

PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYİNİ ETKİLEYEN BESLENME ve YAŞAM BİÇİMİNE İLİŞKİN FAKTÖRLER

Prof. Dr. Ayşe BAYSAL*
Editörden

ÖZET

Plazma homosistein düzeyinin yükselmesinin, gebelik komplikasyonları ve sağlıklı doğum, Alzheimer hastalığı ve bilişsel işlevin bozulması, kardiyovasküler hastalıklar gibi bir seri patolojik durumlar için bağımsız risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Bu yazıda, plazma homosistein düzeyini etkileyen faktörlere ilişkin araştırmalardan ortaya çıkan veriler özetlenerek, sorunun çözümüne ilişkin önlemler tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Homosistein, beslenme, diyet, folat, vitamin B₁₂, vitamin B₆, riboflavin, kafeinli içecekler, sigara, alkol

ABSTRACT

Nutrition and Lifestyle Determinants of Plasma Homocysteine Concentration

High plasma homocysteine concentration is a risk factor for series of pathologic conditions, including adverse outcomes and complications of pregnancy, Alzheimer disease, cognitive dysfunction and cardiovascular disease. Aim of this paper is to review of the research related to plasma homocysteine concentration and nutritional recommendations for prevention of this problem.

Key Words: Homocysteine, nutrition, diet, folat, vitamin B₁₂, vitamin B₆, riboflavin, caffeinated and alcoholic beverages, cigarette smoking.

GİRİŞ

Homosistein, kükürtlü aminoasitlerin metabolizmasının ara molekülüdür. Plazma homosistein düzeyinin yükselmesinin bir seri patolojik durumlar için bağımsız risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Bunların başlıcaları, gebelik ve sağlıklı doğumun olumsuz etkilenmesi, kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı ve bilişsel işlev bozukluğudur. Son yıllara kadar olan araştırmaların sonuçları plazma ho-

mosistein düzeyinin yükselmesinin folik asit yetersizliğinden ileri geldiğini göstermiş ve homosistein yükselmesiyle ilintili hastalıkların önlenmesi için toplumun folik asit yönünden beslenmesine önem verilmiştir. Bu amaca ulaşmak için 1998 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde başlatılan bazı temel besinlerin folik asitle zenginleştirilmesi uygulaması diğer bazı ülkeler tarafından da benimsenmeye başlamıştır. Son birkaç yıl içinde yapılan çalışmalar, folik asit yanında diğer bazı faktörlerin de plazma homosistein düzeyi ile ilintili olduğunu göstermektedir. Bu yazının amacı, plazma homosistein düzeyinin yükselmesinde etkili olan faktörlere ilişkin araştırma ve yayınları gözden geçirerek homosistein ile ilintili hastalıkların önlenmesinde beslenme ve yaşam biçiminde yapılabilecek değişikliklere yardımcı olmaktır.

Bazı B Vitaminleri ve Homosistein

Folik asit, B₁₂ vitamini, B₆ vitamini ve riboflavin homosistein metabolizmasında kofaktör olarak rol almaktadır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada yaşları 28-82 yıl arasında değişen 5135 bireyin plazma homosistein düzeyi ile bu 4 vitaminin plazma düzeyleri arasındaki ilişki saptanmıştır (1). Plazma folat düzeyi 24 nmol/L üstünde olanların homosistein düzeyi 7.7 µmol/L iken, folat düzeyi düştükçe homosistein düzeyinin 11.9 µmol/L'ye çıktığı görülmüştür (p<0.001). Günlük folat alımı plazma folat düzeyine yansımakta, folat düzeyi yükseldikçe homosistein düzeyi düşmektedir. Günlük folat alımı 387 µg ve üstünde olanların homosistein düzeyi 9.1 µmol/L iken, 191 µg olanlarda 11.6 µmol/L düzeyine yükselmektedir.

Vitamin B₁₂'de de benzer durum gözlenmektedir. Günlük B₁₂ vitamini alımı 5.4 µg olan grupta homosistein düzeyi 9.5 µmol/L iken, alım düzeyi 3.0 µg ve altında olanlarda 10.8 µmol/L düzeyine çıkmaktadır. (p<0.001). Plazma B₁₂ vitamininin düşüklüğü ile homosistein düzeyinin yüksekliği arasında da paralellik bulunmaktadır.

* Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Günlük 2.4 mg B₆ vitamini alan grupta homosistein düzeyi 9 µmol/L iken, 1.25 mg alan grupta 11.5 µmol/L düzeyine yükselmektedir. Bu çalışmada, daha önce üzerinde durulmayan riboflavin alımı ve plazma düzeyi ile homosistein düzeyi arasında ilinti bulunmuştur. Günlük riboflavin alımı 1.25 mg altında olanlarda homosistein düzeyi 11.4 µmol/L iken, 2.21 mg ve üstünde olanlarda 9.1 µmol/L düzeyine düşmektedir. Bu vitaminlerin alım düzeyleri diyetin yanında ek vitamin almalarına göre değişmektedir. Düzenli ek vitamin alanlarda homosistein düzeyi 8.1 µmol/L iken, almayanlarda 10.1 µmol/L'dir.

Vitamin B₁₂ yetersizliği olmayan bireylerin diyetine tek başına folat ya da folatla birlikte vitamin B₁₂ ve vitamin B₆ eklendiğinde plazma homosistein düzeyinin önemli ölçüde düştüğü gözlenmiştir (2). Vitamin B₁₂ yetersizliği olan bireylerde homosistein düzeyinin denetimi için folik asitle birlikte B₁₂ vitamininin verilmesi gerekmektedir. Yaşlı nüfusta B₁₂ vitamini yetersizliği sık görüldüğünden bu gruba tek başına folik asit eklenmesi yerine B₁₂ ve B₆ vitaminleriyle birlikte verilmesi gereklidir.

ABD'de son yapılan bir araştırmada, yaşları 66-97 yıl arasında değişen bireylerde besinlerle günlük folik asit alımı ortalama 292 µg'dır. Bunun 59 µg'ı folik asitle zenginleştirilmiş kahvaltılık tahıl ürünlerinden, kalanı diğer besinlerden sağlanmıştır. Bireylerin %69.3'ünün ek folik asit aldıkları belirlenmiştir. Ek alımla birlikte diyet folat eşdeğeri alımı günlük ortalama 332 µg'a çıkmaktadır. Bu yaş grubu için önerilen folat alım düzeyi 400 µg'dır. Bireylerin %69'unun folat alımının bu değer altında olduğu belirlenmiştir. Araştırmaya katılanların %58'inin ek B₁₂, %45.7'sinin B₆ vitamini aldıkları, ortalama plazma homosistein düzeyinin 9.28 µmol/L olduğu; ek vitamin alanlarda bu değer 8.29 µmol/L'ye düştüğü, almayanların ise 10.29 µmol/L'ye çıktığı bulunmuştur (3).

Homosistein düzeyi metilmalonik asit düzeyi ile pozitif, plazma ve kırmızı kan hücresi folat ve B₁₂ düzeyleriyle negatif yönde ilintilidir. Nepalli gebe kadınlar üzerinde yapılan bir araştırmada kadınların %68'inin serum homosistein, %61'inin metilmalonik asit düzeyi yüksek (sırasıyla < 7.5 ve > 0.26 µmol/L) bulunmuştur. Vitamin B₁₂ düzeyi düşük olanların oranı %49 iken, folik asiti düşük olanlarınki sadece %7'dir. Homosistein düzeyi ile metilmalonik asit, B₁₂ vitamini ve folik asit arasında önemli korelasyon bulunmuştur (p < 0.001). Metilmalonik asit vitamin B₁₂ ile önemli korelasyon gösterirken folik asitle ilintisizdir. Araştırmacılar bu grupta folik asitten çok B₁₂ yetersizliğinin yaygın olduğu, bu gibi durumda tek başına folik asit eklemenin tehlikeli olabileceği

sonucuna varmışlardır (4). Bu bulgu beslenmeleri çoğunlukla bitkisel besinlere bağlı toplumlar için önem taşımaktadır.

Bu bulgular plazma homosistein düzeyinin yükselmesinde folik asitle birlikte B₁₂ ve B₆ vitaminlerinin yetersizliklerinin de etkili olduğunu göstermektedir. Buna daha önce belirtildiği gibi riboflavini de eklemek yerinde olacaktır.

Yaş, Cinsiyet, Serum Kreatinin ve Homosistein

Yaş ilerledikçe plazma homosistein düzeyi yükselmektedir. Yapılan araştırmalarda 45 yaş altı nüfusta homosistein düzeyi ortalama 8.8 µmol/L iken, 65 yaş ve üstü yaş grubunda bu değer 10.4 µmol/L düzeyine çıkmaktadır. Benzer şekilde erkek nüfusta homosistein düzeyi kadın nüfustan daha yüksektir (ortalama sırasıyla 10.3 ve 8.8 µmol/L). Plazma homosistein konsantrasyonundaki farklılığın %48'inin bu faktörlere bağlı olduğu tahmin edilmiştir (1).

