



## چکیده

مقدمه: ریسک فاکتورهای معمول مثل افزایش کلسترول، استعمال سیگار و فشارخون، تمام موارد مرگ‌ومیر و ابتلای ناشی از بیماری‌های ایسکمیک قلبی را توجیه نمی‌کند. ریسک فاکتورهای جدید مثل هموسیستین اخیراً به‌عنوان ریسک فاکتور مستقل در ابتلا به بیماری‌های عروق کرونر مطرح شده‌اند.

روش کار: مطالعه حاضر به‌صورت یک بررسی مورد-شاهد جهت بررسی سطح هموسیستین پلاسما در بیماران ایسکمیک قلبی زودرس با سن کمتر از ۵۰ سال که بیماری آنها با آنژیوگرافی اثبات شده است درمقایسه با افرادی که در آنژیوگرافی، عروق کرونر سالم داشتند صورت گرفت. سطح هموسیستین پلاسما توسط روش HPLC اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه نشان داد که میانگین سطح هموسیستین پس از حذف ریسک فاکتورهای اصلی تفاوت قابل توجهی در دو گروه داشت ( $p=0/003$ ) ولی جنس به‌عنوان یک ریسک فاکتور غیراصولی در سطح هموسیستین مؤثر بوده و پس از یکسان‌سازی گروه‌ها بر اساس جنس، میانگین سطح هموسیستین در گروه مطالعه نسبت به کنترل، تفاوت قابل توجه آماری نداشت. اگرچه میانگین هموسیستین در تمام گروه‌های مطالعه از گروه کنترل بالاتر بود ولی به لحاظ واریانس زیاد یافته‌ها در گروه مطالعه، اختلاف میانگین تفاوت قابل توجه آماری نداشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که افزایش سطح هموسیستین، صرف‌نظر از سایر ریسک فاکتورها، یک عامل خطر جهت ابتلا به بیماری عروق کرونر در افراد کمتر از ۵۰ سال است. بالا بودن سطح هموسیستین در گروه‌های مورد نسبت به شاهد پس از یکسان‌سازی بر اساس جنس اگر چه به لحاظ آماری قابل توجه نمی‌باشد ولی بر اساس مطالعات انجام شده دارای اهمیت بالینی بوده و نشان‌دهنده خطر بیشتر جهت ابتلا به بیماری‌های ایسکمیک قلبی می‌باشد. پیشنهاد می‌گردد سطح هموسیستین در همه بیماران با سن کمتر از ۵۰ سال و بدون ریسک فاکتور اصلی اندازه‌گیری شود.

کل‌واژگان: هموسیستین، بیماری ایسکمیک قلبی زودرس، آنژیوگرافی.

## مقدمه

تغذیه‌ای ویتامین‌ها بوجود می‌آید (۲). شواهد اپیدمیولوژیک زیادی نشان داده‌اند که هیپرهموسیستینمی خفیف یک ریسک فاکتور مستقل جهت آترواسکلروز در عروق کرونر، مغز و عروق محیطی است. سطح هموسیستین در جامعه، توزیع نرمال داشته و مشاهده شده که حتی افرادی که در ۲۰٪ بالای منحنی توزیع نرمال جامعه قرار می‌گیرند احتمال خطر بیماری‌های ایسکمیک قلبی در آنها دو برابر افزایش می‌یابد (۲).

هموسیستین نه تنها در بروز اولیه بیماری عروق کرونر یک ریسک فاکتور مهم و مستقل بوده بلکه در تعیین مرگ‌ومیر بیماران شناخته شده ایسکمیک قلب مستقل از سایر ریسک فاکتورها یک پیش‌بینی‌کننده قوی مرگ‌ومیر<sup>۱</sup> در این بیماران است (۳). در مورد سطح هموسیستین و به‌خصوص نقش آن در افراد جوان و یا میانسال مطالعات معدودی انجام شده و به نتایج متناقضی دست یافته‌اند.

