

# HİPERHOMOSİSTEİNEMİ VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

## HYPERHOMOSISTEINEMIA AND CHRONIC RENAL FAILURE

Ülver Boztepe Derici, Kadriye Altok Reis

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Beşevler, ANKARA

Homosistein, vücuttaki tüm hücrelerde, diyetle alınan metioninden demetilasyon sonucunda oluşan, sülfür yapıda ve esansiyel olmayan bir aminoasittir. Remetilasyon yoluyla tekrar metionine dönüşerek ya da transsülfürasyon yoluyla sistein, metilmalonik asit ve 2-metilsitrik aside dönüşerek metabolize edilir (**Şekil 1**) (1,2,3,4). Homosistein(Hcy) plazmada dört formda bulunur: 1- % 1-2'si serbest form, 2-%70-80'i plazma proteinlerine özellikle de albumine bağlı form, 3-%20-30'u homosistein dimerleri oluşturmak üzere kendi kendisiyle bağlı form ya da 4- sistein gibi diğer tiol yapılarıyla birleşmiş homosistein-sistein mix disülfid formu(1,5). Normal sağlıklı populasyonda açlıkta bakılan Hcy için normal sınırlar 5-15 micromol/L'dir (high performance liquid chromatography yöntemi ile). Eğer değerler 16-30 micromol/L arasında ise hafif yükseklikten, 31-100 micromol/L arasında ise orta derecede yükseklikten, >100 micromol/L ise ciddi Hcy yüksekliğinden bahsedilir (1,4). Hcy düzeyleri aynı yaş grubu erkeklerde kadınlardan %10 kadar daha yüksektir. Her iki cinsiyette Hcy düzeyleri yaşla birlikte artış gösterir (3).

Normal sağlıklı bireylerde günlük homosistein üretimi 20 000 µmol kadardır. Total homosisteinin 1200 µmol/gün kadarlık kısmı plazmada sürekli döngü halindedir. Yaklaşık 3-10 µmol/24 saat kadarı idrarla atılır. Bu miktar total homosisteinin yaklaşık %0,1 kadardır(2,5,6). Böbreklerde homosistein metabolizmasında rol alan enzimler vardır. Ancak homosisteinin renal metabolizmasının önemli düzeyde olmadığı gösterilmiştir (6,7).

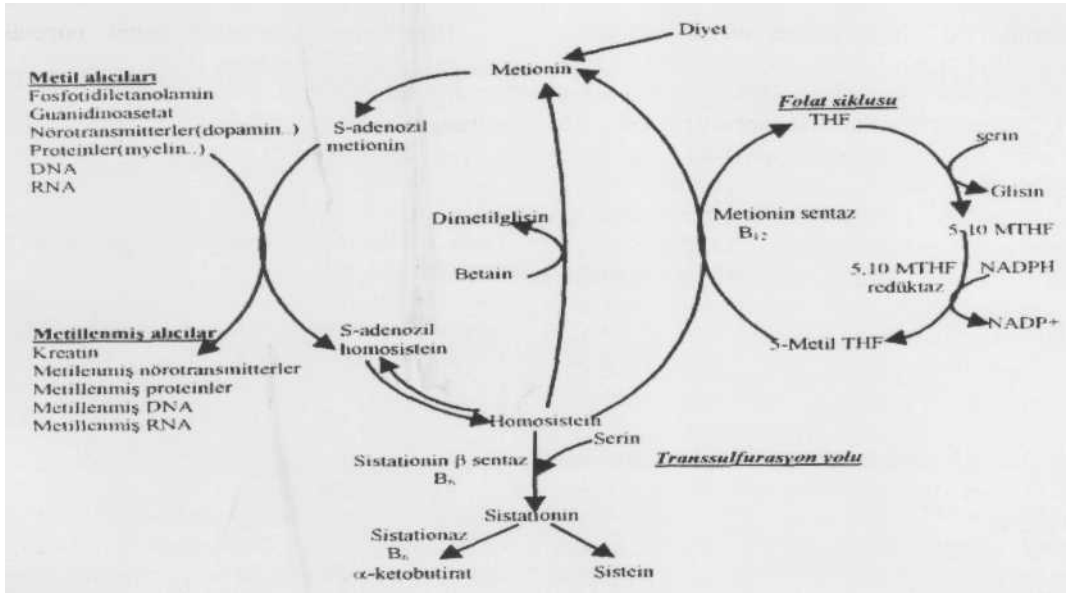
Diyetle alınan metionin organizmada metionin adenozil transferaz enziminin etkisiyle önce S-adenozil metiyonine(SAM) daha sonra da S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. SAH homosisteini oluşturmak üzere hidrolize olur. SAM, nükleik asitler, nörotransmitterler, fosfolipidler ve bazı hormonlar için metil donörüdür. Aynı zamanda SAM, homosisteinin hangi metabolik yola

