Systematic Review on Homocysteine as an Early Indicator of Macrovascular Complications in Type 1 Diabetes Mellitus

Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree in ***Pediatrics***

Presented By

Nada Mohammed Abu Seada

M.B., B.Ch. (2005)

Under Supervision of

Prof. Dr. / Safinaz Adel Elhabashy

Professor of Pediatrics

Faculty of Medicine - Ain Shams University

Dr. / Khaled Mahmoud Abdulaziz

Assistant Professor of Public health and Preventive Medicine

Faculty of Medicine -Ain Shams University

Dr. / Nancy Samir Elbarbary

Assistant Professor of Pediatrics

Faculty of Medicine – Ain Shams University

Faculty of Medicine

Ain Shams University

2014

استعراض منهجي على مادة الهوموسيستايين كمؤشر مبكر لمضاعفات الأوعية الدموية الكبرى في مرضى السكر من النوع الاول

رسالة

توطئة للحصول على درجة الماجستير
فى طب الأطفال

مقدمة من

الطبيبة/ ندى محمد أبوسعدة
بكالوريوس الطب والجراحة
(2005)

تحت إشراف

أ.د/ سافيناز عادل الحبشي
أستاذ طب الأطفال
كلية الطب- جامعة عين شمس

د/ خالد محمود عبد العزيز
أستاذ مساعد طب الصحة العامة والطب الوقائي
كلية الطب- جامعة عين شمس

د/ نانسي سمير البربري
أستاذ مساعد طب الأطفال
كلية الطب- جامعة عين شمس

كلية الطب
جامعة عين شمس
2014

سورة البقرة الآية: ٣٢

Acknowledgement

First of all praise and thanks to ALLAH *providing me with time and effort to accomplish this review and for his great care and support in every step in our life.*

It is a pleasure to express my deepest thanks and profound respect to my honored professor, ***Professor Dr. Safinaz Adel Elhabashy,*** *Professor of Pediatrics, Faculty of medicine, Ain Shams University for her continuous encouragement and support that she gave me throughout the whole work. It has been an honor and a privilege to work under her generous supervision.*

I wish to express my deep gratitude to ***Dr. Khaled Mahmoud Abdulaziz,*** *Assistant Professor of Community Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University as this work would have never been completed without his great help, close supervision, continuous encouragement and meticulous guidance and follow up throughout this work.*

A special tribute and cordial thanks are paired to ***Dr. Nancy Samir Elbarbary,*** *Assistant Professor of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University for her authentic guidance, meticulous supervision. She gave me a lot of her effort, experience and too much patience to accomplish this work.*

I want to take this chance to express my thanks, respect and love to all professors and medical staff of ***Pediatric Diabetes Specialized Clinic*** *for their warm support.*

Nada Mohammed Abu Seada

Dedication

Firstly, I would like to dedicate this work to the spirit of My Mother, GOD bless her

I also would like to thank My Father for his help, support and pushing me forward all the time from the A, B, C to the M.Sc.

I also would like to thank My Step mother, Sisters and Brothers, my family in law for all their patience, love, and support which made this work possible.

I would like to express my deep thanks and gratitude to my Husband who was always behind me supporting me and giving me too much love and care to finish this work.

Last but not least, I would like to dedicate this work to the Stars that Lighten my life, my sons Asser and Taimullah.

رؤية ورسالة كلية الطب
جامعة عين شمس

رؤية الكلية

تصبو كلية الطب جامعة عين شمس أن تكون الأولى بمنطقة الشرق الأوسط لتخريج أطباء ذوى قدرات تنافسية وأن تقود الإصلاح فى التعليم الطبى.

رسالة الكلية

تقوم كلية الطب جامعة عين شمس بإعداد خريج مدرب ذى مهارة تنافسية على المستوى المحلى والإقليمى، وقادر على التعليم والتعلم والتدرب مدى الحياة وملتزم بمعايير الخدمة الطبية والأخلاق المهنيةوتسعى الكلية إلى التطوير المستمر للبرامج والمقررات ودعم وتطوير البحث العلمى مع التوسع فى الأبحاث العلمية التطبيقية وبرامج الرعاية الصحية لخدمة احتياجات المجتمع وتنمية البيئة.

