

# HİPERHOMOSİSTEİNEMİNİN İSKEMİK İNMEDEKİ ROLÜ

Şeref Demirkaya\*, Okay Vural\*\*, Ahmet Aydın\*\*\*, Zeki Gökçil\*\*\*\*, M.Akif Topçuoğlu\*\*\*\*\*, Aşkın İşimer\*\*\*\*\*

*Hiperhomosisteineminin prematüre arteroskleroz ve vasküler okluzif hastalıklar için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, iskemik strok geçiren 155 hasta ve 40 kişilik kontrol grubunda homosistein düzeylerine bakarak hiperhomosisteineminin iskemik strok için bir risk faktörü olup olmadığını araştırdık. Hasta grubunda ortalama homosistein düzeyi  $21.84 \pm 8.5 \mu\text{mol/l}$ , kontrol grubunda  $10.32 \pm 4.28 \mu\text{mol/l}$  olup iki grup karşılaştırıldığında hasta grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P < 0.001$ ). Ayrıca 9 hastada homosistein yüksekliği dışında başka bir risk faktörü tespit edilmedi. Sonuçlarımız, hafif veya orta derecedeki hiperhomosisteineminin strok için bir risk oluşturabileceğini düşündürmektedir.*

**Anahtar kelimeler:** Homosistein, iskemik strok, risk

## **The role of hyperhomocysteinemia in ischemic stroke**

*It was shown that hyperhomocysteinemia is a risk factor premature atherosclerosis and vascular occlusive disease. To determine whether hyperhomocysteinemia is a risk factor for ischemic stroke, plasma homocystein levels were measured in 155 stroke patients and 40 control subjects. The mean plasma homocystein level was  $21.84 \pm 8.5 \mu\text{mol/l}$  in stroke patients and  $10.32 \pm 4.28 \mu\text{mol/l}$  in control group. Difference between two groups was significant ( $p < 0.001$ ). Additionally, we couldn't detect any risk factor except hyperhomocysteinemia in 9 patients with stroke. Results of this study indicate that mild or moderate hyperhomocysteinemia might be a risk factor for stroke.*

**Key Words:** Homocystein, ischemic stroke, risk

Homosistein, metionin metabolizmasından oluşan thiol içeren bir amino asittir (7,20,32). Kan total homosistein düzeyindeki belirgin artış, metabolizmasında bulunan enzimlerin genetik defektlerinde görülmektedir (26). Bunlardan biri olan sistatonin  $\beta$ -sentetaz enziminde eksikliğin bulunduğu homosisteinüride, homosistein düzeyi normalden 20 kat fazla yükselmekte ve bu kişilerde prematüre ateroskleroz, venöz tromboz, nörolojik ve oküler hastalıklar ile iskelet sistemi anormallikleri bulunmaktadır (5,7,9,20).

Homosisteinin normalin 1.5-5 katı kadar olan hafif veya orta derecedeki artışları ise, homosisteinin remetilasyonu veya demetilasyonu için gerekli olan folik asit, B6 ve B12 vitamini gibi nutrisyonel faktörlerin eksikliği ve metabolizmasındaki enzimlerin par-

siyel defektlerinde görülmektedir (5,7). Son çalışmalarda homosisteinin bu hafif veya orta derecedeki artışları ile periferik vasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalığı ve strok gelişimi arasında bir ilişkinin bulunduğu bildirilmiştir (26).

Çalışmamızda, iskemik strok geçiren hastalarda total homosistein düzeylerinin belirlenmesi ve homosistein düzeylerindeki artışın strok için bir risk oluşturup oluşturmadığının araştırması amaçlanmıştır.

## **Materyal ve metod:**

Çalışma kontrollü, laboratuara kör ve rasgele yöntemle yapıldı. GATA Nöroloji kliniği ve beyin damar hastalıkları polikliniğinde iskemik strok tanısı ile takip edilen, yaşları 23-89 arasında değişen (ortalama  $62.7 \pm 8.5$ ) 72'si erkek, 83'ü kadın toplam 155 iskemik stroklu hasta ve miyokard enfaktüsü, periferik damar hastalığı ve strok anamnezi olmayan yaşları 21-77 arasında değişen (ortalama  $59.6 \pm 9.7$ ) 17 erkek, 23 kadın, toplam 40 kontrol grubu çalışmaya alındı.