بیماری‌های عروق کرونر، شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر در کلیه جوامع از جمله ایران می‌باشد. علی‌رغم پیشرفت‌های بسیار در شناخت عوامل خطر و مکانیسم‌های ایجاد کننده این بیماری، هنوز این بیماری به‌طور کامل قابل پیشگیری نیست و بسیاری از بیماران بدون داشتن ریسک فاکتورهای اصلی مبتلا به بیماری عروق کرونر می‌شوند. امروزه ریسک فاکتورهای جدید مانند لیپوپروتئین a، فیبرینوژن و هموسیستین و مارکرهای التهابی مثل CRP مطرح شده و مطالعات زیادی در مورد این ریسک فاکتورها در حال انجام است (۱). اگر چه ارتباط این عوامل با آترواسکلروز مشاهده شده است ولی مشخص نیست که این‌ها با آترواسکلروز یک رابطه علیتی داشته یا تنها به‌طور همزمان با آترواسکلروز مشاهده می‌گردند. هموسیستین یک اسید آمینه حاوی سولفور است که در جریان متابولیسم متیونین بوجود می‌آید. افزایش سطح هموسیستین به‌علت نقص ژنتیکی در آنزیم‌های مسؤؤل متابولیسم هموسیستین و یا به‌علت کمبود

<sup>1</sup> Mortality

بیماری ایسکمیک قلبی زودرس و بدون ریسک فاکتورهای اصلی صورت گرفته است.

### روش کار

این مطالعه به صورت مورد-شاهد طراحی و اجرا گردید. با استفاده از بایگانی آنژیوگرافی مرکز آموزشی-درمانی امام علی (ع) بیمارانی که تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفته و سن کمتر از ۵۰ سال داشته و فاقد ریسک فاکتورهای اصلی شامل فشارخون بالا، کلسترول بالا، دیابت و یا مصرف سیگار بودند انتخاب شدند. تعداد ۳۷ بیمار که بر اساس آنژیوگرافی انجام شده تنگی بیش از ۷۰٪ در یک یا چند رگ کرونر داشتند به عنوان گروه مطالعه و ۳۵ نفر نیز که در آنژیوگرافی کرونر سالم بودند به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. از تمامی بیماران معاینات اولیه شامل قد، وزن و فشارخون به عمل آمد و الکتروکاردیوگرام تهیه شد. سپس از بیماران در حالت ناشتا پس از ۳۰ دقیقه استراحت نمونه خون وریدی گرفته شد، در داخل تیوب‌های حاوی EDTA ریخته شد و بلافاصله در حمام آب سرد قرار گرفت. سپس با سانتریفوژ یخچال دار با دور ۱۵۰۰ در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شده و پلاسمای جدا شده در فریزر ۴۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان آنالیز نگهداری شد. تعیین مقدار هموسیستئین در تمام نمونه‌ها توسط دستگاه HPLC مدل (شیمادزو، کیوتو، ژاپن)<sup>۴</sup> مجهز به سه پمپ (LC-10A)، سیستم کنترلر مدل (SCL-10A)، دتکتور فلورسانس (RF-551) که در طول موج‌های تحریکی ۳۸۵nm و نشری ۵۱۵nm (Ex= ۳۸۵nm, Em= ۵۱۵nm) تثبیت شده بود و Degasser مدل DGU-3A انجام گرفت. آنالیز نمونه‌ها، با استفاده از فاز متحرک شامل بافر فسفات (pH= ۲/۲, ۰/۰۵M) و متانول (۱۳-۸۷) بر روی ستون ODS (۲۵×۴/۵ mm) (Shimpack) با سرعت جریان 1ml/min در دمای ۶۴ درجه سانتی‌گراد (CTO-10A) و در حضور مرکاپتوپروپیل گلیسین<sup>۵</sup> به عنوان استاندارد داخلی انجام شد، تحت شرایط فوق زمان بازبایی برای هموسیستئین و استاندارد داخلی به ترتیب برابر ۶ و ۹ دقیقه بود. از نمونه خون گرفته شده ۲ میلی‌لیتر سرم جدا شده و جهت آزمایش‌های کلسترول، تری‌گلیسرید و HDL به آزمایشگاه فرستاده شد. به منظور بررسی اختلاف مشاهده شده در متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای<sup>۶</sup> و جهت بررسی اختلاف میانگین در

پوری<sup>۱</sup> و همکاران در یک مطالعه مورد-شاهد روی ۵۱ بیمار زیر ۴۵ سال در مقایسه با ۱۵ فرد سالم مشاهده نمودند که هموسیستئین یک ریسک فاکتور مستقل برای بیماران جوان دچار درگیری عروق کرونر است و توصیه شده که هموسیستئین در تمام بیماران جوان در غیاب ریسک فاکتورهای معمول بررسی شود (۴).

