

## Konjestif kalp yetersizliği olan ve olmayan hastalarda plazma BNP ve homosistein düzeyleri

Plasma BNP and homocysteine levels in patients with or without congestive heart failure

Ahmet Sekban,<sup>1</sup> Fehime Benli Aksungar,<sup>2</sup> Müslüm Şahin,<sup>1</sup> Aynur Eren Topkaya,<sup>3</sup> Mahmut Akyıldız<sup>4</sup>

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Kardiyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Biyokimya Anabilim Dalı,

<sup>3</sup>Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

**Amaç:** Konjestif kalp yetersizliğini gösteren bir parametre olarak kabul edilen BNP (B-tipi natriüretik peptid) ile plazma homosistein düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı.

**Çalışma planı:** Çalışmaya, konjestif kalp yetersizliği olan yedi hasta (3 kadın, 4 erkek) ile geçirilmiş miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetersizliği öyküsü olmayan 36 hasta (17 kadın, 19 erkek) alındı. Tüm hastalarda plazma BNP ve homosistein düzeyleri ölçüldü ve transtorasik ekokardiyografi yapıldı.

**Bulgular:** On dokuz hastanın (%44) plazma BNP değerleri 15 pg/ml'den düşük bulundu, bu hastaların plazma homosistein düzeyleri 7.91 mol/l'den düşüktü. Yirmi dört hastanın (%55) plazma BNP değerleri ise 68.4 pg/ml'den yüksek bulundu, bu hastaların en düşük plazma homosistein değeri 8.84 mol/l idi. Korelasyon analizinde BNP ve homosistein düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $r=0.92$ ,  $p<0.001$ , %95 güven aralığı 0.86-0.95). Kadın ve erkek hastalar arasında BNP ve homosistein değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Konjestif kalp yetersizliği tanısı konmuş grupta ortalama BNP ve homosistein değerleri sırasıyla  $369.9\pm 75.4$  pg/ml ve  $13.6\pm 4.6$  mol/l; geçirilmiş miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetersizliği öyküsü olmayan grupta  $78.3\pm 24.3$  pg/ml ve  $8.9\pm 2.5$  mol/l bulundu. İki hasta grubunun plazma BNP ve homosistein düzeyleri anlamlı farklılık gösterdi. Plazma BNP düzeyi 100 pg/ml'nin üzerinde bulunan, konjestif kalp yetersizliği bulunmayan 11 hastada ekokardiyografik olarak, sol ventrikül diyalistik fonksiyon bozukluğu saptandı. Bu hastalarda homosistein değerleri de diğer hastalara göre yüksekti.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları, miyokard infarktüsü geçirilmiş hastalarla, diyabetik veya uzun süreli hipertansiyonu olan hastalar gibi yüksek risk grubundaki hastalarda, BNP ve homosistein düzeylerinin birlikte değerlendirilmesiyle, konjestif kalp yetersizliği riskinin daha güvenilir bir şekilde araştırılabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Ekokardiyografi; kalp yetersizliği, konjestif/tanı; homosistein; natriüretik peptid.

**Background:** We investigated the relationship between brain natriuretic peptide (BNP), a marker for congestive heart failure, and plasma homocysteine levels.

**Methods:** The study included seven patients (3 females, 4 males) with congestive heart failure and 36 patients (17 females, 19 males) without a history of previous myocardial infarction or congestive heart failure. Plasma BNP and homocysteine levels were measured. All the patients were assessed by transthoracic echocardiography.

**Results:** In 19 patients (44%) plasma BNP and homocysteine levels were lower than 15 pg/ml and 7.91 mol/l, respectively, whereas in 24 patients, the corresponding levels were higher than 68.4 pg/ml and 8.84 mol/l. There was a significant positive correlation between plasma BNP and homocysteine levels ( $r=0.92$ ,  $p<0.001$ , 95% confidence interval 0.86-0.95). No significant differences existed between male and female patients with respect to plasma BNP and homocysteine levels. The mean BNP and homocysteine levels were  $369.9\pm 75.4$  pg/ml and  $13.6\pm 4.6$  mol/l in patients with congestive heart failure; and  $78.3\pm 24.3$  pg/ml and  $8.9\pm 2.5$  mol/l in patients without a history of previous myocardial infarction or congestive heart failure, respectively. The two groups exhibited significantly different plasma BNP and homocysteine levels. Echocardiographic assessments showed left ventricular diastolic dysfunction in 11 patients without congestive heart failure, having a BNP level above 100 pg/ml. These patients also had higher homocysteine levels.

