

Υπερομοκουστεϊναιμία

Η ομοκουστεϊνή είναι ένα θειούχο αμινοξύ, το οποίο προέρχεται από απομεθυλίωση του απαραίτητου αμινοξέος μεθειονίνη και το οποίο μεταβολίζεται ακολουθώντας δύο οδούς. Κατά την πρώτη μεταβολική οδό, το τελικό αποτέλεσμα είναι η παραγωγή κυστεϊνης και α-κετοβουτυρικού οξέος, με ενδιάμεσο προϊόν την κυσταθειονίνη. Οι αντιδράσεις παραγωγής και υδρόλυσης της κυσταθειονίνης καταλύονται από τη συνθάση της κυσταθειονίνης (CBS) και την κυσταθειονάση, δύο ένζυμα που εξαρτώνται από τη φωσφορική πυριδοξάλη (PLP). Κατά τη δεύτερη μεταβολική οδό, η ομοκουστεϊνή, λαμβάνοντας μια μεθυλομάδα από το 5-μεθυλτετραϋδροφυλλικό (MTHF) (ενεργός μορφή του φυλλικού οξέος, που προέρχεται από τη δράση της 5,10-μεθυλτετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης) ή από τη βεταΐνη, μετατρέπεται σε μεθειονίνη. Η αντίδραση αυτή επισημαίνεται σε όλους τους ιστούς και εξαρτάται από τη βιταμίνη B₁₂. Η μεθειονίνη που προκύπτει ή ενσωματώνεται σε νεοδημιουργούμενες πρωτεΐνες ή ενεργοποιείται από το ATP και έτσι δημιουργείται το νουκλεοσίδιο S-αδενοσυλμεθειονίνη, που χρησιμεύει ως δότης μεθυλομάδας σε διάφορες αποδοκτικές χημικές ενώσεις.

Το 70–80% περίπου της ολικής ομοκουστεϊνης που κυκλοφορεί είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες μεγάλου μοριακού βάρους, όπως η λευκωματίνη.

Ως υπερομοκουστεϊναιμία ορίζονται τιμές ομοκουστεϊνης μεγαλύτερες από το 95% του φυσιολογικού (είναι περίπου 16 μmol/L) και μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλές καταστάσεις. Οι πιο συχνές είναι η γενετική έλλειψη ενζύμων, καταστάσεις που σχετίζονται με τη διατροφή και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν αρκετές σπάνιες διαταραχές, που μπορεί να οδηγήσουν και σε σοβαρού

βαθμού υπερομοκουστεϊναιμία. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η ομοκουστινουρία από την οποία πάσχουν οι ομοζυγώτες για ελαττωματικό γονίδιο, που κωδικοποιεί τη συνθάση της κυσταθειονίνης, και η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Οι ασθενείς εμφανίζουν θρομβώσεις, οστεοπόρωση, εκτόπιση του φακού του οφθαλμού και συχνά διανοητική καθυστέρηση. Πρόσφατα, έχει περιγραφεί μια αρκετά πιο συχνή ενζυμική διαταραχή. Πρόκειται για μετάλλαξη, κατά την οποία η αλανίνη αντικαθιστά τη βαλίνη στο νουκλεοτίδιο 677 στο γονίδιο της 5,10-μεθυλτετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (MTHFR) και εκφράζεται φαινοτυπικά ως θερμοευαίσθητη μορφή.

Οι ελλείψεις των βιταμινών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ομοκουστεϊνης μπορεί να τροποποιήσουν τη συμπεριφορά των γενετικών ανωμαλιών. Η υπερομοκουστεϊναιμία που προκαλείται είναι ήπια. Γενικά, οι συγκεντρώσεις της ουσίας στο πλάσμα εξαρτώνται και από τη μεταβολική οδό στην οποία παρατηρείται το πρόβλημα. Μια βλάβη στην επαναμεθυλίωση, αν και ήπια, μπορεί να οδηγήσει σε ουσιαστική αύξηση της ομοκουστεϊνης στο πλάσμα κάτω από συνθήκες νηστείας. Αντίθετα, μια ανάλογη διαταραχή στην άλλη μεταβολική οδό (έλλειψη βιταμίνης B₆, ετεροζυγώτες για το ελαττωματικό γονίδιο το υπεύθυνο για τη συνθάση της κυσταθειονίνης) οδηγεί σε πολύ μικρή αύξηση και ανιχνεύεται με τη δοκιμασία φόρτισης με μεθειονίνη.¹

