

ATORVASTATİN KULLANIMININ HOMOSİTEİN, VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT SEVİYELERİNE ETKİSİ

The effect of atorvastatin on plasma homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels

Efsun Karabudak¹, Gül Kızıltan¹, Hatice Aksoy¹, Egemen Tayfun²

Özet

Amaç: Sunulan çalışmanın amacı plazma homosistein, vitamin B12 ve folik asit konsantrasyonu üzerine atorvastatin (statin grubu ilaçlar, 20mg/gün) alımının etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Kasım 2003 ile Şubat 2004 tarihleri arasında Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran toplam 20 gönüllü hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalardan 10'u atorvastatini (20 mg/gün) 24.1±46.5 ay (3.6-156 ay) süresince kullanırken, kontrol grubunu oluşturan 10 hasta daha önce hiçbir statin grubu ilaç kullanmamıştır. Bireylerin antropometrik ölçümleri, 24 saatlik besin tüketim kayıtları alınmış ve biyokimyasal parametrelerinde plazma homosistein, folat ve vitamin B12 düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular: Her iki gruptaki hastaların yaş, BKİ, vücut yağı, bel/kalça oranı benzerdir ($p>0.05$). Grupların enerji ve besin öğeleri alımları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Atorvastatin grubunda serum folat ($p<0.05$) düzeyleri daha yüksek bulunurken, vitamin B12, homosistein, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri 2 grup arasında farklı bulunmamıştır. Trigliserit düzeyleri ise kontrol grubunda atorvastatin grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Plazma homosistein konsantrasyonları ile atorvastatin grubunun serum folat ve vitamin B12 konsantrasyonları, kontrol grubunun serum vitamin B12 konsantrasyonu arasında negatif yönde ancak anlamlı olmayan ($p>0.05$) bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Plazma tHcy konsantrasyonunun atorvastatin alan ve almayan guruplar arasında farklı bulunmamış olması çalışmada kullanılan atorvastatin dozunun düşük olması, çalışma grubundaki bireylerin folat ve vitamin B12 alımlarının yetersiz olmasına bağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Atorvastatin; Homosistein; Diyet; Vitamin B12; Folat.

¹Başkent Üni., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Turkey

²Başkent Üni., Tıp Fak., Kardiyoloji ABD, Ankara, Turkey.

Geliş tarihi: 25 Ekim 2004

Abstract

Purpose: The aim of present study is to investigate the effect of atorvastatin (statin group drugs, 20mg/day) intake on plasma homocysteine (tHcy), vitamin B12 and folic acid concentrations.

Material and methods: The sample of this study consists of 20 voluntary patients, who applied to Cardiology Outpatient clinic of Başkent University Hospital, Ankara, from November 2003 to February 2004. Ten patients used atorvastatin 20 mg/day for a mean (\pm SD) duration of 24.14±6.5 months (range, 3.6 to 156 months) and the remaining 10 patients did not use any atorvastatin and were used as a control subjects in this study. Anthropometric measurements, a three-day 24-h dietary record and biochemical parameters such as plasma tHcy, folate and vitamin B12 level were measured.

Results: Age, BMI, body fat, waist/hip ratio of each patient were similar ($p>0.05$). When the energy and nutrient intake of the groups were compared, no significant differences were found ($p>0.05$). Serum folate levels of atorvastatin group were higher than the control group but there were no significant differences in vitamin B12, plasma tHcy, total cholesterol and its fractions between two groups. Plasma triglyceride levels of the control group were higher than the atorvastatin group. There was a negative but not significant correlation between plasma tHcy concentration, and serum folate and vitamin B12 for atorvastatin group and between plasma tHcy concentration and vitamin B12 for control group.

Conclusion: No significant differences in plasma tHcy concentration between 2 groups could be attributed to usage of low dose of atorvastatin and inadequate intake of folate and vitamin B12 of patients.

Key Words: Atorvastatin; Homocysteine; Diet; Vitamin B12; Folate.

