

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- ficking-defective HCN4 mutation, D553N, associated with cardiac arrhythmia. *J Biol Chem* 2004;279:27194-8.
16. Noma A, Irisawa H. Membrane currents in the rabbit sinoatrial node cell as studied by double microelectrode method. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 1976; 364:45-52.
 17. Santoro B, Tibbs GR. The HCN gene family: Molecular basis of the hyperpolarization-activated pacemaker channels. *Ann NY Acad Sci* 1999;868: 741-64.
 18. Pape HC. Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons. *Annu Rev Physiol* 1996;58:299-327.
 19. DiFrancesco D. A study of the ionic nature of the pace-maker current in calf purkinje fibres. *J Physiol (Lond)* 1981;314:377-93.
 20. DiFrancesco D, Tortora P. Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP. *Nature* 1991;351:145-7.
 21. Kaupp UB, Seifert R. Molecular diversity of pacemaker ion channels. *Annu Rev Physiol* 2001;63:235-57.
 22. Zagotta WN, Oliver NB, Black KD et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels. *Nature* 2003;425:200-5.
 23. Moroni A, Barbuti A, Altomare C et al. Kinetic and ionic properties of the human HCN2 pacemaker channel. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2000;439: 618-26.
 24. Moosmang S, Stieber J, Zong X et al. Cellular expression and functional characterization of four hyperpolarization-activated pacemaker channels in cardiac and neuronal tissues. *Eur J Biochem* 2001;268:1646-52.
 25. Stieber J, Thomer A, Much B et al. Molecular basis for the different activation kinetics of the pacemaker channels HCN2 and HCN4. *J Biol Chem* 2003;278:33672-80.
 26. Ulens C, Tytgat J. Functional heteromerization of HCN1 and HCN2 pacemaker channels. *J Biol Chem* 2001;276:6069-72.
 27. Michels G, Er F, Khan I et al. Single-channel properties support a potential contribution of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and If to cardiac arrhythmias. *Circulation* 2005;111:399-404.
 28. Yu H, Wu J, Potapova I et al. MinK-Related Peptide 1: A β -subunit for the HCN ion channel subunit family enhances expression and speeds activation. *Circ Res* 2001;88:84e-87.
 29. Decher N, Bundis F, Vajna R et al. KCNE2 modulates current amplitudes and activation kinetics of HCN4: Influence of KCNE family members on HCN4 currents. *Pflügers Arch-Eur J Physiol* 2003;446:633-40.
 30. Schulze-Bahr E, Morhofer E, Borggreve M et al. The cardiac pacemaker channel gene, HCN-2, is not linked with congenital sinus node dysfunction and AV-conduction block [abstract]. *Am J Hum Genet* 1999;65 (Suppl. S):2787.
 31. Baker K, Warren KS, Yellen G et al. Defective "pacemaker" current (I_h) in a zebrafish mutant with a slow heart rate. *PNAS* 1997;94:4554-59.
 32. Hoppe UC, Jansen E, Sudkamp M et al. Hyperpolarization-activated inward current in ventricular myocytes from normal and failing human hearts. *Circulation* 1998;97:55-65.
 33. Cerbai E, Sartiani L, DePaoli P et al. The properties of the pacemaker current I_f in human ventricular myocytes are modulated by cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:441-8.
 34. Lai L, Su M, Lin J et al. Measurement of funny current (I_f) channel mRNA in human atrial tissue: correlation with left atrial filling pressure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:947-53.
 35. Ludwig A, Budde T, Stieber J et al. Absence epilepsy and sinus dysrhythmia in mice lacking the pacemaker channel HCN2. *EMBO J* 2003;22: 216-24.
 36. Stieber J, Herrmann S, Feil S et al. The hyperpolarization-activated channel HCN4 is required for the generation of pacemaker action potentials in the embryonic heart. *PNAS* 2003;100:15235-40.
 37. Edelberg JM, Huang DT, Josephson ME et al. Molecular enhancement of porcine cardiac chronotropy. *Heart* 2001;86:559-62.
 38. Miake J, Marban E, Nuss HB. Gene therapy: biological pacemaker created by gene transfer. *Nature* 2002;419:132-3.
 39. Qu J, Plotnikov AN, Danilo P et al. Expression and function of a biological pacemaker in canine heart. *Circulation* 2003;107:1106-09.
 40. Rosen MR, Robinson RB, Brink P et al. Recreating the biological pacemaker. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004;280:1046-52.