gireceğinin belirlenmesinde önemli bir regülatördür. Eğer SAM miktarı artarsa remetilasyon yolunun en önemli enzimi olan metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi inhibe olur ve fazla miktarda homosistein transsülfürasyon yoluna yönlendirilir. (3,4,5).

### Homosistein Metabolizması

Metiyoninin demetilasyonu ile oluşan Hcy iki farklı metabolik yola girer: **1)Remetilasyon;** Bu yolda Hcy, kofaktör olarak vitamin B12(kobalamin)'nin substrat olarak da 5-metiltetrahidrofolatın (MTHF) kullanıldığı ve metionin sentaz enziminin görev yaptığı bir reaksiyonla metillenir ve metionine tekrar dönüşür. Bu metabolik yolun substratı olan 5-MTHF. termolabil metilentetrahidrofolat redüktaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla metilentetrahidrofolattan (diyetle alınan folattan derive edilen) sentezlenir ve dolayısıyla **folik asit** eksikliklerinde remetilasyon yolu için **gerekli** substans miktarı da azalır (1,4,5). MTHF redüktaz enzimine ait C677T homozigot polimorfizminin (TT) enzim aktivitesini, dolayısıyla remetilasyon siklusunun aktivitesini yavaşlattığı ve Hcy düzeylerinin belirgin yüksekliği ile birlikte olduğu gösterilmiştir (1,8,9). MTHF redüktaz enzimine ait 1298 A—C polimorfizminin de total homosistein konsantrasyonlarını etkilediği ve nöral tüp defektleri için de bir risk faktörü olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (10).

Metionin sentaz enzimine ait nokta mutasyonlarının da hiperhomosisteinemi ile seyredebileceğine inanılmakta ve bu enzim üzerinde de çalışmalar devam etmektedir. Kofaktör B12 eksikliği de aynı şekilde hiperhomosisteinemi ile sonuçlanmaktadır (1,3,4,5). Karaciğer ve böbreklerde remetilasyon için metil verici olarak betain de kullanılabilir. Betain/Hcy metiltransferaz enziminin katalizlediği reaksiyonla Hcy remetillenerek de metionine dönüştürülebilir (3,4,5).



Şekil 1: Homosistein metabolizması

2) Transsülfürasyon: Bu metabolik yolda Hey, kofaktör olarak vitamin B<sub>6</sub>'yı (pridoksin) kullanan sistationin P sentaz (CpS) enzimi aracılığıyla sistationine çevrilir. Sistationine ise vitamin B<sub>6</sub>'nın kofaktörlüğünde sistationinaz enzimi ile sistein ve α-ketobutirata çevrilir, α-ketobutirata ise 2-metilsitrik asit ve metilmalonik asite parçalanır. CpS enzimi bu yolun en önemli enzimi olup bu enzime ait homozigot defektler >100 μmol/L homosistein düzeylerinin gelişimine ve homosistinüriye neden olmaktadır. Heterozigot defektlerde ise parsiyel CpS eksikliği olmakta, daha ılımlı hiperhomosisteinemi ya da normal bir açıklık Hey düzeyleri saptanmakta ve özellikle metionin yüklemesi testinden sonra hiperhomosisteineminin belirginleşmesi ile tanısı konulabilmektedir (1,2,11). Kofaktör B<sub>6</sub>'nın eksikliklerinde de parsiyel CpS eksikliğindeki tabloya benzer homosistein yükseklikleri görülmektedir (1).