İskemik strok tanısı, nörolojik muayene ve BBT ile konuldu. Çalışmaya alınan hastaların tümünde,

\*: Yrd. Doç. Dr., GATA Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

\*\* Prof. Dr., GATA Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

\*\*\* Yrd. Doç. Dr; GATA Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

\*\*\*\* Doç. Dr., GATA Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

\*\*\*\*\* Uz. Dr. Mevki Asker Hastanesi, Ankara

\*\*\*\*\* Prof. Dr., GATA Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

strok için risk oluşturduğu bilinen, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara içimi, kalp ritim bozuklukları, koroner kalp ve kapak hastalığı, periferik damar hastalığı, hiperkoagulabilite yaratan durumlar araştırıldı. Tam kan, sedimentasyon, rutin biyokimyasal tetkikler, periferik yayma, antikardiolipin antikorlar, fibrinojen, aPTT, KZ, PZ, tam idrar, Vit-B12, folat, BBT, riegrafi, EKG, ekokardiografi, karotis doppler US hastaların tümüne, gerekli görülenlere de serebral MR, MR Anjiyografi veya DSA uygulandı ve antitrombin-III, ANA, Anti-DNA, protein C ve S düzeyleri bakıldı. Kontrol grubunda bulunanların sistemik muayene, tam kan, rutin biyokimyasal tetkikleri ve EKG incelemeleri yapıldı.

Çalışmaya kabul için, strokun en az bir hafta önce geçirilmiş olması, BBT'de bir damar alanına uyan enfarkt alanının bulunması, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin normal bulunması, herhangi bir organa ait malignitenin olmaması, herhangi bir nedenle Vit-B6, B12 ve folat içeren preparat ve methotrexate ya da benzeri etki gösteren ilaçlardan kullanılmaması kriter olarak alındı.

Homosistein tayini için her olgudan bir hafta aralıkla iki kez 5ml venöz kan örneği EDTA'lı tüplere alındı. Alınan örnekler hemen santrifüj edilerek plazma ve serum ayrılarak çalışma yapılıncaya kadar -25°C derin dondurucuda saklandı. Homosistein düzeyi tayini yüksek performans likid kromatografi metoduyla yapıldı. Her hastadan elde edilen iki sonuç karşılaştırıldı ve %10 dan fazla değişiklik olanlar çalışmaya alınmadı.

Sonuçların değerlendirilmesinde yerine göre k-kare, t-testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve mutipl regresyon analizi kullanıldı. Hesaplamalar Minitab-12.2 for windows-98 programı yardımı ile gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak öngörüldü.

## Bulgular:

Hasta ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri ve incelenen risk faktörlerinin sıklıkları tablo-1'de gösterilmiştir. Hasta grubunun ortalama yaşı kontrollerden hafif derecede yüksektir (p=0.044). Gruplar arasında cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve atriyal fibrillasyon dağılımları açısından fark saptanmamıştır. Beş hastada Vit-B12 düzeyinin 150 µmol/l'nin (normal aralığı: 150-700 µmol/l), 7 hastada ise folik asit düzeyinin 7 nmol/l'nin altında (normal aralığı: 7-39 nmol/l) olduğu tespit edilmiştir.