Skal patienter med kronisk nyresvigt behandles med folinsyre, B₆ og B₁₂- vitamin?

Hoveduddannelseslæge Henrik Birn

Århus Universitetshospital, Skejby, Nyremedicinsk Afdeling C

Resume

Forhøjet homocystein er associeret med kronisk nyreinsufficiens og øget kardiovaskulær risiko. Behandling med folinsyre og antageligvis B₁₂-vitamin kan nedsætte homocysteinkoncentrationen hos kronisk nyresyge. Der er endnu ikke dokumentation for reduceret morbiditet eller mortalitet af behandlingen. Dette bekræftes af et netop publiceret studie, hvori man undersøgte effekten af en kombination af folinsyre, B₆- og B₁₂-vitamin. Der er i øjeblikket ikke grundlag for at anbefale behandling af alle kronisk nyresyge med høje doser folinsyre, B₆-, eller B₁₂-vitamin. Et igangværende studie med nyretransplanterede imødeses.

Patienter med nyreinsufficiens er belastet af en betydelig overdødelighed, først og fremmest som følge af en øget risiko for kardiovaskulær sygdom. Et væsentligt mål for behandlingen af disse patienter er at bringe denne risiko ned og dermed

reducere både morbiditet og mortalitet. Nyreinsufficiens er associeret med forhøjet koncentration af homocystein i blodet. Baggrunden herfor er ikke afklaret, men da forhøjet homocystein samtidig er associeret med øget kardiovaskulær risiko, har det været foreslået, at farmakologisk reduktion af homocysteinkoncentrationen i blodet ved behandling med folinsyre, B₆- og B₁₂-vitamin bør overvejes ved kronisk nyresygdom.

Ud over udredning og behandling af vitaminmangel som led i anæmi indeholder internationale kliniske retningslinjer ingen faste vejledninger for behandling med folinsyre eller B₁₂-vitamin. I de amerikanske Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)-guidelines anser man det for fornuftigt at give vitamintilskud til dialysepatienter, således at mangeltilstande undgås, uden at disse er klart defineret, eller dosis er angivet. Behandlingspraksis på danske nefrologiske afdelinger er på dette område meget forskellig. På nogle afdelinger anbefaler man behandling af dialysepatienter med folinsyre og/eller B₁₂-vitamin i varierende doser, mens man på andre afdelinger ikke har generelle retningslinjer. Et større,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

randomiseret, multicenterstudie med anvendelse af vitamin-tilskud til kronisk nyresyge er netop publiceret [1]. I nærværende artikel gennemgås på baggrund heraf den internationale litteratur med henblik på aktuelle anbefalinger for folinsyre- og/eller B₁₂-vitamin-behandling af patienter med kronisk nyreinsufficiens. Gennemgangen er baseret på søgning i National Center for Biotechnology Information (PubMed). Der er anvendt søgeordene: *kidney and clinical trial* suppleret med henholdsvis *folate*, *B₁₂* og *homocysteine*. Denne søgning resulterede i hhv. 61, 63 og 135 artikler. Titler og abstrakter, der blev indhentet ved søgningerne, blev brugt til at finde relevante arbejder med. Supplerende arbejder og oversigtsartikler er inddraget på basis af tidligere søgninger og referencer i de indhentede artikler.