**Conclusion:** Our results demonstrate that the risk for congestive heart failure may be more reliably assessed if BNP and homocysteine levels are incorporated into diagnostic screening of patients with myocardial infarction and of high-risk patients such as those with diabetes or hypertension.

**Key words:** Echocardiography; heart failure, congestive/diagnosis; homocysteine; natriuretic peptides.

Geliş tarihi: 19 Haziran 2006 Kabul tarihi: 8 Kasım 2006

Yazışma adresi: Dr. Fehime Benli Aksungar, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 34843 Maltepe, İstanbul.  
Tel: 0216 - 399 97 50 e-posta: fehimebenli@gmail.com

Tüm dünyada kardiyovasküler hastalıkların (KVH), morbidite ve mortalite nedenleri arasında ilk sırada bulunduğu çok iyi bilinmektedir. Geçen yüzyıl başlarında KVH'den ölüm oranı tüm dünya için %10'dan düşük olarak belirlenmişti.<sup>[1]</sup> Günümüzde enfeksiyon hastalıkları ve kazalara bağlı ölüm oranlarının düşmesi, ayrıca obezite ve diyabet gibi risk faktörlerinin artmasıyla birlikte morbidite ve mortalite açısından ilk sırayı KVH almıştır. Bu hastalık grubunun tedavisinde, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve beta blokerlerin kullanıma girmesi ile akut miyokard infarktüsü sonrası yaşam süresi, bunun sonucunda kalp yetersizliği görülme sıklığı da artmıştır.<sup>[1]</sup>

Günümüzde acil servislere, göğüs ağrısı yakınmasıyla gelen hastalardan alınan kan örnekleri, hızlı testlerle analiz edilmekte ve hastaların tedavileri kısa sürede gerçekleştirilebilmektedir. Hızla bakılabilen parametrelerden biri olan B tipi natriüretik peptid (BNP), özellikle kalp yetersizliğinin ayırıcı tanısında çok değerlidir.

Kalp, yaşam için vazgeçilmez bir pompa olmasının yanı sıra çok önemli bir endokrin organdır. Diğer fizyolojik sistemlerle birlikte çalışarak vücut sıvı hacminin regülasyonunda rol almakta ve yapısal olarak birbirine benzeyen peptid hormonlar sentezlenmektedir. Atriyel natriüretik peptid (ANP) ve BNP kalpten salgılanan iki hormondur. C-tipi olarak isimlendirilen natriüretik peptid (CNP) ise esas olarak vasküler endotelden salgılanmaktadır.<sup>[1]</sup> Natriüretik hormonların majör etkisi, kardiyovasküler sistemi volüm yüklenmesinden kurtararak homeostazı sağlamaktır.

B tipi natriüretik peptid, özellikle ventriküllerde üretilir ve depolanmadan salınır. Regülasyonu ise gen seviyesinde yapılır.<sup>[2]</sup> Atriyel natriüretik peptid ile karşılaştırıldığında sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetersizliği göstergesi olarak daha iyi performansla sahiptir.<sup>[3]</sup> Yarı ömrü ANP'ye göre daha uzundur ayrıca sol ventrikül tarafından hızlı ve stabil salınımı söz konusudur.<sup>[3]</sup> Plazma BNP düzeyleri ve sol ventrikül end-diyastolik basıncı arasında pozitif ilişki bulunduğu bir çok çalışma ile kanıtlanmıştır.<sup>[4]</sup>

Plazma homosistein seviyelerinin de, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede göz önüne alınması gereken bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.<sup>[5]</sup> Son çalışmalar, miyokard infarktüsü öyküsü olmayan hastalarda konjestif kalp yetersizliği gelişiminde de hiperhomosisteineminin risk faktörü olarak kabul edilmesi gerektiğini göstermiştir.<sup>[6]</sup> Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda, hiperhomosisteineminin, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak fibrosis ile birlikteliği gösterilmiştir.<sup>[7,8]</sup> Framingham çalışmasında ekokardiyografik olarak yapılan ölçümler, plazma homosistein seviyeleri ile karşılaştırılmış ve plazma homosistein seviyelerinin özellik-

le kadınlarda sol ventrikül kitlesi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.<sup>[9]</sup>

Çalışmamızda, konjestif kalp yetersizliğini gösteren bir parametre olarak kabul edilen BNP ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü kabul edilen plazma homosistein seviyeleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, polikliniğimize Ekim 2004 ve Mayıs 2005 tarihleri arasında başvuran, konjestif kalp yetersizliği olan yedi hasta (3 kadın, 4 erkek; ort. yaş 66; dağılım 54-69) ile, geçirilmiş miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetersizliği öyküsü olmayan 36 hasta (19 erkek, 17 kadın; ort. yaş 57; dağılım 53-66) alındı. Hastalar çalışma hakkında yazılı olarak bilgilendirildi ve onayları alındı.

