

STUDI KORELASI EKSPRESI METTL10 DAN PENINGKATAN CREATININ PADA PENDERITA DM TIPE 2

METTL10 OVEREXPRESSION AND INCREASING LEVELS OF CREATININ IN T2D PATIENT

Arie Srihardyastutie, Anna Roosdiana, Aulanni'am

Lab. Biokimia Jurusan Kimia FMIPA Universitas Brawijaya

E-mail: arie_s@ub.ac.id / arishdyastutie@gmail.com

Abstrak

Telah dilakukan penelitian tentang korelasi peningkatan kadar creatinin dengan regulator metabolisme karbohidrat serta keterkaitannya dengan overekspresi METTL-10. Metode penelitian meliputi pengukuran kadar creatinin, uji korelasinya dengan regulator metabolisme karbohidrat pada sampel plasma kontrol negatif, prediabetes, DM tipe 2, prediabetes dan DM tipe 2 yang disertai dengan kondisi "insufficiency" eksokrin pankreas; analisis jalur dengan metode Structure Equation Modeling - Generalized Structure Component Analysis (SEM-GSCA). Kadar creatinin tidak berbeda nyata antara kelompok normal, prediabetes dan DM tipe 2, namun berbeda nyata dengan kelompok prediabetes dan DM tipe 2 yang disertai dengan "insufficiency" eksokrin pankreas. Peningkatan kadar kreatinin berkorelasi dengan lama menderita DM, kadar glukosa, profil lipid, penurunan kadar insulin, peningkatan aktivitas amilase dan atau lipase serta resistensi insulin, namun tidak signifikan dengan kadar glukagon dan somatostatin. Analisis SEM-GSCA menunjukkan bahwa kadar Glukosa yang tidak terkontrol akan meningkatkan aktivitas lipase secara tidak langsung melalui kontribusi peningkatan creatinin.

Kata kunci: DM tipe 2, lipase, creatinin, regulator metabolisme karbohidrat

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok gangguan metabolisme yang dicirikan dengan kondisi kadar gula darah yang tinggi (hyperglycemia kronik). Prevalensi DM semakin mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Menurut data IDF (International Diabetes Federation) pada tahun 2010 kasus Diabetes Mellitus di Indonesia menduduki peringkat ke-9 dunia dengan jumlah kasus sebesar 7 juta kasus dan diprediksikan pada tahun 2030 akan meningkat sebesar 12 juta kasus. Menurut data Litbangkes Republik Indonesia tahun 2008, prevalensi DM di tingkat nasional mencapai 5,7% dengan prevalensi DM tipe 2 berkisar antara 90-95% penderita DM (Kaku, 2010; Shaw, Sicree, & Zimmet, 2010).

Klasifikasi Diabetes Mellitus (DM) berdasarkan etiologinya dibagi menjadi 4 tipe, yaitu tipe 1, tipe 2, tipe 3 atau tipe lain, dan gestasional. Hingga saat ini, gambaran patofisiologi DM tipe 2 terutama dikaitkan dengan berkurangnya sekresi insulin dan meningkatnya resistensi insulin. Peningkatan resistensi insulin akan menyebabkan kadar gula darah juga semakin meningkat. Kondisi hiperglikemia kronis dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada sel β -pankreas sehingga produksi insulin akan menurun. Kondisi tersebut juga dapat merusak sel-sel yang lain pada pankreas, sehingga akan menurunkan kadar hormon regulator metabolisme karbohidrat, antara lain somatostatin dan glukagon. Hal ini akan mengakibatkan kekacauan sistem metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (DeFronzo, 2004; Idonije,

Oloruntoba, & Olarewaju M, 2011; Kaku, 2010; Srihardyastutie, 2015).

