

COMMENT JE TRAITE ET PRENDS EN CHARGE UNE HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE

par

M. BUYSSCHAERT* et M.P. HERMANS*

INTRODUCTION

L'hyperhomocystéinémie est souvent considérée comme un facteur de risque indépendant d'athéromatose [1]. Le but de cet article est de démontrer, à la lumière des données scientifiques récentes, la réalité de cette assertion chez les sujets non diabétiques et diabétiques. Nous développerons également l'intérêt d'une démarche thérapeutique proactive visant à normaliser ou réduire un excès d'homocystéine plasmatique.

MÉTABOLISME DE L'HOMOCYSTÉINE ET HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE

L'homocystéine est un intermédiaire du métabolisme cellulaire de la méthionine, un acide aminé essentiel présent dans une alimentation quotidienne équilibrée. Elle peut emprunter deux voies principales de dégradation (fig. 1) [1, 2]. La première, dite de la « trans-sulfuration », est privilégiée lorsqu'il y a un excès de méthionine ou lorsqu'il existe un besoin accru en cystéine. L'homocystéine se condense alors avec la sérine pour former la cystathionine. Cette réaction, catalysée par une *cystathionine-synthase*, requiert un cofacteur, la vitamine B₆. La cystathionine, grâce à une *cystathionase*, est secondairement transformée en cystéine, qui forme du glutathion et/ou est excrétée dans les urines. L'alternative métabolique est une « reméthylation » au sein de la cellule en méthionine. Cette réaction est catalysée par la *méthionine-synthase* et exige la présence de vitamine B₁₂ (cobalamine) comme cofacteur. Le « donneur de

* Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

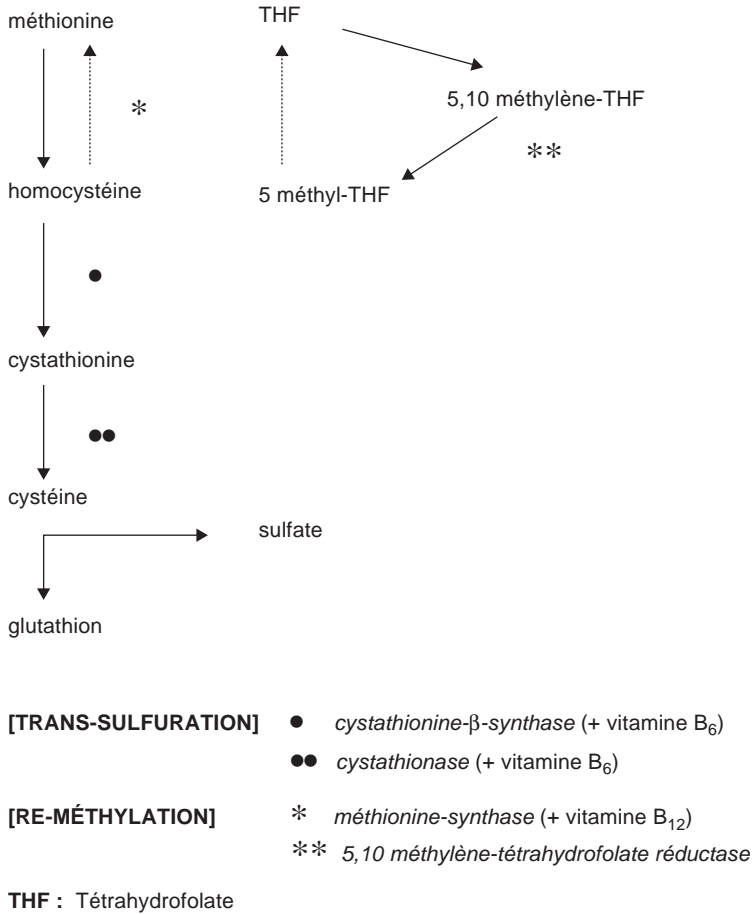


FIG. 1. — Métabolisme de l'homocystéine.

méthyle » est le 5-méthyl-tétrahydrofolate, dérivé du 5,10 méthylène-tétrahydrofolate, sous l'effet de la *5,10 méthylène-tétrahydrofolate réductase*. Le précurseur (au départ du cycle) est le tétrahydrofolate. Il existe, au niveau hépatique et rénal, une autre voie de reméthylation à partir de la bétaine via la *bétaine homocystéine méthyltransférase*.