Protocol

Systemic Review on Homocysteine as an Early Indicator of Macrovascular Complications in Type 1 Diabetes Mellitus

Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree in ***Pediatrics***

Presented By

Nada Mohammed Abu Seada

M.B., B.Ch. (2005)

Under Supervision of

Prof. Dr. / Safinaz Adel Elhabashy

Professor of Pediatrics
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Dr. / Khaled Mahmoud Abdulaziz

Assistant Professor of Public health and Preventive Medicine
Faculty of Medicine -Ain Shams University

Dr. / Nancy Samir Elbarbary

Lecturer of Pediatrics
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2011

Systemic Review on Homocysteine as an Early Indicator of Macrovascular Complications in Type 1 Diabetes Mellitus

Submitted for Partial Fulfillment
of Master Degree in ***Pediatrics***

Presented By

Nada Mohammed Abu Seada
M.B., B.Ch. (2005)

Under Supervision of

Prof. Dr. / Safinaz Adel Elhabashy
Professor of Pediatrics
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Dr. / Khaled Mahmoud Abdulaziz
Assistant Professor of Public health and Preventive Medicine
Faculty of Medicine -Ain Shams University

Dr. / Nancy Samir Elbarbary
Lecturer of Pediatrics
Faculty of Medicine – Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2011

Introduction

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. The abnormalities in carbohydrate, fat, and protein metabolism that are found in diabetes are due to deficient action of insulin on target tissues. If ketones are present in blood or urine, treatment is urgent, because ketoacidosis can evolve rapidly ***(ADA, 2009).***

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a heterogeneous disorder characterized by autoimmune-mediated destruction of pancreatic beta cells that culminates in absolute insulin deficiency. T1DM is most commonly diagnosed in children and adolescents, usually presents with symptomatic hyperglycemia, and imparts the immediate need for exogenous insulin replacement ***(Haller et al., 2005)***.

Diabetes mellitus is commonly associated with both microvascular and macrovascular complications increasing morbidity and reducing life expectancy. There is therefore more and more interest in identifying diagnostic and therapeutic strategies to reduce or delay the possible onset of these complications ***(Giugliano et al., 2009).***

In evaluating the risk of the development of atherosclerotic changes, especially when occurring prematurely, increasing attention is being paid to new, unconventional risk factors. One of many such new factors, and one whose role in the development of atherosclerotic changes currently seems to be beyond dispute, is homocysteine ***(Głowińska et al., 2003).***

Plasma total homocysteine levels are found to be associated with both micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes but some contradictory information exist about this subject in type 1 diabetes ***(Dinleyici et al. 2006).***

Systematic reviews are research reviews that combine the evidence of multiple studies regarding a specific clinical problem to inform clinical practice. They often use a statistical technique named meta-analysis to combine results of the eligible studies ***(Alderson and Higgins, 2004).***

Meta-analysis is a quantitative technique that uses specific measures (e.g., an effect size) to indicate the strength of variable relationships for the studies included in the analysis. The technique emphasizes results across multiple studies as opposed to results from a single investigation ***(Shelby and Vaske, 2008).***

Aim of study

This systematic review aims to answer the question: Is homocysteine an early indicator for diagnosis of macrovascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus by summarizing and integrating results from individual studies done on that topic.

Methodology

According to the guidelines mentioned in ihe QUORUM statement on how to report a systematic review, the following steps will be done:

1) Defining the components of the research question.
2) Searching Pubmed and Cochrane Library databases for identifying all relevant studies and checking the reference lists of found relevant studies as well as contacting authors for any missing data.
3) Each study is assessed for eligibility against inclusion criteria and full text papers are retrieved for those that meet the inclusion criteria.
4) Assess the methodological quality of the included studies using a critical frame appraisal.
5) The data from the included studies are then extracted, tabulated, required data for metaanalysis are calculated and heterogeneity among the studies is evaluated.
6) Interpret the findings in diagrams and present a balanced and impartial summary of the findings.

References

Alderson PGS and Higgins JPT (2004): Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2 updated March 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Inc; 2004.

American Diabetes Association (2009): Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 32: S62–S67.

Dinleyici EC, Kirel B, Alatas O, et al. (2006): Plasma Total Homocysteine Levels in Children with Type 1 Diabetes: Relationship with Vitamin Status, Methylene Tetrahydrofolate Reductase Genotype, Disease Parameters and Coronary Risk Factors. Journal of Tropical Pediatrics; 52(4):260-266.

Giugliano D, Standl E, Vilsbøll T, et al (2009): Is the current therapeutic armamentarium in diabetes enough to control the epidemic and its consequences? What are the current shortcomings? Acta Diabetol 46(3):173–181.

Głowińska B, Urban M, Kopout J, et al. (2003): Selected new atherosclerosis risk factors and markers of fibrinolysis in children and adolescents with obesity, hypertension and diabetes. Przegl Lek.; 60(1):12-7.

Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D (2005): Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, Presentation, and Management. Pediatr Clin N Am; 52: 1553-1578.

Shelby L.B and Vaske J.J (2008): Understanding Meta-Analysis: A Review of the Methodological Literature. Leisure Sciences; 30(2):96-110.

