

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Hyperhomocysteinämie bei Patienten
mit koronarer Herzkrankheit vor
aortokoronarer Bypass-Operation
(CABG)**

Stanger O, Berghold A, Lang T

Rigler B

Journal für Kardiologie - Austrian

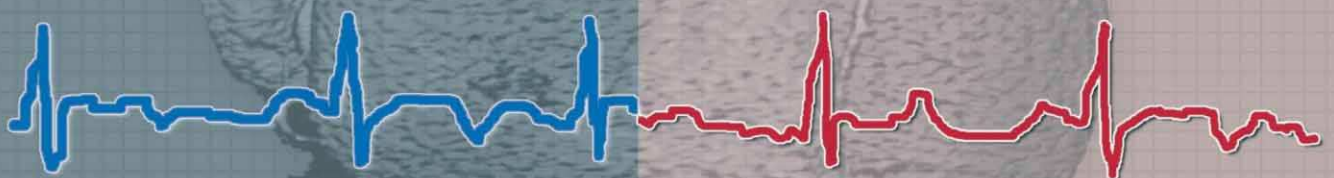
Journal of Cardiology 1999; 6 (9)

477-482

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Hyperhomocysteinämie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit vor aortokoronarer Bypass-Operation (CABG)

O. Stanger, A. Berghold, Th. Lang, B. Rigler

Erhöhte Plasmakonzentrationen der schwefelhaltigen Aminosäure Homocystein (Hcy) wurden mit einer frühzeitigen Entwicklung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, thromboembolischer Komplikationen und schlechter Prognose der koronaren Herzkrankheit (KHK) in Verbindung gebracht. Um das Vorkommen einer Hyperhomocysteinämie und die Wertigkeit des oralen Methionin-Belastungs-Tests (oMBT) bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit unmittelbar vor einer geplanten aortokoronaren Bypass-Operation (CABG) zu untersuchen, wurde bei 150 KHK-Patienten und 80 gesunden Kontrollen nüchtern und 6 Stunden nach Methionin-Belastung totales Homocystein (tHcy) im Plasma gemessen, ebenso u. a. Folsäure (Plasma) und die Vitamine B₆ und B₁₂. Insgesamt hatten 32 % der Patienten eine Hyperhomocysteinämie. Die Höhe von Homocystein korrelierte dabei signifikant mit der Folsäure, ebenso der Anstieg unter Belastung und grenzwertig mit dem Body Mass Index (BMI). Ein solcher Zusammenhang konnte nicht für die Vitamine B₆, B₁₂ sowie Cholesterin, Triglyceride und Fibrinogen beobachtet werden. 37 % der Patienten mit erhöhten Hcy-Werten wurden nur durch den Einsatz des oMBT erkannt. Daraus schließen wir, daß die Prävalenz einer Hyperhomocysteinämie in der untersuchten Patientengruppe im Vergleich zu einer gesunden Population sehr hoch ist. Der orale Methionin-Belastungs-Test stellt ein wichtiges Mittel zur Identifizierung von Patienten mit Hyperhomocysteinämie dar, dessen Einsatz den Aufwand rechtfertigt.

Elevated plasma homocysteine levels have been associated with premature atherosclerosis, a higher incidence of thromboembolic events and poor prognosis of coronary artery disease (CAD). The present study was aimed to investigate the prevalence of hyperhomocysteinemia and the benefit of using the oral methionine-loading-test (oMLT) in patients with angiographically confirmed CAD prior to elective aortocoronary bypass-grafting (ACBG). Total plasma homocysteine (tHcy) was measured fasting and 6 hours after methionine-loading in 150 CAD-patients and 80 healthy control subjects, as well as serum folate, vitamins B₆ and B₁₂. We found hyperhomocysteinemia in 32% of the patients. Homocysteine levels showed a significant correlation with folate. The increase of homocysteine after methionine-loading was also significantly associated with folate, and marginally with the body mass index (BMI). A similar association was not established with the vitamins B₆ and B₁₂, cholesterol, triglycerides and fibrinogen. 37% of the patients with hyperhomocysteinemia were only detected using the oMLT. We conclude, that the prevalence of hyperhomocysteinemia is very high in the population investigated in comparison to normal healthy subjects. The oral methionine-loading-test is a useful tool in identifying patients with hyperhomocysteinemia, and its use seems to justify the expenditures. *J Kardiol 1999; 6: XX-XX*