Folat, B₆- og B₁₂-vitamin

Folat, B₆-vitamin (pyridoxin) og B₁₂-vitamin (cobalamin) tilhører gruppen af vandopløselige B-vitaminer. Alle spiller en væsentlig rolle for omsætningen af homocystein (**Figur 1**). Methyltetrahydrofolat og methylcobalamin indgår begge i remetyleringen af homocystein til methionin, mens B₆-vitamin fungerer som koenzym for omdannelsen af homocystein til cystathionin og cystein. Methionin konverteres til S-adenosylmethionin og fungerer som methyl donor for en række methyltransferaser. Mangel på såvel folat som B₆- og B₁₂-vitamin fører til akkumulation af homocystein, mens B₁₂-vitamin-mangel tillige fører til forhøjede koncentrationer af methylmalonylsyre (MMA), et nedbrydningsprodukt af methylmalonyl-koenzym A. Opgørelser i ældrepopulationer viser, at omkring to tredjedele af de tilfælde, hvor der er forhøjet homocystein, kan forklares ved mangel på vitaminerne

folat og B₁₂ [2]. Forhøjet homocystein er endvidere associeret med nyreinsufficiens, polymorfier i genet for methyltetrahydrofolatreduktase og defekter i enzymer, der indgår i transsulfuration [2].

Homocystein

Man har i et stort antal retrospektive og prospektive undersøgelser samt metaanalyser påvist en association mellem forhøjet homocystein og kardiovaskulær sygdom. Generelt er associationen stærkest i retrospektive opgørelser, hvilket indikerer, at associationen mellem homocystein og kardiovaskulær sygdom måske er påvirket af andre faktorer, for hvilke der ikke er korrigeret i de retrospektive opgørelser. Forhøjet homocystein er også associeret med øget risiko for venøs tromboembolisk sygdom, ligesom man i en prospektiv opgørelse, hvori der indgik ældre patienter fra Framingham-studiet, påviste en association med demens og Alzheimers sygdom, hoftefrakturer og kronisk hjertesvigt [3]. Den omstændighed, at forhøjet homocystein er associeret med en række meget forskellige sygdomsleheder, har foranlediget den hypotese, at homocystein i sig selv kun er en markør for endnu uidentificerede, bagvedliggende, kausale sygdomsprocesser [3]. Den kausale forbindelse mellem homocystein og kardiovaskulær sygdom er således endnu ikke etableret. Resultaterne af laboratoriestudier har tydet på forskellige plausible aetogene og trombogene mekanismer, der fører til bl.a. endotel dysfunktion og inflammation [2]. Mere end 85% af de patienter, der har terminal nyreinsufficiens eller er i dialyse, har forhøjet homocystein [4]. Både i retrospektive og i prospektive studier har man påvist en positiv association mellem kardiovaskulær sygdom og forhøjet homocystein hos dialysepatienter [5-8] og patienter med kronisk nyresvigt [9]. I andre, overvejende nyere studier er der fundet ingen [10, 11] eller en negativ association [12-14].

En sådan reciprok sammenhæng hos nyresyge modsat associationen i den øvrige befolkning mellem homocystein og kardiovaskulær sygdom er forenelig med en såkaldt revers epidemiologi, der er karakteristisk for svært nyresyge patienter, og tilsvarende er beskrevet for en række andre kardiovaskulære risikofaktorer, bl.a. blodtryk, kolesterol og *body mass index* [15]. Baggrunden for dette fænomen er ikke fuldt afklaret, men lavt plasmahomocystein er associeret med lavt serumalbumin og lille proteinindtag, hvilket indikerer en sammenhæng med dårlig ernæringstilstand, der således er en mulig konfounder [12], om end en association til proteinindtag ikke kunne genfindes i en post hoc-analyse baseret på Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-studiet [16], et interventionsstudie, hvor patienter med kronisk nyresvigt blev randomiseret til en lavprotein diæt.

Behandling med vitaminer

I adskillige prospektive studier, heraf flere placebokontrollerede undersøgelser [17-22], er det overbevisende blevet påvist,

Faktaboks

Kardiovaskulær sygdom er hovedårsagen til en betydelig overdødelighed hos patienter med svær nyreinsufficiens

