



## FEATURES OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA

**Shukurjanova S.M.**

Associate Professor, Ph.D.

**Nizamov U.I.**

Scientific Advisor, Chief Physician of the Republican Specialized  
Scientific and Practical Medical Center of Cardiology

**Mukhamadiev Sh.B.**

2nd-year Master's Student

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14221504>

### ARTICLE INFO

Received: 20<sup>th</sup> November 2024

Accepted: 25<sup>th</sup> November 2024

Online: 26<sup>th</sup> November 2024

### KEYWORDS

*Homocysteine, endothelial  
dysfunction, atherogenesis,  
coronary heart disease.*

### ABSTRACT

*Coronary heart disease (CHD) represents a significant global health concern, with a multifactorial pathogenesis involving various risk factors. Among these, hyperhomocysteinemia has emerged as a potentially modifiable risk factor requiring particular attention. This article examines the specific features of CHD in patients with hyperhomocysteinemia, addressing its epidemiological significance, pathophysiological mechanisms, and clinical implications. The review summarizes contemporary literature to elucidate how elevated homocysteine levels can lead to atherosclerosis, thrombosis, coronary heart disease, and myocardial infarction. Furthermore, it discusses diagnostic challenges and therapeutic strategies for managing CHD in individuals with hyperhomocysteinemia. Understanding these aspects is critical for optimizing preventive measures and treatment strategies aimed at reducing the global burden of CHD associated with elevated homocysteine levels.*

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

**Шукурджанова С.М.**

Доцент, к.м.н.

**Низамов У.И.**

Научный руководитель, главный врач Республиканского специализированного  
научно-практического медицинского центра кардиологии

**Мухаммадиев Ш.Б.**

Магистрант 2-го курса

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14221504>

### ARTICLE INFO

### ABSTRACT



Received: 20<sup>th</sup> November 2024  
Accepted: 25<sup>th</sup> November 2024  
Online: 26<sup>th</sup> November 2024

## KEYWORDS

Гомоцистеин,  
эндотелиальная дисфункция,  
атерогенез, ишемическая  
болезнь сердца.

*Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является серьезной проблемой для здоровья во всем мире, в патогенезе которой лежат различные факторы риска. Среди них гипергомоцистеинемия выделена как потенциально модифицируемый фактор риска, требующий особого внимания. В данной статье исследуются особенности ИБС у больных с гипергомоцистеинемией, рассматривается ее эпидемиологическое значение, патофизиологические механизмы и клинические последствия. Обзор обобщает современную литературу, чтобы объяснить, как повышение уровня гомоцистеина может привести к атеросклерозу и тромбозу, ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда. Кроме того, в нем обсуждаются диагностические проблемы и терапевтические стратегии, направленные на ведение ИБС у людей с гипергомоцистеинемией. Понимание этих аспектов крайне важно для оптимизации профилактических мер и стратегий лечения, направленных на снижение глобального бремени ИБС, связанного с повышением уровня гомоцистеина.*

## GIPERGOMOSISTEINEMIYASI BO'LGAN BEMORLARDA YURAK ISHEMIK KASALLIGINI KECHISH XUSUSIYATLARI

**Shukurdjanova S.M.**

Dotsent, t.f.n.

**Nizamov U.I.**

Ilmiy rahbar. Respublika ixtoslashtirilgan kardiologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi bosh shifokori

**Muhammadiyev Sh.B.**

2- bosqich magistranti

Toshkent Tibbiyot Akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14221504>

## ARTICLE INFO

Received: 19<sup>th</sup> November 2024  
Accepted: 24<sup>th</sup> November 2024  
Online: 25<sup>th</sup> November 2024

## KEYWORDS

Gomotsistein, endotelial  
disfunksiya, aterogenez, Yurak  
ishemik kasalligi.

