:420-1.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.3.420>
PMid:10868878
25. Buaman WA, Show, Jayatilleke E, Spunquen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin b1, malabsorption induced by metformin. *Diabetes care*. 2000;23:1227-31.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.9.1227>
26. Lim HS, Heo YR. Plasma total homocysteine, folate, and vitamin B12 status in Korean adults. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2002;48:290-7.
<http://dx.doi.org/10.3177/jnsv.48.290>
27. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med*. 1999;131:331-9.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-131-5-199909070-00003>
PMid:10475885
28. Song Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Manson JE. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic Acid and B vitamins on risk of type 2 diabetes in women: a randomized, controlled trial. *Diabetes*. 2009;58(8):1921-8.
<http://dx.doi.org/10.2337/db09-0087>
PMid:19491213 PMCID:PMC2712772
29. Krstevska M. Tajnata na homocisteinot. Скопје: Медицински факултет, (Скопје : Маринг), 2005.
30. Hoogoven EK, Kostence PJ, Jacobs C, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD. Does metformin increase the serum total homocysteine in insulin dependent diabetes mellitus? *J Inter Med*. 1997;42:389-94.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00231.x>