

POVEZANOST HOMOCISTEINA I HIPERTROFIJE LEVE KOMORE KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

Dejan Petrović¹, Milan Radovanović², Aleksandra Nikolić³,
Mileta Poskurica¹, Biljana Stojimirović⁴

¹Klinika za urologiju i nefrologiju, Odeljenje hemodijalize, KC "Kragujevac", Kragujevac

²Urgentni centar, KC "Kragujevac", Kragujevac

³Klinika za internu medicinu, KC "Kragujevac", Kragujevac

⁴Institut za urologiju i nefrologiju, Klinika za nefrologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

CORRELATION BETWEEN HOMOCYSTEINE AND LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Dejan Petrovic¹, Milan Radovanovic², Aleksandra Nikolic³,
Mileta Poskurica¹, B. Stojimirovic⁴

¹Clinic of Urology and Nephrology, CC "Kragujevac", Kragujevac

²Emergency Center, CC "Kragujevac", Kragujevac

³Clinic of Internal Medicine, CC "Kragujevac", Kragujevac

⁴Institute of Urology and Nephrology, Clinic of Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

SADRŽAJ

Uvod: Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok smrti bolesnika na hemodijalizi. Povećana koncentracija ukupnog homocisteina u plazmi je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija.

Cilj: Cilj ovog rada bio je da ispita stepen povezanosti između koncentracije ukupnog homocisteina u serumu i ehokardiografskih parametara za procenu hipertrofije i dilatacije leve komore, i sistolne funkcije leve komore.

Metod rada: U radu je ispitano 115 bolesnika (71 muškarac i 44 žene) prosečne starosti $53,30 \pm 12,17$ godina, koji se leče redovnim hemodijalizama $4,51 \pm 4,01$ godina, i prosečnog Kt/Vsp indeksa $1,17 \pm 0,23$. Prosečna vrednost ukupnog homocisteina u serumu iznosila je $23,06 \pm 8,58$ mmol/L, intraventrikularnog septuma-IVSd $11,21 \pm 2,12$ mm, zadnjeg zida leve komore-ZZLKd $11,44 \pm 2,09$ mm, indeksa mase leve komore-LVMi $143,85 \pm 41,21$ g/m², indeksa end-dijastolnog volumena-iEDV $100,80 \pm 34,62$ mL, frakcionog skraćjenja leve komore-FSLK $32,52 \pm 7,72\%$ i ejeckione frakcije leve komore-EFLK $68,06 \pm 11,11\%$. Za statističku analizu dobijenih podataka korišćen je Spearman-ov test rang korelacije.

Rezultati: Između koncentracije ukupnog homocisteina u serumu, debljine interventrikularnog septuma u dijastoli-IVSd i debljine zadnjeg zida leve komore u dijastoli-ZZLKd postoji visoko statistički značajna pozitivna povezanost ($p < 0,01$), dok statistički značajna pozitivna povezanost ($p < 0,05$) postoji između koncentracije homocisteina u serumu i indeksa mase leve komore - LVMi.

Zaključak: Hiperhomocisteinemija je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi.

Cljučne reči: ateroskleroza, hemodijaliza, hiperhomocisteinemija, hipertrofija leve komore

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are the most frequent cause of mortality in hemodialysis patients. Increased total plasma homocysteine is a risk factor for development of cardiovascular complications.

Aim: The aim of this study was to examine the correlation between concentration of total homocysteine in serum and echocardiographic parameters for the assessment of left ventricular hypertrophy and left ventricular dilatation and left ventricular function.

Methods: The research was conducted on 115 patients (M:F 71:44) who were regularly treated by hemodialysis, the average age 53.30 ± 12.17 years, average length of dialysis 4.51 ± 4.01 years and average Kt/Vsp index 1.17 ± 0.23 . The average value of serum total homocysteine concentration was 23.06 ± 8.58 μ mol/L, diastolic thickness of interventricular septum-IVSd 11.21 ± 2.12 mm, diastolic thickness of left ventricular posterior wall-PWLVD 11.44 ± 2.09 mm, left ventricular mass index-LVMi 143.85 ± 41.21 g/m², left ventricular end-diastolic volume index-EDVi 100.80 ± 34.62 mL, left ventricular fractional shortening-LVFS $32.52 \pm 7.72\%$ and left ventricular ejection fraction-LVEF $68.06 \pm 11.11\%$. Statistical analysis of the results was performed by the Spearman test for rang correlation.

