

# HART- EN VAATZIEKTEN

## – een leidraad voor behandeling en diagnostiek –

(Europees Laboratorium voor Nutriënten, Bunnik, Nederland)

Het bloedvatstelsel voorziet de lichaamsweefsels van voedingsstoffen en zuurstof en voert afvalstoffen af. Het vervult hiermee een zeer essentiële functie. Met name een (tijdelijke) blokkade van de zuurstofvoorziening van weefsels, zoals van hart en hersenen, kan ernstige (blijvende) schade en zelfs de dood tot gevolg hebben.

Hart- en vaatziekten zijn veelal direct dan wel indirect het gevolg van atherosclerose - het in de loop van de tijd verdikken van de bloedvatwand en vernauwen van de holte van het bloedvat, waaronder de kransslagader. Door de vernauwing van de holte van het bloedvat zal de toevoer van zuurstof en voedingsstoffen eerder ontoereikend zijn, zoals bij (in)spanning wanneer de behoefte aan deze stoffen verhoogd is. Angina pectoris is hiervan een voorbeeld. Ook zal het vernauwde vat gemakkelijker (acuut) afgesloten raken, zoals bij een hartinfarct. In beschadigde, atherosclerotische bloedvaten zullen ook eerder bloedstolsels (trombi) ontstaan, wat op de desbetreffende plek dan wel elders in het lichaam (als de prop losschiet) een risico op afsluiting geeft.

Het zorgdragen voor het handhaven van een goede conditie van de bloedvatwand is dan ook een belangrijk aandachtspunt bij de preventie van hart- en vaatziekten. Naast erfelijke factoren, zijn voedings- en leefgewoonten in belangrijke mate bepalend voor de conditie van het bloedvatstelsel.

Atherosclerose wordt over het algemeen pas opgemerkt in een vergevorderd stadium, wanneer het problemen gaat geven. Via laboratoriumdiagnostiek kunnen en tekorten aan voedingsstoffen al in een vroeg stadium opgespoord worden, wanneer er nog geen klachten zijn. Laboratoriumdiagnostiek kan daarmee een belangrijk hulpmiddel zijn bij de preventie van hart- en vaatziekten. Daarnaast kan laboratoriumdiagnostiek helpen bij het stellen van de diagnose en het bepalen van de meest geschikte behandeling.

**Het Europees Laboratorium voor Nutriënten is gespecialiseerd in analyses van voedingsstoffen en metabole factoren die belangrijk zijn bij hart- en vaatziekten en andere aandoeningen.**  
**Adres: Regulierenring 9, 3981 LA Bunnik.**  
**Tel: 030-2871492. Website: europeanlaboratory.nl**

### VOOR HART- EN VAATZIEKTEN

Bekende risicofactor voor hart- en vaatziekten zijn een hoog (LDL-) cholesterol (in verhouding tot HDL-cholesterol)<sup>1</sup>, hoge bloeddruk<sup>2</sup> en roken<sup>2</sup>. Meer recent zijn ook een hoog homocysteïne<sup>5,6</sup> en een hoog lipoproteïne (a)<sup>9</sup> belangrijke risicofactor gebleken. Al deze factoren beïnvloeden direct dan wel indirect de kans op atherosclerose en de voortschrijding hiervan.

De concentratie van stollingsfactoren, zoals fibrinogeen, speelt waarschijnlijk een rol bij de kans op het ontstaan van stolsels (trombi).<sup>3</sup> Een verhoogd lipoproteïne (a) kan de kans op stolsels mogelijk eveneens doen toenemen.<sup>10</sup>

Andere factoren die een rol kunnen spelen bij de kans op hart en vaatziekten zijn ziekten zoals diabetes<sup>16</sup>, (ernstig) overgewicht<sup>4,14</sup>, lichamelijke inactiviteit<sup>11</sup>, psychosociale factoren en C-Reactieve Proteïne (CRP) in het bloedserum. CRP is een abnormaal eiwit dat gezien wordt bij verschillende ontstekingsziekten, waaronder actieve reumatoïde arthritis).<sup>15</sup>

De meeste van de genoemde risicofactor zijn goed te beïnvloeden via de voeding /suppletie en/of het wijzigen van het gedrag.

