

## نقش هوموسیستین در تندرستی و بیماری

حسین فخرزاده<sup>۱\*</sup>، سارا قطبی<sup>۱</sup>، باقر لاریجانی<sup>۱</sup>

### چکیده

اخیراً سطح بالای هوموسیستین پلاسما به عنوان یک عامل خطر ساز مهم بیماری های قلب و عروق شناخته شده است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که خطر وقوع سکته های قلبی و مغزی و حوادث عروق محیطی در کسانی سطح افزایش یافته هوموسیستین پلاسما دارند بیشتر است. هوموسیستین از طریق آسیب زدن به لایه داخلی شریان ها و کمک به لخته شدن خون، باعث تشدید روند آترواسکلروز می شود. فولات و ویتامین های گروه B باعث شکسته شدن مولکول هوموسیستین می شوند و غنی سازی غذا با فولات، منجر به کاهش میانگین سطح سرمی هوموسیستین در افراد جامعه می شود. عوامل ژنتیکی و تغذیه ای تاثیر قوی بر سطح هوموسیستین سرم دارند. ناهنجاری های ژنتیکی و مسائلی همچون کمبود فولات و ویتامین B، هیپوتیروییدی، بیماری های کلیوی، پسوریازیس و پاره ای داروها از علل شایع افزایش هوموسیستین پلاسما هستند. کارآزمایی های بالینی تاکنون به طور متقن نشان نداده اند که کاستن از هوموسیستین سرم منجر به کم شدن حوادث قلبی عروقی می شود، با این حال چون هوموسیستین یک عامل خطر بیماری های قلب و عروق است، توصیه می شود که مقدار آن پایین آورده شود. افزایش هوموسیستین همچنین در بروز نقائص مادرزادی و زوال عقل موثر است و دادن مکمل های فولیک اسید در دوران بارداری در پیشگیری از بروز نقائص لوله عصبی کمک می کند.

واژگان کلیدی: هوموسیستین، فولیک اسید، ویتامین B، بیماری قلب و عروق

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*نشانی: خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم؛

تلفن: ۸۸۰۲۶۹۰۲-۳؛ نمابر: ۸۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

## مقدمه

تاریخچه هموسیستین به عنوان عامل خطر برای بیماری‌های عروقی به سال ۱۹۶۴ برمی‌گردد که Mudd و همکارانش [۱] متوجه هموسیستینوری به دنبال انباشتگی هموسیستین در خون یک بیمار مبتلا به نقص آنزیم CBS<sup>۱</sup> شدند. در سال ۱۹۶۹، McCully [۲] در دانشگاه هاروارد حین مطالعه بیماری‌های ترومبوتیک عروقی، به دنبال بررسی یک بیمار ۸ ساله مبتلا به نقص CBS، که به علت سکتۀ مغزی فوت کرده بود و یک کودک مبتلا به نقص ارثی متابولیسم کوبالامین که در اثر ایست قلبی فوت شده بود، تئوری ارتباط بین افزایش غلظت هموسیستین با ایجاد آترواسکلروز را ارائه کردند [۳]. از اوایل سال ۱۹۷۰، مطالعات پزشکی به بررسی ارتباط بین هموسیستینمی و شیوع بیماری‌های آترواسکلروتیک معطوف شد [۴]. Wilcken در مطالعه‌ای گذشته‌نگر دریافت که بزرگسالان جوان و میانسالان مبتلا به انفارکتوس میوکارد، در مقایسه با جمعیت کنترل سالم، هموسیستین بالاتری دارند [۵]. با وجود این یافته‌های جالب توجه، تا اواخر دهه ۱۹۸۰ هیچ مطالعه بالینی و اپیدمیولوژیک دیگر و حتی تا سال ۱۹۹۲ هیچ مطالعه اپیدمیولوژیک آینده‌نگری نیز صورت نپذیرفت [۶]. سپس محققان با بررسی‌های متعدد متوجه شدند که افزایش هموسیستین خون با افزایش میزان سکتۀ قلبی و بیماری‌های کرونر، عروق محیطی و ترومبوز وریدی ارتباط دارد [۷-۹].

## متابولیسم هموسیستین

هموسیستین یک آمینواسید گوگرد دار است که در خلال کاتابولیسم اسید آمینه متیونین تولید می‌شود. این آمینواسید جهت سنتز پروتئین‌ها در بدن به کار نمی‌رود و غذاهای مورد مصرف بدن نیز مقادیر ناچیزی از آن دارند (شکل ۱). غلظت هموسیستین داخل سلولی به دقت تنظیم می‌شود به طوری که هر افزایشی در میزان آن به پلاسما منتقل می‌گردد. ۹۹ درصد آن در پلاسما اکسید شده

و گوگردش را از دست می‌دهد و ۷۰ درصد آن به پروتئین‌ها متصل می‌شود. هموسیستین دی‌سولفید<sup>۲</sup> ای که به پروتئین‌ها باند نشده، با سیستین ترکیب می‌شود و تنها حدود ۱ درصد از هموسیستین به طور آزاد در خون باقی می‌ماند. اصطلاح هموسیستین تام پلاسما<sup>۳</sup> به کلیه فرم‌های هموسیستین خون اطلاق می‌شود [۱۰]. هموسیستین داخل سلولی می‌تواند در مسیر ترانس سولفوراسیون به طور برگشت ناپذیری به سیستین تبدیل شود. این تبدیل فقط در کبد و کلیه انجام می‌گیرد. در این مسیر آنزیم‌هایی مورد استفاده هستند که عبارتند از: cystathionase, systathionine  $\beta$  - synthase -  $\gamma$  که هر دو وابسته به پیریدوکسال - ۵ فسفات ( فرم فعال زیستی ویتامین B<sub>6</sub> که به عنوان کوفاکتور عمل می‌کند) هستند. هموسیستین همچنین می‌تواند به وسیله آنزیم متیونین سنتاز (MS)<sup>۴</sup> به متیونین رمتیل‌ه شود. این آنزیم از متیل کوبالامین که فرم فعال زیستی B<sub>6</sub> است، به‌عنوان کوفاکتور استفاده می‌کند. در این واکنش آخر، گروه متیل از طریق ۵ - متیل‌تراهایدروفولات<sup>۵</sup> تأمین می‌گردد. این شکل فولات به وسیله آنزیم ۵ و ۱۰ - متیلن‌تراهایدروفولات ردوکتاز<sup>۶</sup> تولید می‌شود. MTHFR نیز از نوکلئوتید آدنین فلاوین که فرم فعال زیستی B<sub>2</sub> است به عنوان کوفاکتور استفاده می‌کند [۱۰]. در طی یک مسیر رمتیلاسیون که البته محدود به بافت کلیه و کبد می‌شود، بتاین<sup>۷</sup> به عنوان دهنده متیل به وسیله آنزیم بتاین - هموسیستین متیل ترانسفراز عمل می‌کند [۱۰ و ۱۱].

بی‌نظمی در متابولیسم هموسیستین باعث افزایش هموسیستین تام پلاسما می‌شود. از نظر ژنتیکی نیز نقایص کارکردی آنزیم‌های مسؤول در متابولیسم هموسیستین اثر مهمی بر غلظت آن دارند. در برخی جوامع، معمولاً خطاهای مادرزادی متابولیسم هموسیستین سبب افزایش معناداری در افزایش غلظت Hcy نمی‌شوند زیرا وقوع چنین نقایص ژنتیکی بسیار نادر است، به علاوه نقص در CBS باید به صورت هموزیگوت باشد. نقص

<sup>۲</sup> Disulfides<sup>۳</sup> tHcy<sup>۴</sup> Methionine synthase<sup>۵</sup> 5 -Methyl - THF<sup>۶</sup> Methyl Tetrahydrofolate Reductase=MTHFR<sup>۷</sup> Betaine<sup>۱</sup> Cystathionine  $\beta$ -synthase

مکمل‌های فولات در جلوگیری از پیشرفت آترواسکلروز و ترمبوز اثر دارد [۲۳].