بر خلاف مطالعه فوق، یک مطالعه مورد-شاهد دیگر در بررسی سطح فیبرینوژن و هموسیستئین ۵۸ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونر ثابت شده با ۵۸ فرد سالم نشان داد که سطح هموسیستئین در گروه مطالعه و شاهد تفاوتی نداشته ولی فیبرینوژن در گروه مطالعه به طور قابل توجهی بالاتر بوده است (۵).

مطالعه بوتس<sup>۲</sup> روی افراد با سن بیش از ۵۵ سال نشان داد که سطح هموسیستئین در افراد ۷۵ سال و بالاتر هیچ ارتباطی با ضایعات آترواسکلروز و بیماری‌های عروق کرونر نداشته است. برعکس در سنین ۵۵ تا ۷۴ سال افزایش هموسیستئین با افزایش خطر آترواسکلروز و بیماری‌های عروق کرونر همراه بوده است (۶).

نکته قابل توجه این که هرچه سطح هموسیستئین بالاتر باشد شدت و وسعت ضایعات آترواسکلروز افزایش می‌یابد و نیز همراه بودن فشارخون بالا با هیپرهموسیستئینی موجب تشدید آترواسکلروز کرونر می‌شود (۷).

ورهوف<sup>۳</sup> در یک مطالعه مورد-شاهد با مقایسه ۱۳۱ بیمار دچار درگیری عروق کرونر با ۸۸ فرد سالم مشاهده نمود هر چه سطح هموسیستئین بالاتر باشد شدت ضایعات آترواسکلروتیک بیشتر است و در ضمن هیچ مرز معینی که هموسیستئین کمتر از آن خطر نداشته باشد مشخص نیست (۸).

تعداد بسیار بیمارانی که در سنین پایین بدون داشتن هیچ عامل خطر اصلی مبتلا به درگیری عروق کرونر قلب می‌باشند لزوم بررسی سایر ریسک فاکتورها در سنین پایین و به ویژه در افرادی که فاقد ریسک فاکتور اصلی هستند را آشکار می‌سازد. در ایران به طور محدود مطالعاتی جهت بررسی ریسک فاکتورهای جدید در بیماران مبتلا به بیماری‌های عروقی انجام شده است (۹). در سایر مطالعات نیز سطح هموسیستئین در تمام سنین و بدون توجه به سایر ریسک فاکتورهای اصلی انجام شده است. مطالعه حاضر به منظور بررسی سطح هموسیستئین در بیماران دارای

<sup>4</sup> Shimadzu, Kyoto, Japan

<sup>5</sup> Mercaptopropionylglycine

<sup>6</sup> Chi-square

<sup>1</sup> Puri

<sup>2</sup> Bots

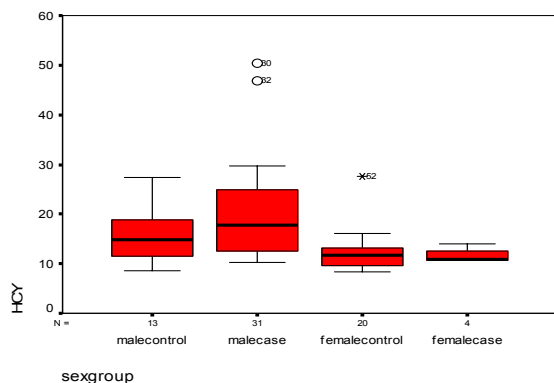
<sup>3</sup> Verhoef

فقط ۳۱٪ گروه کنترل مرد بودند ( $p=0/001$ ) برای بررسی تأثیر جنس، بیماران در چهار گروه بر اساس جنس و وجود یا عدم وجود بیماری عروق کرونر تقسیم‌بندی شدند (جدول ۲)

