

Homokysteiini alas kivennäisvedellä

Foolihapolla rikastettu KevytOlo Plus laskee veren homokysteiinitasoa

- **Olvin teettämä kliininen ravitsemustutkimus osoittaa, että foolihapolla rikastettu kivennäisvesi laskee homokysteiinin (Hcy) määrää veressä.**
- **Olvi tuo nyt markkinoille foolihapolla, B6- ja B12 -vitamiineilla sekä luuston hyvinvoinnille tärkeällä kalsiumilla täydennetyn terveysvaikutteisen KevytOlo Plus -kivennäisveden.**
- **Homokysteiini on kolesterolin tapaan itsenäinen sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä. Homokysteiinin vaikutusta myös muiden sairauksien, kuten syövän ja dementian syntyyn tutkitaan.**
- **Foolihapon riittävä saanti on tärkeää myös sikiövaurioiden ehkäisemiseksi.**

Puolessa litrassa terveysvaikutteista KevytOlo Plussaa on 235 mikrogrammaa (µg) foolihappoa ja litrassa 470 µg:aa. Suomalaisen ravitsemussuosituksen mukaisen annoksen (300 µg) saa 6-7 dl:sta KevytOlo Plussaa.

”Halusimme kehittää terveysvaikutteisen kivennäisveden, joka sisältäisi jotakin suomalaisille ravitsemuksellisesti tarpeellista ravintoainetta. Kun selvitettiin, mitä vitamiineja suomalaiset saavat ravinnosta niukasti, päädyttiin foolihappoon. Foolihappo valittiin myös siksi, että sitä ei Suomessa juurikaan käytetä ravintolisänä elintarvikkeissa”, kertoo tuotepäällikkö **Anu Savolainen** Olvilta.

”KevytOlo Plus on myös markkinoiden ensimmäinen juoma, jonka avulla voidaan täysin kalorittomasti turvata päivittäinen kalsiumin saanti. Se sisältää sekä kalsiumia että foolihappoa ja muita B-ryhmän vitamiineja. Koostumus on siten ainutlaatuinen, eikä vastaavaa tavata Suomen markkinoilla missään muussa elintarvikkeessa”.

Foolihappo imeytyy hyvin tutkitusta kivennäisvedestä

Foolihappo on verta muodostava B-ryhmän vitamiini. Suomalaiset saavat keskimäärin riittävästi, mutta niukasti foolihappoa ruuasta. Foolihapon saanti tarpeeseen nähden on puutteellista mm. odottavilla äideillä, suolistosairauksista kärsivillä ja alkoholisteilla.

Foolihappoa saa ravinnosta mm. täysjyväviljavalmisteista, tuoreista vihanneksista ja hedelmistä. Ruuan kuumentaminen ja happi tuhoavat foolihappoa. Foolihapon puutteesta

seuraa suurisoluinen anemia. Foolihappo on tarpeellinen vitamiini monissa elimistön keskeisissä aineenvaihduntareaktioissa.

Tutkittu kivennäisvesi osoittautui toimivaksi elintarvikkeeksi toteuttaa ruokavalion foolihappo- ja muu B-vitamiinitäydennys. Foolihappo imeytyy hyvin tutkitusta kivennäisvedestä, johon on lisätty myös B6- ja B12 -vitamiineja, jotka edesauttavat foolihapon hyväksikäyttöä elimistössä.

Tutkimuksen teki Oy FoodFiles Ltd ja sitä johti dosentti, FT **Essi Sarkkinen**. Lääketieteellisenä asiantuntijana toimi professori, LKT **Leo Niskanen** Kuopion yliopistosta.

”Yllättävintä tuloksissa oli se, että näinkin pienellä foolihappolisällä saatiin niinkin isot muutokset ryhmässä, jossa oli terveitä, ei missään erityisessä riskiryhmässä olevia henkilöitä. Tutkimus osoitti, että kivennäisvesi on toimiva elintarvike ravinnon foolihappotäydennykseen”, Sarkkinen toteaa.