### HDL- EN LDL-CHOLESTEROL

Cholesterol is op zich een nuttige stof die door het lichaam zelf (naar behoefte) wordt aangemaakt. Een deel van het cholesterol wordt ook verkregen via de voeding. Cholesterol is alleen aanwezig in voeding van dierlijke oorsprong, planten bevatten geen cholesterol.<sup>17</sup> Cholesterol is onder andere nodig voor de vorming van (steroid) hormonen en vitamine D. In het bloed wordt cholesterol vervoerd in de vorm van lipoproteïnen (LDL en HDL). Het LDL vervoert cholesterol naar de weefsels. Het HDL voert (overtollig) cholesterol af naar de lever waar het wordt afgebroken tot galzuren en wordt uitgescheiden.

In de bloedbaan aanwezig (overtollig) LDL-cholesterol kan na modificatie (bijvoorbeeld oxidatie door sigarettenrook) worden opgeslagen in atherosclerotische plaques. Het HDL-cholesterol helpt dit schadelijke effect tegen te gaan. Het is dan ook de verhouding tussen het LDL- en HDL-cholesterol (en niet het totale cholesterol) die als risicofactor moet worden aangemerkt.<sup>1</sup> Daarnaast zijn de aanwezigheid van stoffen die het LDL-cholesterol kunnen modificeren (oxideren), hun verhouding tot stoffen die dit effect tegen kunnen gaan (zoals anti-oxidanten als vitamine C, E en bèta-caroteen) en de conditie van de vaatwand mede

bepalend voor het (schadelijke) effect van een hoog LDL-cholesterol. Dit laatste omdat in een (reeds) beschadigde vaatwand makkelijker plaques en stolsels ontstaan. Stoffen en aandoeningen die de vaatwand kunnen beschadigen, zoals oxidanten (o.a. uit sigarettenrook) en hoge bloeddruk bepalen dan ook (indirect) mede het schadelijke effect van een hoog LDL-cholesterol.

### VOEDING EN CHOLESTEROL

Het lichaam beschikt over een systeem om het cholesterolniveau te reguleren. De lever, die een cholesterol 'pool' bevat die wordt opgebouwd vanuit de verschillende bronnen (voeding en synthese in het lichaam), speelt hierin een centrale regulerende rol.<sup>17</sup> Personen bij wie dit systeem niet optimaal werkt – ongeveer een derde van de mensen volgens McNamara<sup>12</sup> – kunnen profijt hebben van een (streng) beperking van de inname van cholesterol met de voeding.<sup>12</sup> Personen met een goed werkend reguleringssysteem hebben waarschijnlijk maar weinig (extra) profijt van een minder dan matige cholesterol-inname.<sup>12</sup>

Sterker dan door de cholesterolinname via de voeding, wordt het cholesterol niveau (negatief, d.w.z. LDL verhogend en HDL verlagend) beïnvloed door een hoge inname van verzadigde vetzuren.<sup>7,18,20</sup>

En ook een (langdurig) hoge consumptie van geraffineerde koolhydraten (suiker – ook met het oog op overgewicht en diabetes) heeft een ongunstige invloed op het cholesterolniveau (d.w.z. LDL verhogend en HDL verlagend).<sup>19</sup>

Meervoudig onverzadigde vetten. (altijd in te nemen met voldoende vitamine E om ze tegen oxidatie te beschermen!)<sup>8</sup> en vezels<sup>21</sup> hebben daarentegen een gunstige (LDL verlagende en HDL cholesterol verhogende) invloed op het cholesterolniveau.

