

HOMOSİSTEİN: KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İÇİN YENİ BİR RİSK FAKTÖRÜ

Prof. Dr. Ayşe BAYSAL*
Editörden

ÖZET

Kanda homosistein düzeyinin yükselmesinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız önemli risk faktörü olduğu, araştırmalarla ortaya çıkmıştır. Homosisteinin yükselmesinde etkili olduğu bildirilen diyetel faktörler sırasıyla; folik asit, B₁₂ vitamini ve B₆ vitaminin yetersiz alımı ve aşırı kahve içimi olduğu bildirilmiştir. kardiyovasküler hastalıklardan korunmada bu vitaminlerin yeterli alınmasına ve aşırı kahve içiminden sakınılmasına özen gösterilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Homosistein, diyet, folik asit, B₆ vitamini, B₁₂ vitamini, kahve, kardiyovasküler hastalıklar

ABSTRACT: Homocysteine: A Risk Factor for Cardiovascular Disease

Studies have shown that increased homocysteine in blood is an important independent risk factor for cardiovascular disease. The dietary factors affecting hyperhomocysteinemia are folic acid, vitamin B₁₂ and vitamin B₆ deficiency and increased intake of coffee. In order to prevent cardiovascular disease, intake of these vitamins should be adequate and coffee drinking should be limited with one or two cups for a day.

Key Words: Homocysteine, diet, folic acid, vitamin B₁₂, vitamin B₆, coffee, cardiovascular disease

Homosistein Nedir?

Homosistein, diyetle alınan kükürtlü amino asitlerden metioninin metabolizması sırasında oluşan bir ara molekülüdür. Metioninden oluşan homosistein iki basamaklı bir tepkime ile diğer bir amino asit olan sisteine dönüşür. Tepkimenin birinci basamağında homosisteinden vitamin B₆ koenzimi gerektiren sistationin β-sentetaz enzimi aracılığıyla sistationin oluşur. İkinci basamakta sistationin yine vitamin B₆ ko-

enzimi içeren sistationaz enzimi etkisiyle sistein oluşur. Ancak bu tepkimelerle homosisteinin tümü sisteine dönüşmez, bir bölümü metilleşerek metionine geri döner. Bu dönüşümde önce 5,10- metilen tetrahidrofolik asit reduktaz enzimi aracılığı ile 5- metiltetrahidrofolik asit oluşur, sonra 5- metiltetrahidrofolik asitteki metil grubu vitamin B₁₂ koenzimi metil kobalamin aracılığı ile homosisteine aktararak metionin oluşur. Görüldüğü gibi homosisteinin esas kaynağı diyetle alınan metionindir, fakat metabolik değişiminde B grubu vitaminlerden üçü B₆, B₁₂ ve folik asit rol alır.

Kanda Homosisteinin Yükselmesi (Hiperhomosisteinemi) ve Bunu Etkileyen Faktörler

Kanda homosisteinin değişik türevleri belirlenmiştir. Bunların toplamı normal durumlarda 4.9 ile 11.7 mikromol/L arasında değişir. Bunun üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak bilinir (1). Hiperhomosisteinemisinin oluşmasında kalıtsal ve beslenme faktörleri etkilidir. Homosisteinin metabolizmasında rol alan sistationin β-sentetaz ve 5-10 metilentetrahidrofolat reduktaz enzimlerinin kalıtsal olarak yetersizlikleri sonucu kanda homosistein düzeyi yükselir. Bu durum daha çok çocukluk çağında gözlenir. Yetişkinlikte kanda homosisteinin yükselmesindeki temel faktörler homosistein metabolizmasında rol alan vitamin B₆, B₁₂ ve folik asit yetersizlikleridir. Bunun yanında diyetin metionin içeriği ve aşırı kahve alımının da kan homosistein düzeyini yükselttiği bildirilmiştir (2). Genelde eti çok içeren diyet metioninden zengindir. Bunun yanında vejeteryan diyeti B₁₂ vitamininden yetersiz olduğu gibi metionin içeriği de düşüktür. Farklı diyetlerin kan homosistein düzeyine etkisini saptamak için yüksek miktarda et yiyen (günlük 285 g ve üstü), orta düzeyde et yiyen (285 g altı), ovolaktovejeteryan (bitkisel besinler + yumurta, süt) ve vegan (hiç hayvansal besin tüketmeyen) 22-55 yaş arası sağlıklı, sigara içmeyen ailesinde kalp hastalığı bulunmayan erkeklerin kan folik asit ve B₁₂ vitamini ile homosistein konsantrasyonları belirlenmiştir. Ayrıca homosisteinin ön ögesi olan metionin alımı da saptanmıştır (3) Me-

* Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

tionin alımı diyetlerin et içeriği ile doğrusal korelasyon göstermiştir. Günlük metionin alımı yüksek miktarda et yiyenlerde 4145 ± 931 mg, orta düzeyde yiyenlerde 3017 ± 515 mg, laktoovovejeteryanlarda 1300 ± 567 mg, veganlarda 1606 ± 647 mg bulunmuştur. Bu 4 grubun serum folat düzeyleri sırasıyla; 6.7 ± 2.3 , 5.6 ± 1.7 , 6.3 ± 2.1 , 7.8 ± 3.4 mg/mL; vitamin B₁₂ düzeyleri ise 544 ± 225 , 452 ± 134 , 285 ± 132 , 196 ± 92 pq/mL olarak saptanmıştır. Grupların plazma homosistein düzeyleri sırasıyla; 10.1 ± 2.5 , 11.6 ± 2.7 , 15.8 ± 9.1 , 19.2 ± 10.7 'dir. Bu verilerden anlaşılacağı üzere et yiyen ve yemeyenlerin plazma folat düzeyleri arasında önemli farklılık olmamasına karşın, vitamin B₁₂ düzeyi diyetdeki et miktarı azaldıkça düşmektedir. Özellikle hiç hayvansal besin tüketmeyen grubun B₁₂ düzeyi oldukça düşüktür. Bu beklenen bir bulgudur. Plazma homosistein ile vitamin B₁₂ düzeyleri arasında ters ilinti bulunmuştur. Homosistein düzeyi en yüksek olan grup et yemeyenlerdir. Yaşa ve BKİ'ne göre uyarılma yapıldığında vejeteryan grubun plazma homosistein düzeyi karışık beslenenlerden daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Adım adım yapılan istatistik analiz sonucu homosistein düzeyini yükselten diyetel faktörlerin birincisi B₁₂ vitamini, ikinci folat alımıdır. Diyetle alınan metioninin ise bir etkisi bulunmamıştır. Alışıl-gelmiş günlük diyetle folat yeterli olduğu zaman, B₁₂ vitamininin yetersiz alımı, bir süre sonra plazma B₁₂ düzeyinin düşmesine ve homosisteinin ise yükselmesine yol açmaktadır. Diyetle B₁₂ vitamini yeterli olmasına karşın folatın yetersizliği de benzer şekilde etki göstermektedir. Başka bir deyişle bu iki vitaminin homosistein düzeyinin yükselmesindeki etkileri birbirinden bağımsızdır.

Homosistein düzeyleri normal ve yüksek olan insanlara folik asit, B₁₂ vitamini ve B₆ vitamini ekleyerek yapılan çalışmalarda; homosistein düzeyini düşürmede en yüksek etkiyi folik asit göstermiştir. Değişik araştırma sonuçlarına göre diyete folik asit eklenmesiyle plazma homosistein düzeyinde %27 ile %53 arasında düşüş gözlenmiştir (4).

B₁₂ vitamininin bedendeki değişimi çok yavaştır. Vejeteryan olmayan ve B₁₂'nin biyoyararlılığında önemli olan intrinsik faktör yetersizliği gibi sorunu olmayanlarda vitamin B₁₂ yetersizliği pek görülmez. Genelde yeterli protein sağlayan diyet B₆ gereksinmesini karşıladığından araştırma kapsamındaki bireylerde bu vitaminlerin yetersiz alımlarının homosistein düzeyini etkilememesi beklenebilir. Bu 3 vitaminin birlikte eklenmesiyle homosistein düzeyinde biraz daha etkili düşüş olabilmektedir.

Homosistein düzeyinin yükselmesinde diğer bir diyetel faktörün aşırı kahve alımı olduğu ileri sürülmüştür. Hiperhomosisteinemide kahvenin etkisini saptamak için yaşları 43 ± 11 yıl olan 31 erkek ve 33 sağlıklı ve gönüllü kadın iki gruba ayrılarak 2 hafta süreyle bir grup günde bir litre filtre edilmemiş (kahveol ve kafestoldan zengin) kahve, diğer grup kahvesiz içecek içmişler, 8 hafta aradan sonra kahve içenler kahvesiz içecek, kahvesiz içecek içenler kahve içmişlerdir. Her iki grubun plazma homosistein düzeyleri kahve içilen ve içilmeyen dönemlerde saptanmıştır. Kahve içilen dönemde plazma homosistein konsantrasyonu %10'luk artış göstermiştir (içilmeyen dönemde 12.8, içilen dönemde 14.0 mikromol/L). Bu sonuç yüksek miktarda kahve içiminin plazma homosistein düzeyini yükselttiğini göstermektedir (5). Kahvedeki kafein bir metil kzantindir. Bazı metilzantinlerin vitamin B₆'nın antagonistleri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada plazma B₆ vitamini kahve içilen dönemde içilmeyen döneme göre daha düşük bulunmuştur. Folat düzeyi ise farklı değildir. Kahvenin homosisteini düşürücü etkisinin vitamin B₆ ile ilintisinin araştırılması gerekmektedir birlikte aşırı kahve alımının hiperhomosisteinemideki faktörlerden biri olabileceği düşünülebilir.

Hiperhomosisteinemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Epidemiyolojik ve olgu-kontrol araştırmalarının sonuçları, kanda homosistein yükselmesinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğunu işaretlemektedir (6). Yaşları 45 yıldan küçük miyokard enfarktüsü geçirmiş bireyler ile benzer yaş kontrol grubu üzerinde yapılan bir araştırmada, miyokard enfarktüsü geçirmiş olanların plazma homosistein düzeyleri kontrol grubundakilerden önemli derecede yüksek bulunmuştur (7). İstatistiksel analizde plazma homosistein düzeyi 15.6 mikromol/L'nin üstünde olanların 10.0 mikromol/L olanlara göre miyokard enfarktüsü geçirme riskleri iki kat daha fazladır. Aynı araştırmada plazma folat düzeyi 8.39 mikromol/L üzerinde olanların 5.27 mikromol/L olanlara göre hastalık riskinin %50 daha az olduğu belirtilmiştir.

Homosistein ile kardiyovasküler hastalıkların arasındaki etkileşim konulu araştırmaların meta-analizinde bütün koroner arter hastalığına ilişkin olayların %10'unun kanda homosistein yüksekliğiyle açıklanabileceği belirtilmiştir (8). Araştırmaların çoğunda kanda homosistein yükselmesinde birinci derecede sorumlu faktörün folik asit yetersizliği olduğu vurgulanmıştır. Nitekim 1998 başından itibaren Amerika

Birleşik Devletleri (ABD)'nde tahıl ürünlerine folik asit eklenmesi zorunluluğunun getirilmesindeki amaçlardan birinin yetişkin nüfustaki kardiyovasküler hastalık riskinin düşürülmesi olduğu bildirilmiştir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Kanda homosistein düzeyinin yükselmesinin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu araştırmalarla ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıkların göstergesi sayılan kan lipitlerinin yanında homosisteinin de ölçülmesi gerekmektedir. Kan homosistein düzeyinin yükselmesinde etkili olduğu belirtilen diyetel faktörler sırasıyla; folik asit, B₁₂ vitamini, B₆ vitamini ve aşırı kahve tüketimidir. Günlük folik asit alımının 400 mg'a çıkarılması önerilmiştir. Folik asidin en iyi kaynakları, sakatlar dışında, kurubaklagiller, yeşil yapraklı sebzeler, turunçgil grubu meyveler, sert kabuklu meyveler, saflaştırılmamış tahıl ürünleri ve diğer sebze ve meyvelerdir. Hayvansal besinlerde folik asit az olmasına karşın ince barsaklardan emilimi bitkisel besinlerdekine göre daha yüksektir. Besinlere uygulanan hatalı pişirme ve saklanma işlemleri folik asitte ve folik asidin etkin formuna dönüşmesinde rol alan C vitamende önemli kayıplara neden olmaktadır. Hatalı işlemlerin başlıcaları; kurubaklagil ve sebzelerin pişme sularının dökülmesi, sütün gereğinden çok kaynatılması ve aydınlık ortamda bekletilmesi, sebze ve meyvelerin kesildikten, doğrandıktan ve pişirildikten sonra bekletilmesidir. Buğday öğütülürken kepeği ve özü ayrıldığından beyaz un ve bundan yapılan ürünlerle pirinç çok az folik asit ve B₆ vitamini içerir. Bunlar yerine özü ve kepeği ayrılmamış ürünlerin kullanımına özen gösterilmelidir. Vitamin B₁₂ hayvansal besinlerde bulunduğundan vejeteryan beslenme, kanda homosisteinin yükselmesi, dolayısıyla kardiyovasküler riski arttırır. Vejeteryan diyet günlük 2 su bardağı kadar yağı azaltılmış süt veya eşdeğeri yoğurt peynir ile 1 adet yumurta içermeli veya ek B₁₂ vitamini alınmalıdır. Normal karışık diyetlerde bitkisel besinlerin yanında bir miktar derisiz beyaz kanatlı hayvan veya balık eti veya yumurta ile az

süt ve ürünlerinin alımına özen gösterilmelidir. Böylece günlük 3 mikrogram civarında B₁₂ vitamini sağlanabilir.

Kahvenin aşırı alımından sakınılmalı, günlük bir iki fincanla yetinilmeli, içecek olarak doğal meyve suları ve bitki çayları kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ubbink JB, Becker PJ. Results of B vitamin supplementation study used in prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. *Clin Chem* 41:1033,1995.
2. Mygard O, Refsum H, Ueland PM, et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine. The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 65:136,1997.
3. Mann NJ, Li D, Sinclair AJ, et al. The effect of diet on plasma homocysteine concentrations in healthy male subjects. *Eur J Clin Nutr* 53:895,1999.
4. Brönstrop A, Hages M. Effects of folic acid and combinations of folic acid and vitamin B12 on plasma homocysteine concentrations in healthy, young women. *Am J Clin Nutr* 68:1104,1998.
5. Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: A randomized trial. *Am J Clin Nutr* 71:480,2000.
6. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study, *JAMA* 274:1526, 1995.
7. Schwartz SM, Siscovic DS. Myocardial infarction in young women in relation to plasma homocysteine, folate and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 96:412,1997.
8. Baushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 274:1049,1995.