Les taux plasmatiques normaux (à jeun) d'homocystéine se situent entre 5 et 15 $\mu\text{mol/l}$. Physiologiquement, ils augmentent avec l'âge et sont habituellement plus élevés chez les individus de sexe masculin. Chez les sujets de sexe féminin, l'homocystéinémie s'élève significativement après la ménopause. La classification de Kang et coll. [3] définit trois niveaux d'hyperhomocystéinémie : modérée (15 à 30 $\mu\text{mol/l}$), de grade intermédiaire (30 à 100 $\mu\text{mol/l}$) et sévère (>100 $\mu\text{mol/l}$). En cas d'interprétation équivoque d'une valeur à jeun, un test de surcharge à la méthionine (100 mg par kg de poids corporel per os), est apte à mieux identifier le stade de l'hyperhomocystéinémie.

Les principales techniques de dosage de l'homocystéine plasmatique sont la chromatographie liquide à haute performance et les immunodosages. Les modalités pratiques ont été publiées en détail [1-4].

ÉTIOLOGIES DE L'HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE

Diverses pathologies peuvent entraîner une augmentation, à un degré variable, de l'homocystéine plasmatique. Il s'agit essentiellement de maladies génétiques (qui impliquent les principales enzymes de son métabolisme) et/ou de carences nutritionnelles [1, 2].

Les hyperhomocystéinémies d'origine génétique sont les plus sévères. La principale d'entre elles fait suite à une déficience en *cystathionine-synthase* ce qui aboutit à un blocage de la trans-sulfuration avec, en amont, accumulation d'homocystéine, entraînant hyperhomocystéinémie et homocystinurie. Dans la forme homozygote de cette maladie héréditaire, les taux d'homocystéine sont généralement supérieurs à 100 $\mu\text{mol/l}$. Son évolution est caractérisée entre autres par la survenue très précoce d'accidents vasculaires. Les patients hétérozygotes pour la mutation présentent habituellement des taux d'homocystéine entre 20 et 40 $\mu\text{mol/l}$, et sont également prédisposés à développer une atteinte vasculaire macro-angiopathique précoce.

L'autre mutation, celle du gène de la *5,10 méthylène-tétrahydrofolate réductase*, conduit à la formation d'un variant enzymatique à activité réduite, limitant ainsi partiellement la voie de la reméthylation avec, comme conséquence, une hyperhomocystéinémie modérée ou de degré intermédiaire.

Une hyperhomocystéinémie le plus souvent modérée peut résulter d'une déficience en folates ou en autres cofacteurs, telles les vitamines B₆ et/ou B₁₂ [1, 2, 5, 6]. Comme l'illustre la figure 1, ces éléments sont indispensables à un fonctionnement harmonieux du cycle. Il est possible que l'expression phénotypique de cette carence soit majorée chez certains sujets génétiquement prédisposés. Par ailleurs, Borson-Chazot et coll. ont récemment observé une hyperhomocystéinémie liée à une carence en cofacteurs dans un groupe de 53 patients obèses précédemment traités par gastroplastie [7].

L'insuffisance rénale est une autre étiologie fréquente d'une augmentation de l'homocystéine, qui peut alors s'élever jusqu'à trois ou quatre fois les valeurs normales [1, 2, 6, 8-10]. Il n'est pas formellement établi qu'une hyperhomocystéinémie, en cas de néphropathie, résulte d'une anomalie *per se* de son métabolisme et/ou d'une réduction de son excrétion urinaire [8]. Plusieurs auteurs ont considéré logiquement que l'hyperhomocystéinémie secondaire à l'insuffisance rénale pourrait contribuer au développement des lésions athéromateuses fréquemment rencontrées dans ce contexte [10-12].

