

Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera Akademii Medycznej w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Hiperhomocysteinemia u pacjentów z niewydolnością nerek — rola w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych

Hyperhomocysteinemia in patients with renal insufficiency — the role in pathogenesis of cardiovascular complications

Summary

Homocysteine is a sulfur amino acid, which elevated level is observed in renal failure patients. Hiperhomocysteinemia contributes to accelerated atherosclerosis damage and cardiovascular diseases which are considered to be the main cause of death in this population. In this paper we wanted to present the problem of hiperhomocysteinemia in renal failure patients and its relationship with cardiovascular complications in these patients.

key words: renal failure, hiperhomocysteinemia, cardiovascular complications

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 3, pages 211–216.


Wstęp

W ostatnich latach gwałtownie wzrasta liczba osób z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością nerek. Obecnie praktycznie każdy pacjent ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) ma zapewniony dostęp do leczenia nerkozastępczego. Jednak mimo sukcesów w rozwoju dializoterapii i transplantologii pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek nadal umierają przedwcześnie

— aktualnie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, a nie, jak dawniej, z powodu mocznicy. Śmiertelność z powodu powikłań sercowo-naczyniowych wynosi w przybliżeniu 9% rocznie i jest średnio 30 razy większa w porównaniu z grupą osób zdrowych tej samej płci i wieku [1]. Jest ona znacząco większa niż u chorych na cukrzycę (3-krotnie), którą uważa się za niezwykle istotny czynnik pogarszający rokowanie w chorobach układu krążenia [2]. Ostatecznie nie poznano mechanizmu odpowiedzialnego za to zjawisko, jednak coraz częściej zwraca się uwagę na zmiany zachodzące zarówno w sercu, jak i w naczyniach. Konwencjonalne czynniki rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, takie jak: nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, cukrzyca czy dyslipidemia, które występują często w populacji osób z niewydolnością nerek, prawdopodobnie nie mają takiego samego prognostycznego znaczenia jak w populacji ogólnej [3, 4]. Już w latach 70. XX wieku sugerowano, że niewydolności nerek towarzyszy przyspieszony rozwój miażdżycy, a odpowiedzialne za to miały być nieokreślone jeszcze „miażdżycogenne czynniki mocznicowe” [5]. Obecnie wiadomo, że miażdżycę należy rozpatrywać jako przewlekłą chorobę zapalną [6]. Powszechnie uważa się, że stałym elementem patofizjologii licznych chorób układu krążenia jest dysfunkcja śródbłonna naczyniowego. Do tak zwanych nowych czynników powodujących akcelerację opisywanych zmian i zwiększoną śmiertelność w tej grupie chorych należą: hiperhomocysteinemia, endogenne inhibitory syntezy tlenu azotu oraz stres oksydacyjny [4, 7, 8].

Homocysteinę jako aminokwas powstający na szlaku przemian metionina-cysteina odkrył w 1932 roku

Adres do korespondencji: dr med. Andrzej Brymora
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum*
im. L. Rydygiera Akademii Medycznej w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel./faks: (52) 585–40–30
e-mail: nerka@nerka.mtl.pl

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

de Vigneaud [9]. W latach 60. XX wieku Mc Cully po raz pierwszy postawił hipotezę, iż hiperhomocysteinemia może być czynnikiem powodującym akcelerację zmian miażdżycowych. Zaobserwował on bowiem u dwójki dzieci z homocystynurią znacznie zaawansowane zmiany miażdżycowe w naczyniach tętniczych [10]. Przez następne lata krytykowano tę hipotezę, dopiero pod koniec lat 80. ubiegłego wieku uznano hiperhomocysteinemię za niezależny czynnik rozwoju miażdżycy oraz zakrzepicy naczyń tętniczych i żylnych. Dane te dotyczyły jednak osób z prawidłową funkcją nerek. Mimo upływu lat dotychczas ukazały się tylko trzy prospektywne badania, które wskazują na podobną zależność u osób ze schyłkową przewlekłą niewydolnością nerek [11–13]. Chociaż znacznie podwyższone stężenia homocysteiny w osoczu obserwuje się bardzo rzadko, to łagodna hiperhomocysteinemia występuje u około 5–7% populacji ogólnej. U pacjentów tych nie stwierdza się żadnych objawów klinicznych aż do 30–40 roku życia, kiedy obserwuje się u nich przedwczesne pojawienie się choroby wieńcowej oraz nawracające incydenty zakrzepicy tętniczo-żylnych.