Die schwefelhaltige Aminosäure Homocystein (Hcy) kommt als Intermediärprodukt im Methionin-Stoffwechsel beim Menschen vor (Abb. 1). Im weiteren Metabolismus kann Homocystein wiederum zu Methionin remethyliert werden. Dieser Vorgang erfordert die Enzyme Methionin-Transferase und 5,10-Methyltetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) sowie als Ko-Faktoren die Vitamine B₁₂ und Folsäure in ausreichenden Konzentrationen. Der irreversible Abbauweg des Homocysteins geschieht durch Transsulfurierung zu Cystathion und Cystein. Mit dieser Reaktion ist die Vitamin B₆-abhängige Cystathion-β-Synthase verknüpft.

Bei der seltenen, autosomal-rezessiv, vererbten Krankheit der Homocysteinurie kommt es durch einen Defekt

der Cystathion-β-Synthase zu einer massiven Anstauung von Homocystein (mit Plasmawerten bis > 200 µmol/L) und dadurch zum Übertritt in den Harn.

Die Beobachtung von schwersten atherosklerotischen Gefäßveränderungen und arteriellen Thrombosen bei Kindern mit Homocysteinurie durch McCully [1] war der erste Hinweis auf eine Assoziation erhöhter Plasma-Homocysteininkonzentrationen und frühzeitiger Atherosklerose.

In letzter Zeit verdichten sich besonders durch epidemiologische und laborexperimentelle Untersuchungen zunehmend die Hinweise, daß diese Aminosäure bei einer ganzen Reihe gefäßschädigender Mechanismen beteiligt ist, und daß daher dem Homocystein auch bei relativ geringer Erhöhung der Plasmakonzentration der Stellenwert eines unabhängigen Risikofaktors für die Entstehung frühzeitiger Atherosklerose zukommen könnte [2-4].

Allerdings basieren die vorliegenden Daten auf teilweise recht unterschiedlichen Populationen und Studiendesigns, auch sind Methodik und Ergebnisse keineswegs einheitlich.

Ziel dieser Studie war es daher, die Prävalenz einer Hyperhomocysteinämie an einem klinischen und gut definierten Patientengut mit koronarer Herzkrankheit zu untersuchen. Zum Untersuchungszeitpunkt standen diese Patienten vorerst am Ende einer medikamentösen Therapie und befanden sich in der Vorbereitung zur bevorstehenden koronaren Bypass-Operation (CABG). Die obere Altersgrenze läßt die Erwartung zu, daß diese Patienten von

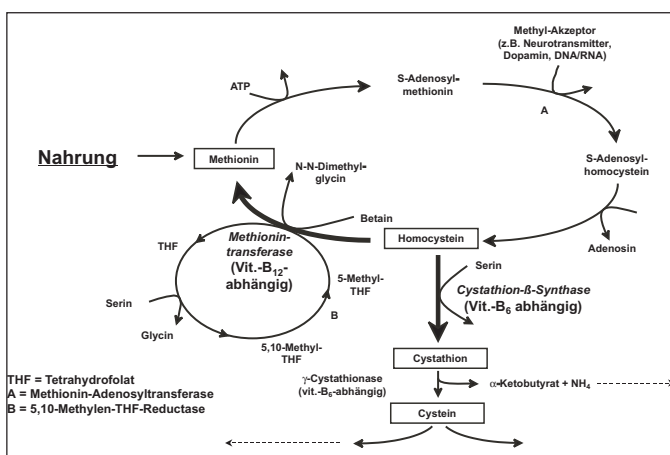


Abbildung 1: Methionin-Stoffwechsel

Eingelangt am: 16. 09. 1998, angenommen am: 26. 05. 1999.