Une hyperhomocystéinémie a encore été associée à d'autres pathologies telles l'hypothyroïdie [13], la maladie de Biermer et certaines maladies prolifératives [1, 2]. Plusieurs médicaments ont aussi été incriminés dans sa genèse en particulier ceux qui interfèrent avec le métabolisme des folates [1, 2]. Il est intéressant de noter que l'administration de metformine [14] ou de fibrate [15] a été associée à une augmentation des taux d'homocystéine plasmatique, bien que d'autres observations chez le diabétique n'aient pas confirmé cet effet secondaire de la

metformine [16]. Enfin, comme l'indique la *Hordaland Study* [17], l'homocystéine tend à s'élever modérément chez les sujets fumeurs ainsi qu'en cas de consommation chronique d'alcool et/ou de café.

HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE ET PATHOLOGIE VASCULAIRE EN GÉNÉRAL

C'est en 1965 que Mc Cully observa, à l'autopsie de deux enfants atteints d'une homocystinurie héréditaire, des thromboses artérielles étendues [1]. Il fut le premier à évoquer l'hypothèse d'une relation privilégiée entre l'excès d'homocystéine et l'athéromatose. Depuis, de nombreux travaux épidémiologiques ont conforté ce postulat original.

Particulièrement intéressants dans cet esprit sont les travaux de Clarke et coll. réalisés en 1991 chez des individus souffrant d'athéromatose précoce [18]. Les auteurs constatent, après surcharge en méthionine, que les taux plasmatiques d'homocystéine sont anormalement élevés chez 42 % des sujets avec pathologie vasculaire cérébrale, et chez 30 % des malades atteints de coronaropathie et/ou d'artérite périphérique. Ils démontrent également que le risque relatif de maladie coronarienne est 20 fois supérieur à la normale lorsqu'il y a excès d'homocystéine. La *Physician Health Study* [19] a fourni des conclusions comparables chez des sujets indemnes au départ d'une pathologie vasculaire : après correction des variables confondantes, les auteurs de cette étude décrivent un risque trois fois supérieur d'infarctus myocardique après cinq années de suivi en présence d'une hyperhomocystéinémie modérée *versus* une homocystéinémie normale. Dans la *Framingham Heart Study* [20], c'est une corrélation entre des taux excessifs d'homocystéine et le développement de sténose carotidienne qui est objectivée au sein d'une cohorte de plus de 1 000 patients âgés, et ce à nouveau après élimination du rôle confondant des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Plusieurs autres études étayent cette relation positive entre hyperhomocystéinémie et pathologie artérielle chronique [21, 22]. En pratique, Taylor et coll. rapportent que, pour chaque élévation de 1,0 $\mu\text{mol/l}$ d'homocystéine, le risque de décès d'origine cardiovasculaire augmente de près de 6 % [23]. Une élévation de 5 $\mu\text{mol/l}$ semble accroître le risque coronarien de la même manière qu'une augmentation de cholestérolémie de 20 mg/dl [24]. Ces données rendent compte, *partim*, dans un groupe de 587 sujets avec coronaropathie démontrée par angiographie et suivis pendant quatre ans, de la corrélation entre les taux d'homocystéine et la mortalité globale [25].

Il faut cependant signaler que ce type d'association n'est pas retrouvé dans d'autres études, suscitant ainsi une réserve d'usage dans l'interprétation des résultats précédents [2, 26-28]. Les auteurs de ces travaux contradictoires estiment, sur la base de plusieurs analyses prospectives, que l'hyperhomocystéinémie pourrait davantage être un indicateur de macro-angiopathie et/ou une conséquence de l'athéromatose, plutôt qu'un facteur étiologique *princeps*.