Homocysteina jest aminokwasem, który powstaje na szlaku przemian metionina-cysteina. W osoczu istnieją dwie formy homocysteiny: utleniona (98%) i zredukowana (2%). Około 70% homocysteiny utlenionej jest związane z białkami osocza, a pozostała część występuje w formie wolnej lub w połączeniach innych niż z białkami [14, 15]. Hiperhomocysteinemia to stężenie homocysteiny całkowitej w osoczu wynoszące u dorosłych osób powyżej 16 $\mu\text{mol/l}$ (w wypadku stężeń $> 100 \mu\text{mol/l}$ mówi się o ciężkiej postaci). Stężenie to jest wypadkową stężenia homocysteiny w komórkach i wydolności reakcji enzymatycznych odpowiedzialnych za jej metabolizm. Istotne jest także określenie stosunku formy zredukowanej do całkowitej.

U osób zdrowych większość homocysteiny ulega remetylacji do metioniny lub transsulfuracji do cystationiny i dalej do cystyny. Proces metylacji zachodzi dzięki obecności substratu — pochodnej kwasu foliowego (metylotetrahydrofolianu) — oraz kofaktorowi reakcji — witaminie B12, natomiast reakcja transsulfuracji dzięki obecności witaminy B6.

Do bardzo znacznego wzrostu stężenia homocysteiny może dojść w wyniku powstania defektu przemian, które najczęściej ujawniają się bardzo szybko, jeszcze w wieku wczesnodziecięcym (np. wrodzony niedobór beta syntetazy cystotioninowej katalizującej syntezę cystotioniny z homocysteiny i seryny lub częściej występujący defekt polegający na mutacji w obrębie genu C677T, odpowiedzialny za niedobór reduktazy metylenotetrahydrofolianowej uczestniczącej w remetylacji homocysteiny w metioninę).

Na stężenie osoczowej homocysteiny wpływa dieta zawierająca białko pochodzenia zwierzęcego oraz witaminy (tj. kwas foliowy, B6, B12), aktywność enzymów biorących udział w jej metabolizmie, funkcja nerek oraz wątroby.

Przyczyną podwyższenia stężenia całkowitej homocysteiny u pacjentów z niewydolnością nerek jest zmieniony metabolizm tego aminokwasu [15, 16].

Stabler i wsp. po raz pierwszy wykazali, że wydalanie homocysteiny z moczem u osób zdrowych jest praktycznie nieistotne w determinowaniu osoczowego stężenia tego związku. Wynosi ono bowiem około 3,5–10 $\mu\text{mol/d.}$, co stanowi tylko 0,1% całkowitej produkcji. Wyniki tych badań potwierdzono w ostatnich latach w doświadczeniach na modelu zwierzęcym.

Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące sekrecji homocysteiny w przewlekłej niewydolności nerek. Hultberg i wsp. stwierdzili, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i zachowaną diurezą występuje większy klirens homocysteiny niż w grupie osób z prawidłową funkcją nerek. Dlatego przypuszcza się, że w przewlekłej niewydolności nerek dochodzi do spadku reabsorpcji cewkowej homocysteiny, a proces ten dla ostatecznego stężenia osoczowej homocysteiny jest o wiele ważniejszy niż spadek filtracji kłębuszkowej. Natomiast Guldener i wsp. nie zauważyli istotnych statystycznie różnic w wydalaniu homocysteiny przez nerki. W kolejnych badaniach wskazano, że stężenie osoczowej homocysteiny mogą detereminować zmiany między homocysteiną wewnątrz- i zewnątrzkomórkową. Perna i wsp. wskazali, iż istnieje wyraźna korelacja między stężeniem homocysteiny wewnątrz erytrocytów a stężeniem w osoczu.

Na podstawie badań Bostom, Lathrop i Gutormsena wiadomo, że przemiana homocysteiny w komórkach cewek nerkowych (głównie w części proksymalnej) odpowiada za około 70% eliminacji homocysteiny z osocza.