Serum kreatinin değerleri 2.5 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar, diyabetik hastalar ve transtorasik ekokardiyografide önemli derecede kapak hastalığı tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri ve laboratuvar testleri aynı günde yapıldı.

Ekokardiyografi için Vingmed 725 (Horten, Norveç) ultrasonografi cihazı kullanıldı. İncelemeler, 2.5 MHz'lik mekanik prob ile sol lateral dekübitis pozisyonunda gerçekleştirildi. Ekokardiyografik ölçümler, Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin belirlediği ölçüm kriterleri göz önüne alınarak yapıldı. Parasternal uzun eksende "M-mode" ekokardiyografi ile sol ventrikül duvar kalınlıkları ve end-diyastolik ve end-sistolik çap; "B-Mode" parasternal uzun eksende sol atriyum çapı mm olarak ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu Simpson yöntemiyle hesaplandı. Ejeksiyon fraksiyonu için %55 sınır değer olarak kabul edildi. Doppler ekokardiyografik ölçümler, apikal dört boşlukta örnek hacim mitral kapak uçlarına koyularak yapıldı. Transmitral erken ve geç diyastolik hızlar (cm/sn), deselerasyon zamanı (DT), izovolümetrik relaksasyon zamanı (İVRT) ms olarak ölçüldü. Kalp yetersizliği tespit edilen hastaların dışında tüm hastaların ejeksiyon fraksiyonu %55'in üzerindeydi.

Kan örnekleri, 12 saatlik açlık sonrası ön koldan standart kan alma işlemlerine uygun olarak etilendiamin tetraasetat (EDTA) içeren tüplere alındı. On beş dakika 3500 g'de santrifüj edilerek plazmalar ayrıldı ve çalışma gününe dek -20 °C'de saklandı. Çalışma sabahı plazmalar eritilerek tekrar santrifüj edildi. Plazma BNP düzeyleri, Triage BNP kitleri (Biosite-ABD) kullanılarak floresan immünoassay yöntemiyle ölçüldü. Plazma homosistein düzeyleri ise floresan polarizasyon immünoassay yöntemiyle (IMX-Abbott-ABD) ölçüldü.

İstatistiksel analizler için iki yönlü ANOVA testi, ayrıca korelasyon analizleri için non-parametrik dağılım esas alınarak Spearman korelasyon testi uygulandı.

## BULGULAR

On dokuz hastanın (%44) plazma BNP değerleri 15 pg/ml'den düşük bulundu, bu hastaların plazma homosistein seviyeleri 7.91 mol/l'den düşüktü. Yirmi dört hastanın (%55) plazma BNP değerleri ise 68.4 pg/ml'den büyük bulundu, bu hastaların en düşük plazma homosistein değeri 8.84 mol/l idi. Korelasyon analizlerinde BNP ve homosistein düzeyleri arasında güçlü pozitif ilişki saptandı ( $r=0.92$ ,  $p<0.001$ , %95 güven aralığı 0.86-0.95). Konjestif kalp yetersizliği tanısı konmuş hastalarda ortalama BNP ve homosistein düzeyleri sırasıyla  $369.9\pm75.4$  pg/ml ve  $13.6\pm4.6$  mol/l bulunurken, bu değerler geçirilmiş miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetersizliği öyküsü olmayan hastalarda sırasıyla  $78.3\pm24.3$  pg/ml ve  $8.9\pm2.5$  mol/l bulundu. İki hasta grubunun plazma BNP ve homosistein düzeyleri anlamlı farklılık gösterdi.