Il est intéressant de mentionner qu'à côté de son rôle délétère sur les troncs vasculaires artériels, l'hyperhomocystéinémie favorise aussi le développement de lésions veineuses et de pathologies thrombo-emboliques associées [29].

Les mécanismes par lesquels l'hyperhomocystéinémie entraîne la genèse de lésions vasculaires sont multifactoriels, comme le rappellent Welch et Loscalzo [1]. Émerge d'études fondamentales et cliniques [1, 2, 30, 31] le concept d'un effet *pro-athérogène* de l'excès d'homocystéine, via une dysfonction endothéliale avec activation plaquettaire et formation de thrombus. L'atteinte endothéliale est la conséquence d'un stress oxydatif avec production de radicaux libres (superoxyde et peroxyde d'hydrogène). Il existe également une oxydation des LDL ainsi qu'une peroxydation lipidique qui contribuent aussi à l'installation de ces lésions artérielles. L'hyperhomocystéinémie est également lésionnelle par effet mitogène, qui entraîne une prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux, ainsi que par son activité pro-coagulante [1, 2].

HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE, PATHOLOGIE VASCULAIRE ET DIABÈTE

Une hyperhomocystéinémie (modérée) est fréquemment objectivée chez les sujets diabétiques de type 1 ou de type 2. Elle est surtout (mais non exclusivement) décrite lorsqu'il existe une néphropathie préclinique (au stade de la micro-albuminurie) ou clinique, et/ou lorsque les taux plasmatiques de folates sont abaissés [5, 6, 9, 11, 12]. Nous avons personnellement identifié une hyperhomocystéinémie chez 17 % des sujets d'une cohorte de 71 diabétiques de type 1 [32] et chez 31 % d'un groupe de 122 diabétiques de type 2 [4].

Chez les malades diabétiques, l'association d'une hyperhomocystéinémie (mesurée à jeun ou après surcharge en méthionine) à une pathologie macro-angiopathique a été retrouvée par plusieurs auteurs [33-38]. C'est particulièrement le cas dans l'étude de Hofmann et coll. [33] qui retrouvent chez des diabétiques de type 1 une prévalence de 57 % de macro-angiopathie en cas d'hyperhomocystéinémie et de 33 % si l'homocystéinémie est normale. Chez 85 diabétiques de type 2, les fréquences de macro-angiopathie étaient respectivement de 55 et de 19 % chez les sujets avec hyper- et normohomocystéinémie [34]. Personnellement, nous avons identifié une macro-angiopathie (à expression cérébrale, coronaire et/ou localisée aux artères des membres inférieurs) chez 70 % des patients d'une cohorte de diabétiques de type 2 dont l'homocystéine était supérieure à 15 $\mu\text{mol/l}$ et chez 42 % de ceux avec une homocystéinémie normale ($p < 0,01$). Les autres caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques des sujets des deux groupes étaient comparables. Seul le taux de folates était significativement abaissé chez les patients avec excès d'homocystéine ($5,2 \pm 2,9$ versus $7,0 \pm 3,4$ ng/ml, $p < 0,01$). Dans notre étude, cet excès de macro-angiopathie associé à l'hyperhomocystéinémie était indépendant des autres facteurs de risque cardiovasculaire et/ou de l'existence d'une néphropathie [4]. Il existe donc une palette d'arguments qui illustrent que l'hyperhomocystéinémie chez les diabétiques peut être associée, comme chez le sujet non diabétique, à une pathologie athéromateuse. Dans cet esprit, il est intéressant de mentionner que Hoogeveen et coll. évoquent une potentialisation des effets pathogènes d'une hyperhomocystéinémie dans la genèse d'une athéromatose en présence d'un diabète de type 2 [37]. Une relation entre hyperhomocystéinémie et autres complications chroniques (rétinopathie, neuropathie) a été décrite mais non confirmée [32-34, 39, 40].

COMMENT TRAITER UNE HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE ?