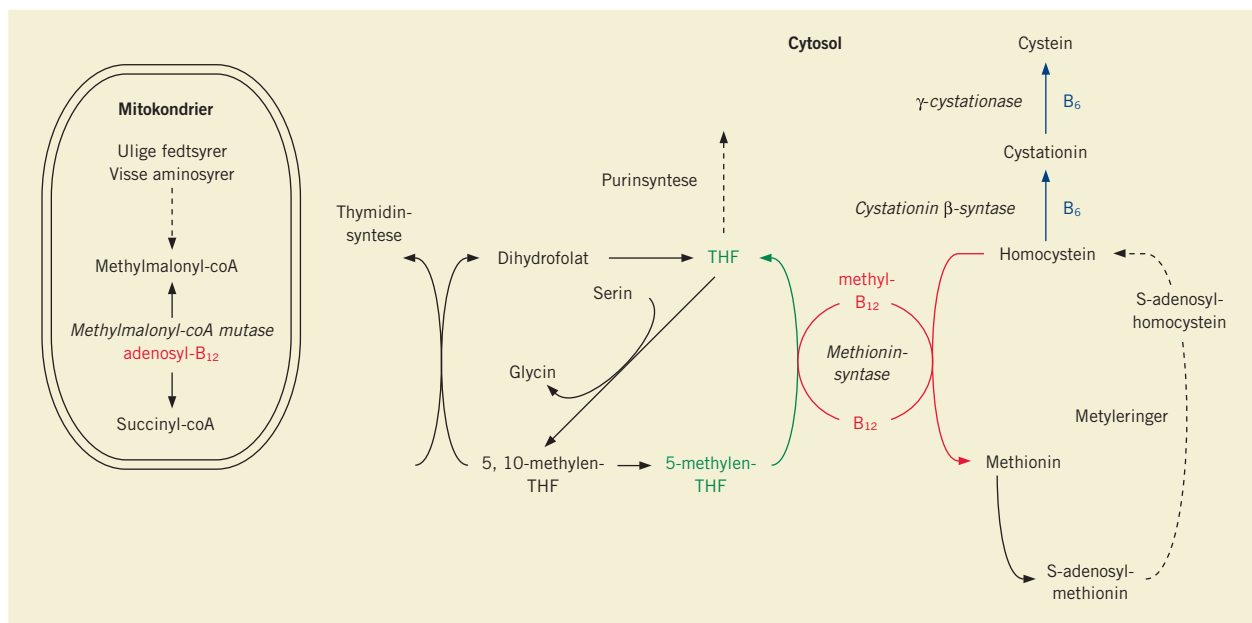
Forhøjet homocystein er associeret med øget risiko for kardiovaskulær død i den almene befolkning, men en eventuel kausal sammenhæng er uafklaret. Hos patienter med svær nyreinsufficiens er associationen mindre tydelig

Folinsyre og B₁₂-vitamin i »suprafysiologiske« doser kan reducere plasmahomocystein hos patienter med nyreinsufficiens, nyretransplanterede og patienter i dialyse

Der er ikke dokumenteret effekt af denne behandling på sygdomsrisiko eller overlevelse, bekræftet i et nyligt publiceret, større studie. Resultatet af et randomiseret studie med nyretransplanterede patienter afventes

Der er for nuværende ikke grundlag for at anbefale behandling af alle kronisk nyresyge med folinsyre, B₆- eller B₁₂-vitamin

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 1. Betydningen af vitaminerne folat, B₆ og B₁₂ for omsætningen af homocystein. 5-methyltetrahydrofolat fungerer som methyl donor (grøn) for remetylering af homocystein til methionin, katalyseret af methioninsyntase, der anvender B₁₂-vitamin (methylcobalamin) som koenzym (rød). Methionin konverteres til S-adenosyl-methionin, der er methyl donor for en række methyltransferaser. B₆-vitamin fungerer som koenzym for cystathionin β-syntase og γ-cystathioninase, der katalyserer omdannelsen af homocystein til cystathionin og cystein ved transsulfuration (blå). B₁₂-vitamin (adenosylcobalamin) indgår som koenzym i den mitokondrielle omdannelse af methylmalonyl-koenzym A til succinyl-koenzym A og dermed i nedbrydningen af fedtsyrer og visse aminosyrer mens folat endvidere fungerer som methyl donor i syntesen af nukleotider. THF = tetrahydrofolat; coA = koenzym A.