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار سطح هموسیستئین به تفکیک جنس در گروه‌های مورد و شاهد

	مورد (انحراف معیار)	شاهد (انحراف معیار)	p
مردان	۱۹/۹۰ (۹/۶۹)	۱۵/۵۸ (۵/۴۲)	غیرمعنادار
زنان	۱۶/۵۰ (۱/۶۱)	۱۲/۴۴ (۴/۲۳)	غیرمعنادار

آنالیز واریانس نشان داد که اختلاف میانگین هموسیستئین بین گروه‌های فوق معنادار است ( $p=0/001$ ) ولی مقایسه بین تک‌تک گروه‌ها نشان داد که اختلاف میانگین هموسیستئین فقط بین بیماران مرد مطالعه و خانم‌های گروه شاهد معنادار می‌باشد ( $p=0/001$ ). سطح هموسیستئین در بیماران مرد مطالعه (۱۹/۹ میکرومول / لیتر) بسیار بالاتر از مردان گروه شاهد (۱۵/۵ میکرومول / لیتر) بود ولی به‌علت واریانس نسبتاً زیاد، سطح هموسیستئین در بیماران مرد، از نظر آماری اختلاف معنادار را نشان نداد (نمودار ۱).



نمودار ۱- box plot سطح هموسیستئین به تفکیک جنس در گروه‌های مورد و شاهد

همان‌طور که در نمودار مشخص است سه تن از بیماران در خارج از محدوده میانه هموسیستئین قرار داشتند. مورد شماره ۳۰ آقای ۴۷ ساله با سطح هموسیستئین ۵۰ میکرومول / لیتر و علی‌رغم نداشتن ریسک فاکتور اصلی، مبتلا به درگیری منتشر دو رگ کرونر بود. همچنین مورد شماره ۳۲ آقای ۴۶ ساله با سطح هموسیستئین ۴۸ میکرومول / لیتر بدون هیچ ریسک فاکتوری مبتلا به تنگی شدید هر سه رگ کرونر بود. مورد شماره ۵۲ خانم ۴۹ ساله با BMI ۳۱ بودند که به‌علت تست ورزش مثبت، آنژیوگرافی شده ولی عروق کرونر اپی‌کاردیال سالم داشتند.

متغیرهای کمی از آزمون تی<sup>۱</sup> استفاده شد. در صورت نیاز به آنالیز میانگین‌ها در بیش از دو گروه از آنالیز واریانس استفاده گردید و در هر مورد p کمتر از ۰/۰۵ معنادار تلقی گردید.

تعریف واژه‌ها: آنژیوگرافی کرونر: روشی جهت بررسی شدت و میزان تنگی عروق کرونر قلب؛ هموسیستئین: اسید آمینه مشتق شده از سیستئین که با روش HPLC در پلاسما قابل اندازه‌گیری است؛ بیماری ایسکمیک قلبی زودرس: افرادی با سن کمتر از ۵۰ سال که در آنژیوگرافی کرونر، تنگی بیش از ۷۰٪ در یک یا چند رگ کرونر دارند.

## نتایج

در مجموع از ۷۲ بیمار، ۳۷ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونر و ۳۵ فرد سالم نمونه‌گیری به‌عمل آمد. دو نفر از هر گروه به‌علت فشارخون بالا از مطالعه حذف شدند. آنالیز آماری روی ۶۸ بیمار انجام شد، ۳۵ نفر در گروه مطالعه و ۳۳ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. دو گروه از نظر سن، نمایه توده بدنی<sup>۲</sup>، کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL، LDL و فشارخون تفاوت معنادار نداشتند ولی میانگین سطح هموسیستئین در گروه مطالعه ۱۸/۸۸ میکرومول / لیتر و در گروه کنترل ۱۳/۶۸ میکرومول / لیتر بود ( $p=0/003$ ) که اختلاف قابل توجهی بین دو گروه داشت (جدول ۱).