Results: There is a high statistically significant positive correlation between the total concentration of homocysteine in serum, thickness of interventricular septum in diastole-IVSd and thickness of left ventricular posterior wall in diastole-PWLVD, while statistically significant positive correlation was found between homocysteine concentration in serum and left ventricular mass index-LVMi.

Conclusion: Hyperhomocysteinemia is a risk factor for development of cardiovascular complications in patients on hemodialysis.

Key words: atherosclerosis; hemodialysis; hyperhomocysteinemia

UVOD

Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama, a stopa kardiovaskularnog mortaliteta kod njih iznosi približno 9% godišnje. Brojni faktori rizika (povišen arterijski krvni pritisak, poremećaj metabolizma lipida, oksidativni stres, mikroinflamacija, hipoalbuminemija, anemija, hiperhomocisteinemija, sekundarni hiperparatiroidizam) povećavaju incidenciju ateroskleroze i kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi [1-3]. Od svih kardiovaskularnih komplikacija najveću prevalenciju u ovoj grupi bolesnika imaju hipertrofija leve komore, ishemijska bolest srca i kongestivna srčana slabost [1-3].

Homocistein nastaje metabolizmom esencijalne amino-kiseline metionina. Metionin se demetilacijom pretvara u S-adenozil-metionin, koji je važan davalac metil grupa za različite biološke reakcije. Kada S-adenozil-metionin izgubi metil grupu pretvara se u homocistein, koji se dalje može metabolisati na dva načina: procesom remetilacije i procesom transulfuracije [4, 5]. Proces remetilacije ima dva puta. Prvi put remetilacije uključen je u ciklus folata. Metabolički aktivan oblik folata, 5-metil-tetrahidrofolat (5-MTHF) u prisustvu enzima iz folatnog ciklusa, reduktaze 5-MTHF, služi kao davalac metil grupa, a kofaktor je vitamin B12. Drugi put remetilacije koristi betain kao davaoca metil grupa, ne zavisi od folatnog ciklusa i ima malu ulogu u remetilaciji. Procesom transulfuracije homocistein se pretvara u cistein, a za tu reakciju neophodan je vitamin B6, kao kofaktor i enzim b-sintaza cistationa [4, 5]. Normalna koncentracija ukupnog homocisteina (tHcy) u plazmi iznosi <15 µmol/L. Nedostatak folne kiseline, vitamina B6 i B12 doprinose povećanju koncentracije tHcy [4, 5].

Više od 80% bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama ima povećanu koncentraciju homocisteina u plazmi [4]. Hiperhomocisteinemija je nezavisan faktor rizika za razvoj ateroskleroze kod bolesnika na hemodijalizi. Definiše se kao koncentracija ukupnog homocisteina u plazmi veća od 15 µmol/L, a nastaje kao posledica smanjene aktivnosti enzima ključnih u metabolizmu homocisteina, kao što su reduktaza 5-metil-tetrahidrofolata, sintaza metionina i β-sintaza cistationa. Smanjena aktivnost ovih enzima je posledica smanjene koncentracije vitamina B6, B12 i folne kiseline, koji služe kao kofaktori pomenutih enzima. Između koncentracije ukupnog homocisteina u plazmi i vitamina, kofaktora ključnih enzima u metabolizmu homocisteina (B6, B12 i folne kiseline), postoji statistički značajna obrnuta povezanost [5].

