



**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ ШТИП
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**

**АСОЦИРАНОСТА НА ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА СО КРВНИОТ
ПРИТИСОК КАЈ ПАЦИЕНТИ СО
ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА -

**Ментор:
Проф.Др. Милка Здравковска**

**Кандидат:
Арт Зуљбеари**

Штип, јуни, 2025

Комисија за оценка и одбрана

Проф. д-р Ивица Смоковски- Претседател

Проф. д-р Милка Здравковска – член и интерен ментор

Проф. д-р Кочо Чакаларовски – член и екстерен ментор

Проф. д-р Марија Дарковска-Серафимовска - член

Проф. д-р Неџбедин Кахремани - член.

За докторска дисертација:

Интерен ментор: Проф. д-р Милка Здравковска

Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” – Штип

Екстерен ментор: Проф. д-р Кочо Чакалароски

Медицински факултет, Универзитет “Св.Кирил и Методиј” – Скопје

Датум на одбрана: 01-Септември, 2025

**Посветено на оние што ми помогнаа да
станам она што сум. На луѓето кои ме
воспитаа - моите родители, на мајка ми за
нејзината мудрост, на татко ми кој ми е
најголемиот поттик и мотив сето ова да
стане реалност**

БЛАГОДАРНОСТ

Благодарност до сите кои допринесоа лично и професионално за изработка на оваа докторска дисертација.

Заради тоа што извонредно ме насочуваше за изборот на темата, согледувањето на нејзината важност како и несебичната поддршка во текот на изработка на докторатот посебна благодарност и изразувам на мојот ментор Проф. Др. Милка Здравковаска која со нејзините конструктивни забелешки секогаш беше спремна за соработка и несебично ми помагаше при реализација на тезата.

Голема благодарност му изразувам на мојот екстерен ментор Проф. Др. Кочо Чакалароски за безрезервната поддршка и помош, за конструктивните сугестии и совети за изработка на докторатот.

На членовите од комисијата им се заблагодарувам за укажаната доверба, коректноста и професионалниот однос, како и за значајните коментари, сугестии и совети при изработката на оваа докторска дисертација

**АСОЦИРАНОСТА НА ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА СО КРВНИОТ
ПРИТИСОК КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА
БОЛЕСТ**

АБСТРАКТ

Хроничната бубрежна болест (ХББ) се дефинира како присуство на оштетување на бубрезите или проценета стапка на гломеруларна филтрација (GFR) < 60 ml/min на 1.73 m^2 која трае во период ≥ 3 месеци или повеќе, пропратено со прогресивно и иреверзибилно губење на функцијата на бубрезите. Оштетувањето на бубрезите се однесува на патолошки абнормалности (албуминурија, абнормалности во седиментот на урина, во електролитни или други пореметувања кои се должат на гломеруларни, тубуларни нарушувања и патохистолошки наоди од бубрежна болест.

Цели на трудот: За изработка на докторската дисертација поставени се следните цели: Да се утврди асоцираноста помеѓу крвниот притисок и хомоцистеинот (Hcy) кај пациенти со Хронична бубрежна болест (ХББ) во III а и б фаза; Да се утврди улогата на хиперхомоцистеинемијата заедно со високиот крвен притисок во прогресијата на Хроничната бубрежна болест; Да се прикаже улогата на хиперхомоцистеинемијата (HHcy) кај пациенти со Хронична бубрежна болест во корелација со основното бубрежно заболување, полот, возраста, индексот на телесна маса (BMI) етничката припадност, место на живеење, образование, навиките за пушење и консумирање на алкохол; Да се одреди колелацијата помеѓу хиперхомоцистеинемијата со крвниот притисок и гломеруларната филтрација; Да се одреди корелација помеѓу хиперхомоцистеинемија со мокрачна киселината, уреа и креатинин во серум; Да се одреди колелација помеѓу хиперхомоцистеинемијата со крвниот притисок и липидниот статус; Да се подигне свеста за важноста на високите нивоа на Hcy во развојот на ХББ кај пациенти со ХББ и кај општата популација. Во трудот се поставени следните хипотези: Транзиторни влошувања на гломеруларната филтрација асоцираат со повисоки вредности на хомоцистеин и скок на крвниот притисок; Хиперхомоцистеинемија е присутна во раните фази на бубрежна болест и се зголемува заедно со влошување на бубрежната функција; Намалената бубрежна елиминација допринесува до зголемени вредности на хомоцистеин кај пациентите со хронична бубрежна болест;

Материјал и метод: Трудот според дизајнот претставува ретроспективно-проспективна студија на следење (follow up study), во која се вклучени 100

пациенти (45 жени и 55 мажи) со ХББ во III а и III б фаза (испитувана група), третирани во амбуланта за Интерни болести во Клиничка Болница - Тетово, во периодот од 01.03.2022 до 01.03. 2024 год и 100 здрави испитаници (40 жени и 60 мажи) доброволни дарители на крв (контролна група). Пациентите беа рандомизирани според пол, возраст, национална припадност, основно бубрежно заболување, навики за пушење и консумирање на алкохол, BMIx, стапка на гломеруларна филтрација (Glomerular Filtration Rate-GFR) и степен на протеинурија. Референтна вредност на тотален Hcy е 5-15 $\mu\text{mol/L}$. Високиот крвен притисок беше прифатен со просечен систолен крвен притисок (СКП) ≥ 130 mm Hg и /или просечен дијастолен крвен притисок(ДКП) ≥ 90 mm Hg. Кај сите испитаници анализите се повторуваа на секои 4 месеци во тек на 12 месеци (т.ј три консекутивни мерења). Материјалот за анализа од пациентите беше изработен во Клиничката Биохемиска Лабораторија при Клиничка Болница - Тетово. Добиените резултати од пациентите се споредени со резултатите добиени од испитаниците од контролната група.

Кај сите испитаници од двете испитувани групи, пациенти со хронична бубрежна болест во трета фаза (IIIa и III б фаза) со стапка на гломеруларна филтрација од 30-59 мл/мин/1.73m² и здравите испитаници, се испитуваа следните параметри: тотален хомоцистеин (tHcy), крвна слика (Er, Hb, Htc, Le), уреа во серум, креатинин во серум, урична киселина, тотални албумин протеини, Ц Реактивен Протеин (CRP),липиден стаус (Тотални липиди-TL,Тотален Холестерол-TCh,Триглицериди-TG,HDL-ch(High-Density Lipo-protein cholesterol-Липопротеини со висока густина холестерол), LDL-ch(Low-Density Lipoprotein cholesterol-Липопротеини со ниска густина холестерол). За испитување се користеше венска крв и мокрача од пациентите и испитаниците од контрол-ната група, које се земаше наутро на гладно во периодот од 8-9 часот на температура (19-24°C), во легната положба на пациентот за да се одбегнат можните варијации во вредностите на одделните параметри (9-12%) кои се добиваат доколку пациентите се во стоечка положба, и после дванаесет часовно гладување за да се избегне цревно-апсорпциски ефект на храната врз липидните фракции (постпрандијална хиперхиломикронемија). Степенот на гломеруларна Филтрација (ГФР) е одредена со формулата-Modification of Diet in Renal Disease(MDRD формула): $eGFR_{MDRD} = 175 \times (\text{серум креатинин} / 88,4) -$

1,154xвозраст-0,203 x 0,742 (за жена). Хиперхомоцистеинемијата (HHcy) е дефинирана како нивоа на Hcy > 15 $\mu\text{mol/L}$. Сите пациенти беа следени во периодот од 01.03.2022 до 01.03. 2024 год.

Крвта и мокрача од испитаниците се земаат во Клиничката лабораторија при Клиничка Болница Тетово во периодот од 8 до 9 часот наутро.

Презентираните резултати претставуваат средна вредност од четири мерења под идентични услови. Сите испитаници вклучени во студијата добиваа формулар за информираност за студијата, во кој формулар им беше објаснета постапката, целите на студијата како и нивниот придонес во истата. Сите доброволно потпишаа Изјава во која се согласуваат да учествуваат во студијата. Во обработката и прикажувањето на резултатите од студијата исклучително се почитуваше Законот за заштита на личните податоци како и Правилникот на Комитетот за етички прашања на Факултетот за медицински науки при УГД во Штип. За анализа на базата на добиените податоци, користени се соодветни параметарски и непараметарски тестови, а сите податоци се прикажани табеларно и графички. Вредностите на $p < 0,05$ се земаат за статистички значајни.

Резултати: Во однос на возраста на испитаниците од двете испитувани групи, нема статистички значајни разлики, што значи дека групите се хомогени и компарабилни. Од вкупно 100 пациенти (45 жени и 55 мажи) со ХББ во III а и III б фаза, 35(35%) лица се Македонци, а 65(65%) пациенти се Албанци. Кај 50% од испитаници со ХББ во III а и III б фаза, како основно бубрежно заболување се јавува дијабетот, кај 30 е нотирана хипертензијата, а кај 20 пациенти хроничниот гломерулонефрит. Кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза нема значајна разлика помеѓу жените и мажите во однос на навиката за пушење на цигари ($p = 0,4621$), како и во однос на навиката за консумирање на алкохол ($p = 0,3242$). Над 50% од испитаниците со ХББ во III а и III б фаза – 25(55,6%) жени и 30(54,5%) мажи имаа BMIx во референтни граници, при што разликата во однос на полот не е значајна ($p=0,7464$). На почетокот на истражувањето, во однос на средните вредностите на еритроцитите, хемоглобинот, хематокритот, леукоцитите и CRP, разликите се значајни помеѓу испитаниците од испитуваната и контролната група. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на хомоцистеинот - тие се значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза ($p = 0,00001$).

Вредностите на уреата во серум беа значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето ($p = 0,00001$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = -1,070$ $p = 0,2844$), како и помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = 0,0070$ $p = 0,9934$) разликите не се статистички значајни. Вредностите на креатининот во серум - беа значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето во однос на КГ ($p = 0,000019$). Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на мокрачната киселина - вредностите се значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето ($p = 0,0034$). Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на протеинуријата за 24 часа (mg/mmol) - вредностите се значајно пониски кај лицата со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето ($p = 0,000001$). Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на гломеруларната филтрација (GFR)- вредностите се значајно пониски кај лицата со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето ($p = 0,000001$). Во однос на полот, разликите не се значајни. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на систолниот притисок / mmHg - вредностите се значајно повисоки кај лицата од ИГ ($p = 0,00001$). Во однос на полот, разликите не се значајни во двете испитувани групи. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на дијастолниот притисок / mmHg - вредностите се значајно повисоки кај лицата со ХББ во III а и III б фаза на болеста ($p = 0,00002$). Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на вкупните липиди ($p = 0,00006$). Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на триглицеридите ($p = 0,00001$). Има значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на HDL-Ch – регистрираните вредности кај испитаниците од контролната група се значајно повисоки ($p = 0,00001$). Во однос на полот, кај жените од ИГ вредностите се значајно повисоки. Постои значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на LDL-Ch – регистрираните вредности кај испитаниците од ИГ се значајно повисоки ($p = 0,00001$). Постојат значајни разлики од една до друга контрола помеѓу средните вредности на tHcy,

уреата во серум (UrS), креатининот во серум (CrS), мокрачната киселина (Acid.uricum), протеинуријата (Proteinuriја / 24h), гломеруларната филтрација (GFR), систолниот притисок, дијастолниот притисок, вкупните липиди (TL),вкупниот холестерол (Tch),триглицеридите (TG), HDL-холестеролот и LDL-холестеролот. На почетокот на истражувањето, Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,52 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на tHcy со 52%, додека останатите 48% отпаѓаат на влијание на други фактори. Парцијалните корелации со tHcy на почетокот на истражувањето се значајни со уреата во серум ($p = 0,00940$), креатининот во серум ($p = 0,00710$), протеинуријата ($p = 0,01674$), гломеруларна филтрација ($p = 0,00116$), систолниот притисок ($p = 0,00094$), дијастолниот притисок ($p = 0,00757$) и триглицеридите ($p = 0,02480$).

По 12 месеци од почетокот на истражувањето, Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,85 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на tHcy со 85%, додека останатите 15% отпаѓаат на влијание на други фактори. Поединечните корелации на tHcy по 12 месеци се многу значајни со уреата во серум ($p = 0,00001$), креатининот во серум ($p = 0,00000$), мокрачната киселина ($p = 0,00227$), протеинуријата ($p = 0,00100$), гломеруларна филтрација ($p = 0,00000$), систолниот притисок ($p = 0,00000$), дијастолниот притисок ($p = 0,00000$) и триглицеридите ($p = 0,00131$) и LDL холестеролот ($p = 0,00414$). На почетокот на истражувањето, Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,27 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на GFR со 27%, додека останатите 73% отпаѓаат на влијание на други фактори. Парцијалните корелации на GFR на почетокот се значајни со tHcy ($p = 0,00116$), систолниот притисок ($p = 0,001727$) и дијастолниот притисок ($p = 0,01055$) - влијаат статистички значајно на намалувањето на гломеруларната филтрација. По 12 месеци од почетокот на истражувањето, поединечните корелации на GFR се многу значајни со tHcy ($p = 0,00000$), уреата во серум ($p = 0,00001$), креатининот во серум ($p = 0,00000$), мокрачната киселина ($p = 0,00216$), протеинуријата ($p = 0,00007$), систолниот притисок ($p = 0,00000$), дијастолниот притисок ($p = 0,00000$), триглицеридите ($p = 0,00183$) и LDL холестеролот ($p = 0,00106$) - парцијално влијаат статистички многу значајно на намалување на гломеруларната филтрација.

Заклучок: Од нашиот труд сметаме дека има причинско-последична врска помеѓу високите нивоа на Нсу и ХТА во прогресија на ХББ. Комбинацијата на ХТА и ННсу може да резултира со брзо оштетување на функцијата на бубрезите. ХТА и ННсу го промовираат развојот и прогресијата на прематурна атеросклероза, која е фундаментален патофизиолошки процес на гломерулосклероза. ХТА промовира ендотелијална дисфункција, која иницира нефроартериосклероза, гломеруларна склероза и тубулоинтерстицијална фиброза. Од друга страна, ННсу ја намалува достапноста на азотен оксид, што доведува до липидна пероксидација во крвните садови и на крајот го забрзува процесот на атеросклероза. Раното откривање на нивоата на ННсу и ХТА кај пациентите со ХББ и нивното правовремено менаџирање (диетални и лечебни мерки) е од голема корист заради спречување на брзата прогресија на ХББ во терминален стадиум, ефектите на ННсу и ХТА во развојот на прематурна атеросклероза со манифестации врз коронарните, церебралните и периферните

к

р

в

Клучни зборови: хомоцистеин, хиперхомоцистеинемија, хипертензија, хронична бубрежна болест

н

и

с

а

д

о

в

и

.

ASSOCIATION OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA WITH BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is defined as the presence of kidney damage or estimated glomerular filtration rate (GFR) $< 60 \text{ ml/min on } 1.73 \text{ m}^2$ lasting ≥ 3 months or more, accompanied by progressive and irreversible loss of kidney function. Kidney damage refers to pathological abnormality (albuminuria, abnormality in urine sediments, electrolytes or other disorders due to glomerular and tubular disorders and pathohistological findings of kidney disease).

The aim of study: The following objectives were set for the preparation of the doctoral dissertation: To determine the association between blood pressure and homocysteine (Hcy) in patients with Chronic Kidney Disease (CKD) in stages IIIa and IIIb; To determine the role of hyperhomocysteinemia together with high blood pressure in the progression of Chronic Kidney Disease; To present the role of hyperhomocysteinemia (HHcy) in patients with Chronic Kidney Disease in correlation with the underlying kidney disease, gender, age, body mass index (BMIx), ethnicity, place of residence, education, smoking habits and alcohol consumption; To determine the correlation between hyperhomocysteinemia with blood pressure and glomerular filtration; To determine the correlation between hyperhomocysteinemia with uric acid, urea and creatinine in serum; To determine the correlation between hyperhomocysteinemia with blood pressure and lipid status; To raise awareness of the importance of high Hcy levels in the development of CKD in patients with CKD and in the general population. The following hypotheses are put forward in the paper: Transient deteriorations in glomerular filtration are associated with higher homocysteine levels and a rise in blood pressure; Hyperhomocysteinemia is present in the early stages of kidney disease and increases with worsening kidney function; Reduced renal elimination contributes to increased homocysteine levels in patients with chronic kidney disease;

Material and method: The paper is a retrospective-prospective follow-up study, which includes 100 patients (45 women and 55 men) with CKD in III a and III b stages (study group), treated in the Internal Medicine Outpatient Department at the Clinical Hospital - Tetovo, in the period from 01.03.2022 to 01.03. 2024 and 100 healthy subjects (40 women and 60 men) voluntary blood donors (control group). Patients were randomized according to gender, age, nationality, primary kidney disease, smoking and alcohol consumption habits, BMIx, glomerular filtration rate (GFR) and degree of proteinuria. The reference value of total Hcy is $5\text{-}15 \text{ }\mu\text{mol/L}$. High blood pressure was defined as mean systolic blood pressure (SBP) $\geq 130 \text{ mm Hg}$ and/or mean diastolic blood pressure (DBP) $\geq 90 \text{ mm Hg}$. In all subjects, the analyses were repeated every

4 months for 12 months (i.e. three consecutive measurements). The material for analysis from the patients was prepared in the Clinical Biochemical Laboratory at the Clinical Hospital - Tetovo. The results obtained from the patients were compared with the results obtained from the subjects from the control group. In all subjects from both groups, patients with chronic kidney disease in the third stage (IIIa and III b stage) with a glomerular filtration rate of 30-59 ml/min/1.73m² and healthy subjects, the following parameters were examined: total homocysteine (tHcy), blood count (Er, Hb, Htc, Le), urea in serum, creatinine in serum, uric acid, total albumin proteins, C Reactive Protein (CRP), lipid status (Total lipids-TL, Total Cholesterol-TCh, Triglycerides-TG, HDL-ch (High-Density Lipo-protein cholesterol), LDL-ch (Low-Density Lipoprotein cholesterol). Venous blood and urine from patients and subjects from the control group were used for the examination, which were taken in the morning on an empty stomach between 8-9 am at a temperature of (19-24°C), in the patient's supine position to avoid possible variations in the values of individual parameters (9-12%) that are obtained if the patients are in a standing position, and after twelve hours of fasting to avoid intestinal-absorptive effect of food on lipid fractions (postprandial hyperchylomicronemia). The degree of glomerular filtration (GFR) is determined by the formula - Modification of Diet in Renal Disease (MDRD formula): $eGFR_{MDRD} = 175 \times (\text{serum creatinine} / 88.4) - 1.154 \times \text{age} - 0.203 \times 0.742$ (for women). Hyperhomocysteinemia (HHcy) is defined as Hcy levels > 15 µmol/L. All patients were monitored in the period from 01.03.2022 to 01.03. 2024. Blood and urine of the respondents are taken in the Clinical Laboratory at the Clinical Hospital Tetovo in the period from 8 to 9 am. The presented results represent the average value of four measurements under identical conditions. All respondents included in the study received an information form about the study, in which the procedure, the objectives of the study and their contribution to it were explained to them. All of them voluntarily signed a Statement agreeing to participate in the study. In the processing and presentation of the results of the study, the Law on Personal Data Protection and the Rulebook of the Committee on Ethical Issues of the Faculty of Medical Sciences at the University of Belgrade in Shtip were strictly observed. For the analysis of the database of the obtained data, appropriate parametric and non-parametric tests were used, and all data are presented in tables and graphs. The values of $p < 0.05$ are considered statistically significant.

