

Brak zmian stężenia homocysteiny w surowicy krwi u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami po zaprzestaniu stosowania dużych dawek kwasu foliowego

Jolanta FIJAŁKOWSKA-MORAWSKA¹

Janusz MORAWSKI¹

Iwona KOZAK-MICHAŁOWSKA²

Anna KUMOR²

Michał NOWICKI¹

¹Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek
Kierownik: Prof. dr med. Michał Nowicki

²Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: Dr med. Iwona Kozak-Michałowska

Słowa kluczowe:

- hemodializa
- kwas foliowy
- homocysteina

Key words:

- hemodialysis
- folic acid
- homocysteine

Podawanie kwasu foliowego istotnie zmniejsza stężenie homocysteiny w surowicy u osób z nieupośledzoną czynnością nerek. Istnieją wątpliwości, czy takie leczenie może być skuteczne również u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Po pierwszych, opublikowanych wynikach badań, które wykazały skuteczność wysokich dawek (30-60 mg/dobę) kwasu foliowego, wprowadziliśmy podobne leczenie (30 mg kwasu foliowego/dobę doustnie) u naszych dializowanych pacjentów. Wyniki dalszych badań nie potwierdziły jednak w pełni skuteczności takiego postępowania, co skłoniło nas do przerwania suplementacji kwasem foliowym. Celem pracy była ocena wpływu odstawienia wysokich dawek kwasu foliowego (30 mg/dobę) na stężenie homocysteiny w surowicy krwi u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami. Badaniami objęto 55 chorych przewlekle hemodializowanych (33 M, 22 K), w średnim wieku 59 ± 12 lat, dializowanych przez średnio 56 ± 61 miesięcy. Stężenie kwasu foliowego i homocysteiny w surowicy krwi oznaczono przed zaprzestaniem stosowania kwasu foliowego oraz po 6 i 12 kolejnych tygodniach. Wyjściowe stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi (przy podawaniu 30 mg/dobę) przewyższało u wszystkich chorych prawidłowe stężenie. Po 6 i 12 tygodniach od odstawieniu leku stężenia tej witaminy w surowicy krwi u wszystkich badanych uległy normalizacji. Średnie stężenie homocysteiny w osoczu krwi przewyższało górną granicę normy i wynosiło $20,9 \pm 8,4 \mu\text{mol/l}$ podczas suplementacji wysokimi dawkami kwasu foliowego. Po 6 i 12 tygodniach od odstawieniu leku stężenie homocysteiny w osoczu nie zmieniło się istotnie. Wydaje się, że długoterminowe podawanie kwasu foliowego przewlekle hemodializowanym chorym, nawet w wysokich dawkach, nie wpływa istotnie na stężenie homocysteiny w osoczu krwi, a zatem takie postępowanie nie powinno być polecane rutynowo w codziennej praktyce. Uwzględniając jednak fakt eliminacji kwasu foliowego podczas hemodializy, wydaje się zasadne uzupełnianie jego niedoborów mniejszymi dawkami. (NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 62-65)

No effect of high-dose folic acid treatment discontinuation on serum homocysteine concentration in hemodialysis patients with end-stage renal disease

The administration of folic acid significantly decreases serum concentration of homocysteine in patients without renal function impairment but the results of studies in hemodialysis patients do not seem to prove this concept. After first positive results which showed the efficacy of high doses (30-60mg) of folic acid supplementation we introduced similar treatment (30 mg of folic acid given orally) in our dialysis patients. Since the subsequent studies did not confirm those initial findings we decided to withdraw that treatment. The aim of our study was to evaluate the effect of high-dose folic acid (30 mg/day) on serum concentration of homocysteine in hemodialysis patients. The study group included 55 patients (33 M, 22 F), mean age 59 ± 12 years, mean time of dialysis 56 ± 61 months. Serum concentration of folic acid and homocysteine were measured before supplementation was stopped and after 6 to 12 weeks thereafter. Initial folic acid serum concentration (during administration of 30 mg/day) was above the normal range in all patients. The concentration of folic acids returned to normal range in all patients after both 6 and 12 weeks off high-dose folic acid therapy. Mean serum concentration of homocysteine was above the upper limit of normal ($20.9 \pm 8.4 \mu\text{mol/l}$) during supplementation with high dose of the folic

Adres do korespondencji:
Prof. dr med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii
Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego
90-153 Łódź, ul. Kopcińskiego 22,
Tel.: 042 6776709, Fax: 042 6783632
e-mail: nefrologialodz@wp.pl; jolafm@wp.pl

acid however 6 and 12 weeks after discontinuation of that treatment its concentration did not change significantly. It seems that prolonged administration of folic acid in chronic hemodialysis patients in high doses could not affect homocysteine serum concentration. Therefore that kind of supplementation should not be a routine practice among dialysis patients.

