

Ομοκυστεΐνη (ΟΚ) πλάσματος και διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ)

Γ. Σκαραγκάς
Ε. Ρεπαντά
Κ. Κούτσιου
Γ. Τζατζάγου
Ε. Θεοδοσίου
Ν. Παπάζογλου

Περίληψη

Σκοπός: Η μελέτη των επιπέδων ΟΚ πλάσματος νηστείας σε διαβητικούς ασθενείς με νεφροπάθεια, αφού και η μικρολευκωματινουρία η οποία αποτελεί χαρακτηριστικό της ΔΝΦ και η αύξηση των επιπέδων ΟΚ χαρακτηρίζονται ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μακροαγγειοπάθειας. **Υλικό-Μέθοδοι.** Μελετήθηκαν 35 διαβητικοί ασθενείς και 35 μη διαβητικοί οι οποίοι απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Όλοι ταξινομήθηκαν στις εξής ομάδες. 1η ομάδα: 15 διαβητικοί τύπου 1 με (ΔΝΦ), ηλικίας 36 ± 4 έτη, 2η ομάδα: 20 διαβητικοί τύπου 2 με (ΔΝΦ), ηλικίας 60.5 ± 9 έτη, 3η ομάδα: 15 μη διαβητικοί ηλικίας 35 ± 5 έτη οι οποίοι απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου για την 1η ομάδα και 4η ομάδα: 20 μη διαβητικοί ηλικίας 60.2 ± 9 έτη οι οποίοι απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου για την 2η ομάδα. Μετρήθηκαν τα επίπεδα της ΟΚ πλάσματος νηστείας (Ανοσοενζυμική μέθοδος FPIA, Fluore-scence Polarisation Immuno Assay, Abbott), της HbA1, του φυλλικού οξέος, της B12, της κρεατινίνης και έγινε εκτίμηση της απέκκρισης λευκωματίνης από τα ούρα (αυτόματη μέθοδος ανοσοκαθίζησης, SPQTM Test System, DiaSorin). Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το t-Student test. **Αποτελέσματα.** Τα επίπεδα ΟΚ πλάσματος νηστείας ($\mu\text{mol/l}$) βρέθηκαν για την 1η ομάδα: 7.8 ± 2.27 , για την 2η ομάδα: 14.93 ± 4.63 , για την 3η ομάδα: 6.83 ± 2.24 και για την 4η ομάδα: 10.5 ± 1.97 . Βρέθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της ΟΚ μεταξύ 1ης και 3ης ομάδας ($p < 0.01$) ιδιαίτερα όμως μεταξύ 2ης και 4ης ομάδας ($p < 0.001$). **Συμπέρασμα.** Τα αυξημένα επίπεδα ΟΚ πλάσματος νηστείας σχετίζονται με την αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στους διαβητικούς ασθενείς ιδιαίτερα στους διαβητικούς τύπου 2. Το γεγονός ότι σε διαβητικούς ασθενείς δυνατόν να συνυπάρχουν ταυτόχρονα δύο παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μακροαγγειοπάθειας μαζί με την θρομβωτική διάθεση των διαβητικών, καθιστά την αντιμετώπισή τους έγκαιρη και επιτακτική, παράλληλα δε διευκρινίζεται έτι περαιτέρω η αιτιοπαθογένεια της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας.

Β' Παθολογική Κλινική Γ.Π.Ν.
«ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ» Θεσσαλονίκης
Βιοχημικό Εργαστήριο
Πρώτου Γ.Ν. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ»
Θεσσαλονίκης

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2 εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου¹⁻³. Η μικρολευκωματινουρία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου τόσο σε μη διαβητικούς ασθενείς όσο και σε διαβητικούς⁴⁻⁷. Η αυξημένη αυτή διάθεση των διαβητικών με νεφροπάθεια για καρδιαγγειακή νόσο εξηγήθηκε μέχρι σήμερα με τους κλασικούς παράγο-

ντες κινδύνου όπως την υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία και τις διαταραχές από διάφορους αιμορρολογικούς παράγοντες⁷⁻¹¹. Παραμένουν όμως αδιευκρίνιστοι παράγοντες ώστε να ερμηνευθεί πλήρως η αυξημένη αυτή συσχέτιση των διαβητικών ασθενών με σκοπό και την καλύτερη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας αλλά και την θεραπευτική της αντιμετώπιση¹².