### اندازه‌گیری آزمایشگاهی هوموسیستین پلاسما

اغلب شیوه‌های اندازه‌گیری هوموسیستین بر کروماتوگرافی استوارند و HPLC<sup>۴</sup> بیش از سایر روش‌ها بکار می‌رود ولی احتمالاً در آینده روش ایمونواسی که ساده و نسبتاً ارزان است، به طور فراگیر برای اندازه‌گیری Hcy پلاسما به کار خواهد رفت [۲۵]. دو تکنیک اصلی سنجش هوموسیستین تام عبارتند از: ناشتا و قبل و بعد از مصرف خوراکی متیونین<sup>۵</sup>. معمولاً سطح Hcy در حالت ناشتا اندازه‌گیری می‌شود زیرا آسان‌تر و ارزان‌تر است.

در روش Methionine loading غلظت هوموسیستین تام را ۶-۴ ساعت پس از خوردن متیونین به دنبال یک شب ناشتا اندازه‌گیری می‌کنند [۲۲]. این روش در ارزیابی اختلالات خفیف غلظت هوموسیستین، حساس‌تر از اندازه‌گیری هوموسیستین ناشتاست و به ویژه نقایصی را که در مسیر ترانس سولفوراسیون وجود دارد، اعم از اینکه ناشی از کمبود B<sub>6</sub> باشد یا کمبود CBS، نشان می‌دهد [۲۶] و به علاوه نقایص مسیر ترانس سولفوراسیون را از رمتیلاسیون تفکیک کرده، بیمارانی را که متابولیسم هوموسیستین آنها مختل شده اما هوموسیستین ناشتای آنها طبیعی است، شناسایی می‌کند [۲۷].

ممکن است غلظت Hcy به طور کاذب بالا گزارش شود که علل آن عبارتند از: ۱) ناشتا بودن ناکامل. (بیمار باید حداقل ۱۲ ساعت ناشتا بوده، از مصرف غذای پر پروتئین اجتناب کند در غیر این صورت افزایشی معادل ۱۵-۲۰ درصد در هوموسیستین تام سرم پدید می‌آید) [۲۸]. ۲) تکنیک نادرست جمع‌آوری خون. (غلظت هوموسیستین تا  $0.5 \mu\text{mol/L}$  در دمای اتاق بالا می‌رود و نمونه‌ها پس از جمع‌آوری باید تا حداکثر ۲ ساعت روی یخ باشند یا به سرعت سانتریفوژ گردند) [۲۹]. ۳) حوادث عروقی اخیر

این آنزیم شایعترین مشکل مادرزادی متابولیسم Hcy است که شیوع تخمینی آن در حدود  $1/35000$  است [۱۲]. موتاسیون ژن‌های مسؤول متابولیسم هوموسیستین ممکن است منجر به هوموسیستینوری شود که فرم شدید هیپرهوموسیستینمی<sup>۱</sup> است [۱۳]. شایعترین علت ژنتیکی هوموسیستینوری، کمبود هوموزیگوت آنزیم CBS است که سبب افزایش غلظت هوموسیستین سرم به بالاتر از  $400 \mu\text{mol/L}$  می‌گردد [۱۳ و ۱۴]. کمبود CBS به صورت اتوزوم مغلوب است و نموده‌های بالینی متعددی شامل عقب ماندگی ذهنی، کید چرب<sup>۲</sup>، استئوپروز، مشکلات اسکلتی و در رفتگی لنز<sup>۳</sup> دارد. به علاوه این بیماران با احتمال بیشتری مبتلا به آترواسکلروز زودرس و بیماری‌های ترومبوتیک-از علل عمده مرگ و میر- می‌گردند [۱۵ و ۱۶]. به خلاف کمبود هوموزیگوت CBS که نادر است، فراوانی کمبود هتروزیگوت آن در جمعیت، در حدود ۱ درصد است. این اختلال خود را به صورت آترواسکلروز زودرس و بیماری‌های ترومبوتیک نشان می‌دهد و افراد مبتلا به آن از نظر فنوتیپ کاملاً نرمال هستند [۱۵-۱۷]. کمبود MTHFR سبب هیپرهوموسیستینمی شدید، آترواسکلروز زودرس و بیماری ترومبوتیک می‌شود [۱۸ و ۱۹].

کمبودهای تغذیه‌ای سایر ویتامین‌های کوفاکتور که برای متابولیسم Hcy مورد نیازند، یعنی فولات، B<sub>6</sub>، B<sub>12</sub> و B<sub>2</sub> (ریبوفلاوین)، غلظت هوموسیستین پلاسما را تحت‌الشعاع قرار می‌دهند [۲۱-۱۹]. کمبود ویتامین‌های B و فولات در رژیم غذایی، علت اصلی حدود دو سوم کل موارد هیپرهوموسیستینمی است [۱۹]. به همین سبب، آمریکا و کانادا از دهه ۱۹۹۰ برشتوک‌های غلات را با فولات غنی می‌کنند تا از بروز نقایص لوله عصبی ناشی از هیپرهوموسیستینمی جلوگیری کنند [۲۲]. مطالعات همگروهی ثابت کرده‌اند که غنی‌سازی محصولات برشتوک با فولات در کاهش غلظت هوموسیستین تام پلاسما جامع‌ه مؤثر است [۲۳، ۲۴]. البته هنوز مشخص نگردیده که کاهش غلظت هوموسیستین تام پلاسما از طریق

<sup>4</sup> High – performance liquid chromatography

<sup>5</sup> Methionine loading

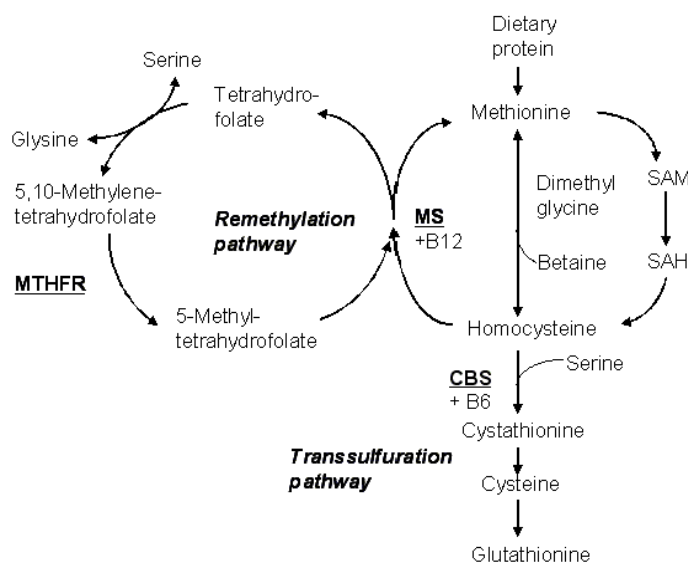
<sup>1</sup> Severe homocysteinemia

<sup>2</sup> Hepatic steatosis

<sup>3</sup> Ectopia lentis

جدول ۱ - علل هیپرهموسیستینمی

بیماری‌های مزمن	کمبود آنزیم‌ها و موتاسیون
کاهش کارکرد کلیه	CBS
لوپوس اریتماتوی سیستمیک	متیونین سنتاز
نئوپلاسم‌های بدخیم	متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز
بیماری‌های هیپرپرولیفراتیو	موتاسیون‌های کوبالامین
پسوریازیس شدید	کمبود ویتامین‌ها
هیپوتیروئیدیسم	فولات
دیابت قندی	ویتامین B <sub>6</sub>
پیوند اعضا	ویتامین B <sub>12</sub>
فاز حاد پاسخ به بیماری‌ها	افزایش مصرف متیونین
داروها	مشخصات دموگرافیک
ضد تشنج‌ها (فنی توین، کاربامازپین)	افزایش سن
آنتاگونیست‌های فولات (متوترکسات)	جنسیت مذکر
آنتاگونیست‌های ویتامین B <sub>12</sub> (اکسید نیترو)	مصرف تنباکو
آنتاگونیست‌های ویتامین B <sub>6</sub>	نداشتن فعالیت بدنی
داروهای پایین آورنده کلسترول (کلستیرامین، کلستپول، اسیدنیکوتینیک)	یائسگی
دیورتیک‌های تیازیدی	
سیکلواسپورین	



SAM: S-adenosylmethionine

SAH: S-adenosylhomocysteine

CBS: cystathionine B synthase

MS: methionine synthase

MTHFR: methylene tetrahydrofolate reductase

شکل ۱- متابولیسم هموسیستین

زیرا شکل‌گیری ماهیچه‌ها همزمان با تولید هوموسیستین و در ارتباط با سنتزکراتین/کراتینین - احتمالاً به علت هورمون‌های جنسی - می‌باشد [۳۹]. بخشی از ارتباط بین سن و جنسیت مؤنث با فرآیند منوپوز قابل توجه است زیرا هوموسیستین تام در زنان یائسه بالاتر از پره منوپوز است [۴۰].