Κύριες αιτίες υπερομοκουστεϊναιμίας στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) θεωρούνται η μειωμένη κάθαρση και η πιθανή ανασταλτική επίδραση των ουραιμικών τοξινών στα διάφορα ένζυμα. Με τα υπάρχοντα δεδομένα, θεωρείται πιθανή μια διαταραχή στη μεταβολική οδό της επαναμεθυλίωσης (εν μέρει ευαίσθητη στη χορήγηση φυλλικού και εν μέρει ανεξάρτητη από τη βεταΐνη), καθώς και κάποιο εμπόδιο στην αποκαρβοξυλίωση του κυστεϊνοσουλφι-

νικού οξέος.^{2,3} Τα επίπεδα νηστείας της ολικής ομοκυστεΐνης αυξάνουν καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ελαττώνεται κάτω από 60 mL/min. Σε ασθενείς με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας (ΤΣΧΝΑ) η επίπτωση υπερομοκυστεϊναιμίας είναι 85–100%, με τις τιμές να διακυμαίνονται μεταξύ 25–40 μmol/L ή και περισσότερο.⁴ Αρκετές όμως μελέτες δείχνουν αυξημένη συχνότητα της υπερομοκυστεϊναιμίας και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, όπου όμως τα επίπεδα του αμινοξέος είναι συγκριτικά χαμηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς που εξακολουθούν να αιμοκαθαίρονται. Υπολογίζεται ότι, μετά από μια επιτυχημένη μεταμόσχευση, τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο αίμα μπορεί να μειωθούν κατά 33% και εξαρτώνται κυρίως από τη νεφρική λειτουργία και τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη, όπως αποδεικνύεται και από το γεγονός ότι λήπτες καρδιακών μοσχευμάτων σε παρόμοια αγωγή εμφανίζουν μέτρια αύξηση της ομοκυστεΐνης ορού.⁴

Η υπερομοκυστεϊναιμία αναγνωρίζεται σήμερα σε διάφορες μελέτες ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκληρυντική και θρομβοεμβολική καρδιαγγειακή νόσο. Αξιοσημείωτες εξαιρέσεις αποτελούν η Finnish Study και η Multiple Risk Factor Intervention Study, που δεν αναγνωρίζουν τη σχέση της υπερομοκυστεϊναιμίας με αθηροσκληρυνση ή καρδιακή νόσο.^{5,6}

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η υπερομοκυστεϊναιμία προκαλεί ή επιδεινώνει την προϋπάρχουσα αθηροσκληρυνση δεν είναι σαφείς. Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν την άμεση τοξική βλάβη και την αναστολή του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων, την προαγωγή της ανάπτυξης των λείων μυϊκών κυττάρων, την αναστολή της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C, την αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων και τη συμμετοχή του νιτρικού οξέος στη δυσλειτουργία των αγγείων.^{1,7}

Οι προτεινόμενοι βιοχημικοί μηχανισμοί για τη βλάβη των κυττάρων ανήκουν στις εξής τρεις κατηγορίες: (α) οξειδωση ομοκυστεΐνης με γένεση H₂O₂, (β) απομεθυλίωση μέσω συσσώρευσης S-αδενοσυλομοκυστεΐνης και (γ) ακυλίωση ελεύθερων αμινομάδων.²

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την αιτία θανάτου για το 25–60% των ασθενών με ΤΣΧΝΑ και θεωρείται σημαντική αιτία χρόνιας νοσηρότητας. Η επίπτωσή της δεν εξηγείται πλήρως από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, όπως ο διαβήτης, η υπέρταση,

η υπερχοληστερολαιμία, αλλά και τους ειδικούς γι' αυτούς τους αρρώστους, όπως ο υπερπαραθυρεοειδισμός και η υπολευκοματιναιμία.

Αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί για τη σχέση μεταξύ των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο αίμα και της επίπτωσης της αθηροσκληρυνσης και της καρδιαγγειακής νόσου σε ΤΣΧΝΑ. Όμως, τρεις πρόσφατες προοπτικές μελέτες πιστοποίησαν τη σχέση μεταξύ υπερομοκυστεϊναιμίας και καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΑ. Στην πρώτη, οι Bostom et al παρατήρησαν 73 ασθενείς με ΤΣΧΝΑ, οι οποίοι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση ή συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση για μια περίοδο 17 μηνών. Στο διάστημα αυτό, 16 ασθενείς εμφάνισαν τουλάχιστον ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο. Οι ασθενείς με επίπεδα ομοκυστεΐνης >27 μmol/L παρουσίαζαν σχετικό κίνδυνο 3,3 και 4,4, αντίστοιχα, για τα μη θανατηφόρα και θανατηφόρα συμβάματα, σε σχέση με αυτούς που είχαν τιμές <27 μmol/L.⁸ Στη δεύτερη μελέτη, οι Jungers et al, μελετώντας 147 ασθενείς με ΧΝΑ, έδειξαν τις αθηρογόνες επιδράσεις της υπερομοκυστεϊναιμίας, η παρουσία της οποίας αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια.⁹ Στην τρίτη μελέτη, τέλος, οι Moustapha et al επιβεβαίωσαν αυτή την εκτίμηση για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς με ΤΣΧΝΑ, με αυξανόμενο κίνδυνο 1% για κάθε αύξηση 1 μmol/L στην ολική συγκέντρωση ομοκυστεΐνης.⁷ Επιπρόσθετα, στη μεγαλύτερη συγχρονική (cross sectional) μελέτη, των Robinson et al, στην οποία έλαβαν μέρος 176 ασθενείς με ΤΣΧΝΑ, από τους οποίους 26% βρίσκονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση και 74% αιμοκαθαίρονταν, η υπερομοκυστεϊναιμία θεωρήθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αγγειακές διαταραχές διαφόρων τύπων. Στον πληθυσμό που εξετάστηκε, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, συγκρινόμενα με αυτά των υπό περιτοναϊκή κάθαρση, βρέθηκαν ψηλότερα. Ο λόγος δεν είναι γνωστός, πιθανά όμως σχετίζεται με αυξημένες τιμές φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β₂, που παρατηρούνται σε περιτοναϊκούς ασθενείς. Εάν η διαφορά αυτή εξηγεί τη χαμηλότερη επίπτωση αθηροσκληρυνσης, που παρουσιάζουν οι ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση, είναι κάτι που απαιτεί περαιτέρω έρευνα.¹⁰ Συνηγορητική της μελέτης των Robinson et al είναι μια πρόσφατη, επίσης συγχρονική μελέτη, με δείγμα 218 ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Η διάμεση τιμή ομοκυστεΐνης στο αίμα των ανωτέρω ασθενών ήταν

26,7 $\mu\text{mol/L}$, περίπου τριπλάσια της συνήθως παρατηρούμενης σε μελέτες που περιλαμβάνουν άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική αγγειακή νόσο είχαν τιμές κατά 14,4% ψηλότερες από τους υπόλοιπους.¹⁷

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, σε μια εργασία, στην οποία μελετήθηκαν 75 ασθενείς με ΤΣΧΝΑ, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο αίμα και καρδιαγγειακών προβλημάτων,¹² όπως δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ομοκυστεΐνης και επίπτωσης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε περιτοναϊκούς ασθενείς.¹³ Διφορούμενη, εξάλλου, παραμένει η σχέση μεταξύ υπερομοκυστεΐναιμίας και επίπτωσης της θρόμβωσης της αγγειακής προσπέλασης στους αιμοκαθαρόμενους.¹⁴

