

Avaliação dos Níveis Séricos de Homocisteína em Transplantados Renais com e sem Hipercolesterolemia

Serum Homocysteine Levels in Renal Transplant Recipients with and without Hypercholesterolemia

Fabiana Piovesan, Francisco José Veríssimo Veronese, Auri Ferreira Santos, Roberta Pozza, Péricles Serafim Sarturi, Alexandre Tognon, Valter Duro Garcia, Elizete Keitel, David Saitovitch

Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas; Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Departamento de Transplante Renal, Irmandade Santa Casa de Misericórdia; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: A ocorrência de hiper-homocisteinemia parece ser freqüente após o transplante renal. Nenhum estudo até o momento avaliou o papel da homocisteína (Hcy) associada à dislipidemia no Brasil.

Objetivo: Determinar a prevalência de hiper-homocisteinemia (Hcy sérica > 15 mmol/l) em pacientes estáveis submetidos a transplante renal e avaliar o papel dos lipídios séricos e da função do enxerto nos níveis de Hcy sérica.

Métodos: Cento e cinco pacientes estáveis submetidos a transplante renal foram avaliados, levando-se em consideração idade, tempo pós-transplante, níveis séricos de colesterol, função do enxerto, proteinúria e uso de ciclosporina (analisados por regressão linear múltipla). A prevalência de hiper-homocisteinemia foi de 74,3%. Os pacientes foram divididos em dois grupos: hipercolesterolêmicos (colesterol total > 200 mg/dl, colesterol LDL > 130 mg/dl) e normocholesterolêmicos.

Resultados: Os pacientes hipercolesterolêmicos eram mais velhos, tinham menor tempo pós-transplante, menor depuração de creatinina endógena, maior proteinúria e níveis séricos mais elevados de Hcy. Os pacientes com hiper-homocisteinemia tinham níveis séricos de triglicérides significativamente mais elevados e função do enxerto significativamente pior; além disso, seus níveis de colesterol LDL apresentaram tendência a ser mais elevados. Houve uma correlação positiva entre os níveis séricos de creatinina e de Hcy ($r = 0,32$; $p = 0,01$). A análise de regressão linear múltipla revelou que tanto a dislipidemia quanto a função renal afetam de forma independente os valores de Hcy.

Conclusão: Observamos uma alta prevalência de hiper-homocisteinemia em pacientes submetidos a transplante renal, especialmente em hipercolesterolêmicos, sugerindo que uma pior função do enxerto pode influenciar negativamente os níveis séricos de Hcy e colesterol. Estudos futuros deverão investigar se esse perfil metabólico adverso está associado com maior mortalidade cardiovascular no longo prazo. (Arq Bras Cardiol 2007;89(3):170-175)

Palavras-chave: Dislipidemia, hiper-homocisteinemia, transplante de rim.

Summary

Background: Hyperhomocysteinemia seems to be frequent after renal transplantation. No study so far has assessed the role of homocysteine (Hcy) associated with dyslipidemia in Brazil.

Objective: To determine the prevalence of hyperhomocysteinemia (serum Hcy > 15 mmol/l) in stable renal transplant recipients and to evaluate the role of serum lipids and graft function in serum Hcy levels.

Methods: One hundred and five stable renal transplant recipients were evaluated, considering age, post-transplant time, cholesterol levels, graft function, proteinuria, and cyclosporine (analyzed using multiple linear regression). The prevalence of hyperhomocysteinemia was 74.3%. Patients were further divided into two groups, hyper (total cholesterol > 200mg/dl, LDL-cholesterol > 130mg/dl) and normocholesterolemic.

Results: Hypercholesterolemic recipients were older, had shorter post-transplant time, lower endogenous creatinine clearance, and higher proteinuria and Hcy serum levels. Patients with hyperhomocysteinemia had statistically significantly higher serum triglycerides and poorer graft function, and their LDL-cholesterol also tended to be higher. A positive correlation was found between serum creatinine and Hcy levels ($r = 0.32$, $P = 0.01$). Multiple regression analysis revealed that both dyslipidemia and renal function independently affect Hcy values.