Von der Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie Graz.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Olaf Stanger, I. Chir. Univ. Klinik, LKH Graz, Abt. f. Herzchirurgie, Auenbruggerplatz 29, A-8036 Graz, e-mail: olaf.stanger@kfunigraz.ac.at

einer eventuellen späteren Sekundärprävention am meisten profitieren könnten. Zusätzlich war zu klären, welchen Wert der orale Methionin-Belastungstest (oMBT) bei der Identifizierung von Patienten mit Hyperhomocysteinämie hat. Die Aufnahme dieses Parameters in ein Routine-screening für Risikofaktoren ist zu diskutieren.

Patienten und Methoden

Patienten und Kontrollgruppe

Es wurden 150 Patienten mit angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit (KHK) unmittelbar vor einer koronaren Bypassoperation und 80 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Bei sämtlichen Kontrollen ergaben laborchemische und klinische Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG) sowie Anamneserhebung keinen Hinweis auf bestehende oder durchgemachte Herz- oder Gefäßerkrankungen, Myokardinfarkte oder thromboembolische Ereignisse. Für beide Gruppen galten als Ausschlußkriterien ein Alter über 60 Jahre zum Untersuchungszeitpunkt, weibliches Geschlecht, eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, Schilddrüsenerkrankung, Kardiomyopathie, Tumorerkrankung, instabile AP-Symptomatik, rezenter Myokardinfarkt oder Allgemeinnarkose < 3 Monaten, Alkoholabusus und die Einnahme von Antiepileptika, Antidepressiva, Immunsuppressiva, Folsäureantagonisten, Vitamin- oder Hormonpräparaten.

Sämtliche Patienten nahmen zum Untersuchungszeitpunkt als medikamentöse Standardtherapie Acetylsalicylsäure (Thrombo Ass[®]), einen Beta-Blocker und einen Lipid-senker. 22 % nahmen zusätzlich einen ACE-Hemmer und 18 % ein Nitropräparat ein. Eine koronare Herzkrankheit (KHK) wurde als Vorliegen einer mindestens 50%-Stenose eines Hauptgefäßes definiert (LAD, RCA oder LCX). Allerdings erfüllten 98 % aller Patienten in diesem Kollektiv die angiographischen Kriterien einer koronaren Zweibzw. Dreistammerkrankung.

Die Teilnahme erfolgte ausschließlich freiwillig nach eingehender Aufklärung. Das Protokoll wurde von der Ethik-Kommission der Karl-Franzens-Universität genehmigt.

Methoden

Bei sämtlichen Probanden wurde nüchtern der orale Methionin-Belastungstest (oMBT) mit einem 6stündigen Intervall durchgeführt (0,1 g Methionin/kg KG). Die Blutabnahme erfolgte jeweils aus einer antekubitalen Armvene. Die Erstabnahme fand bei allen Probanden um 8 Uhr morgens statt (\pm 30 Minuten). Beim 6 Stunden-Intervall wurde eine Abweichung der Abnahmezeitpunkte von maximal 10 Minuten toleriert. Zudem mußten die Proben spätestens 30 Minuten nach der Gewinnung zentrifugiert und eingefroren sein (-70 °C).

Die Homocysteinbestimmung erfolgte nach Reduktion mit Tri-N-Butylphosphine und anschließender Derivatisierung mit 7-Fluorobenzofurazane-4-sulfonic acid Ammonium salt (SBDF) als totales Plasmahomocystein mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) und Fluoreszenz-Detektion. Das ist die Summe der freien und protein-gebundenen Homocysteinformen sowie deren Vorkommen als Hcy-Disulfid (Homocystine) und gemischtes Disulfid (mit Cystein).

Bei allen Probanden wurden ein komplettes Routine-labor zur Bestimmung von Ausschlußkriterien durchgeführt sowie zusätzlich Cholesterin, Triglyceride, und Fibrinogen gemessen. Die Vitamin B₆-Bestimmung erfolgte mit HPLC (Chrom-Systems[®]). Folsäure (Plasma) und Vitamin B₁₂ wurden mit einem MEIA-Test (Mikropartikel-Enzymimmuno-assay, Fa. Abbott) gemessen.

