دوفصلنامه طب جنوب
پژوهشكده زيست- پزشكي خليج فارس
مركز تحقيقات طب گرمسيري و عفوني خليج فارس
دانشگاه علوم پزشكي و خدمات بهداشتي درماني بوشهر
سال دهم، شماره ۱، صفحه ۶۶- ۶۱ (شهريور ۱۳۸۶)

دامنه مرجع براي سطح هموسيستئين سرم در منطقه شمال خليج فارس*

سيد مجتبي جعفري**[۱]، دكتر رها پازكي[۲]، دكتر كامران ميرزايي[۳]، دكتر ايرج نبي‌پور[۴]، دكتر سيد سجاد اقبالي[۵]، زهرا سنجيده[۶]

[۱] كارشناس ارشد ايمني شناسي، دانشكده پزشكي، دانشگاه علوم پزشكي بوشهر
[۲] پزشک عمومي، پژوهشگر مركز تحقيقات طب گرمسيري و عفوني خليج فارس، بوشهر
[۳] استاديار پزشكي اجتماعي، دانشكده پزشكي، دانشگاه علوم پزشكي بوشهر
[۴] دانشيار بيماري‌هاي داخلي، مركز تحقيقات طب گرمسيري و عفوني خليج فارس، بوشهر
[۵] استاديار پاتولوژي، دانشكده پزشكي، دانشگاه علوم پزشكي بوشهر
[۶] كارشناس آزمايشگاه، مركز تحقيقات طب گرمسيري و عفوني خليج فارس

چكيده

زمينه: هموسيستئين كه يک ميانجي شيميايي حاصل از متابوليسم ميتونين است، با بيماري‌هاي قلبي عروقي مرتبط مي‌باشد. اطلاعات كمي در مورد غلظت سرمي اين ماده در جمعيت ايرانيان سالم در دسترس است. ما در اين مطالعه دامنه مرجع براي سطح هموسيستئين پلاسما را در جمعيت منطقه شمال خليج فارس بررسي كرديم.

مواد و روش‌ها: در مطالعه قلب سالم خليج فارس كه به روش نمونه‌گيري چند مرحله‌اي خوشه‌اي انجام گرديد، هموسيستئين سرم ناشتا با استفاده از روش آنزيم ايمونواسي با دقت يک ميكرومول در ليتر اندازه‌گيري شد. عوامل مخدوش‌گر شامل مصرف سيگار، الكل، داروها و بيماري‌هاي زمينه‌اي حذف گرديدند. دامنه مرجع براي هموسيستئين سرم از صدک ۵ تا ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

يافته‌ها: تعداد ۸۸۶ نفر (۳۹/۳ درصد مرد و ۶۰/۷ درصد زن) ارزيابي شدند. ميانگين سرمي هموسيستئين ۷/۲۹ ±۱۴/۵۸ ميكرومول در ليتر و درمردان بيش از زنان بود. دامنه مرجع هموسيستئين سرم در مردان از ۸/۳۵ تا ۳۱/۱ ميكرومول در ليتر و در زنان از ۲/۳۹ تا ۲۴/۳۱ ميكرومول در ليتر به دست آمد. هموسيستئين سرمي تفاوتي در ميان گروه‌هاي سني نشان نداد.

نتيجه گيري: سطح هموسيستئين در جمعيت عمومي شمال خليج فارس بالا است. از آنجا كه در مطالعات مختلف هموسيستئين بالاي سرم به عنوان عامل خطري مستقل براي بيماري‌هاي قلبي عروقي نشان داده شده است، مطالعه علل و عوامل سطح بالاي هموسيستئين در منطقه شمال خليج فارس ضروري به نظر مي‌رسد.

واژگان كليدي: هموسيستئين، قلب و عروق، ويتامين ب ۱۲، فوليک اسيد
دريافت مقاله: ۱۳۸۵/۱۱/۴ - پذيرش مقاله: ۱۳۸۶/۴/۲۴

---

* اين پروژه از پروژه‌های مصوب مركز تحقيقات طب گرمسيري و عفوني خليج فارس مي‌باشد.