### LIPOPROTEINE (A)

Lipoproteïne(a) is een stof die een sterke gelijkenis vertoont met LDL. De stof bevat echter tevens een glycoproteïne.

Een verhoogd niveau van lp(a) is in verband gebracht met een verhoogde kans op hart- en vaatziekten.<sup>9</sup>

Het is niet geheel duidelijk hoe lp(a) dit effect veroorzaakt. Drie mogelijkheden worden geopperd.<sup>13</sup>

1. Lp(a) vertoont een opmerkelijke gelijkenis met plasminogeen – een stof die bloedstolsels opruimt. Lp(a) heeft een hoge affiniteit voor fibrineoppervlakken en zou in hoge concentraties de aanhechting van plasminogeen aan de fibrineoppervlakken kunnen blokkeren, waardoor deze stof het stolsel niet af kan breken.<sup>10</sup>

2. Lp(a) is in plaques aangetoond en kan – net als LDL – mogelijk na oxidatie in de plaques worden opgeslagen.

3. Van lp(a) is een stimulerend effect gevonden op de deling van gladde spiercellen van de bloedvatwand die een rol speelt bij de vorming van atherosclerose

Het is nog onduidelijk welke functie lp(a) in het lichaam vervult. Verhoogde niveaus zijn gevonden na

operaties, een hartinfarct en bij lange afstand lopers en gewichtheffers kort na hun prestatie. Daarom wordt wel verondersteld dat lp(a) een rol speelt bij het herstellen van weefselbeschadiging.<sup>22</sup> Een verhoogd lp(a) niveau zou in dat geval een neveneffect kunnen zijn van beschadigingen in de bloedvatwand

Het lp(a) niveau is in belangrijke mate erfelijk bepaald en moeilijk te beïnvloeden door lichaamsbeweging of dieet.<sup>23</sup>

Vooralsnog is alleen voor van nicotinezuur (vit. B3) afgeleide stoffen een enigszins verlagend effect gevonden op een verhoogd lp(a).<sup>24</sup>

Zorgen voor een goede conditie van de bloedvaten (o.a. via voldoende inname van vitamine C), zorgen voor voldoende inname van anti-oxidanten en stoffen die nodig zijn voor hun vorming (zoals vitamine A, bèta-caroteen, vitamine B, C en E, de mineralen selenium, koper, mangaan en zink en de aminozuren methionine, cysteïne en taurine) om oxidatie van lp(a) tegen te gaan en beperking van de inname van schadelijke oxidanten (zoals uit sigarettenrook), lijken een zinvolle aanvullende strategie te vormen.

### HOMOCYSTEINE

Homocysteïne is een normale, maar giftige aminozuur metaboliet. In het lichaam kan het, afhankelijk van de behoefte via drie verschillende wegen (verder) omgezet worden:

1. Transsulfatie naar het niet giftige cystathion dat vervolgens omgezet kan worden in het aminozuur cysteïne. Voor deze omzettingen is vitamine B6 (in de vorm van pyridoxaal-5-fosfaat) nodig
2. Remethylatie naar het aminozuur methionine. Voor deze omzetting zijn foliumzuur en vitamine B12 nodig of (voornamelijk bij omzetting in de lever) betaïne (ook TMG genoemd).<sup>28</sup>
3. Hydrolyse. Deze omzetting vindt plaats wanneer voldoende van de aminozuren cysteïne en methionine aanwezig is.

Een verhoogd homocysteïne niveau is (recent) een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten gebleken.<sup>6</sup> Een verhoogd homocysteïne komt bij personen met atherosclerose vrij frequent voor. Geschat wordt dat zo'n 20 tot 40% van de personen met atherosclerose een verhoogd homocysteïne heeft.<sup>27</sup>

Net als voor lp(a) is nog niet precies bekend hoe homocysteïne zijn schadelijke effect veroorzaakt. De volgende mechanismen worden gesuggereerd.