Povećana koncentracija homocisteina blokira aktivnost enzima dietil-diamino-hidrolaze (DDHA) u endotelnim ćelijama krvnih sudova, koji razgrađuje ADMA (*asymmetric dimethylarginine*) do L-citrulina i dimetilamina. Asimetrični dimetilarginin-ADMA je najznačajnija endogena supstanca koja blokira sinatzu azotnog oksida-NO, a smanjeno stvaranje azotnog oksida ima ključnu ulogu u započinjanju procesa ateroskleroze [6]. Ateroskleroza i povećana periferna vaskularna rezistencija opterećuju levu komoru pritiskom i doprinose razvoju hipertrofije leve komore [6, 7].

Rano otkrivanje potencijalnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija omogućava pravovremenu primenu odgovarajućeg lečenja i sprečavanje ili usporavanje remodeliranja leve komore i krvnih sudova ovih bolesnika.

CILJ RADA

Rad je imao za cilj da utvrdi prevalenciju hipertrofije leve komore, prevalenciju povećane koncentracije ukupnog homocisteina u serumu, kao i da ispita stepen povezanosti između koncentracije ukupnog homocisteina u serumu i ehokardiografskih parametara za procenu hipertrofije leve komore kod bolesnika na hemodijalizi.

BOLESNICI I METODE

U radu je ispitano 115 bolesnika Odeljenja hemodijalize Klinike za urologiju i nefrologiju Kliničkog centra Kragujevac u Kragujevcu, bez kliničkih simptoma i elektrokardiografskih promena za akutni koronarni sindrom u periodu dužem od tri meseca pre započinjanja kliničkog ispitivanja, bez simptoma i znakova kongestivne srčane slabosti, uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i dobijenu saglasnost bolesnika.

Studija je uključila bolesnike koji se nalaze na hroničnom programu standardne bikarbonatne hemodijalize duže od 3 meseca. Uključeni su hemodinamski stabilni bolesnici sa različitim primarnim bolestima bubrega. Osnovna obeležja posmatranja su: debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli-ZZLKd, debljina interventrikularnog septuma u dijastoli-IVSd, relativna debljina zida leve komore-RWT, indeks mase leve komore-LVMi, indeks end-dijastolnog volumena leve komore-iEDV, frakciono skraćenje leve komore-FSLK i ejekciona frakcija leve komore-EFLK.

Uzorak krvi za određivanje koncentracije homocisteina uziman je pre započinjanja pojedinačne hemodijalize i pre davanja heparina.

Koncentracija albumina u serumu određivana je fotometrijskim kolor testom sa brom-krezol-zelenim. Normalna vrednost iznosi 38-46 g/L. Malnutricija se definiše kao koncentracija albumina u serumu manja od 36 g/L.

Koncentracija ukupnog homocisteina-tHcy u serumu određivana je FPIA (*Fluorescence Polarization Immunoassay*) metodom. Normalna koncentracija tHcy u serumu iznosi $\leq 15 \mu\text{mol/L}$. Hiperhomocisteinemia se definiše kao koncentracija tHcy u serumu $> 15 \text{ mmol/L}$.

Koncentracija CRP u serumu određivana je imunohemijskom nefelometrijskom metodom. C-reaktivni protein je izračunat kao prosečna vrednost dva merenja u toku tri meseca. Normalna koncentracija CRP iznosi $\leq 5 \text{ mg/L}$. Sistemska inflamacija se definiše kao koncentracija CRP u serumu $\geq 10 \text{ mg/L}$.

Kod svih ispitivanih bolesnika urađen je ehokardiografski pregled na aparatu SHIMADZU-2200, sondom od 2,5 MHz. Zbog promena u *end-dijastolnom* dijametru leve komore u zavisnosti od stepena hidriranosti bolesnika, ehokardiografski pregled je rađen 15-20 časova posle pojedinačne hemodijalize.

Hipertrofija leve komore određivana je merenjem indeksa mase leve komore-LVMi:

$$\text{LVMi} = \frac{0,00083 \times [(EDDLK + IVSd + ZZLKd)^3 - (EDDLK)^3] + 0,6}{TPm^2} \text{ g/m}^2$$

Normalno indeks mase leve komore je $\leq 131 \text{ g/m}^2$ kod muškaraka i $\leq 100 \text{ g/m}^2$ kod žena.

