

Dr. Fikri KOCABALKAN
Dr. Yavuz BAYKAL
Dr. Ergün BOZOĞLU

YAŞLILARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ OLARAK HOMOSİSTEİN

HOMOCYSTEIN AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR IN THE ELDERLY

ÖZET

Homosistein, sülfür içeren esansiyel aminoasitlerden olan metioninin metabolizmasında meydana gelen bir ara üründür. Homosistein konsantrasyonu yaşla birlikte devamlı olarak yükseldiğinden; kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olabilir. Yüksek plazma homosistein düzeyleri genel popülasyonda derin ven trombozu içindeki bir risk faktörüdür. Hiperhomosisteineminin tromboz üzerindeki etkisi Protein C, Protein S ve antitrombin III eksiklikleri ve aktif protein C direnci gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Çalışmalarda yüksek homosistein düzeyi ve venöz tromboz arasındaki birliktelik kadınlarda erkeklerdekine göre daha belirgindir. Sebepler arasında klinik veya subklinik folat ve vitamin B₁₂ eksiklikleri ve renal fonksiyon bozukluğu gibi durumlar da gösterilebilir. İstenmeyen kardiyovasküler olaylar ve plazma homosistein düzeyleri arasındaki ilişki yaşlı popülasyonda da bulunmaktadır. Kadınlarda homosistein seviyesinin menopoza sonra artması belki de azalan östrojen konsantrasyonu ile ilgilidir. Folik asit desteği homosistein seviyesini düşürebileceği gibi vitamin B₁₂ ile beraber verilmesi irreversible nörolojik hasarların önlenmesi açısından önemli olabilir.

Anahtar Sözcükler: Yaşlılık, Homosistein, Kardiyovasküler risk.

ABSTRACT

Homocysteine is an intermediate formed during the metabolism of the essential sulfur-containing amino acid methionine. Homocysteine concentration rises progressively with age in men and women, making it an important risk factor for cardiovascular disease. High plasma homocysteine levels are also risk factor for deep vein thrombosis in the general population. The effect of hyperhomocysteinemia was independent of other well-established risk factors for thrombosis, including protein C, protein S, and antithrombin III deficiencies and activated protein C resistance. In the investigations, the association between elevated homocysteine levels and venous thrombosis was stronger among women than among men. The causes are still under study, but likely culprits include clinical or subclinical folate and B vitamin deficiencies and possibly renal dysfunction. There are also association between adverse cardiovascular events and plasma homocysteine levels in older populations. In women, homocysteine levels increase after menopause and may be related to decreased estrogen concentrations. Folic acid supplementation decreases homocysteine concentration, but coadministration of vitamin B₁₂ may be needed to prevent irreversible neurologic damage.

Key Words: Elderly, Homocysteine, Cardiovascular risk.

Geliş: 03.01.2000

Kabul: 04.03.2000

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Bilim Dalı-ANKARA

İletişim: Dr. Yavuz BAYKAL: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Bilim Dalı-ANKARA

Tel: (0312) 325 12 11-325 12 12

GİRİŞ

Son yıllarda yüksek homosistein seviyesi ile koroner ve diğer vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren ve böylece kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olan homosistein ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Yaşlılardaki yükselmiş homosistein seviyesi ile kardiyovasküler olaylardaki artış arasında korelasyon vardır (15). Homosistein, diyetle alınan ve endojen proteinlerden sentezlenen esansiyel bir aminoasit olan metioninin metil grubu alınmış bir türevidir. Normal hücre içi homosisteinin yaklaşık %50'si iki remetilasyon yoluyla tekrar metil grubu alarak metionine çevrilir ki, bu yollar;

- Vitamin B₁₂ bağımlı metionin sentetazın katalize ettiği bir reaksiyonda bir metil grubunun 5-metiltetrahidrofolat' tan (5-MTHF) homosisteine transferi.
- Betain veya trimetilglisindeki bir metil grubunun geri dönüşümlü olarak homosisteine transfer edilmesi.

Homosistein vitamin B₆ bağımlı sistasyon β sentetaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla sistasyona transsülfürlenebilir. Sistasyon, glutasyon gibi hücre içi tiol içeren bir çok majör biyolojik bileşiğin sentezinde gerekli olan sistinin kaynağıdır. En sonunda, sistasyon ve diğer sülfür içeren aminoasitler su ve sülfata metabolize edilerek idrarla atılırlar (5). Total plazma homosisteinin yaklaşık %80'i disülfid köprüleriyle albümine bağlıdır. Bağlı olmayan homosistein türleri ise başlıca "Homosistein-Sistin" ve "Homosistein - Homosistein" disülfidleri şeklinde bulunur. Dolaşımdaki tüm homosisteinin yalnızca %1'i serbest homosistein şeklinde bulunur. Total homosistein (tHcy) bütün bu serbest ve bağlı biyokimyasal homosistein türlerinin toplamını tanımlar (9).