Yaşın ilerlemesiyle sindirim işlevlerinin azalmasına bağlı olarak başta B₁₂ olmak üzere homosistein metabolizmasında rol alan vitaminlerin biyoyararlılıkları azalırken, böbrek işlevindeki bozulmayla homosisteinin temizlenme hızı yavaşlamaktadır. Dolaşımdaki homosistein ve kreatinin konsantrasyonları arasında doğrusal ve güçlü ilişki gözlenmiştir. Serum kreatinin düzeyi 79 µmol/L altında olan grupta homosistein konsantrasyonu 8.7 µmol/L iken, 106 µmol/L ve üstünde olanlarda 10.5 µmol/L düzeyine çıkmaktadır. Dolaşımdaki kreatinin ve homosistein konsantrasyonları arasındaki bu ilişki yaşla böbrek işlevinin bozulması sonucu homosistein atımının azaldığının işaretidir. Yaşla glomerüler filtrasyon hızının azalması plazmada kreatinin ve homosistein konsantrasyonlarının artmasıyla sonuçlanmaktadır (5).

Kahve, Kafeinli İçecekler ve Homosistein

Kahve alımının artması homosistein düzeyini yükseltmektedir. Bazı çalışmalarda, kahve alımı ile homosistein düzeyi arasında ilişki bulunmamasına karşın, bir çalışmada arasına bir fincan (240 mL) kahve içenlerde homosistein konsantrasyonu 9.0 µmol/L iken, günde 4 fincan ve daha çok içenlerde 10.0 µmol/L'ye çıkmaktadır (1). Diğer bir çalışmada, günlük 4 fincan (yaklaşık 1 L) filtre edilmemiş kahve alımı homosistein düzeyini %10 yükseltmiştir (6). Bir çalışmada, kafeini ayrılmış kahve alımının, homosistein düzeyini etkilemediği görülürken, başka bir çalışmada günlük 700 mL filtre edilmiş kahve içen gruba göre hiç kahve içmeyen grubun homosistein düzeyinde 1.08 µmol/L düşüş gözlenmiştir (7). Araştırmacılar ho-

mosistein düzeyinin düşürülmesi için ne şekilde olursa olsun kahve içiminin bırakılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır.

Kahvenin homosisteini yükseltici etkisinin içerdiği kafeinden ileri geldiği düşünülerek, kafein içeren çay ve kolanın homosisteine etkisi incelenmiştir. Arasına bir kutu (360 mL) kola içenlerin homosistein düzeyi ortalama $9.5 \mu\text{mol/L}$ iken, günde 2 kutu ve daha çok içenlerde $10.5 \mu\text{mol/L}$ 'dir. Kafeinli içeceklerden biri de çaydır. Bir çalışmada 4 g kuru siyah çaydan yapılan 2 L çay içen bireylerde 4-5 saat sonra içmeyen gruba göre homosistein düzeyinde %11 yükseliş görülmüştür. Çay içiminden 20 saat sonra ölçüm yapıldığında homosistein düzeyi içmeyen gruba göre %5 yüksek bulunmuştur. Çayın bu etkisinin çay ve kahvede bulunan polifenol türevi olan klorojenik asitle ilgili olabileceği belirtilmiştir. Araştırmacılara göre çok çay ve kahve içenlerin günlük 1 g'a yakın klorojenik asit alabildikleri, bunun da folat alımını azaltması yanında metilasyon tepkimelerini arttırarak homosistein düzeyini yükselttiği vurgulanmıştır (8). Bunun yanında arasıra içenlere göre günde 2 fincan (300 mL) ve daha çok çay içen grubun homosistein düzeyinde farklılık bulunmamıştır (1). Bunun nedeni olarak siyah çayın bir fincanında 20 μg kadar folat bulunduğu, bunun da orta düzeyde alınan çayın olumsuz etkisini önleyebileceği belirtilmiştir. Bu bulgular plazma homosistein düzeyinin yükselmesinin önlenmesinde kahve, çay, kola gibi içeceklerin tüketimlerinin sınırlı olmasının gerekliliğini işaretlemektedir.

