

# MTHFR C677T Mutasyonu ve Hiperhomosisteinemi'ye Bağlı Bilateral Renal İnfarktüs

## *Bilateral Renal Infarction due to MTHFR C677T Mutation and Hyperhomocysteinemia*

### ÖZ

Renal infarkt, renal arter tıkanıklığına bağlı gelişen ve renal parenkim hasarına sebep olan nadir bir durumdur. Etiyolojide en sık neden ateroembolik kardiyak hastalıklardır. Diğer nedenler ise travma, oto-immün hastalıklar ve hiperkoagülabilitedir. Homosistein, vaskülotoksik bir maddedir ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) enzimindeki mutasyonlar hiperhomosisteinemi ile sonuçlanabilir. 35 yaşında bilateral renal infarkt tesbit edilen, etiyolojide MTHFR C677 mutasyonu ve homosistein yüksekliğini sorumlu tuttuğumuz olguyu nadir olması nedeniyle sunuyoruz.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Renal infarkt, Homosistein, MTHFR C677

### ABSTRACT

Renal infarction is a condition induced by renal artery occlusion and causes renal parenchymal damage. The most common cause of renal infarction is atheroembolic cardiac diseases. Other causes are trauma, autoimmune diseases and hypercoagulability. Homocysteine is a vasculotoxic substance, and mutations in the Methyltetrahydrofolate Reductase (MTHFR) enzyme may result in an increase in serum homocysteine levels. In this report, we present a 35-year-old case with bilateral renal infarction, for which we hold the MTHFR C677T mutation and hyperhomocysteinemia responsible, because of its rarity.

**KEY WORDS:** Renal infarct, Homocysteine, MTHFR C677

### GİRİŞ

Renal infarkt, renal arter tıkanıklığına bağlı gelişen ve genellikle kalıcı renal parenkim hasarına sebep olan bir durumdur. Yapılan çalışmalarda tüm acil servis başvurularında yaklaşık % 0.007 gibi düşük bir düzeyde görüldüğü gösterilmiştir (1) ve bu sebeple de çoğu zaman tanının atlanması veya geç tanı konulması durumuyla karşılaşmaktadır. Ortalama görülme yaşı etiyolojiye göre değişkenlik gösterse de genellikle 40 yaş ve üzerindedir (2). Renal infarkt etiyolojisi temel olarak 3 grup altında sınıflandırılmıştır: Kardiyovasküler hastalıklar, renal arter hasarı oluşturan hastalıklar ve hiperkoagülabilitate ile seyreden hastalıklar (2-5).

Hiper-homosisteinemi; metioninden sentezlenen ve sülfür içeren non-proteinojeik

bir aminoasit olan homosisteinin kan seviyesinin yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) enzimi homosisteinin metionine dönüşmesini sağlayan reaksiyonu gerçekleştiren vitamin-B12 bağlı metionin sentaz enziminin koenzimidir. MTHFR geni üzerinde enzimin fonksiyonun azalmasına neden olan çeşitli mutasyonlar bildirilmiş olmakla beraber bunlardan en sık görüleni aynı zamanda hiperhomosisteinemi ile de ilişkilendirilmiş olan C677T mutasyonudur (6). MTHFR gen mutasyonlarının homosistein döngüsünde iki yoldan biri olan re-metilasyon yolağını bozması nedeniyle kan homosistein düzeyinin yükseldiği düşünülmektedir. Homosistein düzeyinin yükselmesinin artmış kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7-12). Hiper-

**Fatma Betül GÜZEL<sup>1</sup>**

**Egemen ŞENEL<sup>1</sup>**

**Fatih ÖCAL<sup>2</sup>**

**Betül KIZILDAĞ<sup>3</sup>**

**Ertuğrul ERKEN<sup>1</sup>**

**Orçun ALTUNÖREN<sup>1</sup>**

**Özkan GÜNGÖR<sup>1</sup>**

- 1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- 2 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- 3 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye



Geliş Tarihi : 04.07.2017

Kabul Tarihi : 23.08.2017

Yazışma Adresi:

**Özkan GÜNGÖR**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,

Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,

Kahramanmaraş, Türkiye

Tel : +90 506 664 80 54

E-posta : ozkan.gungor@yahoo.com

homosisteineminin renal infarkt gelişimine de neden olabileceği nadir olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir (13-17).