### ب - رژیم حاوی ویتامین B

مطالعات مداخله‌ای، شواهدی از اهمیت ویتامین‌های B را در متابولیسم Hcy یافته‌اند. به ویژه مکمل‌های حاوی ترکیبات اسیدفولیک، B<sub>12</sub>، B<sub>6</sub> و B<sub>2</sub> به طور مؤثری غلظت هوموسیستین را کاهش می‌دهند [۴۱-۴۴]. یک متآنالیز بر روی ۱۲ مطالعه تصادفی<sup>۱</sup> نشان داده که مصرف روزانه ۵۰۰ - ۵۰۰۰ µg مکمل‌های اسید فولیک، غلظت هوموسیستین تام را تا ۲۵ درصد کاهش می‌دهد [۴۵] و اگر ویتامین B<sub>12</sub> نیز با متوسط دوز ۵۰۰ µg به آن افزوده شود، ۷ درصد کاهش اضافی در غلظت هوموسیستین تام را موجب می‌شود. این یافته‌ها مکمل نتایج مطالعات مشاهده‌ای<sup>۲</sup> بر روی ارتباط بین فولات رژیم غذایی و غلظت هوموسیستین تام در افراد میانسال و مسن است [۱۹ و ۴۶-۴۹]. همچنین بین میزان B<sub>6</sub> و غلظت هوموسیستین تام ارتباط معکوسی وجود دارد [۴۶-۵۰]. کاهش غلظت هوموسیستین تام در بزرگسالان ناشی از افزایش فولات رژیم غذایی، مستقل از عوامل دیگر نظیر انواع رژیم‌های غذایی یا شیوه زندگی فرد عمل می‌کند [۴۷ و ۵۱]. در بررسی ارتباط بین مصرف B<sub>2</sub> و غلظت هوموسیستین، رابطه معکوس ضعیفی نشان داده شده که چندان قابل اعتماد نیست، زیرا با سایر مؤلفه‌های غذایی مثل متیونین و یا الکل همزمان بوده است. در افراد مسن و میانسال کاهش هوموسیستین تام با افزایش مصرف تنها ویتامین B<sub>12</sub>، گزارش شده است. در جوامع پیشرفته، مصرف B<sub>12</sub> عموماً بالاتر از میزان توصیه شده آن است [۴۶ و ۴۹]. مسلماً در بین فاکتورهای تغذیه‌ای، فولات (به دلیل نقش متابولیک آن) مهمترین عامل تعیین کننده غلظت

نظیر انفارکتوس میوکارد که پس از آن به مدت ۸-۶ هفته میزان هوموسیستین  $1/7 - 1/4 \mu\text{mol/L}$  بالا می‌رود [۳۰-۳۱]. اندازه‌گیری هوموسیستین ۸-۱۲ هفته پس از انفارکتوس میوکارد، ایده آل است [۳۲].

### شیوع هیپرهوموسیستینمی

غلظت هوموسیستین پلاسمای زیر  $10 \mu\text{mol/L}$  را طبیعی،  $10 - 12 \mu\text{mol/L}$  قابل قبول،  $12 - 30 \mu\text{mol/L}$  متوسط و بیش از آن را شدیداً افزایش یافته در نظر می‌گیرند [۳۳-۳۵]. البته تعریف هیپرهوموسیستینمی هنوز استاندارد نشده و هنوز هم در تعیین میزان طبیعی آن اختلافاتی بین مراکز علمی وجود دارد [۲۲]. تعیین میزان شیوع هیپرهوموسیستینمی به چگونگی تعریف و شیوه اندازه‌گیری هوموسیستین بستگی دارد. چنانچه تعریف متداول آن را در نظر بگیریم (یعنی غلظت تام هوموسیستین از نود و پنجین صدک توزیع آن در جمعیت سالم شاهد بیشتر شده باشد، یا بیش از دو انحراف معیار بالاتر از میزان متوسط بدست آمده هوموسیستین از گروه شاهد ناشتای سالم باشد [۲۲]، در حدود ۵-۷ درصد از جمعیت سالم و ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به بیماری‌های شریان کرونر هیپر هوموسیستینمی دارند [۱۷ و ۲۳].

**مطالعه هوموسیستین تهران** نشان داد که شیوع هیپرهوموسیستینمی تام و کمبود فولات و B<sub>12</sub> در ایران به طور قابل توجهی بیش از جوامع صنعتی است [۳۶].

### عوامل مؤثر بر غلظت هوموسیستین پلاسما

#### الف - سن و جنس

افزایش سن و جنس مذکر، با غلظت‌های بالاتر هوموسیستین تام همراهند [۲۲ و ۳۷]. به ازای هر ۲۰ سال افزایش سن، غلظت Hcy به طور متوسط  $1/3 \mu\text{mol/L}$  بالا می‌رود [۲۳]. در مردان غلظت Hcy به طور متوسط  $1 \mu\text{mol/L}$  بالاتر از زنان است [۳۳]. در زنان یائسه نیز غلظت هوموسیستین بالاتر از دوران پیش از یائسگی است [۳۸]. علت اختلاف غلظت هوموسیستین در دو جنس مذکر و مؤنث بالاتر بودن توده عضلانی مردان است

<sup>1</sup> Randomized

<sup>2</sup> observational

غلظت هموسیستین تام ندارند. این احتمال وجود دارد که هموسیستین تام در افراد فعال به دلیل همراهی معمول یک زندگی فعال با رژیم غذایی سالم، پایین تر باشد [۶۴].

۵ - عوامل ژنتیکی: اختلالات ارثی نادر در ایجاد هیپروهوموسیستینمی عبارتند از نقایص هموزیگوت MTHFR, CBS و متیونین سنتاز و نقص در متابولیسم B<sub>12</sub> [۶۵]. کمبود CBS و متیونین سنتاز که در ارتباط با هموسیستین و ترومبوزهای عروقی اند، به طور اتوزومال مغلوب به ارث می رسند. پلی مورفیسم C>T 677 در ژنی که MTHFR را رمزدهی می کند [۶۶، ۶۷]، بیش از سایرین بر غلظت هموسیستین اثر دارد و شیوع آن در جامعه نسبتاً بالاست و به خصوص شیوع هموزیگوت آن (677 TT) در جمعیت آریایی به میزان ۵-۱۵ درصد می باشد [۴۹]. موتاسیون C>T 677 با کاهش فعالیت MTHFR در لنفوسیت‌ها [۶۸] منجر به افزایش غلظت هموسیستین تام می گردد [۶۹]. در این افراد افزایش غلظت هموسیستین تام همراه با میزان ناچیز فولات بدن [۷۰، ۷۱] یا مصرف کم فولات در غذاست [۶۹، ۷۱]. در حقیقت این افراد مشروط بر این که مقدار فولات بدنشان مطلوب باشد، غلظت هموسیستین بالایی ندارند.

۶ - عوامل خطر کرونر: ارتباط بین کلسترول تام، C-HDL، فشار خون سیستولی و دیاستولی و میزان چربی بدن با غلظت هموسیستین تام چندان محکم نیست [۷۲].