### Böbrek yetmezliği ve homosistein

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda soluble homosistein-sistein mix disülfidlerinin arttığı 1970 yılı başlarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9). Hafif böbrek yetmezliği olanlarının normal sağlıklı vakalardan iki kat yüksek, ciddi böbrek yetmezliği hastalarının ise normalden dört kat daha yüksek plazma homosistein düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur. Daimi hemodiyalize giren vakaların ise normalin üç katı daha yüksek homosistein düzeylerine sahip oldukları ve bu yüksekliğin hemodiyalizden sonra yaklaşık %25-50 oranında azalma gösterdiği saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında hiperhomosisteinemi prevalansı folik asit, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> tedavisi alan hastalarda %80-85; bu tedavileri sürekli almayanlarda ise %90-100 arasında bulunmuştur. Özellikle yüksek akımlı membran kullanımlarında plazma

homosistein azalması daha belirgin olmaktadır. Diyaliz yeterliliğinin Hey düzeylerine etkisi henüz kesin belli olmamakla birlikte etkisi olabileceği düşünülmektedir (9,11). Periton diyalizi yapan hastalarda hiperhomosisteinemi, hemodiyaliz hastalarına göre daha ılımlıdır. Çünkü periton diyalizi yapan hastalarda renal rezidüel rezervin varlığı, diyalizata homosistein geçişinin daha iyi olması ve folik asit kayıplarının daha az olması sözkonusudur (9,12). Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) görülen hiperhomosisteineminin nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber olası mekanizmalar **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Homosisteinin renal yolla atılımı çok az miktarda olsa da, böbrek yetmezliğinin başlamasıyla birlikte azalan kreatinin klirens ile doğrusal bir orantı içinde artış gösterdiği saptanmıştır. (8,11,13,14). KBY'li hastalarda Hey klirensinin %70 oranında azaldığı ve bu azalmış klirensin Hcy'nin böbreklerde tutulma ve metabolize edilmesindeki bozukluğa bağlı olduğunu gösteren deneysel kinetik kanıtlar vardır (14). Buna rağmen böbrek yetmezliğindeki hiperhomosisteinemiden tek başına kreatinin klirens azalması sorumlu görülmemektedir. Böbreklerde homosistein metabolizmasında rol alan enzimler vardır. Ancak homosisteinin renal metabolizmasının önemli düzeyde olmadığı gösterilmiştir (6,7).

Üremik hastalarda remetilasyon-transsülfürasyon arasında bir imbalans mevcuttur ve transsülfürasyon yolu lehine artmıştır. Ancak bu artmış transsülfürasyon aktivitesi bile hiperhomosisteinemi düzeltmemektedir (2,9). Bocock ve Zlotkin KBY'li ratlarda metionin S-adenosil transferaz aktivitesinin arttığını ve böylece fazla miktarda oluşan SAM'in remetilasyonu inhibe ettiğini

göstermişlerdir (15). Diğer yandan üremik hastalarda öncelikle folik asit metabolizmasındaki (intestinal azalmış emilim, artmış folat konjugaz inhibitörleri, bozulmuş hücrel transmembran transportu) ve B6 metabolizmasındaki bozuklukların (bozulmuş intestinal absorpsiyon, artmış klirens, pridoksin kinazın üremik ortamda inhibisyonu...) ve azalmış B12 düzeylerinin de hiperhomosisteinemiye katkısı olduğu açıktır (9).

KBY'li hastalarda transsülfürasyon reaksiyonunun son ürünleri olan metilmalonik asit ve metil sitrik asit düzeyleri yüksek bulunmuş olup bu bireylerde transsülfürasyon yolunun intakt olduğu, üremik ortamda daha henüz tanımlanamamış toksinlerin etkisiyle remetilasyonun bozulduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle yeterli B6 ve B12 desteğinde yüksek doz folik asit tedavisine rağmen Hey düzeylerinin normalleştirilemediği düşünülmektedir (2,8).