Conclusion: We observed a high prevalence of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients, especially in hypercholesterolemic, suggesting that worse graft function may influence serum Hcy and cholesterol levels negatively. Further studies should investigate if this adverse metabolic profile is associated with higher cardiovascular mortality in the long term. (Arq Bras Cardiol 2007;89(3):154-159)

Key words: Dyslipidemia, hyperhomocysteinemia, renal transplantation.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: David Saitovitch •

Avenida Ipiranga, 6690 - Hospital São Lucas da PUC-RS, 3º andar, Serviço de Nefrologia 90610-000 - Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: dsaitov@terra.com.br

Artigo recebido em 05/01/07; revisado recebido em 28/02/07; aceito em 13/03/07.

Introdução

A doença cardiovascular é uma importante causa de morbidade e mortalidade após transplante renal. Fatores etiológicos distintos levam à disfunção endotelial. Em geral, os pacientes submetidos a transplante renal apresentam mais de um desses fatores (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, obesidade, dislipidemia, tabagismo e antecedentes familiares)¹⁻³. Níveis séricos elevados de colesterol total e colesterol LDL são achados freqüentes após transplante renal, sendo observados em mais de 60% desses pacientes^{4,5}.

A homocisteína (Hcy), como fator de risco cardiovascular, foi estudada há mais de trinta anos por meio da observação de extensas lesões ateroscleróticas em autópsias de pacientes acometidos por certas variantes genéticas de homocistinúria. Daí em diante, a Hcy passou a ser investigada como um fator na gênese da aterosclerose⁶.

Atualmente, a hiper-homocisteinemia é um fator de risco cardiovascular bem estabelecido na população em geral, e alguns estudos indicam a presença dessa associação também em pacientes submetidos a transplante renal. A concentração sérica de Hcy é elevada em 50% a 70% desses pacientes^{1,2,7-9}.

Estudos recentes revelaram alguns mecanismos pelos quais a hiper-homocisteinemia poderia contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular em pacientes que apresentam outros fatores de risco, como dislipidemia^{2,10,11}. Ducloux e cols.³ demonstraram a existência de uma correlação positiva entre os níveis séricos de Hcy e colesterol LDL em pacientes clinicamente estáveis após transplante renal. Nesse contexto, especula-se, ocorre lesão endotelial em razão da predominância de formas oxidadas de homocisteína no plasma, gerando, assim, espécies reativas de oxigênio e toxicidade tecidual^{6,10,12,13}.

Os fatores associados com hiper-homocisteinemia são idade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, níveis séricos de ácido fólico e vitamina B₁₂, colesterol elevado, sedentarismo e, especialmente, função renal^{3,7,14-20}. Alguns estudos demonstraram que não existe uma correlação entre os níveis sanguíneos de ciclosporina e a homocisteína sérica^{11,15,17}.

Os níveis séricos de Hcy estão inversamente relacionados com a função renal, que, por sua vez, é a principal determinante desses níveis^{10,21}. Entretanto, após transplante renal, a redução dos níveis séricos de Hcy parece ser menor do que a esperada para a melhora da função renal. Outros fatores, como disfunção crônica do enxerto, dislipidemia ou efeito dos medicamentos imunossupressores, podem afetar a Hcy, aumentando, assim, o risco desses indivíduos^{14,17,22}.

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de hiper-homocisteinemia em transplantados renais estáveis portadores ou não de dislipidemia e avaliar o efeito das variáveis clínicas (função do enxerto, colesterol sérico e uso de ciclosporina) sobre os níveis séricos de Hcy.

Métodos

Os dados clínicos e demográficos que incluímos em outro estudo⁴ tinham sido coletados previamente de 67 transplantados renais hipercolesterolêmicos. As amostras de soro foram colhidas e armazenadas a -80 °C, de janeiro

de 2000 a dezembro de 2001. Esse estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética da instituição, e os pacientes foram incluídos no estudo após assinarem um termo de consentimento livre e esclarecido.

Para esta análise, foram selecionados 38 receptores de transplante renal normocolesterolêmicos (colesterol sérico < 200 mg/dl e colesterol LDL < 130 mg/dl). Os critérios de inclusão e exclusão (com exceção dos níveis séricos de colesterol) foram os mesmos empregados no estudo mencionado anteriormente. Esses critérios foram: idade acima de 18 anos, tempo pós-transplante superior a seis meses e depuração de creatinina endógena acima de 20 ml/min. Pacientes com síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca congestiva grave (classe III ou IV) ou infarto agudo do miocárdio recente (menos de seis meses), em uso de anticoagulantes e/ou estatinas e com concentração sérica de triglicérides acima de 400 mg/dl foram excluídos. Nenhum paciente estava tomando suplementos de ácido fólico ou vitamina B.