U podłoża hiperhomocysteinemii mogą także leżeć niedobory lub nieprawidłowy metabolizm witamin B6, B12 i kwasu foliowego, lub zwiększone na nie zapotrzebowanie.

Istnieje coraz więcej danych mówiących o substancjach toksycznych występujących w schyłkowej niewydolności nerek, które są inhibitorami metabolizmu homocysteiny. Bocock i Zlotkin badali na modelu zwierzęcym wpływ niewydolności nerek na zjawisko transsulfuracji. Wykazali oni zwiększoną aktywność adenozylotransferazy metioninowej, odpowiedzialnej za wzrost produkcji S-adenozylometioniny, która z kolei hamuje remetylację homocysteiny do metioniny oraz wzrost procesu transsulfuracji. Proces transsulfuracji zawsze wzrasta odpowiednio

ze wzrostem stężenia homocysteiny, jednak nie jest on zdolny do normalizacji jej stężenia. Z drugiej strony wydaje się, że aktywność procesu remetylacji w niewydolności nerek jest zbyt mała. Powoduje to powstanie zaburzonej równowagi między remetylacją i transsulfuracją, której wynikiem jest wzrost produkcji kwasu methylmelanowego i methylocytrynianowego. Podobna sytuacja występuje w wypadku niedoboru witaminy B12.

Rola tak zwanych toksyn mocznicowych jest kontrowersyjna, ponieważ dializoterapia nie zmniejsza wystarczająco stwierdzanych zaburzeń.

Działanie i skutki hiperhomocysteinemii

Średnie stężenie homocysteiny w surowicy pacjentów ze schyłkową przewlekłą niewydolnością nerek jest około 3-krotnie większe niż w populacji osób z prawidłową funkcją nerek [17]. Należy podkreślić, iż podwyższone stężenia homocysteiny w surowicy występują mimo prawidłowego lub nawet zwiększonego stężenia kwasu foliowego i witaminy B12 [18, 19]. Dlatego problemu nie stanowi niedobór tych związków, a upośledzony mechanizm procesów metabolicznych zależnych od kwasu foliowego i witaminy B12 lub też hamowanie ich wewnątrzkomórkowej aktywności [20]. Hiperhomocysteinemia powoduje wzrost liczby powikłań sercowo-naczyniowych. Istnieje kilka możliwych hipotez wyjaśniających jej wpływ na funkcję naczyń. W badaniach zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych wykazano, że hiperhomocysteinemia współistnieje z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego [21–23]. Ponadto charakteryzuje się ona efektem prooksydacyjnym, co może prowadzić do zmniejszenia biodostępności tlenu azotu i zależnej od niego wazodylatacji naczyń oraz może sprzyjać procesom prozakrzepowym lub zaburzać fibrylizację [24–26]. Zwiększona gotowość zakrzepowo-zatorowa wiąże się z zaburzeniami równowagi układu krzepnięcia. Obserwuje się zmniejszenie aktywności inhibitorów krzepnięcia, czyli antytrombiny III, kofaktora heparyny II i białka C, podwyższone stężenie fibrynogenu oraz wzrost takich czynników krzepnięcia, jak czynnik VII, VIII, XIII, oraz zmniejszoną aktywność fibrynolityczną osocza. Ponadto uszkodzenie komórek śródbłonna powoduje zaburzenia procesu przylegania płytek. Proces ten jest proporcjonalny do stężenia homocysteiny. Homocysteina poprzez hamowanie aktywności dimetyloaminohydrolazy dimetyloargininy (DDAH, *dimethylarginine dimethylaminohydrolase*) powoduje wzrost osoczonego stężenia asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA,

asymmetric dimethylarginine), będącej endogennym inhibitorem syntezy tlenu azotu. Ponadto dzięki badaniom przeprowadzonym na izolowanych hodowlach komórkowych stwierdzono, iż homocysteina (efekt zależny od jej stężenia) zmniejsza aktywność rekombinowanej ludzkiej DDAH, a efekt ten jest spowodowany bezpośrednią interakcją homocysteiny i DDHA. Wyniki te mogą wyjaśniać obserwowaną w wielu badaniach upośledzoną funkcję wazodylatacyjną śródbłonna naczyniowego w hiperhomocysteinemii [27].