Kekacauan sistem metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang terjadi pada DM tipe 2 dapat terlihat dengan adanya peningkatan kadar gula darah akan diiringi pula dengan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam darah (hiperlipidemia). Kondisi peningkatan kadar asam lemak atau kondisi hiperlipidemia yang menyertai DM harus dikontrol untuk memperlambat terjadinya komplikasi pada DM. Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan adanya bahwa pengendalian kadar glukosa yang buruk pada DM tipe 2 berkontribusi yang signifikan terhadap peningkatan aktivitas lipase. Peningkatan aktivitas lipase mengindikasikan terjadinya penurunan fungsi (insufficiency) eksokrin pankreas. Selain itu, pada DM tipe 2 yang disertai dengan kondisi insufficiency eksokrin pankreas didapatkan adanya METTL10 (methyltransferase like protein-10) yang diduga kuat sebagai protein marker yang dapat digunakan sebagai marker awal terjadinya komplikasi pada DM (Srihardyastutie, 2015; Srihardyastutie, Soeatmadji, Fatchiyah, & Aulanniam, 2015).

Salah satu marker adanya komplikasi pada DM ditunjukkan dengan munculnya creatinin dalam darah. METTL10 (Methyltransferase-like protein 10) diduga merupakan suatu enzim yang mengkatalisis reaksi metilasi. Reaksi metilasi bisa terjadi pada DNA maupun protein. Apabila terjadi metilasi pada guanidinoacetate hasil sintesis dari glycine dan arginin, maka akan terjadi Creatin yang selanjutnya akan mengalami degradasi nonenzimatis membentuk creatinin (Taes et al., 2003). Terekspresinya METTL10 pada DM yang disertai dengan peningkatan aktivitas lipase diduga berkaitan dengan munculnya

creatinin sebagai salah satu marker adanya komplikasi pada DM.

METODE PENELITIAN

Tahapan dan Cara Kerja:

- a. Kelompok sampel normal dan penderita DM tipe 2 dikelompokkan berdasarkan kriteria DM yang telah ditetapkan oleh American Diabetes Association tahun 2012. Semua sampel diukur hormon regulasi metabolisme karbohidrat, kadar gula, HbA1c, parameter lain yang terlibat dalam patofisiologi penyakit DM tipe 2 (profil lipid), aktivitas lipase dan atau amilase dengan kadar creatinin.
- b. Melakukan uji korelasi antara hormon regulasi metabolisme karbohidrat, kadar gula, HbA1c, parameter lain yang terlibat dalam patofisiologi penyakit DM tipe 2 (profil lipid), aktivitas lipase dan atau amilase dengan kadar creatinin.
- c. Analisis jalur untuk mempelajari sumbangan masing-masing variabel pada perjalanan penyakit DM dan komplikasinya.

Metode Analisis Data

Data dianalisa secara statistika menggunakan software statistik SPSS versi 16.0. Data disajikan dalam bentuk (Rata-rata \pm SD). Multivariate analysis (MANOVA) digunakan untuk melihat adanya perbedaan pada variabel sampel dalam suatu parameter. Untuk menganalisa korelasi antar variabel digunakan Analisis Korelasi Dua Arah (Analisis korelasi Bivariate). Untuk melakukan uji kontribusi dari satu variabel terhadap variabel yang lainnya dilakukan Analisa jalur yang dianalisis menggunakan metoda Structure Equation Modeling-Generalized Structure Component Analysis (SEM-GSCA).

Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian cross-sectional

Waktu dan Tempat Penelitian

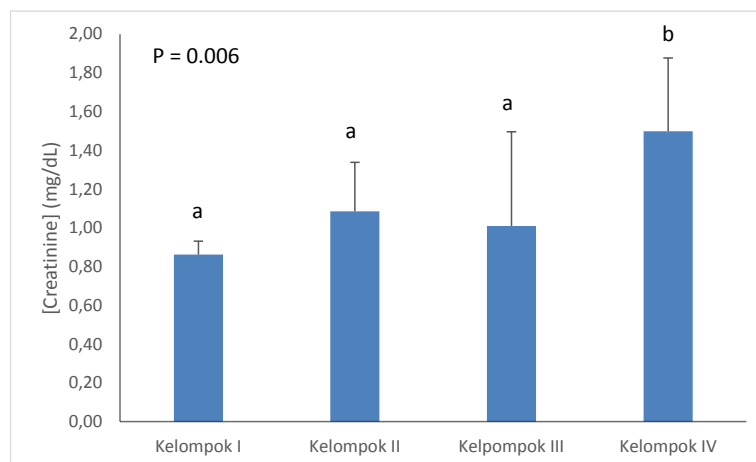
Bulan Mei 2013 - Oktober 2016 di Laboratorium Biokimia FMIPA Universitas Brawijaya.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan oleh *American Diabetes Association (ADA)* tahun 2013, maka populasi sampel diklasifikasikan menjadi 3 kelompok, yaitu normal, prediabetes dan diabetes (DM tipe 2). Namun, pada kelompok prediabetes dan DM tipe 2 dijumpai beberapa sampel yang menunjukkan peningkatan kadar amilase dan atau lipase. Peningkatan kadar amilase dan atau lipase pada serum mengindikasikan adanya insufficiency atau kerusakan pada eksokrin pankreas. Oleh karena itu, kelompok prediabetes dan Diabetes tipe 2 yang disertai dengan peningkatan kadar amilase dan atau lipase dimasukkan sebagai kelompok tersendiri, seperti terlihat pada Tabel 1.

Hasil analisa kadar creatinin dalam sampel plasma pada masing-masing ke-

lompok menunjukkan tidak adanya perbedaan antara kelompok normal, prediabetes dan DM tipe 2, namun berbeda nyata dengan kelompok prediabetes dan DM tipe 2 yang disertai dengan adanya adanya insufficiency atau kerusakan pada eksokrin pankreas (Gambar 1). Peningkatan kadar kreatinin dalam darah menunjukkan adanya gangguan dalam proses filtrasi yang terjadi pada glomerulus ginjal yang mengindikasikan adanya suatu bentuk komplikasi yang terjadi akibat adanya gangguan metabolisme karbohidrat. Berdasarkan analisa data korelasi antara peningkatan kadar kreatinin dengan beberapa parameter yang terkait dengan indikator adanya gangguan metabolisme karbohidrat (Tabel 2), didapatkan adanya korelasi antara peningkatan kadar kreatinin dengan lama menderita DM, peningkatan kadar glukosa darah, profil lipid (metabolisme lipid), penurunan kadar insulin, peningkatan aktivitas amilase dan atau lipase serta peningkatan resistensi insulin. Namun peningkatan kadar creatinin berkorelasi rendah atau tidak signifikan dengan kadar glukagon dan somatostatin sebagai hormon yang bertanggungjawab terhadap regulasi metabolisme karbohidrat.



Gambar 1. Kadar Creatinin Plasma Pada Kelompok Normal (I), Prediabetes (II), DM Tipe 2 (III), dan Prediabetes Serta DM Tipe 2 yang Disertai Dengan Kerusakan Eksokrin Pankreas (IV)

Tabel 1. Profil Biokimia Serum Plasma Sampel yang Telah Diklasifikasikan Berdasarkan Kriteria ADA 2013

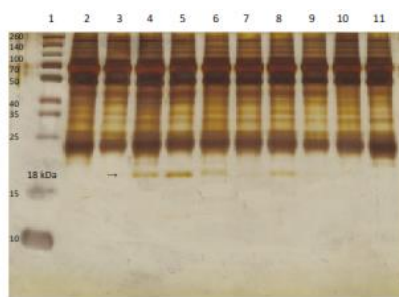
Parameters	kelompok I	Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV	P value
Glukosa Puasa(mg/dl)	74.81 ± 7.07	109.30 ± 6.07	181.50 ± 53.97	189.81 ± 92.87	< 0,001
HbA1c (%)	4.58 ± 0.41	6.02 ± 0.41	9.18 ± 1.89	9.49 ± 3.16	< 0,001
Lipase (U/L)	120.47 ± 45.59	100.12 ± 58.07	92.95 ± 50.24	1423.10 ± 1075,70	< 0,001
Amilase (U/L)	46.63 ± 17.10	54.96 ± 18.64	56.91 ± 18.39	601.08 ± 901.68	< 0,001
Creatinine (mg/dL)	0.86 ± 0.07	1.09 ± 0.25	1.01 ± 0.49	1.50 ± 0.38	0,006
Jumlah sample (total)	21 (67)	10 (67)	10 (67)	26 (67)	
Kelompok :					
I = Normal					
II = Prediabetes					
III = DM tipe 2					
IV = Prediabetes dan DM tipe 2 dengan insufficiency eksokrin pankreas					