** بوشهر، خيابان امام خميني، مركز تحقيقات طب گرمسيري و عفوني خليج فارس، كد پستي: ۷۵۱۴۷-۶۳۴۴۸ Email: mojtaba_j@yahoo.com

مقدمه

هموسیستئین یک اسید آمینه گوگرد دار از گروه اسیدهاي آمینه غیر ضروري حاصل از متابولیسم اسید آمینه ضروري متیونین مي‌باشد (۱). سطوح بالاي این اسید آمینه همواره با افزایش خطر بیماري‌هاي انسدادي قلب و عروق از جمله افزایش خطر آترواسکلروز، سکته قلبي و مغزي همراه بوده است (۲ و ۳)، بگونه‌اي که به ازاء هر ۵ میکرومول افزایش در غلظت هموسیستئین سرم، شاهد افزایش ۶۰ تا ۸۰ درصدي خطر بیماري‌هاي قلبي عروقي (۴ و ۵)، افزایش ۵۰ درصدي خطر بیماري‌هاي عروق مغز و افزایش ۶ برابري خطر بیماري‌هاي عروق محیطي هستیم (۴). مطالعات مختلف بیانگر ارتباط غلظت‌هاي بالاي هموسیستئین ناشتاي پلاسما با عوامل مختلف مي‌باشد که از این میان مي‌توان به عوامل سن و جنس به عنوان قوي‌ترین عوامل تعیین کننده آن اشاره نمود. به طور کلي غلظت هموسیستئین در سنین بالا و نیز در مردان از سطوح بالاتري برخوردار است (۶ و ۷).

همچنین، به نظر مي‌رسد یائسگي و درمان جایگزین استروژن با غلظت هموسیستئین ناشتا در زنان ارتباط داشته باشد (۸). در عین حال، کمبود غلظت فولات و ویتامین ب ۱۲ در گردش با سطوح بالاي هموسیستئین ناشتا همراه بوده (۱۳-۹) که با درمان جایگزیني ویتامین‌هاي نامبرده قابل اصلاح مي‌باشد (۱۴ و ۱۵). علاوه بر آن، غلظت سرمي هموسیستئین با متغیرهاي نژاد، تفاوت‌هاي قومي و جغرافیایي، خصوصیات ژنتیکي افراد، رژیم غذایي و شیوه‌هاي زندگي آنان مرتبط مي‌باشد (۱۶).

علیرغم مطالعات متعدد در ارتباط با توزیع غلظت سرمي هموسیستئین در کشورهاي اروپایي و آمریکایي، اطلاعات زیادي در مورد غلظت سرمي هموسیستئین در جمعیت‌هاي سالم در کشور ما موجود نمي‌باشد (۱۷). مطالعات محدود انجام گرفته در این رابطه در ایران نشانگر سطوح بالاي هموسیستئین در جمعیت عمومي بوده است. مطالعات انجام شده توسط گل بهار و همکارانش در نمونه‌اي از جمعیت بالاي ۱۵ سال در شیراز براي تعیین دامنه مرجع هموسیستئین نتایج مشابه‌اي با مطالعات غیر ایراني داشته و نیز نشان دهنده وجود تفاوت‌هاي وابسته در غلظت‌هاي سرمي هموسیستئین و افزایش غلظت آن در مردان بود (۲۱-۱۷).

ما در این مطالعه که به عنوان بخشي از پروژه مطالعاتي قلب سالم خلیج فارس مي‌باشد، سعي در تعیین غلظت کل هموسیستئین سرم و دامنه مرجع آن جهت گروه‌هاي سني مختلف در جمعیت منطقه شمال خلیج فارس هستیم .