Hasta grubunda homosistein düzeyi kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (10,32±4,28'e 21,84±7,55, µmol/l, p<0.001). Çeşitli homosistein düzeyleri baz alınarak yapılan diktiyo-mik analiz ile plazma homosistein seviyesinin 10 µmol/l ve üzerinde olmasının iskemik inme için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (p<0.0001, OR=0.38, %95 GA:0.23-0.64). Homosistein düzeyinin 10-35 µmol/l arasındaki her beşlik artışlarında relatif inme riski yaklaşık olarak lineer bir trend ile %22 artmaktadır. Aynı çoklu analiz sonucunda diğer risk faktörlerinden AF (p=0.297), DM (p=0.263), hipertansiyon (p=0.495), hiperkolesterolemi (p=0.591), önceden inme öyküsü olması (p=0.091), erkek cinsiyet (p=0.273) ve yaşın (p=0.969) homosistein düzeylerine anlamlı etkide bulunmadığı, AMI olanlarda (p=0.003) ve sigara içenlerde (p=0.021) ise hafif ama anlamlı derecede bir yükselmenin söz konusu olduğu belirlendi.

Homosistein düzeyi iskemik inmeli hastalarda koroner kalp hastalığı (akut myokard infarktüsü öyküsü olması) ve karotid arterlerde aterosklerotik stenotik lezyonu olan subgruplarda anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla p=0.001 ve p<0.001). (Tablo-2) Bu bulgu hiperhomosisteineminin aterosklerotik vasküler komplikasyonlar için de risk faktörü olduğunu işaret etmektedir. İnme grubunda ateroskleroz risk faktörle-

**Tablo-1:** Hasta ve kontrol grubunun demografik karakteristikleri ve risk faktörlerinin dağılımı:

	Kontrol	Hasta	t/χ <sup>2</sup>	P
Yaş	59,6±9,7	62,7±8,5	-2.03	0.044
Cins(Kadın/Erkek)	18/23	83/73	1.05	0.305
Hipertansiyon (%)	18 (43,9)	91 (58,7)	2,88	0.089
Diabetes mellitus (%)	9 (21,9)	49 (31.6)	1.45	0.228
Hiperkolesterolemi (%)	7 (17,1)	37 (23,9)	0.86	0.354
AF (%)	10 (24,4)	51 (32,9)	1,09	0,295
AMI (%)	0 (0)	20 (12,9)	5,89	0,015
İnme öyküsü (%)	0 (0)	11 (7,1)	3,08	0,074
Sigara öyküsü (%)	16 (39,0)	59 (38,1)	0,01	0,910

rinin varlığının homosistein düzeylerine olan etkisi incelendiğinde; hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve geçirilmiş iskemik inme olması ile homosistein düzeyinin değişmediği ancak sigara içen hastalarda düzeyin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.012). Homosistein düzeyleri yaş (p=0.2) ve erken dönemde akut inme sonrasında geçen süre ile (p=0.594) değişmemektedir.

İnfarkt boyutuna göre yapılan analizde büyük infarktlarda (7-10. günlerde elde olunan beyin CT'de infarkt çapı 3 cm veya daha büyük) homosistein düzeyi, orta (infarkt çapı 1.5-3 cm arasında) ve küçük infarktlardan daha yüksektir (Sırası ile 30,65±7,24, 22,66±6,04 ve 18,25±6,61, p<0.05). Ayrıca homosistein düzeyi erken dönemde klinik düzelme gözlenmeyen (25,9±6,9) ve eks olan hastalarda (31,2±4,3), çeşitli derecelerde (18,2±5,9) veya tam olarak (17,4±5,8) düzelen hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bu durum akut inmede homosistein düzeyinin yüksek olmasının kötü prognozu işaret edebileceği yönünde yorumlanmıştır.

#### Tartışma:

Çalışmamızda iskemik stroke geçiren hastalarda plazma total homosistein düzeyi orta derecede yüksek bulundu. Çalışmamızın ana amacı homosisteinin stroke için bir risk faktörü olup olmadığının araştırılması olduğundan, bu yönüyle bakıldığında hiperhomosisteinemi ile stroke için risk kabul edilen faktörlerin karşılaştırılmasında bir ilişki bulunamaz iken olgularımızın %41'inde homosistein düzeyi yüksek bulundu. Bulgularımız, stroklularda hiperhomosisteinemin prevalansının %18.5-%42 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar (4,5,18) ile uygunluk gösterdi.