Giriş

Homosistein (tHcy), protein sentezinde kullanılmayan sülfür içeren bir amino asittir. Intraselüler tHcy, transsülfüderasyon yoluyla sisteme geri dönüşsüz olarak yıkılmaktadır(1). Prospektif ve retrospektif çalışmalar, artan plazma tHcy konsantrasyonunun genel risk faktörlerinden bağımsız olarak arterial hastalıkların prevalansındaki artışla ilişkili olduğunu göstermektedir (2,3). Hiperhomosisteinemili bireylerin (>10 mol/L) 30 kat daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir (4).

Serum kolesterol konsantrasyonunun yükselmesi de atherosklerozun gelişmesini artırmaktadır (5). Statinler gibi lipid düşürücü ilaçların, düşük dansiteli kolesterolün (LDL-C) konsantrasyonunu azalttığı ve 20-40 mg dozlarının kullanımının da koroner kalp hastalıklı (KKH) bireylerde mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (6). Bazı ilaçların lipidler üzerine olan etkilerinin yanı sıra, koroner kalp hastalığının diğer göstergelerini de etkileyebilmektedir. Örneğin; atorvastatin, fibrinojen konsantrasyonunu artırmakta, plazma tHcy konsantrasyonunu azaltmaktadır (7,8).

Orta ve ileri yaştaki yetişkinlerde serum tHcy, serum vitamin konsantrasyonu, diyet vitamin alımı ve suplement kullanımı ile de yakından ilişkilidir (9,10). Homosisteinin metabolik yolunda folat, vitamin B12 ve vitamin B6 ya ihtiyaç vardır (11,12). Vitamin B12 yetersizliğinde, folatın bireye tek olarak veya vitamin B6 ya da vitamin B12 den biriyle verilmesi, tHcy konsantrasyonunu önemli ölçüde düşürmektedir (11,13). Diğer yandan, genetik, yaş, cinsiyet, yaşam tarzı ve KKH risk faktörleri de tHcy konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir.

Bu çalışmanın amacı, plazma homosistein, vitamin B12 ve folik asit konsantrasyonu üzerine atorvastatin (statin grubu ilaçlar, 20mg/gün) alımının etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bireyler

Çalışma Kasım 2003 ile Şubat 2004 tarihleri arasında Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran toplam 20 gönüllü hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışma üniversitenin etik kurulunca onaylanmıştır. Hastalardan 10'u atorvastatini (20 mg/gün) 24.1±46.5 ay (3.6-156 ay) süresince kullanırken, kontrol grubunu oluşturan 10 hasta daha önce hiçbir statin grubu ilaç kullanmamıştır. Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalara gönüllülük formu imzalatılmıştır. Hastalar 43-78 yaş arasında, sedanter bir yaşam tarzı süren, plazma LDL kolesterol konsantrasyonu 130 mg/dL, serum trigliserit konsantrasyonu 150 mg/dL olan, herhangi bir diyet suplementi ve/veya en az bir ay öncesine kadar kolesterol düşürücü diyet tedavisi almayan, lipid metabolizmasını etkilediği bilinen herhangi bir ilaç, alkol ve sigara kullanmayan, kronik bir hastalığı olmayan bireyler arasından seçilmiştir.

Antropometrik ölçümler

Çalışmaya katılan tüm hastaların ince giysili, ayakkabısız olarak vücut ağırlıkları dijital baskülde alınmıştır. Boy uzunlukları, bel ve kalça çevre ölçümleri esnemeyen bir mezüre ile ölçülmüştür. Bel kalça oranları ve BKİ hesaplanarak bulunmuştur. Vücut yağ değerleri biyoimpedans ile alınmıştır (TANİTA TBF-300M). Tüm ölçümler sabah erken saatte yapılmıştır.

Kan basıncını ölçülmesi

Sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri, kalibre edilmiş aneroid monometre kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümler iki defa tekrarlandıktan sonra ortalamaları alınmıştır.