Results: Regarding the age of the subjects from the two examined groups, there are no statistically significant differences, which means that the groups are homogeneous and comparable. Out of a total of 100 patients (45 women and 55 men) with CKD in III a and III b stages, 35(35%) people are Macedonians, and 65(65%) patients are Albanians. In 50% of the subjects with CKD in III a and III b stages, diabetes occurs as the primary kidney disease, in 30 hypertension is noted, and in 20 patients chronic glomerulonephritis. In the subjects with CKD in III a and III b stages, there is no significant difference between women and men in terms of the habit of smoking cigarettes ($p = 0.4621$), as well as in terms of the habit of consuming alcohol ($p = 0.3242$). Over 50% of the subjects with CKD in stages III a and III b – 25 (55.6%) women and 30 (54.5%) men had BMIx within the reference range, with the difference in terms of gender not being significant ($p=0.7464$). At the beginning of the study, in terms of the mean values of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, leukocytes and CRP, the differences were significant between the subjects from the study and control groups. There was a statistically significant difference between the subjects from the two study groups in terms of homocysteine values - they were significantly higher in patients with CKD in stages III a and III b ($p = 0.00001$). Serum urea values were significantly higher in patients with CKD in stages III a and III b of the disease ($p = 0.00001$). Between women and men from the IG ($Z = - 1.070$ $p = 0.2844$), as well as between women and men from the CG ($Z = 0.0070$ $p=0.9934$) the differences are not statistically significant. Serum creatinine values - were significantly higher in patients with CKD in III a and III b stages of the disease compared to the CG ($p = 0.000019$). There is a statistically significant difference between the subjects from the two studied groups in terms of uric acid values - the values are significantly higher in patients with CKD in III a and III b stages of the disease ($p = 0.0034$). There is a statistically significant difference between the subjects from the two studied groups in terms of 24-hour proteinuria values (mg/mmol) - the values are significantly lower in people with CKD in III a and III b stages of the disease ($p = 0.000001$). There is a statistically significant difference between the subjects from the two studied groups in terms of glomerular filtration rate (GFR) values - the values are significantly lower in people with CKD in III a and III b stages of the disease ($p = 0.000001$). In terms of gender, the differences are not significant. There is a statistically significant difference between the subjects from the two studied groups in terms of systolic pressure values / mmHg - the values are significantly higher in people with IG ($p = 0.00001$). In terms of gender,

the differences are not significant in both studied groups. There is a statistically significant difference between the subjects from the two studied groups in terms of diastolic pressure values / mmHg - the values are significantly higher in people with CKD in III a and III b stages of the disease ($p = 0.00002$). There is a statistically significant difference between the subjects from the two studied groups in terms of total lipid values ($p = 0.00006$). There is a statistically significant difference between the subjects from the two examined groups in terms of triglyceride values ($p = 0.00001$). There is a significant difference between the subjects from the two examined groups in terms of HDL-Ch values – the registered values in the subjects from the control group are significantly higher ($p = 0.00001$). In terms of gender, in women from the IG the values are significantly higher. There is a significant difference between the subjects from the two examined groups in terms of LDL-Ch values – the registered values in the subjects from the IG are significantly higher ($p = 0.00001$). There are significant differences from one control to another between the mean values of tHcy, urea in serum (UrS), creatinine in serum (CrS), uric acid (Acid.uricum), proteinuria (Proteinurija / 24h), glomerular filtration (GFR), systolic pressure, diastolic pressure, total lipids (TL), total cholesterol (Tch), triglycerides (TG), HDL-cholesterol and LDL-cholesterol. At the beginning of the study, the Coefficient of Determination (R^2) is 0.52 and shows that all independent variables together affect the variability of tHcy by 52%, while the remaining 48% is due to the influence of other factors. Partial correlations with baseline tHcy were significant with serum urea ($p = 0.00940$), serum creatinine ($p = 0.00710$), proteinuria ($p = 0.01674$), glomerular filtration rate ($p = 0.00116$), systolic pressure ($p = 0.00094$), diastolic pressure ($p = 0.00757$), and triglycerides ($p = 0.02480$). After 12 months from the beginning of the study, the Coefficient of Determination (R^2) is 0.85 and shows that all independent variables together affect the variability of tHcy by 85%, while the remaining 15% is due to the influence of other factors. The individual correlations of tHcy after 12 months are highly significant with serum urea ($p = 0.00001$), serum creatinine ($p = 0.00000$), uric acid ($p = 0.00227$), proteinuria ($p = 0.00100$), glomerular filtration rate ($p = 0.00000$), systolic pressure ($p = 0.00000$), diastolic pressure ($p = 0.00000$) and triglycerides ($p = 0.00131$) and LDL cholesterol ($p = 0.00414$). At the beginning of the study, the Coefficient of Determination (R^2) was 0.27, indicating that all independent variables together accounted for 27% of the variability in GFR, with the remaining 73% attributable to other factors. Partial correlations of GFR at the beginning were significant with tHcy (p

= 0.00116), systolic pressure ($p = 0.001727$), and diastolic pressure ($p = 0.01055$) - statistically significantly affecting the decline in glomerular filtration. After 12 months from the beginning of the study, the individual correlations of GFR are highly significant with tHcy ($p = 0.00000$), serum urea ($p = 0.00001$), serum creatinine ($p = 0.00000$), uric acid ($p = 0.00216$), proteinuria ($p = 0.00007$), systolic pressure ($p = 0.00000$), diastolic pressure ($p = 0.00000$), triglycerides ($p = 0.00183$) and LDL cholesterol ($p = 0.00106$) - partially affecting statistically highly significant reduction in glomerular filtration.

: homocysteine (Hcy), hyperhomocysteinemia (HHcy), Hypertension (HTN) and

Листа на кратенки:

L	Липопротеин со мала гутина
HDL–ch (High-Density Lipoprotein) cholesterol)	Липопротеин со голема гутина
V	VLDL-холестерол
Ch(Cholesterol)	Холестерол
tCh (Total cholesterol)	Тотален холестерол
TL (Total Lipids)	Тотални Липиди
TG (Triglycerides)	Триглицериди
Er (Erythrocytes)	Црвени крвни зрнца(Еритроцити)
	Хемоглобин
Htc (Hematocrit)	Хематокрит
	Бели крвни зрна (Левкоцити)
Neutrophils	Неутрофили
Monocytes	Моноцити

Eosinophils	Еозинофили
Thr (Thrombocytes)	Тромбоцити
Hcy	Хомцистеин
HHcy	Хиперхомоцистеинемија
HTA	Артериска хипертензија
Tumor necrosis factor α (TNF α)	Фактор на туморска некроза α (TNF α)
Nuclear transcription factor kappa B (NF-kB)	Нуклеарен транскрипциски фактор каппа Б (NF-kB)
Endothelial nitric oxide synthase (eNOS)	Ендотелијална азотна оксид синтаза (eNOS)
NADPH	Никотинамид Аденине Динуклеотид Фосфат
Nitric oxide (NO)	Азотен оксид (NO)
Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)	Измена на исхраната при бубрежна болест (MDRD)
ДМ	Диабетес Мелитус
GMN	Glomerulonefritis
KVB	Кардиоваскулрани болести
КП	Крвен притисок
ДПК	Дијастолен крвен притисок
СКП	Систолен крвен притисок
ХББ	Хронична Бубрежна Болест
GFR	Гломеруларна Филтрација
CRP	Ц Реактивен Протеин
SE	Седиментација
BMIx (Body Mass Index)	Индекс на телесна маса
sUr	Серумска уреа
sCr	Серумски креатинин
TCa	Тотален калциум
Ath	Атеросклероза
sFe	Серумско Железо
sAu	Мокрачна киселина

СОДРЖИНА

I. ВОВЕД	19
1.1. ДЕФИНИЦИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ (ХББ).....	19
1.2. ЕТИОЛОГИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ (ХББ)	21
1.3. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ (ХББ)	22
1.4. Класификацијата на Хронична Бубрежна болест (ХББ)	24
1.4.1. Класификација на ХББ врз основа на ГФР и степен на албуминурија [65,66,67].....	25
1.4.2. СИМПТОМИ И КОМПЛИКАЦИИ НА ХББ.....	27
1.4.3. Фактори на ризик за прогресија на ХББ.....	28

1.4.4.	Немодифицирани Фактори на ризик за ХББ	28
1.4.5.	Модифицирани фактори на ризик за ХББ	29
1.4.6.	Механизми на спречување на на прогресијата на ХББ	29
1.4.7.	Механизми на забрзана прогресија на ХББ се:.....	30
Н	1.5.1. ЗНАЧЕЊЕТО НА ХОМОЦИСТЕИНОТ(Нсу)	31
У	1.5.2. ШТО ПРЕТСТАВУВА ХОМОЦИСТЕИНОТ	33
Р	1.6. МЕТАБОЛИЗАМ НА ХОМОЦИСТЕИН (Нсу) И ХИПЕРХОМОЦИСТЕ-	
Е	ИНЕМИЈА (ННсу).....	35
Р	1.6.1. ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА И МАКРОВАСКУЛАРНИ	
Л	КОМПЛИКАЦИИ - ВАСКУЛАРНИ БОЛЕСТИ	39
Ј	1.6.2. ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА (ННсу) И ДИЈАБЕТИЧНА	
Н	К НЕФРОПАТИЈА.....	40
К	1.7. ПАТОГЕНЕЗА НА ННСУ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХББ.....	40
1	1.7.1. МЕТАБОЛИЗАМ НА ХОМОЦИСТЕИН ВО БУБРЕЗИТЕ	42
1	1.8. ПРИЧИНИ ЗА ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА (ННсу) КАЈ ПАЦИЕНТИ СО	
Х	ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ(ХББ)	45
И	1.9. АСОЦИЈАЦИЈА НА ХИПЕХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА (ННсу) И КРВЕН	
—	ХИПЕРТЕНЗИЈА СО ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ (ХББ).....	47
†	1.9.1. МЕХАНИЗМИТЕ НА ИНТЕРАКЦИЈА НА	
о	с ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА И ХИПЕРТЕНЗИЈА КАЈ ХББ	52
с	1.9.2. ПОСЛЕДИЦИ ОД ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА (ННсу) КАЈ	
2	0 ПАЦИЕНТИ СО ХББ	62
0		
6		
5		
9		
5		
2		

1.10. ЛЕКУВАЊЕ НА ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА (ННСУ) И ХИПЕРТЕНЗИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХББ	64
2.МОТИВ ЦЕЛИ И ХИПОТЕЗИ НА ТРУДОТ	66
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	68
♦ СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ДОБИЕНИТЕ РЕЗУЛТАТИ.....	70
4. РЕЗУЛТАТИ.....	71
5. ДИСКУСИЈА	148
6. ЗАКЛУЧОЦИ.....	154
7. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА	162

I. ВОВЕД

1.1. ДЕФИНИЦИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ (ХББ)

Хроничната Бубрежна Болест (ХББ) се дефинира како присуство на оштетување на бубрезите или проценета стапка на гломеруларна филтрација (GFR) < 60 ml/min на 1,73 m² која трае во период ≥3 месеци или повеќе пропратено со прогресивно и иреверзибилно губење на функцијата на бубрезите што на крајот резултира со потреба од ренална заместителна терапија (дијализа или трансплантација). Оштетувањето на бубрезите се однесува на патолошки абнормалности (албуминурија; абнормалности во седиментот на урина; електролитни или други пореметувања кои се должат на тубуларни нарушувања и патохистолошки наоди од бубрежна болест [1,2,3,4]. Кај ХББ постојат структурни или функционални абнормалности на бубрезите во период од >3 месеци, што се манифестираат со:

1. Оштетување на бубрезите, со или без намалена стапка на ГФР (гломеруларна филтрациона рата), верифицирано со:
 - патолошки абнормалности (албуминурија; абнормалности во седиментот на урина;

-електролитни или други пореметувања кои се должат на тубуларни нарушувања;

-патохистолошки наоди од бубрежна болест(ББ);

- маркери на оштетување на бубрезите, вклучувајќи абнормалности во составот на крвта или урината или абнормалности во другите дијагностички процедури и

2. Гломеруларна Фитрациона стапка (ГФР) $<60 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$, со или без оштетување на Бубрезите.За разлика од акутната бубрежна инсуфициенција(АКИ), каде што процесот на заздравување завршува со целосно функционално на бубрезите, ХББ и прогресивните гломерулопатии, нефропатии еволуираат до прогресивна бубрежна фиброза и оштетување на нормалната архитектура на бубрегот. При ХББ се зафатени и гломерулите, тубулите, интерстициумот и крвните садовите. Хистолошки се манифестира како гломерулосклероза, тубулоинтерстицијална фиброза и васкуларна склероза. Редоследот на оштетувањата на бубрезите што доведуваат до ХББ се сложени и се преклопуваат со голем бројне феномени почнувајќи од:инфил-трација на оштетени бубрези со надворешни воспалителни клетки,активирање ,пролиферација и губење на внатрешните бубрежни клетки (преку апоптоза, некроза, месангиолиза и подоцитопенија), активирање и пролиферација на клетки кои произведуваат екстрацелуларен матрикс, вклучувајќи миофибробласти и фибро-бласти и депонирање на екстрацелуларен матрикс што ја заменува нормалната архитектура на бубрезите и др.Дијагнозата на ХББ се поставува со лабораториско тестирање, најчесто со проценка на стапката на гломеруларна филтрација (GFR), серумс-киот креатинин,уреа или цистатин Ц, со користење на различни формули односно со формулата:Измена на исхраната

к

а

ј

б

у

б

р

е

ж

н

и

хроничност“ (т.е. низок GFR или покачен уринарен албумин треба да се детектира најмалку 90 дена, што бара присуство на повторени мерења со текот на времето [5-10]. Хронична Бурежна Болест (ХББ) е сериозен и голем клинички проблем за јавното здравје во нашата република и во целиот свет заради екстремно високи трошци за лекување. ХББ има зголемена инциденца и преваленца со лоши резултати, иако покрај сегашните терапевтски современи начини на менаџирање можностите се ограничени и неефикасни во спречувањето на нејзината прогресија до краен стадиум на бубрежна болест(терминална фаза) когај единствената опција е лекување со хронична хемодијализа или трансплантација на бубрег. Идентификувањето на факторите одговорни за напредокот и брзата прогресија на ХББ (како дијабетот, дијабетична нефопатија, протеинурија, високиот крвен притисок, адипизноста, седантери-тетот, пушењето. Хипертриглицеридемија хиперхомоцистеинемија и друго) е од многу големо значење заради одложено и спречување на брзата прогресија на ХББ кон уремија. Затоа е потребно сите горенаведените фактори да се менаџираат на време во раните фази заради спречување на прогресија на ХББ [11,12,13]. Хроничната бубрежна болест (ХББ) се појави како една од водечките причини за смртност ширум светот во 21 век и е една од малиот број незаразни болести кои покажаа зголемување на придружните смртни случаи во последните две децении. ХББ претставува особено голем товар во земјите со низок и среден приход, кои се најмалку опремени да се справат со нејзините последици. Високиот број на засегнати поединци и значителното негативно влијание на хроничната бубрежна болест треба да поттикнат засилени напори за подобра превенција и третман. Затоа, најважно е ХББ да се идентификува што порано, следи и третира, и дека превентивно и терапевтските мерки кои се однесуваат на ХББ систематски да се спроведуваат ширум светот [14-21].

1.2. ЕТИОЛОГИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ (ХББ)

Хронична бубрежна болест (ХББ) се однесува на различни патофизиолошки состојби поврзани со лошата бубрежна функција и постојаното намалување на стапката на гломеруларна филтрација. Според упатствата на Националната бубрежна фондација, Постојат бројни етиологии за појава на ХББ. Различни лекови кои се користат за лекување на ХББ вклучуваат забавување на прогресијата, што е медицински третман, како и употреба на природни

производи. Може да се користат многу стратегии за подобрување на квалитетот на животот на пациентот со ХББ. Причините за ХББ варираат на глобално ниво, при што најчестите примарни болести кои водат до ХББ и на крајот до краен стадиум на бубрежна болест (ЕСРБ) се:

- Дијабетес тип 2-30%-50%;
- Дијабетес тип 1-3,9%;
- Хипертензија-27,2%
- Примарен гломерулонефритис-8,2%;
- Хроничен тубулоинтерстицијален нефритис-3,6%;
- Наследни или цистични заболувања-3,0-3,5%;
- Секундарен гломерулонефритис или васкулитис-2,1%
- Дискразија или неоплазма на плазма клетки-2,1%;
- Српеста клеточна нефропатија, која сочинува помалку од 1% од пациентите со ESRD во САД.
- Хемодинамските промени на хроничната анемија, бубрежната хипоксија предизвикана од рекурентна вазо-оклузија и ендотелијалната дисфункција поврзана со хемолиза, сите може да доведат до функционални и структурни

п
р
о
м

1.3. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ (ХББ)

Вистинската инциденца и преваленца на ХББ е тешко да се одредат поради асимптоматската природа на раната до умерена ХББ. Хронична Бубрежна Болест (ХББ) достигна светска преваленца од 11,0-16,0 % и е главна причина за 15-18% за смртноста во 2020 година. Хроничната бубрежна болест е позастапена кај постарите лица, жените, расните малцинства и кај луѓето кои имаат хипертензија и дијабетес мелитус [35,36].

м
о
ж

Вреди да се спомене дека, поради растот на популацијата, преваленцата на ХББ претставува зголемување на апсолутниот број на пациенти со ХББ. Тешко е да се утврдат причините за забележаните динамични промени во преваленцата на ХББ (и разликите забележани помеѓу податоците од различни земји). Преваленцата на болеста може да варира поради промените во инциденцата на болеста, но информациите за инциденцата на ХББ се многу поретки во литературата, а резултатите од објавените студии не можат да се толкуваат во контекст на проценките на преваленцата извршени во различни популации и различни епохи, поради големото влијание на карактеристиките, како што се возраста, полот или расата, врз вредностите на инциденцата. Преваленцата, исто така, може да се промени поради промените во преживувањето или подолгото животно траење на дијагностицираната ХББ (на пример, од подобар скрининг); можно е агрегатната промена во преваленцата на ХББ да биде резултат на комбинација на фактори. [37-40]. Некои студии потврдувале дека $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ е честа појава кај постара популација и дека инцидентните стадиуми на ХББ во 3 и 5 фаза се поврзани со значителен морбидитет и морталитет. Случаите на инцидент на ХББ во 3 стадиум варираат според методот на идентификување: оние кои биле помлади и поздрави имаат поголема веројатност да имаат побавна прогресија на ХББ во однос на оние пациенти кои биле постари имале поголема веројатност да имаат побрза прогресија на ХББ. Иако се верува дека ризикот од ХББ стадиум 3 се зголемува со возраста. Вреди да се спомене дека, поради растот на популацијата, сè уште е стабилен тренд во преваленцата на ХББ претставува зголемување на апсолутниот број на пациенти со ХББ. Тешко е да се утврдат причините за забележаните динамични промени во преваленцата на ХББ (и разликите забележани помеѓу податоците од различни земји). Преваленцата на болеста може да варира поради промените во инциденцата на болеста, но информациите за инциденцата на ХББ се многу поретки во литературата, а резултатите од објавените студии не можат да се толкуваат во контекст на проценките на преваленцата извршени во различни популации и различни епохи, поради големото влијание на карактеристиките, како што се возраста, полот или расата, врз вредностите на инциденцата. Преваленцата, исто така, може да се промени поради промените во преживувањето или подолгото животно траење на дијагностицираната ХББ (на пример, од подобар скрининг);

можно е агрегатната промена во преваленцата на ХББ да биде резултат на комбинација на фактори. Некои студии потврдувале дека $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ е честа појава кај постара популација и дека инцидентните стадиуми на ХББ во 3 и 5 фаза се поврзани со значителен морбидитет и морталитет. Случаите на инцидент на ХББ во 3 стадиум варираат според методот на идентифицирање: оние кои биле помлади и поздрави имаат поголема веројатност да имаат побавна прогресија на ХББ во однос на оние пациенти кои биле постари имале поголема веројатност да имаат побрза прогресија на ХББ. Иако се верува дека ризикот од ХББ стадиум 3 се зголемува со возраста [41-60].

1.4. Класификацијата на Хронична Бубрежна болест (ХББ)

Фазите на ХББ која се дефинира како иреверзибилно прогресивно оштетување на бубрезите со намалување на $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ во периодот ≥ 3 месеци без обзир на етиологија и когај намалената бубрежна функција достигнува еден одреден ниво која доведува до прогресивно намалување на GFR . KDIGO/CKD од 2012 година препорачува голем број на детали за причината за ХББ и ја класифицира во 6 категории врз основа на стапката на гломеруларна филтрација (G1 до G5 со тоа што G3 е поделен на 3a и 3b). Исто така, вклучува и стадиум врз основа на три нивоа на албуминурија (A1, A2 и A3), при што секоја фаза на ХББ е подкатегоризирана според уринарниот однос албумин-креатинин во (mg/mmol) или сооднос протеин/креатинин (mg/mmol) во примерок од урина во раните утрински часови [61,62,63,64].

Табела 1: Фази на Хронична Бубрежна Болест според стапката на Гломеруларна Филтрација (ГФР)

Фази	Опис на оштетување	Г	% на бубрежна функција
I	Оштетување на бубрегот со нормална или зголемена ГФР	$>90 \text{ mL/min}$	90-100%
II	Оштетување на бубрегот со благо намалување на ГФР	$60-89 \text{ mL/min}$	89-60%

III a	Лесно до умерено губење на функцијата на бубрезите	45-59 mL/min	59-45 %
III b	Умерено до сериозно губење на функцијата на бубрезите	30-44 mL/min	44-30 %
IV	Тешко намалување на ГФР	15-29 mL/min	29 -15 %
V	Терминална бубрежна Слабост (Уремија)	<15 mL/min	< 15%

ХББ се дефинира како абнормалности на структурата или функцијата на бубрезите, присутни најмалку 3 месеци, со импликации за здравјето. ХББ е класифицирани врз основа на категоријата Причина, стапка на гломеруларна филтрација (GFR) (G1-G5) и категорија на албуминурија (A1-A3), скратено како CGA.