at det er muligt at reducere plasmahomocystein ~ 20-50% både hos dialysepatienter [17-19, 23-28], patienter med fungerende nyretransplantat [21, 22] og prædialysepatienter [20, 29, 30] ved behandling med varierende doser folinsyre eller folatanaloger. Reduktionen i plasmahomocystein synes i nogle studier at være afhængig af polymorfier i genet for methylen-tetrahydrofolatreduktase [25, 28, 30, 31]. I mange studier er det påvist, at homocystein ikke altid normaliseres trods høje doser folinsyre, specielt hos patienter, der har terminal uræmi og er i dialyse [17, 23]. Mekanismen bag forhøjet homocystein hos nyresyge er ikke kendt, men den er formodentlig betinget af reduceret renal homocysteinmetabolisme [4]. Amerikanske, retrospektive undersøgelser, der blev gennemført, før man i 1998 indførte obligatorisk berigelse af kornprodukter med folinsyre, viste generelt højere niveau af folat og B₁₂-vitamin hos dialysepatienter end hos nyre raske, men samtidig en negativ korrelation mellem B-vitamin-status og forekomsten af kardiovaskulær sygdom [6, 10], der efter korrektion for andre faktorer bestod for folats vedkommende [10]. Dette kan tolkes således, at dialysepatienter bør suppleres med relativt højere doser vitamin. I studier, hvori man har anvendt høje doser folinsyre, op til 30 mg pr. dag, har man fundet modstridende resultater. I studier med dialysepatienter er der observeret større homocysteinsænkende effekt ved 15 mg pr. dag frem for 1 mg pr. dag [13, 23], ligesom man i et studie med nyretransplanterede påviste signifikant fald i homocystein ved indgift af 2,4 mg, men ikke 0,4 mg folinsyre pr. dag [22].

I andre såvel randomiserede som ukontrollerede studier er der ikke observeret forskel i effekten ved administration af folinsyre op til 15-30 mg pr. dag sammenlignet med 1-15 mg pr. dag [19, 25, 27, 32-34]. Supplerende peroral eller parenteral behandling med B₁₂-vitamin har i nogle, men ikke alle [30] studier kunne reducere homocystein yderligere [27, 28, 35]. Behandling med B₆-vitamin har vist modstridende resultater med hensyn til reduktion i fasteplasmahomocystein. I nogle studier ses der ingen effekt af B₆-vitamin-tilskud alene [29], mens man i andre har påvist en lille effekt [36, 37].

Klinisk effekt-studier

Uanset en mulig association mellem plasmahomocystein og kardiovaskulær sygdom samt plausibel dokumentation for, at det er muligt at reducere plasmahomocystein ved vitaminsubstitution, er det ikke givet, at en sådan behandling vil reducere forekomsten af kardiovaskulær sygdom hos nyresyge. Dette må vurderes på baggrund af randomiserede, kontrollerede studier med dette som det primære endepunkt. Det hidtil største studie er Homocysteinemia in Kidney and End Stage Renal Disease (HOST)-studiet [1, 38]. Dette amerikanske multicenterstudie omfatter 2.056, langt overvejende mandlige, patienter med kronisk nyresvigt, heraf 1.305 prædialysepatienter med en beregnet glomerulær filtrationsrate < 30 ml pr. minut (gennemsnitlig 21,6 ml pr. minut) og 751 i hæmodialyse, og forhøjet plasmahomocystein (gennemsnitlig 24 mikromol pr. l), der randomiseredes til en kombination af 40 mg folin-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

syre, 100 mg B₆-vitamin og 2 mg B₁₂-vitamin dagligt eller placebo [1]. I studiet blev der ikke påvist nogen effekt af den kombinerede vitaminbehandling på patientoverlevelsen (det primære endepunkt) efter 3,2 års gennemsnitlig opfølgning på trods af en initial reduktion i plasmahomocystein på 25,8%. Der observeredes heller ingen signifikant effekt på kombinerede eller sekundære endepunkter, herunder myokardieinfarkt, apopleksi, amputation eller fisteltrombose. I subgruppeanalyser kunne man ikke påvise nogen effekt af vitaminbehandling uanset stadiet af nyresygdom eller plasmahomocysteiniveau.