Biz burada 35 yaşında ani gelişen bilateral yan ağrısı şikayeti ile başvuran ve renal infarkt tesbit edilen, diğer nedenleri ekarte ettikten sonra etiyojide MTHFR C677T mutasyonu ve homosistein yüksekliğini sorumlu tuttuğumuz olguyu nadir olması nedeniyle sunuyoruz.

### OLGU

35 yaşında erkek hasta ani başlayan bilateral yan ağrısı nedeniyle acil servise başvurmuştu. Özgeçmişinde; 5 yıl önce sol iliak arterine anevrizma nedeniyle stent takılma mevcuttu. Vital bulguları stabildi. Hastanın serum kreatinin değeri 1,4 mg/dl (0,6-1,2), C-reaktif protein değeri 181 mg/dl (0-5) olarak bulundu, idrar tetkikinde hematüri saptanmadı. Nefrolitiyazis düşünülerek çekilen kontrastsız abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) sol böbrekte %60, sağ böbrekte % 20 civarında infarktla uyumlu görünüm saptandı. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) değeri 1310 U/L (140-180) olarak ölçüldü. Hasta renal infarkt tanısıyla hastaneye yatırıldı. Renal BT anjiyografi çekildi, ana renal arter ve dallarında trombüse rastlanmadı. Elektrokardiyografide sinüs ritmi görüldü ve ekokardiyografide kalp boşluklarında trombüs yoktu. Hastaneye yatışında ateşi yükseldi ve hastaya 4x1 gram ampicilin-sülbaktam, N-asetilsistein ve düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. Takiplerinde LDH ve CRP değerleri normal sınırlara geriledi, kreatinin değeri 2. ay sonunda 1,3 mg/dl de sabitlendi. Hastanın özgeçmişinde travma veya ilaç kullanım öyküsü yoktu. Akut dönem geçtikten sonra (2. aydan sonra) etiyojide aydınlatmak için tetkikler yapıldı. Romatoid Faktör, Antinükleer antikor, anti ds-DNA, antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanları ve kompleman düzeyleri, Protein C, Protein S, Anti trombin 3, aktive protein C rezistansı düzeyleri normal olarak bulundu. Genetik incelemede MTHFR C677T gen mutasyonu homozigot olarak saptandı. Homosistein düzeyi iki defa ölçüldü ve 54 Umol/L (5-12) olarak yüksek bulundu. B12 vitamin düzeyi normal, folik asit düzeyi ise düşük saptandı ve folik asit desteği başlandı. Hastada yapılan tetkikler neticesinde MTHFR C677T gen mutasyonu ve hiperhomosisteinemi birlikteliğinin renal infarktüs etiyojisinde rol oynadığı düşünülerek düşük molekül ağırlıklı heparin ve folik asit tedavisine devam edildi. 6. ay tetkiklerinde kreatinin değeri 1,4 mg/dl olup tedavisi sürmektedir.

### TARTIŞMA

Biz bu olgu ile nadir görülen bir durum olan renal infarktüsün nadir görülen bir nedeni olan MTHFR C677T mutasyonu ve hiperhomosisteinemi birlikteliğinin akılda tutulması gerekliliğine vurgu yapmak istiyoruz.

Renal infarkt, renal arter tıkanıklığı nedeniyle gelişen ve nadir görülen bir durumdur. Genellikle ani gelişen şiddetli yan ağrısı ya da karın ağrısı olarak başlar. Bulantı, kusma ve ateş de semptomlara eşlik edebilir. Bazı hastalarda ani gelişen kan basıncı yüksekliği tabloya eşlik eder. Laboratuvar verilerinde

böbrek parenkim tutulum oranına bağlı olarak serum kreatininde yükselme gözlenebilir ve serum LDH yüksekliği de gözlenir (18,19). Bu klinik ve laboratuvar bulgularıyla gelen hastalarda genellikle tanı aynı zamanda üriner sistem taş hastalıklarını da değerlendirebilen bir yöntem olan spiral abdominal BT ile konulur. Daha sonra trombusun net olarak gösterilebilmesi için konvansiyonel veya renal BT anjiyo çekilebilmektedir.

Renal infarkt etiyojisinde en sık kardiyembolik hastalıklar ve sonra renal arter hasarı ve hiperkoagülabilité ile seyreden hastalıklar olmak üzere 3 grup hastalık suçlanmaktadır; lakin bu 3 grup hastalık dışında kalan ve etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir hasta grubu da mevcuttur. En sık görülen grup olan kardiyembolik hastalıkların büyük bölümünü atrial fibrilasyon oluşturmaktadır. Oh ve ark.nın 438 hasta üzerinde yaptığı bir olgu serisinde 244 hastada (%55,7) kardiyembolik sebepler saptanmış olup, bu olguların 211 tanesinde ise neden atriyal fibrilasyondur (2). Yine aynı çalışmada 33 olguda (%7,5) renal arter hasarı, 29 olguda (%6,6) hiperkoagülabilité ile seyreden durumlar saptanırken, 132 olgu da ise (%30) herhangi bir neden saptanamayıp idiyopatik olarak kabul edilmiştir (2).