Statistik

Alle Daten sind als Mittelwerte (mean) \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Der Gruppenvergleich wurde mit dem Test nach Wilcoxon durchgeführt. Zur Korrelationsuntersuchung wurde die lineare Regressionsanalyse angewandt. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

Demographischen Daten und die Werte für Homocystein, Lipide und Fibrinogen der KHK-Patienten sowie der Kontrollgruppe sind in Tabelle 1 dargestellt. KHK-Patienten hatten im Mittel niedrigere Werte für Cholesterin, Vitamin B₆ und Folsäure. Die Kontrollgruppe wies dagegen niedrigere Triglycerid- und Fibrinogenwerte auf. Die Homocysteinwerte waren nach der oralen Methionin-Belastung bei den KHK-Patienten höher als bei den Kontrollen. Diese Unterschiede erreichten jedoch keine Signifikanz. Als wichtiges Ergebnis zeigte sich jedoch eine signifikante Differenz ($p = 0,029$) der Nüchtern-Homocysteinwerte im Vergleich zwischen den koronaren Herzpatienten und der gesunden Vergleichsgruppe ($11,8 \pm 4,1$ vs $9,6 \pm 2,2$).

In der Untersuchung, mit welchen Faktoren die Höhe der Nüchtern-Homocysteinwerte korreliert, bleibt in der linearen Regressionsanalyse unter Einschluß der Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂, dem Alter sowie des Body Mass Index (BMI) schließlich die Folsäure mit hoher Signifikanz übrig ($p = < 0,001$). Für die Korrelation zu den Homocysteinwerten nach Methioninbelastung bleiben unter gleichen Kriterien mit grenzwertiger Signifikanz der BMI ($p = 0,05$) und wiederum hochsignifikant die Folsäure ($p = < 0,001$) übrig.

Tabelle 1: KHK-Patienten und Kontrollgruppe (Mittelwert \pm SD)

	KHK-Patienten (n = 150)	Kontrollen (n = 80)	p
Alter	48,9 \pm 5,4	41,4 \pm 8,4	< 0,001
Body mass index (kg/m ²)	27,1 \pm 3,4	23,6 \pm 3,1	< 0,001
Cholesterin (mg/dl)	213 \pm 4	242 \pm 37	ns.
Triglyceride (mg/dl)	223 \pm 161	165 \pm 77	ns.
Fibrinogen (mg/dl)	337,6 \pm 106,6	293,4 \pm 62,4	ns.
Vitamin B ₁₂ (pg/dl)	407 \pm 188	372 \pm 98	ns.
Vitamin B ₆ (nmol/l)	26,8 \pm 24,1	30,1 \pm 22,7	ns.
Folsäure (Serum) (ng/ml)	7,8 \pm 2,7	8,1 \pm 2,4	ns.
Homocystein (nüchtern) (μ mol/l)	11,8 \pm 4,1	9,6 \pm 2,2	0,029
Homocystein (> oMBT) (μ mol/l)	37,3 \pm 13,4	32,1 \pm 9,7	ns.

Die Verteilung der Homocysteinwerte (nüchtern und nach Belastung) bei den KHK-Patienten zeigt Abbildung 2. Von den 150 Patienten wiesen 36 (24 %) bereits nüchtern einen erhöhten Homocysteinwert von $> 15 \mu\text{mol/l}$ (15,16–27,75) auf. Weitere 17 Patienten hatten zwar normale Nüchternwerte, mußten aber nach der Methioninbelastung mit tHcy-Konzentrationen von $> 40 \mu\text{mol/l}$ (40,01–79,75) ebenfalls als pathologisch eingestuft werden. Insgesamt wurden also bei 53 von 150 KHK-Patienten (32 %) erhöhte Homocysteinwerte gefunden. 17 dieser 53 (37 %) wären ohne den oralen Methionin-Belastungstest nicht entdeckt worden.

Die inverse Korrelation der gemessenen Homocystein-konzentrationen im oMBT zu den Folsäurewerten zeigt die Abbildung 3. Der Anstieg der Homocysteinkonzentration unter Methioninbelastung ist umso geringer, je höher die Serum-Folsäurewerte sind. Dagegen hat die Höhe des Vitamin B_{12} -Spiegels auf den Anstieg der Hcy-Konzentration keinen erkennbaren Einfluß (Abb. 4). (Das gleiche Bild ergibt sich auch für das Vitamin B_6 .)