Coull ve ark.larının çalışmasında iskemik stroke

hastalarda homosistein düzeyi 15.86±6.32 µmol/l olarak kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve hafif ve orta derecedeki homosistein yüksekliğinin stroke için bağımsız bir risk oluşturabileceği bildirilmiştir (7). Perry ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışmada, 5661 olgunun ortalama 12.8 yıl süreyle takibinde 141 olguda stroke gelişmiştir. Bunların ortalama plazma total homosistein düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve bulguların homosisteinin stroke için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu, yaşanan bölge, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, kolesterol, alkol alımı diabet ve sigara içimi gibi faktörlerin bu ilişkiyi hafifletmediği bildirilmiştir (26). Evers ve ark.larının çalışmasında stroke hastalarının %22'sinde homosistein düzeyi 21.02±6.7 µmol/l olarak kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve homosistein düzeyinin muhtemelen stroke için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bu olgulardaki hipertansiyon gibi ilave faktörlerin homosisteinin etkisini artırıcı etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (9).

Çalışmamızda iskemik stroke hastalarda ortalama plazma homosistein düzeyi 21.84±7.55 µmol/l olarak kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bulunmuş (P<0.001) ve homosisteinin iskemik stroke için risk oluşturduğu fikrini desteklemiştir. Ayrıca 6'sı genç yaşta olan toplam 9 hastada homosistein yüksekliği dışında stroke için bilinen bir risk faktörünün bulunmaması hiperhomosisteineminin stroke için bağımsız bir risk oluşturduğu fikrini destekler nitelikte bulunmuştur.

Homosisteinin transsulfürasyonu ile sistationine dönüşmesinde kofaktör olan Vit-B6 ve remetilasyonu ile metionine dönüşmesinde kofaktör olan folat ve Vit-B12'nin eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır (3,24,27,29). Çalışma grubumuzdaki 12 stroke hastada folat veya Vit-B12 düzeyinde düşük-

**Tablo-2:** İnmeli hasta grubunda etyolojik risk faktörlerinin varlığı ve homosistein düzeyi arasındaki ilişki\*

	Var	Yok	t	P
Atrial fibrillasyon	21,25±8,19 (51)	22,13±7,24 (104)	0,67	0,502
AMI	27,00±8,89 (20)	21,07±7,05 (135)	-3,39	0,001
Diabetes mellitus	20,43±7,73 (49)	22,49±7,41 (106)	1,59	0,114
Hipertansiyon	21,39±8,49 (91)	22,15±6,83 (64)	-0,62	0,537
Kardiak valvülopati	24,18±7,26 (27)	21,34±7,54 (128)	-1,79	0,075
Karotid aterosklerotik stenozu	26,57±7,13 (49)	19,65±6,71 (106)	-5,85	<0.001
Hiperkolesterolemi	19,78±7,53 (37)	22,48±7,47 (118)	-1,91	0,057
Kadın (82) / Erkek (73)	21,34±7,29 (K)	22,38±7,83 (E)	-0,87	0,386
Sigara içimi	19,92±7,27 (59)	23,02±7,50 (96)	2,53	0,012
Geçirilmiş inme öyküsü	26,27±9,32 (11)	21,50±7,32 (144)	-2,04	0,430

\*Homosistein düzeyleri=Ortalama ± Standart sapma, K:Kadın, E:Erkek parantezde hasta sayısı verilmiştir.