1. Een direct schadelijk effect op de bloedvatwand.
2. Een stimulerende invloed op de bloedklontering.
3. Een stimulerend effect op de deling van de gladde spiercellen van het bloedvat.

Homocysteïne kan verhoogd zijn (in urine en bloed) als gevolg van een genetische afwijking (homocystinurie). Deze aandoening is in homozygote vorm (dubbele aanleg) zeldzaam. Een milde vorm,

waarbij de persoon een enkele (heterozygote) aanleg heeft komt algemener voor en wordt gezien bij zo'n 1 op de 70 personen.<sup>43,44</sup>

Meestal is een verhoogd serum homocysteïne echter niet het gevolg van genetische aanleg, maar van een (marginaal) tekort aan een of meer van de vitamines (vit. B6, foliumzuur en vit. B12) die nodig zijn voor de omzetting /ontgiftiging van deze stof.<sup>25</sup>

Onvoldoende inname van foliumzuur is waarschijnlijk het meest frequent de boosdoener.<sup>45</sup> Een verhoogd homocysteïne reageert meestal goed op extra inname/suppletie met deze voedingsstoffen en kan in het geval van foliumzuur zelfs een positief effect hebben wanneer geen verlaagd niveau aan deze vitamine gevonden wordt.<sup>26,27,29</sup> Ook in het geval genetische aanleg een rol speelt, kan suppletie een gunstig effect hebben. Zo heeft een relatief hoge suppletie met vitamine B6 bij ongeveer de helft van de personen bij wie genetisch bepaald de ontgiftiging van homocysteïne via cystathion niet goed verloopt (door een tekort aan het enzym cystathion bèta-synthase) een gunstig effect. Het vitamine B6 geeft de reactie een zodanig stimulans dat de 'afwijking' wordt verminderd dan wel opgeheven.<sup>30</sup> Bij de personen die niet op suppletie met vitamine B6 reageren, kan suppletie met betaine helpen het metabolisme te normaliseren.<sup>31</sup>

Verminderen van de inname van dierlijke producten (deze bevatten 2 a 3 maal meer methionine dan plantaardige producten en belasten daardoor de homocysteïne ontgiftiging zwaarder) kan ook helpen de homocysteïne ontgiftiging te ontlasten.

### HOGE BLOEDDRUK

Hoge bloeddruk is een risico factor voor hart- en vaatziekten. Door hoge bloeddruk wordt het bloedvatstelsel extra belast. De gezondheid van de bloedvaten (sterkte en elasticiteit) zal het extra risico door hoge bloeddruk mede bepalen. Hoge bloeddruk kan (uiteindelijk) leiden tot beschadiging van de vaatwand<sup>2</sup>. Zowel de kans op bloedingen (zoals hersenbloeding) als op de vorming van plaques (atherosclerose) neemt door hoge bloeddruk toe.<sup>2,33</sup> Naast lichamelijke oorzaken (zoals nierziekten en hormonale stoornissen) en erfelijke aanleg, spelen leef- en voedingsfactoren een belangrijke rol bij de kans op hoge bloeddruk.

De bekendste en meest genoemde risicofactor voor hoge bloeddruk zijn overgewicht, alcoholgebruik en de zout (natrium chloride) inname.<sup>34</sup>

Zout als risico factor behoeft echter enige nuancering. Het (negatieve) effect van een hoge zoutinname moet mogelijk vooral aan bijkomende voedingsfactoren toegeschreven worden. Zo bleek in onderzoek de zoutgevoeligheid met name samen te hangen met een (bijkomende) lage inname van de mineralen calcium, kalium en/of magnesium.<sup>35,37</sup> Ook bleek de natrium/kalium verhouding een sterkere relatie te hebben met de bloeddruk dan de afzonderlijke inname van natrium of kalium<sup>41</sup> en bleek een sterker verband te bestaan tussen de (laagte van de) calciuminname en hoge bloeddruk

dan tussen de (hoogte van de) natrium inname en hoge bloeddruk<sup>42</sup>.