Zwischen der Höhe der Homocysteinkonzentration und der Anzahl der betroffenen Gefäße bzw. dem Ausmaß der KHK ließ sich kein Zusammenhang feststellen.

Diskussion

Hyperhomocysteinämie ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung [5] und eines Myokardinfarktes [6] und mit einer erhöhten Mortalität für Patienten mit nachgewiesener KHK [7]. Die derzeit gültigen Referenzbereiche für Homocystein sind alters- und geschlechtsabhängig. So steigen für beide Geschlechter die mittleren Homocysteinkonzentrationen mit dem Alter an, und Männer haben generell höhere Werte

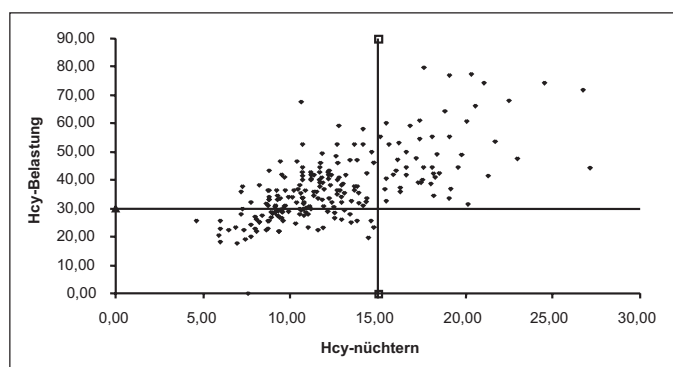


Abbildung 2: Totales Homocystein im Plasma, nüchtern und nach Belastung

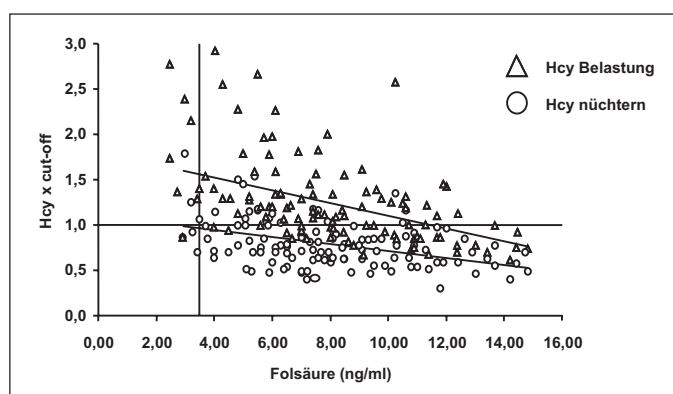


Abbildung 3: Korrelation von Folsäure und Homocystein

als Frauen [8]. Zudem ist der Menopausestatus von Bedeutung; Östrogensubstitution kann erhöhte Hcy-Werte senken [9]. Daher wurden in dieser Studie ausschließlich Männer mit relativ geringen Altersunterschieden inkludiert.

Zwar gelang es nicht, Alter und BMI der beiden Gruppen ideal zu matchen ($48,9 \pm 54$ vs. $41,4 \pm 8,4$ Jahre, $27,1 \pm 3,4$ vs. $23,6 \pm 3,1$ BMI). Allerdings zeigten größere epidemiologische Untersuchungen in ihren demographischen Daten durchaus vergleichbare Abweichungen, konnten dies aber wie auch größere Alterschwankungen, mit sehr großen Fallzahlen kompensieren [3, 4]. Zudem wurden in der linearen Regressionsanalyse diese beiden Faktoren innerhalb der Gruppen mit berücksichtigt, erreichten aber keine Signifikanz auf die Höhe der Hcy-Konzentrationen.

Im Gruppenvergleich hatten die KHK-Patienten im Mittel niedrigere Werte für Cholesterin, aber höhere für Triglyceride. Dieser Befund läßt sich möglicherweise mit der Einnahme der Lipidsenker erklären, den alle Patienten zum Untersuchungszeitpunkt als Standardtherapie einnahmen. Hierbei läßt sich eine vergleichsweise stärkere Senkung des Cholesterins als der Triglyceride erwarten.