## ABSTRACT

*Yurak ishemik kasalligi (YuIK) butun dunyo bo'ylab salomatlik uchun jiddiy muammo bo'lib, uning patogenezigiga turli xil xavf omillari yotadi. Ular orasida gipergomosissteinemiya potentsial o'zgartirilishi mumkin bo'lgan xavf omili sifatida paydo bo'ldi, bu e'tiborni talab qiladi. Ushbu maqola gipergomosissteinemiya bilan og'rigan bemorlarda YuIK ning xususiyatlarini o'rganib, uning epidemiologik*



*ahamiyati, patofiziologik mexanizmlari va klinik oqibatlariga e'tibor qaratadi. Sharh gomosistein darajasining ko'tarilishi ateroskleroz va trombozni qanday qilib koronar arteriya kasalligi va miokard infarktiga olib kelishi mumkinligini tushuntirish uchun joriy adabiyotlarni sintez qiladi. Bundan tashqari, u gipergomosisteinemiya bo'lgan odamlarda YuIKni boshqarish uchun mo'ljallangan diagnostika muammolari va terapevtik strategiyalarni muhokama qiladi. Ushbu jihatlarni tushunish gomosistein darajasining oshishi bilan bog'liq YuIK global yukini kamaytirishga qaratilgan profilaktika choralari va davolash strategiyalarini optimallashtirish uchun juda muhimdir.*

**KIRISH:** Qondagi gomosistein darajasining oshishi bilan tavsiflangan gipergomosisteinemiya yurak ishemik kasalligi (YuIK) uchun potentsial xavf omili sifatida aniqlangan. Ushbu sharh gipergomosisteinemiya YuIK bilan bog'laydigan patofiziologik mexanizmlarni o'rganadi va ushbu holat bilan bog'liq klinik ko'rinishlar, diagnostik mulohazalar va davolash strategiyalarini muhokama qiladi. Gomosistein, metionin almashinuvidagi oraliq mahsulot, endotelial disfunktsiyaga, oksidlovchi stressga hissa qo'shadi va tomirlarning yaxlitligini buzish va arterial devorlarda yallig'lanish reaksiyalarini kuchaytirish orqali aterosklerozni kuchaytiradi. [4] Ushbu mexanizmlar gipergomosisteinemiya bilan og'rigan shaxslarni koronar arteriya kasalligining erta boshlanishiga va og'irroq shakllariga moyil qiladi, bu ko'pincha ko'p tomirlarning ishtiroki bilan namoyon bo'ladi va umumiy populyatsiyaga nisbatan yurak-qon tomir kasalliklari xavfini oshiradi. [5] Gipergomosisteinemiya diagnostikasi plazmadagi gomosistein darajasini o'lchashni o'z ichiga oladi, bunda genetik moyillikka shubha bo'lgan hollarda genetik tekshiruv o'tkaziladi. Boshqaruv strategiyalari foliy kislotasi, B12 va B6 vitaminlarini iste'mol qilishni oshirish uchun ovqatlanish ratsionini o'zgartirishni, shuningdek, gomosistein darajasini pasaytirish uchun foliy kislotasini qo'shishni o'z ichiga oladi. [3] Gipergomosisteinemiya va YuIK bilan og'rigan bemorlarda klinik natijalar o'lim darajasi yuqori va yomon prognozni ko'rsatadi, bu esa yurak-qon tomir xavf omillarini muntazam monitoring va agressiv boshqarishni talab qiladi. [8] Xulosa qilib aytganda, gipergomosisteinemiya va yurak ishemik kasalligi o'rtasidagi murakkab bog'liqlikni tushunish, ta'sirlangan odamlarda yurak-qon tomir xavfini kamaytirishga qaratilgan maqsadli aralashuvlarning muhimligini ta'kidlaydi.