1.4.1. Класификација на ХББ врз основа на ГФР и степен на албуминурија [65,66,67].

			Albuminuria (ACR) categories (mg/g)		
			A1	A2	A3
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
			<30	30–300	>300
GFR categories (mL/min per 1.73m ²)	G1	Normal or high ≥90			
	G2	Mildly decreased 60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased 45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased 30–44			
	G4	Severely decreased 15–29			
	G5	Kidney failure <15			

ЗЕЛЕНА БОЈА: низок ризик (ако нема други маркери за бубрежна болест, нема ХББ);

ЖОЛТА БОЈА: умерено зголемен ризик;

ПОРТОКАЛОВА БОЈА: висок ризик;

ЦРВЕНА БОЈА: многу висок ризик

• **КАТЕГОРИИ НА АЛБУМИНУРИЈА**

Албуминурија	Екскреција на албумин mg/ден	ACR* mg/mmol	PCR* mg/mmo
Нормално до благо зголемено	< 30	<3	< 15
Умерено зголемена	3-300	3-30	15-49
Силно зголемен	>300	>30	> 15

ACR*- однос албумин/креатинин (albumin/creatinine ratio)

PCR*- однос протеин/креатинин, (protein/creatinine ratio).

I. Први стадијум (I фаза) се карактеризира со оштетување на бубрезите со нормална или нешто намалена функција или со релативно зголемување на ГФР $>90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Болните во овој стадијум се асимптоматски (што е типична појава за оваја фаза) иако во овој стадијум на ХББ намалена е ГФР ипак дијагноза не мора да биде дефинитивна заради тоа што ГФР може да биде нормална или во нормална граница.

II. Втори стадијум (II фаза) се карактеризира со благо намалена ГФР ($60-89 \text{ ml/min/1,73m}^2$) со оштетување на бубрезите. Болните и во овој стадијум се асимптоматски) иако во овој стадијум на ХББ намалена е ГФР ипак дијагноза не мора да биде дефинитивна заради тоа што ГФР може да биде нормална или во нормална граница.

III. Трети стадијум (III фаза) се карактеризира со умерено намалена ГФР $30-59 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Овој стадијум според („NKF/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease”) е поделен на подстадијуми и тао на 3 а и 3 б :

• **Стадијум 3 а**- когај ГФР е $45-59 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Болните во овој стадијум имаат лесно до умерено губење на функцијата на бубрезите

• **Стадијум 3 б**- когај ГФР е $30-44 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Болните во овој стадијум имаат умерено до сериозно губење на функцијата на бубрезите.

IV. Четврти стадијум (IVфаза) се карактеризира со големо (тешко) намалување на ГФР од 15-29 ml/min/1,73 m² при што потребно е медицински третман (дополнителен електро-литен третман, лекување на етиолошкиот фактор и др.).

V. Пети стадијум(V фаза) се карактеризира(терминална бубрежна слабост-уремија) се карактеризира со потполно откажување на сите бубрежни функции со ГФР< 15 ml/min/1,73 m² когај се наметнува потреба од заместителна бубрежна терапија или хемодијализа. Во овој стадијум се манифестираат знаци на метаболна ацидоза и сите симптоми на хронична терминална бубрежна болест.

1.4.2. СИМПТОМИ И КОМПЛИКАЦИИ НА ХББ

Хронична Бубрежна Болест (ХББ) првично е без симптоми и обично се открива на рутински скрининг на крвта или со зголемување на серумскиот креатинин или протеин во урината. Како што се намалува функцијата на бубрезите, може да се појават повеќе непријатни симптоми. Крвниот притисок се зголемува поради преоптоварување со течности и производство на вазоактивни хормони создадени од бубрезите преку системот ренин-ангиотензин, зголемувајќи го ризикот од развој на хипертензија и срцева слабост. Луѓето со ХББ имаат поголема веројатност од општата популација да развијат атеросклероза со последователни кардиоваскуларни болести, ефект кој може барем делумно да биде посредуван од уремични токсини. Уреата се акумулира, што доведува до азотемија и на крајот уремија (симптоми кои се движат од летаргија до перикардитис и енцефалопатија). Поради високата системска концентрација, уреата се излучува во екрината пот во високи концентрации и се кристализира на кожата додека потта испарува („уремичен мраз“). Раните фази на ХББ се асимптоматски, а симптомите се манифестираат во фазите 4 или 5. Некои вообичаени симптоми и знаци во фазите на ХББ се опишани во долната табела. Кај ХББ симптомите се развиваат постепено и не се специфични. Обично се чувствуваат кога нивото на ГФР ќе се намали на вредности под 15 ml/min. Во секојдневната клиничка пракса главна цел е ХББ да се дијагностицира пред појавата на овие симптоми и да се применат превентивни мерки. [68-74].

Табела 2: Симптоми и знаци на Хронична Бубрежна Болест (ХББ)

Општи симптоми	Замор,слабост
Пореметување во мокрењето	Полиурија, олигурија, дизурија, ноќно мокрење , ретенција на урина
Промене во составот на урината	Бактериурија,леукоцитурија,хематурија,протеинурија,липидурија,Кристалурија
Болка	Тапа болка, оштра,повремена,континуирана, тип на колика
Едеми	Тестести, генерализирани
Хипертензија	Од бубрежно потекло
Боја на кожа и слузници	Бледо-жолтеникава (боја на бело кафе),модрици, свраб и Екскоријации
Крвна Слика	Анемија,нормохромна,нормоцитна
Кардиоваскуларни	Ретростернална болка, хипертензија, едеми, левовентрикуларна хипертрофија.
Респираторни	Диспнеа,недостатак на воздух, кашлица
Ренална Остеодистрофија	Осталгија,фосфокалцемиски псевдогихт, исхемични мускулни болки
Гастроинтестинални	Анорексија,нелагодност во епигастриумот, мачнина, повраќање, гастритис
Генитоуринарни-ендокрини	Ноктурија, полиурија па олигоанурија,изостенурија, импотенција, изостанок или нерегуларни менструални циклуси
Невролошки	грчеви во екстремитетите,синдром на немирни нозе, типичен тремор ,хиперрефлексија, периферна невропатија
Ментален статус	Пореметување на сонот, отежнатаконцентрација, конфузија .
Кожни	Пруритус уремика
Хиперуремија	Покачени вредности на уреа во серм
Хиперкреатинемија	Покачени вредности на креатинин во серум
Хиперкалиемија	Покачени вредности на калиум
Хипокалцемија	Намалени вредности на калциум
Хиперфосфатемија	Покачени вредности на фосфор
Хиперурикемија	Покачени вредности на мокрачна киселина

1.4.3. Фактори на ризик за прогресија на ХББ

1.4.4. Немодифицирани Фактори на ризик за ХББ

Се постарата возраст, машкиот пол, не-кавказката етничка припадност која вклучува Афроамериканци, афро-Карипски поединци, Хиспано и Азијци

(Јужноазијци и Пацифички Азијци) сите негативно влијаат на прогресијата на ХББ. Генетските фактори кои влијаат на прогресијата на ХББ се пронајдени кај различни бубрежни заболувања. Во кохортната студија заснована на популација од Luttrorp и сор., полиморфизмите на еден нуклеотид во хуманите гени на Фактор на транскрипција 7 /2 (Transcription Factor 7 Like 2) и метилентетрахидрофолат редуктазата (Methylenetetra-hydrofolate reductase MTHFS) беа поврзани со дијабетична нефропатија и прогресија на ХББ. Во истата студија, полиморфизмите на гените кои ги кодираат медијаторите на бубрежните лузни и ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем (RAAS) беше откриено дека влијаат на прогресијата на ХББ [75].

1.4.5. Модифицирани фактори на ризик за ХББ

Тие вклучуваат системска хипертензија, протеинурија и метаболички фактори. Системската хипертензија е една од главните причини за НБВ во светот и втора водечка причина во САД по дијабетесот. Се верува дека пренесувањето на системска хипертензија во гломеруларни капиларни корита и резултирачката гломеруларна хипертензија придонесува за прогресија на гломеруло-склероза. [76].

1.4.6. Механизми на спречување на на прогресијата на ХББ

Треба да се идентификуваат факторите кои резултираат со прогресија на ХББ како дијабетот, хипертензија, хиперхомоцистеинемијата, протеинурија, метаболна ацидоза и хиперлипидемија што значи дека нивното нормализирање доведува до забавување на прогресијата на ХББ. Повеќекратните студии покажаа дека пушењето, адипозитетот, седантерноста, слабата физичка активност е поврзано со ризикот од развој на брза прогресија на ХББ и појава на нефросклероза затоа се препорачува престанок од пушење како и поголема физичка активност се низа од факторите која ја забавуваат прогресијата на ХББ [77,83]. Исто така, се покажа дека ограничувањето на протеини (хипопротеинска исхрана), ограничен внес на сол и масти од животинско потекло ја забавува прогресијата на ХББ. Се покажа дека суплементацијата со антиоксиданти, фолна киселина, витамин Б12, Б6, бикарбонат за третман на хронична метаболна ацидоза ја одложуваат и прогресијата на ХББ [78]. Исто така, се покажа дека интензивната контрола на

гликозата кај дијабетичарите како и вискиот крвен притисок го одложува развојот на албуминурија, а исто така и прогресијата на албуминуријата до очигледна протеинурија [79,84]. ХББ е исклучително честа појава и се појави како една од водечките незаразни причини за смрт во светот. Се предвидува дека со текот на времето ќе влијае на сè поголем број поединци и дополнително ќе го зголеми значењето меѓу различните глобални причини за смрт. ХББ влијае на населението во различни региони во светот нееднакво, веројатно како резултат на разликите во демографските карактеристики на населението, нивните коморбидитети и пристапот до ресурсите за здравствена заштита. Заедничката природа и разорните ефекти на ХББ треба да поттикнат големи напори за развивање и спроведување на ефективни превентивни и терапевтски напори насочени кон намалување на развојот на ХББ и забавување на прогресија на ХББ. Интензивната контрола на гликозата кај дијабетичарите го одложува развојот на албуминурија, а исто така и прогресијата на албуминуријата до очигледна протеинурија. Заедничката природа и разорните ефекти на ХББ треба да поттикнат големи напори за развивање и спроведување на ефективни превентивни и терапевтски напори насочени кон намалување на развојот на ХББ и забавување на нејзината прогресија. [85,86,87,88].

1.4.7. Механизми на забрзана прогресија на ХББ се:

- Дијабет со дијабетична нефропатија;
- Системска и интрагломеруларна хипертензија;
- Гломеруларна хипертрофија;
- Интратенална преципитација на калциум фосфат;
- Променет метаболизам на простаноид;

Сите овие механизми водат до хистолошки ентитет наречен фокална сегментална гломерулосклероза. Клинички ризик фактори за забрзана прогресија на ХББ се протеинурија, хипертензија, црна раса и хипергликемија. Исто така, изложеноста на животната средина, како што се олово, пушење, метаболички синдром, можеби некои аналгетски агенси и дебелина, исто така се поврзани со забрзана прогресија на ХББ [80,81,82].

КРАТОК ИСТОРИЈАТ ЗА ХОМОЦИСТЕИН (НСУ)

Американскиот биохемичар Vincent Du Vigneaud во 1932 година е првиот научник што го опишал хомоцистеинот и за ово големо откритие во 1955 бил добитник на Нобелова награда од полето на хемија[89]. Врската помеѓу метаболизмот на хомоцистеин (Hcy) и бубрег за прв пат е опишана од Carson и Neill во 1962 година когај беше констатирана дека хиперхомоцистеинемијата асоцирана со хипертензија се вбројуваат во ризик фактори за хронична бубрежна болест (ХББ[90,91,92]. Во 1827 година, Richard Bright го даде првиот целосен клинички опис на различните форми на акутен и хроничен гломерулонефритис, воспалителна болест на бубрезите сега позната како акутен гломерулонефритис пропратено со хипертензија, протеинурија и покажа дека тие се придружени со макроскопски промени во бубрезите. Болеста го добила името по Richard Bright кој бил првиот што ги опишал симптомите во 1827 година. Тој опишал 25 случаи на пациенти со едем едем, висок крвен притисок, протеинурија, хиперхомоцистеинурија и ги поврзува, со бубрежно заболување [93].

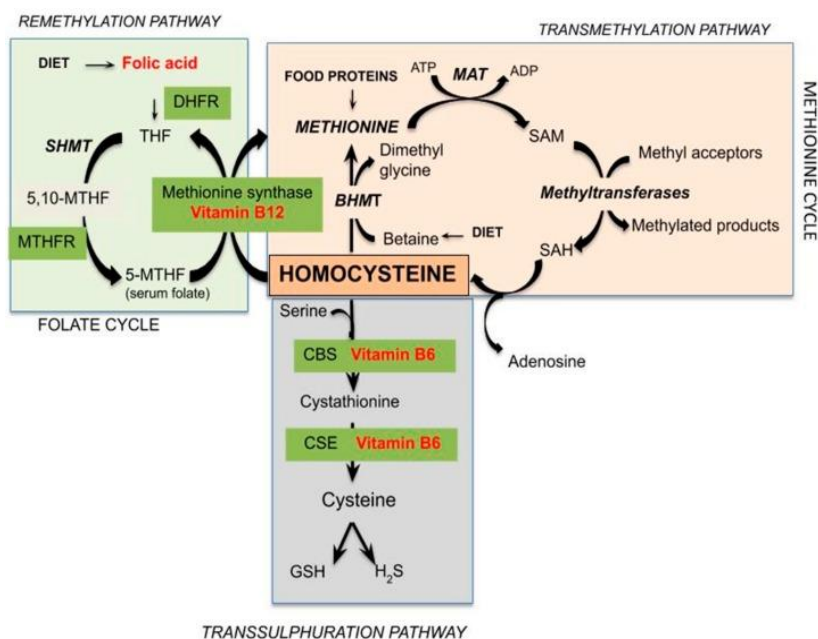
1.5.1. ЗНАЧЕЊЕТО НА ХОМОЦИСТЕИНОТ (Hcy)

Поврзаноста на Hcy (со хуманите болести за првпат била забележана во 1962 год. во научните трудови во кои се наоѓаат тврдењата за поврзаноста на високите вредности на хомоцистеинот и појавата на предвремени оклузивни бубрежни болести, кардиоваскуларни болести дури и во младата возраст со што се наметнало прашањето дали зголемената концентрација на плазма хомоцистеинот може да претставува ризик фактор за бубрежните, кардиоваскуларните болести и васкуларните компликации кај популациите. Хомоцистеинот генерира РОС радикали (реактивни оксигени специеси) кои што ја ослабуваат функцијата бубрежната функција намалена секреција и атеросклеротични промени на бубрежните артерии пропратено со гломерулосклероза. Во човечкиот организам врз нивото на Hcy влијаат повеќе фактори, а најголем дел од нив се поврзани со начинот на живеење и навиките. Бубрегот е главен орган кој го метаболизира Hcy, а повеќето пациенти со хронични бубрежни заболувања покажуваат HHcy. HHcy кај хронична

бубрежна болест се должи на намалување на интратеналниот НСу клиренс и/или намалување на екстратеналниот Нсу клиренс [94,95]. ННСу кај бубрежните заболувања покажува сличен модел на атеросклероза, т.е., производство на макрофаги оптоварени со липиди, присуство на холестерол и холестерол естер, задебелување на интимата, нарушување на еластичната ламина и акумулација на луминалните тромбоцити [96,97,98].

Во појава на ННСу придонесуваат воглавно следниве фактори:

- Начинот на исхрана-кафе,алкохол-поради инхибиција на ензимот метионин синтаза,дали исхраната содржи метионин, витамини Б6, Б12, фолна киселина(витамин Б9),исхрана од животинско или растително потекло,седантерноста(недоволна физичка активност;
- Возраста-концентрациите на Нсу растат со возраста;
- Расната припадност-кај Индијанците и Пакистанците нивоата се пониски;
- Генските мутации (Полиморфизам на MTHFR генот како резултат на недостиг на цистатионин Б синтаза и витамин Б6;
- Болести на тироидна жлезда,хормонални заболувања(бременост, менопауза и стареење), хронични воспалителни болести(реуматоиден артритис,мултипла склероза,псоријаза и др.;
- Пушењето (покачени вредности поради директно влијание на токсичните состојки врз процесот на метилација;
- Болестите : бубрежните болести,хипертензија,дијабетес мелитус,автоимуните заболувања, гастроинтестиналните, хипотироидизам и малигните заболувања;
- Врз нивото на Нсу влијаат и некои лекови како:антиконвулзивните, антилипемите, антибиотиците, антидијабетиците.



Слика

TRANSMETHYLATION PATHWAY

број 1:

Шематски приказ на патеките на метаболизмот на Hcy: (DHFR=Dihydrofolatereductase; THF=Tetrahydrofolate; SHMT=Serinehydroxymethyltransferase; MTHF=Methylenetetrahydrofolate; MTHFR =5,10-Methylene-THF reductase; ATP =Adenosine triphosphate; MAT =Methionine adenosyltransferase; ADP=Adenosine diphosphate; SAM=S-Adenosylmethionine; SAH=S-adenosylHcy; BHMT=Betaine-HcyS-methyltransferase; CBS = Cystathionine β -synthase; CSE = Cystathionase; GSH =Gglutathione; H₂S = Hydrogen sulphide).