Die KHK-Patienten hatten im Mittel auch höhere Fibrinogenwerte als die Kontrollgruppe. In den Voruntersuchungen konnten akute Infekte und Myokardinfarkte als mögliche Ursachen ausgeschlossen werden. Erhöhte Fibrinogenwerte werden assoziiert mit einem erhöhten KHK-Risiko [10], und sollen mit dem Ausmaß der koronaren Herzkrankheit korrelieren [11]. Eine direkte Korrelation der Fibrinogenwerte mit der Anzahl der betroffenen Gefäße konnte von uns in dieser Untersuchung nicht erkannt werden, der Befund kann aber generell einen Zusammenhang mit der Erkrankung nicht ausschließen.

Zwischen den KHK-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich nun ein signifikanter Unterschied der Homocysteinkonzentrationen. Obwohl die in dieser Studie festgelegten Cut off-Werte noch etwas höher als für größere Referenzkollektive [12] gewählt wurden, mußten insgesamt 53 der 150 KHK-Patienten (32 %) als hyperhomocysteinämisch eingestuft werden. Davon ließen sich 36 (63 %) bereits durch ihre Nüchtern Hcy-Werte diagnostizieren, aber 17 (37 %) der Betroffenen konnten nur durch den Einsatz des oMBT erkannt werden. Bei Studiendesigns, die wohl aus organisatorischen Gründen auf den Einsatz des oMBT verzichteten [6, 13], muß folglich davon ausgegangen werden, daß die tatsächliche Anzahl hyperhomocysteinämischer Probanden noch wesentlich größer ist und damit das Vorkommen generell sogar noch etwas unterschätzt wird.

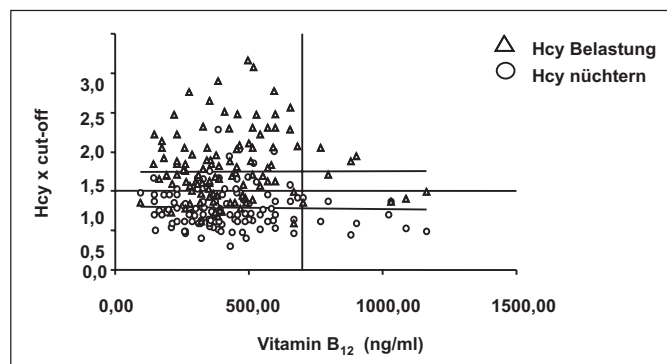


Abbildung 4: Korrelation von Vitamin B_{12} und Homocystein

Mehrere pathophysiologische Beteiligungen des Homocystein könnten für den praktischen und klinischen Arzt von Interesse sein. So wurden u. a. eine vermehrte LDL-Oxidation [14], Thrombozytenaktivierung [15], Auto-Oxidation mit Radikalbildung [16], Unterdrückung der Protein C-Aktivierung [17] und die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen [18] beschrieben. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Faktor V-Mutation und Hyperhomocysteinämie könnte sich das Thromboembolierisiko bis zum 20fachen erhöhen [19]. Die Einflußnahme auf erhöhte Hcy-Konzentrationen durch Vitaminsupplementierung könnte daher für die Zukunft bedeutungsvoll sein und ist relativ einfach möglich [20, 21].

In dieser Studie ist die Höhe der Hcy-Konzentration signifikant mit der Folsäure korreliert, ebenso deren Anstieg unter Methioninbelastung. Dieser Zusammenhang wurde auch in den meisten früheren Arbeiten gefunden. Teilweise berichtete Zusammenhänge mit den Vitaminen B₆ bzw. B₁₂ [22, 23] konnten von uns jedoch in dieser Studie nicht bestätigt werden. Allerdings zeigte sich bei Interventionen die Folsäure alleine auch als das weitaus wirksamste Vitamin auf den Hcy-Spiegel [24]. Daher ergibt sich daraus kein Widerspruch.