Het (positieve) effect van magnesium en calcium moet waarschijnlijk toegeschreven worden aan hun effect op de gladde spieren van de vaatwand en daarmee op de wijde van de vaatholte.

Zo is magnesium een krachtige vaatverwijder en kan een laag magnesiumgehalte leiden tot een verminderde productie van de vaatverwijderende stof prostacycline en mogelijk ook van andere vaatverwijderende stoffen.<sup>46</sup> In onderzoek bleek een laag magnesium van 61 voedingsstoffen de sterkste relatie te hebben met hoge bloeddruk.<sup>47</sup>

Bij hoge bloeddruk is ook een verstoorde vetstofwisseling gevonden, waaronder een verhoogde beschikbaarheid van arachidonzuur.<sup>40</sup>

Vetten zijn de voorlopers van eicosanoiden, stoffen die belangrijke regulerende functies in het lichaam vervullen, waaronder bij ontstekings en allergische reacties. Terwijl uit de essentiële vetzuren alfa-linoleenzuur en linolzuur 'gunstige' eicosanoiden worden gevormd, stimuleert arachidonzuur vooral de aanmaak van 'ongunstige' ontstekingsreacties stimulerende eicosanoiden. Verstoringen in de vetstofwisseling kunnen het functioneren van de vaatwand beïnvloeden en zo bijdragen aan hoge bloeddruk.

Het vetmetabolisme kan via de voeding gunstig beïnvloed worden door:

- Verhoging van de inname van alfa-linoleenzuur en/of de hieruit gevormde vetzuren EPA/DHA (aanwezig in vis) en linolzuur en/of het hieruit gevormde gamma-linoleenzuur (in de vorm van borage olie of teunisbloem olie)
- Zorgen voor voldoende aanwezigheid van de voedingsstoffen die nodig zijn voor een goede omzetting, zoals vit B3, B6, C, magnesium en zink.
- Behandeling/vermindering van de inname van /blootstelling aan stoffen/factoren die de omzetting van linolzuur in gamma-linoleenzuur negatief beïnvloeden, zoals transvetzuren, stress, suiker, laag insuline.

Behalve genoemde voedingsfactoren, kunnen ook zware metalen, zoals cadmium<sup>36</sup> en lood<sup>32</sup> een negatief effect op de bloeddruk uitoefenen.

### FIBRINOGEEN

Stollingsfactoren zoals fibrinogeen kunnen verhoogd zijn als gevolg van (acute) infecties, (acute) ontstekingsprocessen en (recente) weefselschade.<sup>48</sup> Zorgen voor voldoende inname van antioxydanten, een goede vetstofwisseling (zie onder hoge bloeddruk) en voor voldoende inname van voedingsstoffen die nodig zijn voor een goede afweer (zoals vitamine A, de B-vitamines, vitamine C, zink, selenium en de essentiële vetzuren) kan helpen infecties, ontstekingsreacties en weefselschade tegen te gaan.

## OVERZICHT VAN LABORATORIUM TESTEN EN DE RISICO FACTOR(EN WAARBIJ HET ZINVOL IS DEZE TESTEN TE LATEN UITVOEREN

### M.B.T. CHOLESTEROL:

- HDL en LDL cholesterol
- Vitamines in bloed (met name vitamines betrokken bij de anti-oxidant afweer)
- (Spoor)elementen in bloed (met name (spoor)elementen betrokken bij de anti-oxydant afweer)
- Essentiele vetzuren in bloed
- Malondialdehyde (deze test geeft informatie over de oxidatieve belasting)

### M.B.T. LIPOPROTEINE (A)

- Lipoproteïne(a)
- Vitamines in bloed (met name vit C en B3 en overige vitamines betrokken bij de anti-oxidant afweer)
- (Spoor)elementen in bloed (met name (spoor)elementen betrokken bij de anti-oxydant afweer)
- Essentiele vetzuren in bloed
- Malondialdehyde (deze test geeft informatie over de oxidatieve belasting)