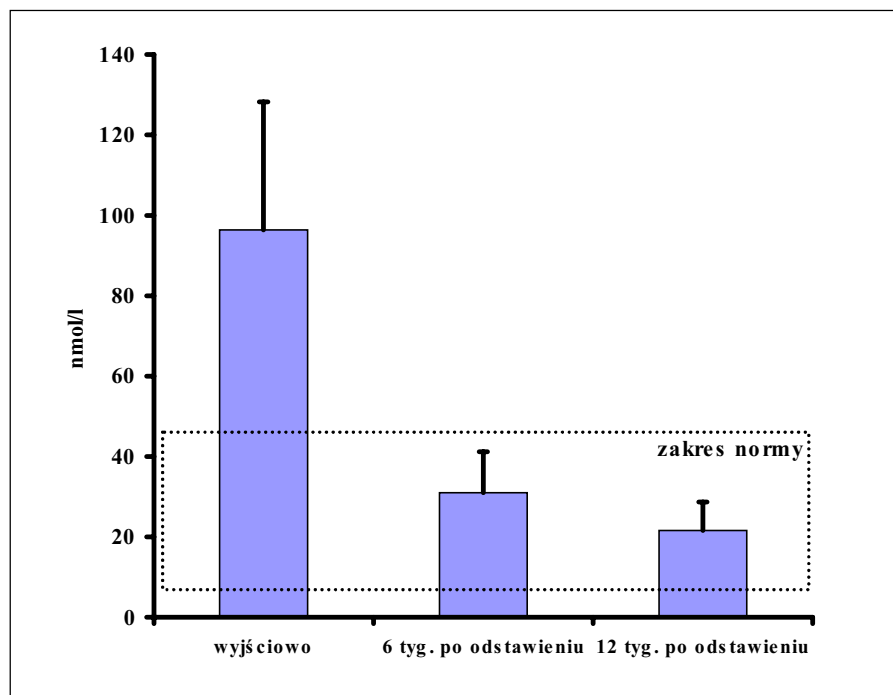
(NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 62-65)

Wstęp

Pomimo stosowania coraz doskonalszych metod leczenia nerkozastępczego, choroby układu sercowo-naczyniowego są nadal najczęstszą przyczyną śmierci chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. U pacjentów przewlekle leczonych hemodializami spotykamy te same czynniki ryzyka, co w ogólnej populacji. Pomimo licznych wątpliwości i istnienia zjawiska tzw. „odwróconej” epidemiologii chorób serca u chorych przewlekle dializowanych jednym z istotnych czynników ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w tej populacji może być hiperhomocysteinemia [5,7].

Zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy krwi w tej grupie chorych wykazały liczne badania kliniczne [4-7,10,12-13]. Hiperhomocysteinemia była obserwowana u 80%-85% chorych hemodializowanych [10]. Normalizacja stężenia homocysteiny w surowicy może zmniejszyć ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Udowodniono, że stosowanie kwasu foliowego oraz witamin z grupy B (B_6 , B_{12}) u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami obniża stężenie homocysteiny w surowicy krwi chociaż odpowiedź na leczenie jest znacznie mniejsza niż u osób bez upośledzenia czynności nerek [4-7,9-10,12-13].