#### د - داروها

۱ - هورمون‌ها: غلظت هموسیستین تام در زنان باردار [۳۹] و پره منوپوز کمتر است [۴۰]. مصرف OCPs سبب افزایش غلظت هموسیستین تام به ویژه در فاز افت هورمون‌ها می شود، هر چند که اغلب مطالعات جدید تفاوتی در غلظت هموسیستین تام مصرف کنندگان قرص و غیر مصرف کنندگان نیافته‌اند [۷۳]. در هورمون درمانی جایگزینی<sup>۱</sup> با تجویز هورمون‌های شبه استروژن، غلظت هموسیستین تام کاهش یافته است [۷۳]. تاموکسیفن غلظت هموسیستین تام را کاهش می دهد [۷۴]. همچنین

هموسیستین تام است. فولات به عنوان سوبسترا، گروه متیل را برای تبدیل هموسیستین به متیونین، تحویل می دهد. به عکس ویتامین‌های B<sub>2</sub>، B<sub>6</sub>، B<sub>12</sub> وقتی که هموسیستین متابولیزه شد، مورد استفاده قرار نمی گیرند، بلکه به عنوان کوفاکتور آنزیم‌ها در متابولیسم هموسیستین دخالت می کنند [۱۱].

#### ج - شیوه زندگی

۱ - قهوه: مصرف قهوه اثر افزایش بر غلظت هموسیستین تام دارد [۵۳-۵۱]. پژوهش‌های مداخله ای اخیر نشان داده‌اند که تأثیر قهوه سببی است [۵۵-۵۳]. از آن جا که کافئین آنتاگونیست B<sub>6</sub> است، تبدیل Hcy به سیستین را مهار و سبب افزایش هموسیستین تام می شود [۵۴-۵۲]. اسید کلروژنیک که یک پلی فنل موجود در قهوه است و البته میزانش در قهوه با کافئین برابری می کند، نیز در افزایش هموسیستین تام نقش دارد زیرا برای متابولیزه شدن پلی فنل‌ها، وجود گروه‌های متیل ضروری است و همین امر موجب افزایش تولید هموسیستین می شود [۵۶]. در چای نیز اسید کلروژنیک و کافئین وجود دارند اما مقدارشان کمتر است و این نکته، فقدان ارتباط روشن بین مصرف چای و غلظت هموسیستین تام را توجیه می نماید [۱۱].

۲ - سیگار: سیگار باعث افزایش غلظت هموسیستین تام می شود [۵۹-۵۷] زیرا در معرض دود قرار گرفتن موضعی سلول‌ها، موجب تغییر وضعیت اکسایش تیول پلازما [۶۰، ۶۱] یا مهار آنزیمی مثل متیونین سنتاز و در نهایت افزایش هموسیستین پلازما می گردد.

۳ - الکل: ارتباط الکل با غلظت هموسیستین تام از مدل "شکل" پیروی می کند [۶۲]. مصرف کنندگان میزان متوسط الکل در مقایسه با آنان که مصرف نمی کنند با کاهش غلظت هموسیستین تام روبرو می شوند، در حالی که غلظت هموسیستین تام در افراد الکلی بالاست [۶۲، ۶۳].

۴ - فعالیت‌های بدنی: احتمالاً یا اثری بر غلظت هموسیستین تام ندارند یا این اثر ضعیف و معکوس است [۳۸]. ورزش‌هایی که به تازگی شروع شده‌اند اثری بر

<sup>1</sup> HRT

[۷۳]. با افزایش شکل‌گیری<sup>۲</sup> هموموسیستین سبب افزایش غلظت هموموسیستین شوند. داروهایی که گروه تیول آزاد دارند مثل N - استیل سیستین، D - پنی‌سیلامین یا سیستامین؛ می‌توانند با فرم‌های دی‌سولفید هموموسیستین (۹۹٪ از شکل پلاسمایی هموموسیستین تام) واکنش کنند. پس از این واکنش، هموموسیستین آزاد باقی مانده و در دسترس برداشت<sup>۳</sup> سلول‌ها و تبدیلات متابولیک قرار می‌گیرد یا دفع می‌شود. تجویز این داروها سبب کاهش هموموسیستین تام در مبتلایان به نارسایی کلیه که تحت درمان همزمان با بتائین یا ویتامین B قرار گرفته‌اند، می‌شود [۸۶].

#### ه - بیماری‌ها

۱- **نارسایی کلیه:** شایعترین علت بالینی هیپرهموموسیستینمی، پس از کمبودهای تغذیه‌ای فولات و B<sub>12</sub>، نارسایی کلیه است [۸۷]. بازجذب کلیوی هموموسیستین در سلول‌های توبولار فقط برای فرم‌های دی‌سولفیدی که به پروتیین باند نشده‌اند و ۳۰٪ از غلظت پلاسمایی هموموسیستین را شامل می‌شوند، صورت می‌گیرد.

۲- **بیماری‌های پرولیفراتیو:** مانند سرطان و پسوریازیس با افزایش هموموسیستین تام همراه هستند زیرا در این بیماری‌ها تقسیم سریع سلول‌ها رخ می‌دهد که نیاز مبرم به گروه‌های متیله، به منظور متیله کردن اجزای حیاتی نظیر پروتئین‌ها دارد و وقتی که متیونین گروه متیله‌اش را واگذار می‌سازد، هموموسیستین باقی می‌ماند [۱۱].

۳- **پوکی استخوان:** هیپرهموموسیستینمی عامل خطرزای مستقل و مهم شکستگی‌های استئوپوروتیک در افراد مسن است [۸۸]. هموموسیستین با دخالت در شکل‌گیری پیوند های عرضی کلاژن<sup>۴</sup> [۶۷] و فیبریل‌های محلول، احتمال شکستگی‌ها را بالا می‌برد. پیوندهای عرضی نقش قابل ملاحظه‌ای در استحکام و استواری شبکه کلاژن دارند و هر مداخله‌ای در شکل‌گیری این پیوندها به تغییر ماتریکس استخوانی که مسبب شکستگی‌های استخوانی است، می‌انجامد [۸۹].

انسولین در سلول‌های کبدی بر روی فعالیت آنزیم‌های CBS و MTHFR اثر مهاری دارد [۷۵].

۲- **داروهای ضد صرع:** این داروها با مداخله در جذب فولات، کاتابولیسم و مهار آنزیم‌های مؤثر در متابولیسم فولات، اثر خود را اعمال می‌کنند [۷۷، ۷۶]. مصرف فنی‌توین با کمبود فولات همراه است. فنوباریتال، کاربامازپین، پیریمیدون و والپروات نیز در رمتیلاسیون هموموسیستین مداخله می‌کنند [۷۹، ۷۸].

۳- **متوترکسات:** متوترکسات یک آنتی‌فولات است و آنتی‌فولات‌ها، سلول‌های دچار کمبود فولات را اشباع می‌کنند، زیرا این داروها تبدیل دی‌هیدروفولات را به تراهایدروفولات مهار می‌کنند. این عمل سبب کاهش سنتز نوکلئوتیدهای DNA و RNA که برای عملکرد سلول‌ها حیاتی‌اند، می‌شود [۸۰].

۴- **اکسید نیترو:** دریافت این دارو جهت بیهوشی غلظت هموموسیستین تام پلازما را به سرعت بالا می‌برد. سازوکار عمل آن غیر فعال ساختن آنزیم متیونین سنتاز است که رمتیلاسیون هموموسیستین به متیونین را به عهده دارد [۸۱]. تجویز قبل از عمل بتائین که هموموسیستین را به طور مستقل از متیونین سنتاز، رمتیله می‌کند [۱۱]. از افزایش بیش از حد هموموسیستین تام جلوگیری می‌کند. به طور تئوریک با تجویز بتائین، می‌توان عوارض پس از عمل نظیر بیماری‌های آترومبوتیک را کاهش داد [۱۱].

۵- **سایر داروها:** داروهای کاهندهٔ چربی خون نظیر استاتین، نیاسین، کلستیرامین و فیبرات‌ها (به ویژه فنوفیبرات)، هموموسیستین تام را افزایش می‌دهند [۸۲]. [۸۳]. ولی سیمواستاتین<sup>۱</sup> چنین اثری ندارد [۸۳]. متفورمین با اثر بر غلظت انسولین و مهار جذب B<sub>12</sub> غلظت هموموسیستین تام را کاهش می‌دهد [۸۴]. تئوفیلین از داروهای آنتاگونیست B<sub>6</sub> است که با مهار پیریدوکسال کیناز سبب افزایش هموموسیستین تام می‌شود [۷۶]. سایر داروهای آنتاگونیست‌های B<sub>6</sub> عبارتند از: ایزونیاژید، سیکلوسرین، هیدرالازین، فنلژین و پروکاربازین [۷۳]. داروهایی که قبل از فعال شدن یا دتوکسیفیه شدن نیاز به رمتیلاسیون دارند، مانند L-دوپا [۸۵] و ۶- مرکاپتوپورین

<sup>2</sup> Formation

<sup>3</sup> Uptake

<sup>4</sup> Collagen cross-linking

<sup>1</sup> Simvastatin



هموسیستین تام می‌شود. رشد بیش از حد باکتری‌ها، پرتودرمانی‌های شکمی و لگنی و نیز افزایش pH معده نیز سبب کاهش برداشت<sup>۴</sup> ویتامین B می‌گردند [۸۷].