Tutkimukseen osallistui 60 iältään 26-65 -vuotiasta tervettä henkilöä. Tutkimus kesti 10 viikkoa. Koehenkilöt jaettiin kahteen ryhmään: tutkimuskivennäisvettä nauttiviin ja tavallista kivennäisvettä nauttiviin. Koehenkilöt noudattivat tavanomaista ruokavaliotaan ja nauttivat lisäksi 6-7 dl:aa kivennäisvettä päivässä. Heiltä mitattiin veren homokysteiini-, folaatti-, B12-vitamiini- ja kalsiumpitoisuus sekä alkaalinen fosfataasi ja kalsiumin erittyminen vuorokausivirtsaan. Lisäksi seurattiin painoa ja verenpainetta.

Tutkimuskivennäisvesiryhmän veren folaattipitoisuus suureni ja homokysteiinipitoisuus pieneni. Ero kontrolliryhmään oli tilastollisesti merkitsevä. Tutkimuskivennäisvettä nauttineilla myös kalsiumin erittyminen vuorokausivirtsaan lisääntyi. Merkittäviä haittavaikutuksia ei ilmennyt.

”Tutkitun kivennäisveden koostumus on tarkkaan harkittu nykytietämyksen valossa. Siihen lisätyt vitamiinit vaikuttavat selvästi. Erityisen vaikuttava on homokysteiinin vaste foolihapolle. Myös juoman kalsiumlisä on elimistön hyväksikäytettävässä muodossa. Kivennäisveden terveysvaikutteisuutta lisää tietenkin myös se, että se on täysin kaloriton juoma”, Leo Niskanen toteaa.

Homokysteiinin haittavaikutuksia tutkitaan

Homokysteiini on elimistössä metioniinistä syntyvä haitallinen aminohappo, jonka korkea pitoisuus veressä lisää riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin. Homokysteiinin vaikutusta myös eräiden syöpäsairauksien syntyyn ja iäkkäiden muistihäiriöihin tutkitaan.

Foolihappo ja sen hyväksikäytölle tarpeelliset B6- ja B12 -vitamiinit toimivat katalysaattoreina reaktiossa, jossa homokysteiini poistuu veren seerumista.

Hiljattain julkaistussa tutkimuksessa osoitettiin, että foolihapolla toteutettu homokysteiinin alentaminen ehkäisee suonten uudelleen tukkeutumista sepelvaltimoiden pallolaajennushoidon jälkeen (Schnyder G et al.: Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. N Engl J Med. 2001 Nov 29;345(22):1593-600).

”Meneillään on monia tutkimuksia, joilla pyritään selvittämään foolihapon saannin ja homokysteiinin alentamisen vaikutuksia verisuonisairauksien vähenemiseen. Samoin tutkitaan, missä määrin foolihapon aikaansaamalla homokysteiinin laskulla voidaan vähentää sydän- ja verisuonitautikuolemia, infarkteja ja syöpätapauksia. Laajoja hoitotutkimuksia on meneillään mm. Norjassa”, Leo Niskanen kertoo.

Foolihappo ehkäisee sikiövaurioita

Foolihappo ehkäisee sikiön keskushermostoputken sulkeutumishäiriöitä. Suomessa sosiaali- ja terveysministeriö suosittelee, että raskautta suunnittelevat ja raskaana olevat naiset lisääisivät foolihapon päivittäisen saannin 400 mikrogrammaan (µg) vuorokaudessa. Riittävä foolihapon saanti on tärkeää juuri ennen raskautta ja erityisesti 12 ensimmäisen raskausviikon aikana.

KevytOlo Plussan ainesosat

Vesi, hiilidioksidi, magnesiumsulfaatti, kaliumkarbonaatti, kaliumsitraatti, aromit, kalsiumlaktaatti, foolihappo, B6-, B12- ja D-vitamiinit.