Biologicznie czynną postacią kwasu foliowego jest kwas tetrahydrofoliowy (FH_4), będący koenzymem w reakcjach przenoszenia rodników jednowęglowych, odgrywających istotną rolę w syntezie zasad purynowych i pirymidynowych, w przemianie niektórych aminokwasów (histydyny, seryny, glicyny i metioniny) i co ważne reakcji przekształcenia kwasu formiminoglutaminowego – FIGLU do kwasu glutaminowego. Niedobór kwasu foliowego ujawnia się upośledzeniem biosyntezy kwasów nukleinowych. Najbogatszym źródłem tej witaminy są suche kiełki, soczewica, pomarańcze, pełnoziarniste pieczywo, wątroba, brokuły, buraki, szpinak, grzyby i drożdże – pokarmy bogate w potas, ograniczane w diecie chorych przewlekle dializowanych. Dobowe zapotrzebowanie na kwas foliowy u zdrowego dorosłego człowieka jest oceniane na 0,2 mg u mężczyzn oraz 0,18 mg u kobiet. W ciąży zapotrzebowanie wzrasta do 0,4 mg [17]. U chorych dializowanych należy uwzględnić straty kwasu foliowego do których dochodzi podczas zabiegu hemodializy (HD). Uzasadniają one uzupełnianie kwasu foliowego u chorych przewlekle leczonych tą metodą [3,5,6,10,11,13]. Zalecenia odnośnie sposobu podawania i wielkości dawki kwasu foliowego u chorych w tej grupie są niejednoznaczne [1,2,6,7,9]. W badaniach klinicznych lek podawano w różnych dawkach, razem lub bez innych witamin z grupy B. Stosowane dawki kwasu foliowego mieściły się w granicach od 2,5 mg podawanego po HD [3] do nawet 60 mg sto-



Rycina 1

Stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi chorych hemodializowanych przy dawkowaniu 30 mg/dobę do ustnie oraz 6 i 12 tygodni po odstawieniu leku.

Serum folic acid concentration in hemodialysis patients during 30 mg/day folic acid administration and 6 and 12 weeks after the therapy discontinuation.

sowanych codziennie doustnie (p.o.) [13] lub od 5mg dawkowanych dożylnie (i.v.) po HD [10] do 50 mg podawanych i.v. 1 raz w tygodniu [5].

Pacjenci i metody

Badaniami objęto 55 chorych przewlekle hemodializowanych (22 kobiety, 33 mężczyzn), w średnim wieku 59 ± 12 lat, długotrwale dializowanych (przez średnio 56 ± 61 miesięcy), otrzymujących kwas foliowy w dawce 30 mg na dobę przez co najmniej 12 ostatnich miesięcy (tabela 1).

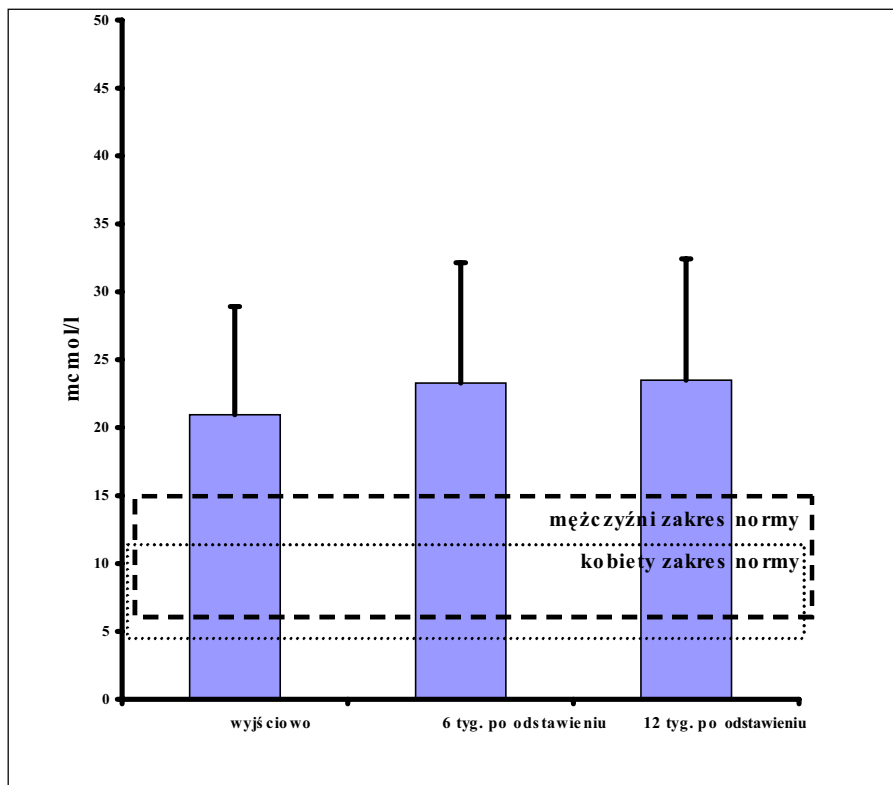
Chorzy byli leczeni przy użyciu aparatów FRESenius 4008S (Fresenius, Bad Hamburg Niemcy) oraz dializatorów niskoprzepuszczalnych z syntetyczną błoną polisulfonową. Dializatory poddawano reutilizacji. Zastosowane parametry hemodializy pozwoliły na uzyskanie średniego Kt/V 1,23. U żadnego chorego współczynnik Kt/V nie był niższy niż 1,11. Średni czas hemodializy wynosił 273 min. Chorzy otrzymywali erytropoetynę w średniej dawce 5180 IU/tydzień po każdej HD dożylnie, co pozwoliło na uzyskanie średniej Hb na poziomie 11,2 g/dl. U 66,1% chorych stwierdzano nadciśnienie tętnicze, u 21,4% w przeszłości występowały incydenty sercowo-naczyniowe (zawał serca, niedokrwienne udar mózgu).