Obserwowano wpływ homocysteiny na wzrost ekspresji czynnika tkankowego. Homocysteina posiada właściwości cytotoksyczne, przez co bezpośrednio uszkadza komórki śródbłonna, prowadząc do nasilenia degradacji elastyny w błonie wewnętrznej, co z kolei powoduje akcelerację procesów włóknienia i wapnienia. Wyniki badań Chen i wsp. wykazały, iż hiperhomocysteinemia znacząco obniża stężenie adenozyliny osoczonej i tkankowej. Przyczyną tego jest zapewne wzrost zużycia adenozyliny w procesie syntezy S-adenozylhomocysteiny (SAH, *S-adenosyl-L-homocysteine*). Spadek stężenia adenozyliny jest niezwykle istotny w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych. Wiadomo bowiem, iż związek ten powoduje rozkurcz naczyń wieńcowych i mózgowych, wzrost przepływu krwi w mikrokrążeniu, hamuje agregację płytek krwi oraz rozplem i przerost komórek mięśni gładkich naczyń. Dlatego spadek stężenia adenozyliny prowadzi do wazokonstrykcji, akceleracji miażdżycy, zaburzenia procesów krzepnięcia i wzrostu liczby powikłań sercowo-naczyniowych [28, 29].

Ponadto homocysteina posiada zdolność modyfikacji aktywności lipoproteiny LDL, która staje się szczególnie toksyczna dla komórki śródbłonna. Dzieje się tak na skutek wzrostu liczby kompleksów LDL-tiolakton homocysteiny. Powstałe związki powodują uszkodzenie śródbłonna naczyń oraz wzrost agregacji makrofagów i płytek. W dalszej kolejności dochodzi do odkładania się lipidów w ścianie naczyń, rozplemu komórek mięśni gładkich, w wyniku czego powstaje znacznie nasiloną miażdżycę naczyń.

Należy podkreślić, iż nawet nieznaczny wzrost stężenia homocysteiny wiąże się z uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego. Ossani i wsp. zaobserwowali, iż tak zwana łagodna hiperhomocysteinemia, czyli nawet nieznaczne podwyższenie homocysteiny, odpowiada za zmianę hemodynamiki nerkowej w mechanizmie ingerencji w syntezę naczyniorozszerzającego tlenu azotu — zmniejszenie jego produkcji i nasilenie stresu oksydacyjnego — przy czym autorzy ci nie obserwowali jednocześnie zmian histologicznych w ocenianych biopsjach nerkowych.

Jest to kolejny dowód na związek hiperhomocysteinemii z uszkodzeniem śródbłonka i patologią naczyń [30].

Hiperhomocysteinemia w przewlekłej niewydolności nerek

Jak już wspomniano, uszkodzenie śródbłonka, obserwowane w przypadku hiperhomocysteinemii, inicjuje rozwój zmian miażdżycowych i przyczynia się do zwiększenia częstości zgonów sercowo-naczyniowych zarówno w populacji ogólnej, jak i u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [31]. Z tego powodu śmiertelność wśród chorych dializowanych jest 20-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną, a w młodszych grupach wiekowych jest szczególnie wysoka [32]. U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek stężenia homocysteiny są 3–4 razy wyższe niż u pacjentów z wydolnymi nerkami i wzrastają wraz z postępem niewydolności [17]. Przyczynami hiperhomocysteinemii u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, w tym u chorych dializowanych, są: niedobory witaminowe (głównie kwasu foliowego, witaminy B12 oraz B6), upośledzony nerkowy metabolizm homocysteiny, czyli zaburzony proces transulfuracji metioniny, czynniki genetyczne (osobnicze różnice w aktywności enzymatycznej dotyczącej enzymów uczestniczących w metabolizmie homocysteiny), niedobory pokarmowe wynikające z utraty apetytu i narastającego w tej grupie problemu niedożywienia białkowo-energetycznego, procedura dializacyjna (nieprzepuszczalność błon dializacyjnych dla homocysteiny związanej z osoczową albuminą) [33].