Η υπερομοκυτείναιμία (υπερΟΚ) έχει πλέον αναγνωρισθεί ως ένας ανεξάρτητος παράγων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου όπως αυτή εκφράζεται από τα στεφανιαία αγγεία, τα αγγεία του εγκεφάλου και των άκρων. Ένας σημαντικός αριθμός εργασιών με γενετικά, βιοχημικά, παθοφυσιολογικά και επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν έναν αιτιολογικό ρόλο της ΟΚ στην ανάπτυξη αθηρωμάτωσης και θρόμβωσης¹³.

Η υπερΟΚ είναι συχνό εύρημα στην νεφρική ανεπάρκεια, υποδηλώνοντας έτσι την καθοριστική συμμετοχή του νεφρού στον καταβολισμό της ΟΚ^{14,15}. Η ανίχνευση της υπερΟΚ είναι σημαντική διότι υπάρχει δραστική θεραπεία για την αντιμετώπισή της και ως εκ τούτου και για την πρόληψη των επιπλοκών της¹³.

Για τον σκοπό αυτό και επειδή ακόμη οι πληροφορίες είναι σχετικά λίγες και πολλές φορές αντιφατικές, σχεδιάσαμε αυτή τη μελέτη που αφορά σε διαβητικούς τύπου 1 και τύπου 2 με ΔΝΦ.

Υλικό – Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 35 διαβητικοί ασθενείς και 35 μη διαβητικοί οι οποίοι απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Από την ομάδα ελέγχου κανείς δεν είχε ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων φαίνονται στον πίνακα 1. Η ταξινόμηση έγινε στις εξής ομάδες. 1η ομάδα: 15 διαβητικοί τύπου 1 με ΔΝΦ, 2η ομάδα: 20 διαβητικοί τύπου 2 με ΔΝΦ, 3η ομάδα: 15 μη διαβητικοί οι οποίοι απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου για την ομάδα 1, αντίστοιχης ηλικίας και φύλου και 4η ομάδα: 20 μη διαβητικοί οι οποίοι απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου για την ομάδα 2, αντίστοιχης ηλικίας και φύλου.

κίας και φύλου.

Η αμφιβληστροειδοπάθεια διαγνώστηκε από ειδικό οφθαλμίατρο ή από το ιστορικό του ασθενούς (φωτοπηξία αμφιβληστροειδούς, βιτρεκτομή, παθολογική φλουροαγγειογραφία). Η ΔΝΦ τεκμηριώθηκε από τα επίπεδα απέκκρισης λευκωματίνης από τα ούρα (μικρολευκωματινουρία όταν υπήρχε ΑΕΡ: 20-200 μg/λεπτό και μακρολευκωματινουρία: >200 μg/λεπτό. Ο ασθενής εθεωρείτο υπερτασικός όταν υπερέβαινε το επίπεδο των 140/90 mmHg, ή ελάμβανε αντιυπερτασικά φάρμακα. Αποδεικτικά της μακρο-αγγειοπάθειας ήταν: 1) στεφανιαία νόσος (ιστορικό στηθάγχης με θετική δοκιμασία κόπωσης, μη φυσιολογική στεφανιογραφία, ιστορικό εμφράγματος ή στεφανιαίου bypass, 2) ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και 3) περιφερική αγγειακή νόσος (ιστορικό διαλείπουσας χωλότητας ή έλεγχος με Doppler). Μετρήθηκαν σε όλα τα άτομα τα επίπεδα της ΟΚ πλάσματος νηστείας (Ανοσοενzymική μέθοδος FPIA, Fluorescence Polarisation Immuno Assay, Abbott), της HbA1c (χρωματογραφική μέθοδος ανταλλαγής ιόντων σε στήλες, Helena Gluco Hb Quick Column), του φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ (μέθοδος πολωμένου φωτός, IMX, Abbott), διαφόρων βιοχημικών παραμέτρων και των επιπέδων απέκκρισης λευκωματίνης από τα ούρα (αυτόματη μέθοδος ανοσοκαθίζησης, SPQ™ Test System, DiaSorin).

Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το t-Student test.