Stężenia kwasu foliowego oraz homocysteiny zostały oznaczone w surowicy krwi wyjściowo tj. w warunkach podażi doustnej 30 mg kwasu folio-

wego (Acidum Folicum 0,015, Polfa Grodzisk) na dobę oraz w 6. i 12. tygodniu od odstawienia leku. W czasie całego badania uzupełniano też witaminy B_6 w dawce 100 mg na dobę (Vitaminum B_6 , Polfarmex).

Stężenie kwasu foliowego w surowicy oznaczano mikrocząsteczkową metodą immunoenzymatyczną MEIA (microparticle enzyme immunoassay) przy użyciu zestawów odczynnikowych firmy Abbott na analizatorze immunochemicznym AXSYM. W metodzie tej próbka badana i mikrocząsteczki znajdują się w celkach pomiarowych. Podczas inkubacji następuje połączenie oznaczanego związku z mikrocząsteczkami i powstaje kompleks immunologiczny antygen-przeciwciała. Po dodaniu koniugatu tworzona jest tzw. „kanapka” złożona z warstw: przeciwciała, antygen, przeciwciała- to znakowane fosfatązą alkaliczną. Ta ostatnia katalizuje reakcję hydrolizy z wykorzystaniem substratu fluorescencyjnego. Powstały produkt reakcji jest wprost proporcjonalny do ilości oznaczanego związku. Ocena ilościowa dokonywana jest za pomocą pomiaru emitowanego światła fluorescencyjnego z wykorzystaniem lampy rtęciowej.

Stężenie homocysteiny oznaczano dokonując pomiaru fluorescencji w świetle spolaryzowanym metodą FPI (fluorescent polarization immunoassay), w której związana postać homocysteiny (forma utleniona) ulega redukcji do wolnej homocy-



Rycina 2
Stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych hemodializowanych przy dawkowaniu 30 mg/dobę doustnie oraz 6 i 12 tygodni po odstawieniu leku.
Serum homocysteine concentration in hemodialysis patients during 30 mg/day folic acid administration and 6 and 12 weeks after the therapy discontinuation.

steiny i w drodze reakcji enzymatycznej powstaje S-adenozyl-L-homocysteina.

Dane przedstawiono w postaci średnia \pm odchylenie standardowe. Wartość $p < 0,05$ uznano za znamienne. Do porównań wewnątrzgrupowych użyto zależnie od rozkładu zmiennych odpowiednio dwustronny test t dla zmiennych połączonych oraz test *Wilcoxon*. Do badań korelacyjnych wykorzystano metodę liniową *Pearsona*.

Wyniki

Wyjściowe średnie stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi (przy podawaniu 30 mg/dobę kwasu foliowego) wynosiło $96,4 \pm 48,3$ nmol/l, przewyższając górną granicę normy przyjętą dla osób w populacji ogólnej (6,2-40 nmol/l) u wszystkich badanych. Po 6 i 12 tygodniach po odstawieniu kwasu foliowego stężenia tej witaminy w surowicy krwi uległy normalizacji u wszystkich badanych i wynosiły średnio odpowiednio $31,0 \pm 23,9$ i $21,6 \pm 22,5$ nmol/l ($p < 0,001$) (rycina 1).

U chorych otrzymujących 30 mg kwasu foliowego średnie stężenie homocysteiny w surowicy krwi było zwiększone do $20,9 \pm 8,4$ μ mol/l (N - K: 4,6-12,44 μ mol/l, M: 6,26-15,01 μ mol/l). W 6 i 12 tygodni po odstawieniu leku średnie stężenie homocysteiny w osoczu wykazywało tendencję do niewielkiego wzrostu (odpowiednio $23,3 \pm 9,2$ i $23,5 \pm 7,9$ μ mol/l), ale te różnice nie były istotne (odpowiednio $p = 0,11$ i $p = 0,06$) (rycina 2).