Hiperhomocysteinemia u chorych dializowanych

Hiperhomocysteinemia występuje u chorych zarówno dializowanych otrzewnowo, jak i hemodializowanych, a także u pacjentów po przeszczepie nerki. Istnieją różnice w stężeniach homocysteiny oraz metabolizmie folianów w surowicy między chorymi leczonymi dializą otrzewnową i hemodializą. Wydaje się również, że rodzaj dializy oraz czas trwania dializoterapii mogą wpływać na jej stężenie. Hiperhomocysteinemia w większym stopniu dotyczy chorych hemodializowanych niż dializowanych otrzewnowo, co może wynikać z większego osoczowego stężenia kwasu foliowego u tych ostatnich. Różnice te mogą z kolei wynikać z odmiennej absorpcji kwasu foliowego z przewodu pokarmowego w tych dwóch

grupach [34]. W populacji chorych hemodializowanych częstość hiperhomocysteinemii jest szczególnie wysoka i dotyczy 80–100% pacjentów [35].

Hiperhomocysteinemię można zmniejszyć dzięki stałemu doustnemu podawaniu kwasu foliowego, który ułatwia remetylację homocysteiny do metioniny i jest wskazany nawet przy prawidłowych jego zakresach w surowicy krwi. Trudno nadal jednoznacznie wskazać, jaka dawka kwasu foliowego jest najbardziej odpowiednia dla chorych dializowanych. Opisano korzyści ze stosowania dawek zarówno dużych, czyli wynoszących 5–15 mg/d., jak i małych wynoszących 1–2 mg/d. U chorych dializowanych otrzewnowo zaobserwowano, że dalsze zwiększanie dawki kwasu foliowego nie wpływa na stężenie homocysteiny i nie powoduje dalszej normalizacji jej stężenia [36]. W grupie dializowanych otrzewnowo na stężenie homocysteiny nie wpływa także obecność resztkowej funkcji nerek czy też adekwatność dializy określana wskaźnikami kt/v albo tygodniowym klirensiem kreatyniny [37]. Natomiast w grupie chorych hemodializowanych podkreśla się istnienie swoistego rodzaju oporności na czynniki obniżające stężenie homocysteiny. Z tego powodu u 20–40% pacjentów obserwowano obniżenie stężenia homocysteiny, a u zaledwie kilku procent chorych jej normalizację [35]. Do podobnych wniosków doszli także Van Guldener i wsp., którzy podawali kwas foliowy w dwóch grupach chorych dializowanych otrzewnowo, w dawkach odpowiednio 1 mg i 5 mg przez 12 miesięcy. Autorzy zaobserwowali, że suplementacja kwasem foliowym powoduje wprawdzie obniżenie stężenia homocysteiny u 100% chorych, a jej normalizację u 30–40% z nich, jednak nie wpływa ona na funkcję śródbłonka wyrażoną poprawą właściwości rozkurczowych czy też zmianą stężenia antygenów śródbłonkowych [38].

Ostatecznie nie wiadomo, czy większe korzyści uzyskuje się dzięki samemu podawaniu kwasu foliowego czy też jego łączeniu z witaminą B12 i B6. Podejmowano również próby leczenia hiperhomocysteinemii z zastosowaniem zmniejszonych postaci kwasu foliowego, czyli kwasu folinowego podawanego dożylnie lub doustnie. Nie stwierdzono jednak większych korzyści z jego stosowania w porównaniu z kwasem foliowym w zmniejszaniu hiperhomocysteinemii po 6 miesiącach jego stosowania w grupie chorych hemodializowanych [35].

W badaniach autorów niniejszego artykułu oceniano w odstępach 12-miesięcznych stężenie homocysteiny w grupie 32 pacjentów dializowanych otrzewnowo. Podczas obserwacji chorzy otrzymywali kwas foliowy w dawce 5 mg co drugi dzień. Po 12 miesiącach obserwacji nie stwierdzono istotnych staty-

stycznie zmian stężenia homocysteiny. Można przypuszczać, że zastosowana dawka kwasu foliowego okazała się zbyt mała i nie wpływała na stężenie homocysteiny lub była na tyle wystarczająca, aby zapobiegać dalszemu wzrostowi stężenia homocysteiny w tej grupie chorych [39].

