

# Homosistein ve Kardiyovasküler Hastalıkları

Dr. Murat SUCU, Y. Doç. Dr. A. Aziz KARADEDE, Prof. Nizamettin TOPRAK

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

## ÖZET

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan sülfür içeren bir aminoasittir. Remetilasyon ve transsülfürasyon yoluyla metabolize olur. Genel popülasyonda açlıktaki normal değerleri 5-15  $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Plazma homosistein değerleri genetik faktörler kadar diyetten de oldukça etkilenir. Hiperhomosisteineminin aterosjenik özelliğinin endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Homosistein ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren oldukça fazla epidemiyolojik veri olmakla birlikte, bu ilişki prospektif çalışmaların tümü tarafından desteklenmemektedir. Ayrıca folik asit alımının artırılmasıyla homosistein düzeyinde belirgin düşüş olmasına rağmen, diyet veya vitamin tedavisiyle plazma homosistein düzeyini düşürmenin kardiyovasküler hastalık riskini azaltıp azaltmayacağı bilinmemektedir. Homosistein 15  $\mu\text{mol/L}$ 'den yüksek düzeyde olduğunda, 400  $\mu\text{gr}$  folat tek başına veya diğer B vitaminleriyle birlikte verilerek tedavi edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Homosistein, kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz

Plazma homosistein seviyesindeki artış ile vasküler hastalık arasındaki klinik ilişki, ilk defa 1969 yılında McCully tarafından ortaya konmuştur (1). Araştırmacı plazma homosistein seviyesi yüksek ve homosistinürisi olan iki çocuğun otopsisinde yaygın arteriyel tromboz saptamıştır. Sonraki araştırmalar da bu hipotezi onaylamış ve bugün artık hiperhomosisteineminin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ağır hiperhomosisteinemi seyrek olmakla beraber, hafif hiperhomosisteineminin genel popülasyonun yaklaşık %5-7, aterosklerotik damar hastalarında ise %13-47 olduğu tahmin edilmektedir (2). Homosistein yüksekliği için kesin bir sınır değer belirlenmemiş olup genel popülasyonda %90-95 oranında görülen değer üstü yüksek olarak kabul edilmektedir. Hiperhomosisteineminin vasküler olay risk artışıyla ilişkili olan kesin bir sınır bir değeri yoktur. Gerçekte bu ilişki hipertansiyon ve kolesterol yüksekliğinde olduğu gibi doğrusaldır. Hafif hiperhomosisteinemi hastalar

ağır hiperhomosisteineminin veya homosistinürinin klinik bulgularının hiçbirini vermedikleri gibi prematüre koroner arter hastalığı ve hatta tekrarlayan arteriyel ve venöz tromboz açısından da 30-40 yaşlarına kadar tipik olarak semptomatik değildirler. Homosistein veya ilgili bir metabolitinin neden olduğu aterotrombozun moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, bol sayıda epidemiyolojik kanıt, koroner, serebral ve periferik damarlardaki ateroskleroz için hafif hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (2,3).

## Homosistein metabolizması

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Plazmada total homosisteinin %70'i proteine bağlı olarak %25'i birbirleriyle bağ yapıp disülfid homosistein olarak, geri kalan %5'de sistein-homosistein veya homosistein tiyolaktan olarak bulunur (4). Homosistein remetilasyon veya transsülfürasyon ile metabolize edilir (şekil). Protein alımının düştüğü durumlarda, remetilasyonun iki yolundan biriyle, homosistein metabolize edilir. Karaciğerde homosisteinin büyük kısmı, metil kaynağı olarak betaini kullanıp metiltransferaz aracılığıyla remetilize edilir (5). Diğer dokuların çoğunda ise N5-metiltetrahidrofolat metil kaynağı olarak kullanılıp, metiyonin sentetaz aracılığıyla homosistein remetilize edilir (5). Bu metil kaynağının oluşumu da besinlerle alınan N5-N10 metilentetrahidrofolata bağlıdır. Ayrıca vitamin B12, metiyonin sentetazın temel kofaktörüdür.

Metiyonin fazlası olduğu durumlarda veya sistein sentezi gerektiği hallerde homosistein bu kez transsülfürasyon yoluna girer (5). Burada homosistein serin ile birleşerek vitamin B6 'ya bağımlı sistatyonin beta-sentaz enzimi aracılığıyla irreversibl olarak sistatyonine dönüşür. Sistatyonin daha sonra sisteine hidrolize edilir. Bu da glutatyonu dönüşerek veya ileri aşamada sülfata metabolize edilerek idrarla atılır.

## Plazma homosistein ölçümü

Plazma homosistein düzeyi en çok "high performance liquid chromatography" yöntemiyle ölçülmektedir (6). Fakat basit, güvenilir, hızlı ve ucuz olan immunoassey (ELISA) metodu da onun yerini alabilir (7). Yemeklerden sonra homosistein düzeylerinde kısmi yükselmeler olabileceği için, en az 12 saat açlıktan sonra bakılması tavsiye edilmektedir (6). Normal total plazma homosistein seviyeleri açlık durumunda 5-15umol/L aralığındadır (6). Kang ve arkadaşları açlıktaki konsantrasyonlarına göre hiperhomosisteinemi orta (15-30umol/L), ara (30-100umol/L) ve ağır (100umol/L) olarak 3 gruba ayırmışlardır (2).