مواد و روش‌کار

در این مطالعه، که به صورت مقطعي طي سال‌هاي ۸۳-۱۳۸۲ به عنوان بخشي از مطالعه قلب سالم خلیج فارس صورت گرفت با استفاده از روش نمونه‌گیري چند مرحله‌اي طبقه‌بندي شده خوشه‌اي ۳۰۰۰ نفر از افراد بالاي ۲۵ سال ساکن منطقه شمال خلیج فارس مورد بررسي قرار گرفتند. براي این منظور یک نمونه خون در وضعیت ناشتا از شرکت کنندگان در مطالعه بین ساعت ۹/۵ -۷/۵ صبح اخذ شد. به منظور جلوگیري از افزایش کاذب هموسیستئین در سلول‌هاي قرمز خون، تمامي نمونه‌ها بلافاصله پس از سانتریفوژ و جدا سازي سرم با استفاده از دستگاه اتو آنالیزر سلکترا ۲ (شرکت ویتال ساینتیفیک، اسپانکرن، هلند) آنالیز

شدنـد. یک آنزیم ایمونواسي براي اندازه‌گيري سطوح کل هموسیستئین خون بر روي نمونه‌ها انجام شد. دقت کیت DRG هموسیستئین EIA (شرکت بین المللي DRG، آمریکا) یک میکرومول در لیتر با دامنه تغییر کمتـر از ۲۰ درصد بود. تداخلات DRG هموسیستئیـن کمتر از ۱۰ درصد براي بیلي روبین، هموگلوبیـن، چربي‌هـا، پروتئیـن‌ها و گلبـول‌هاي قرمز بود. در این مطالعـه کلیه عوامـل مربوط به افزایش سطح هموسیستئین سرم شامل مصرف سیگار، الکل، داروها و بیمـاري‌هاي زمینه‌اي حذف گردیدند. دامنـه مرجـع براي هموسیستئین سرم از صدک ۵ تا ۹۵ درصـد در نظر گرفتـه شد. نتـایج با استفاده از نـرم افزار آمـاري SPSS نسخه ۹/۰۵ (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) و در سطـح معني‌داري ۰/۰۵ با استفـاده از آزمون‌هاي آمـاري مربـع کاي، آزمون تـي مستقل و آنالیـز واریانـس (Post hoc: Scheffe) مورد تجـزیه و تحلیـل قرار گرفتند.

یافته‌ها

در مجموع تعداد ۸۸۶ نفر (شامل۳۹/۳ درصد مرد و ۶۰/۷ درصد زن) در این مطالعه مورد ارزیابي قرار گرفتند. میانگین سرمي هموسیستئین ۷/۲۹±۱۴/۵۸ میکرومول در لیتر بود که این میزان براي مردان ۶/۸۵±۱۷/۶۵ و براي زنان ۶/۷۸± ۱۲/۵۸ میکرومول در لیتر بود (P<۰/۰۰۱). حدود پایین و بالاي هموسیستئین به ترتیب ۰/۱ تا ۴۶/۷ میکرومول در لیتر بود.

نقطه برش هموسیستئین سرم در صدک‌هاي ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۹۰ و ۹۵ درصد براي مردان به ترتیب ۸/۳۵، ۱۰، ۱۳/۴، ۱۷/۱، ۲۰/۷، ۲۶/۶ و ۳۱/۱ میکرومول در لیتر و براي زنان به ترتیب ۲/۳۹، ۴/۱، ۸/۱۷، ۱۲، ۱۶/۳۵، ۲۱ و ۲۴/۳۱ میکرومول در لیتر بود.

جـدول ۱، توزیع هموسیستئیـن پلاسـما را بر حسب گروه سني و جنس نشان مي‌دهد. در گـروه‌هاي سني ۳۴-۲۵، ۴۴-۳۵، ۵۴-۴۵ و ۶۶-۵۵ سال میانگین هموسیستئین سرم به ترتیب ۷/۱۲±۱۴/۲۹، ۷/۱۲±۱۴/۹، ۷/۸۸±۱۴/۵۳ و ۷/۷۰±۲۵/۶۸ میکرومول در لیتر بود. حدود پایین و بالا در این گروه‌هاي سني به ترتیب ۰/۶ تا ۴۰/۸، ۰/۲ تا ۳۷/۲، ۰/۱ تا ۴۶/۷ و ۲/۱ تا ۳۹/۲ میکرومول در لیتر بود.