Η σοβαρή υπερομοκυστεΐναιμία, που παρατηρείται στην ομοκυστινουρία, αντιμετωπίζεται με απαγόρευση πρόσληψης μεθειονίνης και αυξημένη χορήγηση B_{12} , B_6 , φυλλικού οξέος και βεταΐνης. Τα γενικά μέτρα αντιμετώπισης σε μέτριου βαθμού υπερομοκυστεΐναιμία σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία συνίστανται στη θεραπεία με φυλλικό οξύ (0,65–5,0 mg/ημέρα, όταν δεν υπάρχει έλλειψη B_{12}) και βιταμίνη B_{12} (0,4–2 mg/ημέρα, σε περιπτώσεις όπου παρατηρείται έλλειψη της και οι οποίες απαντούν οριακά στο φυλλικό οξύ). Η βιταμίνη B_6 δεν επιδρά στα επίπεδα ομοκυστεΐνης νηστείας, φαίνεται όμως ότι σε δόσεις 25–250 mg/ημέρα μειώνει την αύξηση της ομοκυστεΐνης μετά από φόρτιση με μεθειονίνη κατά 15–50%.¹ Για τους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, οι συνήθεις δόσεις (1–5 mg/ημέρα) φυλλικού οξέος, που χρησιμοποιούνται, δεν έχουν αποδειχθεί ικανές να μειώσουν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης σε τιμές που να σχετίζονται με μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο.¹⁵ Σύνομη θεραπεία με φαρμακολογικές δόσεις προκαλεί μείωση της ομοκυστεΐνης ορού κατά 20–55%, χωρίς όμως να μπορεί να αποτρέψει την υπερομοκυστεΐναιμία.¹⁷ Σε μια placebo-ελεγχόμενη μελέτη, οι Bostom et al μελέτησαν 27 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, που εμφάνιζαν υπερομοκυστεΐναιμία. Από αυτούς, 15 έλαβαν φυλλικό οξύ (15 mg/ημέρα), βιταμίνη B_6 (100 mg/ημέρα) και βιταμίνη B_{12} (1 mg/ημέρα). Πέντε από τους 15 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εμφάνισαν φυσιολογικά επίπεδα ομοκυστεΐνης, κάτι που δεν συνέβη σε κανέναν από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Η σημασία της μελέτης έγκειται κυρίως στην παρατήρηση ότι 10/15 από τους ασθενείς που έλαβαν αγωγή δεν φυσιολογικο-

ποίησαν τις τιμές ομοκυστεΐνης ορού.¹⁶ Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν υψηλές τιμές φυλλικού και βιταμίνης B_{12} , επειδή πιθανόν λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής. Αιμοκαθαρόμενοι με υψηλές συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος είχαν παρόμοια επίπεδα ομοκυστεΐνης ορού με άτομα του γενικού πληθυσμού με τιμές στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό πιθανόν να οφείλεται σε σχετική αντίσταση στη δράση του φυλλικού,¹⁰ οπότε μπορεί να απαιτούνται πολύ μεγάλες δόσεις για να επιτευχθούν φυσιολογικές τιμές.¹⁷ Η ενδοφλέβια χορήγηση φυλλικού οξέος (50 mg/εβδομάδα) μαζί με συμπλήρωμα πυριδοξίνης (250 mg τρεις φορές/εβδομάδα) έχει προταθεί ως ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για τη μείωση της ομοκυστεΐνης ορού στα φυσιολογικά επίπεδα στην πλειονότητα των ασθενών αυτών.¹⁸ Η χορήγηση σε φυσιολογικά άτομα και αιμοκαθαρόμενους ασθενείς φυλλικού οξέος (15 mg/ημέρα) και πυριδοξίνης για 4 εβδομάδες έδειξε ότι στη δεύτερη ομάδα παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές για τα περισσότερα από τα θειούχα αμινοξέα και σουλφιδρύλια πλάσματος και ερυθρών αιμοσφαιρίων που μελετήθηκαν και οι οποίες δεν επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα, παρά τη μείωση των τιμών της ομοκυστεΐνης.²

Άλλες ουσίες που είχαν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της υπερομοκυστεΐναιμίας είναι η N-ακετυλκυστεΐνη, η βεταΐνη και η πενικιλαιμίνη. Ο μηχανισμός δράσης της τελευταίας είναι, πιθανότατα, μέσω της δημιουργίας μικτών δισουλφιδίων, που επιτρέπουν απέκκριση της ομοκυστεΐνης με τα ούρα. Λόγω όμως της τοξικότητάς της, η πενικιλαιμίνη έχει χορηγηθεί στους αιμοκαθαρόμενους σε μικρότερες δόσεις από τις συνήθεις. Μια εναλλακτική χημική ουσία, που υπόσχεται καλύτερα αποτελέσματα λόγω της μικρότερης τοξικότητάς της και της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητάς της, είναι το διμερκαπτοσουξινικό οξύ (DMSA).¹⁵