As variáveis clínicas e demográficas estudadas foram idade, sexo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, tabagismo, uso de anticoncepcionais orais, tempo pós-transplante, número de transplantes e esquema imunossupressor. Realizaram-se os seguintes exames: níveis séricos de uréia, creatinina e albumina, glicemia de jejum, hemograma completo, contagem de plaquetas, determinação de enzimas hepáticas, depuração de creatinina endógena e proteinúria de 24 horas. As amostras de soro foram colhidas depois de 12 horas de jejum e armazenadas a -80 °C, de janeiro a dezembro de 2003.

Os níveis séricos de Hcy foram determinados pela técnica de imunofluorescência polarizada (Abbott GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Alemanha). A hiper-homocisteinemia foi definida como níveis séricos de Hcy acima de 15 $\mu\text{mol/l}^2$.

Inicialmente, os pacientes foram divididos, de acordo com os níveis séricos de colesterol, em normocolesterolêmicos e hipercolesterolêmicos. Na segunda etapa, eles foram divididos novamente em outros dois grupos, dessa vez de acordo com os níveis séricos de homocisteína.

Os testes *t* de Student e Mann-Whitney ou Wilcoxon foram usados, respectivamente, para amostras independentes e variáveis contínuas com distribuição normal ou assimétrica. O teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para as variáveis categóricas. Empregaram-se os coeficientes de Pearson ou Spearman para a análise de correlação. Como a distribuição dos níveis séricos de Hcy era assimétrica, os valores foram submetidos à transformação logarítmica para reduzir o risco de desvio. A mediana e o intervalo interquartil do logaritmo da concentração de homocisteína dos grupos normocolesterolêmico e hipercolesterolêmico também foram apresentados. A análise de regressão linear múltipla foi usada para avaliar efeito independente de dislipidemia, tempo pós-transplante, idade, função do enxerto, uso de ciclosporina e proteinúria sobre os níveis séricos de Hcy. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

Os dados clínicos e demográficos dos pacientes incluídos

no estudo, de acordo com os níveis de colesterol, são apresentados na tabela 1. Os pacientes hipercolesterolêmicos eram consideravelmente mais velhos e tinham menor tempo pós-transplante. Houve diferenças também em relação aos níveis de triglicérides, proteinúria e Hcy, que foram mais elevados nesse grupo. A função renal foi pior nesses pacientes.

Setenta por cento dos pacientes foram mantidos em terapia de ciclosporina. Cinquenta e dois pacientes hipercolesterolêmicos (70,2%) e vinte pacientes normocolesterolêmicos (52,6%) receberam esquema tríplice (ciclosporina, azatioprina e prednisona). Outros esquemas imunossupressores com prednisona e azatioprina foram empregados em quinze pacientes hipercolesterolêmicos (29,8%) e sete pacientes normocolesterolêmicos (18,5%). Seis pacientes receberam tacrolimus associado com micofenolato ou azatioprina. Não houve diferença nos níveis séricos de colesterol ou Hcy em relação ao uso de ciclosporina (tabs.1 e 2).

A prevalência de hiper-homocisteinemia foi de 74,3%. Os níveis séricos de Hcy foram significativamente mais elevados em pacientes hipercolesterolêmicos (tab.1). Essa diferença também é ilustrada na figura 1.

Constatou-se também que os níveis séricos de Hcy não foram influenciados por fatores demográficos, como sexo ou etnia, ou por variáveis clínicas, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, tabagismo ou esquema imunossupressor. Entretanto, os pacientes com hiper-

homocisteinemia apresentaram concentrações mais elevadas de triglicérides e de creatinina sérica (tab. 2).