جدول ۱: میانگین هموسیستئین سرم (میکرومول در لیتر) در منطقه شمال خلیج فارس بر حسب سن و جنسي و در صدک‌هاي مختلف

جنس	گروه سني (سال)	(انحراف معیار) میانگین	صدک‌هاي هموسیستئین سرم							
			۲/۵	۵	۱۰	۲۵	۵۰	۷۵	۹۰	۹۵	۹۷/۵
مرد	۳۴-۲۵	۱۶/۸۴ (۶/۳۶)	۶/۸۰	۷/۹۷	۹/۸	۱۳/۰۷	۱۵/۸۵	۱۹/۳	۲۵/۱۳	۳۰/۴۲	۳۲/۴۵
	۴۴-۳۵	۱۷/۹۹ (۶/۷۶)	۱/۳۴	۹/۳۳	۱۰/۱۲	۱۳/۵	۱۷/۰	۲۱/۵۵	۲۶/۲۸	۳۱/۱۰	۳۶/۶۳
	۵۴-۴۵	۱۸/۹۴ (۷/۸۶)	۰/۲۴	۴/۳	۱۰/۶۸	۱۵	۱۸/۴	۲۱/۵	۲۸/۱۶	۳۲/۴۴	۴۴/۱
	۶۶-۵۵	۱۹/۶۳ (۷/۷۸)	۶/۲۰	۷/۳۹	۱۰/۹۳	۵/۱۵	۱۷/۷	۲۲/۴	۳۲/۵۲	۳۷/۹۴	۳۹/۲
زن	۳۴-۲۵	۱۲/۵ (۷/۰۹)	۱/۲۹	۲/۲۳	۴/۶	۷/۸	۱۱/۴	۱۵/۵	۲۱/۵۸	۲۵/۲	۳۲/۴۴
	۴۴-۳۵	۱۳/۱۱ (۶/۷۱)	۰/۸۸	۲/۰۹	۲/۸۸	۹/۳۵	۱۳/۲	۱۷/۰۸	۲۰/۲۶	۲۳/۷۵	۳۰/۰۲
	۵۴-۴۵	۱۲/۱۷ (۶/۸۳)	۱/۲۶	۲/۷۴	۴/۲۸	۷/۲	۱۰/۸	۱۵/۹	۲۱/۰۶	۲۳/۸۲	۳۰/۸۴
	۶۶-۵۵	۱۲/۴۷ (۶/۰۴)	۲/۱	۲/۸۸	۳/۹۹	۸/۴۷	۱۲/۵	۱۵/۲۲	۲۳/۲۴	۲۵/۲۶	۲۶/۵

میانگین سرمي هموسيستئين در تمامي گروه‌هاي سني در مردان بيش از زنان بود (P<۰/۰۰۱).

ميانگين هموسيستئين سرم در بين گروه‌هاي سني مختلف تفاوتي نشان نداد. گرچه در مردان تمايل به وجود تفاوت در ميان گروه‌هاي سني مختلف ديده شد.

بحث

اين مطالعه اطلاعات مرجع در خصوص غلظت هموسيستئين در منطقه شمال خليج فارس را ارائه مي‌دهد. در اين مطالعه، غلظت سرمي هموسيستئين ۱۴/۵۸ ميكرومول در ليتر به دست آمد كه اين يافته با يافته‌هاي فخرزاده و همكارانش (۲۰ و ۲۱) و نيز مطالعه صادقيان و همكارانش (۱۸) مطابقت دارد ليكن از ميانگين حاصل از مطالعه گل بهار و همكارانش به منظور تعيين دامنه مرجع هموسيستئين (۱۷) و نيز از مطالعات مشابه انجام شده در ساير كشورها بيشتر مي‌باشد (۲۲-۱۷). در اين مطالعه همانند نتايج حاصل از ساير مطالعات مشابه، غلظت سرمي هموسيستئين در گروه مردان بيش از زنان بدست آمد.

همواره دلايل متعددي براي افزايش سطح سرمي هموسيستئين سرم در مردان نسبت به زنان ذكر شده است كه از آن جمله مي‌توان به اثرات هورمون‌هاي جنسي بر متابوليسم متيونين، بالاتر بودن سطح كراتينين در مردان، رشد و حجم بيشتر بافت اسكلتي– عضلاني در مردان و نيز وجود تفاوت‌هاي سطوح پلاسمايي اسيد فوليک و ويتامين ب ۱۲ در گروه مردان در مقايسه با زنان اشاره نمود (۲۳)، اگر چه برخي مطالعات اين يافته را تأييد نمي‌كنند (۲۴).