## **ASOSIY QISM**

Yurak ishemik kasalligi (YuIK), shuningdek, koronar arteriya kasalligi (SAPR) deb ham ataladi, koronar arteriyalarning torayishi yoki tiqilib qolishi tufayli yurak mushaklariga yetarli qon ta'minoti mavjud bo'lmagan holatni anglatadi. [1] Gipergomosisteinemiya, qondagi gomosisteinning yuqori darajasi YuIK uchun potentsial xavf omili sifatida ko'rsatilgan. Hozirgi



tadqiqotlar asosida gipergomosisteinemiya bilan og'rigan bemorlarda YuK xususiyatlarini ko'rib chiqamiz:

1. Gipergomosisteinemiyaning patofiziologiyasi: Gomosistein metionin almashinuvi jarayonida hosil bo'lgan oltingugurt o'z ichiga olgan aminokislota. Gomosistein darajasining oshishi irsiy omillar (masalan, gomosistein almashinuvda ishtirok etadigan fermentlardagi mutatsiyalar) yoki gomosistein almashinuvi uchun zarur bo'lgan B6, B12 va folat vitaminlarining ozuqaviy etishmasligi tufayli yuzaga kelishi mumkin. [2] Gipergomosisteinemiya endotelial disfunktsiya, oksidlovchi stress va aterogenezni rag'batlantirish bilan bog'liq. Mexanik jihatdan, gomosistein azot oksidi sintezini buzish orqali endotelial funktsiyani buzadi, shu bilan vazokonstriksiyani rag'batlantiradi va vazodilatatsiyani kamaytiradi. [6] Shuningdek, u arterial devorlarda silliq mushak hujayralarining ko'payishini rag'batlantiradi va aterosklerotik plaklarning shakllanishiga yordam beradi. Bundan tashqari, ko'tarilgan gomosistein darajasi trombositlar faollashishi va fibrin hosil bo'lishini ko'paytirish orqali trombogenlikni kuchaytiradi va shu bilan odamlarni miokard infarkti kabi trombotik hodisalarga moyil qiladi.[7]

2. Yurak ishemik kasalligi bilan assotsiatsiya: Ateroskleroz: gomosistein darajasining ko'tarilishi endoteliyni shikastlash va koronar arteriyalarda blyashka hosil bo'lishini tezlashtirish orqali aterosklerozga yordam beradi. [9] Oksidativ stress: arterial devorlarda yallig'lanish reaksiyasini kuchaytirib, oksidlovchi stressni keltirib chiqaradi.

3. Klinik xususiyatlari: Erta boshlangan YuK: Gipergomosisteinemiya umumiy populyatsiyaga nisbatan YuKning erta boshlanishi bilan bog'liq.[10] Ta'sir darajasi: Gipergomosisteinemiya bilan og'rigan bemorlarda koronar arteriya kasalligi og'irroq bo'ladi, ko'p tomirlar ishtiroki yuqori bo'ladi va yurak-qon tomir kasalliklari xavfi ortadi. Boshqa ko'rinishlar: Shuningdek, periferik arterial kasallik va insult kabi boshqa yurak-qon tomir kasalliklariga ham hissa qo'shishi mumkin. Gipergomosisteinemiyaning tashxislash ochlik plazmasidagi gomosistein darajasini o'lchashni o'z ichiga oladi. [12] Biroq, yosh, buyrak funktsiyasi va ovqatlanish holati ta'sir qiladigan o'zgarishlar tufayli talqin qilish qiyin bo'lishi mumkin. Gomosisteinning normal ochlik darajasi odatda 5 dan 15 mkmol / L gacha, 15 mkmol / l dan yuqori darajalar esa yuqori deb hisoblanadi. Muhimi, gomosistein darajasi dieta, dori-darmonlar va asosiy tibbiy sharoitlar kabi omillarga javoban o'zgarishi mumkin. [11] Shuning uchun takroriy o'lchovlar va klinik kontekstni ko'rib chiqish aniq baholash uchun juda muhimdir.