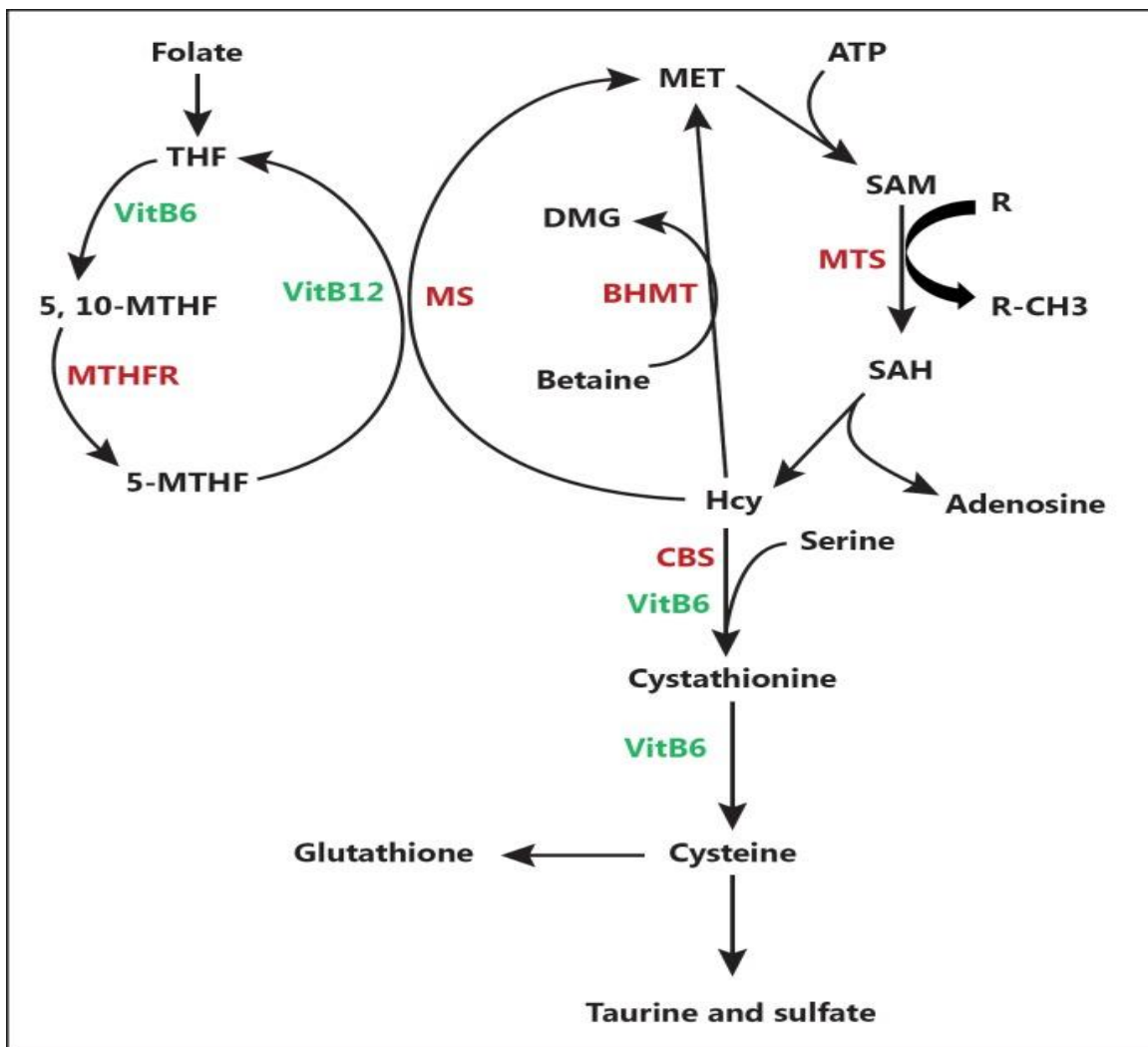
1.5.2. ШТО ПРЕТСТАВУВА ХОМОЦИСТЕИНОТ

Хомоцистеинот (Hcy) е аминокиселина што содржи сулфур. Целото количество на Hcy во организмот се формира преку циклусот на метилација од аминокиселината метионин, како основен и единствен извор на Hcy. Тој не се наоѓа во протеините што ги внесува човекот со храната поради што ине постои ДНК код за него. Во плазмата Hcy се наоѓа слободен само 1%, додека 70% се наоѓа врзан за албумините. како ресидуални дисулфиди и 20-30% во комбинирана форма со други тиоли. Hcy е синтетизиран од есенцијална аминокиселина метионин. Cystathionine- β -synthetase е ензим, додека пиридоксинот (B6) е есенцијален кофактор кој го претвора Hcy во цистеин. Во метаболизмот на Hcy се инволвирани три ензими: метионин синтаза (МС), метилентетрихидрафолатредуктаза (МТХФР), цистатионин Б сентитаза (ЦБС), како и витамините B6, B12 и фолната киселина, како кофактори на овие ензими. Во случај на нарушување на метаболизмот на Hcy поради ензимски

дефект или поради недостиг од некој интрацелуларен кофактор, доаѓа до акумулирање на Нсу во клетката и потоа до негово екскретирање и зголемување на нивоата во циркулацијата. Патогениот механизам и улогата на Нсу во оштетувањето на крвните садови и органите и бубрези се уште не е јасен, но високите вредности на Нсу се издвојуваат меѓу ризик факторите што доведуваат до оштетување на ендотелот на крвните садови придружено со појава на атеросклероза и тромбози. Податоците од истражувањата за генезата и механизмот на настанување на атеросклеротичните промени говорат дека основниот патоген процес се случува на молекуларно ниво, каде што високите вредности на Нсу во услови на оксидативен стрес и високи гликемии дејствуваат патогено и придонесуваат во оштетувањето на медијата на артериските садови. Истражувањата зборуваат за присуство на ННсу т.е. зголемени нивоа на Нсу кај пациентите со хипертензија, дијабетична нефропатија, ХББ и дислипидемија. Во случај на нарушување на метаболизмот на Нсу поради ензимски дефект или поради недостиг од некој интрацелуларен кофактор, доаѓа до акумулирање на Нсу во клетката и потоа до негово екскретирање и зголемување на нивоата во циркулацијата. Нсу се елиминира преку неговиот катаболизам во бубрезите, и тоа само 1% преку урината како резултат на гломеруларната филтрација. Референтните вредности на Нсу се движат помеѓу 5 и 15 $\mu\text{mol/l}$. Вредностите на Нсу помеѓу 15-30 $\mu\text{mol/l}$ се сметаат за покачени, вредностите од 30-100 $\mu\text{mol/l}$ претставуваат средна ННсу а вредностите поголеми од 100 $\mu\text{mol/l}$ се сметаат за тешка ННсу. Од досега спроведените клинички истражувања значењето на вредностите на плазма хомоцистеинот остануваат да бидат корисен предиктор во морбидитетот и морталитетот од васкуларните болести, како и за болестите што не се директно поврзани со кардиоваскуларниот систем [99,100,101,102]. Нсу е сулфурна аминокиселина формирана од метионинот што се снабдува во храната. Се метаболизира во цистеин во клетките на телото како резултат на процес наречен трансулфурација. Покачени серумски нивоа на Нсу се наоѓаат кај пациенти со ХББ и кај лица со висок крвен притисок, пушачи, употреба на лекови како-метотрексат, диуретици, фенофибрат, постари лица, дебели луѓе, Недоволна физичка активност, дијабетичари, недостаток на внес на фолати и недостаток на витамин Б12 [103,104].

1.6. МЕТАБОЛИЗАМ НА ХОМОЦИСТЕИН (Hcy) И ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА (HHcy)

Хомоцистеин (Hcy) е аминокиселина која содржи тиол, добиена од метионин. Метионин од диететски извори или од разградување на ендогени протеини се претвора во S-аденозил метионин (SAM) со помош на ензимот SAM синтаза. SAM е главен донатор на метил група за различни реакции на метилација. Кога метил групата се пренесува со метил-трансфери до соодветните акцептори, SAM се претвора во S-аденозил-хомоцистеин (SAH) и потоа се хидролизира со SAH хидролаза за да се формира Hcy и аденозин. Откако ќе се формира, Hcy може да се метаболизира преку два алтернативни патишта: реметилација (RM) и трансулфурација (TS). Патека на RM го регенерира метионинот од метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR) користејќи Hcy како супстрат и фолати и витамин B12 како кофактори. TS на Hcy се катализира со цистатион- β -синтаза (CBS) и γ -цистатионаза. На овој пат, Hcy прво се подложува на кондензација со серин за да формира цистатионин од CBS. Цистатионинот потоа се разложува на цистеин со γ -цистатионаза. Конечно, цистеинот се метаболизира во таурин и сулфат или се пренесува во глутатион (сл. 1). Се покажа дека HCY главно се трансулфурира во бубрегот и дека недостатокот на овој бубрежен ТС значително придонесува за покачување на плазматскиот HCY при различни физиолошки или патолошки состојби, како што се хипертензија, дијабетес мелитус, стареење или терминална хронична бубрежна инсуфициенција [105,106].



Слика број 2: Метаболизам на Хомоцистеин

- МЕТАБОЛИЗАМ НА ХОМОЦИСТЕИН (Hcy).** Номоцистеин има два главни алтернативни патишта: да се реметилира во метионин и да влезе во биосинтетичкиот пат на цистеин. MET = метионин; MTS = метилтрансфераза; R = метил акцептор; THF = тетраhydrofolат; BHMT = бетаин-Hcy метилтрансфераза; DMG = диметилглицин. Вишокот Hcy се извезува во оптек. Во оптек, <1% од Hcy е присутен во слободната редуцирана форма, 10-20% од вкупниот Hcy (tHcy) е присутен како хомоцистин дисулфидна форма (Hcy-S-S-Hcy) или цистеинил Hcy (Cys-S-S-Hcy), 80-90% од Hcy во оптек е оксидирано и протеинот на Hcy, како што е тобинот Hcy. Кај луѓето, нормалното ниво на tHcy е 5-15 μM . Хиперхомоцистеинемија (HHcy) се дефинира како зголемување на плазматското ниво на tHcy што е збир на сите форми на Hcy кои постојат во плазмата. Мутациите во гените одговорни за метаболизмот на Hcy,

вклучително и CBS, метионин синтаза (MS) или MTHFR може да резултираат со тешки форми на HHCy ($> 100 \mu\text{M}$). Умерено покачен THcy ($30\text{-}50 \mu\text{M}$) одразува помалку тешки генетски дефекти. Генетските варијации на ензимите или недостатокот на нутритивни фактори, како што се фолна киселина, витамин Б6 или Б12, ги нарушуваат метаболичките патишта на Hcy и може да предизвикаат благ HHCy ($15\text{-}30 \mu\text{M}$) што е вообичаено кај општата популација [107]. Во последниве години, истражувачите спроведоа серија епидемиолошки студии за да ја истражат распространетоста на HHCy во Кина. Мета-анализата заснована на 60.754 субјекти извлечена од 36 студии покажа дека вкупната здружена преваленца на HHCy во Кина е 27,5%, што е многу повисока од онаа на некои развиени земји со политики за збогатување на фолна киселина. Географски, распростра-нетоста на HHCy во Кина беше висока во северните области и беше повисока во внатрешните области наспроти крајбрежните области. Еден од главните фактори кои придонесуваат за овие географски разлики може да бидат различните навики во исхраната во овие региони. Внесувањето на фолна киселина и витамин Б12 е помало во исхраната на северните Кинези отколку кај јужните Кинези. Потрошувачката на морска храна (богата со бетаин и витамин Б12) во крајбрежните региони е поголема од онаа во внатрешните региони [108,109,110]. Генетската позадина може да биде уште еден суштински фактор. Полиморфизмот на MTHFR C677T е најчеста генетска детерминанта на HHCy, особено во услови на ниски нивоа на фолати во исхраната. Пријавено е дека фреквенциите на алелот 677T и генотипот 677 TT покажале тренд на намалување од северна кон јужна Кина [111]. Со оглед на високата преваленца на HHCy кај кинеската популација, можно е HHCy да е главен фактор на ризик за развој на хипертензија и ХББ кај кинеската популација.



Слика 3. Поврзаноста меѓу различни физиолошки фактори што влијаат врз метаболизмот на Hcy. ('Тајната на Хомоцистеинит'; Марија Крстевска стр 18).

Пациентите со бубрежни заболувања исто така, имаат хиперхомоцистеинемија. Оваа болни е од особено значење за појаснување на корелацијата помеѓу абнормалните група вредности на хомоцистеин и оштетување на бубрежниот паренхим и крвните садови. Високите вредности на хомоцистеин корелираат со серумските вредности на креатинин и брзината на гломеруларната филтрациона стапка што во нарушени услови го оневозможуваат физиолошкиот пат на филтрација и реапсорпција на хомоцистеин во гломеро-тубуларниот систем на бубрезите [112,113,114]. Високите вредности на хомоцистеин се наоѓаат и кај канцерогените заболувања но, и кај хипотиреоидизмот. Фактите

водат кон контрадикторни објаснувања, кои сепак, се должат на можноста дека канцерогените клетки секретираат определени количества на хомоцистеин [115].

1.6.1. ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА И МАКРОВАСКУЛАРНИ КОМПЛИКАЦИИ - ВАСКУЛАРНИ БОЛЕСТИ

Основна промена и механизам кај макроваскуларните компликации или кардиоваскуларните болести е атеросклерозата. Во основата на патогенезата се наоѓа хроничната инфламација, оксидативниот стрес и инхибицијата на вазодилататорното дејство на NO како тригер фактори на активација на имуниот одговор што доведува до оштетување на ендотелот на крвните садови и формирање на плаки. Комплексниот и каскаден систем што се одвива на молекуларно ниво, ја вклучува хемиската модификација на липидите и липопротеините, оксидацијата на LDL липопротеините, нивното згуснување и акумулација во зидот на крвните садови. Ова доведува до хиперплазија, фиброза на клетките на мазната мускулатура и проинфламаторна активност и акумулација на моноцити, макрофаги и продукција на инфламаторни маркери или цитокини, како што се: TNF α , IL 1, IL 6, CRP- фибриноген, серум амилоид А и кислородни слободни радикали. Во прилог на патогенезата на атеросклерозата, постојат многубројни податоци што укажуваат на улогата на хомоцистеинот во синтезата на азотниот оксид, намалената вазодилатација и хиперхомоцистеинемијата, издвојувајќи го хомоцистеинот како ризик фактор во развојот на коронарната артериска болест, инфаркт на миокардот, оклузивни цереброваскуларни болести, артеријални и венски тромбози [116,117,118]. Ротердамската студија спроведена на скоро 8000 испитаници говори дека ризикот за инфаркт на миокардот се зголемува за 6-7% за секој 1 $\mu\text{mol/l}$ покачување на Hcy од базичното ниво. Ризикот за морбидитет расте кај пациентите чие ниво на Hcy е над 18 $\mu\text{mol/l}$, со што се потврдува фактот дека прогресивните покачувања на вредноста на хомоцистеинот од 15- 20 $\mu\text{mol/l}$, придонесуваат во патогенезата на атеросклеротичните кардиоваскуларни болести. Хомоцистеинот, како независен ризик фактор за васкуларните болести може да придонесе за создавање на атероматозните лезии кај 38-50 % од пациентите со периферни васкуларни болести. Покрај високиот ефект на хомоцистеинот во етиологијата на кардиоваскуларните компликации кај

пациентите со дијабетес мелитус, имаат влијание и покачените нивоа на: Гликемиските вредности, возраста и BMI, липидниот статус; крвниот притисок, начинот н

1.6.2. ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА (ННсу) И ДИЈАБЕТИЧНА НЕФРОПАТИЈА

Една од најсериозните компликации на ННсу и што силно кореспондираат со времетраењето на болеста и со крвниот притисок е дијабетичната нефропатија која

се дефинира со појава на протеинурија >500 мг за 24 часа или микроалбуминурија од 30-299 мг/24 часа. Истражувањата направени кај луѓе и животни укажуваат на сигнификантна корелација помеѓу брзината на гломеруларната филтрациона рата (GFR), серум креатининот и плазма концентрацијата на хомоцистеинот. Кај реналната болест нивоата на креатининот и на хомоцистеинот се покачени. Серум креатининот претставува маркер со силна сензитивност и детерминантност на плазма концентрацијата на хомоцистеинот, додека (GFR) фактор за клиренсот на хомоцистеинот, знаејќи дека околу 70 % од Нсу се филтрира преку гломерулите во бубрезите. Потврдено е дека плазма вредностите на хомоцистеинот се покачени три до пет пати кај пациентите со дијабетес мелитус и резвиена нефропатија. Причини: атеросклерозата и покачениот крвен притисок присутни многу години пред клинички видливите промени. Овие процеси водат до нефросклероза и нарушување на реналната функција што е високо релевантна за клиренсот на плазма цистеинот. Покачените вредности на Нсу и до 45 % кај пациентите со нарушена бубрежна функција водат кон фактот дека хомоцистеинот претставува сензитивен предиктор на ризикот од морбидитет и исходот на истиот кај пациентите со бубрежни компликации [119,120,121].

1.7. ПАТОГЕНЕЗА НА ННСУ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХББ

Нивото на tНсу кај пациенти со ХББ е 3-5 пати повисоко од нормалното и преваленцата на ННсу кај оваа група на пациенти е 85-100%. Скоро секоја студија покажала многу значајна позитивна корелација помеѓу концентрациите

на креатинин и Нсу. Вредностите на GFR проценети од серумскиот креатинин или пресметаниот клиренс на креатинин се постојано и обратно поврзани со нивоата на Нсу во плазмата. Оваа поврзаност е силен индиректен доказ дека покачените нивоа на Нсу кај бубрежните заболувања се тесно поврзани со функцијата на бубрезите. Блиската врска помеѓу плазма Нсу и GFR сугерира дека Нсу се исчистува од телото со уринарна екскреција по гломеруларна филтрација, исто како креатининот. Се покажа дека бубрегот игра голема улога во одржувањето на плазматската хомеостаза на Нсу кај стаорци [122,123]. Сепак, студиите спроведени кај луѓе не покажаа појава на некој значаен артериовенски градиент на Нсу во овој орган [124,125]. Кај хипертензивните пациенти, фракционата бубрежна екстракција на Нсу е позитивна корелација со бубрежниот плазма проток, но не и со GFR, што покажува дека отстранувањето на Нсу кај луѓето е помало отколку кај глодарите и е ограничено на состојби кои се карактеризираат со зголемен бубрежен проток на крв. Ензимите Нсу TS и RM се присутни во бубрезите на животните и луѓето. Екстрактите од бубрези на стаорци содржат ТС (цистатионин β -синтаза и цистатионаза) и RM (MS) ензими во значителни количини [126]. Кај човечки субјекти, значителни нивоа на овие ензими се наоѓаат првенствено во ткивата на црниот дроб и бубрезите. Иако теоретски би можеле да се користат и двата ензимски патишта, не е јасно дали бубрежната болест влијае на специфичните метаболички патишта. Студиите за стабилни изотопи кај недијабетични [127] и дијабетични пациенти со ХББ покажаа нарушен метаболички клиренс на Нсу и по TS и RM патишта. Доследно, Стам и сор. [128] објави дека кај пациенти со ESRD, метаболичкиот клиренс на Нсу со TS и RM е значително намален, апсолутната стапка на RM е намалена во многу помала мера, додека стапката на TS е непроменета. Вреди да се напомене, Garibotto et al. [129] забележа дека човечкиот бубрег игра единствена улога во отстранувањето на САХ од циркулацијата, што сугерира дека бубрегот може да има важна улога во контролирањето на реакциите на трансметилација на телото. Артериовенската SAH разлика во бубрегот претставува ~40% од концентрацијата на SAH во артериската плазма, позиционирајќи го човечкиот бубрег како главно ткиво во метаболичкото отстранување на плазма SAH, што укажува на нова улога на бубрегот во ткивните реакции на метил трансфер кај луѓето. Алтернативна теорија вклучува моментално неидентификувани уремични супстанции кои го инхибираат нормалниот екстраренален

метаболизам на Hcy. Црниот дроб се смета за најверојатниот целен орган, со оглед на неговата главна регулаторна улога во метаболизмот на протеините, високите нивоа на ензими кои метаболизираат Hcy и неговиот капацитет да извезува огромни количини на Hcy ин витро. [130]. Дополнително, пријавено е дека екстрареналните метаболички нарушувања придонесуваат за појава на HHcy кај пациенти со ХББ во краен стадиум.. Овие метаболички нарушувања се поврзани со генерализирано намалување на циклусот на метионин и неговиот катаболизам, што може да биде инхибиторно дејство на различни метаболити акумулира-ни или задржани за време на терминална хронична бубрежна инсуфициенција, како што се SAH, сулфат и диметилглицин.

1.7.1. МЕТАБОЛИЗАМ НА ХОМОЦИСТЕИН ВО БУБРЕЗИТЕ

Блиската врска помеѓу плазматскиот хомоцистеин и ГФР сугерира дека хомоцистеинот се исчистува од телото со уринарна екскреција по гломеруларна филтрација, исто како креатининот. Сепак, количината на хомоцистеин во урината е минимална (околу 6 $\mu\text{mol}/\text{ден}$). Од нормален GFR од 180 l/ден и концентрација на слободен хомоцистеин од 3 $\mu\text{mol}/\text{l}$, може да се пресмета дека 99% од филтрираниот хомоцистеин се реапсорбира. Точната локација на ова навлегување и метаболичката судбина на хомоцистеин во тубулите се непознати. Ензимите за транссулфурација и реметилација на хомоцистеин се присутни во ткивото на човечкиот бубрег, што укажува дека метаболизмот е можен. Студиите на глувци покажаа дека хомоцистеинот се зема и се метаболизира преку бубрезите. Две студии кај луѓе со нормална бубрежна функција, сепак, не открија значителна артериовенска промена во бубрежната концентрација на хомоцистеин. Во студијата на Garibotto et al. мала бубрежна екстракција на хомоцистеин беше пронајдена кај субјекти со повисок бубрежен плазма проток ($>500 \text{ ml}/\text{min}$), додека одредено ослободување на хомоцистеин беше пронајдено кога бубрежниот плазма проток беше $<500 \text{ ml}/\text{min}$. Освен случајност, ова откритие може да сугерира и дека бубрежниот метаболизам на хомоцистеин, доколку го има, ќе зависи од протокот на бубрежна плазма. Сепак, бидејќи бубрежниот плазма проток не влијае во голема мера на GFR кај луѓето (поради нерамнотежа на филтрацијата), ова е донекаде неконзистентно со општиот наод дека плазма хомоцистеинот е поврзан со GFR.