Wydaje się, iż podawanie kwasu foliowego u chorych dializowanych może się przyczynić do obniżenia stężenia homocysteiny, natomiast nie ma pewnych dowodów na to, iż takie postępowanie może zmniejszyć śmiertelność sercowo-naczyniową u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Wynika to w dużej mierze ze złożoności czynników ryzyka w tej grupie chorych.

Hiperhomocysteinemia u chorych po przeszczepie nerki

U pacjentów po transplantacji nerki obserwuje się również podwyższone stężenie homocysteiny, którą uważa się za czynnik ryzyka powikłań naczyniowych po transplantacji, a także za czynnik determinujący przeżycie graftu. Hiperhomocysteinemia występuje w grupie chorych po przeszczepie z prawidłową lub łagodnie upośledzoną funkcją nerki przeszczepionej. Ponadto obok podwyższonego stężenia homocysteiny w tej grupie chorych stwierdza się również podwyższone stężenie zależnych od kwasu foliowego metabolitów homocysteiny, czyli cystationiny (CYSTA), kwasu metylomalonowego (MMA, *methyl-malonic acid*) oraz kwasu 2-metylocytrynowego (MCA, *methyl-citric acid*) [40]. Leczenie immunosupresyjne stosowane po przeszczepie może także wpływać na stężenie homocysteiny. Obserwowano podwyższone jej stężenie zwłaszcza w grupie pacjentów leczonych cyklosporyną w odróżnieniu od chorych otrzymujących takrolimus [41].

Streszczenie

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym, którego podwyższone stężenie obserwuje się u pacjentów z niewydolnością nerek. Hiperhomocysteinemia przyczynia się do przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych i chorób układu sercowo-naczyniowego, będących główną przyczyną zgonów w tej grupie pacjentów. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie problemu hiperhomocysteinemii u chorych z niewydolnością nerek w aspekcie jej związków z powikłaniami sercowo-naczyniowymi u tych chorych.

słowa kluczowe: przewlekła niewydolność nerek, hiperhomocysteinemia, powikłania sercowo-naczyniowe

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 3, strony 211–216.

Piśmiennictwo

1. Foley N.R., Parfrey S.P., Sarnak M.J. Cardiovascular disease in chronic renal failure. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32 (supl.): S112–S119.
2. Amann K., Ritz E. Cardiac structure and function in renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1996; 5: 102–106.
3. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 58: 353–362.
4. Kretowicz M. Wybrane zaburzenia metaboliczne w nieleczonym pierwotnym nadciśnieniu tętniczym a uszkodzenie klebuszków i śródmiąższu nerek. Rozprawa doktorska AM, Bydgoszcz 2003.
5. Lindner A., Charra B., Sherrard D.J., Scribner B.H. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290: 697–701.
6. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
7. Muntner P., Hamm L., Kusek J.W., Chen J., Whelton P.K., He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 9–17.
8. Clarke R., Lewington S., Landrau M. Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2003; 63: S131–S133.
9. de Vigneaud V.E. Research in sulfur chemistry and metabolism, and related fields. Ithaca, NY, Cornell University Press 1952.
10. Mc Cully K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for pathogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Pathol.* 1969; 56: 111–128.
11. Moustapha A., Naso A., Nahlawi M. i wsp. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138–141.
12. Bostom A.G., Shemin D., Verhoef P. i wsp. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2554–2558.
13. Mallamaci F., Zoccali C., Tripepi G. i wsp. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 61: 609–614.
14. Ueland P.M., Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular diseases: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J. Lab. Clin. Med.* 1989; 114: 473.
15. Hermann A., Manitus J., Rutkowski B., Łysiak-Szydłowska W. Homocysteina w chorobach nerek. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2000; 4: 10–13.
16. Henning B.F., Riezler R., Tepel M. i wsp. Evidence of altered homocysteine metabolism in chronic renal failure. *Nephron* 1999; 83: 314–322.
17. Manns B.J., Burgess E.D., Hyndrnan M.E., Parsons H.G., Schaefer J.P., Scott-Douglas N.W. Hyperhomocysteinemia

and prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 669–677.

18. Gupta A., Robinson K. Hyperhomocysteinemia and end-stage renal disease. *J. Nephrol.* 199; 1077–1084.

19. Van Guldener C., Janssen M.J., De Meer K., Donker A.J., Stehouwer C.D. Effect of folic acid and betaine on fasting and postmethionine-loading plasmahomocysteine and methionine levels in chronic hemodialysis patients. *J. Int. Med.* 1999; 245: 175–183.