Hiperhomosisteineminin konjenital ve edinsel sebepleri mevcuttur. Edinsel sebepler olarak en sık homosistein metabolizmasında da yer alan vitamin B12, folik asit ve vitamin B6 eksiklikleri görülmektedir. Konjenital formlarında ise sistatyonin B sentetaz ve MTHFR enzim genlerindeki mutasyon mevcuttur. American Heart Association kılavuzlarına göre 10 saat açlık sonrası ölçülen kan homosistein seviyesinin <15 µmol/L olması normal, 15-30 µmol/L seviyesi hafif yükseklik, 30-60 µmol/L seviyesi orta yükseklik ve >60 µmol/L değerleri ise ciddi yükseklik olarak tanımlanmaktadır (20). Hafif hiperhomosisteinemi olguların %92'sinde mutasyon, %88'inde folat eksikliği saptanabilirken, %10'unda kobalamin eksikliği mevcuttur (21).

Homosistein düzeyinin yükselmesinin kanda artmış kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7-12). Hiperhomosisteineminin vasküler hasar oluşturarak ateroskleroz ve iskemik olaylara neden olma mekanizması ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Bu görüşlerin çoğuna göre; intima kalınlaşması, düz kas hipertrofisi, plak çatlaması sonrası gelişen trombosit agregasyonu ve fibrin ürünleri oluşumu yoluyla intravasküler tıkanıklık oluşur (22-26). Yine homosisteinin kemotaktik moleküller üzerindeki etkileri, düz kas hücresi proliferasyonu ve kollojen üretimi üzerindeki artıcı etkisi, serbest radikal oluşumu ile endotel hasarına neden olması ve trombosit agregasyonun artması gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir (27-29).

MTHFR geni insan genomunun 1p36.3 lokasyonunda bulunmaktadır. MTHFR geninin hiperhomosisteinemiye neden olabilecek yaygın görülen 2 polimorfizmi mevcuttur (30). Bunlardan C677T mutasyonu enzim aktivitesini %55-65 oranında azaltmaktadır (31). Yapılan çalışmalarda C677T polimorfizminin koroner arter hastalığı gibi

ateroembolik hastalıklara kontrol gruplarına göre daha sık eşlik ettiği gösterilmiştir (30,32). Diğer bir mutasyon A1298C mutasyonudur ve toplumda homozigot sıklığının yaklaşık %10 olduğu tahmin edilmektedir, lakin bu mutasyon çoğu zaman serum homosistein seviyesini ciddi oranda yükseltmemektedir (33,34). Her iki gen mutasyonunun da sık görüldüğü göz önüne alındığında MTHFR gen mutasyonlarının toplumun geniş bir bölümü için ateroembolik hastalıklar için risk oluşturduğu düşünülebilir. Hatta yapılan bir çalışmada C677T ve A1298C mutasyonlarının birlikteliğinin oranı arttıkça serum homosistein düzeyinin yükseldiği de gösterilmiştir (35). Aynı çalışmada MTHFR C677T geni homozigot mutasyonuna folik asit eksikliği eşlik ettiğinde kan homosistein düzeyinin daha yüksek seviyelere çıktığı da gösterilmiştir (35).

Hiperhomosisteineminin vasküler hastalıklara sebep olmaları konusunda yapılan çok sayıda çalışmada birçok patogenetik faktör gösterilmiştir. Son zamanlarda öne sürülen bir görüş ise serum homosistein seviyesinin yükselmesinin vasküler tıkanıklığa neden olan sebepten ziyade vasküler tıkanmaya neden olan başka bir mekanizmanın biyo-belirteci olarak değerlendirileceğidir. Öne sürülen mekanizmaya göre özellikle de MTHFR mutasyonlarında metiyonin-homosistein döngüsünün bozulması nedeniyle yeterli miktarda homosistein metiyonine dönüşemekte ve DNA metilasyonunda metil vericisi olarak kullanılan metiyonin aminoasidini eksikliği nedeniyle DNA metilasyon oranı azalmaktadır. Bu durumda epigenetik mekanizmalar ile vasküler koruyucu özelliği olan enzimlerin siklin A üzerinde azaltmakta ve VEGF gibi aterosklerotik maddelerin sentezini de artırmaktadır (36).