◆ ВЛЕЗ И ИЗЛЕЗ НА ХОМОЦИСТЕИН ВО НОРМАЛНИОТ БУБРЕГ

Нема нето бубрежна артериовенска екстракција и само минимална уринарна екскреција на хомоцистеин. Затоа, интратрениалното отстранување на хомоцистеин сè уште не е докажано, но може да постои во рамнотежа со еднаква стапка на формирање на хомоцистеин. Преференцијален дефект во отстранувањето на хомоцистеин хипотетички може да се појави кај хронична бубрежна болест и последователно да доведе до хиперхомоцистеинемија. За оваа теорија, сепак, нема докази за поддршка, на пр. од ренални артериовенски студии кај пациенти со бубрези. Исто така, треба да се има на ум дека губењето на бубрежниот метаболизам на аминокиселините при хронично бубрежно заболување не секогаш ги предвидува последиците врз плазматските концентрации. [131]

◆ ЕКСТРАРЕНАЛЕН МЕТАБОЛИЗАМ НА ХОМОЦИСТЕИН

За да се испита метаболизмот на хомоцистеин на целото тело кај хронично бубрежно заболување, може да се проучат плазма концентрациите на неколку метаболити. Хомоцистеинот се создава со деметилација на метионин, кој пак се добива од егзо- или ендогени протеини. S-аденозилметионин и S-аденозилхомоцистеин се посредници во овој пат на трансметилација. Во патот на реметилација, хомоцистеинот повторно се претвора во метионин со примање на метил група од 5-метилтетрахидрофолат, активната форма на фолна киселина или бетаин. Неповратната елиминација на хомоцистеинот се јавува преку трансулфурачкиот пат, во кој хомоцистеинот се кондензира со серин за да формира цистатионин, кој се расцепува на цистеин и алфа-кетобутират. Постојат неколку метаболички судбини на цистеин, како што се инкорпорирање во протеини и конверзија во метаболити како што се 3-меркаптопируват, цистеин сулфинат, гама-глутамилцистеин или цистин. Крајниот производ на сулфур на метаболизмот на цистеин е сулфат, кој се излачува преку бубрезите. Општо земено, пациентите со бубрежна инсуфициенција имаат нормални плазма нивоа на метионин, бетаин и витамини Б, покачени нивоа на S-аденозилметионин, S-

аденозилхомоцистеин, цистатионин, цистеин и сулфат и ниски нивоа на серин. [132]. Метаболизам на сулфурни аминокиселини во краен стадиум на бубрежна болест. Концентрациите во плазмата или стапките на флуks се слични (сиви), зголемени (црни) или намалени (бели) во споредба со нормалните вредности. RM: реметилација, TM: трансметилација, TS: транссулфурација, AdoMet: S-аденозилметионин, AdoHcy: S-аденозилхомоцистеин, 5-метил THF: 5-метил тетрахидрофолат (т.е. активната форма на фолна киселина). Резултатите од студиите кои се потпираат на мерење на нивоата на метаболити во плазмата треба да се толкуваат со претпазливост. Метаболизмот на аминокиселините се одвива интрацелуларно и варира помеѓу органите и ткивата. Плазмата содржи само мал дел од вкупните слободни аминокиселини во телото, а концентрацијата на аминокиселината во плазмата зависи од снабдувањето од клеточниот и/или интерстицијалниот оддел и отстранувањето од плазмата. Зголемените или намалените концентрации укажуваат на нарушен метаболизам, но нормалните концентрации не исклучуваат абнормалности, бидејќи стапките на синтеза и елиминација може да варираат во иста насока. Покрај тоа, регулирањето на метаболизмот на аминокиселините е под влијание на исхраната. Затоа, мерењата во пост-апсорптивна состојба може да не дадат целосна слика за метаболизмот на аминокиселините. Два механизми може да го објаснат зголеменото ниво на хомоцистеин во плазмата и намалениот флуks низ циклусот на метилација кај пациенти со ХББ. Прво, примарниот дефект во метаболизмот на сулфурните аминокиселини може да биде нарушување на транссулфурацијата на хомоцистеин, што се компензира со повисок плазма хомоцистеин, по што дневното оптоварување на метионин може повторно да се метаболизира преку патеката на транссулфурација. Повисоките нивоа на хомоцистеин би го забавиле циклусот на метилација со инхибиција на трансметилацијата. Второ, примарниот дефект може да биде блокада во реметилацијата на хомоцистеин, што може само делумно да се компензира со зголемување на плазматскиот хомоцистеин, што резултира со дополнително забавување на циклусот на метилација без да се загрози транссулфурацијата. Во вториот модел, може подобро да се објаснат покачените нивоа на цистеин и поповолниот одговор на фолати во споредба со терапијата со витамин Б6 кај пациенти со ХББ. За да се усогласат набљудувањата за блиска врска помеѓу хомоцистеин и GFR од една страна и примарниот дефект во реметилацијата или

транссулфурацијата од друга страна, може да се претпостави дека непозната компонента, која се елиминира со гломеруларна филтрација, го регулира клиренсот на Нсу со реметилација. или транссулфурација.

1.8. ПРИЧИНИ ЗА ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА (ННсу) КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ(ХББ)

Нивоата на хомоцистеин (Нсу) во плазмата се значително зголемени кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција и значително се зголемуваат кај пациенти со краен стадиум на бубрежна болест. Зголемувањето на нивото на хомоцистеин во плазмата теоретски може да биде предизвикано од:

1. Золемена стапка на производство (т.е. трансметилација) или
2. Намалена стапка на отстранување со транссулфурација или реметилација или намалување на екскрецијата на Нсу.

Неколку понови студии верифицирале и докажувале дека главниот механизам за хиперхомоцистеин-немија кај ХББ а е намалувањето на отстранувањето на хомоцистеин од телото. Сепак, уште се дебатира дали овој ефект е резултат на намалување на бубрежниот метаболички клиренс или резултат на екстраренални метаболички промени [133]. Механизмот на оваа болест не е појасен, но може да е поврзан со оштетување на функцијата на васкуларниот ендотелиум и мазни мускулни клетки. затоа, појавата на ендотелијална дисфункција може да придонесе за промени во вазомоторната регулација зависена од ендотелиум. зголемената хомоцистеинемија-Хиперхомоцистеинемија (ННсу) ја намалува вазодилацијата на азот оксид(NO), го зголемува оксидативниот стрес, ја стимулира пролиферација на васкуларните мазни мускулни против клетки на вазодилацијата. затоа, хомоцистеин придонесува за зголемен крвен притисок. познато е и дека повидени нивоа на хомоцистеин во плазма може да доведат до оксидативно ендотелијално оштетување [134].Корекција на покачена хомоцистеинемија со давање на витамини Б12 и Б6 плус фолна киселина(витамин Б9) може да биде корисна дополнителна терапија за хипертензија заедно со хиперхомоцистене-мија [135].Човечкиот бубрег игра голема улога во отстранувањето на неколку аминокиселини или соединенија поврзани со Нсу од циркулацијата (на пример,

цистеин-глицин, глутатион, AdoMet и AdoHcy). Сепак, се чини дека гломеруларната филтрација на Hcy е ограничена поради врзувањето за протеините. Покрај гломеруларната филтрација, нормалниот бубрег може да го отстрани Hcy со плазма проток и перитубуларно навлегување. Иако е во низок нормален опсег во апсолутна смисла, протокот низ патеката на трансулфурација е намален ако е поврзан со нивоата на Hcy во уремија; покрај тоа, нарушен е и патот на реметилација. Покрај потенцијалниот ефект на намалената бубрежна маса врз отстранувањето на Hcy, достапните докази укажуваат на појава на генерализирана надолна регулација на метионинскиот циклус и катаболизам кај ХББ. Адохомоцистеин сулфатот и диметилглицинот во моментот се испитуваат како задржани раствори кои можат да инхибираат 1 или повеќе патишта на метаболизмот на Hcy. Високите нивоа на Hcy кај пациенти со ХББ се во зависност од внесот на хранливи материи и неколку други нутритивни параметри, што покажува дека циркулирачките нивоа на хомоцистеин се зависни и од нутритивната состојба. Зошто хомоцистеинот е покачен кај бубрежната инсуфициенција и што може да се очекува од намалувањето на хомоцистеинот? Пациентите со хронична бубрежна болест, особено краен стадиум на бубрежна болест, покажуваат многу абнормалности во метаболизмот на протеините и аминокиселините [136]. Една од овие промени вклучува зголемена плазма концентрација на аминокиселината хомоцистеин што содржи сулфур. Хиперхомоцистеине-мијата привлече големо внимание кај бубрежните пациенти, не само поради нејзината блиска врска со бубрежната функција, туку и поради тоа што е вмешана како независен кардиоваскуларен фактор на ризик кај овие пациенти [137,138]. Хиперхомоцистеинемија се однесува на покачено циркулирачко ниво на аминокиселината хомоцистеин што содржи сулфур и се покажа дека е фактор на ризик за васкуларни заболувања кај општата популација. Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, хиперхомоцистеинемија е честа карактеристика. Основниот патофизиолошки механизам за овој феномен е непознат. Предложените механизми вклучуваат намалена елиминација на хомоцистеин од бубрезите и нарушено неренално отстранување, веројатно поради инхибиција на есенцијалните ензими во метаболизмот на метионин-хомоцистеин од страна на уремичната средина. Апсолутни или релативни недостатоци на фолати, витамин Б6 или витамин Б12 исто така може да играат улога. Неколку случаи за контрола и проспективни

студии сега покажаа дека хиперхомоцистеинемијата е независен фактор на ризик за атеротромботично заболување кај пациенти со ХББ. Хиперхомоцистеинемијата привлече големо внимание кај бубрежните пациенти, не само поради неговата блиска врска со бубрежната функција, туку и поради тоа што е вмешана како независен фактор на ризик за кардиоваскуларни и хипертензија кај овие пациенти [139].

1.9. АСОЦИЈАЦИЈА НА ХИПЕХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА (ННсу) И КРВЕН ХИПЕРТЕНЗИЈА СО ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ (ХББ)

Сè повеќе докази покажуваат дека покаченото ниво на хомоцистеин (Нсу) е поврзано со зголемен ризик од хронична бубрежна болест (ХББ) [140]. Луѓето со хиперхомоцистеинемија (ННсу) имаат поголема инциденца на ХББ, и може да биде независен фактор на ризик за ХББ кај општата популација. Покрај многубројните ризик фактори, и хиперхомоцистеинемија (ННсу) асоцирана со хипертензија се вбројува во ризик фактори за ХББ. [141,142,143]. Една проспективна студија покажа дека пациентите во највисоките нивоа на Нсу во плазмата имале зголемена инциденца на ХББ во споредба со општата

п
о
п
у
л
а
ц
и
ј
а

с
о

д
р
у
г
и

хипертензија кај пациенти со ХББ, освен : Прекумерна активност на симпатичкиот нервен систем (СНС), зголемено интрацелуларно ниво на калциум, задржување на натриум, свртување на вазодилатација индуцирана од хипоксија, зголемена активност на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS). ХББ е поврзана со зголемена активност на RAAS. Има намален проток на крв во перитубуларните капилари низводно од склерозираниите гломерули. Како резултат на овој намален ефективен (воочен) проток на крв, гломерулите во овие региони хиперсекретираат ренин, а со тоа го зголемуваат циркулирачкото ниво на ангиотензин II. Ангиотензин II има директен вазоконстрикторен ефект, што го зголемува системскиот васкуларен отпор и БП. Бидејќи има помалку функционални гломерули кај ХББ, секој преостанат гломерул мора да ја зголеми својата стапка на гломеруларна филтрација (ГФР): зголемувањето на системскиот артериски притисок помага да се зајакне перфузискиот притисок и ГФР. Ангиотензин II, исто така, промовира реапсорпција на натриум во проксималните тубули и (преку алдостерон) собирниот канал. Покрај тоа, нето загубата на целокупниот GFR ја нарушува екскрецијата на натриум, што исто така доведува до задржување на натриум. Задржувањето на натриум предизвикува хипертензија преку механизми зависни од волумен и волуменски независни. Вишокот екстрацелуларен волумен доведува до зголемена перфузија на периферните ткива, што ја стимулира вазоконстрикцијата, го зголемува периферниот васкуларен отпор и затоа го зголемува БП. Екстрацелуларното проширување на волуменот, исто така, води до производство на стероиди слични на убаин кои предизвикуваат вазоконстрикција и затоа го зголемуваат периферниот васкуларен отпор. Механизмите независни од волуменот вклучуваат зголемена васкуларна вкочанетост и зголемен централен симпатичен одлив (директна последица од зголемен екстрацелуларен натриум). Постојат прилично добри клинички докази дека хиперхомоцистеинемијата не предизвикува бубрежна инсуфициенција . Иако една неодамна-нешна студија ги поврза повисоките нивоа на хомоцистеин со поголем пад на GFR. Поврзаноста помеѓу хиперхомоцистеинемија и бубрежна дисфункција затоа може да биде каузална, т.е. Бубрежната инсуфициенција предизвикува зголемено ниво на хомоцистеин во плазмата, но поврзаноста може да се должи и на други конфузни фактори, кои од една страна доведуваат до бубрежна дисфункција, а од друга страна предизвикуваат

хиперхомоцистеинемија со различни механизми. Две меѓусебно неисклучувачки хипотези за првата можност се: 1. нарушување на хомоцистеинот во самите бубрези и 2. нарушен е екстрареналниот метаболизам на хомоцистеин. Факторите кои предизвикуваат бубрежна дисфункција и хиперхомоцистеинемија со различни механизми не се идентификувани. Претходните студии исто така покажаа дека покачените нивоа на Нсу во плазмата се поврзани со намален GFR кај пациенти со ХББ, при што GFR постепено се намалува со покачени нивоа на Нсу. Студијата докажа дека и кај општата популација, покачените нивоа на Нсу (хиперхомоцистеинемија) беа значително поврзани со намалената бубрежна функција и високиот крвен притисок, што укажува на фактот дека ННсу е клучен ризик фактор на ризик за развој на ХББ и кај општата популација. Нсу клиренсот прогресивно се намалува заедно со намалувањето на бубрежна функција кај пациенти со хронични бубрежни заболувања (ХББ). Метаболичко отстранување на Нсу од ткивата, вклучително бубрегот, треба да го земат предвид најголемиот дел од клиренсот на телото бидејќи уринарниот клиренс на Нсу е многу низок (1-6 mL/min). Хиперхомоцистеинемија (ННсу) е пријавена како нов фактор на ризик поврзан со хипертензија. Хиперхомоцистеинемијата е поврзана со хипертензија со оштетување на ендотелијалните, зголемување на вкочанетоста на крвните садови и намалување на вазодилаторниот капацитет. Хиперхомоцистеинемијата беше дефинирана како ниво на хомоцистеин во плазмата $> 15,39 \mu\text{mol/L}$. [145,146]. Хипертензијата беше дефинирана со систолен крвен притисок $\geq 140 \text{ mmHg}$ или дијастолен крвен притисок $\geq 90 \text{ mmHg}$. Преваленцата на хиперхомоцистеинемија кај пациенти со хронична бубрежна болест со хипертензија е висока. Хипертензијата е значително поврзана со хиперхомоцистеинемија кај пациенти со хронична бубрежна болест. Прецизниот механизам со кој GFR е поврзан со концентрацијата на хомоцистеин во плазмата не е дефинитивно утврден. Има разумно добри клинички докази дека хиперхомоцистеинемијата не предизвикува бубрежна инсуфициенција. [147,148,149]. Според тоа, поврзаноста помеѓу хиперхомоцистеинемија и бубрежна дисфункција може да биде причинска, т.е. бубрежната инсуфициенција предизвикува покачени нивоа на хомоцистеин во плазмата, но врската може да се должи и на други збунувачки фактори, кои од една страна доведуваат до бубрежна дисфункција, а од друга страна предизвикуваат

хиперхомоцистеинемија со различни механизми. Две, меѓусебно неисклучувачки хипотези за првата можност се: (1) отстранувањето на хомоцистеин во самите бубрези е нарушено и 2) нарушен е екстрареналниот метаболизам на хомоцистеин. Факторите кои предизвикуваат ренална дисфункција и хиперхомоцистеинемија со различни механизми не се идентификувани. Нивоата на хомоцистеин (Hcy) во плазмата кај пациенти со умерена ХББ се значително зголемени и значително се зголемува кај пациенти со краен стадиум на бубрежна болест. Зголемување на нивото на Hcy во плазмата теоретски може да биде предизвикано од зголемена стапка на производство (т.е. трансметилација), намалена стапка на отстранување со транссулфу-рација или реметилација, или намалување на екскрецијата на Hcy. Главниот механизам за хиперхомоцистеинемија кај ХББ е намалување на отстранувањето на Hcy од телото, како резултат на намалување на бубрежниот метаболизам и клиренс на хомоцистеин или резултат на екстраренални метаболички промени. Човечкиот бубрег игра главна улога при отстранување на неколку аминокислотини или соединенија поврзани со Hcy од циркулацијата (цистеин-глицин, глутатион, AdoMet и AdoHcy). Хомоцистеинот се екскретира во главно преку гломеруларната филтрација и со плазма перитубуларен проток. Високите нивоа на Hcy се намалуваат кај неухранети пациенти со ХББ и се менуваат според внесот на хранливи материи и неколку други нутритивни параметри, што укажува на тоа дека нивоа на Hcy стануваат израз на нутритивниот статус [150]. Оштетувањето на крвните садови е почетна точка за овие болести, иако васкуларната повреда поврзана со хиперхомоцистеинемија е проучувана скоро 100 години, сложениот механизам на повреда поврзана со хиперхомоцистеинемија не е целосно разјаснет. Кардиоваскуларните заболувања се една од најчестите болести кај постарата популација, а нејзината инциденца рапидно се зголемува со продолжување на животниот век. Хиперхомоцистеинемијата е независен фактор на ризик за разни кардиоваскуларни заболувања, вклучително и атеросклероза, а оштетувањето на васкуларната функција игра почетна улога во нејзината патогенеза. Развојот на рани атеросклеротични промени на крвните садови преку механизмите на васкуларна повреда вклучувајќи оксидативен стрес, стрес на ендоплазматичен ретикулум, протеинска N-хомоцистеинемија и епигенетска модификација. Истражувањата покажаа дека природните полифеноли во растенијата

можат да ги намалат нивоата на хомоцистеин и да ја регулираат метилацијата на ДНК со делување на оксидативниот стрес и сигналните патишта поврзани со стресот на ендоплазматскиот ретикулум, со што се подобруваат васкуларните повреди предизвикани од хиперхомоцистеинемија. Природните полифеноли добиени преку секојдневната исхрана се побезбедни и имаат попрактично значење во превенцијата и лекувањето на хроничните болести отколку традиционалните лекови [151]. Хиперхомоцистеинемија, која е предизвикана од абнормален метаболизам на Hcy, е независен фактор на ризик за васкуларни заболувања, како што е прематурната (рана) атеросклероза. Овие болести ја менуваат хомеостазата и го намалуваат квалитетот на животот. Затоа, од големо значење е да се одреди механизмот на оштетување на Hcy на крвните садови и да се истражат потенцијалните стратегии за превенција и третман. Hcy е несуштинска аминокиселина која содржи сулфур. Хомоцистеинот постои во плазмата во различни форми, вклучувајќи слободен хомоцистеин, хомоцистеин, хомоцистеин-цистеин дисулфид и S- и N-поврзан хомоцистеин. Во нормални околности, концентрациите на хомоцистеин во човечката плазма се движат од 5-16 $\mu\text{mol/L}$. идеална горна граница од 10 μM . Концентрациите над 16 $\mu\text{mol/L}$ се нарекуваат хиперхомоцистеинемија. Во 1969 година Студијата на McCully, K.S. за васкуларната патологија кај пациенти со хомоцистеинска урина прво ги поврза покачените нивоа на хомоцистеин со васкуларните болести кај предвремено родените бебиња и сугерираше дека хомоцистеинот може да игра штетна улога независно од какви било метаболички абнормалности [152]. Студиите открија дека покачените нивоа на вкупниот хомоцистеин во плазмата се поврзани со коронарна срцева болест (и други болести. [153-156]. Хиперхомоцистеинемијата предизвикува пролиферација на васкуларните мазни мускулни клетки преку промовирање на адхезивна молекула, хемокин и митоген на васкуларните мазни мускулни клетки, предизвикувајќи интеракции со тромбоцити, фактори на коагулација и липиди). Ова може да го стимулира навлегувањето на макрофагите посредувано од чистачот на рецепторите на оксидираните липопротеини со ниска густина (LDL), зголемувајќи го формирањето на пена клетки во атеросклеротични плаки со агрегација и акумулација на холестерол. Оксидативниот стрес обично се дефинира како нерамнотежа помеѓу реактивните видови кислород и антиоксидантите, во кои рамнотежата се менува во насока погодна за

формирање на реактивни видови кислород.Оксидативниот стрес предизвикан од реактивна акумулација на кислородни видови е главниот механизам на васкуларна повреда предизвикана од хиперхомоцистеинемија.а Реактивните радикали на кислородни видови произведени поради хиперхомоцистеинемија вклучуваат и овие видови на радикали- O_2^- , $\cdot OH$ и H_2O_2 [157]. Пациентите со ХББ покажуваат многу абнормалности во метаболизмот на протеините и аминокиселините.Една од овие промени вклучува зголемена плазма концентрација на аминокиселината Нсу што содржи сулфур. Хиперхомоцистеине-мијата(ННсу) привлече големо внимание кај бубрежните пациенти, не само поради неговата блиска врска со бубрежната функција, туку и поради тоа што е вмешана како независен кардиоваскуларен фактор на ризик кај овие пациенти [158].