lük ve bunların tamamında homosistein düzeyi yüksek bulunmuş olup bu vitaminlerin hiperhomosisteinemiye neden olabileceği fikrini desteklemiştir. Bu vitaminlerin eksikliği vaskülotoksik ve trombojenik bir amino asit olan homosisteinin (16) düzeyini arttırabileceğinden ve hiperhomosisteinemi bulunanlara folat, Vit-B6 ve Vit-B12 verilmesiyle homosistein düzeylerinin azaltılabileceği gösterildiğinden (2,11) iskemik stroklu hastalarda folat, Vit-B6 ve Vit-B12'nin de araştırılması, düşük bulunanlarda tedaviye eklenmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Homosistein metabolizmasında bulunan sistatinin  $\beta$ -sentetaz veya metilentetrahidrofolat redüktaz enzimlerinin genetik defisiti normal populasyonda %0.05-%1.4 oranında bulunduğundan (10) folat ve Vit-B12'si normal, fakat homosisteini yüksek olan diğer hastalarımızdaki homosistein düzeylerindeki yükseklik genetik çalışma ve Vit-B6 düzeylerine bakılmadığından Vit-B6 düşüklüğü veya bu enzimlerin defisitine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Mc Cully, plazma homosistein konsantrasyonu ile arterosklerotik vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi bundan 30 yıl önce ilk kez gözlemlemiş ve hiperhomosisteineminin arterosklerotik hastalıklarla sonuçlandığını bildirmiştir (21). "Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC)"in çalışmasında homosistein düzeyi yüksek olan ve kardiovasküler bir semptomu bulunmayan yetişkinlerde karotid arterlerinin intima ve mediasında kalınlaşma olduğu gösterilmiştir (19). Selhub ve arkadaşlarının çalışmasında, homosistein düzeyi 14.4  $\mu\text{mol/l}$ 'den yüksek olan yaşlı bireylerde ekstrakranial karotis sisteminde %25 veya daha fazla stenoz bulmuş ve yüksek plazma homosistein konsantrasyonunu ekstrakranial karotis arterleri stenozu için artmış bir risk oluşturduğu bildirilmiştir (30). Çalışma grubumuzda karotis sisteminde aterosklerozu bulunanlarda ortalama plazma homosistein düzeyi  $26.57 \pm 7.13 \mu\text{mol/l}$  olarak daha yüksek bulunmuş ve literatür verileriyle uygunluk göstermiştir.

Koroner arter hastalıkları ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişki ilk kez 1976 yılında Wilcken tarafından bildirildi (33). Hiperhomosisteineminin koroner kalp hastalığı için risk oluşturduğu daha sonra yapılan 14 çalışma ile desteklendi (2). Israelsson ve arkadaşlarının çalışmasında (17) koroner kalp hastalığı bulunanlarda homosistein düzeyi 16.4  $\mu\text{mol/l}$ , Clarke ve arkadaşlarının çalışmasında (5) 18.7  $\mu\text{mol/l}$ , Graham ve arkadaşlarının çalışmasında (13) 36.2  $\mu\text{mol/l}$  olarak kontrol grubundan yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da iskemik strok geçiren ve koroner kalp hastalığı bulunan olgularda homosistein düzeyi ( $27 \pm 8.89$ ) diğer hastalardan daha yüksek olarak bulundu.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda total homosistein düzeyi ile koroner arter hastalıkları, periferik arter hastalıkları ve strok arasında ilişkinin bulunduğu gösterilmiş (23) ve vasküler hastalıklar ile homosistein düzeyleri arasında gözlenen bu pozitif ilişkiyle ilgili olarak birçok mekanizma ileri sürülmüştür (32). Homozigot sistatinin  $\beta$ -sentetaz enzimi eksikliğinden olan ciddi hiperhomosisteinemilerde trombus oluşumunda önemli yeri olan Tromboxan-A<sub>2</sub>'nin invitro biosentezinde aşırı artış gözlenmiştir (8). Homosisteinürili hastalarda hiperhomosisteineminin derecesi ile korele olarak protein-C düzeyinde önemli derecede azalma tespit edilmiştir (6). Invitro çalışmalarda hiperhomosisteineminin düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonunu indüklediği ve serbest radikal oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (15,25). Homosisteinin endotel hücreleri üzerindeki toksik etkisi (1), trombosit adezyonunda artışa (31), doku faktörünün indüksiyonuna (12), faktör-V'in aktivasyonuna (28), doku plazminojen aktivatör aktivitesinin modülasyonuna (14) ve heparan sulfat ekspresyonunun sürpresyonuna (22) yol açabileceği ve bu etkileri ile venöz ve arterial oklüziv hastalıklara yol açabileceği bildirilmiştir (10).