Diyetin değerlendirilmesi

Hastaların diyet kayıtları deneyimli iki diyetisyen tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların besin tüketimleri birbirini takip eden biri hafta sonu ikisi hafta içi olmak üzere toplam üç günlük olarak alınmıştır. Evde hazırlanan ve pişirilen besinlerin içine girenler hastalardan öğrenilirken bazı besinlerin standart ağırlıkları kullanılmış, bazıları da 120

fotoğrafın yer aldığı bir kitapçıktan gösterilerek kaydedilmiştir. Üç günlük besin tüketiminin ortalama enerji, besin öğeleri değerleri BeBis (Nutrition and Data System, Germany) programı ile değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama günlük enerji ve besin öğeleri değerleri “Diyetle Alınması Önerilen” (RDA) değerlerle karşılaştırılmıştır (14).

Biyokimyasal analizler

Kan örnekleri gece açlıktan sonra 08:00 ile 09:30 saatleri arasında venöz damardan alınmıştır. Biyokimyasal analizleri Başkent Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışılmıştır. Serum kolesterolü, trigliserit ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-C), enzimatik yöntemle analiz edilmiştir (Hitachi 747 analizötör). LDL-C ise Friedewald eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır [LDL-C = (TC– HDL-C) - TG/5] (15). Vitamin B12 ve folat konsantrasyonu immunoassay olarak ölçülmüştür (Quantaphase-II 1911040;Bio-Rad Laboratories). Serum vitamin B12 ve folat düzeylerinin normal

değerleri sırasıyla, 157-1059 pg/ml ve 3-17 ng/ml dir. Plazma tHcy konsantrasyonu, floresan dedektörle yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC) ile ölçülmüştür (Chromosystems). Plazma homosistein konsantrasyonunun normal değerleri 4.45-15.0 mcmol/L’dir.

İstatistiksel analiz

Verilerin median ve minimum ile maksimum değerleri verilmiştir. Gruplar arasındaki farkı test etmede Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyonun belirlenmesinde Sperman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler, bilgisayar ortamında SPSS (10.0, Inc Chicago) paket programında değerlendirilmiştir.

Bulgular

Her iki gruptaki hastaların yaş, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, Beden Kitle İndeksi (BKİ), vücut yağ yüzdesi ve bel/kalça oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Genel Özellikleri

Değişkenler	Atorvastatin grubu (n:10)	Kontrol grubu (n:10)	p değeri
	Median (minumun-maksimum)		
Yaş (yıl)	51.5 (43-62)	53 (43-78)	0.520
Sistolik kan basıncı (mmHg)	145 (120-190)	135 (110-220)	0.513
Diastolik kan basıncı(mmHg)	90 (80-100)	80 (70-120)	0.543
BKİ (kg/m ²)	29.5 (25.5-34.3)	30 (25.3-36.0)	0.451
Vücut yağ yüzdesi (%)	35.9 (19.8-40.8)	40.3 (13.1-47.3)	0.211
Bel/kalça oranı	0.9 (0.82-1.02)	0.9 (0.75-0.98)	0.450

Atorvastatin kullanan hastaların %50.0'sinin, kontrol grubunun % 47.1'inin aile öyküsünde kronik bir hastalık olduğu öğrenilmiştir. Bu hastalıkların ilk iki sırasında ise hipertansiyon ve kalp hastalıkları yer almaktadır.

Atorvastatin ve kontrol grubundaki hastaların serum total kolesterol, LDL-C düzeyleri normal değerlerin üzerinde olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$),

trigliserit düzeyinin atorvastatin grubunda daha yüksek olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır (Tablo 2). Atorvastatin grubundaki hastaların plazma tHcy ve vitamin B12 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 2). Her iki gruptaki hastaların serum folat düzeyleri normal değerler arasında olmasına karşın atorvastatin grubunun serum folat düzeyi, kontrol grubuna oranla daha yüksektir ($p<0.05$).