Renal infarkt tedavisinde; kardiyak embolizasyona bağlı gelişen renal infarktlar için antikoagülan tedavi kullanılmaktadır. Standart tedavi heparini takiben varfarin tedavisine başlanmasıdır. Perkütan renal arter anjiyoplastisi ise erken tanı konulmuş, dirençli hipertansiyonu olan ve büyük damarlarda tıkanıklığı olduğu olgularda uygulanabilmektedir (16). Hiperhomosisteinemiye bağlı gelişen olgularda ise vitamin B12 ve folik asit desteği kullanılması tartışmalıdır. Folik asit ve vitamin B12'nin özellikle MTHFR gen mutasyonu olan olgularda serum homosistein seviyesini düşürdüğü bilinse de bu durumun tromboz riskini azaltıp azaltmadığı konusu hâlâ tartışmalıdır (16). Lonn ve ark. nın yaptığı bir çalışmada folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 desteğinin kardiyovasküler hastalık riskini azaltmadığı gösterilmiştir (37).

Renal infarktın etiyolojik nedenleri arasında hiperhomosisteinemi de yer almakla birlikte, klinik uygulamada bu duruma oldukça nadir rastlanmaktadır (17). Hiperhomosisteinemiye neden olan MTHFR gen mutasyonları bilinmektedir ve en sık suçlanan C667T mutasyonudur. Tıbbi literatür tarandığında bilinen MTHFR gen mutasyonunun eşlik ettiği renal infarkt olgu sayısının sınırlı olduğu görülmektedir (13-17). MTHFR gen mutasyonunun eşlik ettiği sadece 1 adet bilateral renal infarkt olgusuna rastlanmıştır (13).

Bizim hastamızın öyküsünde daha önce sağ iliak artere anevrizma nedeniyle stent yerleştirilmesi bulunmaktadır. Genç bir hastada iliak arterde anevrizma gelişmesi de ilginçtir. Hasta ne yazıkki o tarihte bu konuda ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Literatür incelendiğinde homosistein yüksekliğinin iliak arter anevrizma gelişmesine yol açabileceği görülmüştür (38).

Hastamızda kardiyembolik nedenler ekarte edildikten sonra, renal infarktın bilateral olarak saptanması ve vitiligosunun da bulunması bizi otoimmün ve romatolojik hastalıkları da araştırmaya yöneltmiştir. Romatoid Faktör, Antinükleer antikor, anti ds-DNA, antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanları ve kompleman düzeyleri normal bulunmuştur. Trombofil paneli sonuçları doğal olarak saptanmıştır. Bu sebeplerle hastamızın geçirdiği renal infarkt, MTHFR C677T homozigot mutasyonu ve aynı sebeple gelişen hiperhomosisteineminin neden olduğu hiperkoagülabilité durumuna bağlanmıştır. Bu nedenle antikoagülan tedavi başlanmıştır ve folik asit eksikliğinin de MTHFR mutasyonu olan olgularda serum homosistein düzeyini yükselttiği bilindiği için folik asit replasmanına başlanmıştır.

Sonuç olarak; genetik mutasyonlar ve hiperhomosisteinemi renal infarktın oldukça nadir görülen bir nedenidir. Genç, kardiyak hastalık öyküsü olmayan ve iliak arter anevrizma öyküsü olan hastalarda mutlaka akla getirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Paris B, Bobrie G, Rossignol P, Le Coz S, Chedid A, Plouin PF: Blood pressure and renal outcomes in patients with kidney infarction and hypertension. *J Hypertens* 2006;24:1649-1654
2. Oh YK, Yang CW, Kim YL, Kang SW, Park CW, Kim YS, Lee EY, Han BG, Lee SH, Kim SH, Lee H, Lim CS: Clinical characteristics and outcomes of renal infarction. *Am J Kidney Dis* 2016;67:243-250
3. Bourgault M, Grimbert P, Verret C, Pourrat J, Herody M, Halimi JM, Karras A, Amoura Z, Jourde-Chiche N, Izzedine H, François H, Boffa JJ, Hummel A, Bernadet-Monrozies P, Fouque D, Canouï-Poitaine F, Lang P, Daugas E, Audard V: Acute renal infarction: A case series. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:392-398
4. Hazanov N, Somin M, Attali M, Beilinson N, Thaler M, Mouallem M, Maor Y, Zaks N, Malnick S: Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:292-299
5. Antopolsky M, Simanovsky N, Stalnikowicz R, Salameh S, Hiller N: Renal infarction in the ED: 10-year experience and review of the literature. *Am J Emerg Med* 2012;30:1055-1060
6. Sunder-Plassmann G, Fodinger M: Genetic determinants of the homocysteine level. *Kidney Int Suppl* 2003;84:S141-144
7. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH: Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: Causal or casual? *Arch Intern Med* 2000;160:422-434
8. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I: Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155

9. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: 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
10. Cleophas TJ, Hornstra N, van Hoogstraten B, van der Meulen J: Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:1005-1009, A8
11. Fallon UB, Ben-Shlomo Y, Elwood P, Ubbink JB, Smith GD: Homocysteine and coronary heart disease in the Caerphilly cohort: A 10 year follow up. *Heart* 2001;85:153-158
12. Knekt P, Reunanen A, Alftan G, Heliövaara M, Rissanen H, Marniemi J, Aromaa A: Hyperhomocystinemia: A risk factor or a consequence of coronary heart disease? *Arch Intern Med* 2001;161:1589-1594
13. Xu-Jie Z, Li-Jun L, Min C, Fu-De Z: Asynchronous bilateral renal infarction and thrombophilia with associated gene mutations in a 43-year-old man. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e3258
14. Fraile Gomez P, Garcia-Cosmes P, Corbacho L, Tabernero JM: A 48-year-old male with renal infarction and thrombophilia. *Nefrologia (English Version)* 2008;28:463-464
15. Ibs A, Tatal E, Siren S, Huddam B, Ozdemir FN: Renal artery thromboembolism in a patient with hyperhomocysteinemia, low cobalamin level, and a methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Heterozygous mutation. *Turk Neph Dial Transpl* 2009;18:144-146
16. Tsukui T, Nakamura T, Ishida T, Momomura S: Renal Infarction in a patient with hyperhomocysteinemia. *Journal of General and Family Medicine* 2016;17:328-331
17. Vlachostergios PJ, Dufresne F: Acute renal infarction associated with homozygous methylenetetrahydrofolate reductase mutation C677T and IgA beta-2-glycoprotein antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26:583-585
18. Bolderman R, Oyen R, Verrijcken A, Knockaert D, Vanderschueren S: Idiopathic renal infarction. *Am J Med* 2006;119:356.e9-12
19. Korzets Z, Plotkin E, Bernheim J, Zissin R: The clinical spectrum of acute renal infarction. *Isr Med Assoc J* 2002;4:781-784
20. Moll S, Varga EA: Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation* 2015;132:e6-9
21. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, Nygard O, Schneede J, Vollset SE, Refsum H: Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (> or = 40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest* 1996;98:2174-2183
22. McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128
23. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR: Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976;58:731-741
24. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R: Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974;291:537-543
25. Rolland PH, Friggi A, Barlatier A, Piquet P, Latrille V, Faye MM, Guillou J, Charpiot P, Bodard H, Ghiringhelli O: Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipig. Captoprilhydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation* 1995;91:1161-1174
26. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME: Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:6369-6373
27. Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, Robinson K, Jacobsen DW: Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein1 and interleukin8 in human aortic endothelial cells: Implications for vascular disease. *Circulation* 2001;103:2717-2723
28. Nappo F, De Rosa N, Marfella R, De Lucia D, Ingrosso D, Perna AF, Farzati B, Giugliano D: Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999;281:2113-2118
29. Mansoor MA, Bergmark C, Svardal AM, Lønning PE, Ueland PM: Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with early-onset peripheral vascular disease. Homocysteine and peripheral vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:232-240
30. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991;48:536-545
31. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH: Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779
32. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP: A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113
33. van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ: A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62:1044-1051
34. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R: A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998;64:169-172
35. Hanson NQ, Aras O, Yang F, Tsai MY: C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: Incidence and effect of combined genotypes on plasma fasting and post-methionine load homocysteine in vascular disease. *Clin Chem* 2001;47:661-666
36. Cui S, Li W, Lv X, Wang P, Gao Y, Huang G: Folic acid supplementation delays atherosclerotic lesion development by modulating MCP1 and VEGF DNA methylation levels in vivo and in vitro. *Int J Mol Sci* 2017;18. pii: E990
37. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J Jr: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-1577
38. Mohan V, Adam DJ, Kurian KM, Ruckley CV: Isolated external iliac aneurysm associated with hyperhomocysteinemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:506-508