1.9.1. МЕХАНИЗМИТЕ НА ИНТЕРАКЦИЈА НА ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА И ХИПЕРТЕНЗИЈА КАЈ ХББ

Улогата на хипертензија врз оштетувањето на бубрезите сè уште не е целосно разјаснето, тоа е препознаено како еден од факторите на ризик за хипертензија.Голем број на студии го опишуваат улогата на хипертензија заедно (во соживот) со хиперхомоцистеинемији ивното влијае врз васкуларниот ендотел кој доведуваат до артериоларна стеснување (констрикција),зголемена артериска вкочанетост, бубрежна дисфункција и зголемена реапсорпција на натриум. Примарниот механизам со кој хомоцистеинот може да резултира со хипертензија вклучува оксидативен стрес, што резултира со оксидативно оштетување на васкуларниот ендотел, намалување на дејството на азотен оксид за да предизвика вазодилатација, стимулирање на пролиферацијата на васкуларните мазни мускули и менување на еластичните својства на крвните садови. сид што доведува до хипертензија. Иако неговата улога кај пациенти кои страдаат од хипертензија сè уште не е целосно разјаснета, таа е препознаена како еден од факторите на ризик за хипертензија.Повеќе од 70% од лицата со покачен серумски хомоцистеин имале аортен систолен притисок сличен на оние со хипертензија. Тоа е затоа што виталните органи се изложени на централен, а не на периферен крвен притисок, иако оваа разлика е многу променлива помеѓу поединците. [159.160].Прекумерната активност на симпатичниот нервен систем

(CHSG кај ХББ го стимулира производството на ренин од бубрежните јукстагломеруларни клетки. Надвор од активирањето на симпатичниот нервен систем(СНС) со задржување на натриум, бубрежната исхемија, исто така, доведува до возбуждавање на бубрежниот аферентниот нерв преку аденозин. Преактивноста на СНС кај ХББ го стимулира производството на ренин од страна на бубрежните јукстагломеруларни клетки. Освен активирањето на СНС преку задржување на натриум, бубрежната исхемија, исто така, доведува до возбуждавање на бубрежните аферентни нерви преку аденозин. Конечно, експерименталните и клиничките студии сугерираат дека нивоата на ангиотензин II (кои се повисоки кај пациенти со ХББ како што е детално опишано погоре) директно ја стимулираат активноста на СНС. Ендотелната дисфункција (вклучувајќи нарушено производство на азотен оксид), оксидативниот стрес и покачените нивоа на ендотелин се исто така имплицирани во патогенезата на хипертензија кај пациенти со ХББ. Конечно, експерименталните и клиничките студии сугерираат дека нивоата на ангиотензин II (кои се повисоки кај пациенти со ХББ како што е опишано погоре) директно ја стимулираат активноста на СНС. Ендотелната дисфункција (вклучувајќи го и нарушеното производство на азотен оксид), оксидативниот стрес и покачените нивоа на ендотелин се исто така вмешани во патогенезата на хипертензијата кај пациенти со ХББ. Сè повеќе докази покажуваат дека покаченото ниво на хомоцистеин (Hcy) е поврзано со зголемен ризик од хронична бубрежна болест (ХББ). Голем број на епидемски или клинички студии за контрола на случаи во кои беше измерен плазматскиот tHcys кај пациенти со бубрежни заболувања покажаа високо значајна позитивна корелација помеѓу серумскиот креатинин и плазматските нивоа на tHcys. Во една студија од Veerabhadrapa P, Schutte AE , беше потврдено дека околу 80% од пациентите кои страдаат од хипертензија и ХББ имале високи нивоа на хомоцистеин.[161,162]. Главниот наод во нивната студија беше позитивна поврзаност помеѓу високиот крвен притисок (односно систолниот и дијастолниот крвен притисок) , со високите нивоа на хомоцистеин во крвта и ХББ со намалување бна ГФР. Поврзаноста на покаченото ниво на хомоцистеин со патогенезата на хипертензијата како предизвикувачки агенс е дополнително засилена со докажување дека намалувањето на нивото на хомоцистеин преку третманот е поврзано со намалување на систолниот и дијастолниот крвен притисок кај хипертензивните пациенти. Студијата ја поддржува оваа

опсервација и нашата студија покажува дека хипертензијата е поврзана со високи нивоа на хомоцистеин и ХББ и раното мерење на хомоцистеин кај хипертензивните пациенти може да обезбеди драгоцено време за рано започнување на третманот, намалување на нивото на хомоцистеин во крвта и евентуално лекување на хипертензија. Зголемувањето на серумскиот хомоцистеин над нормалната референтна граница е поврзано со хипертензија (систолична и дијастолна) и е независен фактор на ризик за прогресија на ХББ. Во неколку студии, соживот на хипертензија и висока концентрација на хомоцистеин со староста, високиот БМИх, зголемените нивоа на уреа, покачените нивоа на урична киселина, зголемени нивоа на креатинин во крвта, намалувањена ГФР, стресот, инфламација, пушењето, високиот внес на сол, и триглицеридите се во корелација со зголемени нивоа на хомоцистеин. беше пронајдена јака корелација помеѓу нив [163]. Хиперхомоцистеинијата и хипертензијата синергички дејствуваат во забрзување на текот и прогресирање на ХББ преку неколку патофизиолошки меѓуврзани механизми:

1. Зголемен оксидативен стрес и ендотелијална дисфункција: ННсу го зголемува производството на реактивните кислородни видови (Reactive Oxygen Species-ROS) со оштетување на ендотелијалните клетки и намалување на биодостапливоста на азотот и влошување на функцијата на бубрежните клетки. Реактивните кислородни видови (ROS) се молекули способни за независно постоење, кои содржат најмалку еден атом на кислород и еден или повеќе неспарени електрони. Оваа група вклучува слободни кислородни радикали, на пр. супероксиден анјонски радикал, хидроксилан радикал, хидропероксилан радикал, синглетен кислород, како и слободни азотни радикали. Под физиолошки услови, мали количини на ROS се формираат за време на клеточните процеси, како што се аеробното дишење или воспалителните процеси, главно во хепатоцитите и макрофагите. Реактивните кислородни видови се првенствено сигнални молекули. Покрај тоа, тие индуцираат клеточна диференцијација и апоптоза, со што придонесуваат за природниот процес на стареење. Реактивните кислородни видови *in vitro* предизвикуваат хемиски модификации, како и штетни ефекти врз протеините (агрегација, денатурација), липидите (пероксидација), јаглехидратите и нуклеотидите (промени во структурата на ДНК). Овие промени придонесуваат за развој на многу болести посредувани од слободни радикали. Оксидативниот

стрес има особено негативен ефект врз циркулаторниот, респираторниот и нервниот систем. Во последните две децении или така, оксидативниот стрес е сè повеќе поврзан со појавата и/или прогресијата на се поголем број човечки болести. Поради оваа причина, постои значителен истражувачки интерес за идентификација на биомаркери на оксидативен стрес кои можат да имаат дијагностичка, прогностичка и терапевтска вредност, за уште порано предвидување на почетокот на болеста и/или за следење на прогресијата на болеста. Што се однесува до биомаркерите на оксидативниот стрес, зголемувањето на оксидативното оштетување може да се открие со идентификација на стабилни крајни производи на оксидација произведени од различни патеки на реакција, бидејќи ин виво откривањето на циркулирачките ROS е исклучително тешко поради нивната висока биолошка реактивност и краткиот полуживот. Оксидативниот стрес може дополнително да се влоши со други прооксидантни состојки кои често се присутни во умерени до тешки фази на ХББ. Бубрегот е метаболички многу активен орган, чии епителни клетки се богати со митохондрии во кои се јавуваат редокс реакции. Понатаму, ROS играат важна улога во физиолошката регулација на бубрежната функција. Ова го прави бубрегот особено ранлив на оштетување предизвикано од оксидативен стрес, кој може да ја забрза прогресијата на бубрежното заболување. Оксидативниот стрес може да се индуцира и засили во контекст на уремичното милје и на хроничното воспаление со низок степен поврзано со ХББ [164-168].

2. *Оштетување на микроциркулацијата и предизвикува гломеруларна склероза: хиперхомоцистеинемијата промовира пролиферација на васкуларните мазни мускули и води до прематурна атеросклероза на безбедност бубрежните садови артеријалната хипертензија го забрзува гломеруларното оштетување преку високи сили на артеријален притисок, предизвикувајќи прогресивна ренална фиброза и склероза.*

3. *Активирање на системот ренин-ангиотензин-алдостерон: хроничната хиперактивност на RASS и го зголемува ангиотензин II, кој произведува фиброгенеза и произведување на тубулоинтерстициот посегласно како и зголемувањето на гломеруларниот притисок предизвикува оштетување на малите садови, го забрзува губењето на бубренската функција.*

4. *Инфламација и фиброза: хиперхомоцистеинемија предизвикува зголемување на проинфламаторните цитокини (интерлеукин 6 и*

интерферон алфа) и активирање на моноцитите, забрзувајќи го тубулоинтерстицијалното оштетување, додека хипертензијата придонесува за коактивирање на бубрегот лаген и фибронектин во бубрежното ткиво.

5. Промовирање на тромбогенеза и оштетување на крвниот проток:

6. хиперхомоцистеинемията ја зголемува активирањето на тромбоцитите да го надмине и ја продолжува микроваскуларната тромбоза во гломеруларните капилари, додека хроничната хипертензија влијае врз малите крвни садови предизвикувајќи нефросклероза.[169].

♦ Во прогресија влошување на ХББ високиот крвен притисок има поголемо и порано влијание во однос со хиперхомоцистеинемията заради неколку процеси: високиот крвен притисок е познат како ризичен фактор за ХББ заради тоа што доведува до нефр-ангиосклероза, оштетување на гломерулите и прогресивна ренална склероза. Потоа високиот крвен притисок (Хипертензија) го зголемува механичниот стрес над крвните садови на бубрезите со што го забрзува васкуларно оштетувањето со прогресивно намалување на бубрната функција. Долготрајната хипертензија го активизира системот RAAs со што ја влошува бубрежната функција преку фиброза и инфламација. Хиперхомоцистеинемията врз прогресија на ХББ преку оксидативниот стрес и ендотелна дисфункција со зголемување на ризикот за васкуларна тромбоза. Хиперхомоцистеинемията кај пациенти со ХББ многу често се јавува заради редуцирана елиминација на хомоцистеин преку оштетените бубрези.

Кај ХББ, азотна киселина (NO) трпи неколку промени кој придонесуваат за влошување на бубрната функција и брза прогресија. Хиперхомоцистеинемията делува негативно во производството на NO преку неколку механизми: зголемен оксидативен стрес: хомоцистеинот ги стимулира производството на реактивни видови на кислород оксид посебно на амониум супероксид (O_2^-) азотната киселина (NO) го претвара во пероксинитрит (ONOO^-), која е многу токсича и многу го оштетува ендотелот. Хиперхомоцистеинот го оштетува ензимот кој синтетизира NO (eNOS) со намалување на синтезата на NO во ендотелните клетки. Намалување на NO -помалку NO е во состојба да ги релаксира крвните садови што доведува до вазоконстрикција на крвните садови и зголемен крвен притисок.

• **ЕФЕКТОТ НА ХИПЕРТЕНЗИЈАТА ВРЗ АЗОТНАТА КИСЕЛИНА (NO):**

Хипертензијата придонесува за намалување на NO преку овие механизми: високиот крвен притисок го оштетува ендотелот, што доведува до ендотелијална дисфункција и намалување на NO. HTA го активира RAAS (ренин-ангиотензин-алдостерон системот), стимулирајќи го реоксидативниот систем на алдостерон. Производството на NO ги зголемува механичките сили на крвните садови, предизвикувајќи васкуларна вкочанетост и намалување на NO. Без NO ендотелот на крвните садови се стеснуваат а со тоа и се намалува циркулацијата на крвта со што се допринесува до уште поголемо оштетување на бубрезите и забрзана прогресија на ХББ. [170,171,172]. Плазматскиот Hсу е во силна корелација со стапката на гломеруларна филтрација (ГФР). HHсу е дефинирана како вкупно плазматско ниво на Hсу од 15 $\mu\text{mol/l}$, се јавува веќе при GFR од околу <60 ml/min. Преваленцата на HHсу е 85-100%. Поврзаноста помеѓу плазма Hсу и ГФР изгледа линеарна и е присутна дури и во опсегот на хиперфилтрација. Прецизниот механизам со кој ГФР е поврзан со концентрацијата на Hсу во плазмата не е дефинитивно утврден. Една неодамнешна студија ги поврза повисоките нивоа на Hсу со поголем пад на ГФР. Блиската врска помеѓу плазма Hсу и ГФР сугерира дека Hсу се чисти од телото со уринарна екскреција по пат на гломеруларна филтрација, исто како креатининот. Според тоа, поврзаноста помеѓу HHсу и бубрежна дисфункција може да биде причинска, т.е. бубрежната инсуфициенција предизвикува покачени нивоа на Hсу во плазмата, но врската може да се должи и на други збунувачки фактори, кои од една страна доведуваат до бубрежна дисфункција, а од друга страна предизвикуваат HHсу со различни механизми. Две, меѓусебно неисклучувачки хипотези за првата можност се: 1. отстранувањето на хомоцистеин во самите бубрези е нарушено и 2. нарушен е екстрареналниот метаболизам на Hсу. Факторите кои предизвикуваат ренална дисфункција и HHсу со различни механизми не се идентификувани. Точната локација на и метаболичката судбина на Hсу во тубулите се непознати. Ензимите за трансулфурација и реметилација на Hсу се присутни во човечкото бубрежно ткиво, што покажува дека метаболизмот е можен. Неколку студии утврдиле дека бубрежниот метаболизам на хомоцистеин, многу зависи од бубрежниот плазма проток. Екстраренален метаболизам на Hсу: Hсу се создава со деметилација на

метионин, кој пак е изведен од егзо- или ендогени протеини. S-аденозилметионин и S-аденозилхомоцистеин се посредници во овој пат на трансметилација. Во патот на реметилација, Hcy повторно се претвора во метионин со примање на метил група од 5-метилтетрахидрофолат, активната форма на фолна киселина или бетаин. Неповратното отстранување на Hcy се случува преку патеката на трансулфурација, во која хомоцистеинот се кондензира со серин за да формира цистатионин, кој се дели на цистеин и алфа-кетобутират. Сулфурниот краен производ на метаболизмот на цистеин е сулфат, кој се излачува преку бубрезите. Плазматскиот хомоцистеин покажува најсилни врски со плазматските фолати, S-аденозил-хомоцистеин и цистеин. Двете најочигледни објаснувања за овие наоди би биле блокадата во реметилацијата на Hcy и нарушувањето на отстранувањето на цистеинот. Поддршката за првата теорија се заснова на испитувања кои покажуваат дека успешните режими за намалување на Hcy кај ХББ секогаш вклучуваат фолати. Врз основа на високите нивоа на цистеин и ниските нивоа на таурин. Ninomiya T, et al. [173] откриле дека хомоцистеинот во плазмата е независно поврзан со плазма сулфатот и тие шпекулирале дека задржувањето на сулфатот води до HHcy. Токсичните ефекти на Hcy врз васкуларниот ендотел доведуваат до намалена синтеза на азотен оксид, кој доведува до пролиферација на миоцитите. Прекумерниот раст на мазните мускулни клетки во васкуларниот сид ја зголемува периферната отпорност и промовира хипертензија. Зголемената активност на некои металопротеинази фаворизира зголемено производство на колаген, што пак ја намалува еластичноста на крвните садови и допринесува до развојот на хипертензија. Зголемените нивоа на Hcy, исто така, го оштетуваат ендотелот со инхибиција на регенерацијата на ендотелните клетки. HHcy ја инхибира метилацијата на ДНК и протеините, што резултира зголемена апоптоза на ендотелијалните клетки намалена еластичност и флексибилноста на сидовите на крвните садови која резултира со ХТА. [174,175]. Последици од HHcy: Предложени се неколку биохемиски механизми за објаснување на претпоставените васкулотоксични ефекти на Hcy. Главната теорија е дека високите нивоа на хомоцистеин доведуваат до ендотелијална дисфункција. Нарушените ендотелијални вазомоторни одговори се припишуваат на намалена биорасположивост на азотен оксид поради автооксидација на Hcy во плазмата што доведува до оксидативна инаktivација на азотен оксид. Кај пациенти со ХББ

и ННсу нарушена вазодилатација зависна од ендотелот, хипометилација зголемен стрес на ендоплазматичен ретикулум и др. Во неколку студии, соживот на хипертензија и висока концентрација на хомоцистеин со староста, високиот БМИх, зголемените нивоа на уреа, покачените нивоа на урична киселина, зголемени нивоа на креатинин во крвта, намалувањена ГФР, стресот, инфламација, пушењето, високиот внес на сол, и триглицеридите се во корелација со зголемени нивоа на хомоцистеин. беше пронајдена јака корелација помеѓу нив [176,177]. Хипертензијата и хиперхомоцистеинемията заедно може да дејствуваат синергично кон поголемо оштетување на бубрезите од збирот на нивните независни ефекти [178]. Факторите кои предизвикуваат ренална дисфункција и ННсу со различни механизми потполно до ден денес не се идентификувани. Сè повеќе докази покажуваат дека покаченото ниво на Нсу е поврзано со зголемен ризик од хронична бубрежна болест (ХББ). Луѓето со хиперхомоцистеинемия имаат поголема инциденца на ХББ, ННСу, исто така, може да биде независен фактор на ризик за ХББ кај општата популација. Дополнително, кај општата популација, покачените нивоа на Нсу беа пријавено значително поврзани со намалената бубрежна функција, што укажува на тоа дека ова е клучен фактор на ризик за развој на ХББ кај општата популација [178,179,180]. Прецизниот механизам со кој GFR е поврзан со концентрацијата на хомоцистеин во плазмата не е дефинитивно утврден. Една неодамнешна студија ги поврза повисоките нивоа на хомоцистеин со поголем пад на GFR. Според тоа, поврзаноста помеѓу хиперхомоцистеинемия и бубрежна дисфункција може да биде причинска, т.е. бубрежната инсуфициенција предизвикува покачени нивоа на хомоцистеин во плазмата, но врската може да се должи и на други збунувачки фактори, кои од една страна доведуваат до бубрежна дисфункција, а од друга страна предизвикуваат хиперхомоцистеинемия со различни механизми. Две, меѓусебно неисклучувачки хипотези за првата можност се: 1. нарушено е отстранувањето на хомоцистеин во самите бубрези и второ- нарушен е екстрареналниот метаболизам на хомоцистеин. Факторите кои предизвикуваат ренална дисфункција и хиперхомоцистеинемия со различни механизми не се идентификувани. [181]. Shi W и сор.[182] во нивната студија утврдиле дека коегзистенцијата на хипертензија и ННсу корелира со поголема инциденца на ХББ отколку присуството на хипертензија или само ННсу. Хипертензијата и

хиперхомоцистеинемијата се два независни фактори на ризик за хронична бубрежна болест (ХББ). Во последните децении, хроничната бубрежна болест (ХББ) се појави како главна закана за глобалното здравје, достигна глобална преваленца од 11,0% и придонесе за 15% од смртноста во 2012 година. Тензијата е обратно поврзана со проценетата стапка на гломеруларна филтрација (eGFR) [183]. Хиперхомоцистеинемија (ННсу) е уште еден независен фактор на ризик за ХББ. Претходните студии покажаа дека преваленцата на ННсу кај пациенти со ХББ била значително повисока од онаа кај здравите луѓе, а преваленцата на ННсу се зголемувала со напредните фази на ХББ.[184]. Благата хиперхомоцистеинемија беше дефинирана како плазматско ниво на Нсу од $>12-14,9 \mu\text{mol/L}$, умерената хиперхомоцистеинемија беше дефинирана како ниво на Нсу од $>15-29,9 \mu\text{mol/L}$, умерената хиперхомоцистеинемија беше дефинирана како плазматско ниво на Нсу од $30-14$, а хиперхомоцистеинемија беше дефинирано како хиперхомоцистеинемија од $30-00$ ниво од $>100 \mu\text{mol/L}$. Во текот на последните 15 години, целосно е документирано дека дури и умерено покачените нивоа на Нсу се фактор на ризик за развој на кардиоваскуларни болести. Ефектот на Нсу врз забрзувањето на А_{th} се состои од зголемување на протромботичните фактори XII и V и намалување на антипро-мботичните фактори заедно со азотен оксид (NO) добиен од ендотелот. Хиперхомоцистеинемија (ННсу) директно ги оштетува ендотелните клетки, што доведува до хиперплазија на мазните мускулни клетки, стеснување или затворање на коронарните артерии и предизвикување артериска хипертензија. ННсу значително влијае на појавата на кардиоваскуларни заболувања (КВБ) и има позитивна корелација со високиот крвен притисок. ННсу е нов независен фактор на ризик кој придонесува за појава на НТА и коронарна срцева болест. Ниските нивоа на витамин B12 и високите серумски концентрации на Нсу се поврзани со артериска болест. Нсу е модифициран фактор на ризик и суплементацијата на фолна киселина ја подобрува ендотелијалната дисфункција предизвикана од високата серумска концентрација на Нсу.