Tablo 2. Atorvastatin ve kontrol grubundaki hastaların serum lipid profili, plazma homosistein, folat ve vitamin B12 konsantrasyonları

Biyokimyasal Parametreler	Atorvastatin grubu (n:10)	Kontrol grubu (n:10)	p değeri
	Median (minumun-maksimum)		
Total kolesterol (mmol/L)	219 (155-242)	224 (186-303)	0.369
LDL kolesterol (mmol/L)	142 (96-196)	149 (19-209)	0.734
HDL kolesterol (mmol/L)	47 (39-59)	48 (29-68)	0.970
Trigliserit (mmol/L)	110 (36-230)	182 (92-563)	0.016*
Homosistein (mcmol/L)	10.3 (6.2-19.5)	10.2 (7.9-17.0)	0.940
Folat (ng/mL)	11.9 (7.2-37)	6.6 (4.3-19.4)	0.044*
Vitamin B12 (pg/mL)	314 (200-424)	287 (120-365)	0.345

*anlamlı

Her iki gruptaki hastaların diyet enerji ve besin öğeleri alım değerleri Tablo 3’de verilmiştir. Atorvastatin ve kontrol grubundaki hastaların enerjisi, RDA’nın sırasıyla %61 ve %68’ini karşılamaktadır ($p>0.05$). Diyetin yağdan gelen enerji yüzdesi atorvastatin grubunda %29.8 ve kontrol grubunda %30.7’dir

($p>0.05$). Her iki gruptaki hastaların doymuş yağdan gelen enerji değerleri ($p>0.05$) ve özellikle kontrol grubundaki hastaların çoklu doymamış yağdan gelen enerji değerleri ($p<0.05$) önerilen değerlerin üzerindedir. Diyet kolesterol tüketimleri ise günlük önerilen değerlerin altındadır (Tablo 3).

Tablo 3. Atorvastatin ve kontrol grubundaki hastaların diyet enerji ve besin öğeleri tüketim düzeyleri

Enerji ve besin öğeleri	Atorvastatin grubu (n:10) Kontrol grubu (n:10)		p değeri
	Median (minumun-maksimum)		
Enerji (kcal)	1357 (805-1667)	1240 (744-2018)	0.940
Protein (g)	43 (18-65)	39 (25-94)	1.000
Proteinden gelen enerji %	13.5 (9-18)	14.5 (12-19)	0.493
Toplam yağ (g)	49 (27-62)	40 (13-74)	0.450
Yağdan gelen enerji %	31.5 (27-39)	31.0 (12-49)	0.340
Doymuş yağdan gelen enerji%	13.3 (8-24)	14.1 (5-24)	0.821
Tekli doymamış yağdan gelen enerji %	18.3 (8-34)	17.0 (6-33)	0.650
Çoklu doymamış yağdan gelen enerji %*	10.5 (2-30)	7.7 (2-22)	0.038
Kolesterol (mg)	90 (26-194)	89 (16-231)	0.762
Tiamin (mg)	0.73 (0.21-1.0)	0.77 (0.42-1.18)	0.289
Riboflavin (mg)	0.74 (0.41-1.04)	0.89 (0.51-1.76)	0.307
Niasin (mg)	9.4 (1.6-19.6)	6.7 (2.9-10.0)	0.186
Vitamin B12 (mcg)	0.8 (0.2-3.2)	0.7 (0.2-2.8)	0.850
Vitamin B6 (mg)	1.0 (0.4-1.6)	1.2 (0.6-2.5)	0.496
Folat (mcg)	116 (45-192)	118 (71-267)	0.940
Posa (g)	22 (9-32)	21 (14-42)	0.705