4. Diagnostik mulohazalar: Laboratoriya tekshiruvi: Plazmadagi gomosistein darajasini o'lchash. [14] Genetika tekshiruvi: Ayniqsa, gipergomosisteinemiya uchun genetik asos borligiga shubha qilingan hollarda (masalan, MTHFR genidagi mutatsiyalar). Boshqa xavf omillari: Ko'pincha boshqa an'anaviy kardiovaskulyar xavf bilan birga kuzatiladi jumladan, gipertoniya, diabet va dislipidemiya kabi omillar mavjud bo'ladi.

5. Davolash usullari: Turmush tarzini o'zgartirish: Folat, vitamin B12 va B6 iste'molini oshirish uchun dietani o'zgartirish. [16] Qo'shimchalar: Folik kislota qo'shimchasi gomosistein darajasini pasaytiradi va yurak-qon tomir xavfini kamaytirishi mumkin, ammo YuK hodisalarini kamaytirish nuqtai nazaridan aniq klinik foyda munozarali hisoblanadi. Tibbiy terapiya: umumiy yurak-qon tomir xavf profiliga qarab, lipidlarni kamaytiradigan vositalar, antiplatelet terapiyasi va boshqa dorilar ko'rsatilishi mumkin. [17]



Gipergomosisteinemiya davolash strategiyasi dietani o'zgartirish va gomosistein metabolizmida ishtirok etadigan vitaminlar bilan to'ldirish orqali gomosistein darajasini kamaytirishga qaratilgan. Folik kislotasi (B9 vitamini) qo'shimchasi gomosistein darajasini, ayniqsa, asosiy folat darajasi past bo'lgan odamlarda samarali ravishda pasaytirishi ko'rsatilgan. B6 va B12 kabi boshqa vitaminlar ham juda muhim, chunki ular gomosisteinning metionin yoki sisteinga aylanishini osonlashtiradi. Shu bilan birga, gomosistein darajasini pasaytirishning klinik natijalarga ta'siri davom etayotgan tadqiqot va munozaralar mavzusi bo'lib qolmoqda, ba'zi tadqiqotlar yurak-qon tomir kasalliklarini kamaytirishda potentsial foyda keltirishi mumkin, boshqalari esa noaniq.

6. Prognoz: Natijalarga ta'siri: Yuqori gomosistein darajasi aniqlangan YuK bilan og'riq bemorlarda yomon natijalar bilan bog'liq, shu jumladan o'lim ko'rsatkichlari ham sodir bo'lishi mumkin. Monitoring: Yuqori xavfli shaxslarda gomosistein darajasini muntazam ravishda monitoring qilish tavsiya etilishi mumkin.

### **Dolzarbligi**

Gipergomosisteinemiya yurak-qon tomir kasalliklari uchun nisbatan yangi xavf omili bo'lib, tadqiqotchilar va klinitsienlarning e'tiborini tortmoqda. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, hatto gomosistein darajasining o'rtacha ko'tarilishi ham koronar arteriya kasalligi va boshqa qon tomir patologiyalarini rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshirishi mumkin [15]. Ko'pgina tadqiqotlarga qaramay, gomosisteinning yurak-qon tomir tizimiga ta'sirining patogenetik mexanizmlari to'liq tushunilmagan va bu holatni tuzatishga klinik yondashuvlar takomillashtirilmoqda. Bu gomosisteinemiya va uning yurak-qon tomir kasalliklariga ta'sirini o'rganish mavzusini mamlakatimiz aholisi orasida koronar arteriya kasalligining yuqori darajada tarqalishini hisobga olgan holda zamonaviy tibbiyot uchun ayniqsa dolzarb qiladi.

### **Tadqiqot usullari**

Tadqiqot usullari Gipergomosisteinemiyaning YuK kursiga ta'sirini o'rganish uchun xorijiy va mahalliy adabiyotlar tahlili o'tkazildi. PubMed, Medline va Rossiya ilmiy elektron kutubxonasi (RSCI) ma'lumotlar bazalaridan foydalanilgan. Sharh 2000 va 2023 yillarda chop etilgan maqolalarni o'z ichiga oladi. Adabiyotlarni tanlashda klinik tadqiqotlar ma'lumotlari, meta-tahlillar, tizimli sharhlar va professional jamiyatlarning tavsiyalari hisobga olindi [13].