Tabel 2. Korelasi Antara Peningkatan Kadar Kreatinin Darah Dengan Parameter Terkait Dengan Patogenesis Penyakit DM Tipe 2

Korelasi [creatinin] dengan:	Pearson's correlation co-efficient (r)	p-value
Lama DM	0,562**	0
FPG	0,419**	0
2h-PG	0,484**	0
eAG	0,467**	0
HbA1c	0,468**	0
Cholesterol	0,039	0,756
TG	0,187	0,129
HDL	- 0,312*	0,01
LDL	0,055	0,658
Pro Insulin	0,344**	0,004
Insulin	- 0,454**	0
Glucagon	0,054	0,664
Somatostatin	-0,144	0,244
Amilase	0,545**	0
Lipase	0,289*	0,018
Resistensi Insulin (HOMA-IR)	0,381**	0,001

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Keterangan :

1. Marker prestain
2. DM tipe 2
3. Kontrol (-) / normal
4. Kontrol (+)
5. DM tipe 2 dgn lipase ↑, kreatinin ↓
6. Kontrol (+)
7. DM tipe 2 dgn lipase ↑, kreatinin ↓
8. DM tipe 2 amilase dan lipase ↑, kreatinin ↓
9. Prediabetes
10. DM tipe 2
11. Prediabetes

Gambar 2. Profil Elektrofogram SDS-PAGE, Hasil Pewarnaan Perak Nitrat Dengan Konsentrasi Gel Polyacrylamide 12,5%, Sampel Serum Penderita DM Tipe 2, Prediabetes, DM Tipe 2 yang Disertai Dengan Peningkatan Kadar Creatinin, Normal Sebagai Kontrol Negatif dan Penderita Pankreatitis Sebagai Kontrol Positif

Hasil elektroforegram profil protein serum menunjukkan bahwa overekspresi protein 18 kDa yang diduga kuat adalah METTL-10 terekspresi pada sampel serum penderita DM tipe 2 yang disertai dengan peningkatan kadar kreatinin (Gambar 2). Overekspresi protein 18 kDa (METTL-10) juga terekspresi kuat pada kontrol positif. Kontrol positif yang digunakan adalah serum penderita insufficiency atau kerusakan eksokrin pankreas. Berdasarkan hasil elektroforegram tersebut nampak bahwa overekspresi protein 18 kDa (METTL-10) terjadi pada kontrol positif dan pada penderita DM tipe 2 yang disertai dengan peningkatan kadar kreatinin. Hal ini menguatkan dugaan bahwa overekspresi METTL-10 berkorelasi kuat dengan peningkatan kadar kreatinin.

Pada penderita DM tipe 2 yang disertai dengan kerusakan eksokrin pankreas didapatkan adanya overekspresi protein 18 kDa yang telah diidentifikasi sebagai METTL10 (methyl transferase like protein-10). METTL-10 tersebut diduga adalah suatu enzim yang mengkatalisis reaksi metilasi pada substrat S-adenosyl-L-methionine (SAM atau AdoMet). Hasil metilasi substrat S-adenosyl-L-methionine (SAM atau AdoMet) menghasilkan produk S-adenosyl-L-homocysteine (AdoHcy) dan salah satu produk biomolekul termetilasi (asam nukleat, protein, lipid, maupun molekul kecil lainnya). S-adenosyl-L-homocysteine (AdoHcy) selanjutnya dihidrolisis membentuk Homocystein dan Adenosine yang dikatalisis oleh enzim S-Adenosylhomocystein hydrolase. Homocystein yang terbentuk selanjutnya dapat mengalami metilasi kembali membentuk metionin atau dikonversi menjadi cystein. Apabila terjadi metilasi pada guanidinoacetate hasil sintesis dari