Metiyonin yükleme testi homosisteinin metabolik yollarını yansıtır. Bu test özellikle hiperhomosisteinemiden şüphe edilip de açlık homosistein değeri normal gelenlere yapılır (8). Özellikle vitamin B6 ve sistatyonin beta sentetaz eksikliğinin sebep olduğu trans-sülfirasyon yolundaki hafif bozukluklarda açlık homosistein ölçümlerinden daha duyarlıdır. Çünkü homosistein konsantrasyonundaki geçici geri dönüşlü postprandial artışlardan trans-sülfirasyon yolundaki enzimler sorumludur. Remetilasyon yolundaki bozuklukları göstermede ise pek duyarlı değildir (9). Burada önce homosisteinin bazal düzeyi ölçülür, sonra 100 mg/kg dozunda oral metiyonin verilir ve alımdan 2 ve 8 saat sonra tekrar ölçüm yapılır. Metiyonin yüklemesinden sonra ölçülen homosistein konsantrasyonu ortalamanın 2 standart sapma üzerinde ise hiperhomosisteinemi var kabul edilir (8). Zamana ve ısıya bağlı olarak kan hücrelerinden homosistein salınacağı için alınan kan örnekleri hemen santrafüje edilmesi en idealidir. Eğer bu yapılamıyorsa plazma ayrılana kadar dondurulmalıdır (9).

Sağlıklı kişiler arasında açlık homosisteini günler içerisinde çok az değişiklik gösterdiği için tek bir ölçüm yeterlidir (10). Erkeklerde homosistein kadınlardan 1umol/L daha yüksektir (10). Ayrıca yaşla da hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürür (11). Bu durum erkek ve kadınlar arasındaki total homosistein konsantrasyon farklılığını açıklamaktadır. Menopozda olmayan 17-54 yaş arası kadınlarda, homosistein konsantrasyonu aynı yaş grubu erkeklere göre daha düşüktür. Benzer şekilde gebe 17-54 yaş arası kadınlarda, aynı yaş

grubu oral kontraseptif kullanmayan kadınlara göre daha düşük bulunmuştur (11). Hormon replasman tedavisi verilen menopozdaki sağlıklı kadınlarda plazma homosistein düzeyi tedavi almayanlardan %10-15 daha düşük bulunmuştur (12). Tedavi öncesi yüksek olanlarda bu fark daha belirgindir (%20-25). Ayrıca iki çalışmada, akut miyokard infarktüsünün ilk 24 saatinde homosistein düzeylerinin en az 72 saat sonra ölçülenden %40 daha düşük olduğu ve postinfarktüs dönemde yeniden artış olabileceği gösterilmiştir (13,14). Bu nedenle hastalarda homosistein düzeyi ölçümünün infarktüs öncesi veya sonrası dönemlerde yapılması gerektiği savunulmuştur. Fakat infarktüs öncesi düzeyleri bilinmediği için akut hadisenin homosisteini deprese mi etiği, yoksa diyet açığından mı veya birtakım seri fizyolojik değişikliklerden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Ancak Johann ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada ise, akut miyokard infarktüsüyle gelen 10 hastanın, trombolitik tedavi öncesi ve trombolitik tedavi sonrası 4. ve 24. saatinde ölçülen homosistein değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (15). Hatta başka bir çalışmada homosisteinin akut faz reaktanı gibi erken dönemde yükseldiği (2-3. günler) ve 6 ay sonra bazal değerlerine yeniden indiği belirtilmiştir (16). Bu nedenlerle akut atak sırasında homosisteinde meydana gelen değişikliklerle ilgili hala tam bir görüş birliği yoktur. Yapılan birçok çalışmada ırk ve etnik köken yönünden de bir fark olmadığı gösterilmiştir (17).

## Hiperhomosisteinemi nedenleri

**1-Metabolizmasındaki genetik bozukluklar:** Plazma homosistein düzeyindeki yükselmeler tipik olarak ya homosistein metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik defektleri ya da vitamin kofaktörlerinin beslenmeye bağlı eksikliklerinden kaynaklanır. Homosistinüri ve ağır hiperhomosisteinemi belirgin plazma ve idrar homosistein konsantrasyon artışı ile kendini gösteren nadir doğumsal bir anomaliden kaynaklanır (18). Sistatyonin beta-sentaz eksikliği, ağır hiperhomosisteineminin en sık karşılaşılan genetik nedenidir (18). Konjenital homosistinüri olarak adlandırılan bu hastalığın homozigot formu açlıkta 400umol/L ye kadar ulaşan plazma homosistein konsantrasyonu ile birlikte dir. Homozigot kalıtım nadir olup (1/200.000 doğum) klinik bulguları, ektopik lens, iskelet bozuklukları, mental reterdasyon, trom-

boembolizm ve ağır prematür aterosklerozdur. Aterotrombotik komplikasyonlar sıklıkla homozigotlarda özellikle de genç erkeklerde görülür ve genellikle ölümcüldür. Heterozigotlarda ise klinik bulgular daha az belirgindir ve vasküler olay riskinde artışla ilişkili olup olmadığı net değildir. Plazma homosistein seviyeleri genelde 20-40 umol/L (normalin 2-4 katı) civarında seyreder. Vitamin B12'ye bağımlı remetilasyon yolunda yer alan N5-N10 metilentetrahidrofolat redüktazın homozigot eksikliği de ağır hiperhomosisteinemiye yol açar (19). Bu tür eksikliği olan hastalar kısmen etkili tedavinin olmayışından dolayı, sistasyonin beta-sentetaz eksikliği olanlara göre daha kötü bir prognoza sahiptirler. Ek olarak N5-N10 metilentetrahidrofolat redüktazın nokta mutasyonu sonucu alanin yerine valin gelmesine neden olan, bir termolabil türü (C677T) bildirilmiştir (20). Bu mutasyon Fransızların %38'inde ve Kanadalıların %5-15'inde pozitif bulunmuş ve orta derecedeki plazma homosistein yüksekliğinin en sık nedeni olduğu bildirilmiştir. Çok sık olmasına karşın bunun da aterotrombotik hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (21). Diğer remetilasyon siklus bozukluklarından hiperhomosisteinemi ile ilgili olanlar metyonin sentetaz eksikliği ve metiyonin sentetaz aktivitesini bozan vitamin B12 metabolizması bozukluklarıdır (19) (tablo).