Yurak ishemik kasalligining oldini olish sog'lom turmush tarzi odatlarini qabul qilishni va xavf omillarini samarali boshqarishni o'z ichiga oladi. Maqolada asosiy profilaktika choralari mavjud: 1. Sog'lom parhez: meva, sabzavotlar, yog'siz oqsillar (masalan, baliq va parranda go'shti) va sog'lom yog'larga (masalan, zaytun moyi va yong'oqlar) boy muvozanatli dietani qabul qiling. To'yingan yog'lar, trans yog'lar, xolesterin va natriy iste'molini cheklang. 2. Doimiy jismoniy faollik: haftaning ko'p kunlarida muntazam jismoniy mashqlar bilan shug'ullaning. Haftada kamida 150 daqiqa o'rtacha intensivlikdagi aerobik faoliyatni yoki haftasiga 75 daqiqa kuchli intensivlikdagi mashg'ulotlarni, shuningdek haftasiga ikki yoki undan ko'p kunlarda mushaklarni kuchaytirishni maqsad qiling. 3. Sog'lom vazni saqlang: Ortiqcha vazn yoki semizlik yurak xastaliklari xavfini oshiradi. Muvozanatli ovqatlanish va muntazam jismoniy faoliyat kombinatsiyasi orqali sog'lom vaznga erishing va saqlang. 4. Chekishni tashlash: Chekish qon tomirlariga zarar yetkazadi va ateroskleroz xavfini oshiradi. 5. Qon bosimini boshqarish: Qon bosimini sog'lom diapazonda saqlang (odatda 120/80 mm Hg dan kam). Bu turmush tarzini o'zgartirishni va kerak bo'lganda shifokor tomonidan tavsiya



etilgan dori-darmonlarni o'z ichiga olishi mumkin. 6. Xolesterin darajasini nazorat qilish: to'yingan va trans yog'lari kam bo'lgan parhezni iste'mol qilish va kerak bo'lganda shifokor ko'rsatgan dori-darmonlarni qabul qilish orqali sog'lom xolesterin darajasini saqlab turing. 7. Qandli diabetni boshqaring: Agar sizda qandli diabet bo'lsa, shifokor tomonidan tavsiya etilgan parhez, jismoniy mashqlar va dori-darmonlar yordamida qondagi qand miqdorini nazorat ostida saqlang. 8. Spirtli ichimliklarni iste'mol qilishni cheklang: Agar siz spirtli ichimlik iste'mol qilsangiz, uni me'yorida bajaring. Bu ayollar uchun kuniga bir martagacha, erkaklar uchun esa ikki martagacha ichish demakdir. 9. Stressni kamaytiring: Surunkali stress yurak xastaliklarini keltirib chiqarishi mumkin. Chuqur nafas olish, meditatsiya, yoga yoki sizga yoqadigan sevimli mashg'ulotlar kabi dam olish usullarini mashq qiling. 10. Doimiy salomatlik ko'rigidan o'ting: Qon bosimi, xolesterin darajasini va umumiy yurak sog'lig'ingizni nazorat qilish uchun tibbiy yordam ko'rsatuvchi provayderingiz bilan muntazam tekshiruvlarni rejalashtiring. Bu har qanday xavf omillarini erta aniqlash va boshqarish imkonini beradi. Ushbu profilaktika choralarini turmush tarziningizga kiritish orqali siz yurak ishemik kasalligini rivojlanish xavfini sezilarli darajada kamaytirishingiz va umumiy yurak-qon tomir sog'lig'ingizni yaxshilashingiz mumkin.