Kaliumia 141 mg/l
Magnesiumia 53 mg/l
Kalsiumia 800 mg/l
Natriumia 6 mg/l
Bikarbonaattia 208 mg/l
Sulfaattia 205 mg/l
Sitraattia 10 mg/l
Kloridia 8 mg/l
Hiilidioksidia 5,5 g/l

KevytOlo Plussan ravintosisältö	100 ml	2,5 dl
Energiaa	0 kJ	
Proteiinia	0 g	
Hiilihydraatteja	0 g	
Rasvaa	0 g	
Ravintokuitua	0 g	
Foolihappoa	47 µg*	117,5 µg°
B6-vitamiinia	0,15 mg**	0,375 mg°°
B12-vitamiinia	0,21 µg***	0,525 µg°°°
Kalsiumia	80 mg****	200 mg°°°°

%:a päivittäisen saannin vertailuarvosta:

* 23,5 %, **7,5 %, ***21 %, ****10 %, °58,7 %, °°18,7 %, °°°52,5 %, °°°°25 %

Maut: sitruuna ja päärynä; pakkauskoot: 0,5 l:n ja 1,5 l:n muovipullot.

Lisättyjen ravintoaineiden vuoksi juomaa ei suositella alle 3-vuotiaille.

Lisätietoja

Tutkimuksesta ja foolihapon ravitsemuksellisesta merkityksestä:

Tutkimusjohtaja dosentti, FT Essi Sarkkinen, Oy FoodFiles Ltd, puh. (017) 2881 261 tai 050-301 3807, e-mail: essi.sarkkinen@foodfiles.com

Tutkimuksesta, foolihapon terveysvaikutuksista ja homokysteiniin haittavaikutuksista:

Tutkimuksen lääketieteellinen asiantuntija professori, LKT Leo Niskanen, Kuopion yliopisto, puh. (017) 172 163 tai 0500-675 727, e-mail: leo.niskanen@kuh.fi

KevytOlo Plussasta:

Tuotepäällikkö Anu Savolainen, Olvi Oyj, puh. (017) 8385 420 tai 050-3830 507, e-mail: anu.savolainen@olvi.fi

Liitteet: 1) Tiivistelmä tutkimuksesta, 2) Kirjallisuusluettelo.

Tuotekuvat kuvapankista: www.olvi.fi/wirallinen (valitse: kuvapankki, kivennäisvedet, KevytOlo).

LIITE 1

TIIVISTELMÄ TUTKIMUKSESTA

Tapola N¹, Karvonen H¹, Niskanen L², Sarkkinen E¹:

Foolihapolla, B₆-, B₁₂- ja D-vitamiinilla sekä kalsiumilla täydennetty kivennäisvesi pienentää seerumin homokysteiinipitoisuutta terveillä miehillä ja naisilla.

¹ Oy Foodfiles Ltd.

² Kuopion Yliopisto, Sisätautien klinikka

Tutkimuksen tarkoitus oli selvittää foolihapolla, B₆-, B₁₂- ja D-vitamiinilla sekä kalsiumilla täydennetyn kivennäisveden vaikutusta plasman homokysteiinipitoisuuteen ja elimistön B-vitamiinitilaan (mittaamalla seerumin ja punasolujen folaattipitoisuus sekä seerumin B₁₂-vitamiinipitoisuus) terveillä henkilöillä. Lisäksi tutkittiin kivennäisveden sisältämän kalsiumin hyväksikäytettävyyttä.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimukseen osallistui yhteensä 66 vapaaehtoista tervettä kuopiolaista, joista 60 oli mukana tutkimuksen loppuun saakka. Koehenkilöt satunnaistettiin kahden viikon esivaiheen jälkeen kahteen ryhmään. Toinen ryhmä joi foolihapolla (563 µg/vrk), B₆-vitamiinilla (1 mg/vrk), B₁₂-vitamiinilla (7,5 µg/vrk), D-vitamiinilla (0,6 µg/vrk) ja kalsiumilla (563 mg/vrk) täydennettyä kivennäisvettä ja toinen tavanomaista kivennäisvettä päivittäin 7,5 dl kahdeksan viikon ajan. Koehenkilöt eivät tutkimuksen aikana tienneet kumpaan ryhmään he kuuluivat. Muilta osin koehenkilöt noudattivat koko tutkimuksen ajan tavanomaista ruokavaliotaan.