Studiet var i væsentlig grad baseret på opfølgning pr. telefon eller post, dog således at *event*-oplysninger efterfølgende søgtes bekræftet via journaler og/eller registre. Protokollen tillod vitamintilskud på op til 1 mg folinsyre i begge grupper, og patienterne blev rekrutteret i USA efter indførelse af obligatorisk berigelse af kornprodukter med folinsyre, hvilket må tages i betragtning ved sammenligning med danske forhold. Man kan således indvende, at plasmahomocysteiniveauet ved forsøgets start og i placebogruppen kun var moderat forhøjet. Der er endvidere rejst spørgsmål om det anvendte dosis-regimen af B₆- og B₁₂-vitamin [39]. I the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST-studiet), der omfattede 315 svært nyresyge, heraf 85% i dialyse, og 35% med kendt kardiovaskulær sygdom, blev patienterne randomiseret til 15 mg folinsyre dagligt eller placebo uden folattilskud [17]. Studiets primære endepunkter var ultralydsbestemt progression i a. carotis intima/media-tykkelse og kombinationen af akut myokardieinfarkt, apopleksi og kardiovaskulær død. Trods 19% reduktion i plasmahomocystein i den aktivt behandlede gruppe fandt man ingen signifikant effekt hverken på progressionen i carotis intima/media-tykkelse eller på de kombinerede kardiovaskulære endepunkter efter gennemsnitlig 3,6 års opfølgning. *Wrono et al* kunne i et randomiseret, dobbeltblindt multicenterstudie med sammenlagt 510 dialysepatienter, der overvejende var i hæmodialyse, ikke påvise nogen forskel i kombineret kardiovaskulær sygdom og død ved henholdsvis 1,5 mg eller 15 mg folinsyre dagligt efter gennemsnitlig to års opfølgning [13]. Studiet var uden placebo-gruppe, og i alle tre grupper observeredes en reduktion i plasmahomocystein. Reduktionen var højere jo større dosis folinsyre, en forskel, der netop var signifikant efter 18 måneder. I studiet observeredes en negativ korrelation mellem plasmahomocystein ved start og forekomsten af kardiovaskulær sygdom, hvilket var foreneligt med revers epidemiologi. Sammenfattende støtter resultaterne af studiet ikke brugen af højdosisbehandling. I et italiensk, åbent *single center*-studie, hvor kun en del af de 114 inkluderede hæmodialysepatienter blev randomiserede til enten 5 mg folinsyre dagligt/hver anden dag eller intet tilskud, blev der påvist højere forekomst af kardiovaskulær sygdom i den ubehandlede gruppe [18]. Studiets design, hvor kun en del af patienterne blev randomiserede, og grupperne i øvrigt ikke var sammenlignelige ved

start, gør desværre konklusioner umulige. I et studie fra samme hospital blev 81 hæmodialysepatienter randomiseret til henholdsvis 15 mg folinsyre dagligt, 5 mg folinsyre dagligt eller intet tilskud [19]. Opfølgningen var kun et år og studiets primære endepunkt var ændringer i plasmahomocystein, som faldt signifikant på folinsyrebehandling. Man registrerede imidlertid også en ikkesignifikant reduktion i kombinerede, kardiovaskulære sygdomsmarkører blandt de folinsyrebehandlede patienter under et sammenlignet med gruppen, der ikke fik tilskud. I flere studier har man undersøgt effekten af folinsyretilskud på aterosklerotiske karforandringer og endotelfunktion, men resultaterne er modstridende. I ASFAST-studiet registreredes ingen signifikant effekt på progressionen i carotis intima/media-tykkelse, mens der i et andet placebokontrolleret studie blev påvist reduktion i carotis intima/mediatykkelse hos nyretransplanterede, der havde forhøjet homocystein og var blevet behandlet seks måneder med folinsyre, B₁₂- og B₆-vitamin i kombination [21]. I et ikkekontrolleret studie med dialysepatienter blev der påvist forbedret endotelfunktion efter behandling med methyltetrahydrofolat og B₁₂-vitamin [28], mens behandling af prædialysepatienter med 5 mg folinsyre dagligt i et placebokontrolleret studie var uden effekt [20].