*anlamalı

Atorvastatin grubundaki hastaların tiamin, riboflavin, vitamin B6, vitamin B12 ve folat tüketim değerleri RDA'ya göre yetersiz (sırasıyla, %76, %66, %96, %50, %40) iken niasin tüketimi yeterlidir (%115). Kontrol grubunda ise tiamin, riboflavin, vitamin B12 ve folat tüketim düzeyleri (sırasıyla, %67, %70, %32, %35) RDA'ya göre yetersizken, vitamin B6 ve niasin alımı önerilerin üzerindedir (sırasıyla, %100 ve %132)

Atorvastatin grubunun serum folat ve vitamin B12 konsantrasyonları ile kontrol grubunun serum vitamin B12 konsantrasyonu ve plazma homosistein konsantrasyonları arasında negatif yönde ancak önemsiz ($p>0.05$) bir ilişki bulunmuştur (Tablo 4). Her iki grupta da diyet folat, vitamin B12 ve B6 tüketimleri ile plazma tHcy konsantrasyonu arasında pozitif yönde ve istatistiksel açıdan önemsiz bir ilişki ($p>0.05$) vardır (Tablo 4).

Tablo 4. Her iki gruptaki hastaların plazma homosistein düzeyi ile serum vitamin B12, folat ve diyet vitamin B12, B6 ve folat düzeyleri arasındaki ilişki

	Plazma homosistein konsantrasyonu (mcmol/L)			
	Atorvastatin grubu (n:10)		Kontrol grubu (n:10)	
	r	p	r	p
Serum folat (ng/mL)	-0.601	0.066	0.328	0.355
Serum vitamin B12 (pg/mL)	-0.443	0.200	-0.217	0.547
Diyet folat (mcg/gün)	0.490	0.151	0.077	0.833
Diyet vitamin B12 (mg/gün)	0.447	0.196	0.202	0.575
Diyet vitamin B6 (mg/gün)	0.562	0.091	0.109	0.763

Tartışma

Bu çalışmada plazma tHcy konsantrasyonu üzerine diyet folat, vitamin B12 ve bir statin grubu ilaç olan Atorvastatin'in alınmasının etkisi incelenmiştir. Plazma tHcy konsantrasyonu üzerine statinlerin etkilerini değerlendiren çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Son yıllarda statinlerin (atorvastatin ve simvastatin) plazma tHcy konsantrasyonu üzerine etkisi beş ayrı çalışmada belirlenmiştir (8,16-19). Lorgeril ve arkadaşları (17), 28 hiperkolesterolemik hastada 12 hafta süre ile simvastatin'in 20 mg/gün kullanımı ile total plazma kolesterol konsantrasyonunda %26'lık bir düşüş olduğunu ancak plazma tHcy

konsantrasyonunda önemli bir değişikliğin olmadığını belirlemiştir. Luftjohann ve ark. (18) yüksek doz statinin (Simvastatin, 80 mg/gün) 24 hafta kullanılmasından sonra plazma total kolesterol konsantrasyonunu %35 düşürdüğünü ve plazma tHcy konsantrasyonu üzerinde de önemli bir azalmaya neden olduğunu gösterirken diğer üç çalışmada statinlerin plazma tHcy konsantrasyonu üzerinde önemli bir değişikliğe neden olmadığı belirlenmiştir (8,16,19). Bu çalışmada da her iki grubun plazma tHcy konsantrasyonu arasında istatistiksel açıdan önemlilik yoktur ($p>0.05$) (Tablo 2). Araştırmacılar sonuçlarının çalışma grubundaki denek sayısının azlığından

kaynaklandığı düşünülerek yapılan bir başka araştırmada; 10 hafta süreyle 61 hiperkolesterolemik hastaya günde 40 mg Atorvastatin verilmiş ve sonuçta plazma tHcy konsantrasyonunda istatistiksel açıdan önemli bir değişikliğin ($p>0.05$) olmadığı belirlenmiştir (20). Bu çalışmalarda statinlerin plazma tHcy konsantrasyonu üzerine olan etkileri, sadece HMG-CoA redüktaz aktivitesini önlemesi ile değil farklı bir mekanizmanın işlemesiyle de açıklanmaktadır (21).