Volumen leve komore je izračunati preko sledeće formule:

$$iEDV = \frac{(EDDLK)^3 \times 0,001047}{TP} \text{ mL/m}^2$$

Normalno indeks end-dijastolnog volumena leve komore iznosi $\leq 90 \text{ mL/m}^2$.

Relativna debljina zida-RWT određivana je pomoću sledeće formule:

$$\text{RWT} = [(2 \times ZZLKd) / EDDLK] \times 100\%$$

Frakciono skraćenje leve komore (FSLK%), kao pokazatelj sistolne funkcije, izračunato je na osnovu sledeće formule:

$$\text{FSLK} = \frac{(EDDLK - ESDLK)}{EDDLK} \times 100\%,$$

Normalno frakciono skraćenje leve komore iznosi $42 \pm 8\%$.

Ejeksiona frakcija leve komore (EFLK%), kao pokazatelj sistolne funkcije, izračunata je na osnovu sledeće formule:

$$\text{EFLK} = \frac{(EDVLK - ESVLK)}{EDVLK} \times 100\%,$$

Normalno ejeksiona frakcija leve komore iznosi $67 \pm 9\%$.

U korišćenim formulama navedene skraćenice označavaju sledeće: IVSs - debljina intra-ventrikularnog septuma u sistoli (mm), IVSd - debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (mm), ZZLKs - debljina zadnjeg zida leve komore u sistoli (mm), a ZZLKd - debljina zadnjeg zida u dijastoli (mm), ESDLK - end-sistolni dijаметar leve komore (mm), EDDLK - end-dijastolni dijаметar leve komore (mm), ESVLK - end-sistolni volumen leve komore (mL), EDVLK - end-dijastolni volumen leve komore (mL), ET - ejeksiono vreme (ms).

Poremećaj sistolne funkcije ehokardiografski se definiše kao frakciono skraćenje leve komore-FSLK $\leq 25\%$ i ejeksiona frakcija leve komore-EFLK $\leq 50\%$. Hipertrofija leve komore se definiše kao debljina interventrikularnog septuma miokarda leve komore u dijastoli $> 11 \text{ mm}$, debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli $> 11 \text{ mm}$, indeks mase leve komore-LVMi $> 131 \text{ g/m}^2$ kod muškaraka i $> 100 \text{ g/m}^2$ kod žena. Dilatacija leve komore se definiše kao unutrašnji dijаметar LK na kraju dijastole $> 57 \text{ mm}$, i volumen LK $> 90 \text{ mL/m}^2$, sa normalnom sistolnom funkcijom i normalnim indeksom mase leve komore.

Adekvatnost hemodijalize procenjivana je na osnovu Kt/Vsp indeksa izračunatog prema sledećoj formuli:

$$\text{Kt/Vsp} = -\ln(C2/C1 - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times C2/C1) \times \text{UF/W},$$

gde su: C1 - predijalizna vrednost uree, C2 - postdijalizna vrednost uree (mmol/l), T - trajanje hemodijalize (h), UF - interdijalizni prinos (l), W - telesna težina posle hemodijalize (kg). Prema K/DOQI smernicama hemodijaliza je adekvatna ukoliko je Kt/V sp izračunat prema *Daugridas second-generation* formuli ≥ 1.2 .

Za statističku analizu dobijenih podataka korišćen je Spearman-ov test rang korelacije. Prag značajnosti bila je verovatnoća od 0,05 i 0,01.

REZULTATI

Rezultati ispitivanja sprovedenog u jednogodišnjem vremenskom periodu prikazani su u sledećim tabelama. Opšti podaci o bolesnicima prikazani su u tabeli 1.