Νέες προοπτικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη, αφενός για να επιβεβαιώσουν την υπόθεση ότι η υπερομοκυστεΐναιμία συμμετέχει ως ανεξάρτητος παράγοντας στην αυξημένη συχνότητα αθηροσκλήρυνσης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΧΝΑ και αφετέρου για να καθορίσουν την κατάλληλη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Χ. Ιατρού, Π. Κούκη
Νεφρολογικό Τμήμα
ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

1. BOSTOM A, LATHROP L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997, 52:10–20
 2. SULIMAN M, DIVINO FILHO J, BARANY P, ANDERSTAM B, LINDHOM B, BERGSSTROM J. Effect of high-dose folic acid and pyridoxine on plasma and erythrocyte sulfur amino acids in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10:1287–1296
 3. VAN GULDENER C, JANSSEN M, DE MEER K, DONKER AJM, STEHOUWER CDA. Effect of folic acid and betaine on fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine and methionine levels in chronic hemodialysis patients. *J Intern Med* 1999, 245:175–183
 4. PERNA A, INGROSO D, CASTALDO PG, DE SANTO N, GALLETTI P, ZAPPIA V. Homocysteine, a new crucial element in the pathogenesis of uremic cardiovascular complications. *Miner Electrolyte Metab* 1999, 25:95–99
 5. ALFTHAN G, PEKKANEN J, JAUHAINEN M, PITKANEMI J, KARVONEN M, TUOMILEHTO J ET AL. Relation of homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994, 106:9–19
 6. EVANS RW, SHATEN BJ, HEMPEL JD, CUTLER JA, KULLER LH. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the multiple risk factor intervention study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 10:1947–1953
 7. MOUSTAPHA A, NASO A, NAHLAWI M, GUPTA A, ARHEART LK, JACOBSEN DW ET AL. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998, 97:138–141
 8. BOSTOM AG, SHEMIN D, VERHOEF P, NADEAU MR, JAQUES PF, SELHUB J ET AL. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17: 2554–2558
 9. JUNGERS P, MASSY ZA, NGUYEN KHOA T, FUMERON C, LABRUNIE M, LA-COUR B ET AL. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12:2597–2602
 10. ROBINSON K, GUPTA A, DENNIS V, ATHEART K, CHAUDHARY D, GREEN R. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentration. *Circulation* 1996, 94:2743–2748
 11. MANNS B, BURGUES E, HYNDMANN ME, PARSONS H, SCHAEFER J, SCOTTDUGLAS N. Hyperhomocyst(e)inemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999, 34:669–677
 12. DENNIS V, NURKO S, ROBINSON K. Hyperhomocysteinemia: detection, risk assessment, and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997, 6:483–488
 13. CANADA-USA (CANUSA) PERITONEAL DIALYSIS STUDY GROUP. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7: 198–207
 14. MANNS B, BURGESS E, PARSONS H, SCHAEFER J, HYNDMAN ME, SCOTTDUGLAS N. Hyperhomocysteinemia, anticardiolipin antibody status, and risk for vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999, 55:315–320
 15. SPENCE D, CORDY P, KORTAS C, FREEMAN D. Effect of usual doses of folate supplementation on elevated plasma homocysteine in hemodialysis patients: no difference between 1 and 5 mg daily. *Am J Nephrol* 1999, 19:405–410
 16. BOSTOM AG, SHEMIN D, LAPANE KL, HUMA AL, YOBURN D, NADEAU MR ET AL. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996, 49:147–152
 17. GUTTORMSEN AB, UELAND PM, NESTHUS I, NYGARD O, SCHNEEDE J, VOLISET SE ET AL. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (≥ 40 micromol/L). The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest* 1996, 98:2174–2183
 18. TOUAM M, ZINGRAFF J, JUNGERS P, CHADEFaux-VEKEMANS B, DRUKE T, MASSY Z. Effective correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients by intravenous folic acid and pyridoxine therapy. *Kidney Int* 1999, 56:2292–2296
-