در مطالعه ما غلظت سرمي هموسيستئين با گروه هاي مختلف سني رابطه‌اي نشان نداد و در همه گروه‌هاي سني سطح سرمي هموسيستئين بالا بود. عليرغم عدم مشاهده چنين رابطه‌اي در مطالعه آنگلوا و همكارانش (۲۵) در ساير مطالعات همواره افزايش سن در گروه‌ها با غلظت هموسيستئين ناشتا همراه بود (۴، ۵، ۱۹ و۲۰) كه در اين ميان دلايلي همچون كمبود جذب ويتامين ب ۱۲ در سن بالا، كمبود فولات سرم، و اختلال متابوليسم كليوي هموسيستئين براي اين موضوع مطرح گرديده است (۳۰-۲۶).

در اين مطالعه، سطوح اسيد فوليک و ويتامين ب ۱۲ مورد ارزيابي قرار نگرفت. فخرزاده و همكاران در مطالعه خود شيوع بالاي كمبود فولات سرم، بيش از ۹۵ درصد را در ايرانيان سالم نشان دادند و عوامل جغرافيايي، قومي، نژادي، ژنتيک، نحوه طبخ غذا و شيوه زندگي را براي آن مطرح نمودند. در عين حال يک دليل عمده هموسيستئين بالاي سرم را در مطالعه خود (۲۰ و ۲۱) سطوح پايين فولات و ويتامين ب ۱۲ دانستند كه در مطالعات متعدد همراهي آن‌ها با هيپرهموسيستئينمي (۱۹ و ۲۰) و نيز كاهش سطح هموسيستئين سرم پس از غني‌سازي با فولات (۳۱) نشان داده شده است. در مطالعه ما نيز ممكن است يک علت بالا بودن سطح هموسيستئين سرمي در تمامي گروه‌هاي سني، كمبود فولات و ويتامين ب ۱۲ باشد كه اجراي مطالعه‌اي بر روي سطوح خوني فولات و ويتامين ب ۱۲ در جمعيت منطقه شمال خليج فارس مي‌تواند در اين زمينه كمک كننده باشد.

دامنه مرجع هموسيستئين در مطالعه ما در تمام گروه‌هاي سني طيف وسيعي را نشان داد. ليم و هئو نيز (۳۲) در مطالعه خود طيفي از ۳ تا ۵۰ ميكرومول را براي غلظت خوني هموسيستئين نشان دادند. در همين حال اسكانيان و همكارانش (۲۲) در مطالعه خود بر روي كودكان ۱۴-۱۳ ساله دامنه اي از ۰/۱ تا

۲۵/۷ میکرومول در لیتر براي غلظت هموسیستئین به دست آوردند. آنها در مطالعه خود دریافتند که غلظت هموسیستئین در نمونه‌هایي که به مدت ۲۰ دقیقه در دماي اتاق باقي مانده و لخته شده بود ۵ درصد هموسیستئین بیشتري نسبت به نمونه‌هایي که بلافاصله سانتریفوژ شده بود نشان مي‌دهد.

به طورکلي یافته‌هاي مطالعه ما نشان داد که غلظت هموسیستئین سرم در جامعه شمال خلیج فارس سطوح بالایي دارد.

امروزه، سطوح بالاي هموسیستئین به عنوان یک عامل خطر براي بیماري‌هاي قلبي عروقي در نظر گرفته مي‌شود (۳۳) و بین هموسیستئین بالاي سرم و وقوع اولین حادثه قلبي عروقي عمده رابطه وجود دارد (۳۴). مطالعات متعدد نشان دهنده اثرات کاهش سطح هموسیستئین سرم در کاهش بیماري‌هاي قلبي عروقي، ترومبوز وریدعمقي و سکته مغزي مي‌باشد (۳۵).