Hipertrofiju leve komore imalo je 82 (71,31%) bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. Koncentričnu hipertrofiju leve komore imala su 33 (28,70%), a ekscentričnu 49 (42,61%) bolesnika. Dilatacija leve komore bila je prisutna kod 16 (13,91%)

OPŠTI PODACI	Xsr ± Sd
Broj (N)	115
Pol (m/ž)	71/44
Starost (god)	53,30 ± 12,17
BMI (kg/m ²)	22,60 ± 3,18
Dužina dijaliziranja (god)	4,51 ± 4,01
KT/Vsp indeks	1,17 ± 0,23
Albumin (g/L)	40,55±4,62
CRP (mg/L)	7,50 ± 9,34
Homocistein (μmol/L)	23,06 ± 8,58
Etiologija bolesti	%
<i>Nephropathia diabetica</i>	12 (10,44%)
<i>Pyelonephritis chronica</i>	19 (16,52%)
<i>Nephropathia hypertensiva</i>	21 (18,26%)
<i>Nephropathia chronica</i>	7 (6,09%)
<i>Glomerulonephritis chronica</i>	35 (30,43%)
<i>Nephropathia obstructiva</i>	4 (3,48%)
<i>Renes polycystici</i>	15 (13,04%)
<i>Nephropathia endemica</i>	2 (1,74%)

BMI - indeks telesne mase, CRP - C-reaktivni protein, Kt/Vsp - indeks adekvatnosti hemodijalize

Tabela 1. Opšti podaci o bolesnicima

bolesnika, a 17 (14,78%) bolesnika imalo je normalan ehokardiografski nalaz.

Povećana koncentracija ukupnog homocisteina u serumu prisutna je kod 99 (86,09%) bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama.

Između koncentracije albumina i CRP u serumu postoji statistički značajna ($p < 0,05$) negativna povezanost, dok između koncentracije albumina i homocisteina u serumu postoji visoko statistički značajna ($p < 0,01$) negativna povezanost (Tabela 2).

Između koncentracije CRP i ukupnog homocisteina u serumu ne postoji statistički značajna povezanost ($p > 0,05$) (Tabela 2).

Između koncentracije ukupnog homocisteina u serumu, debljine interventrikularnog septuma u dijastoli-IVSd i debljine zadnjeg zida leve komore u dijastoli-ZZLKd postoji visoko statistički značajna pozitivna povezanost ($p < 0,01$), dok statistički značajna pozitivna povezanost ($p < 0,05$) postoji između koncentracije homocisteina u serumu i indeksa

Parametri ispitivanja	Xsr ± Sd	Značajnost-p
C-reaktivni protein (mg/L)	7,50 ± 9,34	$\rho_{emp} = 0,140$ $p > 0,05$
Homocistein (μmol/L)	23,06 ± 8,58	
C-reaktivni protein (mg/L)	7,50 ± 9,34	$\rho_{emp} = -0,202$ $p < 0,05$
Albumin (g/L)	40,55 ± 4,62	
Homocistein (μmol/L)	23,06 ± 8,58	$\rho_{emp} = -0,275$ $p < 0,01$
Albumin (g/L)	40,55 ± 4,62	

Spirman-ov test
Spearman-ov test

Tabela 2. Povezanost između koncentracije homocisteina, CRP i koncentracije albumina u serumu kod 115 bolesnika

Parametri ispitivanja	Xsr ± Sd	Značajnost-p
IVSd (mm)	11,21 ± 2,12	$\rho_{emp} = 0,319$ $p < 0,01$
Homocistein (μmol/L)	23,06 ± 8,58	
ZZLKd (mm)	11,44 ± 2,09	$\rho_{emp} = 0,261$ $p < 0,01$
Homocistein (μmol/L)	23,06 ± 8,58	
LVMi (g/m ²)	143,85±41,21	$\rho_{emp} = 0,213$ $p < 0,05$
Homocistein (μmol/L)	23,06±8,58	
iEDV (mL/m ²)	100,80 ± 34,62	$\rho_{emp} = -0,037$ $p > 0,05$
Homocistein (μmol/L)	23,06 ± 8,58	
FSLK (%)	32,52 ± 7,72	$\rho_{emp} = 0,026$ $p > 0,05$
Homocistein (μmol/L)	23,06 ± 8,58	
EFLK (%)	68,06 ± 11,11	$\rho_{emp} = 0,025$ $p > 0,05$
Homocistein (μmol/L)	23,06 ± 8,58	