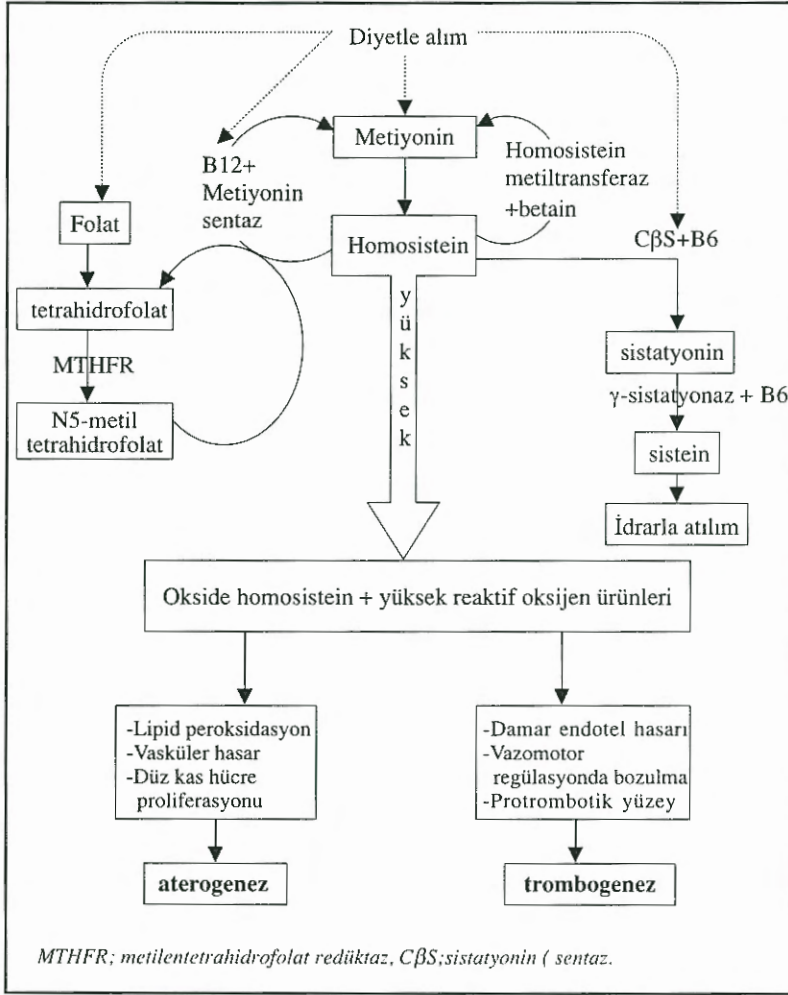
**2-Beslenme bozuklukları:** Homosistein metabolizması için gerekli olan vitamin kofaktörlerin (B12, B6 vitaminleri, folat) alınan besindeki eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Belirgin olarak yükselmiş homosistein konsantrasyonları esansiyel vitamin B12 kofaktörü ve folat ko-substratının diyetteki eksikliğinde de gözlenmiştir (22). Normal kişilerde serum vitamin B12, folat vitamin B6 konsantrasyonları ile plazma homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon vardır. Selhup ve arkadaşları, hiperhomosisteinemili hastaların yaklaşık 2/3'e B vitaminlerinden bir veya daha fazlasının yetersizliğinin eşlik ettiğini öne sürmüşlerdir (22). Bunların besine eklenmesi yüksek homosistein düzeyini normalleştirirse de, bunun kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi düzeltip düzeltmediği bilinmemektedir.

**3-Diğer nedenler:** Bazı hastalıklar homosistein metabolizmasını etkilemektedir. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kreatinin yükselmesi ile plazma homosistein konsantrasyonu ortalamasının 4 kat üstüne çıkabilir (23). Plazma homosistein seviyeleri

**Tablo. Hiperhomosisteinemi nedenleri**

<i>Genetik bozukluklar</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Systation B-Sentetaz defekti</li><li>● Vitamin B12 transport defekti</li><li>● Vitamin B12'nin koenzim defekti</li><li>● Metiyonin sentetaz defekti</li><li>● 5,10 Metilentetrahidrofolat redüktaz defekti</li></ul>
<i>Kronik hastalıklar</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Kronik böbrek yetmezliği</li><li>● Akut lenfoblastik lösemi</li><li>● Ağır psöriasis</li><li>● Hipotiroidi</li><li>● Sistemik lupus eritematozus</li><li>● Diyabet</li></ul>
<i>Dermografik karakterler</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>● İleri yaş</li><li>● Erkek cinsiyet</li><li>● Sigara kullanımı</li><li>● Fiziksel inaktivite</li><li>● Menapoz</li></ul>
<i>Vitamin yetersizliği</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Vitamin B12</li><li>● Folat</li><li>● Vitamin B6</li></ul>
<i>İlaçlar</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Metotraxat (Dihidrofolat redüktaz inhibitörü)</li><li>● Fenitoin ve Karbamezapin (Folat antagonistleri)</li><li>● Nitröz oksit (vitamin B12 antagonisti)</li><li>● 6-azouridin triasetat (Vitamin B6 antagonisti)</li></ul>