۷ - **جراحی‌های پیوند:** در پیوند کلیه و قلب، دریافت کنندگان در معرض ابتلا به هیپرهوموسیستینمی هستند و در حدود ۸۷-۵۴٪ آن‌ها مبتلا به هیپرهوموسیستینمی پیشرونده می‌شوند که البته ۳ ماه پس از عمل جراحی به حد ثابتی می‌رسد. علت آن کمبود فولات یا اختلال کارکرد کلیه است. پس از انجام پیوند کلیه، ۲۹٪ بیماران با هیپرهوموسیستینمی دست به گریبان خواهند بود که میزان آن با شدت نارسایی کلیه و سطح فولات خون ارتباط مستقیم دارد [۹۶]. مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی، نظیر آزاتیوپرین، پردنیزون و تاکرولیموس، اثری بر غلظت هموسیستین تام در این بیماران ندارد [۹۶]. تجویز سیکلوسپورین به دنبال پیوند قلب، با افزایش هموسیستین تام ارتباط دارد اما در پیوند کلیه، یافته‌ها متناقض هستند [۹۸-۹۶].

### هیپرهوموسیستینمی و بیماری‌های کرون

اولین مطالعه‌ای که از چنین ارتباطی حمایت می‌کند، در سال ۱۹۷۶ منتشر شد [۵]. از آن پس مطالعات گذشته نگر و مورد - شاهدهی متعددی صورت پذیرفت که اکثر آنها نیز چنین ارتباطی را تأیید نمودند [۹۸،۹۷]. اولین مطالعه آینده‌نگر مورد - شاهدهی در سال ۱۹۹۲ منتشر گردید [۶]. پس از آن، چندین تحقیق آینده‌نگر مورد - شاهدهی ارتباط بین هیپرهوموسیستینمی و CAD را نشان دادند [۶، ۱۰۲-۹۹].

بسیاری از مطالعات مورد-شاهدهی و مقطعی، ارتباط بین غلظت پلاسمایی هموسیستین و پیشرفت بیماری‌های آترواسکلروتیک شریان‌های کاروتید، کرونر، آئورت و سرخرگ‌های محیطی را ثابت کردند [۶۷]. به عنوان نمونه در پروژه ECAP، هیپرهوموسیستینمی به عنوان عاملی خطرزا در ایجاد بیماری‌های شریانی انسدادی هم‌ردیف با سیگار و هیپرکلسترولمی، شناخته شد [۲۷]. البته برخی مطالعات آینده‌نگر مورد - شاهدهی از چنین ارتباطی

۴ - **آرتریت روماتوئید:** هیپرهوموسیستینمی حتی در مواردی از آرتریت روماتوئید که متوترکسات هم تجویز نشده، مشاهده می‌گردد [۸۶]. در این بیماران علت هیپرهوموسیستینمی واضح نیست و شاید به علت استفاده از درمان چند دارویی، کمبودهای ویتامینی، ژنوتیپ MTHFR 677 C>T یا وجود اختلال در کارکرد معده و روده<sup>۱</sup> باشد [۹۰].

۵ - **بیماری‌های غدد درون‌ریز:** دیابت نوع ۱ در ارتباط با غلظت بالای هموسیستین تام البته فقط در مراحل پیشرفته بیماری و احتمالاً به دلیل اختلال در کارکرد کلیه و همراه با افزایش کراتینین و ماکروآلبومینوری است [۸۶]. بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، هموسیستین پایین تری دارند که به دلیل هیپرفیلتراسیون یا ناشی از تجویز انسولین است. افزایش خفیف هموسیستین تام در دیابت نوع ۲ تحت درمان با متفورمین دیده می‌شود [۹۱]. در مطالعه هموسیستین تهران بین واجدین هموسیستین طبیعی و افزایش یافته پلازما، اختلاف معنی داری از لحاظ شیوع ابتلا به دیابت و عدم تحمل به گلوکز مشاهده نشد [۹۲]. همچنین ارتباط خاصی بین سندرم متابولیک و سطوح هموسیستین، فولات و B<sub>12</sub> وجود نداشت [۹۳]. در هیپوتیروییدی، غلظت‌های بالاتر و در هیپرتیروییدی، غلظت‌های پایین تر هموسیستین تام مشاهده شده که در ارتباط با اثرکارکرد تیروئید بر فعالیت‌های متابولیک و یا عوامل دیگر نظیر میزان ویتامین B بدن و کارکرد کلیه است [۹۴].

در لوپوس اریتماتوی سیستمیک، هموسیستین تام  $\leq 14/1 \mu\text{mol/L}$  است که عامل خطرزای مستقلی برای ترومبوز شریانی است [۹۵]. در آنمی بدخیم<sup>۲</sup> هموسیستین تام پلازما به علت کمبود کوبالامین افزایش می‌یابد.

۶ - **بیماری‌های روده:** کولیت اولسراتیو کرون، سلیاک و IBD<sup>۳</sup> به کاهش فولات و یا B<sub>12</sub> و افزایش هموسیستین تام پلازما منجر می‌شوند. درمان اغلب شامل جراحی معده - روده است که خود سبب افزایش سطح

<sup>1</sup> Gastrointestinal dysfunction

<sup>2</sup> Pernicious anemia

<sup>3</sup> Inflammatory bowel disease

<sup>4</sup> Uptake



صاف مشاهده می‌شود [۷۲، ۱۳، ۲]. این فرایند به ترمبوزهای پیشرونده غیر طبیعی، انفارکتوس و مرگ در سنین پایین می‌انجامد [۷۲]. وقوع ترمبوز وریدی و شریانی در مبتلایان به هموسیتینوری شایع است [۷۲] و ایجاد ترمبوز در چنین بیمارانی ظاهراً ناشی از اختلال سلول‌های آندوتلیال است [۱۴]. هیپروموسیتینمی خفیف، اثر سینرژیک با عوامل خطرزای دیگر نظیر دیابت و پرفشاری خون دارد و در حضور سایر عوامل خطرزای ثابت شده، کنترل هیپروموسیتینمی خفیف در پیشگیری از شکل‌گیری ضایعات آترواسکلروتیک نقش مهمی دارد [۱۰۹-۱۱۰].

**پر فشاری خون:** پاره‌ای مطالعات موید ارتباط قابل توجه افزایش هموسیتین پلاسما با پر فشاری خون هستند [۱۱۱-۱۱۲]. در مطالعه هموسیتین تهران اگرچه همراهی افزایش هموسیتین پلاسما با پر فشاری خون مشاهده شده، اما این رابطه سببی نبوده است [۱۱۳].