Αποτελέσματα

Στον πίνακα 1 φαίνονται τα κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων που συμμετείχαν στην μελέτη μας ενώ στον πίνακα 2 φαίνονται τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου. Τα επίπεδα της ΟΚ πλάσματος νηστείας βρέθηκαν να είναι υψηλότερα στην 2η ομάδα των διαβητικών τύπου 2. Υπήρχε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της ΟΚ στην ομάδα 1 σε σχέση με την ομάδα 3 ($p < 0.01$), ενώ η διαφορά στα επίπεδα της ΟΚ μεταξύ της

Πίνακας 1. κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων

Ομάδα	IDDM	ελέγχου/IDDM	NIDDM	ελέγχου/NIDDM
N	15	15	20	20
A/G	8/7	8/7	11/9	10/10
BMI	23.9 ± 2.8	24.3 ± 3.2	25.1 ± 3.3	26.0 ± 3.8
Διάρκεια ΣΔ	14.5 ± 9.2	—	11.2 ± 10.5	—
HbA1c	7.1 ± 2	—	7.8 ± 2	—

Πίνακας 2. αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων

Ομάδες	IDDM	ελέγχου/IDDM	NIDDM	ελέγχου/NIDDM
OK (μmol/l)	7.8 ± 2.27	14.93 ± 4.63	6.83 ± 2.24	10.5 ± 1.97
Φυλλικό (ng/ml)	12.6 ± 3.5	13.4 ± 3.3	12.2 ± 3.1	13.1 ± 2.9
B ₁₂ (pg/ml)	880 ± 220	920 ± 245	750 ± 205	905 ± 238
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.85 ± 0.20	0.82 ± 0.20	0.96 ± 0.24	0.89 ± 0.22
AER (μg/1')	45 ± 13.5	—	50 ± 14	—

ομάδας 2 και 4 ήταν έντονη ($p < 0.001$). Φαίνεται δηλαδή μία σαφής και στατιστικώς σημαντική διαφορά των επιπέδων της OK στους διαβητικούς με ΔΝΦ ιδιαίτερα δε στους διαβητικούς τύπου 2.

Συζήτηση

Ο νεφρός φαίνεται ότι παίζει έναν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό της OK¹⁵ και έτσι μπορεί να ερμηνευθεί το γεγονός της αύξησης των επιπέδων της OK σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και η κρεατινίνη να σχετίζεται με τα επίπεδα της OK^{14,16}. Για να αποκλεισθεί η περίπτωση τα αυξημένα επίπεδα της OK στους διαβητικούς με ΔΝΦ να οφείλονται σε έλλειψη των βιταμινών B₁₂ και φυλλικού οξέος μετρήθηκαν τα επίπεδα των δύο αυτών βιταμινών και δεν βρέθηκε να σχετίζονται με τα επίπεδα της OK σε καμία από τις ομάδες των διαβητικών. Από την προστιτή βιβλιογραφία δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η υπερOK μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια. Αντίθετα σε ασθενείς με νεφροπάθεια φαίνεται ότι έχουμε αυξημένα επίπεδα OK, όπως συνάγεται από τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Αυτό φαίνεται να συμφωνεί και με τα αποτελέσματα άλλων μελετών όπου συμπερασματικά συνάγεται ότι τα επίπεδα της OK σε διαβητικούς τύπου 1 και 2 με ΔΝΦ είναι υψηλότερα από εκείνα διαβητικών χωρίς ΔΝΦ^{13,17}.

Όπως είναι γνωστό τα επίπεδα της OK αυξάνονται με την πάροδο της ηλικίας. Όμως στην ομάδα 2 όπου ανήκουν τα πλέον ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ τύπου 2 σε σχέση με την ομάδα 1 όπου ανήκουν τα άτομα με ΣΔ τύπου 1 είχαν υψηλότερα επίπεδα OK από την ομάδα ελέγχου η οποία είχε άτομα αντίστοιχης ηλικίας. Το θέμα της ηλικίας ερμηνεύει πιθανώς και το γεγονός της μεγαλύτερης συσχέτισης των επιπέδων της OK με την ομάδα των διαβητικών τύπου 2.