sıklıkla diyalizden sonra azalmakla beraber bu hastalardaki yükselmenin bozulmuş metabolizmadan mı, yoksa azalmış atılımdan mı kaynaklandığını göstermek zordur. Terminal dönemdeki renal yetersizlikte aterosklerozun hızlanması kısmen yükselmiş plazma homosistein konsantrasyonu ile açıklanabilir. Birkaç yayında hiperhomosisteinemi ile hipotroidi arasında ilişki gösterilmiş ve hastalarda vasküler hastalık sıklığını artırıcı bir rolü olduğu savunulmuştur (24). Helicobakter pylori enfeksiyonlarında da hiperhomosisteinemiye rastlanmaktadır. Kronik gastritli hastalarda helicobakter enfeksiyonu da folat defisitine neden olur (25). Bu nutrisyonel defekt metilasyon defektine 5-metiltetrahidrofolat yetersizliğine ve sonuçta serum plazma homosistein artışına neden olur. Pernis-yöz anemili hastalarda da homosistein konsantrasyonları yüksek bulunmuş ve taniya yardımcı olarak önerilmiştir (23). 404 hastanın katıldığı bir kobalamin (vitamin B12) eksikliği çalışmasında yaklaşık %96'sının serum homosistein konsantrasyonları ortalamasının 3 standart sapma üstünde bulunmuştur (23). Fakat bu hastaların vasküler olaylar için artmış bir riske sahip olup olmadıkları açık değildir. Meme,



**Şekil:** Homosistein metabolizması ve hiperhomosisteinemide oluşan muhtemel aterotrombojenik mekanizmalar.

over ve pankreas kanseri gibi çeşitli kanser tiplerinde de yükselmiş homosistein konsantrasyonları bildirilmiştir (26). Kültürdeki transforme hücrelerin homosisteini kullanamadıkları gösterilmiş ve bundan yola çıkılarak proliferen tümör hücrelerinin endojen homosistein metabolizmasını işletemedikleri ileri sürülmüştür. Ayrıca akut lenfoblastik lösemide de tedaviye cevap veren yüksek homosistein düzeyleri bildirilmiştir (26).

Çeşitli ilaç ve toksinler de plazma homosistein düzeylerini artırır. Metotraksat, folat depolarını azaltarak geçici bir artışa neden olur (27). Fenitoin, folat metabolizmasını sekteye uğratarak, fosfodiesteraz inhibitörü olan teofilin ve sigara kullanımı ise piridoksal fosfat (vitamin B6) kullanımını antogonize ederek hiperhomosisteinemiye yol açarlar (27,28). Yakın tarihli bir çalışmada da, miyokard infarktüsü

geçirmiş olanlar arasında sigara kullananların, kullanmayanlara göre folat düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (29). Bu sonuçlar sigara içmenin aterogeneze etkisinin bir başka yolu olarak açıklanabilir.

### Hiperhomosisteineminin aterosklerozdaki patofizyolojik mekanizmaları

Hiperhomosisteineminin aterojenik özelliğinin, endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda homosisteine bağlı ateroskleroz sonucu oluşan endotel hasar alanının, trombosit birikimi ve trombosit zengin trombus oluşumu ile karakterize olduğu gösterilmiştir (30).

Endotel fonksiyon bozukluğunun tam mekanizması bilinmemekle birlikte, homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar giderek artmaktadır (şekil). Homosistein plazmaya katılınca hızla, miks disülfid homosistein ve homosistein tiolaktone okside olur (31). Süperoksit ve hidrojen peroksidin içinde yer aldığı güçlü reaktif oksijen ürünleri bu oksidasyon sırasında üretilir ve bilhassa hidrojen peroksid (hidroksil radikali ile) hiperhomosisteineminin damar toksitesinde rol oynar. Bu konuda oldukça fazla kanıt bulunmaktadır. Homosistein oksidasyonu, süperoksit anyon radikali ve hidroksil radikalini içeren diğer sitotoksik reaktif oksijen ürünlerini de ortaya çıkarır (32). Süperoksit radikallerin, hem endotelial bazal membran seviyesinde hem de lipoprotein partikülleri içine etki ederek lipid peroksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir.

Tam mekanizması bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosistein faktör XII ve faktör V'in aktivitesini hızlandırıp protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir (33). Ho-

mosistein aynı zamanda endotelde trombomodulin ve heparan sülfat salınımını baskımlarken, doku faktörünün salınımını uyarır. Tüm bu etkiler trombin oluşumunu hızlandıran protrombotik bir ortam yaratır.

Endotel kökenli nitrit oksit (NO) üretimi de homosisteinden ters yönde etkilenir. Bir çalışmada, normal endotel hücrelerinin homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için homosisteini bağlayan NO saldığı gösterilmiştir (34). Nitrit oksidin bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda yeterli NO üretiminin sınırlanmasına kadar sürer. Çünkü homosistein, endotelial NO sentaz salınımını azaltan lipid peroksidasyonunu artırarak ve doğrudan NO'ı parçalayarak, NO düzeyini azaltır. Sonuçta NO'in endotelial üretimindeki bozulma, endoteli homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır.

Homosistein, endotel hasar veya disfonksiyonu yolu ile aterosklerozu hızlandırmasına ek olarak, damar düz kas hücreleri için güçlü bir mitojen rolü de görür (35). Homosisteine maruz kalma, vasküler düz kas proliferasyonunda belirgin artışa neden olur. Bazı yayınlarda homosisteinin özellikle damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu başlatarak aterogenezi hızlandırdığı ileri sürülmüştür (36). Düz kas hücrelerinin proliferasyonunda temel rol oynayan NF-kB transkripsiyon faktörünün aktivitesinin homosisteine bağlı oluşan reaktif oksijen türleri tarafından uyarıldığı düşünölmektedir (36).

