

Hiperlipidemik Hastalarda Folik Asit ve Atorvastatin Tedavisinin Homosistein ve Lipit Düzeylerine Etkisi

Süleyman Serdar KOCA¹, Yusuf ÖZKAN²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı,

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Hiperlipidemi; aterosklerozun konvansiyonel risk faktörlerindedir. Bununla birlikte hiperhomosisteineminin de hızlanmış ateroskleroza yol açtığı ortaya konulmuştur. Homosistein artışının en önemli sebeplerinden birisi ise folik asit alım yetersizliğidir. Oral folik asit uygulamasının ateroskleroz üzerine protektif etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada ateroskleroz risk faktörlerinden olan hiperlipideminin tedavisinde atorvastatin ve folik asit uygulanmasının lipit profili ve homosistein üzerine etkilerini incelemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 60 kombine hiperlipidemik hasta alındı. Hastalar üç gruba randomize edildi. Birinci gruba sadece atorvastatin, ikinci gruba sadece folik asit, üçüncü gruba atorvastatin ve folik asit oral verildi. Çalışma 12 hafta sürdü. Tüm hastalarda çalışma başlangıcında, çalışmanın 4. ve 12. haftalarında lipit profili ve plazma homosistein düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Sadece atorvastatin alan grupta lipit profilinde anlamlı değişiklikler gözlenmesine karşın, homosistein düzeyinde değişiklik gözlenmedi. Sadece folik asit alan grupta ise lipit profilinde değişiklik gözlenmez iken homosistein düzeyleri anlamlı geriledi. Atorvastatin ve folik asit alan grupta ise hem lipit profili hem de homosistein düzeylerinde anlamlı değişiklikler gözlendi.

Sonuç: Atorvastatin tedavisine folik asit ilave edilmesi homosistein düzeyini anlamlı geriletmiş olmasına karşın lipit profili üzerine ilave etkisi gözlenmemiştir. Hiperlipidemi gibi ateroskleroz risk faktörlerinden birisini taşıyan bireylerde homosistein düzeylerinin değerlendirilmesi ve yüksek ise tedavisi ateroskleroz üzerine ilave yararlar sağlayacaktır. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Hiperlipidemi, homosistein, folik asit, atorvastatin.

ABSTRACT

The Effects of Folic Acid and Atorvastatin Treatment on Homocysteine and Lipid Levels in Hyperlipidemic Patients

Objectives: Hyperlipidemia is conventional risk factors of atherosclerosis. In addition, hyperhomocysteinemia was also shown to lead to accelerated atherosclerosis. One of the leading causes of the increase in homocysteine levels is insufficient folic acid intake. Folic acid administration was demonstrated to protective effects on atherosclerosis. In the present study we aimed to investigate the effects of atorvastatin and folic acid administration on lipid profile and homocysteine in the treatment of hyperlipidemia, an atherosclerosis risk factor.

Materials and Methods: The study included 60 combined hyperlipidemic patients. The patients were randomly allocated to three groups. Only atorvastatin to first group, only folic acid to second group and atorvastatin and folic acid to third group were administered. The study lasted 12 weeks. Lipids and homocysteine levels were studied at the beginning and in the 4th and 12th weeks.

Results: It was seen that the group that was administered atorvastatin only had significant changes in the lipids, but not in homocysteine level. The group that received folic acid only was found to have no change in the lipid profile, but had a significant decrease in homocysteine levels. The group that was administered both atorvastatin and folic acid was observed to undergo significant changes in both.

Conclusion: Addition of folic acid to atorvastatin treatment significantly reduced homocysteine levels, but wasn't observed to have an additional effect on lipids. Evaluation of homocysteine levels in individuals have atherosclerosis risk factors like hyperlipidemia and administration of treatment if the levels are found high, will confer extra benefits in atherosclerosis. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Hyperlipidemia, homocysteine, folic acid, atorvastatin.

Aterosklerozun, kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli role sahip olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (1). Ateroskleroz (AS) tüm Dünya'da erişkinlerde önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir (2). Tüm bunlara rağmen AS eskiden zannedildiği gibi yaşla ortaya çıkan kaçınılmaz bir fenomen değildir (2,3). Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi bazı risk faktörlerinin tetiklediği, çocukluk yaşlarda başlayan kompleks inflamatuvar bir süreçtir (1,2). AS'un ortaya çıkmasında en önemli basamak oksidasyonla değişime uğrayan düşük yoğunluklu lipoproteindir (LDL). Damar duvarına girip oksidize olan LDL, sitokinlerin salınımı-

nın stimülasyonu ve nitrik oksit inhibisyonu yoluyla endotelial hasar oluşturup, aterosklerozu hızlandırmaktadır (1,2).