• **ОКСИДАТИВЕН СТРЕС ИНДУЦИРАН ОД ННсу**

Оксидативниот стрес е можеби најштетниот стрес фактор во патогенезата на повеќето болести. Hcy содржи високо реактивна тиол група и може да претрпи брза автооксидација во присуство на кислород и метални јони (железо и бакар) кои генерираат моќни реактивни видови кислород (*ROS-reactive oxygen species*) вклучувајќи супероксиден анјон, водороден пероксид и хидроксилен радикал, што сугерира дека автооксидацијата на Hcy е а. на механизмите на формирање на ROS. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) оксидазата е главен извор на производство на супероксид во клетките која доведува до поремтување на имуниот систем когај фагоцитите не се во состојба да произведуваат РОС за да ги уништуваат микробите кој се пришина за повторувани инфекции. Се покажа дека Hcy директно ги мобилизира цитосолните p47phox и p67phox подединици во клеточната мембрана за да ја активира NADPH оксидазата. Кај фагоцитните моноцити, се покажа дека Hcy ја зголемува фосфорилацијата на цитосолните субединици p47phox и p67phox преку активирање на протеин киназа C- β што промовира акумулација на активниот ензим оксидаза и поголемо производство на РОС и супероксид во ендотелиалните клетки потпомогнато е Hcy и NADPH оксидазата кој се смета дека е еден од можните механизми во патогенезата на разни заболувања и ХББ. Hcy може да предизвикува мезангиална апоптоза преку генерирање на ROS и активизирање на протеинкиназата активирана од p38-mitogen. [185,186].

• АСОЦИРАНОСТА НА ИНФЛАМАЦИЈА СО ХОМОЦИСТЕИН (Hcy)

Студиите кај луѓето ја идентификуваа врската помеѓу Hcy и воспалението. На пример, кај субјект на возраст од ≥ 65 години, цитокините IL-6 и IL-1 беа независни предиктори за високите концентрации на Hcy во плазмата [187]. Слично на тоа, во друга студија, серумските нивоа на Hcy и нивоата на C-реактивен протеин беа значително повисоки кај пациенти во трета фаза на ХББ и со бурно нарушување во споредба со оние во прв стадиум [188]. Во овој поглед, потенцијалните последици од Hcy врз бубрежното воспаление се проучени со евалуација на влијанието на Hcy врз експресијата на моноцитниот хемоатрактант протеин-1 (monocyte chemoattractant protein-1-MCP-1) од гломеруларниот MC. Hcy индуцира нивоа на MCP-1 протеин и messenger ribonucleic acid- mRNA) mRNA во бубрези преку активирање процесот на

нуклеарен фактор NF-κB, со посредство на генерирање на оксидативен стрес. Исто така, се покажа дека Hcy ја зголемува експресијата на MCP-1 и IL-8 во култивирани ендотелни клетки. Кај глумците HHcy индуцирани од метионин, нивоата на моноцитен хемоатрактант протеин-1 (MCP-1) и (гласник рибонуклеинска киселина- mRNA) беа зголемени во бубрегот, а ова зголемување беше зависно од Нуклеарниот фактор κB (NF-κB, поддржувајќи го концептот дека HHcy ја забрзува прогресијата на бубрежно заболување со предизвикување воспаление поврзано со високи нивоа на проинфламаторни цитокини (Интерлеукин1-1β (IL-1β), IL-6 и фактор на туморска некроза алфа (TNF-α) [189]. Високите нивоа на Hcy доведуваат до зголемување на хепаталната синтеза на холестерол и триглицериди и намалување на серумските нивоа на HDL и неговиот главен протеин апо-A1. Hcy индуцира стрес на ендоплазматскиот ретикулум кој ги активира гените за ензими кои ја кодираат биосинтезата на холестерол и триглицериди. [190].

1.9.2. ПОСЛЕДИЦИ ОД ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА (HHcy) КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХББ

Предложени се неколку биохемиски механизми за објаснување на наводните васкулотоксични ефекти на хомоцистеинот. Водечката теорија е дека високите нивоа на хомоцистеин доведуваат до ендотелијална дисфункција. Нарушените ендотелијални вазомоторни одговори се препишуваат на намалена биорасположивост на азотен оксид поради автооксидација на хомоцистеин во плазмата што доведува до оксидативна инактивација на азотен оксид [191]. Алтернативно, хомоцистеинот може да доведе до акумулација на асиметричен диметиларгинин, ендеген инхибитор на азотен оксид синтаза, со инхибиција на неговиот катаболичен ензим диметиларгинин диметиламинохидролаза. Кај пациенти со ХББ и хиперхомоцистеинемија и нарушена вазодилатација зависна од ендотелот се и двете присутни, но не се значително поврзани едни со други [192,193]. Во некои студии се опишувале значајна поврзаност помеѓу плазма хомоцистеин, антитела против оксидиран LDL, маркер на оксидативен стрес. Кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција, хипертензијата во комбинација со хиперхомоцистеинемин директно предизвикува бубрежно оштетување, кои понатаму доведува до намалена екскреција на хомоцистеин кој

од друга страна, поради дефицитот на фолати и Б12 може да доведе до ензимско оштетување на метаболичките патишта на Hcy, вклучувајќи реметилација, транссулфурација и аденозилација кои можат да бидат вклучени во хиперхомоцистеична хипертензија [194,195]. Други можни последици од хиперхомоцистенемијата вклучуваат општа хипометилација како резултат на инхибиција на патеката за трансметилација, пост-преводна модификација на протеините и/или оштетување на хомоцистеин-тиолактон, високо реактивно соединение формирано со метионил-trNA синтетаза и зголемена синтетаза на метионил-trNA, зголемена ендоплазмална ретикулација, кои се во прилог на сложеноста и последиците на хиперхомоцистеинемијата врз процесите на појаватна прематерна атеросклероза и нивниот ефект врз реналните, коронарните, церебралните артерии и периферните крвни садови. Хомоцистеин и кардиоваскуларни заболувања. Поврзаноста помеѓу Hcy и атеросклеротичните васкуларни заболувања и состојбите на зголемена коагулација се сугерира како фактор на ризик за кардиоваскуларни болести (КВБ) уште од раните 1990-ти. Зголемените нивоа на Hcy се чини дека се независен фактор на ризик за рана атеросклероза (Ath). Понатаму, Hcy може да ги оштети ендотелните клетки и да ја зголеми КВБ преку создавање на неколку различни механизми. Некои од хипотетичките механизми на овие ефекти вклучуваат намалена биорасположивост на азотен оксид, моќен вазодилататор, оксидативно оштетување и цитотоксичност, зголемена пролиферација на васкуларните мазни мускулни клетки, зголемена синтеза на колаген и тромбоза. Исто така, ја зголемува синтезата на холестерол со зголемување на активноста на HMG Co-A 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А редуктаза. Покаченото ниво на Hcy во плазмата е независен предиктор за брзиот пад на бубрежната функција и инцидентот на ХББ кај пациентите со ХББ. Заедно со биотоксичноста на хомоцистеинот, нарушениот метаболизам на хомоцистеин и високиот крвен може да предизвикаат директно оштетување на бубрезите. Истражувањата покажаа дека нерамно-тежата во метаболизмот на хомоцистеин доведува до молекуларно и клеточно оштетување на многу органи преку хомоцистеинилација, индукција на оксидативен стрес и ексцитотоксичност. Високите нивоа на хомоцистеин кај постари машки пациенти со хипертензија, исто така, може да бидат штетни за бубрежните гломерули, тубулите и бубрежните артерии преку горена-ведениот механизам.

Од друга страна, високите нивоа на циркулирачки хомоцистеин, исто така, може да доведат до секундарно оштетување на бубрезите преку заедничко делување со хипертензијата доведувајќи до бубрежна нефроло-артериосклероза, гломерулосклероза и тубулоинтерстицијална фиброза. Епидемиолошките студии покажаа дека постојат силни докази дека умереното покачување на вкупните нивоа на хомоцистеин е независен фактор на ризик за рана атеросклероза кај пациенти со ХББ и во општата популација [196,197]. Умерена хиперхомоцистеинемија е присутна во раните фази на ХББ и се зголемува заедно со влошување на бубрежната функција. Механизмите со кои нивото на Нсу во плазмата се зголемува во ХББ не се целосно разбрани. Намалената бубрежна екскреција и намаленото ренално навлегување веројатно играат голема улога бидејќи бубрежната елиминација на Нсу е од одредена важност кај нормалните луѓе [198]. Хиперхомоцистеинемиа заедно со хипертензија кај пациентите со ХББ се вбројуваат во ризик факторите за раната атеросклероза и се манифестираа со појава на кардиоваскуларни нарушувања, церебрални инсулти и брза прогресија на самата болест кон терминална бубрежна инсуфициенција когај основна метода за менаџирање е заместителна терапија односно лекување со хронична хемодијализа или трансплантација на бубрег. ННсу го оштетува васкуларниот ендотелиум намалувајќи го нивото на NO која е многу важна за вазодилатација, овој механизам води до ендотелиална дисфункција и атеросклероза со висок крвен притисок. ННсу го зголемува оксидативниот стрес оштетувајќи ги ѕидовите на крвните садови.

1.10. ЛЕКУВАЊЕ НА ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА (ННСУ) И ХИПЕРТЕНЗИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХББ

Што се однесува до лекувањето на ННСу кај пациенти со ХББ, повеќето третмани, кои го намалуваат нивото на Нсу и биле земени предвид во претходните студии, вклучуваат фолна киселина, витамини Б, омега-3 масни киселини и N-ацетилцистеин. Сепак, ефектот на терапии кои можат да го намалат нивото на Нсу, а со тоа и кардиоваскуларни настани кај овие пациенти сè уште е нејасен. Затоа, поради директната врска помеѓу Нсу и ХББ и кардиоваскуларните настани, терапии кои го намалуваат нивото на Нсу може да го намалат и брзата прогресија на ХНН и КВБ. Според претходните докази, повеќето третмани за намалување на нивото на Нсу се: фолна киселина

(Витамин Б9 од 100-400 µg на ден), витамини Б6 (50-100 mg), витамин Б12 (2mg), омега-3,6,9 масни киселини над 3 грама дневно и N- ацетилцистеин (натриум-2-меркаптоетансулфонска киселина) во траење над 6 месеци може значително да го намали Нсу кај пациенти со ХББ. [199-204].

♦ ЛЕКУВАЊЕ НА ХИПЕРТЕНЗИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХББ

Високиот крвен притисок е втора водечка причина за откажување на бубрезите во САД по дијабетесот. Приближно 1 од 5 возрасни (20%) во САД со висок крвен притисок може да имаат ХББ HTN и раните фази на ХББ обично не предизвикуваат никакви физички симптоми, што е важна причина за редовни прегледи на крвниот притисок. Следењето здрава исхрана и земање лекови за висок крвен притисок може да го спречи влошувањето на ХББ и може да спречи други заболувања како што се срцеви заболувања. Високиот крвен притисок предизвикува оштетување на бубрезите преку вазоконстрикција на бубрежните крвни садови со што го намалува протокот на крв и ја спречува нормалната функција на бубрезите. Хипертензијата (HTN) и ХББ се тесно поврзани а неконтролираната HTN го забрзува допринесува до влошување и прогресивно опѓање на бубрежната функција а обратно, влошената бубрежна функција може да доведе до влошување на крвниот притисок. Врз основа на податоците од упатствата од 2012 година асоцијацијата за подобрување на глобалните резултати за болести на бубрезите (Kidney Disease Improving Global Outcomes- KDIGO даде смерници за HTN според присуството на албуминурија, препорачувајќи да крвниот притисок за пациенти со ХББ треба да се движи од <130/80 mm Hg за пациенти со ХББ и стапка на уринарна екскреција на албумин од ≥30 mg/ден [205,206]. Во 2017 година, Американскиот колеџ за кардиологија и Американското здружение за срце American College of Cardiology and the American Heart Association објавија нови упатства за управување со хипертензија и ја дефинираа високата хипертензија како крвен притисок на или над ≥130/90 mm Hg додека нормален <130/80 mmHg[207]. Главните препораки за менаџирање на ХТН кај ХББ е ограничување на сол во исхраната, започнување на третман со инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим или блокатори на ангиотензин рецептор и терапија со диуретици. Неконтролираната хипертензија може да доведе до значителен кардиоваскуларен морбидитет и

морталитет и да ја забрза прогресијата до краен стадиум на бубрежна болест. Интензивната контрола на крвниот притисок кај ХББ се покажано дека ја забавува прогресијата на ХББ и го намалува ризи-кот од кардиоваскуларни манифестации. Последните години неколку асоцијации за менаџирање на хипертензија кај ХББ се залагаат за блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон како терапија од прва линија. Хипертензијата е вообичаен наод кај лицата со хронична бубрежна болест (ХББ), која ги погодува 65% до 85% од пациентите и се зголемува како што се намалува функцијата на бубрезите. Причините за ХББ, вклучувајќи задржување на сол, очигледна хиперволемија, симпатична прекумерна активност и ендотелијална дисфункција, придонесуваат за оваа висока преваленца. Диететските совети и секојдневната физичка активност се додаток на фармаколошките терапии и треба да бидат првиот чекор кон менаџирањето со хипертензијата. Диетата со диететски пристапи за запирање на хипертензијата (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) која ги фаворизира овошјето и зеленчукот наместо заситените масти, Намалувањето на внесот на натриум, губење на тежина покажаа добри ефекти врз опаѓање на крвниот притисок кај хипертензивните лица со ХББ. KDIGO и АНА/ACC сега препорачуваат „вкупно времетраење од 150 минути физичка активност на 5 или умерена активност во неделата. [208-213]. Речиси секогаш се потребни антихипертензивни лекови кај пациенти со ХББ. Кога се започнува со антихипертензивни лекови, треба да се размисли за започнување на два лека од различни класи, особено кај оние со хипертензија од стадиум 2 ($\geq 140/90$ mm Hg). Типичните примарни агенси се инхибитори на системот на ренин-ангиотензин (RAAS), кои вклучуваат инхибитори на ензимите кои го конвертираат ангиотензин (ACEi), или ACEi комбинирани со диуретици и блокатори на рецепторот на ангиотензин (ARB), како и блокатори на калциумови канали (CCB) и диуретици. ACEi и ARB се основните лекови за менаџирање на хипертензија кај пациенти со ХББ хипертензија, особено кај оние со албуминурија (урина албумин > 300 mg/d)[214-220].

2. МОТИВ ЦЕЛИ И ХИПОТЕЗИ НА ТРУДОТ

Идејата, односно мотивот за изработка на една ваква ретроспективно-проспективна студија, произлезе од фактите дека ХББ последниве години претставува глобален, здравствен и социо-економски светски проблем заради се поголемата инциденца и преваленца на болеста, па се наметнува потребата од нови испитувања и откривање на нови ризик фактори (недоволно испитани), чија контрола или елиминација, би допринеле до забавување на прогресијата на ХББ.

◆ ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

1. Да се утврди асоцираноста помеѓу крвниот притисок и хомоцистеинот кај пациенти со Хронична бубрежна болест (ХББ) во III а и III б фаза;
2. Да се утврди улогата на хиперхомоцистеинемијата заедно со високиот крвен притисок во прогресијата на Хроничната бубрежна болест.
3. Да се прикаже улогата на хиперхомоцистеинемијата (ННсу) кај пациенти со Хронична бубрежна болест во корелација со основното бубрежно заболување, полот, возраста, индексот на телесна маса (BMIX) етничката припадност, место на живеење, образование, навиките за пушење и консумирање на алкохол;
4. Да се одреди колерацијата помеѓу хиперхомоцистеинемијата со крвниот притисок и гломеруларната филтрација;
5. Да се одреди корелација помеѓу хиперхомоцистеинемија со мокрачна киселината, уреа и креатинин во серум;
6. Да се одреди колерација помеѓу хиперхомоцистеинемијата со крвниот притисок и липидниот статус;
7. Да се подигне свеста за важноста на високите нивоа на Нсу во развојот на ХББ кај пациенти со ХББ и кај општата популација.

Досега во Република Северна Македонија не е направена поопсежна студија за улогата на хиперхомоцистеинемијата и асоцираноста со високиот крвен притисок кај хронично бубрежни болни што е и основна / главна цел на истражувањето.

◆ ХИПОТЕЗИ

- Транзиторни влошувања на гломеруларната филтрација асоцираат со повисоки вредности на хомоцистеин и скок на крвниот притисок;
- Хиперхомоцистеинемија е присутна во раните фази на бубрежна болест и се зголемува заедно со влошување на бубрежната функција;
- Намалената бубрежна елиминација допринесува до зголемени вредности на хомоцистеин кај пациентите со хронична бубрежна болест;
- Редукција на хиперхомоцистеинемија води до намалување на крвниот притисок и намалување на прогресија на ХББ.
- Раното откривање на болеста и правовременото менџирање (со соодветна терапија и хигиено-диететски мерки) видно придонесува до забавување на прогресија и влошување на текот на болеста.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Трудот според дизајнот претставува ретроспективно-проспективна студија на следење (follow up study), во која се вклучени 100 пациенти (45 жени

и 55 мажи) со ХББ во III а и III б фаза (испитувана група), третирани во амбуланта за Интерни болести во Клиничка Болница - Тетово, во периодот од 01.03.2022 до 01.03. 2024 год и 100 здрави испитаници (40 жени и 60 мажи) доброволни дарители на крв (контролна група).

➤ Критериуми за вклучување во истражувањето во испитуваната група:

- пациенти од двата пола, со хронична бубрежна болест во III а и III б фаза на болеста, со или без коморбидитети;

- пациенти кои ќе потпишат информативна согласност за учество во студијата;

➤ Критериуми за исклучување :

- пациенти кои според Glomerular Filtration Rate-GFR се во I, II, IV и V фаза на болеста;

- пациенти кои нема да потпишат информативна согласност за учество во студијата;

Пациентите беа рандомизирани според пол, возраст, национална припадност, основно бубрежно заболување, навики за пушење и консумирање на алкохол, степен на протеинурија. Референтна вредност на тотален Hcy е 5-15 $\mu\text{mol/L}$. Високиот крвен притисок беше прифатен со просечен систолен крвен притисок (СКП) $\geq 130 \text{ mm Hg}$ и /или просечен дијастолен крвен притисок(ДКП) $\geq 90 \text{ mm Hg}$. Кај сите испитаници анализите се повторуваа на секои 4 месеци во тек на 12 месеци (т.ј три консекутивни мерења). Материјалот за анализа од пациентите беше изработен во Клиничката Биохемиска Лабораторија при Клиничка Болница -Тетово. Добиените резултати од пациентите се споредени со резултатите добиени од испитаниците од контролната група.

Кај сите испитаници од двете испитувани групи, пациенти со хронична бубрежна болест во трета фаза (IIIа и III б фаза) со стапка на гломеруларна филтрација од 30-59 мл/мин/1.73m^2 и здравите испитаници, се испитуваа следните параметри: тотален хомоцистеин (tHcy), крвна слика (Er, Hb, Htc, Le), уреа во серум, креатинин во серум, урична киселина, тотални албумин протеини, Ц Реактивен Протеин (CRP),липиден стаус (Тотални липиди-TL,Тотален Холестерол-TCh,Триглицериди-TG,HDL-ch(High-Density Lipo-protein cholesterol-Липопротеини со висока густина холестерол), LDL-ch(Low-Density Lipoprotein cholesterol-Липопротеини со ниска густина холестерол). За испитување се

користеше венска крв и мокрача од пациентите и испитаниците од контрол-ната група, које се земаше наутро на гладно во периодот од 8-9 часот на температура (19-24°C), во легната положба на пациентот за да се одбегнат можните варијации во вредностите на одделните параметри (9-12%) кои се добиваат доколку пациентите се во стоечка положба, и после дванаесет часовно гладување за да се избегне цревно-апсорпциски ефект на храната врз липидните фракции (постпрандијална хиперхиломикронемија). Степенот на гломерула-рна Филтрација (ГФР) е одредена со формулата-Modification of Diet in Renal Disease(MDRD формула): $eGFR_{MDRD} = 175 \times (\text{серум креатинин} / 88,4) - 1,154 \times \text{возраст} - 0,203 \times 0,742$ (за жена). Хиперхомоцистеинемијата (ННсу) е дефинирана како нивоа на Нсу > 15 $\mu\text{mol/L}$. Сите пациенти беа следени во периодот од 01.03.2022 до 01.03. 2024 год.