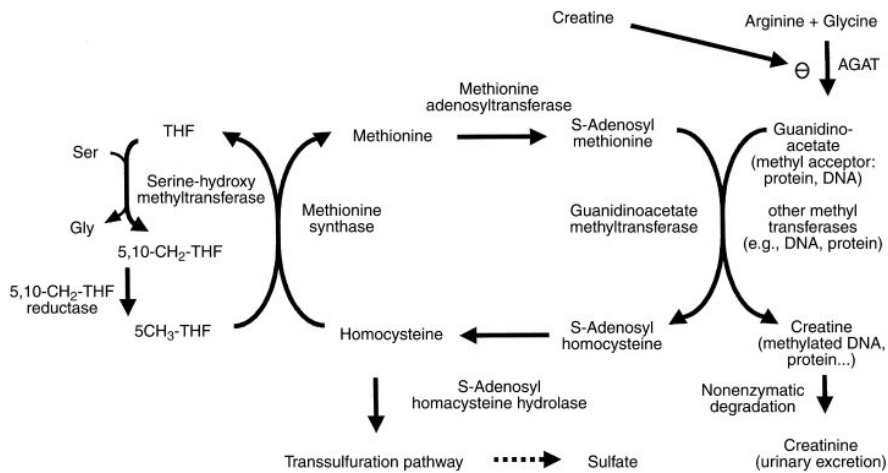
glycine dan arginin, yang merupakan produk proteolisis, maka akan terjadi creatin. Selanjutnya creatin akan mengalami degradasi nonenzimatis membentuk creatinin yang akan diekskresikan melalui urine (Gambar 3) (Clarke & Banfield, 2001; Taes et al., 2003).

Hasil penelitian yang telah dilakukan pada awalnya menunjukkan adanya kontribusi yang kuat antara peningkatan kadar glukosa dengan peningkatan aktivitas lipase yang mengindikasikan adanya kerusakan eksokrin pankreas. Hal tersebut diduga karena peningkatan kadar glukosa yang tidak terkontrol akan mengaktifkan jalur Polyol yang akan menginduksi stress oksidatif yang merupakan jalur penting pada patogenesis komplikasi Diabetes. Aldose reductase (AR) akan mereduksi glukosa membentuk sorbitol, selanjutnya oleh enzim sorbitol dehidrogenase akan dikonversi menjadi fruktosa. Fruktosa akan meningkatkan pembentukan AGE dan akan berikatan dengan reseptor AGE yang akan meningkatkan stres oksidatif dan mengakibatkan kerusakan pada jaringan. Namun belum jelas keterkaitan antara munculnya creatinin yang diduga sebagai produk reaksi metilasi yang dikatalisis oleh METTL-10 dengan kerusakan jaringan eksokrin pankreas. Oleh karena itu dilakukan uji lanjutan untuk melihat posisi creatinin dalam pathway yang sudah diduga.

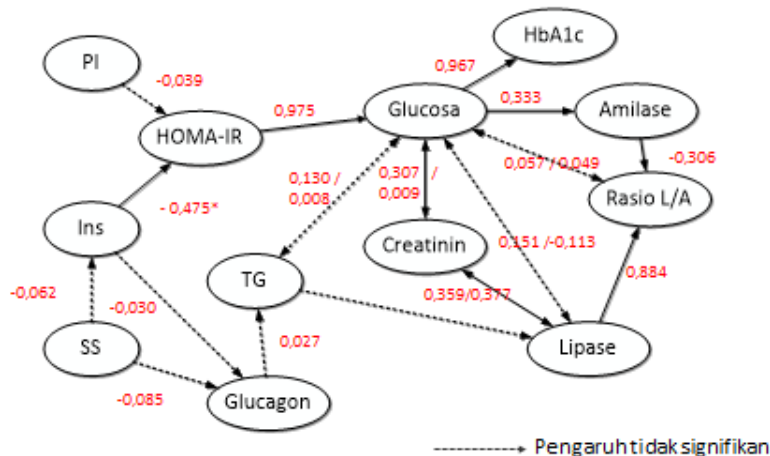
Hasil analisis GSCA dilakukan untuk melihat kontribusi creatinin pada hubungan antara peningkatan kadar glukosa dengan peningkatan aktivitas lipase (Gambar 4). Hasil analisis menunjukkan adanya pengaruh positif yang signifikan antara peningkatan kadar Glukosa terhadap creatinin, selain itu juga adanya pengaruh positif yang signifikan antara peningkatan