LDL kolesterolü düşürmenin, kardiyovasküler hastalık (KVH) insidansını azaltmaya yönelik etkisi son çeyrek yüzyıldır araştırılmaktadır. Potent lipit düşürücülerden statinlerin bir üyesi olan atorvastatin hiperlipidemide primer ve sekonder koruma amacıyla kullanılmakta ve KVH'lara bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (4).

Yapılan çalışmalar, artmış plazma homosistein (hcy) düzeyinin, koroner arter hastalığı gelişiminde bağımsız bir risk

¹ Yazışma Adresi: Dr. Süleyman Serdar Koca, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ
Tel: 0 424 2333555 e-mail: kocassk@yahoo.com

faktörü olduğunu göstermiştir (5-7). Hcy; metiyoninin metaboliti olan sülfürlü bir aminoasittir (8). İlk olarak yetmişli yıllarda hiperhomosisteinüriyelerde prematür AS ve tromboemboli varlığının gösterilmesi üzerine yoğunlaşan vaka kontrollü çalışmalarda hiperhomosisteineminin koroner, serebral ve periferik vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (9,10). Sağlıklı bireylerde hcy 5-15 düzeyi $\mu\text{mol/L}$ arasında olup plazma hcy düzeyinde her 5 $\mu\text{mol/L}$ 'lik artış koroner arter hastalık riskini 1,6 ile 1,8 kat artırmaktadır (9-11). In vitro çalışmalarda, hücre kültürlerine eklenen hcy'in endotelial hücrelerde hasara ve nitrik oksit salgılanmasında bozukluğa yol açtığı; hayvan çalışmalarında ise sürekli hcy ile beslemenin vasküler endotelde kayba ve vazomotor fonksiyonda bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (12).

Metionin metabolizmasında rol alan Vitamin B6, B12 ile birlikte folik asit hcy metabolizmasına etki eden başlıca faktörlerdir (13). Hiperhomosisteinemiye neden olan en büyük faktörün folik asit eksikliği olduğu gösterilmiştir (14). Serum folik asit düzeyi azalmış olanlarda plazma hcy düzeylerinin yükseldiği ortaya konulmuştur (15). Hiperlipidemik hastalara folik asit tedavisi verildiğinde endotelial fonksiyonların düzeldiği bildirilmiştir (16,17).

Bu çalışmada hiperlipidemik olgularda atorvastatin tedavisine folik asit eklemenin lipit profili ve plazma hcy düzeyine etkilerini incelemek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 60 (ortalama yaşı $38,2 \pm 10,4$ yıl olan, 33 kadın ve 27 erkek) hiperlipidemik hasta alındı. Total kolesterol (TK) ve trigliserid (TG) düzeyleri 200 mg/dL ve üzerindeki asemptomatik hastalar çalışmaya alındı. Hastaların anamnezleri alındı ve detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Sekonder lipit bozukluklarına sebep olabilecek patolojiye, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliğine sahip hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastalar randomize olarak 20 kişiden oluşan üç eşit gruba ayrıldı. Birinci gruba (ortalama yaşı $35,7 \pm 11,4$ yıl olan,

12 kadın ve 8 erkek) sadece atorvastatin (10 mg/gün), 2. gruba (ortalama yaşı $39,8 \pm 9,3$ yıl olan, 10 kadın ve 10 erkek) sadece 5 mg/gün folik asit ve 3. gruba (ortalama yaşı $40,1 \pm 7,6$ yıl olan, 11 kadın ve 9 erkek) atorvastatin (10 mg/gün) ile birlikte folik asit (5 mg/gün) tedavileri verildi. Hastalara ilaç tedavisi ile birlikte kolesterol ve lipitten fakir diyet uygulamaları önerildi.

Hastalardan tedavi öncesi, tedavinin birinci ve üçüncü ayında 12 saat açlığı takiben sabah saat 08-09 arasında kan örnekleri alındı. Kan örneklerinden sırasıyla; üre, kreatinin, TK, TG, HDL, VLDL, LDL ve hcy seviyeleri çalışıldı. TK, TG, HDL, ve LDL düzeyleri Randox kitleri kullanılarak Olympus AU 600 otoanalizörde (Olympus Optical Co., Japan) rutin klinik yöntemlerle çalışıldı. Hcy için ayrılan kan örnekleri santrifüj edilerek elde edilen plazma örnekleri -20°C 'de saklandı. Hcy düzeyi; yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC) yöntemi ile Shimadzu HPLC cihazında ölçüldü.