Tulokset

Täydennetty kivennäisvesi nosti seerumin ($16,1 \pm 5,6$ mmol/l) ja punasolujen (199 ± 76 mol/l) folaattipitoisuutta sekä laski plasman homokysteiinipitoisuutta (1,6 µmol/l) siten, että ero kontrolliryhmään oli merkitsevä tutkimuksen lopussa. Kalsiumin erittyminen vuorokausivirtsaan ja seerumin alkaalisen fosfaatin aktiivisuus lisääntyivät merkittävästi täydennettyä kivennäisvettä nauttineessa ryhmässä.

Johtopäätökset

Tutkimuksen perusteella voidaan esittää seuraavia johtopäätöksiä:

1. Foolihapolla, B₆-, B₁₂- ja D-vitamiinilla sekä kalsiumilla täydennetty kivennäisvesi laski plasman homokysteiinipitoisuutta terveillä henkilöillä.
2. Kivennäisvesi osoittautui toimivaksi elintarvikkeeksi toteuttaa foolihappo- ja muu B-vitamiinitäydennys.
3. Tutkimuksessa käytettyjen karkeiden mittareiden perusteella voidaan päätellä, että kivennäisveden kalsium oli myös elimistön hyväksikäytettävissä.

LIITE 2

KIRJALLISUUSLUETTELO

Foolihappo ja homokysteiini

- Ashfield-Watt PA, Pullin CH, Whiting JM, Clark ZE, Moat SJ, Newcombe RG, Burr ML, Lewis MJ, Powers HJ, McDowell IF. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T genotype modulates homocysteine responses to a folate-rich diet or a low-dose folic acid supplement: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2002;76:180-186.
- Bostom AG, Jacques PF, Liaugaudas G, Rogers G, Rosenberg IH, Selhub J. Total homocysteine lowering treatment among coronary artery disease patients in the era of folic acid-fortified cereal grain flour. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:488-491.
- Brouwer IA, van Dusseldorp M, Thomas CM, Duran M, Hautvast JG, Eskes TK, Steegers-Theunissen RP. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 1999;69:99-104. I
- Brouwer IA, van Dusseldorp M, West CE, Meyboom S, Thomas CM, Duran M, van het Hof KH, Eskes TK, Hautvast JG, Steegers-Theunissen RP. Dietary folate from vegetables and citrus fruit decreases plasma homocysteine concentrations in humans in a dietary controlled trial. *J Nutr* 1999;129:1135-9. II
- Brönstrup A, Hages M, Prinz-Langenohl R, Pietrzik K. Effects of folic acid and combinations of folic acid and vitamin B-12 on plasma homocysteine concentrations in healthy, young women. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1104-1110.
- Fohr IP, Prinz-Langenohl R, Brönstrup A, Bohlmann AM, Nau H, Berthold HK, Pietrzik K. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase genotype determines the plasma homocysteine-lowering effect of supplementation with 5-methyltetrahydrofolate or folic acid in healthy young women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:275-282.
- den Heijer M, Brouwer IA, Bos GM, Blom HJ, van der Put NM, Spaans AP, Rosendaal FR, Thomas CM, Haak HL, Wijermans PW, Gerrits WB. Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: a controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:356-361.
- Lobo A, Naso A, Arheart K, Kruger WD, Abou-Ghazala T, Alsous F, Nahlawi M, Gupta A, Moustapha A, van Lente F, Jacobsen DW, Robinson K. Reduction of homocysteine levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B6 and B12. *Am J Cardiol* 1999 Mar;83:821-825.
- Malinow MR, Duell PB, Irvin-Jones A, Upson BM, Graf EE. Increased plasma homocyst(e)ine after withdrawal of ready-to-eat breakfast cereal from the diet: prevention by breakfast cereal providing 200 microg folic acid. *J Am Coll Nutr* 2000 Aug;19:452-457.
- Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, Gluckman RA, Block PC, Upson BM. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998;338:1009-1015.
- Pullin CH, Ashfield-Watt PA, Burr ML, Clark ZE, Lewis MJ, Moat SJ, Newcombe RG, Powers HJ, Whiting JM, McDowell IF. Optimization of dietary folate or low-dose folic acid supplements lower homocysteine but do not enhance endothelial function in healthy adults, irrespective of the methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) genotype. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1799-1805.
- Raulio S, Nurtila A. Elintarvikkeiden täydentäminen foolihapolla- mallinnettu saanti suomalaisilla aikuisilla. *Elintravikeviraston julkaisu* 11/2001.
- Riddell LJ, Chisholm A, Williams S, Mann JI. Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1448-1454.
- Rydlewicz A, Simpson JA, Taylor RJ, Bond CM, Golden MH. The effect of folic acid supplementation on plasma homocysteine in an elderly population. *QJM* 2002;95:27-35.
- Thambyrajah J, Landray MJ, Jones HJ, McGlynn FJ, Wheeler DC, Townend JN. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1858-1863.
- Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJ, van Campen CM, Visser FC, Jakobs CA, Bulterjis EJ, Rauwerda JA. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:517-522.
- Venn BJ, Mann JI, Williams SM, Riddell LJ, Chisholm A, Harper MJ, Aitken W, Rossaak JI. 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 Nutr* 2002;56:748-54.

Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, McPartlin J, Scott J. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med* 2001;161:695-700.

Woo KS, Chook P, Chan LL, Cheung AS, Fung WH, Qiao M, Lolin YI, Thomas GN, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Long-term improvement in homocysteine levels and arterial endothelial function after 1-year folic acid supplementation. *Am J Med* 2002;112:535-539.

Sydän- ja verisuonitaudit sekä homokysteini ja foolihappo

Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, Salonen JT, Ehnholm C. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis*. 1994 Mar;106(1):9-19.

Alfthan G, Aro A, Gey KF. Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Lancet*. 1997.

Beauchamp MC, Renier G. Homocysteine induces protein kinase C activation and stimulates c-Fos and lipoprotein lipase expression in macrophages. *Diabetes*. 2002 Apr;51(4):1180-7.

Daly L, Robinson K, Tan KS, Graham IM. Hyperhomocysteinaemia: a metabolic risk factor for coronary heart disease determined by both genetic and environmental influences? *Q J Med* 1993;86:685-689.

Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA*. 2002 Jun 19;287(23):3116-26. Review.

Fletcher RH, Fairfield KM. Vitamins for chronic disease prevention in adults: clinical applications. *JAMA*. 2002 Jun 9;287(23):3127-9.

Jakubowski H. Homocysteine Is a Protein Amino Acid in Humans. IMPLICATIONS FOR HOMOCYSTEINE-LINKED DISEASE. *J Biol Chem*. 2002 Aug 23;277(34):30425-30428.

Jakubowski H. Translational accuracy of aminoacyl-tRNA synthetases: implications for atherosclerosis. *J Nutr*. 2001 Nov;131(11):2983S-7S. Review.

Law MR, Wald NJ. Homocysteine and ischaemic heart disease. *Haematologica*. 1999 Jun;84 Suppl EHA-4:57-60. Review.

Knekt P, Alfthan G, Aromaa A, Heliovaara M, Marniemi J, Rissanen H, Reunanen A. Homocysteine and major coronary events: a prospective population study amongst women. *J Intern Med*. 2001 May;249(5):461-5.

Knekt P, Reunanen A, Alfthan G, Heliovaara M, Rissanen H, Marniemi J, Aromaa A. Hyperhomocystinemia: a risk factor or a consequence of coronary heart disease? *Arch Intern Med*. 2001 Jul 9;161(13):1589-94.

Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med*. 2002 May;112(7):556-65. Review.