Observou-se uma correlação positiva significativa entre função do enxerto e níveis de Hcy ($r = 0,32$; $p = 0,01$). A análise de regressão linear múltipla revelou que uso de ciclosporina, proteinúria, idade e tempo pós-transplante não foram fatores de confusão na associação entre os níveis séricos de Hcy e colesterol. Esses fatores, após ajuste no modelo de regressão, não afetaram os valores da Hcy. Os únicos fatores que afetaram independentemente os níveis séricos de Hcy (expressos como logaritmo) foram dislipidemia e função renal (tab. 3).

Discussão

Os resultados deste estudo mostraram uma prevalência elevada de hiper-homocisteinemia (74,3%) em transplantados renais clinicamente estáveis. Os pacientes hipercolesterolêmicos apresentaram níveis séricos de Hcy mais elevados, o que está de acordo com estudos realizados anteriormente^{2,3,10,11,15}. Ducloux e cols.¹⁰ realizaram um estudo com 103 pacientes clinicamente estáveis após transplante renal e demonstraram a existência de uma associação positiva entre Hcy e colesterol LDL. Essa associação, no entanto, não foi encontrada por outros autores^{18,21}.

Receptores de transplante renal hipercolesterolêmicos apresentaram níveis séricos de creatinina mais elevados,

Tabela 1 – Dados clínicos e demográficos de pacientes submetidos a transplante renal, de acordo com a concentração sérica de colesterol (n = 105)

	Hipercolesterolêmicos (n = 67)	Normocolesterolêmicos (n = 38)	P
Idade (anos), média ± DP	43,24 ± 10,9	38 ± 10,0	0,016
Sexo (M/F)	30/37	24/14	0,07
Grupo étnico (B/P)	61/6	34/4	0,79
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	32 (47,8%)	20 (52,6%)	0,63
IMC, média ± DP	27,09 ± 4,23	28,19 ± 4,74	0,72
Diabetes melito, n (%)	4 (6%)	3 (7,9%)	0,70
Tabagismo, n (%)	7 (10,4%)	4 (10,5%)	0,99
Anticoncepcional oral, n (%)	2 (5,4%)	4 (28,5%)	0,11
Uso de ciclosporina, n (%)	47 (70,2%)	20 (52,6%)	0,10
Tempo pós-TxR (meses), média ± DP	57,51 ± 38,22	86,08 ± 59,61	0,01
Colesterol total (mg/dl), média ± DP	278,97 ± 41,85	181,05 ± 21,97	< 0,001
Colesterol LDL (mg/dl), média ± DP	182,06 ± 35,15	100,05 ± 17,21	< 0,001
Colesterol HDL (mg/dl), média ± DP	56,06 ± 19,06	54,21 ± 14,04	0,60
Triglicérides (mg/dl), média ± DP	202,51 ± 70,06	108,26 ± 26,95	<0,001
Creatinina (mg/dl), média ± DP	1,49 ± 0,05	1,39 ± 0,06	0,22
Depuração de creatinina endógena (ml/min), média ± DP	68,08 ± 18,67	75,25 ± 14,42	0,03
Proteinúria (g/24h), média ± DP	0,781 ± 0,99	0,245 ± 0,16	<0,001
Homocisteína (μmol/l), média ± DP	22,79 ± 8,6	18,66 ± 8,5	0,03

IMC - índice de massa corporal; TxR - transplante renal.