الملخص العربى

المقدمة

مرض السكر هو مجموعة من أمراض الايض التي تتميز بارتفاع مزمن بنسبة السكر في الدم الناتج عن خلل في إفراز الإنسولين، عمل الانسولين أو كليهما. ويرجع الخلل في أيض الكربوهيدرات، والدهون، والبروتينات في مرض السكر إلى اعتلال عمل الأنسولين على الأنسجة المستهدفة. وإذا وجدت الكيتونات في الدم أو البول، وجب العلاج فورا، لأن حالة الحماض الكيتوني يمكن أن تتدهور بسرعة.

مرض السكر من النوع الأول هو اضطراب متعدد الأسباب حيث تقوم المناعة الذاتية بتدمير خلايا بيتا في البنكرياس والذي يبلغ ذروته في نقص الانسولين المطلق. عادة يتم تشخيص مرض السكر من النوع الأول في الأطفال والمراهقين بوجود أعراض ارتفاع السكر في الدم، ويضفي الحاجة الفورية للأنسولين الخارجي.

ويصاحب مرض السكر عادة مضاعفات في كل من الاوعية الدموية الدقيقة والكبيرة وازدياد حالات الاعتلال وخفض متوسط العمر المتوقع. هناك بالتالي المزيد والمزيد من الاهتمام في تحديد الاستراتيجيات التشخيصية والعلاجية لتقليل أو تأخير ظهور لهذه المضاعفات.

عند تقييم خطر حدوث تصلب الشرايين، وخصوصا عندما تحدث قبل الأوان، فإن هناك اهتمام زائد يولى لعوامل الخطر الجديدة والغير تقليدية. واحد من العديد من هذه العوامل الجديدة، والذي يعد دوره فيي تصلب الشرايين في الوقت الحالي غير قابل للجدال، هو الحمض الاميني الهوموسيستايين.

وقد وجد أن مستوى الهوموسيستايين في البلازما تصاحب كل من مضاعفات الأوعية الدموية الصغرى والأوعية الكبيرة في مرض السكر من النوع الثاني ولكن بعض المعلومات المتناقضة توجد حول هذا الموضوع في داء السكر من النوع الأول.

الاستعراض المنهجي يقوم بتجميع الأدلة من دراسات متعددة بشأن مشكلة طبية محددة. وغالبا ما تستخدم تقنية إحصائية تسمى التحليل التلوي لجمع نتائج الدراسات.

التحليل التلوي هو تقنية كمية تستخدم تدابير محددة (على سبيل المثال، حجم التأثير) للدلالة على قوة العلاقات المختلفة للدراسات في التحليل. فهي تقنية تؤكد النتائج عبر دراسات متعددة على عكس النتائج من دراسة واحدة.

الهدف من الدراسة

تهدف هذه المراجعة المنهجية للإجابة على السؤال: هل الهوموسيستايين مؤشر مبكر لتشخيص مضاعفات الأوعية الكبيرة في المرضى الذين يعانون من النوع الاول من مرض السكر من خلال تلخيص ودمج نتائج الدراسات الفردية المقامة على هذا الموضوع.

الطرق

وفقا للمبادئ المذكورة في بيان QUORUM حول كيفية عمل استعراض منهجي، سيتم القيام بالخطوات التالية:

- تحديد مكونات سؤال البحث.
- البحث في قواعد البيانات PubMed ومكتبة Cochrane لتحديد جميع الدراسات ذات الصلة، والتحقق من قوائم مراجع هذه الدراسات ، وكذلك الاتصال بمؤلفيها للحصول على أي بيانات مفقودة.
- يتم تقييم كل دراسة بناء على معايير الاشتمال والحصول غلى أوراق النص الكامل لتلك التي تلبي تلك المعايير.
- تقييم جودة المنهجية للدراسات المشمولة باستخدام إطار تقييم حاسم.
- يتم بعد ذلك استخراج البيانات من الدراسات المشمولة، وحساب وجدولة البيانات اللازمة للدراسة تحليلية وتقييم التباين بين الدراسات.
- تفسير نتائج الدراسة في رسم بياني وتقديم ملخص متوازن ونزيه للنتائج.

استعراض منهجي على مادة الهوموسيستايين كمؤشر مبكر لمضاعفات الأوعية الدموية الكبرى في مرضى السكر من النوع الاول

رسالة

توطئة للحصول على درجة الماجستير
فى طب الأطفال

مقدمة من

الطبيبة/ ندى محمد أبوسعدة

بكالوريوس الطب والجراحة
(2005)

تحت إشراف

أ.د/ سافيناز عادل الحبشي

استاذ طب الأطفال
كلية الطب- جامعة عين شمس

د/ خالد محمود عبد العزيز

استاذ مساعد طب الصحة العامة والطب الوقائي
كلية الطب- جامعة عين شمس

د/ نانسي سمير البربري

مدرس طب الأطفال
كلية الطب- جامعة عين شمس

كلية الطب
جامعة عين شمس
2011