MTHF redüktaz enzimidaki C677T homozigot polimorfizmi hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi hastalarında normal sağlıklı bireylerdekine benzer şekilde bulunmuş ve normal bireylerde olduğu gibi TT homozigot polimorfizmin hiperhomosisteinemi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (8,9).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda plazma serin düzeyleri de genel olarak düşüktür. Serin hem transsülfürasyon hem de remetilasyon reaksiyonları için gerekli bir aminoasittir. Bu hastalarda serin eksikliğinin hiperhomosisteinemiden sorumlu olabileceği düşünülmüş ve serin tedavisi uygulanmıştır. Ancak serin düzeyleri normalleşmesine karşın homosistein düzeylerinin düşmediği saptanmış ve serin eksikliğinin hiperhomosisteinemiden tek başına sorumlu olamayacağı sonucuna varılmıştır (3).

K r o n i k b ö b r e k y e t m e z l i ğ i hiperhomosisteineminin bir nedenidir, ancak onun bir sonucu değildir. Hiperhomosisteinemi ile seyreden homosistinürik bireylerde artmış KBY insidansı tariflenmemiştir (9,16).

### Hiperhomosisteineminin izlendiği durumlar

**Tablo 1:** Renal hastalıklarda homosistein yüksekliğinin olası mekanizmaları

Azalmış sistemik klirens  
Bozulmuş renal metabolizma  
Enzim inhibisyonu  
MTHF redüktaz enzim polimorfizmi  
B6 veya B12 eksikliği  
Folik asidin absolut yada relatif eksikliği  
Azalmış folat absorpsiyonu  
İntrasellüler folat inhibisyonu  
Hemodiyaliz hastalarında artmış folat kaybı

Hiperhomosisteineminin genel popülasyondaki insidansı % 5, semptomatik aterosklerotik vasküler hastalığı olan bireylerde ise %13-47'dir (1). Plazma homosistein düzeylerini yükselten faktörler **Tablo 2'**de özetlenmiştir (1):

**Tablo 2:** Plazma homosistein düzeylerinin yüksek bulunduğu durumlar

**Homosistein metabolizmasındaki genetik defektler:** CbS, MTHF Redüktaz, Metionin sentaz

**Kofaktör vitaminlerin nutrisyonel yetersizliği:** Folat, vitamin B12, vitamin B6

**Hastalıklar:** Pernisiyöz anemi, renal yetmezlik, hipotiroidizm, malignensiler (ALL, Meme, over ve pankreas kanserleri), ciddi psoriasis

**İlaçlar-toksinler:** folat antagonistleri (Metotreksat, fenitoin, karbamazepin), vit B6 antagonistleri (teofilin, azarabin, östrojen içeren oral kontraseptifler, sigara)

Yaş/seks:artan yaş, erkek cinsiyet, menapoz

### Hiperhomosisteinemi ve aterosklerotik vasküler hastalıklar

Homosistein ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren ilk veriler KS Me Cully tarafından 1969 yılında kongenital homosistinüri iki çocukta yaygın prematür ateroskleroz ve arteriel trombozların tariflenmesiyle elde edilmiştir (17). Homozigot homosistinüri bireylerde serebral, periferik ve koroner ateroskleroz, venöz trombozlar özellikle 20 yaş altında gözlenmesiyle ilgi ve inceleme odağı olmuşlardır (11). Bu bireylerde CβS enzim aktivitesinin homozigot ya da heterozigot defektlerinin yüksek Hey düzeyleri ile ilişkili olduğu ve bu yüksek Hey düzeylerinin erken ateroskleroz gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmüştür. CpS enzimini kodlayan genlerin 21. kromozom üzerinde lokalize olduğu saptanmış ve trisomi-21'li (Down sendromu) bireylerde homosistein düzeyleri de incelenmiştir. Kongenital homosistinürik bireylerin aksine trisomi-21'li bireylerde ise yüksek Cβ S enzim aktivitesi ve düşük homosistein düzeyleri saptanmış, bu hastalarda aterosklerotik plak gelişimine ise hiç rastlanılmamıştır (11). Son üç dekatta yapılan vaka kontrollü pekçok çalışmada hiperhomosisteineminin aterosklerotik hastalıkların gelişiminde önemli ve bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmalardan birisi olan European Collaborative Study'de, açlık homosistein düzeylerindeki 5 µmol/L'lik artışın erkekler için 1.35 (1.1-1.6), kadınlar için 1.42(0.99-2.55) aterosklerotik vasküler hastalık gelişimi relatif risk faktörü ile birlikte olduğu belirtilmiştir (18). Normal popülasyonda total Hey yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık gelişim