## سازوکارهای سلولی نقش هموسیتین در آترواسکلروز

۱ - **پاسخ‌های التهابی:** روند آترواسکلروز به عنوان یک التهاب مزمن تلقی می‌شود [۱۱۱-۱۱۲]. نشان داده شده که در محیط‌های آزمایشگاهی<sup>۳</sup>، هموسیتین تولید چندین سیتوکین التهاب‌زا<sup>۴</sup> را افزایش می‌دهد. پروتئین ۱-MCP<sup>۵</sup> در سلول‌های کشت داده شده آندوتلیال عروق انسانی، سلول‌های عضلات صاف و مونوسیت‌هایی که محیطشان به هموسیتین آغشته شده، افزایش می‌یابد [۱۱۲]. این پروتئین، عامل موثر شکل‌گیری رگه‌های چربی در جدار عروق است. هموسیتین با افزایش MCP-1 و IL-8 در مونوسیت‌ها و سلول‌های آندوتلیال، فعال‌سازی NF-κB را موجب می‌شود. NF-κB نه تنها در فرایندهای التهابی، بلکه در ضایعات آترواسکلروتیک نیز یافت شده و تولید سیتوکین‌ها، کموکین‌ها، اینترفرون‌ها و مولکول‌های چسبنده لوکوسیت، فاکتورهای رشد خونساز<sup>۶</sup> و مولکول

حمایت نکردند و در حقیقت در هیچ یک از آنها تفاوت آماری مهمی بین غلظت هموسیتین تام در جمعیت مورد و شاهد دیده نشد [۱۰۳، ۱۰۲]. با وجود یافته‌های متضاد مطالعات آینده‌نگر، امروزه هیپروموسیتینمی خفیف به عنوان عامل خطرزای بیماری‌های انسدادی عروقی پذیرفته شده است [۱۰۴، ۱۰۵]. در فراتحلیل<sup>۱</sup> Boushey و همکاران، که شامل ۱۱ مطالعه آینده‌نگر و مقطعی<sup>۲</sup> بود [۱۰۶]، افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی به ازای افزایش ۵ μmol/L در غلظت هموسیتین تام نشان داده شد. حتی افرادی که دچار هیپروموسیتینمی خفیف هستند نیز با شیوع بالاتر تنگی و آترواسکلروز زودرس شریان کاروتید و عروق مغزی و محیطی مواجهند [۲، ۱۵-۱۳]. مطالعات اپیدمیولوژیک عموماً نشانگر ارتباطی قوی بین غلظت پلاسماهی هموسیتین و پیشرفت زود هنگام بیماری‌های آترواسکلروتیک کرونر هستند. شواهدی در تایید این ارتباط وجود دارد:

۱ - **نقایص مادرزادی:** در بیماران مبتلا به کمبود ژنتیکی CBS درمان نشده، ۵۰٪ افراد قبل از ۳۰ سالگی دچار حوادث عروقی شده‌اند [۱۰۷]. همچنین بیماران مبتلا به سایر نقایص ارثی متابولیک، نظیر کمبود MTHFR [۱۶] و نقص در متابولیسم کوبالامین [۲] از ابتلا به بیماری‌های عروقی در سن خیلی پایین رنج می‌برند. در همه این نقایص متابولیک، عامل "افزایش هموسیتین تام" مشترک است.

۲ - **هموسیتین و ترمبوز:** افزایش هموسیتین تام با انعقاد خون طبیعی و فیبرینولیز تداخل می‌کند. شواهد اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که هموسیتین تام، عامل خطرزای ترمبوز وریدی است [۱۰۸]. مطالعات آینده‌نگر حاکی از ارتباط مثبت قابل توجهی بین غلظت هموسیتین تام پلاسما و ترمبوز وریدی است [۴].

۳ - **هموسیتین و بیماری‌های عروقی:** در مبتلایان به هموسیتینوری، افزایش ضخامت انتیمای شریانی، پلاک‌های فیبروزی و افزایش کلاژن در سلول‌های ماهیچه

<sup>3</sup> In vitro

<sup>4</sup> Pro-inflammatory

<sup>5</sup> Monocyte chemoattractant protein 1

<sup>6</sup> Hemopoietic growth factors

<sup>1</sup> Meta-analysis

<sup>2</sup> Cross-sectional

ترومبوتیک نقش دارد [۱۳۰]. هموسیستین می‌تواند به هموسیستینیلایون<sup>۳</sup> لیزین و گروه های آزاد آمین در تعداد زیادی از پروتئین‌های سلولی منجر شده و به این وسیله سبب کاهش فعالیت زیستی و آسیب‌های زودرس گردد [۱۳۱]. به علاوه، هموسیستین تیولاکتون به داخل گردش خون دفع می‌شود و از این طریق باعث تغییر در پروتئین‌های پلازما که در آترواسکلروز و بیماری‌های ترومبوتیک شرکت دارند، می‌شود [۷۸]. هموسیستین تیولاکتون فعالیت پاراکسوناز را که در ارتباط با HDL است نیز کاهش داده، موجب می‌شود که HDL در برابر آسیب‌های اکسیداتیو و سمیت هموسیستین تیولاکتون کمتر مقاومت کند [۱۳۱].

## غربالگری و تدابیر درمانی برای هموسیستینمی

غربالگری هموسیستینمی باید به گروهی که برای ابتلا به هیپرهومیستینمی پرخطرند محدود شود. هدف از غربالگری، پایین آوردن هموسیستین تام خون ناشتا به کمتر از  $11 \mu\text{mol/L}$  است [۱۳۲]. هیپرهومیستینمی ثانویه به کمبود کوبالامین، به تنهایی با تجویز اسیدفولیک قابل اصلاح نیست بلکه تجویز همزمان کوبالامین نیز برای جلوگیری از مشکلات نورولوژیک مورد نیاز می‌باشد. در طی جبران کمبودهای ویتامینی، باید غلظت هموسیستین تام خون ناشتا دوباره اندازه‌گیری شود و چنانچه هنوز غلظت آن بالا باشد، مولتی ویتامین حاوی  $400 \mu\text{g}$  اسیدفولیک به طور روزانه تجویز گردد [۱۲۷]. در صورتی که هموسیستین بدون وجود کمبود کوبالامین غلظت بالایی داشته باشد، باید مولتی ویتامین حاوی  $400 \mu\text{g}$  اسیدفولیک به همراه  $800 \mu\text{g}$  اسیدفولیک اضافی به طور روزانه تجویز و پس از ۱-۲ ماه از شروع درمان، غلظت هموسیستین خون ناشتا دوباره اندازه‌گیری شود. چنانچه غلظت هموسیستین هنوز هم به سطح دلخواه نرسید، دوز اسیدفولیک باید هر ۸ هفته ۲ برابر شود تا زمانی که غلظت هموسیستین تام سرم ناشتا به کمتر از  $11 \mu\text{mol/L}$  برسد.

های MHC را تحریک می‌کند که در نهایت منجر به آتروژنز می‌گردند.

۲ - تنش اکسیداتیو<sup>۱</sup>: هموسیستین سبب آسیب به سلول‌های آندوتلیال عروق می‌شود. یکی از این تغییرات مهم آسیب به روند وازودیلاتاسیون است [۱۱۶-۱۱۴]. پاسخ وازوموتور غیر طبیعی، از ابتدایی‌ترین رویدادها در آسیب‌های آترواسکلروتیک است. مکمل‌های ویتامین B در بازگشت کارکرد آندوتلیال به حالت طبیعی اولیه مؤثرند [۱۱۷].

۳ - اثر هموسیستین بر آندوپلاسمیک رتیکولوم: هموسیستین با مختل کردن شکل‌گیری باند دی سولفید و ایجاد misfolding در حین عبور پروتئین‌ها از سیستم رتیکولوم آندوپلاسمیک، قادر به اعمال استرس بر این سیستم است [۱۱۸، ۱۱۹]. همچنین افزایش هموسیستین داخل سلولی با ایجاد استرس بر این سیستم، موجب افزایش بیان برخی ژن‌ها نظیر RTP, Herp, GRP 94, GRP 78 می‌شود [۱۲۰].

۴ - سازوکارهای دیگر: هموسیستین پرولیفراسیون سلول‌های کشت داده شده عضلات صاف جدار عروق را تحریک کرده [۱۲۱] کلاژن این سلول‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۲۲]. در بیماران مبتلا به هیپرهومیستینمی شدید، آترواسکلروز زودرس وسیع به همراه افزایش ضخامت انتیما و ضایعات فیروز سرشار از کلاژن وجود دارد [۱۳]. برای توضیح نقص کارکرد سلول‌های آندوتلیال در طی هیپرهومیستینمی آسیب مستقیم سلولی [۱۱۵]، توقف رشد و تغییر در متیلاسیون سلولی [۱۲۳] را موثر می‌دانند. افزایش هموسیستین، موجب افزایش فعالیت پروکواگولان سلول‌های کشت داده شده آندوتلیال می‌شود که این اثر با افزایش فاکتور بافتی [۱۲۴، ۱۲۵]، فعالیت فاکتور V [۱۲۶]، مهار ترومبومدولین سطح سلول‌ها<sup>۲</sup> [۱۲۷] و پروتئین C [۱۲۸]، آسیب به بافت پلاسمینوژن سلول آندوتلیال و آنکسین ۲ اعمال می‌شود [۱۲۹].