Eu égard à l'ensemble des travaux démontrant dans une majorité de cas, chez les diabétiques comme chez les non-diabétiques, une relation entre l'hyperhomocystéinémie, même modérée, et la macro-angiopathie, il est logique d'envisager qu'elle soit un facteur de risque potentiellement indépendant d'athéromatose [1]. Ce concept a été renforcé par un travail récent de Schnyder et coll. qui établit l'intérêt d'une intervention pharmacologique en présence d'hyperhomocystéinémie [41]. Ces auteurs montrent, dans une cohorte de sujets ayant bénéficié d'une angioplastie coronaire, qu'une supplémentation orale en folates diminue les taux d'homocystéine par rapport au *placebo*, et réduit de manière significative la survenue des resténoses vasculaires (19,6 % versus 37,6 %). On note également dans cette étude qu'un traitement actif par folates diminue de manière globale le risque de survenue d'autres événements cardiovasculaires au cours de 6 mois de suivi.

En pratique, le traitement de l'hyperhomocystéinémie repose sur l'administration orale d'acide folique isolément ou en association avec de la vitamine B₆ et/ou B₁₂ [24, 42-45]. La dose d'acide folique à administrer se situe, selon les auteurs, entre 1 à 5 mg/jour. Jacques et coll. démontrent l'efficacité d'un enrichissement diététique en folates dès la dose de 140 µg/100 g de produits céréaliers. Cet enrichissement de l'alimentation en folates réduit la prévalence de l'hyperhomocystéinémie de 18,7 à 9,8 % [45]. Personnellement, nous avons administré, dans un groupe-pilote de 14 diabétiques de type 2 présentant une hyperhomocystéinémie avérée (>15 µmol/l), un supplément d'acide folique de 5 mg/j pendant une période de trois mois. Comme l'indique la figure 2, les taux d'homocystéine ont diminué significa-

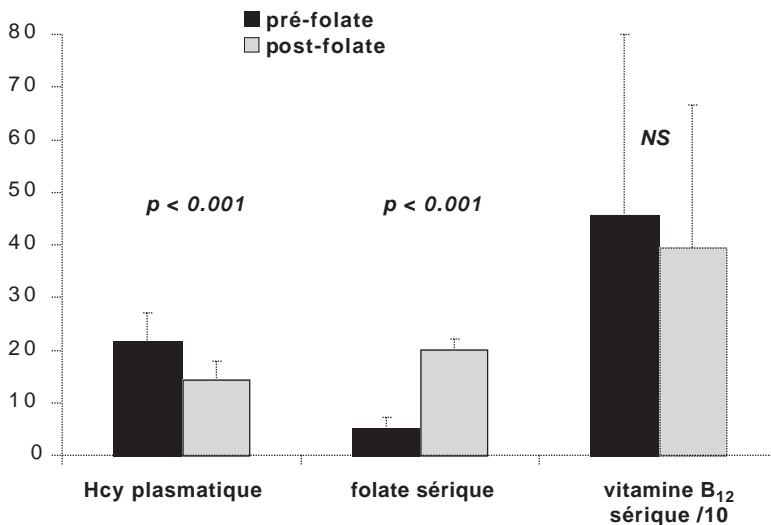


FIG. 2. — Modifications des taux moyens (écart-type) d'homocystéine plasmatique totale (µmol/l), d'acide folique sérique (ng/ml) et de vitamine B₁₂ sérique (pg/ml) survenues chez 14 sujets diabétiques de type 2 présentant une hyperhomocystéinémie (> 15 µmol/l) et ayant reçu un supplément oral de 5 mg/jour d'acide folique pendant une période moyenne de 3 mois. (Test T de Student pairé. Taux de vitamine B₁₂ divisés par 10 pour clarté graphique. NS : non-significatif).

tivement de $21,6 \pm 5,5$ à $14,3 \pm 3,7$ $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,001$). Les taux de folates ont augmenté de $5,1 \pm 2,2$ (prétraitement) à $20,2 \pm 1,8$ ng/ml ($p < 0,001$). Il n'y a pas eu de modification significative des concentrations plasmatiques de vitamine B₁₂ (458 ± 343 et 386 ± 258 pg/ml respectivement avant et après traitement).