Homosistein metabolizmasında folat, vitamin B12, vitamin B6 ve riboflavin kofaktör olarak rol almaktadır (11-13). Bu çalışmada Atorvastatin kullanan ve kontrol grubundaki hastaların homosistein metabolizmasında önemli yeri olan diyet folat miktarı RDA'nın sırasıyla % 40 ve % 35'ini karşılamakta, hastaların büyük bir kısmı yetersiz tüketmektedir (Tablo 3). Hem Atorvastatin hem de kontrol grubundaki hastalar kolesterol içeriği yüksek olan besinlerden uzak dururken daha çok sebze, meyve ve kepekli ekmek tüketmeyi tercih etmektedirler. Bitkisel besinlerdeki folatın çoğunluğu poliglutamit formunda olduğu için kullanılma oranı da daha düşük olmaktadır (5). Ayrıca çalışmaya katılan her iki gruptaki hastalar, vitamin suplementasyonu almamakta ve zenginleştirilmiş besin tüketmemektedir. Yapılan çalışmalar günlük folat alımının plazma folat düzeyine yansıdığını, folat düzeyi yükseldikçe homosistein düzeyinin düştüğünü göstermektedir (22,23). Günlük folat alımı 387 g ve üstünde olanların homosistein düzeyi 9.1mol/L iken, 191 g olanlarda 11.6 mol/L düzeyine yükselmektedir (3,23). Bu çalışmada da hastaların diyet folat ve vitamin B12 düzeylerinin yetersiz olması özellikle serum vitamin B12 düzeyinin normal değerinin alt sınırına yakın olmasına neden olmuştur (Tablo 2). Atorvastatin kullanan grubun serum folat düzeyi ile plazma tHcy konsantrasyonu arasında negatif ancak önemsiz bir ilişki vardır ($p>0.05$). Suplement kullanmayan bireylerde besinlerle folat alımının plazma tHcy konsantrasyonu üzerine etkisinin sınırlı olduğunu da belirten görüş vardır (24). MacMahon ve arkadaşları (25), altı hafta süresince tek başına Simvastatin (80mg/gün) alan gruba, Simvastatin'le birlikte aynı anda vitamin kombinasyonu (2 mg folik asit/0.8 mg vitamin B12) alan grubun serum folat ve vitamin B12 düzeylerini incelediğinde sadece simvastatin alan grubun serum vitamin düzeylerinin değişmeden aynı

kaldığını yani Simvastatin'in etki etmediğini de göstermişlerdir.

Folatın plazma tHcy'ni düşürücü etkisi üzerine yapılan büyük bir meta-analiz çalışmasında günlük alınması gereken miktar 0.4-0.5 mg olarak belirlenmiştir (26). Bu çalışmada, her iki gruptaki hastaların diyet folat tüketimleri yetersiz olmasına rağmen, kontrol grubunun plazma tHcy düzeyi Atorvastatin kullanan gruba göre daha düşüktür ancak bu değer gruplar arasında fark yaratmamaktadır ($p>0.05$). Bu durum diğer çalışmaların da gösterdiği gibi kullanılan Atorvastatin'in düşük doz kullanımından dolayı olabilir. MacMahon ve arkadaşları (25) Simvastatin (80mg/gün) ile birlikte vitamin kombinasyonunu (2 mg folik asit/0.8 mg vitamin B12) 6 hafta kullanan grubun plazma tHcy konsantrasyonundaki azalmayı %25.3; Simvastatinsiz vitamin kombinasyonunun aynı süre kullanımını sonucu azalmayı %23.1 olarak belirlemişlerdir. Aslında Simvastatin'in tek başına plazma tHcy konsantrasyonu üzerinde sadece %2.2'lik bir düşüşe neden olduğunu görülmüştür (25). Bu çalışmada, Atorvastatin ile kontrol grubunun serum vitamin B12 düzeyi ile plazma tHcy konsantrasyonu arasında ters yönde ancak önemsiz bir ilişki vardır (Tablo 4). Günlük vitamin B12 alımı 5.4 g olan bireylerde homosistein düzeyi 9.5 mol/L iken, alım düzeyi 3.0g ve altında olanlarda 10.8 mol/L düzeyine çıkmaktadır (23). Ortalama 500 g vitamin B12'lik bir doz plazma tHcy konsantrasyonunda %7'lik bir azalmaya neden olmaktadır (22).