Homosistein bütün bunlara ek olarak damar hücrelerinin biyokimyasal ve biyosentetik fonksiyonlarını etkileyerek doğrudan vasküler matriks hasarına da yol açar. Homosistein tiyolaktan düşük dansiteli lipoproteine (LDL) bağlanarak, intimal makrofajlar tarafından alınıp, aterosklerotik plaktaki köpük hücrelerinin yapısına katılacak agregatları oluşturur (37). Hiperhomosisteineminin geleneksel risk faktörlerine eklenmesi ile vasküler hastalık riskinde ortaya çıkan daha fazla artış, kısmen homosisteinin lipid peroksidasyonu üzerindeki etkilerinden kaynaklanır (38,39). Okside LDL'nin vasküler toksitesi, içeriğindeki lipid peroksidasyon ürünlerine bağlıdır (39). Homosistein yüksek oranda aterojenik olan okside kolesterolün oluşumunu, lipid peroksidasyonunu ve in vitro LDL oksidasyonunu artırır (40). Bu gözlemler homosisteine bağımlı oksidatif damar hasarını iyileştirmede antioksidan tedavinin potansiyel rolü ola-

bileceğini düşöndürmekteyse de, bu tedavi yaklaşımının prospektif klinik çalışmlarla desteklenmesi gerekir.

### **Hiperhomosisteineminin kardiyovasküler hastalıklarla İlişkisi**

Homosistein veya metiltetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu ile aterotrombotik vasküler hastalık arasındaki ilişki 1976'dan bu yana 12000'den fazla hasta üzerinde yapılan 100'den fazla vakka-kontrollü, retrospektif veya prospektif kohort çalışmada araştırılmıştır. Bunlar çalışma biçimi, hasta ve kontrol sayısı, ölçüm şekli, takip yöntemleri, hiperhomosisteinemi tanımı, istatistiksel analizleri oldukça farklı olsa bile çoğunda homosistein yüksekliği ile vasküler risk arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur (3).

**Retrospektif çalışmlar:** Bu konuda 27 vaka-kontrollü retrospektif çalışmanın 1995 yılında yapılmış meta analizinde yüksek homosisteinin ölümcül yada ölümcül olmayan aterosklerotik vasküler hastalık riskini koronerlerde 1.7, serebral dolaşımında 2.5 ve periferik dolaşımında ise 6.8 kat artırdığı saptanmıştır (3). Bu analizde homosistein ile vasküler risk arasında doğrusal bir ilişki olduğu ve her 5µmol/L'lik artışın vasküler riski yaklaşık 1/3 artırdığı bildirilmiştir. Homosisteindeki 5µmol/L'lik artış plazma kolesteroldeki 19mg/dL artışa denk gelmektedir. Ayrıca genel popülasyondaki koroner kalp hastalığı riskinin %10'unun homosisteine atfedilebileceği sonucuna varılmıştır. Folat tüketiminin günde yaklaşık 200 mg artırılması ile kardiyovasküler mortalite üzerinde anlamlı bir düşüş sağlayacak şekilde, total homosistein düzeyinin yaklaşık 4 µmol/L düşüdüğü de gösterilmiştir. Bu stratejinin klinik kullanımı için daha randomize çalışmlara ihtiyaç vardır.

Avrupada yeni yapılan geniş bir retrospektif çalışmada da (750 aterosklerozlu ve 800 normal birey) açlık plazma homosistein düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği ve metiyonin yüklem testinin %27 hastanın daha hiperhomosisteinemi grubuna geçmesine neden olduğu tespit edilmiştir (38). Homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu (OR; 2.2) ve her 5 (mol/L'lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini, erkeklerde 1.35 kadınlarda 1.42 kat artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca bu değerler sigara içenlerde ve hipertansif hastalarda daha yüksek bulunduğundan, özel-

likle bu hastalarda hiperhomosisteineminin kontrol ve tedavisinin gerektiği vurgulanmıştır.

Ülkemizde koroner arter hastalarında yapılan iki vaka-kontrollü çalışmada da plazma homosistein değerinin  $>15 \mu\text{mol/L}$  olmasının KAH riskini 2.1 ile 2.35 civarında artırdığı gösterilmiştir (40,41).

**Prospektif çalışmalar:** Sekiz büyük kohort çalışmasında kardiyovasküler risk faktörü olarak ciddi ilişki bulunsa bile, genel olarak prospektif çalışma sonuçları hala tam tatmin edici değildir. Doktorların Sağlık Çalışmasında (Physician Health Study) 14.916 erkek doktor, başlangıç homosistein ölçümü kaydedilerek 5 yıl boyunca takip edilmiştir (42). Öncesinde ateroskleroz olup olmadığı bilinmeyen bu doktorlardan, plazma homosistein konsantrasyonu normalin üst sınırından %12 daha fazla olanlarda miyokard infarktüsü riski 3.4 kat daha fazla bulunmuştur. Çalışmadaki 271 miyokard infarktüsü hastanın %7'sinde nedeninin hiperhomosisteinemiye bağlı olabileceği hesaplanmıştır. Fakat bu çalışmanın daha sonraları yayımlanan ileriki sonuçlarında homosistein yüksekliği ile miyokard infarktüsü ve strok arasında bir ilişki bulunamamıştır. Diğer büyük bir çalışmada da homosisteinin vasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu ve her  $4 \mu\text{mol/L}$ 'luk artışın koroner kalp hastalığı riskini 1.4 kat artırdığı bulunmuştur (43).