### M.B.T. HOMOCYSTEÏNE

- Homocysteïne in bloed en urine (als onderdeel van de aminozuren in urine test)
- Aminozuren in urine
- Vitamines in bloed (met name vit B6, B12 en foliumzuur)
- Malondialdehyde (deze test geeft informatie over de oxidatieve belasting)

### M.B.T. HOGE BLOEDDRUK

- (Spoor)elementen in bloed (met name calcium, magnesium, kalium, lood en cadmium)
- Essentiele vetzuren in bloed
- Malondialdehyde (deze test geeft informatie over de oxidatieve belasting)

### M.B.T. FIBRINOGEEN

- Fibrinogeen
- Vitamines in bloed (met name vitamines die van belang zijn voor het immuunsysteem)
- (spoor)elementen in bloed (met name (spoor)elementen die van belang zijn voor het immuunsysteem)
- Essentiele vetzuren in bloed
- Malondialdehyde (deze test geeft informatie over de oxidatieve belasting)

### REFERENTIES:

1. Arntzenius AC et al. Lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis. N. Eng. J. Med. 312: 805-811, 1985.
2. Salonen JT et al. Association of serum low density lipoprotein cholesterol, smoking and hypertension with different manifestations of atherosclerosis. Int J. Epidemiol. 19: 911-917, 1990.
3. Kannel WB et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular diseases. The Framingham study. JAMA 258:1183-86, 1987.
4. Nielsen S. et al. Obesity and cardiovascular disease: is body structure a factor? Curr Opin Lipidol 8(4), p200-4, 1997
5. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implication for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 56(1): 111-28, 1969.
6. Stampfer MJ et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians JAMA 268 (7): 877-81, 1992.
7. Millen BE et al. Diet and plasma lipids in women. Macronutrients and plasma total and low density lipoprotein cholesterol in women. Framingham nutrition studies. J Clin Epidem. 49(6), 657-63, 1996.
8. Keys A et al. Serum cholesterol response to changes in dietary lipids Am J. Clin Nutr. 19: 175, 1966.
9. Dahlen G. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. Atherosclerosis. 108: 111-125, 1994.
10. Miles LA et al. Lp(a): an interloper into the fibrinolytic system? Tromb Haemost. 63: 331-335, 1992.
11. Wannamethee G et al. Physical activity and stroke in British middle aged men. Br Med J 304: 597-601, 1992.
12. Mc Namara DJ et al. Dietary cholesterol and the optimal diet for reducing risk of atherosclerosis. Can J Cardiol 11(suppl G), 113-126, 1995.
13. Van der Hoek YY. Lipoproteïne(a): een risicofactor voor hart- en vaatziekten? Ned Tijdschrift Klin. Chem. 22, 180-183, 1997.