هموسیستین تیولاکتون که یک تیواسترسیکلیک هموسیستین است، در ایجاد آترواسکلروز و بیماری‌های

<sup>1</sup> Oxidative stress

<sup>2</sup> Cell surface thrombomodulin

<sup>3</sup> Homocysteinylaton

باید روشن سازند که آیا افزایش اسیدفولیک یا کاهش غلظت هوموسیستین سرم اثرات مفیدی بر روی آندوتلیوم عروق دارند یا خیر؟ یا اینکه اثرات مستقل مکمل‌های بتاین، B<sub>6</sub>، B<sub>12</sub> یا B<sub>2</sub> به چه صورتی اعمال می‌شود و کارکرد آندوتلیوم در قبال آنها چگونه است؟ آیا بهبود کارکرد آندوتلیوم به کاهش غلظت هوموسیستین تام پلاسما وابسته است یا به افزایش غلظت فولات؟ آیا افزایش مصرف فولات از طریق رژیم غذایی توانایی بهبود بخشیدن به کارکرد آندوتلیوم را دارد یا خیر؟ عوامل موثر بر غلظت هوموسیستین تام سرم تا چه میزان در مورد گروه‌های پرخطر اجتماع برای بیماری‌های عروقی کارایی دارند؟ و در پایان تلاش محققان باید متوجه استاندارد کردن اندازه‌گیری غلظت هوموسیستین تام در جوامع مختلف گردد.

دوز تام اسیدفولیک نباید از ۱۰mg در روز تجاوز کند. اگر پس از گذشت ۲-۱ ماه غلظت هوموسیستین به حد مطلوب نرسید، آن‌گاه باید ۴۰۰µg کوبالامین و ۵۰-۲۵ پیریدوکسین یک بار در روز اضافه شوند [۴]. هنگامی که سطح هوموسیستین تام به حد مناسب رسید، باید غلظت هوموسیستین تام خون ناشتا هر سال مجدداً اندازه‌گیری شود [۲۴].

**پیشنادهایی برای پژوهش‌های آینده:** مطالعات آینده باید در پی پاسخ به این سوال که "چه شکلی از هوموسیستین و با چه سازوکاری سبب آترواسکلروز و یا ترومبوز می‌شود"، باشند. تاکنون تنها در گروه کوچکی از بیماران یا جمعیت سالم، کارکرد آندوتلیوم در پاسخ به غلظت بالای هوموسیستین تام سرم مورد بررسی قرار گرفته است؛ پس مطالعات آینده باید شامل گروه‌های بزرگتری از جمعیت سالم باشند. همچنین، این بررسی‌ها

## مآخذ

- Mudd SH. Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science* 1964; 143: 1443-1445.
- McCully KS. Vascular pathology of homocystinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-128.
- McCully KS and Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975; 22: 215-227.
- Gauthier GM, Keevil JG, McBride PE. The association of homocysteine and coronary artery disease. *Clin cardiol* 2003; 26: 563-568.
- Wilcken DE and Wilcken B. the pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Investig* 1976; 57: 1079-1082.
- Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 877-881.
- 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: 1395-1398.
- Taylor LM JR, Moneta GL, Sexton GJ, et al. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999; 29: 8-19.
- Kang SS, Wong PW, and Malinow MR. Hyperhomocystinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 279-298.
- Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990; 1: 228-237.
- De Bree A, Verschuren WMM, Kromhout D, et al. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 599-618.
- Rosenblatt DS. Inherited disorders of folate transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York. McGraw-Hill; 1989. p 2049- 64.
- WilkenDEL, Dudman NPB. Homocystinuria and atherosclerosis. In: Lusa AJ, Rotter JI, Sparkes RS, (editors). *Molecular genetics of coronary artery disease: candidate genes and process in atherosclerosis. Monographs in human genetics*. New York. Karger; 1992. p311.
- Welch GN, Loscalzo JN. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.
- Mudd SH, HavilkR, Levy HL, McKusick VA, Feinleib M. Cardiovascular risk in heterozygotes for homocystinuria. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 1018-21.
- Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocystinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
- McCully K.S. homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2: 386-9.

18. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-3.
19. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1995; 270: 2693-8.
20. Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, et al. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem* 2000; 46: 1065-71.
21. Ubbink JB, Vander Merwe A, Delport R. The effect of a subnormal vitamin B6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 1996; 98: 177-84.
22. Eikelboom JW, Lonn E, Genest JJ, et al. Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-375.
23. 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. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 488-91.
24. Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF, et al. Effect of implementation of folic acid fortification of food on homocysteine concentrations in subjects with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 536-9.
25. Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, et al. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998; 44: 311-6.
26. Bostom AG, Jacques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC, Selhub J. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1995; 116: 147-51.
27. 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.
28. Egerton W, Silberberg J, Crooks R, et al. Serial measures of plasma homocysteine after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 759-61.
29. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-413.
30. Landgren F, Israelsson B, Lindgren A, et al. Plasma homocysteine in acute myocardial infarction: Homocysteine lowering effect of folic acid. *J Int Med* 1995; 237: 381-388.
31. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: Relation with vitamin B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 845-859.
32. AL-obaidi MK, Stubbs PJ, Amersey R, et al. Acute and convalescent changes in plasma homocysteine concentrations in acute coronary syndromes. *Heart* 2001; 85: 380-384.
33. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1301-1306.
34. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, et al. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1009-15.
35. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik B, et al. Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid, and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases – guidelines and recommendations-D.A.CH.-LIGA Homocysteine. 2003; May: 2-16.
36. Fakhzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, Nouri M, Heshmat R, Bandarian F, Shafae A, Larijani B. 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 Feb 13;6:29.
37. Lussier Cancan S, Xhignesse M, Piolot A, et al. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 587-593.
38. Andersson A, Brattstorm L, Israelsson B, et al. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 79-87.
39. Andersson A, Hultberg B, Brattstorm L, et al. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem* 1992; 30: 377-379.
40. Wouters MG, Moorrees MT, van der Mooren, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 801-805.
41. Ward M, McNulty H, McPartlin J, Strain JJ, et al. Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid. *QJM* 1997; 90: 519-524.
42. Brattstorm L, Landgren F, Israelsson B, et al. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 1998; 316: 894-898.
43. Olaszewski AJ, Szostak WB, Bialkowska M, et al. Reduction of plasma lipid and homocysteine levels by pyridoxine, folate, cobalamin, choline, riboflavin and troxerutin in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 75: 1-6.
44. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arc Intern Med* 2001; 161: 695-700.
45. Clarke R and Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 341-348.
46. Shimakawa T, Nieto FJ, Malinow MR, et al. Vitamin intake: a possible determinant of plasma homocysteine among middle aged adults. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 285-293.