Normal olgularda ortalama plazma tHcy değeri 10 μmol/L olup 95 persentil ile 16 μmol/ L civarındadır. Değerler kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde %10 kadar daha yüksektir ve konsantrasyonlar her iki cinste yaşla birlikte giderek artar. Homosistein ölçümleri hasta aç durumdayken yapılmalıdır. Hiperhomosisteinemi, hafif (16-30 μmol/l), orta (31-100 μmol/l) ve ciddi (>100 μmol/l) olarak üç grupta tanımlanır. Günümüzde homosistein seviyeleri için te-rapötik hedefler saptanmamıştır. Son verilere göre kardi-yovasküler hastalıklar için yüksek risk altındaki hastalarda hedef düzey 10 μmol/l'den az olmasıdır (14).

Total homosistein düzeyini etkileyen faktörler: Genel olarak yükselmiş plazma tHcy konsantrasyonunun en sık edinsel sebepleri folat, B vitaminlerinin tam veya relatif eksikliği ve böbrek yetmezliğidir (Tablo I). Bu durum özellikle yaşlı kimseler için daha doğrudur (1). Yüksek tHcy seviyelerine sebep olan diğer klinik durumlar; malignensiler (meme ve over ca.) ve psöriazis' dir. Hipotiroidi ve birçok farmakolojik ajan da yükselmiş tHcy konsantrasyonundan sorumlu olabilir. Genetik bozukluklara bağlı olarak görülen

eksiklikler genel popülasyonda veya vasküler hastalıklı kişilerde görülen yüksek seviyelerin muhtemelen sadece bir kısmının sebebi olarak düşünülmektedir. Homosisteinüriye en sık sebep olan genetik durum, yüksek tHcy seviyeleri ve prematüre kardiyovasküler hastalıklarla karakterize sistasyon β sentetaz eksikliğidir. Artmış tHcy'nin diğer genetik sebepleri; metionin sentetaz ve metilentetrahidrofolat reduktazın (MTHFR) yokluğu ve bozukluğudur (17). Bu tablo popülasyonunun %15'inde görülen MTHFR'nin oldukça ter-mobil değişken bir formunu da içerir. Bu değişken form özellikle düşük folat seviyelerinin varlığında hiperhomosis-teinemiye neden olmaktadır (6). Yüksek riskli gruplar; yüksek tHcy seviyeleri olan kişiler, diğer risk faktörlerinin olmadığı durumlarda ateroskleroz için aile hikayesi olanlar ve arteryel tıkaçıcı hastalığı olanları içerir. Yüksek tHcy seviyesi; ilerlemiş yaş, hipotiroidi, SLE, nikotik asit, teofilin ve L-dopa gibi ilaçların kullanımı sırasında da görülebilir (22).

Tablo-I: Hiperhomosisteineminin sebepleri

Kalıtısal

Transsülfürasyon bozuklukları

- * Sistasyon β-sentetaz eksikliği

(nadir) Remetilasyon bozuklukları

- *Vitamin B₁₂ transport bozukluğu (nadir)

- *Vitamin B₁₂ koenzim sentez bozukluğu (nadir)

- * Metionin sentetaz bozukluğu (nadir)

- *5, 10 MTHF eksikliği veya bozukluğu (nadir)

Kazanılmış

Vitamin eksiklikleri

- * Vitamin B₁₂

- * Vitamin B₆

Renal yetmezlik

Hipotiroidi

Akut leNfoblastik lösemi

Psöriazis

İlaçlar

- *Metotreksat (dihidrofolat reduktaz inhibitörü)

- *Fenitoin veya karbamezepin (Folat antagonisti)

- *Nitrik oksit (metionin sentaz inaktivatörü)

- *Metilksantin (Vitamin B₆ inhibitörü)

- *Nikotik asit

HOMOSİSTEİN VE YAŞ

Bir çok çalışma tHcy ve yaş arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Kardiyovasküler hastalıklarla birlikte olan veya olmayan yaşlı popülasyonda plazma tHcy seviyeleri artar. Ayrıca folat, vitamin B₆ ve vitamin B₁₂ anormalliklerinin yaşlı kimselerdeki artmış tHcy düzeyinin patogeneğinde

önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı orta yaş ve yaşlı kişilerde plazma vitamin B₁₂ ve folat düzeyi, plazma tHcy'nin majör belirleyicisi olduğunu gösterir. Çoklu vitamin kullananlar kullanmayanlardan daha düşük seviyelere sahiptir. Total homosistein ile vitamin B₆ ve folatın günlük diyetle alımıyla ve vitamin B₆, vitamin B₁₂, folatın plazma konsantrasyonları arasında doğrusal olmayan güçlü bir ilişki olduğunu gösterir (20). Ayrıca, standart laboratuvar kri-teriyle çok yaşlı kişilerdeki folat ve vitamin B₁₂ seviyeleri normal sınırlarda olanlarda, subklinik ve doku seviyesinde eksikliklerin olduğu yükselmiş tHcy metabolitlerinin ve metilmalonik asit (MMA) seviyeleri ile kanıtlandığı öne sürülmektedir. Bu iki maddenin (tHcy+MMA) doku seviyesi konsantrasyonlarının folat ve vitamin B₁₂ eksikliğinin daha sensitif ve spesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kriter olarak, yükselmiş tHcy ve MMA seviyeleri alındığında "New Mexico Aging Process Study" ve "Framingham Kalp Çalışması"nda yaşlı hastalarda sırasıyla yaklaşık %7 ve %12 vitamin B₁₂ eksikliği olduğu görülmüştür (10).

Yaşlı kişilerdeki vitamin B₁₂ eksikliğinin sebepleri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Pernisyöz anemi gibi otoimmün olaylar küçük bir kısmında rol oynamaktadır. Muhtemel mekanizmalar; diyetle eksik alım, barsaktaki bakterilerin fazla çoğalması ve besinlerdeki vitamin B₁₂'nin serbest kalmasındaki bozukluk, azalmış asit ve pepsin sekresyonuyla birlikte olan gastrik atrofidir (11). Yaşlı kişilerde, sistasyon β sentetazın yaşa bağlı azalması ve homo-sistein mekanizmasındaki diğer enzimlerdeki anormallikler plazma tHcy'sinin artmasına neden olur. Böbrek fonksiyonlarının yaşla birlikte giderek bozulması da, yaş ve yüksek plazma tHcy seviyeleri arasındaki korelasyonu göstermede yararlı olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu ile yüksek plazma tHcy arasındaki ilişkide rol oynayan mekanizmalar ise henüz tam olarak aydınlatılmış değildir.

MENOPOZ VE HOMOSİSTEİN

Postmenopozal kadınlarda plazma tHcy seviyeleri, premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında her zaman olmasa da genellikle yüksektir. Premenopozal kadınlarda görülen düşük tHcy seviyeleri, transülfürasyon veya demetilasyon yollarında Metionin'in daha etkili olmasına bağlı olabilir. Yüksek plazma estrogen seviyeleri de bu olgularda görülen düşük plazma tHcy'sinin sebebi olabilir. Premenopozal kadınlardaki total plazma homosistein ile serum 17-β estradiol arasında güçlü ve negatif bir korelasyon vardır (21). Östrojen seviyelerinin artmasıyla karakterize bir durum olan hamilelik süresince plazma tHcy'i düşer. Postmenopozal kadınlardaki yüksek tHcy seviyeleri, menopozdan sonra görülen istenmeyen kardiyovasküler olayların sıklığındaki artışı da izah edebilir. Sağlıklı pre ve postmenopozal kadınlarda tek başına progesteron veya östrojen-progesteron

kombine hormon replasman tedavisi plazma tHcy seviyelerini düşürür ki, bu da risklerin azaltılmasına yardımcı olabilir (4).

VASKÜLER HASTALIKLAR

Homosisteinürlü kişilerde vasküler komplikasyonlar sıklıktır. Bir çok çalışmada, KAH, ateroskleroz, inme, periferik damar hastalıkları ve venöz tromboz gibi damar hastalıkları ile tHcy konsantrasyonları yüksekliği arasında bir ilişkinin varlığını göstermiştir. İstenmeyen kardiyovasküler olaylar ve yüksek plazma tHcy seviyeleri arasındaki ilişki yaşlı kişilerde önem kazanmaktadır. 65 yaş ve üzerindeki KAH olan kişiler aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilere göre daha yüksek tHcy seviyesine sahiptir. KAH'lı yaşlı erkeklerin %43 de yüksek plazma tHcy seviyeleri görülmesine (>17 μmol/l) karşın, KAH'lı olmayanlarda bu oran %15'tir. Ciddi ekstrakraniyal karotid arter darlığı olan yaşlı hastaların %45'inde yüksek plazma tHcy seviyeleri bulunurken, ekstrakraniyal karotid arter darlığı olmayan hastalarda bu oran %20'dir (2). MTHFR geninde 677C nokta mutasyonu enzimin termolabilitesini artırarak, enzimin aktivitesini azaltması homozigot olanlarda prematüre KAH için bir risk faktörü olarak değerlendirilirken (12), Tayvan'da yapılan bir çalışma ise MTHFR geni açısından homozigot olanları, genetik bakımdan KAH için bir risk grubu olarak kabul etmemektedir (7). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise MTHFR'in TT genotipi KAH için bağımsız bir risk faktörü kabul edilmemekle birlikte, koroner aterosklerozun yaygınlığı ve plazma homosistein düzeyleri hakkında, özellikle de plazma folat düzeyi toplum ortalamasının altında olanlarda, önemli bir gösterge olacağı bildirilmektedir (18).