14. Hoffmans MDAF et al. Body mass index at the age of 18 and its effects on 32-year mortality from coronary heart disease and cancer. A nested case-control study among the entire Dutch male birth cohort. *J Clin Epidemiol* 42:513-520, 1989.
15. Malmgren R et al. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* II: 1196-2000, 1987.
16. Buurchfiel CM et al. Cardiovascular risk factors and impaired glucose tolerance: the san Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 131: 57-70, 1990.
17. Pamela c. Champe, Richard A Harvey. *Biochemistry*, 2nd edition, pagina:205-206; 312-316. J.P. Lippincott Company, Philadelphia.
18. Hegsted DM et al. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 57:875-83, 1993.
19. Frayn KN et al. Dietary sugars and lipid metabolism in humans. *Am J Clin Nutr* 62(suppl):250-63,1995.
20. Cobb MM et al. Determinants of plasma cholesterol responsiveness to diet. *Br J Nutr* 71(2):271-82,1994.
21. Anderson JW et al. Dietary fiber: hyperlipidemia, hypertension and coronary haert disease. *Am J Gastroenterol*, 81(10): 907-19, 1986.
22. Craig WY et al. Lipoprotein(a) and the acute phase response. *Clin Chim Acta* 210:231-32, 1992.
23. Kraft HG et al. The apolipoprotein(a) gene:a transcribed hypervariable locus controlling plasma lipoprotein(a) concentration. *Hum Genet.* 90:220-30, 1992.
24. Berglund L. Diet and drug therapy for lipoprotein(a). *Cur Opin Lipodol* 6:48-56,1995.
25. Selhub J et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinuria in an elderly population. *JAMA* 270:2693-8, 1993.
26. Brattstrom L et al. Impaired homocysteine metabolism in early-onset cerebral and peripheral occlusive arterial disease: effect of pyridoxine and folic acid treatment. *Artherosclerosis* 81: 51-60, 1990.
27. Ubbink JB et al. Vitamin B12, vitamin B6 and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 57:47-53, 1993.
28. Homocysteïnemetabolisme steeds beter begrepen. *Voedingsmagazine* 6: 8-10, 1999
29. Brattstrom LE et al. Folic acid responsive postmenopausal homocysteinemia. *Metabolism* 34 (11): 1073-77,1985.
30. Mudd SH.Homocysteinuria. in JB Wyngaarden & LH Smith jr, eds. *Cecil:Textbook of medicine* 18th edition Philadelphia WB Saunders, 1988: 1160-61.
31. Wilcken DE et al. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: the effect of betaine treatment in pyridoxine-responsive patients. *Metabolism* 34(12):1115-21, 1985.
32. Factor-Litvak P et al. Blood lead and blood pressure in young children, *Epidemiology* 7: 633-7, 1996.
33. MacMahon et al. Blood pressure stroke and coronary haert disease: 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias . *Lancet* 335:765-74, 1990.
34. Consensus diagnostiek en behandeling. *Hart Bulletin* 21:143-55, 1990.
35. Kesteloot H. Relationship between dietary cations and blood pressure. *Ann Nutr. Metab* 35 (suppl):109-18, 1991.
36. Bakski Sk et al. Cadmium and hypertension. *J Assoc Physicians India* 42(6):449-50, 1994.
37. Sowers JR. Dietary cation (micronutrient) effect on salt hypertension *J Am Coll Nutr* 12:594, 1993.
38. Massey LK et al. Dietary salt, urinary calcium and bone loss. *J Bone Mineral Res* 11(6):731-6, 1996.
39. He J et al. Effect of dietary electrolytes upon calcium excretion. The Yi People study. *J Hypertens* 10:671-6, 1992.
40. Russo C et al. Increased membrane ratios of metabolite to precursor fatty acids in essential hypertension. *29(4):* 1058-63, 1997.
41. Smith WCS et al. Urinary electrolyte excretion, alcohol consumption and blood pressure in the Scottish heart study. *Br Med J* 297:329-30. 1988.
42. Harlan WK et al. Blood pressure and nutrition in adults. The National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 120:17-24, 1984.
43. Vogel F. Clinical consequences of heterozygosity for autosomal-recessive diseases. *Clin Genet.* 25(5): 381-415, 1984.
44. Boers GH. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Tromb. Haemost* 78(1); 520-2, 1997.
45. Stampfer MJ et al. Can lowering homocysteine reduce cardiovascular risk? Editorial. *N Eng J Med* 332(5); 328-9, 1995.
46. Seelig MS et al. Low magnesium : a common denominator in pathologic processes in diabetes mellitus, cardiovascular disease and eclampsia. *Abstract J Am Coll Nutr* 11(5); 597-637, 1992.
47. Joffres MR et al. Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure; the Honolulu heart study. *Am J Clin Nutr* 45(2); 469-75, 1987.
48. RD Eastham. *Clinical haematology*. P184-189, 1977.