En conclusion, à côté des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, l'excès d'homocystéine pourrait être un facteur de risque émergent à part entière, en particulier chez le diabétique de type 2, dont la pathologie le situe d'emblée dans la catégorie de prévention secondaire. Il est donc logique d'envisager la prescription, en particulier en présence d'autres éléments favorisants, d'un traitement médicamenteux simple et peu onéreux, et ce d'autant plus que l'acide folique est particulièrement efficace pour normaliser les taux pathologiques d'homocystéine. Ceci pourrait *in fine* contribuer à limiter les complications dégénératives macrovasculaires. Dans un esprit de médecine factuelle, il est raisonnable d'encourager la mise en route d'études prospectives interventionnelles supplémentaires pour corroborer définitivement le bien-fondé de cette attitude, tant chez l'individu non diabétique que chez le patient diabétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. WELCH GN, LOSCALZO J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 1998, 338 : 1042-1050.
2. NYGARD O, VOLLSET SE, REFSUM H et al. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med*, 1999, 246 : 425-454.
3. KANG S, WONG PW, MALINOW MR. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr*, 1992, 12 : 279-298
4. BUYSSCHAERT M, DRAMAIS AS, WALLEMACQ P et al. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes. Relationship to macroangiopathy, nephropathy and insulin resistance. *Diabetes Care*, 2000, 23 : 1816-1822.
5. HULTBERG B, AGARDH CD, AGARDH E. Poor metabolic control, early age at onset, and marginal folate deficiency are associated with increasing levels of plasma homocysteine in insulin-dependent diabetes mellitus. A five-year follow-up study. *Scan J Clin Lab Invest*, 1997, 57 : 595-600.
6. STABLER SP, ESTACIO R, JEFFERS BW et al. Total homocysteine is associated with nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 1999, 48 : 1096-1101.
7. BORSON-CHAZOT F, HARTHE C, TEBOUL F et al. Occurrence of hyperhomocysteinemia 1 year after gastroplasty for severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 : 541-545.
8. DENNIS VW, ROBINSON K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl*, 1996, 57 : S11-S17.
9. WOLLESEN F, BRATTSTROM L, REFSUM H et al. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1999, 55 : 1028-1035.
10. CHAUVEAU P, CHADEFaux B, COUDE M et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int*, 1993, 41 : 72-77.
11. CHICO A, PÉREZ A, CORDOBA A et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus : a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease ? *Diabetologia*, 1998, 41 : 684-693.
12. HULTBERG B, AGARDH E, ANDERSSON A et al. Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scan J Clin Lab Invest*, 1991, 51 : 277-282.
13. BARBÉ F, KLEIN M, CHANGO A et al. Hypothyroidism increases plasma homocysteine concentrations. *J Endocrinol Invest*, 1999, 22 (Suppl n° 6) : 28.
14. CARLSEN S, FOLLING I, GRILL V et al. Metformin increases total serum homocysteine levels in non diabetic male patients with coronary heart disease. *Scand J Clin Invest*, 1997, 57 : 521-528.