riskini 3-10 kat arttırdığı ilk kez 1976'da Wilcken tarafından tanımlanmıştır (19). Genel popülasyonda 2307 vaka 3541 kontrol ile yapılan 18 çalışmanın 13'ünde total Hey yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık gelişimi ile birlikte olduğu gösterilmiştir (20). Nygard ve ark. anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı almış 587 hastanın 5 yıllık takibinde, homosistein düzeyleri 9-14,9 µmol/L düzeyinde olanlarda mortalite oranının 3,3 kat, 15-19,9 µmol/L arasında olanlarda 6,3 kat, >20 µmol/L olanlarda ise 9,9 kat arttığını gözlemlemişlerdir (21).

Hiperhomosisteineminin artmış venöz trombotik olaylarla birlikteliği de pek çok retrospektif vaka-kontrol çalışmasında gösterilmiştir. Açık hiperhomosisteinemi olanlarda venöz tromboz gelişimi için relatif riskin 2.95 olduğunu belirten çalışmalar vardır (1,9).

### **Homosistein nasıl vasküler hasara neden olur?**

Hiperhomosisteineminin nasıl aterosklerotik ve trombotik vasküler hastalıkların gelişimini arttırdığı açık değildir. Bununla birlikte invitro insan endotel hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda homosisteinin endotel hücre lizisine neden olduğu, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunu arttırdığı, düz kas hücre proliferasyonunu indüklediği, tromboxan aracılı platelet agregasyonunu arttırdığı, faktör V'in endotel aktivasyonunu indüklediği, arteriel ve venöz endotel hücrelerinde protein C aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (1,3,5,9,22). Homosisteinin vasküler endotele toksik bir aminoasit olduğu kadar plateletlere ve koagülasyon faktörleri üzerine de olumsuz etkileri olduğu ve bu şekilde trombotik olayların insidansında artışlara sebep olduğu açıktır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki ölümün %25-60 kadarından kardiyovasküler hastalıklar sorumludur ve hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara ve diabetes mellitus gibi bilinen risk faktörleri ile bu hastalardaki aterosklerotik olayların tamamı açıklanamamaktadır (23). Normal renal fonksiyonlu hastalarda orta derecedeki hiperhomosisteineminin aterosklerotik olayların gelişimi ile ilişkisinin gösterilmesinden sonra Hey düzeyleri normalin 2-4 katı kadar yüksek olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda da ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (23). Bu hasta grubunda hiperhomosisteineminin artmış aterosklerotik vasküler olaylarla birlikteliği ilk kez Bostom ve ark tarafından 1995'de 73 KBY hastasının 17 aylık takibi sonucunda gösterilmiştir. Bu vakaların %90'ında hafif-orta dereceli hiperhomosisteinemi varlığı ve ateroskleroz insidansında artışla birlikteliği gözlemlenmiştir (24). Manns ve ark.'nın 126 erkek, 92 kadın diyaliz

hastasında yaptıkları bir çalışmada ise özellikle erkek diyaliz hastalarında bu birliktelik açıkça gösterilirken kadın diyaliz hastalarında ateroskleroz gelişimi ile Hey düzeyleri arasında yakın ilişki gösterilememiştir. Ancak bu farkın nedeni açıklanamamış ve vaka sayısının bu sonuç üzerine etkisi olabileceği ve daha fazla vaka ile büyük çalışmaların yapılması gerekliliği düşünülmüştür (23). Moustapha ve ark.'nın KBY'li hastalarda tHcy'deki her 1 µmol/L'lik artışın kardiyovasküler olaylar ya da ölümlerde %1'lik artışa neden olduğunu bildirmeleri, bu hasta popülasyonunda homosisteinin önemli bir morbidite ve mortalite faktörü olduğunu düşündürmeye başlamıştır(25).