Nygard ve arkadaşları da koroner kalp hastalığı anjiyografik olarak gösterilmiş 587 hastada (4.6 yıl takiplerinde %10.9'u ölmüş) yüksek homosistein düzeyi ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında ciddi oranda bir ilişki bulmuştur (RR 4.5, %95 CI 1.22-16.6) (44). Homosistein konsantrasyonu  $15 \mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olanlarda tahmini mortalite oranı %24.7,  $9 \mu\text{mol/L}$ 'nin altında olanlarda %3.8 olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada koroner kalp hastalığının yaygınlığı ile total homosistein konsantrasyonu yalnızca zayıf bir ilişki göstermiştir.

Fakat Doktorların Sağlık Çalışmasının son yayınlanan sonuçlarının da içinde bulunduğu 6 prospektif çalışmada homosistein düzeyi ile ölümcül olan veya olmayan koroner arter hastalığı ve strok arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır (45-49). Ayrıca 22 vaka kontrolü ve 11 kohort çalışmasının Kasım 2000'de yayınlanan meta-analizinde de çalışmaların çoğunun heterojen olduğu ve homosisteinin sanıldığı gibi

kalp üzerine zararlı etkisinin olmadığı, fakat sağlıklı yaşantının göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (50).

**Periferik arter hastalığı ve venöz tromboembolizm:** Boers ve arkadaşları, prematür aterosklerotik vasküler hastalığı olan 75 hastayı, metionin yükleme testi ile hiperhomosisteinemi yönünden incelemiş ve serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanların yaklaşık 1/3'ünde hiperhomosisteinemi saptanmıştır (51). Clarke ve arkadaşları da benzer bir çalışmada serebrovasküler hastalıkların %42'sinde, periferik arter hastalıklarının %28'inde koroner kalp hastalığı olanların ise %30'unda hiperhomosisteinemi bulmuşlardır (52). Yine aynı çalışmada bunlarda koroner kalp hastalığı riski normallere göre 24 kat daha fazla çıkmıştır. Yakın zamanda Selhup ve arkadaşları tarafından, plazma homosistein konsantrasyonunun yükselişiyle karotis arter darlığı sıklığının arttığı saptanmıştır (53). Framingham Kalp Çalışmasında da yüksek homosistein ile tıkaçıcı vasküler hastalık arasında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız bir ilişki görülmüş ve plazma homosistein seviyesi ile karotid arter stenozu arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Karotis arter darlığı riski daha önceden normal olduğu düşünülen, düşük homosistein seviyelerinde bile ( $11.4-14.3 \mu\text{mol/L}$ ) artmıştır (53). Ayrıca pek çok çalışmada karotis, koroner arter, aort ve periferik arter hastalığının anatomik yaygınlığı ile de homosistein arasında belirgin bir ilişki olduğu bulunmuştur (54,55).

Bir çalışmada hafif hiperhomosisteineminin venöz tromboembolizm için de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (56). Bu çalışmada plazma homosistein düzeyi  $22 \mu\text{mol/L}$ 'nin üstüne çıktığında derin ven trombozu için risk 4.0 kat artmıştır. Ayrıca bu risk artışı yeni yapılan bir meta analizde de doğrulanmıştır (RR; 2.95, %95CI 2.08-4.17) (57). Homosistein düşürücü tedavinin bu derece yüksek konsantrasyondaki hastaların riskini düşürüp düşürmediği bilinmemektedir. Yakın zamanda Ritdker ve arkadaşları da hiperhomosistein ve Faktör V Leiden kombinasyonunun venöz tromboembolizm riskini 3.6 kat artırdığını saptamıştır (58).

**Akut koroner sendromlar ve homosistein:** Yeni bir çalışmada Q dalgalı MI, Q dalgalı olmayan MI ve USAP'lı hastaların hastaneye müracaatları sırasında homosistein düzeylerine bakılmış ve 2 yıl bo-

yunca izlenmişlerdir (59). Bu dönem içinde toplam 579 hastadan 65'i ölmüştür. Ölen hastaların geliştikleri homosistein düzeyleri yaşayanlardan daha yüksek bulunmuş ve homosistein düzeyi yüksek olanlarda tüm nedenlere bağlı mortalite için rölatif risk 2.4 çıkmıştır. Bu sonuçlara dayanılarak hastaneye müracaatları sırasındaki hastaların serum homosistein düzeyinin bu tür hastalarda uzun süreli prognozun bağımsız bir ön göstergesi olduğu savunulmuştur. Akut koroner sendromlularda benzer şekilde dizayn edilen yeni bir çalışmada da homosistein düzeyi  $>12.2\mu\text{mol/L}$  olan hastalarda kardiyak olay riski 2.6 kat yüksek bulunmuştur (60). Başka bir çalışmada da akut koroner sendromlularda homosistein ile trombin F1+2, ve homosistein ile faktör VIIa arasında oldukça anlamlı ilişki bulunurken kontrol hastalarında böyle bir ilişki görülmemiştir (61). Bu da homosisteinin protrombotik etkisinin bir göstergesidir

**Yaşlılar ve kadınlar:** Yüksek plazma homosistein düzeyi, yaşlı hastalarda da koroner olaylardaki artışın bağımsız bir belirleyicisidir (62). Yaşlılarda strok ve miyokard infarktüsü riski total homosisteinle direk olarak artar. Total homosisteindeki her  $1\mu\text{mol/L}$ 'lik artış %6-7'lik doğrusal risk artışıyla birlikte (62). Bu düzey  $18.6\mu\text{mol/L}$ 'nin üstünde olduğunda strok ve MI riskinde çok ciddi artış olur.