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرها در گروه‌های مورد و شاهد

متغیر	مورد		شاهد		p
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
سن	۴۷/۴۷	۲/۴۶۰	۴۶/۶۹	۳/۹۹۵	۰/۳۵۶
نمایه توده بدنی	۲۵/۳۴	۲/۵۳	۲۵/۷۷	۲/۴۵	۰/۶۰۸
تری گلیسرید	۲۱۵/۷۱	۸۸/۴۶	۱۸۸/۴۲	۶۳/۸۵	۰/۱۴۸
کلسترول	۱۹۶/۲۰	۴۳/۷۲	۱۸۰/۶۱	۳۷/۱۵	۰/۱۱۹
HDL	۴۸/۲۰	۱۴/۶۲	۴۲/۹۱	۱۲/۳۷	۰/۱۱۶
LDL	۱۰۴/۸۶	۳۴/۴۷	۹۹/۸۲	۳۳/۶۲	۰/۵۴۴
هموسیستئین	۱۸/۸۸	۹/۵۰	۱۳/۶۸	۴/۸۸	۰/۰۰۲
فشار سیستول	۱۲۴/۴۴	۹/۸۳	۱۱۹/۸۳	۱۱/۵۳	۰/۱۱۴
فشار دیاستول	۷۷/۵۹	۱۰/۶۲	۷۲/۰۳	۱۲/۵۲	۰/۰۸۰

یکی از متغیرهای مورد مطالعه که جزو عوامل خطر اصلی نبوده و با توجه به محدودیت بیماران امکان یکسان‌سازی آن نبوده جنس می‌باشد. در گروه مطالعه ۳۱ مرد و ۴ زن و در گروه شاهد ۲۱ زن و ۱۲ مرد وجود داشت. دو گروه از نظر جنس تفاوت قابل توجهی داشتند به‌طوری‌که ۸۹٪ بیماران گروه مطالعه مرد و

<sup>1</sup> T test

<sup>2</sup> BMI

## بحث

هموسیستین در بیماران مرد مطالعه بررسی آماری اختلاف قابل توجه را نشان نداد (در خانم‌ها نیز همین اختلاف میانگین مشاهده شده است).

در اکثر مطالعات انجام شده مانند مطالعه حاضر، سطح هموسیستین در مردان بالاتر از زنان گزارش شده ولی این اختلاف بسیار جزئی بود مانند مطالعه ریس<sup>۱</sup> که اختلاف میانگین سطح هموسیستین در مردان به میزان ۱ میکرومول/لیتر بالاتر بود؛ در مردان ۹/۶۴ میکرومول/لیتر و در زنان ۸/۵۶ میکرومول/لیتر (۲۲). در حالی که در مطالعه فعلی اختلاف میانگین بسیار بالاتر و حدود ۴ میکرومول/لیتر (۱۹/۹۰) در برابر ۱۵/۵۸ در مردان و ۱۶/۵۰ در برابر ۱۲/۴۴ در زنان).

نتایج این مطالعه تا حدودی مشابه مطالعه پوری و همکاران است که در یک مطالعه مورد-شاهد روی ۵۱ بیمار زیر ۴۵ سال در مقایسه با ۱۵ فرد سالم مشاهده نمودند که هموسیستین یک ریسک فاکتور مستقل برای بیماران جوان دچار درگیری عروق کرونر می‌باشد و توصیه شده که هموسیستین در تمام بیماران جوان در غیاب ریسک فاکتورهای معمول بررسی شود (۴).

نکته قابل توجه دیگر مطالعه حاضر آن است که میانگین سطح هموسیستین در هر دو گروه مورد و شاهد نسبت به سطح نرمال در سایر جوامع و مطالعات انجام شده بالاتر می‌باشد؛ به طوری که در اکثر مطالعات سطح هموسیستین بیش از ۱۰ میکرومول/لیتر را غیرطبیعی تلقی کرده و درمان با اسید فولیک را توصیه می‌نمایند. در حالی که در مطالعه فعلی سطح هموسیستین در اکثر بیماران مورد و شاهد بیش از سطح فوق می‌باشد که شاید ناشی از عوامل تغذیه‌ای و یا اختلالات مادرزادی در متابولیسم متیونین باشد و لزوم بررسی از نظر افزودن اسید فولیک به رژیم غذایی به‌عنوان مکمل را آشکار می‌نماید.