Kadın ve erkek hastalar arasında BNP ve homosistein değerleri açısından fark yoktu. Tüm hastaların serum BUN ve kreatinin seviyeleri fizyolojik sınırlarda idi. Plazma BNP değeri 100 pg/ml'nin üzerinde olan hastaların, klinik bulguları olmasa da konjestif kalp yetersizliği açısından değerlendirilmesi gerektiği bilinmektedir.<sup>[10]</sup> Plazma BNP düzeyleri 100 pg/ml'nin üzerinde, ancak daha önce konjestif kalp yetersizliği tanısı konmamış 11 hastada ekokardiyografik olarak, sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu saptandı. Bu hastalarda homosistein değerleri, BNP değerleri ile uyumlu olarak diğer hastalara göre yüksekti. Plazma BNP değerleri 50 ile 100 pg/ml arasında çıkan dört hastanın birinde, sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ekokardiyografik olarak normal sınırlarda saptandı, diğer üçünde ise diyastolik fonksiyon bozukluğu gösteren ekokardiyografik parametrelerde sınır değerler elde edildi.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, konjestif kalp yetersizliği öyküsü olan ve olmayan hastalarda plazma BNP ve homosistein düzeyleri araştırılmış ve bu iki parametre arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Birçok çalışmada, konjestif kalp yetersizliğinin erken dönemlerinde, daha klinik semptomlar oluşmadan plazma BNP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.<sup>[10,11]</sup>

B tipi natriüretik peptid, ventrikül disfonksiyonu ve/veya hipertrofinin duyarlı bir tanısal belirteçidir.<sup>[11]</sup> Atriyel natriüretik peptid ve BNP ayrı genler tarafından kodlanır, yapıları birbirine benzerlikler gösterir ve fizyolojik olarak aktif diğer proteinler gibi prekürsörler

şeklinde sentezlenirler. Natriüretik hormonların salınımı sıvı hacmi yüklenmesiyle tetiklenir.<sup>[3]</sup> Bu hormonların güçlü diüretik, natriüretik ve düz kas gevşetici etkileri bulunmaktadır. Ayrıca, sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin güçlü doğal antagonisti oldukları bilinmektedir.<sup>[3,12,13]</sup> Ventriküler dilatasyon ve/veya artmış basınç, hacim yükünde artışla dolayısıyla da kalp duvarlarında gerilmeyle sonuçlanmaktadır. Yanıt olarak kan hacmi ve kan basıncını düşürmek için BNP'nin de dahil olduğu natriüretik sistem devreye girmektedir.

Çalışmamızda homosistein seviyelerinin BNP düzeyleriyle uyumlu çıkması, BNP ve homosistein arasında neden-sonuç ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Homosistein, metiyonin ve sistein arasındaki metabolik yolda rol alan mikst bir aminoasittir. Metiyonin katabolizmasında birçok B vitamini koenzim olarak görev yapmaktadır. Hafif hiperhomosisteinemi olan insan ve hayvanlarla yapılan son çalışmalarda, homosistein ve damar hastalığı ilişkisinin altında yatan mekanizmalar daha anlaşılır hale gelmiştir. Bu tür çalışmalarla, plazma yüksek homosistein düzeylerinin, hem damar duvarındaki endotel tabakasına hasar verdiği hem de koagülasyon sisteminde bozukluk yarattığı gösterilmiştir. Bu bulgulara göre hiperhomosisteineminin etki mekanizmaları multifaktöriyel olarak kabul edilmektedir.<sup>[14,15]</sup> Deneysel çalışmalarda orta derece hiperhomosisteineminin miyokardiyumda kollajen artışı ve miyosit hipertrofisi, ayrıca mast hücre infiltrasyonu sonucu sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna neden olabileceği gösterilmiştir.<sup>[16]</sup> Sağlıklı miyokardiyumda kardiyomyositler ve tip I - III kollajen bulunmaktadır.<sup>[17-19]</sup> Hipertansiyon ve kapak hastalıkları gibi patolojik durumlarda miyosit hipertrofisi ve kollajen konsantrasyonunda artış görülmektedir. Bu değişiklikler, özellikle sol ventrikülde perivasküler ve interstisyel alanlarda, düzensiz fibroz yapılar oluşmasına neden olur. Durum ilerledikçe önce diyastolik fonksiyon, daha sonra da miyokardiyumdaki kollajen konsantrasyonuna bağlı olarak, sistolik fonksiyonda bozulma meydana gelir.<sup>[16]</sup> Hiperhomosisteineminin kollajen metabolizmasında bozukluklara yol açtığı bilinmektedir.<sup>[20,21]</sup> Ayrıca homosisteinemiye bağlı damar hastalıklarının patolojisinde geliştiği bilinen endotel disfonksiyonu ve düz kas hücre proliferasyonunun da sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği düşünülmektedir.<sup>[21-23]</sup> Çalışmamızda, BNP ve homosistein düzeyleri arasındaki pozitif ilişki, yukarıdaki bilgilerin de ışığında, uzun süreli hafif hiperhomosisteineminin ventrikül disfonksiyonuna ve sonuç olarak da yüksek BNP düzeylerine neden olduğu yönünde açıklanabilir.