Prospektif çalışmalarda kadınlarla ilgili sonuçlar hem net değildir hem de sınırlıdır. Menapozda olan 28263 sağlıklı kadında yapılan yeni geniş bir çalışmada, homosisteindeki yükselme ile gelecekte kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin orta derecede arttığı gösterilmiştir (63). Bununla birlikte homosisteini düşürmenin bunu nasıl etkileyeceği bilinmemektedir. Başka bir çalışmada da, tek başına homosistein ( $>17\mu\text{mg/dl}$ ) ya da Lipoprotein(a)'nın ( $\text{Lp(a)} >30\text{ng/dl}$ ) yüksekliği kadınlarda koroner kalp hastalığı riski ile ilişkili bulunmamıştır (64). Fakat her ikisinin birlikteliğinde ise kadınlarda koroner kalp hastalığı riski açısından anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( $\text{OR}=4.83\text{ p}<0.003$ ). Bu risk artışı kadınlarda homosistein ve  $\text{Lp(a)}$ 'nın birlikte ortaya çıkan aditif etkilerini gösterir. Homosistein,  $\text{Lp(a)}$ 'nın fibrine bağlanmasında artışa yol açarak bu etkiyi gösteriyor olabilir. Buna karşın erkeklerde hem homosistein hem de  $\text{Lp(a)}$  tek başlarına birer bağımsız risk faktörü olmasına rağmen, birlikte olmaları ek bir risk getirmemiştir.

**Genetik defektler:** Metilentetrahidrofolat redüktaz enziminin C677T polimorfizimi genel popülasyonda yüksek homosisteinin kuvvetli bir ön göstergesi olmasına rağmen, 6000 den fazla hastayı içeren çalışmaların meta-analizinde, bununla kardiyovasküler hastalık risk artışı arasında ilişki bulunmamıştır (21,65).

**Folat, vitamin B6 ve B12:** Bu vitaminlerin homosisteinden bağımsız olarak aterosklerozla ilişkili olup olmadıkları ve diyetle taze meyve yemenin kardiyovasküler hastalık riskini düşürüp düşürmediği, epidemiolojik çalışmalarla tam olarak belirlenememiştir (66-68).

### Hiperhomosisteineminin tedavisi

Hiperhomosisteineminin tedavisi altta yatan nedene göre değişmektedir. Bununla birlikte tedavisinde tek ve en etkili madde folik asittir. Bunun diyetteki ana kaynağı ise taze sebze ve meyvedir. Folik asidin minimal efektif dozları halen belirlenememiştir. Folik asitin tek başına veya vitamin B6 ve vitamin B12 ile kombine edilmesi plazma homosistein seviyesini düşürülebilir (69). Bununla plazma homosistein konsantrasyonunun normalleşmesi genellikle tedaviye başlandıktan 4 ile 6 hafta sonra olsa da, bu süre 2 haftaya kadar da inebilir. Folik asit tek başına plazma homosistein seviyesini %25, B12 ile kombine edilirse %32 oranında düşürür (69). Fakat B6'nın ek bir katkısı görülememiştir. Homosistein düzeyini düşürme açısından yüksek folik asit dozları (1-5 mg/gün) ile 400  $\mu\text{gr}$ 'lık doz arasında fark yoktur (70). Bu nedenle günlük olarak alınan ve 400  $\mu\text{gr}$  folat içeren multivitamin preparatları (içinde B6 ve B12 vitamini olan) tedavi için yeterli olmaktadır. Folik asitin, ender de olsa subklinik B12 vitamin eksikliği olanlarda spinal kord dejenerasyonu yapıcı etkisi olması nedeniyle, B12 vitamini ile kombine edilmesi tavsiye edilir (400-1000  $\mu\text{g/gün}$ ). Bu tedavinin ciddi hiperhomosisteinemili hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini düşürdüğü gösterilmiş olsa bile, hafif ve orta homosistein yüksekliğinde bu etki hala gösterilememiştir (66-68).

### KAYNAKLAR

1. McCully KS: Vascular pathology of homosisteinemia; implications for the pathogenesis of atherosclerosis. Am J Pathol 1969; 56:111-28