W badaniach korelacyjnych stwierdzono statystycznie istotne zależności pomiędzy wyjściowym (przy podawaniu dużej dawki kwasu foliowego) stężeniem kwasu foliowego i homocysteiny w surowicy ($r = -0,31$,

$p = 0,02$). Podobną zależność stwierdzono też po 6 tygodniach od odstawienia kwasu foliowego ($r = -0,30$, $p = 0,03$) ale już nie po 12 tygodniach. Nie stwierdzono też istotnej zależności pomiędzy zmianami stężeń kwasu foliowego i homocysteiny w surowicy w czasie 12 tygodni od dostawienia doustnej podaży kwasu foliowego ($R = -0,10$, $p = 0,45$).

Dyskusja

Kwas foliowy będący kofaktorem metabolizmu aminokwasów i kwasów nukleinowych zwiększa metabolizm homocysteiny, uznanego czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [2]. Podawanie kwasu foliowego jest zalecane w leczeniu hiperhomocysteinemii, chociaż efekty takiego leczenia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek mogą nie być równie korzystne jak u chorych bez niewydolności tego narządu [4,6].

Po pierwszych zachęcających wynikach badań, które wykazały skuteczność wysokich dawek (30-60 mg/dobę) kwasu foliowego w obniżaniu stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych poddawanych przewlekle zabiegom hemodializy [13], wprowadziliśmy podobne zasady postępowania u naszych dializowanych pacjentów, polegające na przewlekłej podaży 30 mg kwasu foliowego/dobę doustnie. Po opublikowaniu wyników kolejnych badań, które nie potwierdziły dodatkowych korzyści wysokich dawek tej witaminy [3,7,9,12] zdecydowaliśmy o odstawieniu leku.

Opierając się na dostępnych w piśmiennictwie dotychczasowych obserwacjach, że kwas foliowy obniża stężenie homocysteiny postanowiliśmy dokonać analizy wpływu ta-

kiego postępowania na stężenie homocysteiny w surowicy krwi. Dodatkowym powodem odstawienia kwasu foliowego stosowanego w dużej dawce u naszych chorych było to, że po 12 miesiącach stężenie tej witaminy w surowicy krwi u naszych chorych było znacznie zwiększone. Należy jednak zaznaczyć, że u badanych osób nie stwierdzono żadnych cech ani objawów hiperwitaminozy.

W pracy prześledzono zależności pomiędzy stężeniem kwasu foliowego w surowicy krwi, a stężeniem homocysteiny. Pomimo tendencji do wzrostu stężenia homocysteiny w surowicy krwi po odstawieniu kwasu foliowego nie obserwowano po 6 i 12 tygodniach istotnych zmian jej stężenia w surowicy.

Podobne obserwacje, ale przy wprowadzeniu podaży kwasu foliowego a nie jej zaprzestaniu, poczynili w 2003 roku *Chiarlo* i wsp. [3], którzy również zaobserwowali brak skuteczności suplementacji kwasu foliowego w normalizacji stężenia homocysteiny w surowicy u przewlekle hemodializowanych chorych.

Pomimo dużego zainteresowania hiperhomocysteinemią występującą u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek prac, w których stosowano duże dawki kwasu foliowego i/lub innych witamin z grupy B nie jest wiele a ich wyniki nie są jednoznaczne. Podobne wątpliwości dotyczą również konieczności przewlekłej suplementacji witamin rozpuszczalnych w wodzie u chorych dializowanych. Dostępne w piśmiennictwie wyniki badań w większości wykazały, że w leczeniu hiperhomocysteinemii duże dawki kwasu foliowego nie wykazują istotnej statystycznie przewagi nad mniejszymi dawkami leku. Już w 2000 roku *Sunder-Plassmann* i wsp. [13] w badaniu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem nie wykazali istotnej statystycznie różnicy w obniżaniu stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych hemodializowanych przy podawaniu kwasu foliowego w dobowej dawce 15, 30 lub 60 mg. Podobnie *Righetti* i wsp. nie potwierdzili dodatkowych korzyści z podaży dużych dawek kwasu foliowego nad małymi dawkami leku [11].