Artigo Original

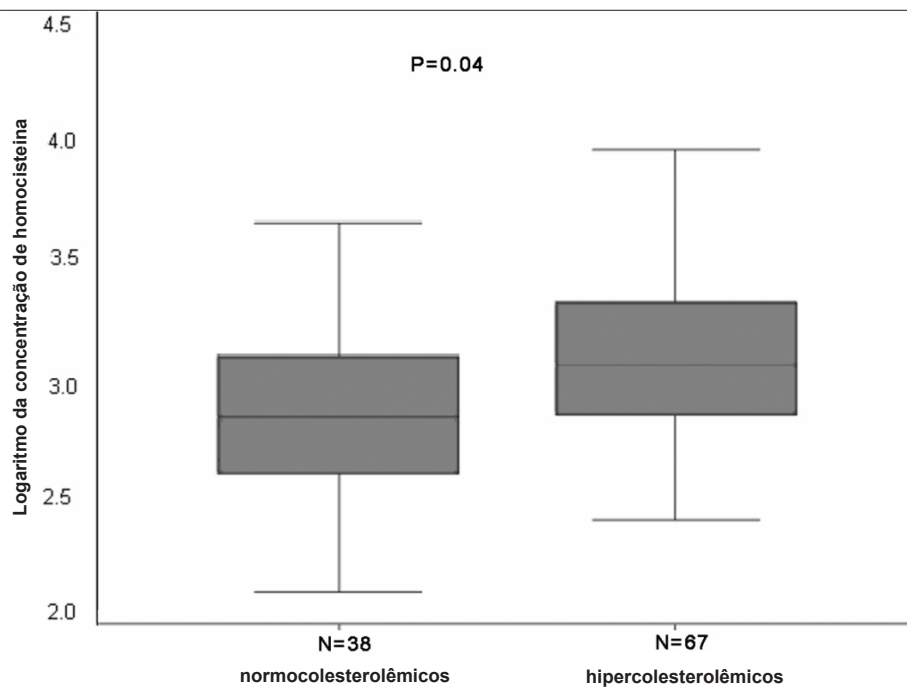


Fig. 1 - Diagrama de caixa (box plot) do logaritmo da concentração de homocisteína (mediana e intervalo interquartil) dos pacientes hipercolesterolêmicos e normocolesterolêmicos.

Tabela 2 –Dados clínicos e demográficos de pacientes submetidos a transplante renal de acordo com os níveis de homocisteína (n = 105)

	Homocisteína >15 (n=78)	Homocisteína ≤15 (n=27)	P
Idade (anos), média ± DP	41,7 ± 10,9	40,2 ± 10,6	0,53
Sexo (M/F)	41/37	13/14	0,69
Grupo étnico (B/P)	68/10	27/0	0,08
IMC, média ± DP	20,0 ± 4,3	26,8 ± 5,0	0,47
Tempo pós-TxR (meses), média ± DP	62,3 ± 44,5	83,7 ± 57,5	0,08
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	38 (48,7%)	14 (51,9%)	0,78
Tabagismo, n (%)	9 (11,5%)	2 (7,4%)	0,73
Diabete melito, n (%)	6 (7,7%)	1 (3,7%)	0,67
Anticoncepcional oral, n (%)	3 (3,9%)	3 (11,1%)	0,18
Uso de ciclosporina, n (%)	56 (71,8%)	18 (66,7%)	0,62
Colesterol total (mg/dl), média ± DP	247,7 ± 59,5	231,4 ± 58,0	0,22
Colesterol LDL (mg/dl), média ± DP	157,5 ± 47,8	137,5 ± 52,4	0,07
Colesterol HDL (mg/dl), média ± DP	53,1 ± 14,2	62,0 ± 23,2	0,21
Triglicérides (mg/dl), média ± DP	180,5 ± 72,6	133,1 ± 66,6	0,04
Creatinina (mg/dl), média ± DP	1,5 ± 0,38	1,2 ± 0,44	0,01
Depuração de creatinina endógena (ml/min), média ± DP	70,2 ± 16,2	71,9 ± 21,1	0,65
Proteinúria (g/24h), média ± DP	0,58 ± 0,81	0,60 ± 0,92	0,92

IMC - índice de massa corporal; TxR - transplante renal.

Tabela 3 – Análise multivariada das correlações da transformação logarítmica da concentração de homocisteína.

Modelo	Efeito sobre o logaritmo da concentração de Hcy	Coefficiente beta	P
Constante	2,496	-	< 0,001
Idade	-0,003	-0,073	0,47
Tempo pós-transplante ^b	-0,001	-0,160	0,16
Uso de ciclosporina	-0,005	-0,006	0,94
Creatinina sérica	0,277	0,302	0,001
Hipercolesterolemia	0,182	0,23	0,014

^a Os coeficientes beta que expressam o efeito sobre a transformação logarítmica da concentração de homocisteína foram obtidos em um modelo de regressão linear múltiplo. ^b Tempo desde o transplante até o final do acompanhamento.

embora a diferença não tenha sido clinicamente relevante. Entretanto, a função do enxerto nesses pacientes foi avaliada por meio de determinação da creatinina sérica e da depuração de creatinina endógena, métodos que reconhecidamente não são muito acurados na estimativa da filtração glomerular²³. A pior função do enxerto deve ter afetado os níveis séricos de Hcy, como indicaram os resultados da análise de regressão.