Mayer O Jr, Simon J, Rosolova H. A population study of the influence of beer consumption on folate and homocysteine concentrations. *Eur J Clin Nutr*. 2001 Jul;55(7):605-9.

Mayer O, Filipovsky J, Hromadka M, Svobodova V, Racek J, Mayer O Jr, Stehlik P, Trefil L, Zarybnicka M. Treatment of hyperhomocysteinemia with folic acid: effects on homocysteine levels, coagulation status, and oxidative stress markers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002 Jun;39(6):851-7.

Pajunen P, Syväne M, Nieminen MS, Kareinen A, Viitanen L, Lehto S, Laakso M. Serum homocysteine, creatinine, and glucose as predictors of the severity and extent of coronary artery disease in asymptomatic members of high-risk families. *Eur J Clin Invest*. 2002 Jul;32(7):472-8.

Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation*. 2002 Feb 19;105(7):886-92. Review.

Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med*. 2001 Nov 29;345(22):1593-600.

Soinio M, Marniemi J, Lehto S, Laakso M, Rönnemaa T. Elevated plasma homocysteine predicts independently coronary heart disease events in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Suppl* (2), 2002, A33-OR.

Van Etten RW, De Koning EJ, Verhaar MC, Gaillard CA, Rabelink TJ. Impaired NO-dependent vasodilation in patients with Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is restored by acute administration of folate. *Diabetologia*. 2002 Jun;45(7):1004-10.

Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Dam T, Koomans HA, Rabelink TJ. 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998 Jan 27;97(3):237-41.

Verhaar MC, Stroes E, Rabelink TJ. Folates and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Jan;22(1):6-13. Review.

Voutilainen S, Lakka TA, Porkkala-Sarataho E, Rissanen T, Kaplan GA, Salonen JT. Low serum folate concentrations are associated with an excess incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Eur J Clin Nutr.* 2000 May;54(5):424-8.

Voutilainen S, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Alfthan G, Alho H, Nyyssonen K, Salonen JT. Enhanced in vivo lipid peroxidation at elevated plasma total homocysteine levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 May;19(5):1263-6.

Voutilainen S, Alfthan G, Nyyssonen K, Salonen R, Salonen JT. Association between elevated plasma total homocysteine and increased common carotid artery wall thickness. *Ann Med.* 1998 Jun;30(3):300-6.

Voutilainen S, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Alfthan G, Alho H, Nyyssonen K, Salonen JT. Enhanced in vivo lipid peroxidation at elevated plasma total homocysteine levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 May;19(5):1263-6.

Voutilainen S, Lakka TA, Hamelahti P, Lehtimäki T, Poulsen HE, Salonen JT. Plasma total homocysteine concentration and the risk of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *J Intern Med.* 2000 Sep;248(3):217-22.

Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med.* 1998 Apr 27;158(8):862-7.

Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet.* 2001 Dec 15;358(9298):2069-73. Review.

Foolihappo ja sikiön hermostoputken sulkeutumishäiriöt

Centers for Disease Control, CDC (USA): Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR* 41: 1-7, 1992.

Cuskelly CJ, McNulty H, Scott JM. Effects of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996;347:657-659.

Czeizel A E, Dudás I: Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327:1832-1835, 1992.

Lääkärin käsikirja. Duodecim, 2000.

Motulsky AG. Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. *Am J Hum Genet* 1996;58:17-20.

MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 338: 131-137, 1991.

STM:n asiantuntijaryhmä. Hoitosuositus. Foolihappo ja hermostoputken sulkeutumishäiriöt. Duodecim 1996;112(11):983.

Viisainen K (toim.). Seulontatutkimukset ja yhteistyö äitiyshuollossa. Stakes. Suositukset 1999. Oppaita 34, Helsinki 1999.

Syöpäsairaidet ja homokysteiini

Wu LL, Wu JT. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker. *Clin Chim Acta.* 2002 Aug;322(1-2):21-8.

Muistihäiriöt ja homokysteiini

Smith AD. Homocysteine, B vitamins, and cognitive deficit in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2002 May;75(5):785-6. Review.