Bu çalışmada da antihiperkolesterolemik ilaçlardan biri olan Atorvastatinin düşük dozlarda kullanılmasıyla birlikte diyet folat ve vitamin B12 nin yetersiz alınması plazma homosistein düzeyi üzerinde etkili olmamıştır. Nitekim bu çalışmada diyet vitaminlerinin alım düzeyi ile Atorvastatin arasında antagonist ya da sinerjistik bir etkileşimin olup olmadığı da belirlenememiştir. Bu nedenle böyle bir çalışma; öncelikle antihiperkolesterolemik ilaçların çeşidine ve özellikle farklı dozlarına göre, daha büyük bir örneklem grubunda tekrarlanmalı; ayrıca bireyler gereksinimleri olan folat ve B grubu vitaminlerini öncelikli olarak yeterli ve dengeli bir diyetle karşılamalı ancak karşılanamıyorsa vitamin desteği yapılmalı ve folat ile vitamin B12 mutlaka birlikte alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kang SS, Wong PW, and Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992;12:279-298.
2. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997;337:230-236.
3. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
4. Clarke R, et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;3324:1149-1154.
5. Krummel D. Nutrition in cardiovascular disease. In: Mahan KL, Arlin M. (eds), *Krause's Food Nutrition and Diet Therapy*, WB Saunders Company, USA, 2000, pp 558-595.
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;344:1383-1389.
7. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK, Crook MA. Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *Lancet* 1998;351:569-570.
8. Giral P, Bruckert E, Jacob M, Chopman JM, Foglietti M., Turpin G. Homocysteine and lipid lowering agents-A comparison between atorvastatin and fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2001;154:421-427.
9. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWP, Rush D, Rosenbergh IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-2698.
10. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG.. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1990;263:1646-1651.
11. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B-12) and folate deficiency. *Faseb J* 1993;7:1344-1353.
12. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1998;1:228-237.
13. Bronstrup A, Hages M, Prin z-Longenohl 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;68:1104-1110.
14. National Research Council. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, D.C: National Academy Press, 2000.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
16. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, et al. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial-FAT). *Cardiovascular Research* 2001;52 :290-298.
17. Lorgeril M, Salen P, Paillord F, Lacon P, Richard G. Lipid-lowering drugs and homocysteine. *The Lancet* 1999;353 :209-210.
18. Luftjohann D, Sigit IJ, Locatelli S, Bergmann VK. High dose simvastatin (80 mg/day) decrease plasma concentration of homocysteine in patient with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001;155:265-266.
19. Sasaki S, Kuwahara N, Kunitomo K. Effects of Atorvastatin on oxidised low density lipoprotein, low density lipoprotein subfractions distribution, and remnant lipoprotein in patients with mixed hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol* 2002;89:386-389.
20. Miltiadous G, Papakostas J. Statins and homocysteine. *Atherosclerosis* 2003;166:199-200.

21. Karmin O, Lynn EG, Chung YH, Siow GL, Man RY, Choy PC. Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1393 (2-3):317-324.
22. Bree A, Verschuren NM, Kromhout D, Kluijtmijns AJ, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rew* 2002; 54:599-618.
23. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2001;73:613-618.
24. 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;73:628-632.
25. Macmahon M, Krikpatrick C, Cumming CE, et al. A pilot study with simvastatin and folic acid /vitamin B12 in preparation for the study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:195-203.
26. Anon. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements; meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 1998;316: 894-898.