Skuteczniejsze okazało się natomiast dożylnie podawanie kwasu foliowego w badaniu *Obeid* i wsp. [10], w którym lek ten podawano po hemodializie równocześnie jednak z witaminami B₆ i B₁₂ co utrudnia interpretację wyników. Takie postępowanie, po 4 tygodniach leczenia, spowodowało statystycznie obniżenie stężenia homocysteiny w surowicy. Można więc sądzić, że to raczej dodanie witamin z grupy B zwiększyło skuteczność kwasu foliowego w obniżaniu stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych dializowanych. Wydają się temu jednak z kolei zaprzeczać wyniki długoterminowego badania przeprowadzonego przez *Trimachi* i wsp. [14]. Okazało się, że tylko w grupach chorych otrzymujących kwas foliowy oraz kwas foliowy i witaminę B₁₂ obserwowano normalizację stężenia homocysteiny. U chorych nie otrzymujących żadnej suplementacji oraz otrzymujących wyłącznie witaminę B₁₂ stężenie homocysteiny nadal pozostało zwiększone.

W innym badaniu, przeprowadzonym u dzieci, *Farid* i wsp. [5] wykazali korzystny wpływ dołączenia do terapii kwasem folio-

wym witaminy B₁₂. Ci sami autorzy nie zarejestrowali jednak znaczącego obniżenia stężenia homocysteiny w surowicy u chorych otrzymujących wyłącznie kwas foliowy. Można by zatem zaryzykować stwierdzenie, że kwas foliowy jest niezbędny do obniżenia stężenia homocysteiny w surowicy, ale normalizację można osiągnąć dopiero po dodaniu witaminy B₁₂. Już w 2000 roku podobne obserwacje poczynili *Sombolos* i wsp. [12], wykazując, że witaminy B₁, B₆, B₁₂ redukują stężenie homocysteiny w surowicy krwi chorych hemodializowanych tylko gdy są podawane jednocześnie z kwasem foliowym.

Należy też rozważyć efekt samej witaminy B₆. Ocena tego efektu na podstawie danych z dotychczas przeprowadzonych badań jest trudna, ponieważ zazwyczaj łączono w nich podawanie witamin z grupy B tj. B₆ + B₁₂ [4,6,8,10] lub B₁ + B₆ + B₁₂ [12]. Odstępstwem od tej zasady było nasze badanie. Chorzy otrzymywali stałą suplementację witaminy B₆-100 mg/dobę, ale nie podawaliśmy w okresie tym równocześnie witamin B₁ i B₁₂. Podczas takiego leczenia nie zaobserwowaliśmy normalizacji stężenia homocysteiny w surowicy, pomimo wysokiego stężenia kwasu foliowego w surowicy krwi. Tak więc wydaje się bardziej prawdopodobne, że to witamina B₁₂ a nie B₆ może stanowić korzystniejsze pod względem wpływu na hiperhomocysteinemię połączenie z kwasem foliowym.

Potwierdzenia tego dostarczyło badanie *Koyama* i wsp. [8] w 2002 roku, w którym wykazano, że hiperhomocysteinemia obserwowana u chorych hemodializowanych nie może być leczona wyłącznie podawaniem kwasu foliowego, ale równocześnie też witaminą B₁₂. Aby jednak stwierdzić długoterminowe korzyści takiego leczenia, a przede wszystkim pokazać korzystne kliniczne efekty zmniejszenia stężenia homocysteiny w surowicy, takie jak redukcja incydentów sercowo-naczyniowych, potrzebne są duże i długotrwałe badania interwencyjne. Do tej pory brak jest jednak takich badań, chociaż pojawiły się obserwacje ukierunkowane na tzw. zastępcze punkty końcowe jak np. parametry lipidowe. I tak w w badaniach *Ziakki* i wsp. [16] obniżenie stężenia homocysteiny spowodowało znamienne statystycznie spadek stężenia LDL-CH, nieznamien-

ny spadek stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów i istotny wzrost stężenia HDL-CH.

Nierozstrzygnięte pozostaje też pytanie, czy ważna jest droga suplementacji kwasu foliowego u chorych hemodializowanych. Randomizowane badanie *Ducloux* i wsp. [4] wykazało brak przewagi podawania dożylnego nad doustnym. Odpowiedź na to pytanie jest ważna pod względem praktycznym biorąc pod uwagę różnicę kosztów podawania kwasu foliowego tymi dwiema drogami.