Alkol, Sigara ve Homosistein

Alkol kullanımı ile plazma homosistein arasındaki ilişki konusunda yapılan araştırmalarda farklı bulgular elde edilmiştir. Yaşları 66-97 yıl arasında değişen bireyler üzerinde yapılan bir araştırmada yüksek miktarda alkol alanlarda homosistein düzeyi, az alanlara göre yaklaşık $1.3 \mu\text{mol/L}$ daha yüksek bulunmuştur. Araştırmacılara göre fazla alkol kullanımı diyetle ve ek folat alımını olumsuz yönde etkileyerek homosistein düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır (9). Değişik yaşlardan çok sayıda bireyin katıldığı bir araştırmada, ayda birden az veya haftada 1-6 kez bir bardak (120 mL) kırmızı veya beyaz şarap içenlerle aynı biçimde bir kutu (360 mL) bira içenlerin homosistein düzeyleri arasında önemli farklılık bulunmamıştır. Bunun yanında ayda birden az likör alanlara göre günde bir veya daha çok alanlarda homosistein düzeyinde önemli artış gözlenmiştir ($p < 0.001$).

Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda aşırı alkol alımının kükürtlü aminoasitlerin metabolizmasında etkili enzim sistemlerini olumsuz yönde

etkileyerek homosistein düzeyinin yükselmesine neden olduğunu göstermektedir (10). Tüm bu araştırma verileri az miktarda alkol alımının homosistein düzeyini etkilemediğini, alım miktarının artmasının homosistein düzeyini yükselttiğini ve hastalık riskini arttırdığını işaretlemektedir.

Sigara içiminin zararlarından biri de homosistein düzeyini yükselterek bununla ilgili hastalıkların riskini arttırmasıdır. Her yaş grubundan çok sayıda bireyin katıldığı araştırmalarda içilen sigara sayısına bağlı olarak plazma homosistein düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (1,11).

Protein Alımı, Şişmanlık, Hipertansiyon ve Homosistein

Homosistein kükürtlü aminoasitlerin metabolizmasında ara ürün olduğundan, protein ve metionin alımının plazma homosistein düzeyine etkisi incelenmiştir. Yaş ve cinsiyete göre uyarlama yapıldığında protein ve metionin alımı ile plazma homosistein düzeyi arasında ters ilişki bulunmuştur. Protein alımı günlük 55.2 g'ın altında olanlarda homosistein ortalama $10.4 \mu\text{mol/L}$ iken, 68.0-80.9 arasında olanlarda $9.0 \mu\text{mol/L}$ bulunmuştur. Metionin alımının 1.24 g'dan 1.87 g'a çıkmasında homosistein düzeyi de 10.3'den $9.1 \mu\text{mol/L}$ düzeyine düşmüştür (1). Bunun yanında bireye metionin yüklemesinin homosistein düzeyini yükselttiği de bir olgudur. Protein ve metionin alımı ile homosistein arasındaki ters ilişki vitamin B₆ alımına göre uyarlama yapıldığında kaybolmuştur. Diyetin vitamin B₆ içeriği protein içeriğiyle, metionin içeriği vitamin B₁₂ ve riboflavin içeriği ile paralellik gösterir. Hayvansal besinlerin az alınması diyetin vitamin B₁₂ ve riboflavin içeriğini azalttığı gibi elzem aminoasit olan metionin içeriğini de azaltmaktadır. Buna göre plazma homosistein düzeyinin yükselmesinde esas neden bazı B vitaminlerinin yetersizliğidir.

Şişmanlığın belirleyicisi olan beden kitle indeksi (BKİ) ile plazma homosistein düzeyi arasında zayıf doğrusal ilişki bulunmuştur (1,9). BKİ 23 kg/m^2 'nin altında olanlarda homosistein $9.4 \mu\text{mol/L}$ iken, 30 kg/m^2 ve üstünde olanlarda $9.9 \mu\text{mol/L}$ düzeyindedir. Diğer faktörlere göre uyarlama yapıldığında BKİ'nin homosistein düzeyine etkisi görülmemektedir.