IVSd-debljina intraventrikularnog septuma u dijastoli, ZZLKd- debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli, LVMi-indeks mase leve komore, iEDV-indeks end-dijastolnog volumena leve komore, FSLK-frakciono skraćenje leve komore, EFLK-ejekciona frakcija leve komore

Tabela 3. Povezanost između koncentracije homocisteina i ehokardiografskih parametara za procenu hipertrofije i dilatacije leve komore i sistolne funkcije leve komore kod 115 bolesnika

mase leve komore-LVMi (Tabela 3). Bolesnici sa većim indeksom mase leve komore imaju i veću koncentraciju homocisteina u serumu.

Između koncentracije homocisteina u serumu i ostalih ispitivanih ehokardiografskih parametara za procenu hipertrofije i dilatacije leve komore i sistolne funkcije leve komore ne postoji statistički značajna povezanost ($p > 0,05$) (Tabela 3).

DISKUSIJA

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti bolesnika na hemodijalizi [1]. Ateroskleroza krvnih sudova izaziva povećanje periferne vaskularne rezistencije, razvoj hipertenzije i opterećenje leve komore pritiskom, što predstavlja inicijalni stimulus za početak remodeliranja leve komore i razvoj koncentrične hipertrofije leve komore [7]. U našem radu utvrđeno je da između koncentracije ukupnog homocisteina u serumu i indeksa mase leve komore-LVMi postoji statistički značajna pozitivna povezanost i da bolesnici sa većim indeksom mase leve komore imaju i veće vrednosti ukupnog homocisteina u serumu. Prethodno izneti rezultati u skladu su sa rezultatima dosadašnjih ispitivanja, koji su takođe utvrdili postojanje pozitivne povezanosti između homocisteina i indeksa mase leve komore, kao i postojanje statistički značajne pozitivne povezanosti

između koncentracije ADMA u plazmi i indeksa mase leve komore-LVMi [8, 9]. Kod bolesnika na hemodijalizi, hiperhomocisteinemia je udružena sa značajnim povećanjem koncentracije ADMA u plazmi, čija prosečna vrednost iznosi približno 2,5 mmol/L, a kreće se u rasponu od 1,5-5,0 μmol/L [6].

Hiperhomocisteinemia je i nezavisan faktor rizika za razvoj ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi. Promene građe sistema koronarnih arterija obuhvataju zadebljanje i povećanje krutosti zida arterija. Poredica toga je smanjen indeks kapaciteta perfuzije i oksigenacije miokarda leve komore. Povećana krutost zida arterija odgovorna je za povećan *afterload* leve komore, zbog čega se razvija koncentrična hipertrofija LK i kompromituje subendokardna perfuzija [10, 11].

Povećan nivo ukupnog homocisteina-tHcy ukazuje na loš kardiovaskularni ishod kod bolesnika na hemodijalizi [12-14]. Svako povećanje tHcy u plazmi za 5 mmol/L povećava rizik od kardiovaskularnih komplikacija za 50%, a svako povećanje koncentracije homocisteina za 10 μmol/L povećava 20% rizik od razvoja letalnih kardiovaskularnih komplikacija [12-14]. U toku dvogodišnjeg praćenja bolesnika na redovnim hemodijalizama, značajno je veća stopa smrtnosti kod onih sa koncentracijom ukupnog homocisteina-tHcy > 33,6 μmol/l, u odnosu na one sa tHcy < 24,1 μmol/L [13].

Izdvajanje bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija i primena odgovarajuće terapije za postizanje ciljnih vrednosti faktora rizika, smanjuje stopu kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta i poboljšava kvalitet života bolesnika koji se leče metodama za zamenu funkcije bubrega [15-18].