Elde edilen veriler SPSS-11 paket programına yüklendi. Tekrarlı ölçümlerde paired t test ve gruplar arası farkın değerlendirilmesinde student t testleri kullanıldı, p değeri <0.05 olan veriler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan üç grubun tedavi öncesi ve sonrası verileri Tablo 1'de sunuldu. Bazal laboratuvar verileri ve demografik özellikler açısından her üç tedavi grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Sadece atorvastatin ile tedavi edilen hiperlipidemik hastalarda; TK, TG ve VLDL kolesterol düzeylerinde tedavi öncesine göre düşüşün birinci ayda başladığı (her biri için; $p<0.05$) ve bu düşüşün üçüncü ayda da devam ettiği saptandı (her biri için; $p<0.05$). Aynı zamanda TK ve TG düzeylerindeki azalma miktarının üçüncü ayda tedavinin birinci ayına göre de anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü (her biri için; $p<0.05$). LDL ve HDL kolesterol düzeylerindeki değişiklik tedavinin başlangıcına göre üçüncü ayda anlamlı olduğu saptandı. Hcy düzeyinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$, Tablo-1, Şekil-1).

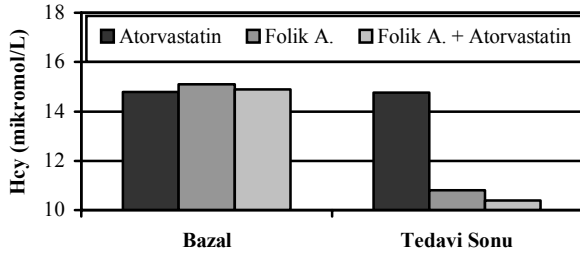
Tablo 1. Tedavi gruplarında bazal ve tedavi sonrası lipid ve hcy düzeyleri

	Atorvastatin			Folik asit			Folik asit + Atorvastatin		
	Bazal	3. ay	p	Bazal	3. ay	P	Bazal	3. ay	P
TK*	240.5±36.8	176.6±35	0.002	221.8±29.6	219.6±41	0.504	219.5±21.7	175.6±30.5	0.025
TG*	314.6±82.3	206.1±65.8	0.005	292±44.3	281±79.4	0.232	336.2±98.9	209.2±93.7	0.008
LDL*	110.2±32.3	84.2±34.6	0.024	112.1±11.7	111.6±20.4	0.187	105.4±28.4	70.1±33.6	0.033
VLDL*	66.9±27.1	46.4±14.83	0.033	52.4±8.5	58.2±55.4	0.723	64.2±24.3	50.3±17.5	0.049
HDL*	39.1±8.9	49.6±10.2	0.014	47.2±4.9	55.1±14.6	0.528	38.3±6.2	49.2±11.7	0.022
Hcy**	14.87±3.78	14.76±3.84	0.202	15.1±5.8	10.8±4.2	0.008	14.9±4.54	10.4±3.6	0.006

TK; total kolesterol, TG; trigliserid, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, VLDL; çok düşük dansiteli lipoprotein, HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, Hcy; homosistein, *,mg/dL, **, $\mu\text{mol/L}$.

Sadece folik asit verilen hiperlipidemik hastalarda, TK, TG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$). HDL düzeyleri istatistiksel anlam taşımaksızın yükseldi ($p>0.05$). Serum hcy düzeylerinde ise tedavinin başlangıcına göre tedaviden üç ay sonra anlamlı düzeyde bir azalma saptandı ($p<0.05$, Tablo-1, Şekil-1).

Folik asit ve atorvastatin ile tedavi edilen hastalarda TK düzeylerinde düşüşün tedavi öncesine göre birinci ayda başladığı ($p<0.05$) ve üçüncü ayda devam ettiği gözlemlendi. ($p<0.05$). TG, LDL kolesterol ve hcy (Şekil-1) düzeylerindeki düşüş üç aylık tedaviden sonra bazale göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (her biri için; $p<0.05$, Tablo-1).



Şekil 1. Folik asit tedavisi uygulanan gruplarda homosistein düzeyleri anlamlı geriledi.

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer aldığından hastalığın gelişimine neden olan risk faktörleri ve korunma yollarının bilinmesi oldukça önemlidir (1,2). Hiperlipidemi ve hiperhomosisteinemi KVH'ların başlıca risk faktörlerindendir (5-7).