Einer generellen Therapieempfehlung muß aber derzeit noch der vorläufige Mangel an prophylaktischen und prospektiven Interventionsstudien entgegengehalten werden. Der derzeitige Kenntnisstand beschreibt innerhalb der multifaktoriellen Genese der Atherosklerose in einer Meta-Analyse [25] eine etwa statistische Gleichwertigkeit mit Nikotinabusus und Hypercholesterinämie, wobei eine Homocysteinerrhöhung um 5 µmol/l etwa einer Cholesterinerhöhung um 20 mg/ml entsprechen soll. Da gleichzeitig beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren inklusive Hyperhomocysteinämie potenzierende Wirksamkeit errechnet wurde, könnte dem Homocystein auf absehbare Zeit ein fester Platz in der Risikoprofilierung betroffener Patienten zukommen. Die Ergebnisse dieser Studie rechtfertigen derzeit zumindest im klinischen Bereich den Einsatz des oralen Methionin-Belastungstests für ein Screening.

Literatur:

- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111–28.
- Malinow MR. Plasma Homocyst(e)ine and Arterial Occlusive Diseases. *Clin Chem* 1995; 41: 173–6.
- Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum Total Homocysteine and Coronary Heart Disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704–9.
- Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, Davignon J, Latour Y, Gesnest J. Homocysteine and Coronary Artery Disease in French Canadian Subjects Relation With Vitamins B12, B6, Pyridoxal Phosphate, and Folate. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1107–11.
- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149–55.
- Stampfer MJ, Malinow R, Willett W, Newcomer L, Upson B, Ullmann D, Tishier PV, Hennekens CH. A Prospective Study of Plasma Homocyst(e)ine and Risk of Myocardial Infarction in US Physicians. *JAMA* 1992; 268: 877–81.
- Nygaard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma Homocysteine Levels and Mortality in Patients With Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230–6.
- Rasmussen K, Moller J, Lyngbak M, Pedersen AM, Dybkjaer L. Age- and gender-specific reference intervals for total plasma homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem* 1996; 42: 630–6.
- Van der Mooren MJ, Wouters MG, Blom HJ, Schellekens LA, Eskes TK, Rolland R. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 733–6.
- Gensini GF, Comeglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A 53–61.
- Tribouilloy C, Peltier M, Colas L, Senni M, Ganry O, Rey JL, Lesbre JP. Fibrinogen is an independent marker for thoracic aortic atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1998; 81: 321–6.
- Graham IM, Daly L, Refsum H, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GD, Sheahan RG, Isrealsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellett H, Wautrecht JC, de Valk HW, Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Medrano MJ, Candito M, Evans AE, Andria GA. Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775–81.
- Folsom A, Wu KK, Rosamond WD, Sharet AR, Chambless LE. Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997; 96: 1102–8.
- Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, Chait A. Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and independent mechanisms. *J Lipid Res* 1993; 34: 2051–6.
- Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocysteinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974; 291: 537–43.
- Weich GN, Upchurch GR Jr, Loscalzo J. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 811: 48–58.
- Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, and atherogenic stimulus, reduces protease activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75: 895–901.
- Tsai JC, Wang H, Perrella MA, Yoshizumi M, Sibinga NE, Tan LC, Haber E, Chang TH, Schlegel R, Lee ME. Induction of Cyclin A Gene Expression by Homocysteine in Vascular Smooth Muscle Cells. *J Clin Invest* 1996; 97: 146–53.
- Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of Hyperhomocyst(e)inemia, Factor V Leiden, and Risk of Future Venous Thromboembolism. *Circulation* 1997; 95: 1777–82.
- Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC. Vitamin Requirements for the Treatment of Hyperhomocysteinemia in Humans. *J Nutr* 1994; 124: 1927–33.
- Ubbink JB, van der Merwe A, Vermaak WJ, Delport R. Hyperhomocysteinemia and the response to vitamin supplementation. *Clin Invest* 1993; 71: 993–8.
- Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P, Rubba P, Palma-Reis R, Meleady R, Daly L, Witteman J, Graham I. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations. risk factors for stroke, peripheral vascular disease and coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 437–43.
- Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing Coronary Artery Disease. B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 97: 421–4.
- Brattström LE, Isrealsson B, Jeppson JO, Hultberg BL. Folic acid – an innocuous means to reduce plasma Homocysteine. *Scand J Clin Invest* 1988; 48: 215–21.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease and probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049–57.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