## XULOSA

Gipergomosisteinemiya murakkab xavf omilidir, yurak ishemik kasalligi, ko'p yo'llar orqali ateroskleroz va trombozning rivojlanishi va rivojlanishiga ta'sir qiladi. YuIKdagi gomosisteinning aniq roli o'rganilayotgan bo'lsa-da, uning endotelial disfunktsiya va oksidlovchi stress bilan aloqasi uning yurak-qon tomir xavfini kamaytirishga qaratilgan terapevtik aralashuvlar uchun maqsad sifatida potentsialini ta'kidlaydi. Oziqlanishni o'zgartirish va qo'shimchalar orqali gomosistein darajasini pasaytirish va'da berayotgan bo'lsa-da, uning klinik natijalarga ta'sirini aniqlash va optimal boshqaruv strategiyalarini yaratish uchun qo'shimcha tadqiqotlar talab etiladi. Joriy tadqiqotlar va maxsus klinik ko'rsatmalarni batafsil ko'rib chiqish uchun, yaqinda o'tkazilgan sharhlar bilan tanishib chiqish kerak, jumladan, maqolalar yoki yurak-qon tomir kasalliklari bo'yicha yo'riqnomalar klinik amaliyotga moslashtirilgan qo'shimcha chuqurlik va kontekstni ta'minlaydi. Gipergomosisteinemiya bilan bog'liq bo'lgan yurak ishemik kasalligining samarali oldini olish va davolash uchun individual xavf profillari va asosiy komorbidliklarni hisobga olgan shaxsiy yondashuvlar muhim bo'ladi.

## References:

1. Brattstrom 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 52: 283F287
2. Brattstrom L, Landgren F, Israelsson B et al. (1998a) Lowering blood homocysteine with folic acid-based supplements: meta-analysis of randomised trials. Br Med J 316: 894F898
3. Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, Broekhuizen R, de Jong R, van Rijt J, de Ruijter E, Swinkels DW, Nagengast FM and Katan MB (2000) Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. Am J Clin Nutr 71: 480F484 32. 4.



4. Hackam DG, Peterson JC and Spence JD (2000) What level of plasma homocysteine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocysteine levels above and below 14 micromol/L. *Am J Hypertens* 13: 105F110
5. Herrmann W, Obeid R. Hyperhomocysteinemia: a critical review of old and new aspects. *Curr Drug Metab.* 2011;12(1):1-11.
6. Usmanov MM, Chimed-Ochir O, Batkhorol B, Yumiya Y, Hujamberdieva LM, Kubo T. Obesity, Burden of Ischemic Heart Diseases and Their Ecological Association: The Case of Uzbekistan. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 22;19(16):10447. doi: 10.3390/ijerph191610447. PMID: 36012082; PMCID: PMC9408059.
7. Котельников М.В. Гипергомоцистеинемия: мост от теории к практике в лечении тромбофилий // Кардиология. 2004. №10. – с. 102F106.
8. Кули Д.А. Сердечно – сосудистые заболевания; устранение факторов риска и другие профилактические мероприятия // Междунар. мед. ж. – 1999. №1. с.15F19.
9. Лысенко М.Э. Коррекция гипергомоцистеинемии у больных ИБС // Украинский терапевтический журнал. 2004. №1. с.69F73.
10. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Stensvold I, Nordrehaug JE, Kvale G and Vollset SE (1997b) Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 65: 136F143
11. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, Kohl B, Fiehn W, Rieser PA and Walter FSack I (1999) Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 40: 345F350
12. Stanger O, Fowler B, Piertz K, et al. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(9):1393-1412.
13. Tyagi N, Sedoris KC, Steed M, et al. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(1):H264-273
14. Ubbink JB, van der MA, Delpport R, Allen RH, Stabler SP, Riezler R and Vermaak WJ (1996) The effect of a subnormal vitamin B6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 98: 177F184
15. Ueland PM and Refsum H (1989) Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med* 114: 473F501
16. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Dam T, Koomans HA and Rabelink TJ (1998) 5-Methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 97: 237F241
17. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, et al. Effect of homocysteine lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. // *Lancet* 2000; 355: 517F522