Homosistein kardiyovasküler nedenli ölümlere yol açan bir risk faktörü olduğu (5), koroner kalp hastalığı tanısı alan hastalarda kontrollere göre hcy düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu (18) saptanmıştır. Clark ve ark. (19) KVH tanılı olgularda hcy düzeylerinin % 30 oranında arttığını bildirmişlerdir. Boushey ve ark. (9) yaptıkları bir metaanalizde artmış hcy düzeylerinin ölümcül ve ölümcül olmayan koroner ve periferik aterosklerotik damar hastalıklarında etkili olduğunu saptamışlardır. Yüksek hcy düzeyinin KVH, inme ve periferik vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk olduğu gözlemlenmiştir (6).

Kombine hiperlipidemide üç aylık 10 ile 20 mg atorvastatin tedavisinin lipit profilindeki tüm olumlu değişikliklere rağmen hcy seviyesinde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (20). Kombine hiperlipidemik hastalarda atorvastatin 10 mg/gün veya fenofibrat 200 mg/gün ile yapılan başka bir çalışmada fenofibrat alan grupta hcy seviyesinin % 36.5 oranında arttığı, atorvastatinin hcy üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (21).

Fenofibrat ve bezafibratın aterosklerotik amino asit olan hcy düzeylerini % 20 ile 40 artırdığı, bununla birlikte statinler ve gemfibrozilin hcy seviyesini etkilemediği ortaya konulmuştur (20-24). Bir çok çalışmada atorvastatin, fluvastatin ve simvastatin ile hiperlipidemide tedavisinde hcy düzeylerinin etkilenmediği bildirilmesine karşın (20,21,23-27) üç çalışmada; pravastatin, yüksek doz simvastatin ve lovastatin tedavilerinin serum hcy düzeylerini anlamlı azalttığı bildirilmiştir (28-30).

Çalışmamızda sadece atorvastatin kullanan hasta grubunda serum lipitlerinde literatürdeki çalışmalar ile uyumlu değişimler gözlenmesine karşın hcy seviyelerini etkilememesi Sasaki (20) ile Melenovsky ve ark. (21) bildirdikleri çalışmalar ile uyumludur.

Deneyisel çalışmalarda hcy'in insülinin periferik etkilerini oksidatif stresi artırarak önlediği ve insülin direncini ortaya çıkardığı ve karaciğerden kolesterol sentezini artırdığı gösterilmiştir (31,32). Buna karşın plazma hcy konsantrasyonunun; plazma folik asit ve B12 vitamini düzeyleri ile ters ilişkili olduğu, fakat plazma hcy düzeylerinin serum lipit seviyeleri ile ilişkisi olmadığı gözlenmiştir (33). Klinik olarak serum lipitleri ile hcy arası anlamlı ilişki

görülememiş; hcy ve hiperlipidemi KVH'lar için ayrı risk faktörleri olduğu ortaya konulmuştur (34). Çalışmamızda atorvastatin tedavisinin hcy düzeyini etkilemediği yönündeki sonuç hiperhomosisteineminin serum lipit düzeylerini etkilemediğini destekliyor olabilir.

Venn ve ark. (35) hcy seviyeleri 10 µmol/L'den yüksek hastalara folik asit 4 hafta boyunca uygulamışlar, serum folik asit konsantrasyonunun; kontrol grubuna göre arttığını, hcy düzeylerinde ise kontrol grubuna göre % 17 azaldığını saptamışlar (35). Mayer ve ark. (36) yüksek koroner kalp hastalığı riski olan ve hcy seviyesi 20 µmol/L'nin üzerindeki hastalara 2 ay boyunca 10 mg/gün folik asit verildiğinde hcy, fibrinojen seviyelerinde önemli oranda düşüşe neden olduğunu gözlemişler (36). Mark ve ark. (37) koroner kalp hastalığı olan 39 hiperlipidemik hastaya folik asit ve Vit B6 üç hafta boyunca uygulamışlar ve tedavi sonrası hcy düzeyinde azalma, folik asit düzeyinde artış gözleyip, tedavi ile birlikte uygulanan sıkı diyet sonucunda TK, LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir azalma saptamışlardır (37).