Bu çalışmada incelenen hasta grubunda patolojisi olanlar ile olmayanlar arasında karar verme limiti, BNP

ve homosistein için literatürde bilinen düzeylerden daha aşağıda bulunmuştur: Plazma BNP düzeyleri 70 pg/ml'den yüksek saptanan hastalarda, sol ventrikül diastolik fonksiyonunda minimal bozulma saptanmış ve aynı hastalarda plazma homosistein değerleri 9 mol/l'den yüksek tespit edilmiştir. Nitekim, son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle homosistein için 12 mmol/l olarak bilinen sınırlar aşağıya çekildiğinde risk değerlendirmesinin daha duyarlı yapılacağı yönünde görüşler bildirilmiştir.<sup>[11,24]</sup> Çalışmamız 43 hastayla sınırlıdır. Bu değerlerin daha yüksek sayıda hastayla yapılan ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Günümüzde BNP, asemptomatik ve sistolik sol ventrikül disfonksiyonu riski düşük toplumlarda tarama testi olarak kullanılmamaktadır. Homosistein ise orta yaş üzeri hasta grubunda bağımsız bir risk faktörü olarak check-up listelerinde yer almaktadır.

Çalışmamızın sonuçları, miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarla, diyabetik veya uzun süreli hipertansiyonu olanlar gibi yüksek risk grubundaki hastalarda, BNP ve homosistein düzeylerinin birlikte değerlendirilmesiyle, konjestif kalp yetersizliği riskinin daha güvenilir bir şekilde araştırılabileceğini düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, et al. BNP consensus panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004;10(5 Suppl 3):1-30.
2. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:571-88.
3. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999;31:487-98.
4. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999;20:1799-807.
5. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
6. Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2003;289:1251-7.
7. Joseph J, Washington A, Joseph L, Koehler L, Fink LM, Hauer-Jensen M, et al. Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodeling in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H2567-74.
8. Miller A, Mujumdar V, Palmer L, Bower JD, Tyagi SC. Reversal of endocardial endothelial dysfunction by folic acid in homocysteinemic hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2002;15(2 Pt 1):157-63.
9. Sundstrom J, Sullivan L, Selhub J, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Jacques PF, et al. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2004;25:523-30.
10. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
11. Rasouli ML, Nasir K, Blumenthal RS, Park R, Aziz DC, Budoff MJ. Plasma homocysteine predicts progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005;181:159-65.
12. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure. *J Card Fail* 2001; 7:183-93.
13. Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001;51:442-9.
14. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:217-46.
15. Gerdes VE, Hovinga HA, ten Cate H, Macgillivray MR, Leijte A, Reitsma PH, et al. Homocysteine and markers of coagulation and endothelial cell activation. *J Thromb Haemost* 2004;2:445-51.
16. Joseph J, Joseph L, Shekhawat NS, Devi S, Wang J, Melchert RB, et al. Hyperhomocysteinemia leads to pathological ventricular hypertrophy in normotensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H679-86.
17. Frank JS, Langer GA. The myocardial interstitium: its structure and its role in ionic exchange. *J Cell Biol* 1974;60:586-601.
18. Janicki JS, Brower GL. The role of myocardial fibrillar collagen in ventricular remodeling and function. *J Card Fail* 2002;8(6 Suppl):S319-25.
19. Zak R. Cell proliferation during cardiac growth. *Am J Cardiol* 1973;31:211-9.
20. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2074-81.
21. Tyagi SC, Smiley LM, Mujumdar VS, Clonts B, Parker JL. Reduction-oxidation (Redox) and vascular tissue level of homocyst(e)ine in human coronary atherosclerotic lesions and role in extracellular matrix remodeling and vascular tone. *Mol Cell Biochem* 1998;181:107-16.
22. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996;98:5-7.
23. Upchurch GR, Welch GN, Freedman JE, Loscalzo J. Homocysteine attenuates endothelial glutathione peroxidase and thereby potentiates peroxide-mediated cell injury. *Circulation* 1995;92:1-28.
24. Magliano DJ, Liew D, Ashton EL, Sundararajan V, McNeil JJ. Novel biomedical risk markers for cardiovascular disease. *J Cardiovasc Risk* 2003;10:41-55.