kadar creatinin terhadap peningkatan kadar glukosa. Sedangkan hasil analisa pengaruh peningkatan lipase dan creatinin menunjukkan adanya pengaruh positif yang signifikan antara peningkatan creatinin terhadap lipase begitu pula sebaliknya. Untuk melihat pengaruh peningkatan glukosa terhadap peningkatan aktivitas lipase didapatkan hasil adanya pengaruh positif

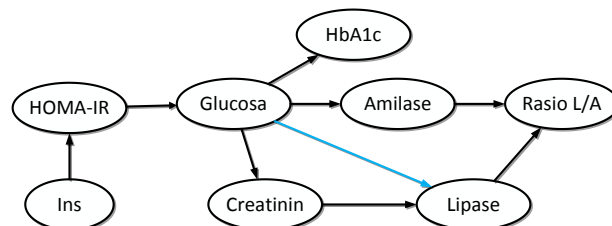
signifikan secara tidak langsung antara Glukosa terhadap lipase melalui creatinin. Sehingga kesimpulan dari diagram struktural analisis komponen menunjukkan bahwa meningkatnya kadar Glukosa yang tidak terkontrol akan akan meningkatkan aktivitas lipase secara tidak langsung melalui kontribusi pengaruh peningkatan creatinin (Gambar 5).



Gambar 3. Mekanisme Kerja Enzim Methyltransferase Dalam Pembentukan Creatinine



Gambar 4. Diagram Struktural Komponen Analisis Parameter yang Terlibat Pada Jalur Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2



Gambar 5. Diagram Jalur Hasil Analisis Komponen Analisis Parameter Yang Terlibat Pada Jalur Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2

Berdasarkan hasil analisis diagram jalur (Gambar 5) tersebut nampak bahwa peningkatan resistensi insulin yang terjadi pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2 akan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa dalam darah. Peningkatan glukosa dalam darah akan meningkatkan jumlah Haemoglobin (Hb) yang terglisosilasi yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar HbA1c. Insulin mempunyai peranan dalam regulasi metabolisme karbohidrat, diantaranya adalah menghambat sekresi glucagon, memacu lipogenesis dan anabolisme protein. Oleh karena itu, penurunan kadar insulin akan menstimulasi sekresi glucagon. Sekresi glucagon akan menstimulasi proses lipolisis atau hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol yang selanjutnya gliserol akan mengalami reaksi lebih lanjut untuk membentuk Glukosa dalam proses yang dikenal sebagai gluconeogenesis. Sedangkan asam lemak hasil hidrolisis trigliserida akan mengalami reaksi β -oksidasi yang pada akhirnya akan membentuk Acetyl-CoA. Selain menstimulasi gluconeogenesis, sekresi glucagon juga akan menstimulasi proses hepatic glycogenolisis atau proses perombakan glycogen pada hepar. Peningkatan glucagon juga akan meningkatkan katabolisme protein sehingga kadar asam amino dalam plasma semakin meningkat. Peningkatan asam amino diduga akan menstimulasi kerja enzim yang akan mengkatalisis reaksi metilasi pada asam amino diantaranya S-adenosyl-L-methionine (SAM atau AdoMet) sehingga pada akhirnya akan menghasilkan produk creatinin (Gambar 3). Creatinin merupakan produk yang bersifat toksik yang selanjutnya akan disekresikan melalui urine. Peningkatan kadar creatinin dalam darah menunjukkan adanya disfungsi filtrasi pada glomerulus