20. Hong S.Y., Yang D.H., Chang S.K. Plasma homocysteine, vitamin B₆, vitamin B₁₂ and folic acid in end-stage renal disease following low-dose supplementation with folic acid. *Am. J. Nephrol.* 1998; 18: 367–372.

21. Kanani P.M., Sinkey C.A., Browning R.L., Allaman M., Knapp H.R., Haynes W.G. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. *Circulation* 1999; 100: 1161–1168.

22. Usui M., Matsuoka H., Miyazaki H., Ueda S., Okuda S., Imaizumi T. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocyst(e)inaemia: restoration by folic acid. *Clin. Sci.* 1999; 96: 235–239.

23. Bucciatti G., Raselli S., Baragetti I. i wsp. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 857–864.

24. Davi G., Di Minno G., Coppola A. i wsp. Oxidative stress and platelet activation in homozygous homocystinuria. *Circulation* 2001; 104: 1124–1128.

25. Stuhlinger M.C., Tsao P.S., Her J.H. i wsp. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104: 2569–2575.

26. Tofler G.H., DeAgostino R.B., Jacques P.F. i wsp. Association between increased homocysteine levels and impaired fibrinolytic potential: potential mechanism for cardiovascular risk. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 799–804.

27. Stuhlinger M.C., Tsao P.S., Her J.-H., Kimoto M., Balint R.F., Cooke J.P. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway. Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104: 2569–2575.

28. Chen Y.F., Li P.L., Zou A.P. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function. *Circulation* 2002; 106: 1275–1281.

29. Dubey R.K., Jackson E.K., Rupprecht H.D. i wsp. Factors controlling growth and matrix production in vascular smooth

muscle and glomerular mesangial cells. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1997; 6: 88–105.

30. Ossani G., Fischer P., Caram S., Dominguez G., Monserrat A., Masnatta L. Mild hiperhomocysteinemia promotes renal hemodynamic dysfunction without histopathologic changes in adult rats. *Kidney Int.* 2004; 66: 1866–1872.

31. Kasprzak J. Homocysteina — nowy czynnik ryzyka chorób układu krążenia. *Forum Kardiologów* 1997; 1: 53–54.

32. Kunz K., Petitjean P., Lisri M. i wsp. Cardiovascular morbidity and endothelial dysfunction in chronic haemodialysis patients: is homocysteine the missing link? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 1934–1942.

33. Massy Z.A. Hiperhomocysteinemia in renal failure — what are the implications? *Neph. Dial. Transplant.* 1996; 11: 2392–2393.

34. Moustapha A., Gupta A., Robinson K. i wsp. Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1999; 55: 1470–1475.

35. Armada E., Perez A., Otero A. i wsp. Neither folic nor folic acid normalize homocysteine levels in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2003; 60: 168–175.

36. Vychitil A., Födinger M., Wöfl G. i wsp. Major determinants of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney. Int.* 1998; 53: 1775–1782.

37. Ducloux D., Lecornu L., Gibey R., Vautrin C., Vautrin P., Chalopin J. Dialysis adequacy and homocysteine concentrations in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 728–731

38. Van Guldener C., Janssen J.F.M., Lambert J. i wsp. Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients: No change in endothelial function after long-term therapy. *Perit. Dial. Int.* 1998; 18: 282–289.

39. Donderski R. Ocena czynności funkcji śródbłonna u chorych dializowanych otrzewnowo i jej związek z zaburzeniami odżywiania. Rozprawa doktorska, AM Bydgoszcz, 2003.

40. Franke S., Muller A., Sommer M., Busch M., Kientsch-Engel R., Stein G. Serum levels of total homocysteine, homocysteine metabolites and of advanced glycation end-products (AGEs) in patients after renal transplantation. *Clin. Nephrol.* 2003; 59: 88–97.

41. Quiroga I., Morris-Stiff G., Baboo R. i wsp. Differential homocysteine levels in renal transplant patients receiving neoral vs tacrolimus Abstract Book. Page: 119 18th International Congress of the Transplantation Society.