Nos primeiros estágios da insuficiência renal, ocorre uma elevação moderada dos níveis de Hcy, que aumenta linearmente com a redução da taxa de filtração glomerular^{3,15,16,20}. Vários estudos mostraram uma correlação inversa entre função renal e Hcy sérica usando diferentes métodos de avaliação da função renal, como creatinina sérica, depuração de creatinina endógena, cistatina C e Cr-EDTA^{1,3,8,11}.

Pacientes hipercolesterolêmicos parecem ter um pior perfil metabólico, como foi evidenciado pelos níveis séricos mais elevados de Hcy.

Fonseca e cols.¹⁹ afirmaram que a elevação da Hcy sérica estava associada com sexo masculino, envelhecimento, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica e níveis elevados de colesterol. No presente estudo, apenas os níveis de triglicérides foram mais altos nos pacientes com hiperhomocisteinemia. O colesterol LDL também apresentou tendência a ser mais alto.

Foi realizada uma análise de regressão linear múltipla para confirmar o efeito das variáveis clínicas sobre os níveis séricos de Hcy. Nesse modelo, os únicos fatores que influenciaram independentemente a Hcy foram o colesterol sérico e a função do enxerto.

Os níveis de Hcy tenderam a ser mais baixos em pacientes

que usavam anticoncepcionais orais ($15,33 \pm 5,28 \mu\text{mol/l}$ x $21,67 \pm 8,98 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,09$). O estrogênio pode afetar a atividade das enzimas que participam do metabolismo da Hcy. Isso poderia explicar nossos resultados¹⁹. Além disso, houve tendência do tempo pós-transplante em ser mais curto no grupo de pacientes com hiperhomocisteinemia.

Ducloux e cols.²⁴ demonstraram um aumento de 6% no risco relativo de complicações cardiovasculares para cada aumento de $1 \mu\text{mol/l}$ na concentração sérica de Hcy. O objetivo deste estudo não foi avaliar a associação entre cardiopatia isquêmica e hiperhomocisteinemia, mas, de acordo com estudos anteriores^{2,10,22}, é provável que a soma dos fatores de risco encontrados em pacientes submetidos a transplante renal - dislipidemia, hiperhomocisteinemia, hipertensão arterial, tabagismo e obesidade - possa acarretar maior morbidade e mortalidade cardiovascular.

Não foi encontrada correlação entre ciclosporina sérica e níveis de Hcy. Esse achado também foi descrito em outros estudos^{11,15,17}. Foram relatados valores mais baixos de Hcy em pacientes em uso de tacrolimus. Entretanto, os níveis mais baixos de creatinina observados nesses pacientes poderiam, por si sós, justificar esse achado²⁵⁻²⁸.

Winkelmayer e cols.¹¹ encontraram uma associação entre níveis séricos elevados de Hcy e risco de perda do enxerto renal.

Em suma, nosso estudo mostra uma elevada prevalência de hiperhomocisteinemia em pacientes submetidos a transplante renal, especialmente os que têm hipercolesterolemia e função deficiente do enxerto. Estudos futuros deverão investigar a possibilidade de que a pior função do enxerto possa afetar negativamente os níveis séricos de Hcy.

Referências

- Bostom AG, Shemin D, Gohh RY, Beaulieu AJ, Bagley P, Massy ZA, et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients and renal transplant recipients. *Kidney Int Suppl.* 2001;78: S246-52.
- Massy ZA, Chadeaux-Vekemans B, Chevalier A, Bader CA, Druke TB, Legendre C, et al. Hyperhomocysteinemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9 (8): 1103-8.
- Ducloux D, Ruedin C, Gibey R, Vautrin P, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of hyperhomocyst(e)inaemia in renal-transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (11): 2890-3.
- Santos AF, Keitel E, Bittar AE, Neumann J, Fuchs FD, Goldani JC, et al. Safety and efficacy of simvastatin for hyperlipidemia in renal transplant recipients:

Artigo Original

- a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2): 194-5.
5. Roodnat JI, Mulder PG, Zietse R, Rischen-Vos J, Van Riemsdijk IC, Ijzermans JN, et al. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation.* 2000;69(8): 1704-10.
 6. Perna AF, Ingrassio D, Castaldo P, Galletti P, De Santo NG. Homocysteine and transmethylation in uremia. *Kidney Int Suppl.* 2001;78: S230-3.
 7. Fonseca I, Queiros J, Santos MJ, Mendonça D, Henriques AC, Sarmiento AM, et al. Hyperhomocysteinemia in renal transplantation: preliminary results. *Transplant Proc.* 2000; 32(8): 2602-4.
 8. Beaulieu AJ, Lapane KL, Gohh RY, Selhub J, Monaco AP, Dworkin L, et al. Short-term reproducibility of total homocysteine determinations in stable renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1999; 31 (5): 2121-3.
 9. Sunder-Plassmann G, Floth A, Fodinger M. Hyperhomocysteinemia in organ transplantation. *Curr Opin Urol.* 2000; 10 (2): 87-94.
 10. Ducloux D, Motte G, Nguyen NU, Abdelfath A, Gibey R, Chalopin JM. Homocysteine, nutritional status and insulin in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 (9): 1674-7.
 11. Winkelmayr WC, Kramar R, Curhan GC, Chandraker A, Endler G, Fodinger M, et al. Fasting plasma total homocysteine levels and mortality and allograft loss in kidney transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16 (1): 255-60.
 12. Kes P. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal failure. *Acta Med Croatica.* 2000; 54 (4-5): 175-81.
 13. Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med.* 2002; 112 (7): 556-65.
 14. Locsey L, Asztalos L, Dan A, Kincses Z, Berczi C, Sziki G. Changes in cardiovascular risk factors after renal transplantation. *Magy Seb.* 2001; 54 (2): 101-4.
 15. Ducloux D, Fournier V, Rebibou JM, Bresson-Vautrin C, Gibey R, Chalopin JM. Hyperhomocyst(e)inemia in renal transplant recipients with and without cyclosporine. *Clin Nephrol.* 1998; 49 (4): 232-5.
 16. Van Guldener C, Stam F, Stehouwer CD. Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int Suppl.* 2001; 78: S234-7.
 17. Arnadottir M, Hultberg B, Wahlberg J, Fellstrom B, Dimeny E. Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. *Kidney Int.* 1998; 54 (4): 1380-4.
 18. Bostom AG, Gohh RY, Beaulieu AJ, Han H, Jacques PF, Selhub J, et al. Determinants of fasting plasma total homocysteine levels among chronic stable renal transplant recipients. *Transplantation.* 1999; 68 (2): 257-61.
 19. Fonseca V, Guba SC, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocr Rev.* 1999; 20 (5): 738-59.
 20. Kim SI, Yoo TH, Song HY, Hwang JH, Lee Hy, Han DS, et al. Hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients with cyclosporine. *Transplant Proc.* 2000; 32 (7): 1878-9.
 21. Drüeke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, Bader C, Chevalier A, Kreis H. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int Suppl.* 1991; 31: S24-8.
 22. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997; 337 (4): 230-6.
 23. Stoves J, Lindley EJ, Barnfield MC, Burniston MT, Newstead CG. MDRD equation estimates of glomerular filtration rate in potential living kidney donors and renal transplant recipients with impaired graft function. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 (11): 2036-7.
 24. 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 (1): 134-7.
 25. Laures AS, Gomez E, Alvarez V, Coto E, Baltar J, Alvarez-Grande J. Influence of anticalcineurinic therapy in plasma homocysteine levels of renal transplant recipients: a prospective study. *Transplant Proc.* 2003; 35 (5): 1739-41.
 26. Quiroga I, Morris-Stiff G, Baboo R, Darby CR, Lord RH, Jurewicz WA. Differential homocysteine levels in renal transplant patients receiving neoral versus tacrolimus. *Transplant Proc.* 2001; 33 (1-2): 1209-10.
 27. Akbas SH, Tuncer M, Gurkan A, Yucetin L, Yavuz A, Demirbas A, et al. Plasma homocysteine levels in renal transplant patients on tacrolimus therapy. *Transplant Proc.* 2004; 36 (1): 159-60.
 28. Maes BD, Vanrenterghem YF. Cyclosporine: advantages versus disadvantages vis-à-vis tacrolimus. *Transplant Proc.* 2004; 36 (2 Suppl): 40S-9S.