Spørgsmålet om behandling af nyretransplanterede afventer resultatet af Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation (FAVORIT)-studiet. I dette studie evaluerer man effekten af en kombination af 5 mg folinsyre, 50 mg B₆ og 1 mg B₁₂ dagligt mod henholdsvis 0 mg, 1,4 mg og 0,002 mg af samme på kardiovaskulær sygdom hos nyretransplanterede patienter med forhøjet homocysteinkoncentration. Der er inkluderet 4.000 patienter, og der er en forventet opfølgningsperiode på fem år [40].

Konklusion

Der er dokumentation for en association mellem forhøjet plasmahomocystein og kardiovaskulær sygdom i den almene befolkning. Hvorvidt denne sammenhæng er kausal, er uafklaret, om end der i eksperimentelle studier er fundet mulige patofysiologiske mekanismer. Sammenhængen mellem homocystein og risiko hos terminalt nyresyge er mere usikker og påvirkes antageligt af faktorer som kronisk dårlig ernæring og inflammation. Det er overbevisende påvist, at behandling med folinsyre og formodentligt også B₁₂-vitamin kan reducere plasmahomocystein hos nyreinsufficente patienter. Den optimale dosis er uafklaret, men i de fleste undersøgelser ses der maksimal effekt af 1-5 mg folinsyre dagligt. Der er imidlertid ikke dokumentation for en morbiditets- eller mortalitetsreducerende effekt af en sådan behandling, hvilket nu er bekræftet i et større, randomiseret studie (HOST), hvori man undersøgte effekten af en kombination af folinsyre, B₆ og B₁₂. På den baggrund er der på nuværende tidspunkt ikke grundlag for at anbefale behandling af alle kronisk nyresyge med folinsyre, B₆- eller B₁₂-vitamin. Et større studie med nyre-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

transplanterede patienter er på vej. Det er fortsat uafklaret, om der er subgrupper af nyresyge, der f.eks. på baggrund af vitaminstatus og/eller genetiske polymorfier måske vil have gavn af vitaminsubstitution. Det skal understreges, at ovenstående naturligvis ikke diskvalificerer behandling af regulær vitaminmangel, klinisk eller biokemisk hos nyresyge. Denne diagnose kan være vanskelig, specielt når det gælder B₁₂-vitamin-mangel, da de diagnostiske kriterier, herunder homocystein, er påvirket af nyreinsufficiensen i sig selv. Med dette som udgangspunkt, og da vitaminerne er vidtgående ugiftige og uden bivirkninger, kan man overveje at anbefale et »almindeligt« dagligt B-vitamin-tilskud. Der er ikke klinisk dokumentation herfor, og man skal i givet fald erindre, at peroral behandling ikke forebygger vitaminmangel hos alle patienter.

Korrespondance: Henrik Birn, Nyremedicinsk Afdeling C, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus N. E-mail: hb@ana.au.dk