Yüksek homosistein düzeylerinin KBY'li hastalarda A-V fistül ya da greftlerin trombozunda da rol oynayabileceğini bildiren çalışmaların (26) yanısıra bu birlikteliği gösteremeyen çalışmalarda bildirilmiştir (27). Shemin ve ark. diyaliz hastalarında her 1 µmol/L'lik homosistein artışının vasküler giriş yolu trombozu oluşum riskini %4(%95 CI; %1-6) arttırdığını ileri sürmektedirler (26).

### **Renal Transplantasyon ve Homosistein**

Renal transplantasyon sonrası serum homosistein düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu azalma renal fonksiyonlardaki düzelmeye birlikte üremik ortamın kaybolmasına paralel olarak beklenen düzeylerde olmamış ve plazma Hey düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre hala anlamlı yüksek düzeylerde seyrettiği saptanmıştır (28). Renal transplantasyon hastalarında kullanılan immunosupressif tedavinin Hey düzeylerindeki artıştan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Hey düzeyleri ile tedavide kullanılan total kortikosteroid dozları arasında doğrusal bir bağlantı olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra (29), siklosporin ve tacrolimusun Hey düzeylerinin yükselmesine neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (28,30).

Renal transplant hastalarında bu yüksek homosistein düzeylerinin aterosklerotik komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir (31). Ancak Massy ve ark. 79 renal transplantasyon yapılmış hastanın 6 yıldan daha fazla takibinde homosistein konsantrasyonları ile kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki bulamamışlardır (32). Dolayısıyla bu hasta grubunda hızlanmış aterosklerozisde hiperhomosisteineminin rolü tam belli değildir.

### **KBY'de Hiperhomosisteinemi Tedavisi**

KBY'li hastalardaki hiperhomosisteineminin bugüne kadar uygulanan folik asid, folinic asid, B6 vitamini, B12 vitamini, oral N-Asetil sistein ve serin tedavilerine kısmen direnç gösterdiği ; renal fonksiyonlardaki bozulma arttıkça bu direncin daha da

arttığı saptanmıştır (4).

İlk kez Wilcken ve ark. 5 mg/gün dozundaki folik asit tedavisinin homosistein düzeylerini normalleştirdiğini yayınlamışlardır (33). Daha sonra yapılan çalışmalarda folik asit, 2,5 ile 60 mg arası farklı dozlarda kullanılmış ve Hey düzeylerinde %20-58 oranında azalma saptanmıştır. Ancak tam olarak normale dönüş sağlanamamıştır. Özellikle >30 mg üstü dozların <15 mg ve altındaki dozlardan daha etkili olmadığı da görülmüştür. Özellikle 2,5 ve 5 mg/gün suprafizyolojik dozlarda folik asitin KBY'li hastalarda kullanımı önerilmiştir (4,10). Tek başına B6, B12 kullanımının hiperhomosisteinemiye düzelttiği gösterilememiştir. KBY'li hastalarda hiperhomosisteineminin B6 ve B12 vitamini desteğinde yüksek doz folik asit ile düşürülmesinin en etkili tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. Renal transplantasyon sonrası gözlenen homosistein yüksekliklerinde de yüksek doz folik asit uygulamalarının etkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (3,4)

Folinik asidin tedavide kullanılması oldukça yenidir. Bir çalışmada 37 hemodiyaliz hastasına bir yıl süreyle folinik asit (50 mg/hafta IV) verilmiş ve vakaların %78'inde homosistein düzeyleri normale dönmüştür. (34). Ancak oral folinik asit ve oral folik asit yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada ise homosistein düşürücü etki açısından bir fark görülmemiştir (35). IV folinik asit uygulaması tedavi maliyeti oldukça yüksek bir tedavi seçeneği olup klinik uygulamalarda önemli bir yer alamamıştır.