di ginjal. Adanya disfungsi filtrasi tersebut akan mengakibatkan creatinin sebagai produk akhir metabolisme dan bersifat toksik yang seharusnya diekskresikan melalui urine menjadi ikut tersirkulasi kembali ke dalam darah dan menyebabkan terjadinya kerusakan organ. Peningkatan kadar creatinin plasma yang bersifat toksik tersebut diduga akan meningkatkan pula kadar ROS dan akan dapat menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi pada eksokrin pankreas atau yang dikenal dengan istilah Pankreatitis. Inflamasi pada pankreas secara biokimia ditandai dengan adanya peningkatan aktivitas lipase dan atau amilase dalam plasma. Adanya inflamasi pada pankreas merupakan indikasi awal terjadinya “insufficiency” eksokrin pankreas yang pada akhirnya akan dapat berlanjut menghasilkan kerusakan pada pankreas.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

- Peningkatan kadar creatinin dalam darah berkorelasi dengan penurunan kadar insulin yang berperan sebagai regulator metabolisme karbohidrat.
- Peningkatan kadar glukosa yang tidak terkontrol pada DM tipe 2 akan menyebabkan terjadinya kerusakan atau “insufficiency” eksokrin pankreas secara tidak langsung melalui kontribusi pengaruh peningkatan kadar creatinin sebagai produk akhir reaksi metilasi yang dikatalisis oleh enzim metilase (METTL-10).

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang aktivitas METTL-10 dalam kaitannya dengan reaksi inflamasi pada eksokrin pankreas secara in-silico untuk menguatkan bukti bahwa METTL-10

merupakan marker awal terjadinya kerusakan pada eksokrin pankreas.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. (2013). Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*, 36 (Supplement 1), S11–S66. <https://doi.org/10.2337/dc13-S011>.
- Aughsteen, A., Abu Umar, M., & Mahmoud, S. (2005). Biochemical analysis of serum pancreatic amylase and lipase enzymes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med J*, 1, 7.3-7.
- Cheng, A. Y. Y., & Fantus, I. G. (2005). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ*, 172(2), 213–226.
- DeFronzo, R. A. (2004). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Medical Clinics of North America*, 88, 787–835. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.04.013>.
- Hardt, P. D., & Ewald, N. (2011). Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus : A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes? *Experimental Diabetes Research*, 2011, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2011/761950>
- Idonije, B. O., Oloruntoba, F., & Olarewaju M, O. (2011). Plasma Glucose, Creatinine and Urea Levels in Type 2 Diabetic Patients Attending A Nigerian Teaching Hospital. *Res. J. Med. Sci*, 5(1), 1–3.
- Kaku, K. (2010). Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *Journal of the Japan Medical Association*, 53(1), 41–46.
- Philip, D. H., BRENDEL, M. D., KLOER, H. U., & BRETZEL, R. G. (2008). Is Pancreatic Diabetes (Type 3c Diabetes) Underdiagnosed and Misdiagnosed? *Diabetes Care*, 31(Suppl 2), S165–S169. <https://doi.org/10.2337/dc08-s244>
- Shankaraiah, P., & Reddy, Y. . (2011). alpha-amylase expression in Indian Type 2 Diabetic Patients. *J. Med. Sci*, 11(7), 280–284. <https://doi.org/10.3923/jms2011.280.284>
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Diabetes Atlas Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87, 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
- Srihardyastutie, A. (2015). *Eksplorasi Protein Marker Kerusakan Eksokrin Pankreas Pada DM Tipe 2: Studi Crosssectional*. Universitas Brawijaya.
- Srihardyastutie, A., Soeatmadji, D. W., Fatchiyah, F., & Aulanniam, A. (2015). Relation of Elevated Serum Lipase to Indonesian Type 2 Diabetes Mellitus Progression . *Biomedres-India*, 26(2), 293–298.
- Taes, Y. E. C., Delanghe, J. R., Vriese, A. S. DE, Rombaut, R., Camp, J. Van, & Lameire, N. H. (2003). Creatine supplementation decreases homocysteine in an animal model of uremia. *Kidney International*, 64, 1331–1337.