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر، کم بودن تعداد بیماران پس از یکسان‌سازی بر اساس جنس است که با توجه به محدودیت بیماران خانم در یک مرکز، انجام چنین امری ممکن نبوده و نیازمند بررسی به‌صورت چند مرکزی می‌باشد.

## نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه نشان می‌دهد میانگین سطح هموسیستین در گروه‌های مورد بررسی پس از حذف تأثیر جنس، اختلاف قابل توجه آماری در گروه‌های مورد بررسی نداشته است ولی بالاتر بودن میانگین سطح هموسیستین در گروه‌های مطالعه نسبت به کنترل دارای اهمیت بالینی می‌باشد.

به استثنای مطالعات محدود (۱۳-۱۰) اکثر مطالعات اپیدمیولوژیک، ارتباط مثبت هموسیستین با بیماری عروق کرونر را نشان داده‌اند (۲۱-۱۴). یافته‌های مطالعه فعلی تقویت‌کننده این فرضیه است که افزایش سطح هموسیستین پلازما به‌طور مستقل از سایر ریسک فاکتورهای اصلی، شانس ابتلا به بیماری‌های ایسکمیک قلبی را در افراد جوان و میانسال افزایش می‌دهد. مطالعات مورد-شاهد زیادی ارتباط افزایش سطح هموسیستین با بیماری‌های عروق کرونر را نشان داده‌اند (۳ و ۴ و ۸-۶ و ۲۲ و ۲۳)؛ از جمله در ایران مزده و همکاران در یک بررسی مورد-شاهد نشان دادند بین حمله مغزی اعم از ایسکمیک یا هموراژیک با افزایش سطح هموسیستین، ارتباط معنادار وجود دارد (۹).

ولی مطالعه فعلی از این نظر با سایر مطالعات متفاوت است که به بررسی سطح هموسیستین در افراد جوان و بدون ریسک فاکتورهای اصلی دیگر پرداخته است. هرچند یک رابطه علت و معلولی را نمی‌توان از مطالعه فعلی استنتاج نمود ولی بالا بودن سطح هموسیستین در گروه مطالعه، اعم از این که این افزایش علت یا معلول آترواسکلروز باشد یک رابطه مثبت و معنادار بین هموسیستین و بیماری عروق کرونر زودرس را نشان می‌دهد که لازم است در مطالعات آینده‌نگر رابطه علت و معلولی این دو بررسی گردد. اگرچه یافته‌های این مطالعه ارتباط مثبت بین افزایش هموسیستین پلازما و بیماری‌های عروق کرونر را نشان می‌دهد ولی پس از حذف تأثیر جنس و یکسان‌سازی گروه‌ها بر اساس جنس، اختلاف سطح هموسیستین در گروه‌های مورد بررسی از لحاظ آماری قابل توجه نیست. این موضوع احتمالاً ناشی از تعداد کم نمونه‌ها در هر یک از گروه‌های مورد و شاهد بر اساس جنس می‌باشد.

مطالعه مورد-شاهد که در هلند انجام شده، نشان داده است که هرچه سطح هموسیستین ناشتا بالاتر باشد شدت ضایعات آترواسکلروتیک بیشتر است و هیچ سطح مشخصی وجود نداشته که هموسیستین کم‌تر از آن هیچ خطری از نظر بروز آترواسکلروز نداشته باشد (۹).

در مطالعه فعلی اگر چه سطح هموسیستین به لحاظ آماری پس از حذف جنس تفاوت قابل توجه آماری نداشته ولی سطح هموسیستین در بیماران مرد مطالعه (۱۹/۹) بسیار بالاتر از مردان کنترل (۱۵/۵) بوده است که نشان‌دهنده اهمیت بالینی بالا بودن هموسیستین پلازما در مبتلایان به بیماری عروق کرونر می‌باشد. اگر چه به‌علت واریانس نسبتاً زیاد، سطح

<sup>1</sup> Reis

### تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر با استفاده از بودجه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام شده است. همچنین یاد و خاطره مرحوم دکتر حمید راهی را گرامی می‌داریم که در طراحی تحقیق و روش انجام طرح، کمک‌های بسیار نمودند.