15. DE LORGERIL M, SALEN P, PAILLARD F et al. Lipid-lowering drugs and homocysteine. *Lancet*, 1999, 353 : 209-210.
16. HOOGEVEEN EK, KOSTENSE PJ, JAKOBS C et al. Does metformin increase the serum total homocysteine level in non-insulin-dependent diabetes mellitus ? *J Intern Med*, 1997, 242 : 389-394.
17. NYGARD O, REFSUM H, UELAND PM et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine : the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65 : 136-143.
18. CLARKE R, DALY L, ROBINSON K et al. Hyperhomocysteinemia : an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*, 1991, 324 : 1149-1155.
19. STAMPFER MJ, MALINOW MR, WILLET T et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*, 1992, 268 : 877-881.
20. SELHUB J, JACQUES P, BOSTOM A et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med*, 1995, 332 : 286-291.
21. NYGARD O, VOLLSET S, REFSUM H et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile : the Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, 1995, 274 : 1526-1533.
22. PERRY I, REFSUM H, MORRIS R et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged british men. *Lancet*, 1995, 346 : 1395-1398.
23. TAYLOR LM Jr, MONETA GL, SEXTON GJ et al. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 1999, 29 : 8-21.
24. BOUSHEY L, BERESFORD S, OMENN G et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease : probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995, 274 : 1049-1057.
25. NYGARD O, NORDREHAUG J, REFSUM M et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1997, 337 : 230-236.
26. DONNER MG, KLEIN GK, MATHES PB et al. Plasma total homocysteine levels in patients with early-onset coronary heart disease and a low cardiovascular risk profile. *Metabolism*, 1998, 47 : 273-279.
27. CHRISTEN WG, AJANI UA, GLYNN RJ et al. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*, 2000, 160 : 422-434.
28. MELEADY R, GRAHAM I. Plasma homocysteine as a cardiovascular risk factor : causal, consequential, or of no consequence ? *Nutrition Rev*, 1999, 57 : 299-305.
29. DEN HEIJER M, KOSTOR T, BLOM HJ et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1996, 334 : 759-762.
30. SHUKLA N, THOMPSON CS, ANGELINI GD et al. Homocysteine enhances impairment of endothelium-dependent relaxation and guanosine cyclic monophosphate formation in aortae from diabetic rabbits. *Diabetologia*, 2002, 45 : 1325-1331.
31. COLWELL JA. Elevated plasma homocysteine and diabetic vascular disease. *Diabetes Care*, 1997, 20 : 1805-1806.
32. BUYSSCHAERT M, JAMART J, DRAMAIS AS et al. Micro- and macrovascular complications and hyperhomocysteinemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab (Paris)*, 2001, 27 : 655-659.
33. HOFMANN MA, KOHL B, ZUMBACH MS et al. Hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care*, 1997, 20 : 1880-1886.
34. SMULDERS YM, RAKIC M, SLAATS EH et al. Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria and cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1999, 22 : 125-132.
35. OKADA E, OIDA K, TADA H et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22 : 484-490.
36. MUNSHI MN, STONE A, FINK L et al. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. *Metabolism*, 1996, 45 : 133-135.
37. HOOGEVEEN EK, KOSTENSE PJ, BEKS PJ et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus : a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18 : 133-138.
38. FIORINA P, LANFREDINI M, MONTANARI A et al. Plasma homocysteine and folate are related to arterial blood pressure in type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens*, 1998, 11 : 1100-1107.

39. AGARDH CD, AGARDH E, ANDERSSON A, HULTBERG B. Lack of association between plasma homocysteine levels and microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scan J Clin Lab Invest*, 1994, *54* : 637-641.
40. CRONIN CC, MCPARTLIN JM, BARRY DG et al. Plasma homocysteine concentrations in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1998, *21* : 1843-1847.
41. SCHNYDER G, ROFFI M, PIN R et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med*, 2001, *345* : 1593-1600.
42. AARSAND AK, CARLSEN SM. Folate administration reduces circulating homocysteine levels in NIDDM patients on long-term metformin treatment. *J Intern Med*, 1998, *244* : 169-174.
43. MALINOW M, DUELL P, HESS D et al. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary disease. *N Engl J Med*, 1998, *338* : 1009-1015.
44. ARAKI A, SAKO Y, ITO H. Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : effect of parenteral methylcobalamin treatment. *Atherosclerosis*, 1993, *103* : 149-157.
45. JACQUES P, SELHUB J, BOSTOM AG et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med*, 1999, *340* : 1449-1454.