Damar hasarının muhtemel mekanizmaları: Hiperhomosisteinemiye bağlı damar hasarının mekanizmaları tümü ile aydınlatılmamıştır. Hali hazırdaki çalışmaların ana odağı; vasküler hasarın başladığı yerler olan endotel, daha az oranda ise platelet ve pıhtılaşma faktörleri ile ilişkilidir, in vitro çalışmalarda, homosisteinin normalden yüksek seviyelerinin doğrudan endotel sitotoksitesine neden olduğu gösterilmiştir (3). Homosisteinin oksidasyonu hidrojen peroksit oluşumuna yol açarak endotel hücre hasarında rol oynayabilir. Son zamanlarda, insanlarda yapılan klinik bir çalışmada, homosisteinin nitrik oksidin inhibisyonu ile ilişkili olarak endotel bağımlı "flow-mediated" dilatasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Tromboza sebep olabilen diğer mekanizmalar; prostasiklin sentezinin inhibisyonu, azalmış platelet ömrü, artmış faktör V ekspresyonu, protein C inaktivasyonu, von Willebrand faktör oluşum ve salgısındaki bozukluğu içermektedir.

FOLİK ASİT DESTEĞİ

Folik asit desteği normal kişilerde ve vasküler hastalıklı kişilerde tHcy seviyelerini düşürür (8). Folik asit tek başına

veya vitamin B₆ ile kombine kullanılabilir. Kronik böbrek yetmezliği olmayan yaşlı kişilere günde 1 mg folik asit, 1.1 mg vitamin B₁₂ ve 5 mg vit B₆ kombinasyonlarının intramusküler enjeksiyonu ile yüksek tHcy seviyeleri normale indirilebilmektedir (13). Yüksek tHcy konsantrasyonu, vitamin alanların %92'sinde normale döndürülmüş, plasebo grubunda ise bu oran %20 olmuştur. Yaşlı kişilerde folik asitin düşük dozları bile faydalı olabilmektedir. Sağlıklı yaşlı kişilerde 400 mg folik asit, 4 mg vitamin B₁₂, 2 mg vitamin B₆ kombinasyonu oral olarak dört hafta uygulandığında tHcy seviyesini %15 oranında düşürür (16). Düşük kobalamin seviyesi olan yaşlı kişilere tek başına kas içi hidroskobalamin verilmesi tHcy seviyelerini önemli oranda düşürmektedir.

Folat desteği yaşlı kişilerde tHcy' yi düşürerek bazı faydalar sağlanmasına rağmen, yüksek doz folat alımı vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı megaloblastik anemi gelişimini maskeleyebilir. Vitamin B₁₂ eksikliği klinik olarak bilişsel bozukluk, pozisyon ve vibrasyon hislerinde azalma ve duyuşsal periferik nöropati gibi geri dönüşümsüz nörolojik hasarlara yol açabilir (19). Bazı çalışmalarda tahıl ve tahıl ürünlerinin folat ile desteklenmesinin (140 µgr/100 gr) maskelenmiş düşük vitamin B₁₂ konsantrasyonunun potansiyel risklerini azaltabilmektedir. Bununla beraber tedavinin başlangıcındaki ve takibindeki eksiklik, riskli yaşlı kişilerde vitamin B₁₂ ve metilmalonik asit seviyelerinin kontrol edilmesi ile önlenir. Uygun araştırma ve mevcut bir eksikliğin düzeltilmesi geri dönüşümsüz hasarların önlenmesine yardımcı olabilir.

Folik asit verilmesinin tHcy konsantrasyonunu azaltmasıyla ilişkili klinik verileri değerlendirecek randomize çalışmalar henüz yoktur. Vasküler hastalıklı kişilerde folik asit desteğinin kontrollü kullanımı, aterosklerozlu hastaların değerlendirilmesinde vitamin tedavisinin rolünü belirleme çalışmaları ise devam etmektedir.