47. de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ and Kromhout D. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1027-1033.
48. Bates CJ, Mansoor MA, vander Pols J, et al. Plasma total homocysteine in a representative sample of 972 British men and women aged 65 and over. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 691-697.
49. Ubbink JB, Fehily AM, Pickering J, et al. Homocysteine and ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort. *Atherosclerosis* 1998; 140: 349-356.
50. Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I, Knudsen N, et al. Folate intake, lifestyle factors and homocysteine concentrations in younger and older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1156-1163.
51. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 613-621.
52. Nygrad O, Refsum H, Ueland PM, et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 136-143.
53. Oshaug A, Bugge KH, and Refsum H. Diet an independent determinant for plasma total homocysteine. A cross sectional study of Norwegian workers on platforms in the North Sea. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 7-11.
54. Grubben MJ, Boers GH, Bloom HJ, et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 480-484.
55. Urgert R, van Vliet T, Zock PL and Katan MB. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1107-1110.
56. Olthof MR, Hollman PC, Zock PL, and Katan MB. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 532-38.
57. Giles WH, Kittner SJ, Croft JB, Wozniak MA, et al. Distribution and correlates of elevated total homocysteine: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Ann Epidemiol* 1999; 9: 307-313.
58. de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, and Kromhout D. Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 150-154.
59. Dallongeville J, Marecaux N, Fruchart JC, and Amouyel P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr* 1998; 128: 1450-1457.
60. Pryor WA and Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate and peroxyxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686: 12-27.
61. Bergmark C, Mansoor MA, Svardal A, and de Faire U. Redox status of plasma homocysteine and related aminothiols in smoking and nonsmoking young adults. *Clin Chem* 1997; 43: 1997-1999.
62. Halsted CH. Lifestyle effects on homocysteine and on alcohol paradox. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 501-502.
63. Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B12 and vitamin B6 status. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 220-224.
64. Wright M, Francis K, and Cornwell P. Effect of acute exercise on plasma homocysteine. *J Sports Med Phys Fitness* 1998; 38: 262-265.
65. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998; 57 (Suppl 2): S 40-4.
66. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hanjey G, et al. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-75.
67. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. St. Louis : C.V. Mosby , 1966:155 .
68. Van der Put NM, Van Straaten HW, Trijbels FJ, and Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001; 226: 243-270.
69. Hassing L, Wahlin A, Winblad B, and Backman L. Further evidence on the effects of vitamin B12 and folate levels on episodic memory functioning: a population-based study of healthy very old adults. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1472-1480.
70. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL, et al. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening- the Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Circulation* 1999; 99: 2383-2388.
71. Refsum H, Ueland P, Nygrad O, and Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998; 49: 31- 62.
72. de Bree A, Verschuren WM, and Blom HJ. Biological cardiovascular risk factors and plasma homocysteine levels in the general Dutch population. *Atherosclerosis* 2001; 154: 513-514.
73. Brattstorm L, Israelsson B, Olsson A, et al. Plasma homocysteine in women on oral oestrogen-containing contraceptives and in men with oestrogen-treated prostatic carcinoma. *Scand J clin Lab Investig* 1992; 52: 283-287.
74. Anker G, lonning PE, Ueland PM, et al. Plasma levels of the atherogenic amino acid homocysteine in post- menopausal women with breast cancer treated with tamoxifen. *Int J Cancer* 1995; 60: 365-368.
75. Dicker- Brown A , Fonseca VA, Fink LM, et al. The effect of glucose and insulin on the

- activity of methylene tetrahydrofolate reductase and cystathionine-beta-synthase: studies in hepatocytes. *Atherosclerosis* 2001;158:297-301.
76. Lambie DG and Johnson RH. Drugs and folate metabolism. *Drugs* 1985;30:145-155.
  77. Refsum H and Ueland PM. Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 411-416.
  78. 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.
  79. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, et al. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 1999; 40: 345-350.
  80. Refsum H, Ueland PM, Kvinnsland S: Acute and long-term effects of high dose methotrexate treatment on homocysteine in plasma and urine. *Cancer Res* 1986; 46: 5385-5391.
  81. Ermens AA, Refsum H, Ruprecht J, Spijkers LJ, et al. Monitoring cobalamin inactivation during nitrous oxide anesthesia by determination of homocysteine and folate in plasma and urine. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 385-393.
  82. Dierkes J, Westphal S, Luley C. Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet* 1999; 354: 219-220.
  83. de Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Lacan P and Richard G. Lipid-lowering drugs and homocysteine. *Lancet* 1999; 353: 209-210.
  84. Yeromenko Y, Lavie L, and Levy Y. Homocysteine and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 108-116.
  85. Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, et al. Plasma homocysteine and L-dopa metabolism in patients with Parkinson disease. *Clin Chem* 2001; 47: 1102-1104.
  86. Schneede J, Refsum H, and Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 263-279.
  87. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to atherosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10-20.
  88. McLean R, Jacques P, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004;350:2042-9.
  89. van Meurs J, Dhonukshe-rutten R, Pluijm S, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004;350:2033-41.
  90. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2525-2530.
  91. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jacobs C, Bouter LM, et al. Does metformin increase the serum total homocysteine level in non-insulin-dependent diabetes mellitus? *J Intern Med* 1997; 242: 389-394.
  92. Fakhrzadeh H, Ebrahimpour P, Pourebrahim R, Heshmat R, Noori M, Shafayee A, Larijani B. The relation of hyperhomocysteinemia with impaired glucose tolerance and diabetes (Tehran Homocysteine Survey). *Iranian Journal of Diabetes & Lipid Disorders*, 2005;4(4):65-71 [Persian].
  93. Fakhrzadeh H, Ebrahimpour P, Pourebrahim R, Heshmat R, Larijani B. Homocysteine levels and its correlation to metabolic syndrome in 25-64 year-old residents of the Tehran Medical University Population Lab. *Iranian Journal of Diabetes & Lipid Disorders* 2005;4(2):71-78 [Persian].
  94. Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ, et al. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 197-204.
  95. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996; 348: 1120-1124.
  96. Ducloux D, Rudein C, Givery R, Vautrin P, et al. Prevalence, determinants and clinical significance of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients. *Nephrol Dial transplant* 1998;13: 2890-2893.
  97. Fernandez-Miranda C, Gomez P, Diaz-Rubio P, et al. Plasma homocysteine levels in renal transplanted patients on cyclosporin or tacrolimus therapy: Effect of treatment with folic acid. *Clin Transplant* 2000;14:110-114.
  98. Cole DEC, Ross HJ, Evrovski J, Langman LJ, et al. Correlation between total homocysteine and cyclosporin concentrations in cardiac transplant recipients. *Clin Chem* 1998; 44: 2307-2312.
  99. Danesh J and Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease. Systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 229-232.
  100. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, et al. Homocysteine and cardiovascular disease: a systemic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 59-70.
  101. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, et al. Serum total homocysteine and coronary artery disease. *Int J Epidemiol* 1995;24:704-709.
  102. Knekt P, Reunanen A, Alftan G, Heliövaara M, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor or consequence of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1589-1594.
  103. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, et al. Prospective study of coronary artery disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic

- polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Circulation* 1998; 98: 204-210.
104. McCully KS. The biomedical significance of homocysteine. *J Sci Expl* 2001; 15: 5-20.
  105. Scott JM. Homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 27: 333-4.
  106. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, and Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1049-1057.
  107. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-13.
  108. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2010-2106.
  109. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-62.
  110. Eichinger S, Stumpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemostasis* 1998; 80: 566-569.
  111. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1105-1113
  112. Dinavahi R, Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 494-498
  113. Fakhrzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, Heshmat R, Nouri M, Shafae A, Larijani B. Plasma homocysteine concentration and blood pressure in healthy Iranian adults: the Tehran Homocysteine Survey (2003-2004) *J Hum Hypertens* 2005; 19(11): 869-76
  114. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
  115. Berliner JA, Navab M, Gofelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
  116. Poddar R, Sivasubramanian N, Dibello PM, et al. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation* 2001; 103: 2717-3.
  117. Collins T, Cybulsky MI. NF-Kappa B: pivotal mediator or innocent bystander in atherosclerosis? *J Clin Invest* 2001; 107: 255-64.
  118. Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, et al. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 2000; 106: 483-91.
  119. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-21.
  120. Weiss N, Heydrick S, Zhang YY, Bierl C, et al. Cellular redox state and endothelial dysfunction in mildly hyperhomocysteinemic cystathionine beta-synthase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 34-41.
  121. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, Wrigley J et al. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: an effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000; 102: 2479-83.
  122. Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood* 1999; 94: 959-67.
  123. Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest* 2001; 107: 1263-73.
  124. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 6369-73.
  125. Majors AK, Sengupta S, Jacobsen DW, Pyeritz RE. Upregulation of smooth muscle cell collagen production by homocysteine - insight into the pathogenesis of homocystinuria. *Mol Genet Metab* 2002; 76: 92-9.
  126. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986; 77: 1370-76.
  127. Lee ME, Wang H. Homocysteine and hypomethylation-a novel link to vascular disease. *Trends cardiovasc Med* 1999; 9: 49-54.
  128. Khajuria A, Houston DS. Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis. *Blood* 2000; 96: 966-72.
  129. Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, et al. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1327-33.
  130. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986; 77: 1909-16.
  131. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88: 1906-14.
  132. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine: an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial, and venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75: 895-901.