2. Kang SS, Wong PW, Malinow MR: Hyperhomocystenemia as risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992;12:279-98
3. Bushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57
4. Ueland PM: Homocysteine species as components plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995;4:340-2
5. Finkelstein JD: The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2): S40-4
6. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH: Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-79
7. Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, Nordhei AK: Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998; 44: 311-6
8. Dudman NP, Wilcken DE, Wang J, Lynch JF, Macey Lundberg P: Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease : its occurrence, cofactor therapy and enzymology. *Atheroscler Thromb* 1993;13:1253-60
9. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM: Assessment of homocysteine status. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 286-94
10. Grag UC, Zheng ZJ, Folsom AR, et al: Short-term and long-term variability plasma homocysteine measurement. *Clin Chem* 1997;43:141-5
11. Morris K: Higher estrogen level linked to decreased homocysteine concentration in women. *Am J Epidemiol* 2000;152:140-8
12. van Baal WM, Smolders RGV, van der Mooren MJ, Teerlink T, Kenemans P: Hormone replacement therapy and plasma homocysteine levels. *Obstet Gynecol* 1999;94:485-91
13. Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, Hultberg B, Anderson A, Johansson BB: Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases of stroke. *Stroke* 1995;26:796-800
14. Egerston W, Silberg J, Crooks R, Ray C, Xie L, Dudman N: Serial meassures of plasma homocysteine after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996 1;77:759-61
15. Auer J, Eber B: Homocysteine and fibrinolysis in acute occlusive coronary events. *Lancet* 1999;354:1474-5
16. Senarentne MP, Griffiths J, Nagendran J: Elevation of plasma homocysteine levels associated with acute myocardial infarction *Clin Invest Med* 2000;4:220-6
17. Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ: Association between total homocysteine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am Heart J* 2000;3:446-54
18. Kraus JP: Biochemistry molecular genetics of cystathionine beta-synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 1998;157:(suppl 2) S50-3
19. Ogier de Baulny H, Gerard M, Saudubray JM, Zitoun J: Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* 1998;157:(suppl 2) S77-83
20. Delughery TG, Evans A, Sadeghi A, et al: Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase: correlation with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease. *Circulation* 1996;94:3074-8
21. Ma J, Stampfer MJ Hennekens CH, et al: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996; 94:2410-6
22. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8
23. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH: Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinants for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96:239-46
24. McCully KS: Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;2:386-9
25. Sung JJ, Sanderson JE, Sanderson JF, et al: Hyperhomocysteinemia, helicobacter pylori, and coronary heart disease. *Heart* 1996;76:305-7
26. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM: Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res* 1991;51:828-35
27. Ueland PM, Refsum H: Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-501
28. Vermaak WJ, Ubbink JB, Barnard HC, Potgieter GM, van Jaarsveld H, Groenewald AJ: Vitamin B6 nutrition status and cigarette smoking. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1058-61
29. Christensen B, Landaas S, Stensvold I, et al: Whole blood folate homocysteine in serum, and risk of first acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1999;147:317-26
30. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R: Homocystinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974;291:537-43
31. Starkebaum G, Harlan JM: Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986;77:1370-6
32. Loscalzo J: The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996;98:5-7
33. Rodgers GM, Conn MT: Homocysteine ,an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990;75:895-901



34. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;9:308-18

35. Tsai JC, Wang H, Perrella MA, et al: Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996;97:146-53

36. Bellas RE, Lee JS, Sonenshein GE: Expression of a constitutive NF-kappa B-like activity is essential for proliferation of cultured bovine vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995;96:2521-7

37. Naruszewicz M, Mirkiewicz E, Olszewski AJ, et al: Thiolation of lowdensity lipoprotein by homocysteine thiolactone causes increased aggregation and altered interaction with cultured macrophages. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1994;4:70-7

38. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-81.

39. Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM: Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J Lipid Res* 1983;24:1070-6.

40. Tokgözoğlu SL, Alikeşifoğlu M, Atalar E, ve ark: Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygınlığının belirlenmesindeki önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:598-603

41. Aksoy M, Öç M, Aksoy Nur Ş, ve ark: Bir Türk kohortunda plazma homosistein, folat ve B12 vitamini düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;475-80

42. Stempfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*;1992 268:877-81

43. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland IPM, Forde OH, Nordrehaug JE: Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24:704-9

44. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollest SE: Plasma homocysteine levels and mortality in patients coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6

45. Verholf P, Hennekens CH, Malinow MR, Kok FJ, Willett WC, Stempfer MJ: A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1924-30

46. Verholf P, Hennekens CH, Allen RH, Stabler SP, Willett WC, Stempfer MJ: Plasma total homocysteine and risk of angina pectoris with subsequent coronary artery bypass surgery. *AM J Cardiol.* 1997;79:799-801

47. Alftan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, et al: Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis.* 1994;106:9-19

48. Evans RW, Staten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH: Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease

in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1947-53

49. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, et al: Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.*1998;98:204-10

50. Cleophas TJ, Hornstra N, Hoogstraten van B, van der Meulen J: Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not ? a meta analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:1005-9

51. Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels FJM, et al: Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Eng J Med* 1985;313:709-715

52. Clarke R, Daly R, Robinson K, et al: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55

53. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al: Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-91

54. Aronow WS, Ahn C, Schoenfeld MR: Association between plasma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol.* 1997;79:1432-3

55. van den Berg M, Stehouwer CD, Bierdrager E, Rauwerda JA: Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young patients with lower-limb atherosclerotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:165-71.

56. den Heijer M, Kostor T, Blom HJ, et al: Hyperhomocysteinemia as a risk factor deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62

57. Ray JG: Meta analysis of hyper homocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-16

58. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stamfer MJ: Innterrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden , and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1777-82

59. Torbjörn O, Antia S, Marianne H, et al: Serum homocysteine concentration as an indicator of survival in patients with acute coronary syndroms. *Arch Intern Med* 2000;160:1834-40

60. Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conroy RM, Collinson PO, Graham IM, Noble MIM: Effects of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 102:605-10

61. Al-Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ, et al: Relation Between homocysteine, Factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:372-7

62. Bots M, Launer L, Lindermans J, et al: Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke

in the elderly: Rotterdam study. *Arch Intern Med* 1999;159:38-44

**63. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH:** Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:1817-21

**64. Foody JM, Milberg JA, Robinson K, Pearce GL, Jacobsen DW, Sprecher DL:** Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase coronary artery disease risk in young men and women. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:493-9

**65. Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvick J, Brudin L:** Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 1998;98:2520-6

**66. 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;279:359-64

**67. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al:** Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation* 1998;97:437-43

**68. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC:** Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 1996;275:447-51

**69. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration.** Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894-8

**70. Lobo A, Naso A, Arheart K, et al:** Reduction of homocystein levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B6 and B12. *Am J Cardiol* 1999;83:821-5