KBY'li hastalarda hiperhomosisteinemi tedavisinde metioninden kısıtlı diyet verilebileceğini öneren çalışmacılar da olmuştur. Ancak bu hastalarda uygulanabilecek böyle bir diyetten sonra protein alımının belirgin oranda azalacağı ve bunun da bu hastalardaki morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabileceği düşünülerek tedavi seçeneklerinde arasında önemli bir yer alamamıştır. (3,5)

Serin hem transsüliürasyon hem de remetilasyon reaksiyonları için gerekli bir aminoasittir. Bu nedenle bu hastalarda serin uygulamaları da denenmiştir. Fakat uygulama sonrası serin düzeyleri normalleşmesine karşın homosistein düzeylerinin anlamlı düşme göstermediği ve tek başına serin tedavisinin hiperhomosisteinemi tedavisinde yeri olmadığı saptanmıştır (3).

#### KAYNAKLAR

- 1) Hankey G, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *The Lancet* 1999;354(31):407-413
- 2) Henning BF, Riezler R, Tepel M, et al. Evidence of altered homocysteine metabolism in chronic renal failure. *Nephron* 1999;83:314-322
- 3) Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50(spl 57):11-17
- 4) Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2181-2189
- 5) Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10-20
- 6) Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of hemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:142-146
- 7) Van Guldener C, Donker AJM, Jakobs C et al. No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. *Kidney Int* 1998;54:166-169
- 8) Vychytil A, Födinger M, Wolf G, et al. Major determinants of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1998;53:1775-1782
- 9) Guldener CV, Robinson K. Homocysteine and Renal disease. *Sem Thrombos Hemostasis* 2000;26(3): 313-324
- 10) Sunder-Plassmann G, Födinger M, Buchmayer H, et al. Effect of High Dose Folic Acid Therapy on Hyperhomocysteinemia in Hemodialysis Patients *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1106-1116
- 11) Chauveau P, Chadefaux B, Cude M, et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993;43(spl 41):72-77
- 12) Moustapha A, Gupta A, Robinson K, et al. Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999;55:1470-1475
- 13) Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysell H. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest.* 1996;56(1):41-46
- 14) Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;52:495-502
- 15) Bococ MA, Zlotkin SH. Hepatic sulfur amino acid metabolism in rats with chronic renal failure. *J Nutr* 1990;120:691-699.
- 16) Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985 Jan;37 (1):1-31
- 17) Me Cully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *AmJPathol* 1969 Jul;56(1): 111-28
- 18) 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
- 19) Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57(4):1079-1082

- 24) Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, et al. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: a case-control study. *Atherosclerosis* 1995 Apr;7;114(1):93-103
- 25) Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998;20;97(2):138-141
- 26) Shemin D, Lapane KL, Bausserman L, et al. Plasma total homocystein and hemodialysis access thrombosis: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1095-1099
- 27) Tamura T, Bergman SM, Morgan SL. Homocysteine, B vitamins, and vascular-access thrombosis in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998 Sep;32(3):475-81
- 28) Arnadottir M, Hultberg B, Wahlberg J, Fellström B, Dimeny E. Serum total homocystein concentration before and after renal transplantation. *Kidney Int* 1998;54:1380-1384
- 29) Massy ZA, Chadeaux-vekemans B, Chevalier A, et al. Hyperhomocysteinemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1103-1108
- 30) Fernandez-Miranda C, Gomez P, Diaz-Rubio P, et al. Plasma homocysteine levels in renal transplanted patients on cyclosporine or tacrolimus therapy: effect of treatment with folic acid. *Clin Transplant* 2000 Apr; 14 (2): 110-4
- 31) Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin JM. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:134-137
- 32) Massy ZA, Mamzer-Bruneel MF, Chevalier A, et al. Carotid atherosclerosis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1792-1798
- 33) Wilcken DEL, Dudman NP, Tyrrell PA, Robertson MR: Folic acid lowers elevated plasma homocysteine in chronic renal insufficiency: Possible implications for prevention of vascular disease. *Metabolism* 1988;37:697-701
- 34) Touam M, Zingraff J, Jungers P, Chadeaux-Vekemans B, Driieke T, Massy ZA. Effective correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients by intravenous folinic acid and pyridoxine therapy. *Kidney Int* 1999;56:2292-2296
- 35) Yango A, Shemin D, Hsu N, et al. L-folinic acid versus folic acid for the treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:324-327