Ο ρόλος του μεταβολισμού της OK από τους νεφρούς σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο παραμένει σε πολύ μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστος. Σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε για τον μεταβολισμό της OK αυτός περιλαμβάνει δύο μεταβολικές

οδούς: 1) της επαναμεθυλίωσης σε μεθειονίνη και 2) της τρανσουλφορυλίωσης σε κυσταθειονίνη και κυστεΐνη. Τα επίπεδα της OK νηστείας αντιπροσωπεύουν κυρίως την οδό της επαναμεθυλίωσης¹⁸. Υπάρχουν δύο τρόποι επαναμεθυλίωσης σε μεθειονίνη. Από αυτούς ο πρώτος χρησιμοποιεί ως δότη μεθυλικών ομάδων το μεθυλοτετραϋδροφολικό το οποίο σχηματίζεται από τη δράση της μεθυλενοτετραϋδροφολικής ρεδουκτάσης. Η B₁₂ μεταφέρει την μεθυλική ομάδα στην OK για να σχηματίσει μεθειονίνη σε μία αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο συνθάση της μεθειονίνης. Μία επιπρόσθετη αντίδραση επαναμεθυλίωσης χρησιμοποιεί την μεταΐνη ως δότη μεθυλικών ομάδων σε μία διαδικασία η οποία καταλύεται από το ένζυμο μεθυλοτρανσφεράση της μεταΐνης-OK. Και οι δύο διαδικασίες επαναμεθυλίωσης φαίνεται να είναι ισοδύναμες όσον αφορά στη μετατροπή της OK σε μεθειονίνη. Ενώ τα ένζυμα συνθάση και ρεδουκτάση του μεθυλενοτετραϋδροφολικού είναι ευρέως διαδεδομένα στους διάφορους ιστούς η μεθυλοτρανσφεράση της μεταΐνης-OK περιορίζεται στον άνθρωπο μόνο στο ήπαρ και στους νεφρούς^{19,20}. Ως εκ τούτου είτε ο ένας είτε ο άλλος είτε και οι δύο αντιδράσεις επαναμεθυλίωσης δυνατόν να διαταραχθούν σε ασθενείς με ΣΔ και νεφροπάθεια. Μία εξήγηση είναι ότι η νεφρική βλάβη επηρεάζει την σύνθεση αυτών των ενζύμων. Η συσχέτιση των επιπέδων της OK με την απέκκριση της λευκωματίνης από τα ούρα υποδηλώνει ότι η κυτταρικού τύπου διαταραχή η οποία προκαλεί υπερOK εδράζεται στο νεφρικό σωληνάριο. Σήμερα υπάρχει σχετικά λίγη πληροφόρηση για την έκφραση του mRNA της ρεδουκτάσης του μεθυλενοτετραϋδροφολικού και της μεθυλοτρανσφεράσης της μεταΐνης-OK σε διαφορετικούς ιστούς και τύπους κυττάρων γιατί μόλις τελευταία βρέθηκε η αλληλουχία του και κλωνοποιήθηκε²⁰. Μία δεύτερη ερμηνεία είναι η πιθανότητα η νεφροπάθεια να επηρεάζει την ικανότητα των υποστρωμάτων των δοτών μεθυλίων, όπως του φυλλικού, της μεταΐνης ή της B₁₂ η οποία είναι συμπαράγων της

συνθάσης της μεθειονίνης. Ως εκ τούτου η μείωση στην ικανότητα της διαθεσιμότητας της μεταΐνης στους νεφρούς ασθενών με ΣΔ και νεφροπάθεια παραμένει μία πιθανότητα, ειδικά αφού η μεταΐνη του πλάσματος έχει δείχθει ότι σχετίζεται αρνητικά με την μικρολευκωματινουρία σε διαβητικούς ασθενείς²¹.

Τα αποτελέσματα της εργασίας μας υποδηλώνουν ότι η διαβητική νεφροπάθεια απουσία νεφρικής βλάβης σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ΟΚ στο πλάσμα σε διαβητικούς τύπου 1 ιδιαίτερα όμως σε διαβητικούς τύπου 2. Το γεγονός αυτό με την προϋπόθεση ότι η υπερΟΚ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, δημιουργεί μεγάλο ενδιαφέρον αφού οι διαβητικοί ασθενείς είναι ομάδα υψηλού κινδύνου και από την άλλη η θεραπεία της υπερΟΚ είναι επιπλέον.

Απαιτούνται πολλές προοπτικές μελέτες οι οποίες θα τεκμηριώσουν την σχέση της υπερΟΚ με ΔΝΦ όπως και την σχέση της υπερΟΚ με την νεφροπάθεια σε μη διαβητικούς ασθενείς στους οποίους ως γνωστό η μικρολευκωματινουρία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου χωρίς όμως ο υποκείμενος μηχανισμός να έχει πλήρως διευκρινισθεί. Όμως η υπερΟΚ έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας και ως εκ τούτου να δίνει κάποια ερμηνεία στο γιατί η μικρολευκωματινουρία συνδέεται με την διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας και την καρδιαγγειακή νόσο όπως προτάθηκε και από την μελέτη Steno²²⁻²⁴.