Antaget: 23. juli 2007

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1163-70.
- Herrmann W, Herrmann M, Obeid R. Hyperhomocysteinemia: a critical review of old and new aspects. *Curr Drug Metab* 2007;8:17-31.
- Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006;136:1726S-30S.
- Friedman AN, Bostom AG, Selhub J et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2181-9.
- 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;97:138-141.
- Robinson K, Gupta A, Dennis V et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996;94:2743-8.
- Bostom AG, Shemin D, Verhoef P et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2554-8.
- Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:609-14.
- Jungers P, Chauveau P, Bandin O et al. Hyperhomocysteinemia is associated with atherosclerotic occlusive arterial accidents in predialysis chronic renal failure patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997;23:170-3.
- Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. Folate status is the major determinant of fasting total plasma homocysteine levels in maintenance dialysis patients. *Atherosclerosis* 1996;123:193-202.
- Friedman AN, Hunsicker LG, Selhub J et al. Total plasma homocysteine and arteriosclerotic outcomes in type 2 diabetes with nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3397-402.
- Suliman ME, Qureshi AR, Barany P et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:1727-35.
- Wrone EM, Hornberger JM, Zehnder JL et al. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:420-6.
- Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM et al. An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1106-13.
- Dieperink H. Revers epidemiologi hos dialysepatienter. *Ugeskr Læger* 2007;169:1122.
- Menon V, Wang X, Greene T et al. Homocysteine in chronic kidney disease: Effect of low protein diet and repletion with B vitamins. *Kidney Int* 2005;67:1539-6.
- Zoungas S, McGrath BP, Branley P et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAT) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1108-16.
- Righetti M, Serbelloni P, Milani S et al. Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006;24:379-86.
- Righetti M, Ferrario GM, Milani S et al. Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med Sci Monit* 2003;9:119-124.
- Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ et al. Does folic acid decrease plasma homocysteine and improve endothelial function in patients with predialysis renal failure? *Circulation* 2000;102:871-5.
- Marcucci R, Zanazzi M, Bertoni E et al. Homocysteine-lowering therapy and carotid intima-media thickness in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:2491-92.
- Beaulieu AJ, Gohh RY, Han H et al. Enhanced reduction of fasting total homocysteine levels with supraphysiological versus standard multivitamin dose folic acid supplementation in renal transplant recipients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2918-21.
- Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. High dose-B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996;49:147-52.
- De Vecchi AF, Patrosso C, Novembrino C et al. Folate supplementation in peritoneal dialysis patients with normal erythrocyte folate: effect on plasma homocysteine. *Nephron* 2001;89:297-302.
- Sunder-Plassmann G, Fodinger M, Buchmayer H et al. Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: results of the Vienna multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1106-16.
- Tremblay R, Bonnardeaux A, Geadah D et al. Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: effects of 12-month supplementation with hydro-soluble vitamins. *Kidney Int* 2000;58:851-8.
- Manns B, Hyndman E, Burgess E et al. Oral vitamin B(12) and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyper-homocyst(e)inemia. *Kidney Int* 2001;59:1103-9.
- Buccianti G, Raselli S, Baragetti I et al. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:857-64.
- Chauveau P, Chadeaux B, Coude M et al. Long-term folic acid (but not pyridoxine) supplementation lowers elevated plasma homocysteine level in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:106-9.
- Billion S, Tribout B, Cadet E et al. Hyperhomocysteinemia, folate and vitamin B12 in unsupplemented haemodialysis patients: effect of oral therapy with folic acid and vitamin B12. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:455-61.
- Pastore A, De Angelis S, Casciani S et al. Effects of folic acid before and after vitamin B12 on plasma homocysteine concentrations in hemodialysis patients with known MTHFR genotypes. *Clin Chem* 2006;52:145-8.
- Spence JD, Cordy P, Kortas C et al. Effect of usual doses of folate supplementation on elevated plasma homocyst(e)ine in hemodialysis patients: no difference between 1 and 5 mg daily. *Am J Nephrol* 1999;19:405-10.
- van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J et al. No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:106-12.
- Gonin JM, Nguyen H, Gonin R et al. Controlled trials of very high dose folic acid, vitamins B12 and B6, intravenous folic acid and serine for treatment of hyperhomocysteinemia in ESRD. *J Nephrol* 2003;16:522-34.
- Elian KM, Hoffer LJ. Hydroxocobalamin reduces hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Metabolism* 2002;51:881-6.
- Lindner A, Bankson DD, Stehman-Breen C et al. Vitamin B6 metabolism and homocysteine in end-stage renal disease and chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:134-45.
- Arnadottir M, Brattstrom L, Simonsen O et al. The effect of high-dose pyridoxine and folic acid supplementation on serum lipid and plasma homocysteine concentrations in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1993;40:236-40.
- Jamison RL, Hartigan P, Gaziano JM et al. Design and statistical issues in the homocysteinemia in kidney and end stage renal disease (HOST) study. *Clin Trials* 2004;1:451-60.
- Hoffer LJ. Testing the homocysteine hypothesis in end-stage renal disease: Problems and a possible solution. *Kidney Int* 2006;69:1507-10.
- Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW et al. Rationale and design of the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation (FAVORIT) trial. *Am Heart J* 2006;152:448.e1-448.e7.