Bazı araştırmalarda homosistein ile kan basıncı arasında ilişki bulunmasına karşın bazılarında bulunmamıştır. İlişki bulunanlarda diğer faktörlere göre uyarlama yapıldığında kan basıncının homosisteine etkisi görülmemiştir. Bunun yanında antihipertansif ilaç kullanımının homosistein düzeyini yükselttiği gözlenmiştir (1,9,11,12).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Kan homosistein düzeyinin yükselmesi bir seri patolojik durumlar için bağımsız risk faktörüdür. Bunların başlıcaları; gebelik komplikasyonları ve sağlıklı doğumun olumsuz yönde etkilenmesi, Alzheimer hastalığı ve bilişsel işlevin bozulması ve kardiyovasküler hastalıklardır. Bu hastalıklardan korunmak için diyetin folik asit yönünden zenginleştirilmesi, sorumlu gruplara ek folik asit verilmesi gibi uygulamalar yapılmaktadır. Özellikle gebe kadınlara ek folik asit verilmesi uygulaması ülkemizde de sözkonusudur. Buna dayanak olarak kanda homosistein düzeyinin yükselmesinden folik asitin sorumlu tutulmasıdır. Nitekim, ABD ve diğer bazı ülkelerde temel besinlerin folik asitle zenginleştirilmesinde gebelik komplikasyonlarının önlenmesi hedeflenmiştir. Ancak son birkaç yılda yapılan araştırmalar kanda homosistein düzeyinin yükselmesinde diğer faktörlerin de etkili olduğunu göstermiştir. Bunların başında kükürtlü aminoasitlerin metabolizmasında rol alan diğer vitaminler, yaş ve cinsiyet farklılığı, kafeinli içeceklerin fazla alımı, alkol ve sigara kullanımı gibi yaşam biçimine ilişkin faktörler yer almaktadır. Kükürtlü aminoasitlerin metabolizmasında rol alan folik asit ve B₆ vitamini genellikle bitkisel besinler ağırlıklı diyetle sağlanabilirken, B₁₂ vitamini ve riboflavin gereksinmesini böyle bir diyetle karşılamak güçtür. Bu nedenle özellikle B₁₂ vitamini durumu saptanmadan gebe kadınlar gibi riskli gruplara ek folik asit verilmesi sakıncalıdır. Ülkemizde gebe ve emzikli kadınlarla çocuklarda riboflavin yetersizliğinin klinik belirtilerinin sık görüldüğü gözönüne alınarak bunun da dikkate alınması gereklidir. Homosisteinle ilintili sağlık bozukluklarının önlenmesinde yapılacak ilk iş sigaranın bırakılması, aşırı alkol, kafein içeren kolalı içecekler, çay ve kahve alımından kaçınılması; bunlar yerine süt, ayran, meyve suları ve bitkisel çayların içilmesine özen gösterilmesidir. Sağlıklı beslenme önerilerinde belirtilen dört temel besin gruplarından yeterince tüketilmesi, besinlerin hazırlanması, saklanması ve pişirilmesinde vitamin kayıplarını en azda tutacak yöntemlerin uygulanması, homosisteinle ilgili vitaminlere olan gereksinmelerin karşılanması açısından önemlidir. Önerildiği gibi, günlük en az 5-6 porsiyon başta yeşil yapraklılar olmak üzere taze sebze ve meyve, 2 su bardağı süt-yoğurt, 1 yumurta veya o kadar yağ az et, 1 porsiyon kurubaklagil yemeği, enerji harcamasına uygun miktarda ekmek ve tahıl ürünlerinin tüketimiyle homosisteinle ilgili 4 B vitamini yeterince alınabilir. Beyazlatılmış tahıl ürünlerinde B vitaminleri önemli ölçüde azaldığından beyaz ekmek yerine tam buğday ekmeği, beyaz pirinç yerine bulgur tüketimi önerilebilir.

Gebe kadınlar, yaşlılar, koroner kalp ve nörolojik hastalık riski taşıyanlara özellikle doğal besinleri yeterince tüketmeyenlere folik asit, B₁₂ vitamini, B₆ vitamini ve riboflavin içeren preparat almaları önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2001;73:613.
2. Bronstrup A, Hages M, Prinz-Langenohl R, et al. Effects of folic acid and combination of folic acid and vitamin B₁₂ on plasma homocysteine concentrations in healthy young women. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1104.
3. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998;279:359.
4. Bendavik GT, Scheed J, Refsum H, et al. Homocysteine and methylmalonic acid levels in pregnant Napoli women, should cobalamin supplementation be considered? *EJCN* 2001;55:856.
5. Arnodottin M, Hultbeng B, Milsson EHKP, et al. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Can J Clin Lab Invest* 1998;54:41.
6. Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2000;71:480.
7. Christensen B, Mosdol A, Fetterstol L, et al. Abstention from filtered coffee reduces the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001;73:302.
8. Olthop MR, Hallman PC, Zock PL, et al. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee or black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2001;73:532.
9. Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ, et al. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons to vitamin supplementation and alcohol use. *Am J Clin Nutr* 2001;73:628.
10. Halsted CH, Villameva J, Chandler CJ, et al. Ethanol feeding of, manopigs alter: Methionine metabolism and increases hepatocellular apoptosis and proliferation. *Hepatology* 1996;23:49.
11. Mygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study. *JAMA* 1995;274:1526.
12. Bostom AG, Gulleton B. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:891.