ZAKLJUČAK

Hipertrofiju leve komore ima 82 (71,31%) bolesnika, dok je povećana koncentracija homocisteina u serumu prisutna kod 99 (86,09%) bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama.

Između koncentracije ukupnog homocisteina u serumu, debljine interventrikularnog septuma u dijastoli-IVSd i debljine zadnjeg zida leve komore u dijastoli-ZZLKd postoji visoko statistički značajna pozitivna povezanost, dok statistički značajna pozitivna povezanost postoji između koncentracije ukupnog homocisteina u serumu i indeksa mase leve komore-LVMi. Hiperhomocisteinemija je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija.

Rano otkrivanje povećane koncentracije homocisteina u serumu i primena odgovarajuće terapije mogu doprineti sprečavanju razvoja kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi.

LITERATURA

1. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 58-68.
2. Locatelli F, Bommer J, London GM, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(3): 459-68.
3. Petrović D, Stojimirović B. Homocistein-faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. U: *Kardioneфроlogija 2*. Radenković S, (ed) Niš, GIP "PUNTA", 2005: 31-6.
4. Massy ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen, and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 5): 81-91.
5. Culleton BF, Bostom AG. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. In: *Cardiovascular Disease in End-stage Renal Failure*. Loscalzo J, London GM, (eds). The Oxford University Press, New York, 2000: 211-28.
6. Kielstein JT, Frdlich JC, Haller H, et al. ADMA (asymmetric dimethylarginine): an atherosclerotic disease mediating agent in patient with renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(9): 1742-5.
7. London GM. Arterial function in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 4): 12-5.
8. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Vadez C, Moatti N, Safar ME, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease. *J Nephrol* 1999; 12(4): 248-55.
9. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS, et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62(1): 339-45.
10. Andrews TC, Brickner ME, Rutherford JD. Ischemic heart disease in end-stage renal failure. In: *Cardiovascular Disease in End-stage Renal Failure*. Loscalzo J, London GM, (eds). The Oxford University Press, New York, 2000: 45-56.
11. Zoccali C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 11): 50-4.
12. Bayes B, Cruz Pastor M, Bonal J, et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(1): 106-12.
13. Buccinatti G, Baragetti I, Bamonti F, Furiani S, Doriget V, Patrosso C. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2004; 17(3): 405-10.
14. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A, et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(2): 609-14.
15. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. A Low, Rather than a High, Total Plasma Homocysteine Is an Indicator of Poor Outcome in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2): 442-53.
16. Massy ZA, Kasiske BL. Prevention of cardiovascular complications in chronic renal disease. In: *Cardiovascular Disease in End-stage*

- Renal Failure. Loscalzo J, London GM, (eds). The Oxford University Press, New York, 2000: 463-81.
17. Schaefer RM, Teschner M, Kosch M. Folate metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5):24-7.
18. Buccinati G, Raselli S, Baragetti I, Bamonti F, Corghi E, Novembrino C, et al. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(5) : 857-64.

SPISAK SKRAĆENICA:

5-MTHF - 5-metil-tetrahidrofolat
tHcy - ukupni homocistein
DDHA - dietil-diamino-hidrolaza
ADMA - asimetrični dimetilarginin

ZZLKs - debljina zadnjeg zida leve komore u sistoli
ZZLKd - debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli
IVSs - debljina interventrikularnog septuma u sistoli
IVSd - debljina interventrikularnog septuma u dijastoli
ESDLK - end-sistolni dijаметar leve komore
EDDLK - end-dijastolni dijаметar leve komore
RWT - relativna debljina zida leve komore
ESVLK - end-sistolni volumen leve komore
EDVLK - end-dijastolni volumen leve komore
iEDV - indeks end-dijastalnog volumena leve komore
EFLK - ejectiona frakcija leve komore
FSLK - frakciono skraćenje leve komore
LVMi - indeks mase leve komore
CRP - C-reaktivni protein