Analiza oznaczeń kwasu foliowego i homocysteiny przeprowadzonych w naszej klinice pokazała, że długotrwałe podawanie drogą doustną dużych dawek kwasu foliowego (30 mg/dobę) przewlekłe hemodializowanym chorym i uzyskanie wysokich stężeń tej witaminy w surowicy krwi obniża, ale nie normalizuje stężenia homocysteiny w surowicy krwi. Zaprzestanie suplementacji kwasu foliowego, już po 6 tygodniach normalizuje jego stężenie powodując tylko nieznaczny (i nieznamienne statystycznie) wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi.

Naszym zdaniem długoterminowe podawanie kwasu foliowego przewlekłe hemodializowanym chorym, nawet w wysokich dawkach, nie wpływa istotnie na stężenie homocysteiny w surowicy krwi, a zatem nie powinno być polecane rutynowo w codziennej praktyce w ośrodkach dializ. Otrzymane przez nas wyniki badań nie pozwalają obecnie na zaproponowanie adekwatnej dawki uzupełniającej straty kwasu foliowego podczas HD. Mamy nadzieję, że odpowiedzią na ten problem będą wyniki kolejnych naszych badań.

Piśmiennictwo

1. **Billion S., Tribout B., Cadet E. et al.:** Hyperhomocysteinaemia, folate and vitamin B12 in unsupplemented haemodialysis chronic therapy with folic acid and vitamin B12. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 455.
2. **Buccianti G., Bamonti C., Patrosso C. et al.:** Reduction of the homocysteine plasma concentration by intravenously administered folic acid and vitamin B12 in uremic patients on maintenance haemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 2001, 21, 294.
3. **Chiarello P.G., Vannucchi M.T., Moyses Neto M. et al.:** Hyperhomocysteinemia and oxidative stress in hemodialysis: effects of supplementation with folic

acid. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2003, 73, 431.

4. **Ducloux D., Aboubakr A., Motte G. et al.:** Hyperhomocysteinaemia therapy in haemodialysis patients: folic versus folic acid in combination with vitamin B6 and B12. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 865.
5. **Farid F.A., Faheem M.S., Heshmat N.M. et al.:** Study of the homocysteine status in children with chronic renal failure. *Am. J. Nephrol.* 2004, 24, 289.
6. **Ghandour H., Bagley P.J., Shemin D. et al.:** Distribution of plasma folate forms in hemodialysis patients receiving high daily doses. *Kidney Int.* 2002, 62, 2246.
7. **Karpati I., Balla J., Szoke G. et al.:** Frequency of hyperhomocysteinaemia in hemodialysis patients with folic acid supplementation. *Orv. Hetil.* 2002, 143, 1635.
8. **Koyama K., Usami T., Takeuchi O. et al.:** Efficacy of methylcobalamin on lowering total homocysteine plasma concentration in haemodialysis patients receiving high dose folic acid supplementation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 916.
9. **Manns B., Hyndman E., Burgess E. et al.:** Oral vitamin B12 and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyperhomocysteinaemia. *Kidney. Int.* 2001, 59, 1103.
10. **Obeid R., Kuhlmann M.K., Kohler H. et al.:** Response of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid to vitamin treatment in dialysis patients. *Clin. Chem.* 2005, 51, 196.
11. **Righetti M., Ferrario G.M., Milani S. et al.:** Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med. Sci. Monit.* 2003, 9, 119.
12. **Sombolos K., Fragia T., Natse T. et al.:** The effect of long-term intravenous high dose B-complex vitamins with or without folic acid on serum homocysteine in hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 2002, 15, 671.
13. **Sunder-Plassmann G., Fodinger M., Buchmayer H. et al.:** Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinaemia in hemodialysis patients: results of the Vienna multicenter study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, 11, 1106.
14. **Trimarchi H., Schiel A., Freixas E. et al.:** Randomized trial of methylcobalamin and folate effects on homocysteine in hemodialysis patients. *Nephron* 2002, 91, 58.
15. **Yango A., Shemin D., Hsu N. et al.:** Rapid communication: L-folic acid versus folic acid for the treatment of hyperhomocysteinaemia in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001, 59, 324.
16. **Ziakki S., Rammos G., Kountouris S. et al.:** The effect of vitamin B6 and folate supplements on plasma homocysteine and serum lipids levels in patients on regular hemodialysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2001, 33, 559.
17. **MSD Manual, Urban & Partner, Wrocław 1995, 1084.**