**پیشنهادات:** توصیه می‌شود سطح هموسیستین در تمام افراد با سن کمتر از ۵۰ سال و بدون ریسک فاکتور اصلی اندازه‌گیری شود. یکسان‌سازی جنسیت در دو گروه مطالعه و کنترل با توجه به محدودیت بیماران در مرکز کرمانشاه تقریباً امکان‌پذیر نمی‌باشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود موضوع در یک مطالعه چند مرکزی به منظور افزایش حجم نمونه و یکسان نمودن جنسیت بررسی شود.

### References

- Braunwald E. Risk factors for atherosclerotic disease. In: Ridker PM. *Heart disease*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001: 1010-1031.
- George NW, Joseph L. Homocystein and Atherothrombosis. *New Engl J Med* 1998; 338(15): 1042-1050.
- Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102(11): 1227-1232.
- Puri A, Gupta OK, Dwivedi RN, et al. Homocysteine and lipid levels in young patients with coronary artery disease. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 681-685.
- Gheye S, Lakshmi AV, Krishna TP, et al. Fibrinogen and homocysteine levels in coronary artery disease. *Indian Heart J* 1999; 51(5): 499-502.
- Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, et al. Homocysteine, atherosclerosis and prevalent cardiovascular disease in the elderly: The Rotterdam Study. *J Intern Med* 1997; 242(4): 339-347.
- Montalescot G, Ankari A, Chadeaux VB, et al. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int J Card* 1997; 60(3): 295-300.
- Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DA, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 141(1): 161-166.
- مژده م، منصف ع، کاشانی خ. بررسی رابطه هموسیستین پلاسما با استروک مغزی. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان* ۱۳۸۴؛ ۱۲(۱۲): ۱۶-۱۱.
- Wilcken DEL, Reddy SG, Gupta VJ. Homocysteinemia, ischemic heart disease, and the carrier state for homocystinuria. *Metabolism* 1983; 32:363-370.
- Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels FJM, et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 1985; 313:709-715.
- Snehalatha C, Ramachandran A, Satyavani K, et al. Plasma homocysteine concentration and coronary artery disease in Asian Indians. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 1229-1231.
- Mehrabi MR, Huber K, Serbecic N, et al. Elevated homocysteine serum level is associated with low enrichment of homocysteine in coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2002; 107(5): 189-196.
- Israelsson B, Brattström LE, Hultberg BL. Homocysteine and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1988; 71:227-233. [Abstract]
- Malinow MR, Sexton G, Averbuch M, et al. Homocysteine in daily practice: levels in coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 1990; 1: 215-220.
- Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155. [Abstract]
- Graham I. Interactions between homocysteinaemia and conventional risk factors in vascular disease. *Eur Heart J* 1994; 15:530. [Abstract]
- Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 845-859.
- Kadziela J, Janas J, Dzielinska Z, et al. The C677T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma homocysteine concentration and the risk of coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2003; 59(7): 17-26.
- Toft E, Ellegaard HV, Hagstrup CJ, et al. Plasma homocysteine, angiographically proven coronary artery disease, and wine consumption. *Eur J Intern Med* 2003; 14(4): 244-248.
- Franziska MT, Christian P, Walter E, et al. Low whole-blood s-adenosylmethionine and correlation between 5-methyltetrahydrofolate and homocysteine in coronary artery disease. *Arteriosclerosis Vasc Biol* 1996; 16: 727-733.
- Reis RP, Azinheira j, Reis HP, et al. The effect of sex and menopause on basal blood levels of homocysteine and after methionine loading. *Rev Port Card* 2000; 19(5): 581-585.
- Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine as a novel risk factor for atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 14 (4): 283-91.
- Gerhard GT, Duell PB. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10(5): 417-428.