Liem ve ark. (38) post miyokard infarktüsü hiperlipidemik hastaların 40 mg fluvastatin ile tedavisine folat ilavesinin lipit profilinde ilave bir katkısının olmadığını ortaya koymuşlardır. Verhaar ve ark. (39) ailesel hiperlipidemik 20 hastaya 4 hafta süreyle oral 5 mg folik asit verdiklerinde lipit profilinde bir değişimin olmadığını ama plazma hcy düzeyinin anlamlı azaldığını ve endotelial disfonksiyonun restore olduğunu bildirmişlerdir.

Aterosklerotik hastalığı olan ya da hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi gibi AS risk faktörü taşıyan bir çok hastaya değişik çalışmalarda değişik dozlarda folik asit verilmiş ve AS üzerine olumlu etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur (17,39-41). Folik asitin AS üzerine olumlu etkilerinin nedenleri; folik asitin antioksidan özelliği olması ya da plazma hcy düzeylerini azaltmasıdır (17,42). Folik asit esansiyel nitrik oksit sentetaz kofaktörü olan biyopterin rejenerasyonunu artırmaktadır (39). Biyopterin uygulamanın hiperlipidemide oluşan endotelial disfonksiyonu geriletmediği daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuştur (39). Folik asit ayrıca antioksidan etkileri sonucu endotelial disfonksiyona yol açan nitrik oksidin oksidatif dejenerasyonunu artırmaktadır (40).

Folik asit vermiş olduğumuz hasta grubunda serum hcy düzeylerinin tedavi sonrasında azalması, diğer araştırmacıların (1,2,36,37) yapmış oldukları çalışmalarda hcy seviyelerindeki azalma ile benzerlik göstermektedir. Folik asit vermiş olduğumuz grupta hcy seviyesinde azalma olmasına rağmen lipit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin olmayışı literatürdeki çalışmalar ile uyumludur. Mark ve ark. (37) yapmış oldukları çalışmada folik asit ile vitamin B6 tedavisinden sonra TK, LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir azalmanın olması bizim yapmış olduğumuz çalışma ile farklılık göstermektedir. Bu çalışmada hastalara folik asit ile birlikte Vit B6 ve sıkı bir diyet tedavisi uygulanması bu farklılığın sebebi olabilir.

Atorvastatin ve folik asit uygulanan grupta lipit parametrelerinde anlamlı bir azalmanın olduğu ama sadece atorvastatin alan gruptan farklı olmadığı, hcy seviyelerinde belirgin düşüşün olduğu ama sadece folik asit alan gruptan farklı olmadığı gözlendi. Bu sonuçlar hiperhomosisteinemi ve hiperlipideminin KVH'lar için bağımsız risk faktörleri olduğu görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak; klinik uygulamada hiperlipidemik hastalarda hcy seviyelerinin belirlenmesi ve yüksek düzeye sahip olan olgularda folik asit ve atorvastatin ile kombine