Summary

Skaragkas G, Repanta E, Koutsiou K, Tzatzagou G, Theodosiou E, Papazoglou N. Fasting plasma homocysteine and microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron 2001; 2: 178 - 182.

The high plasma homocysteine concentration and the microalbuminuria are risk factors for cardiovascular disease. Fasting homocysteine concentrations were measured (Fluorescence Polarisation Immuno Assay, Abbott) in the plasma of 35 diabetic patients with microalbuminuria (15 with diabetes type 1 and 20 with diabetes type 2) and 35 non-diabetic control subjects. The fasting plasma homocysteine concentration ($\mu\text{mol/l}$) in diabetics type 1 were 7.8 ± 2.27 vs 6.83 ± 2.24 in control subjects ($p < 0.01$). In diabetics type 2 were 14.93 ± 4.63 vs 10.5 ± 1.97 in control subjects ($p < 0.001$). In conclusion increases in fasting

homocysteine in diabetic patients are associated with microalbuminuria especially in those with type 2 diabetes mellitus.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς θέλουν να εκφράσουν τις ευχαριστίες τους στην κ. Βλαϊκούδη Σταματία, τεχνολόγο παρασκευάστρια του εργαστηρίου για την τεχνική της βοήθεια.

Βιβλιογραφία

1. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view. *Diab Metab Rev* 1987; 3: 463-524.
2. Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH et al. Risk factors for macrovascular disease in diabetes mellitus: the London follow-up to the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 1991; 34: 590-4.
3. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications: an epidemiological perspective study. *Diabetes Care* 1992; 15: 1141-55.
4. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinemia: value as a predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1987; 294: 1651-4.
5. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A et al. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987; 30: 144-8.
6. Mattock M, Morrish N, Viberti GC et al. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 735-41.
7. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27: 2033-9.
8. Pinkney JH, Foyle WJ, Denver AE et al. The relationship of urinary albumin excretion rate to ambulatory blood pressure and erythrocyte sodium-lithium countertransport in NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 356-62.
9. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-5.
10. Hirano T, Naito H, Kurokawa M et al. High prevalence of small LDL particles in non-insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Atherosclerosis* 1996; 123: 52-72.
11. Knobl P, Schemthaler G, Schnack C et al. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1045-50.
12. *Diabetes Care and Research in Europe*. The St Vincent declaration action program. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
13. Chico A, Perez A, Cordoba A et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with

- diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia* 1998; 41: 684-93.
14. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: a case-control study. *Atherosclerosis* 1995; 114: 93-103.
 15. Bostom A, Brosnan JT, Hal B et al. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. *Atherosclerosis* 1995; 116: 59-62.
 16. Malinow MR, Levenson J, Giral P et al. Role of blood pressure, uric acid and hemorrheological parameters on plasma homocysteine concentration. *Atherosclerosis* 1995; 114: 175-83.
 17. Agardh CD, Agardh E, Andersson A, et al. Lack of association between plasma homocysteine levels and microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 637-41.
 18. Miller JW, Nadeau MR, Smit D et al. Vitamin B6 deficiency vs folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1033-9.
 19. Chen LH, Liu ML, Hwang HY et al. Human methionine synthase. CDNA cloning, gene localization and expression. *J Biol Chem* 1997; 272: 3268-3634.
 20. Garrow TA. Purification kinetics properties and cDNA cloning of mammalian betaine-homocysteine methyltransferase. *J Biol Chem* 1996; 271: 22831-8.
 21. Lever M, Sizeeland PCB, Bason LM et al. Abnormal glycine betaine content of the blood and urine of diabetic and renal patients. *Clin Chem Acta* 194; 230: 69-79.
 22. Deckert T, Feeldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26.
 23. Parving H-H, Nielsen FS, Bang LE et al. Macro-microangiopathy and endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996; 39: 1590-7.
 24. Tawakol A, Omland T, Gerhard M et al. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-21.

Λέξεις κλειδιά:

Ομοκυστεΐνη
Σακχαρώδης διαβήτης
Διαβητική νεφροπάθεια

Key words:

Homocysteine
Diabetes mellitus
Diabetic nephropathy