در عین حال نشان داده شده است که توجه به این نکات لزوم پیگیري و بررسي علل و عوامل بروز هموسیستئین بالاي سرمي را در منطقه شمال خلیج فارس و همراهي آن با بیماري‌هاي قلبي عروقي به عنوان مثال در یک مطالعه همگروهي را با گروه‌هاي جمعیتي داراي هیپرهموسیستئینمي و بدون آن با حذف عوامل مخدوش گر مانند سیگار، الکل، فشار خون بالا و ...، نشان مي‌دهد.

References:

1. Booth GL, Wang EE. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 2000;163:21-9.
2- Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992; 268:877-81.
3- Arnesen E, Refsum H, Bonaa KH, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. Int J Epidemiol 1995;24:704-9.
4. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Clin Nutr 1999;69:482-9.
5. Papandreou D, Mavromichalis I, Makedou A, et al. Total serum homocysteine, folate and vitamin B12 in a Greek school age population. Clin Nutr 2006; 25:797-802.
6. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. JAMA 1995; 274:1526–33.
7. Koehler KM, Romero LJ, Stauber PM, et al. Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in elderly men and women. J Am Coll Nutr 1996; 15: 364–76.
8. Wouters MG, Moorrees MT, van der Mooren MJ, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. Eur J Clin Invest 1995; 25: 801-5.
9. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. Int J Epidemiol 1995; 24: 704-9.
10. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. Lancet 1995; 346: 1395-8.
11. 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.
12. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1997; 337: 230-6.
13. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA 1995;274: 1049-57.
14. Lindgren F, Israelsson B, Lindgren A, et al. Plasma homocysteine in acute myocardial infarction: homocysteine-lowering effect of folic acid. J Intern Med 1995;237: 381-8.
15. Ubbink JB, Vermaak WJH, van der Merwe A, et al. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. J Nutr 1994; 124: 1927-33.
16. Nygard O, Vollset SE, Refsum H. Plasma

homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study. JAMA 1995; 274:1526 -33.
17. Golbahar J, Rezaian G, Bararpour H. Distribution of plasma total homocysteine concentrations in the healthy Iranians. Clin Biochem 2004; 37:149-51.
18. Sadeghian S, Fallahi F, Salarifar M, et al. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord 2006;6:38.
19. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. Ann Intern Med 1999;131:331-9.
20. Fakhrzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, et al. Total plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003-2004)/a cross-sectional population based study. BMC Public Health 2006;6:29.
21. Fakhrzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, et al. Plasma homocysteine concentration and blood pressure in healthy Iranian adults: the Tehran Homocysteine Survey (2003-2004). J Hum Hypertens 2005; 19:869-76.
22. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. JAMA 1999;281:1189-96.
23. Graham IM, Daly IE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted Action Project. JAMA 1997; 277:1775-81.
24. Joosten E, van den Berg A, Riezler R, et al. Metabolic evidence that deficiencies of vitamin B12 (cobalamin), folate, and vitamin B6 occur commonly in elderly people.Am J Clin Nutr 1993;58:468-76.
25. Angelova EA, Minkova GD, Atanasova PA, et al. A study of plasma total homocysteine levels in healthy people. Folia Med 2005;47:53-8.
26. Tucker KL, Selhub J, Wilson PW, et al. Dietary pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. J Nutr 1996; 126:3025-31.
27. Bostom A, Brosnan JT, Hall B, et al. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo. Atherosclerosis 1995;116:59-62.
28. Mijatovic V, Kenemans P, Jakobs C, et al. A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1998;91:432-6.
29. van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. Am J Clin Nutr 1998; 68:328-34.
30.Norlund L, Grubb A, Fex G, et al. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. Clin Chem Lab Med 1998, 36:175-8.
31. Bostom AG, Jacques PF, Liaugaudas G, et al. Total homocysteine lowering treatment among coronary artery disease patients in the era of folic acid-fortified cereal grain flour. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:488-91.
32. Lim HS, Heo YR. Plasma total homocysteine, folate, and vitamin B12 status in Korean adults. J Nutr Sci Vitaminol 2002;48:290-7.
33. Dinavahi R, Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. J Clin Hypertens 2004; 6: 494-8.
34. Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of a prospective study with implications regarding prevention. Arch Intern Med 1998; 158:862-7.
35. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ 2002; 325:1202-6.