tedavi uygulanmasının risk faktörlerini azaltmada etkin olabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1791-1796.
2. Tokgözoğlu L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara 1997.129-163.
3. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*. 2004;173:1-12.
4. Kwak BR, Mulhaupt F, Mach F. Atherosclerosis: anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins. *Autoimmun Rev*. 2003; 2: 332-338.
5. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med*. 1999; 24: 1077-1080.
6. Robinson K, Arheart K, Refsum H. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation*. 1998; 97: 437-443.
7. 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: 1775-1781.
8. Herman W, Schorr H, Purschwitz K, Rassoul F, Richter V. Total homocysteine vitamin B12, and total antioxidant status in vegetarians. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1094-101.
9. Dalery K, Luier S, Selhub J, Latour Y. Homocysteine and Coronary Artery Disease in French Canadian Subject: Relation With Vitamins B12, B6, Pyridoxal Phosphate, and folat. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 1107-1011.
10. Audelin MC, Genest J Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001; 159: 497-511.
11. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 133-138.
12. Aksoy M, Akdemir İ, Aksoy ŞN, et al. Homosistein düzeyi yüksek olan koroner arter hastalarında, tedavi ile plazma homosistein düzeyinde sağlanan düşmenin vasküler endotel fonksiyonu ve miyokardın iskemi yükü üzerine etkisi. *Türk Kardiol Dern Arş*. 2000; 28: 598-606.
13. Peter N. Herbert, MD. Aminoasit metabolizması bozuklukları. Çalangu S, Siva A, Tuzcu M. Cecil essential, at medicine, İstanbul, Türkiye, Nobel Tıp Kitapları A.Ş. 2000; 470-472.
14. Frohlich JJ. Lipoproteins and homocysteine as risk factors for atherosclerosis: assessment and treatment. *Can J Cardiol* 1995; 11: 18C-23C.
15. Lindeman RD, Romero LJ, Yau CL, et al. Serum homocysteine concentrations and their relation to serum folate and vitamin B12 concentrations and coronary artery disease prevalence in an urban, bi-ethnic community. *Ethn Dis*. 2003; 13: 178-185.
16. Lekakis JP, Papamichael CM, Papaioannou TG, et al. M. Oral folic acid enhances endothelial function in patients with hypercholesterolemia receiving statins. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004; 11: 416-420.
17. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation* 1999; 100: 335-338.
18. Dalery K, Luier S, Selhub J, Latour Y. Homocysteine and Coronary Artery Disease in French Canadian Subject: Relation With Vitamins B12, B6, Pyridoxal Phosphate, and folat. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 1107-1111.
19. Clarke R, Daly L, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1149-1155.
20. Sasaki S, Kuhawara N, Kunitomo K. Effects of atorvastatin on oxidized low-density lipoprotein, low-density lipoprotein subfraction distribution and remnant lipoprotein in patients with mixed hyperlipoproteinemia. *AMJ Cardiol*. 2002; 89: 386-389.
21. Melenovsky V, Malik J, Wichterle D. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia. *AHJ*. 2002; 144: E6
22. Dierkes J, Westphal S, Luley C. The effect of fibrates and other lipid-lowering drugs on plasma homocysteine levels. *Expert Opin Drug Saf*. 2004; 3: 101-11.
23. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K. Lipid-lowering drugs and homocysteine. A comparison between statins and other lipid-lowering drugs. *Atherosclerosis*. 2004; 172: 191-194.
24. Giral P, Bruckert E, Jacob N, et al. Homocysteine and lipid lowering agents. A comparison between atorvastatin and fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2001; 154: 421-427.
25. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, et al. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial--FAT). *Cardiovasc Res*. 2001; 52: 290-298.
26. Miltiadous G, Papakostas J, Chasiotis G, Seferiadis K, Elisaf M. Statins and homocysteine. *Atherosclerosis*. 2003; 166: 199-200.
27. Haak E, Abletshauer C, Weber S, et al. Fluvastatin therapy improves microcirculation in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 2001; 155: 395-401.
28. Rizos E, Bairaktari E, Kostoula A, et al. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2003; 8: 127-134.
29. Luftjohann D, Sigit JJ, Locatelli S, von Bergmann K, Schmidt HH. High-dose simvastatin (80 mg/day) decreases plasma concentrations of total homocyst(e)ine in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001; 155: 265-266.

30. Ridker PM, Shih J, Cook TJ, et al. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. *Circulation* 2002; 105: 1776-1779.
31. Woo CW, Siow YL, Pierce GN, et al. Hyperhomocysteinemia Induces Hepatic Cholesterol Biosynthesis and Lipid Accumulation via Activation of Transcription Factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288: E1002-10. Epub 2005
32. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, et al. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998; 139: 197-198.
33. Gao W, Jiang N, Meng Z, Tang J. Hyperhomocysteinemia in coronary heart disease. *Chin Med J (Engl).* 1999; 112: 586-589.
34. Veerkamp MJ, de Graaf J, den Heijer M, Blom HJ, Stalenhoef AF. Plasma homocysteine in subjects with familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2003; 166: 111-117.
35. Venn BJ, Mann JI, Williams SM. Assessment of three levels of folic acid on serum folate and plasma homocysteine: a randomised placebo-controlled double-blind dietary intervention trial. *Eur J Clin.* 2002; 56: 748-754.
36. Mayer O Jr, Simon J, Rosolova H. The effects of folate supplementation on some coagulation parameters and oxidative status surrogates. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 58: 1-5
37. Mark L, Erdei F, Marki-Zay J, Nagy E. Plasma homocysteine levels in patients with ischemic heart disease. *Orv Hetil.* 2001; 142: 1611-1615.
38. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al. Efficacy of folic acid when added to statin therapy in patients with hypercholesterolemia following acute myocardial infarction: a randomised pilot trial. *Int J Cardiol.* 2004; 93: 175-179.
39. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation.* 1999; 100: 335-338.
40. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, et al. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocyst(e)inaemia: restoration by folic acid. *Clin Sci (Lond).* 1999; 96: 235-239.
41. Van den Berg M, Boers GH, Franken DG, et al. Hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest.* 1995; 25: 176-181.
42. Verhaar MC, Stroes E, Rabelink TJ. Folates and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 6-13.

Kabul Tarihi: 28.02.2006