Sonuç olarak çalışma grubumuzdaki iskemik stroklu hastalarda homosistein düzeyi kontrol grubundan yüksek olarak bulunmuş ve literatürde belirtilen hafif ve orta derecedeki hiperhomosisteineminin strok için bir risk oluşturduğu fikrini desteklemiştir. 9 olgumuzda hiperhomosisteinemi dışında başka bir strok risk faktörünün bulunmaması hiperhomosisteineminin strok için bağımsız bir risk oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte olgu sayımızın az olması nedeniyle bu fikrin desteklenmesi için, özellikle strok için düşük risk gruplarını da içeren daha geniş kapsamlı ve karşılaştırmalı çalışmalar gerektiği kanısına varılmıştır.

#### Kaynaklar:

- 1- Blann AD. Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis* 1992;94:89-91
- 2- Boushey CJ, Bersford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274:1049-1057
- 3- Brattström LE, Israelsson B, Lindgarde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocysteinuria due to cystathionine  $\gamma$ -synthase deficiency. *Metabolism* 1988;37:175-178
- 4- Brattström LE, Lindgren A, Israelsson B, et al. Hyperhomocysteinemia in stroke: Prevalence, cause, and relationships to type of stroke and stroke risk factor. *Eur J Clin Invest* 1992;22:214-221

- 5- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55
- 6- Coppola A, Albsinni R, Madonna P, et al. Platelet and monocyte variables in homocystinuria due to cystathionine  $\gamma$ -synthase deficiency. *Haematologica* 1997;82:189-90
- 7- Coull B, Malinow MR, Beamer N, et al. Elevated plasma homocyst(e)ine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 1990;21:572-576
- 8- Di Minno G, Davi G, Margaglione M, et al. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria: evidence for platelet involvement and probucol-sensitive mechanism. *J Clin Invest* 1993;92:1400-6
- 9- Evers S, Koch HG, Grottemeyer KH, et al. Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 1997;54:1276-1282
- 10- Fermo I, D'Angelo VS, Paroni R, et al. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995;123:747-753
- 11- Franken DG, Boers GHJ, Blom HJ, et al. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb* 1994;14:465-470
- 12- Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, et al. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1327-1333
- 13- Graham I. Interactions between homocysteinemia and conventional risk factors in vascular disease. *Eur Heart J* 1994;15(suppl):530 (abstract)
- 14- Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993;91:2873-2879
- 15- Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1987;262:10098-10103
- 16- Herzlich BC, Lichstein E, Schulhoff N, et al. Relationship among homocyst(e)ine, vitamin B12 and cardiac disease between vitamin B12 deficiency and decreased left ventricular ejection fraction. *J Nutr* 1996;126:1249S-1253S
- 17- Israelsson B, Brattström LE, Hultberg BL. Homocysteine and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1988;71:227- 233
- 18- Lindgren A, Brattström LE, Norrving B, et al. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995;26:795-800
- 19- Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, et al. Carotid intimal- medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 1993;87:1107-13
- 20- Markus H, Ali N, Swaminathan R. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1739-1743
- 21- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis pathogenesis of arteriosclerosis *Am J Pathol* 1969;56:111-128 (abstract)
- 22- Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Homocysteine, thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 1993;92:1381-6
- 23- Nygard O, Nodrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-236
- 24- Omenn G, Beresford SAA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease. B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998;97:421-424
- 25- Parthasarathy S. Oxidation of low-density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by the acetyl LDL receptor. *Biochim Biophys Acta* 1987;917:337-340
- 26- 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;346:1395-98
- 27- Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations. Risk factor for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:437-443
- 28- Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986;77:1909-1916
- 29- Selhub J, D'Angelo A. Relationship between homocysteine and thrombotic disease. *Am J Med Sci* 1998;316(2):129-141
- 30- Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-91
- 31- Stamler JS, Osborne JA, Jaraki M, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91:308-318
- 32- Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, et al. Prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1924-1930
- 33- Wilcen DEL, Wilcen B. The pathogenesis coronary artery disease: A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079-82