SONUÇ

Yüksek plazma tHcy konsantrasyonu yaşlı kişilerde bağımsız bir risk faktörüdür. Yükselmiş tHcy konsantrasyonunun sebepleri karmaşık olup yetersiz vitamin alımı ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile alakalı olabilir. Yüksek plazma homosisteininin vasküler hasara sebep olmasının mekanizmaları ise henüz aydınlatılmamış olup, muhtemelen endotel hasarına bağlıdır. Klinik çalışmalarla ilişkili kesin sonuçlar beklenirken, sadece kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk altında olduğu belirlenen hastalar da homosistein taraması tavsiye edilmektedir ki, bunlar;

- Prematür kardiyovasküler hastalık hikayesi veya aile hikayesi olanlar
- Arteriyel damar tıkanıklığı ile beraber olanlar

- Kardiyovasküler olay yaşamış olan ve bilinen bir risk faktörü olmayanlardır.

Homosistein taraması pahalı olmasına rağmen, saptanması oldukça önemlidir. Eğer diyet değişiklikleriyle homosistein seviyesi yüksek kişilerde önemli bir düşüş sağlanmazsa, o zaman vitamin B₁₂ ve folik asit desteği yapılmalıdır. Vitamin dozu ve kombinasyonları henüz net değilse de, 1 gr/gün folik asit, 500 mg/gün vitamin B₁₂'nin oral olarak verilmesi ile yeterli ve güvenli müdahale sağlanabilir. Yeterli miktarda sebze ve meyve tüketmesi tavsiye edilebilir. Son zamanlarda ülkemizde yapılan bir araştırmanın sonucu plazma homosistein düzeyleri 15 micmol/l' nin üzerinde olanlara folat desteğinin yararlı olacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Andersson A, Brattström L, Israelsson B, et al. Plazma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:79-87.
2. Aronow WS, Ahn C, Schoenfeld MR. Association between plazma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997; 79:1432-3.
3. Aronow WS, Ahn C: Association between plazma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997; 80:1216-18.
4. Baal WM, Kenemans P, Teerlink T, et al: Homocysteine and postmenopausal HRT: Is progesterone the determining reducing factor? *Neth J Med* 1998; 52:40.
5. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, et al; Homocysteine and cysteine: Determinants of plazma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994; 263:633-41.
6. Brönstrup A, Pietrzik K.: Low dose B vitamin intervention in elderly individuals: Extent of homocysteine plazma reduction and association with vitamin and genotype status for methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Neth J Med* 1998; 2:19.
7. Chao CL, Tsai HH, Lee CM, et al: The graded effect of hyperhomocysteinemia on the severity and extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 147(2): 379-6.
8. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316:894-8.
9. Koehler KM, Romero LJ, Stauber PM. et al: Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in elderly men and women. *J Am Coll Nutr* 1996; 15:364-76.
10. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, et al; Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:2-11.
11. Mager A, Lalezari S, Shohat T, et al: MTHFR genotypes and early onset coronary heart disease. *Circulation* 1999; 100(24):2406-10.

12. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM: Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. A statement for health care professionals from the nutrition committee. *Circulation* 1999; 99:178-82.
13. Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, et al: Effects of vitamin B₁₂ folate, and vitamin B₆ supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet* 1995; 346:85-9.
14. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al: Total plazma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274:1526-33.
15. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE: Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49:31-62.
16. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al: Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: Risk factors for stroke, peripheral vascular disease and coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97:437-43.
17. Todesco L, Angst C, Litynski P, et al; MTHFR polymorphism, plazma homocysteine and age. *Eur J Clin Invest* 1999; 29(12):1003-9.
18. Tokgözoğlu SL, Alikasifoğlu M, Atalar E, et al: MTHFR genotype and the risk and extent of coronary artery disease in a population with low plazma folate. *Heart* 1999; 81(5): 518-22.
19. Tucker KL, Mahnken B, Wilson PW, et al: Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for elderly population. *JAMA* 1996; 276:1879-85.
20. Van Asselt D, Pasman J, Vingerhoets D, et al: Positive effect of cobalamin supplementation on cognitive performance and cerebral function in free-living older subjects with low plazma cobalamin levels. *Neth J Med* 1998; 52:S2.
21. Van der Mooren MJ, Wouters MG, et al; Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in post-menopausal women. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 733-6.
22. Wouters MG, Mourrees MT, van der Moren MJ, et al: Plazma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:801-5.