Крвта и мокрача од испитаниците се земаат во Клиничката лабораторија при Клиничка Болница Тетово во периодот од 8 до 9 часот наутро.

Презентираните резултати претставуваат средна вредност од четири мерења под идентични услови. Сите испитаници вклучени во студијата добиваа формулар за информираност за студијата, во кој формулар им беше објаснета постапката, целите на студијата како и нивниот придонес во истата. Сите доброволно потпишаа Изјава во која се согласуваат да учествуваат во студијата. Во обработката и прикажувањето на резултатите од студијата исклучително се почитуваше Законот за заштита на личните податоци како и Правилникот на Комитетот за етички прашања на Факултетот за медицински науки при УГД во Штип. Наведената поделба укажува на разликите во обичаите и начинот на живот, поврзани со вероисповеста на етникумите и бројот на населението.

◆ СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ДОБИЕНИТЕ РЕЗУЛТАТИ

Сите податоци од интерес за изработка на трудот **се** статистички обработувани со следните статистички методи:

- статистичките серии (сите дефинираните варијабли) се табеларно и графички прикажани;
- структурата на нумеричките статистичките серии е анализирана со м
- анализа на односите меѓу нумеричките статистички серии е направена со помош на Pearson-овиот коефициент на корелација - r;
- структурата на атрибутивните статистичките серии е анализирана со помош на односи и пропорции;
- тестирање на значајност на разлики меѓу две аритметички средини кај зависните примероци е направено со Student-ов t-тест за зависни примероци, а доколку станува збор за неправилна дистрибуцијата со непараметарскиот Wilcoxon - ов тест на еквивалентни парови;
- тестирање на значајност на разлики меѓу две аритметички средини кај независните примероци (помеѓу испитуваните групи) е направено со Student-овиот t-тест за независни примероци, а доколку станува збор за неправилна дистрибуцијата со непараметарскиот Mann Whitney U Test;;
- тестирање на значајноста на разликите меѓу три и повеќе аритметички средини е направено со Анализа на варијанса (ANOVA) за независни и за зависни примероци (Kruskal-Wallis ANOVA и Friedman ANOVA) ;
- здруженото влијание на независните варијабли врз зависната варијабла од интерес, како и поврзаноста помеѓу зависната варијабла и системот на предикторски (независни) варијабли е анализирано со мултиплата регресиона анализа (коефициент на мултипла корелација - R);
- Вредностите на $p < 0,05$ се земаат за статистички значајни;
- Резултатите се обработени со статистичка програма SPSS V26.

е

н

д

4. РЕЗУЛТАТИ

н

Во студијата се вклучени и анализирани 100 пациенти (45 жени и 55 мажи) со ХББ во III а и III б фаза, третирани во амбулантата за Интерни болести во Клиничка Болница Тетово, во периодот од 01.03.2022 до 01.03. 2024 год

а

(

п

(испитувана група – ИГ) и 100 здрави испитаници (40 жени и 60 мажи), без бубрежни заболувања како контролна група (КГ).

Во однос на возраста на испитаниците од двете испитувани групи, анализата со ИГ/КГ $p=0,4149$ и мажи – ИГ/КГ $p=0,1912$) дека нема статистички значајни разлики, што значи дека групите се хомогени и компарабилни. (Табела 1 и Графикон 1)

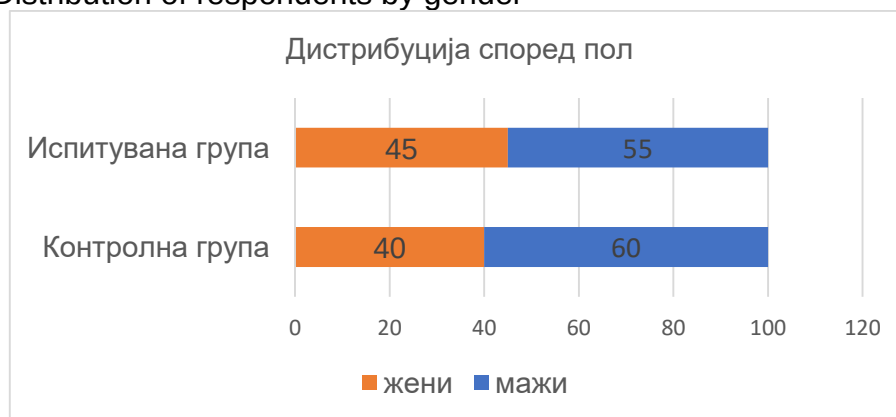
Табела 1. Дистрибуција на испитаниците од испитуваните групи според пол и возраст

Table 1. Distribution of respondents from the surveyed groups by gender and age

пол	возраст			
	просек	СД	N	p
Жени ИГ	55,4	7,7	45	0,3123
Мажи ИГ	56,5	8,3	55	
Жени КГ	55,0	9,4	40	0,4535
Мажи КГ	55,2	7,6	60	

Графикон 1. Дистрибуција на испитаниците според пол

Graph 1. Distribution of respondents by gender



Од вкупно 100 пациенти (45 жени и 55 мажи) со ХББ во III а и III б фаза, 35(35%) лица се Македонци, а 65(65%) пациенти се Албанци. На табела број 2 и Графикон број 2 е дадена дистрибуцијата на пациентите со ХББ во III а и III б фаза според пол и национална припадност. (Табела 2 и Графикон 2)

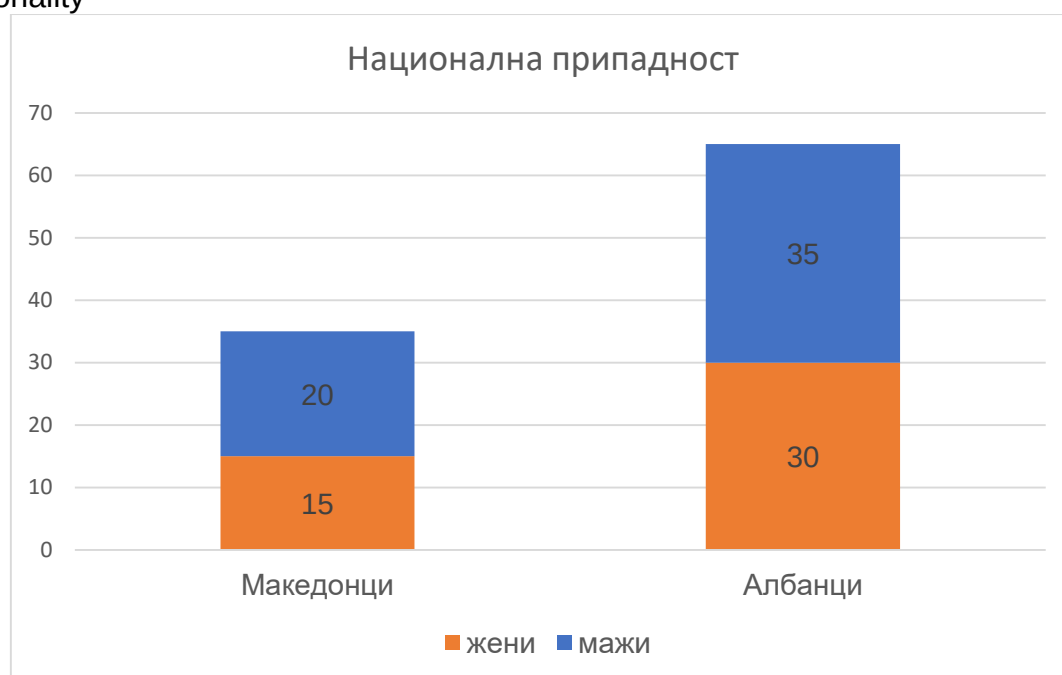
Табела 2. Дистрибуција на пациентите со ХББ во III а и III б фаза според пол и национална припадност

Table 2. Distribution of patients with CKD in stages III a and III b by gender and nationality

Пол	Македонци		Албанци	
	N	%	N	%
жени	15	33,3	30	66,7
мажи	20	36,4	35	63,6

Графикон 2. Дистрибуција на пациентите со ХББ во III а и III б фаза според пол и национална припадност

Graph 2. Distribution of patients with CKD in stages III a and III b by gender and nationality



Од вкупно 100 испитаници со ХББ во III а и III б фаза, кај 50 како основно бубрежно заболување се јавува дијабетот, кај 30 е нотирана хипертензијата, а кај 20 пациенти хроничниот гломерулонефрит. (Табела 3 и Графикон 3).

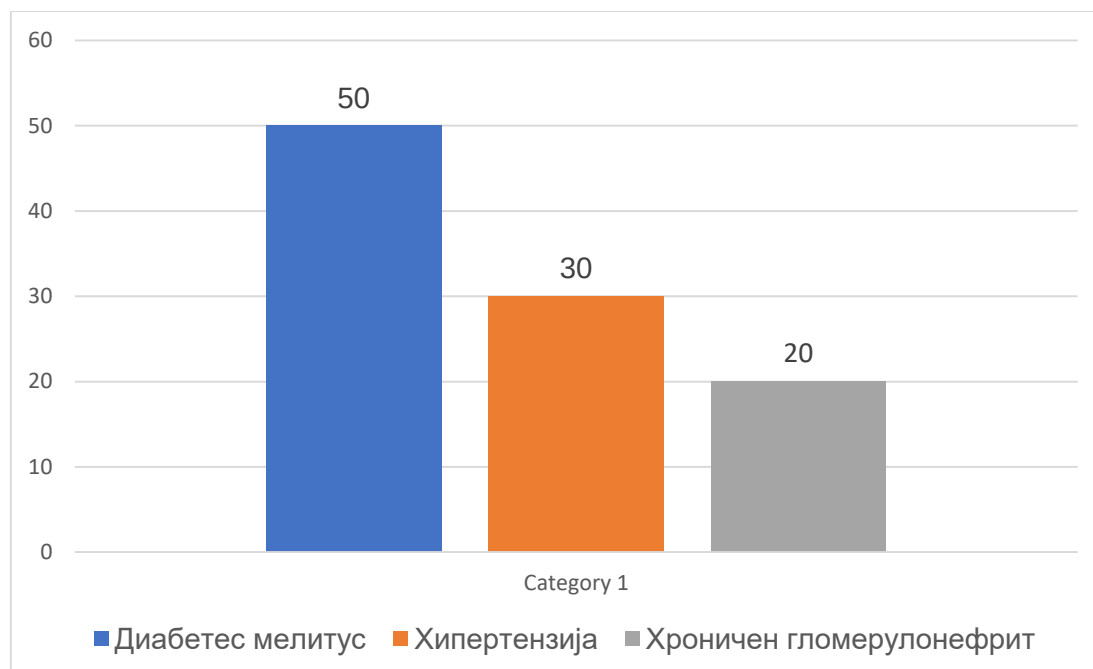
Табела 3. Дистрибуција на пациентите со ХББ во III а и III б фаза според основно бубрежно заболување

Table 3. Distribution of patients with CKD in stages IIIa and IIIb according to underlying kidney disease

Основно бубрежно заболување	пациентите со ХББ во III а и III б фаза	
	N	%
Диабетес мелитус	50	50
Хипертензија	30	30
Хроничен гломерулонефрит	20	20
вкупно	100	100

Графикон 3. Дистрибуција на пациентите со ХББ во III а и III б фаза според основно бубрежно заболување

Graph 3. Distribution of patients with CKD in stages III a and III b according to underlying kidney disease



Кај испитаниците - пациенти со ХББ во III а и III б фаза, навика за пушење цигари потврдиле 10(22,2%) жени и 20(36,4%) мажи. Анализата (Student-ов t-test на пропорции) покажа дека нема значајна разлика помеѓу жените и мажите во однос на навиката за пушење на цигари ($p = 0,4621$). Од 45 жени, консумирање на алкохол потврдиле 8(17,8%) пациентки и 15(27,3%) пациенти од машки пол. И во однос на навиката за консумирање на алкохол, анализата потврди дека нема значајна разлика во однос на полот на испитаниците ($p = 0,3242$). (Табела 4 и Графикон 4)

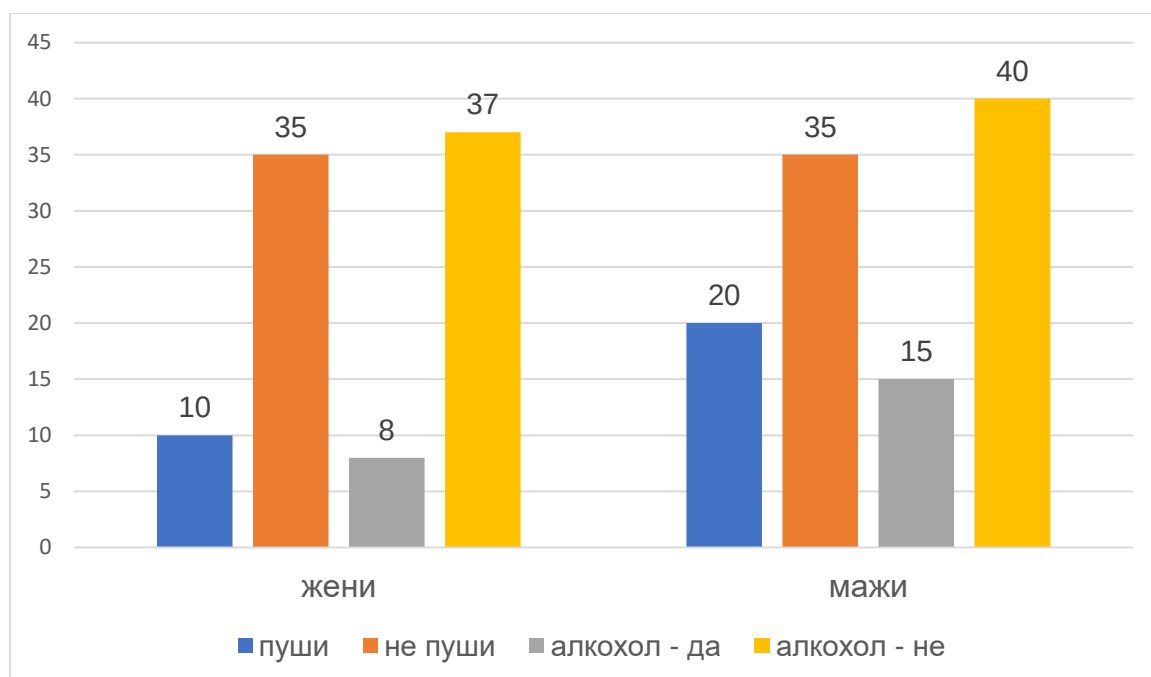
Табела 4. Дистрибуција на пациентите со ХББ во III а и III б фаза според пол и навика за пушење и консумирање на алкохол

Table 4. Distribution of patients with CKD in stages III a and III b by gender and smoking and alcohol consumption habits

Пол	Навика за пушење		Консумирање на алкохол	
	да	не	да	не
Жени (45)	10(22,2%)	35(77,8%)	8(17,8%)	37(82,2%)
Мажи (55)	20(36,4%)	35(63,7%)	15(27,3%)	40(72,7%)

Графикон 4. Дистрибуција на пациентите со ХББ во III а и III б фаза според пол и навика за пушење и консумирање на алкохол

Graph 4. Distribution of patients with CKD in stages III a and III b by gender and smoking and alcohol consumption habits



Кај испитаниците - пациенти со ХББ во III а и III б фаза беше пресметуван BMIх кој е прикажан на табела и графикон број 5. Најголем број од испитаниците – 25(55,6%) жени и 30(54,5%) мажи имаа BMIх во референтни граници, односно, кај нив беше регистрирана нормална телесна маса, при што разликата во однос на полот не е значајна ($p=0,7464$). Потхранетост беше регистрирана кај 15(33,3%) жени и кај 20(36,4%) мажи, што покажува дека и во однос на

потхранетоста нема значајна разлика помеѓу испитаниците од двата пола ($p=0,9127$). (Табела 5 и Графикон 5)

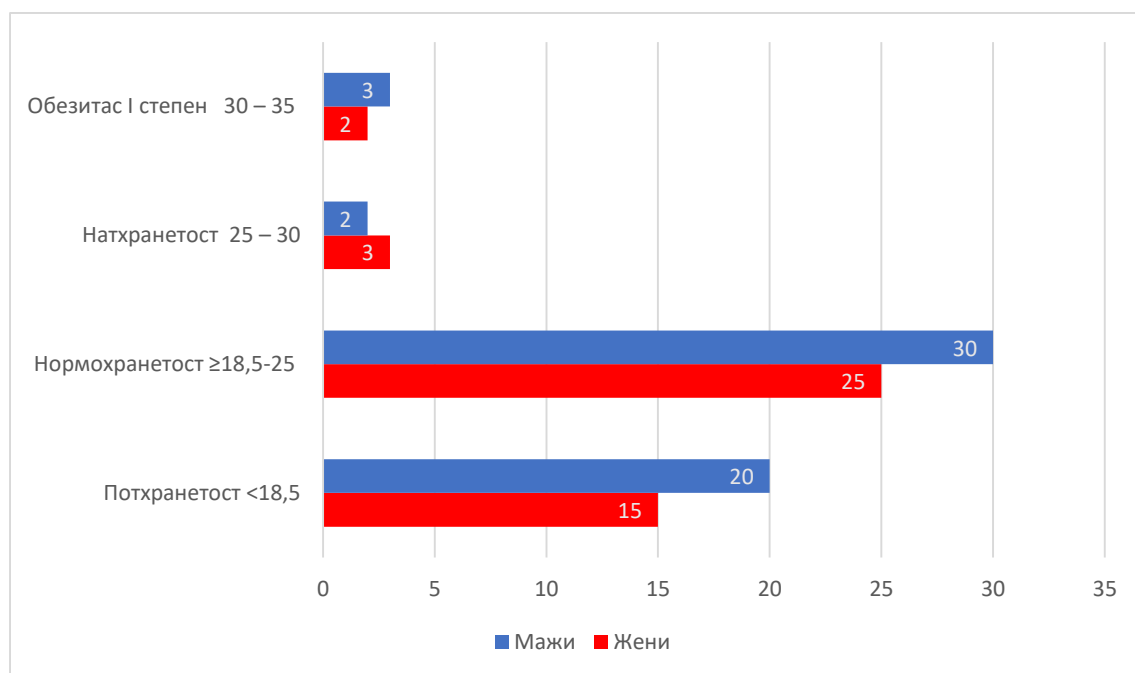
Табела 5. Дистрибуција на пациентите со ХББ во III а и III б фаза според пол и BMIX

Table 5. Distribution of patients with CKD in stages III a and III b by gender and BMIX

BMIX (kg/m ²)	Жени (45)	Мажи (55)
Потхранетост <18,5	15(33,3%)	20(36,4%)
BMIX во реф.вред. ≥18,5-25	25(55,6%)	30(54,5%)
Натхранетост 25 – 30	3 (6,7%)	2 (3,6%)
Обезитас I степен 30 – 35	2 (4,4%)	3 (5,5%)

Графикон 5. Дистрибуција на пациентите со ХББ во III а и III б фаза според пол и BMIX

Graph 5. Distribution of patients with CKD in stages III a and III b by gender and BMIX



Кај испитаниците од двете испитувани групи, на почетокот на истражувањето беа направени лабораториски испитувања во однос на вредностите на еритроцитите, хемоглобинот, хематокритот, леукоцитите и CRP. Анализата со Student-овиот t test покажа дека постојат статистички значајни разлики во однос на сите овие параметри уште на почетокот на истражувањето помеѓу двете испитувани групи. Кај испитаниците од контролната група сите параметри беа во граници на референтните вредности. Кај дел од пациентите, еритроцитите, хемоглобинот и хематокритот беа под референтните вредности, а леукоцитите и CRP беа покачени (Табела 6 и Графикон 6)

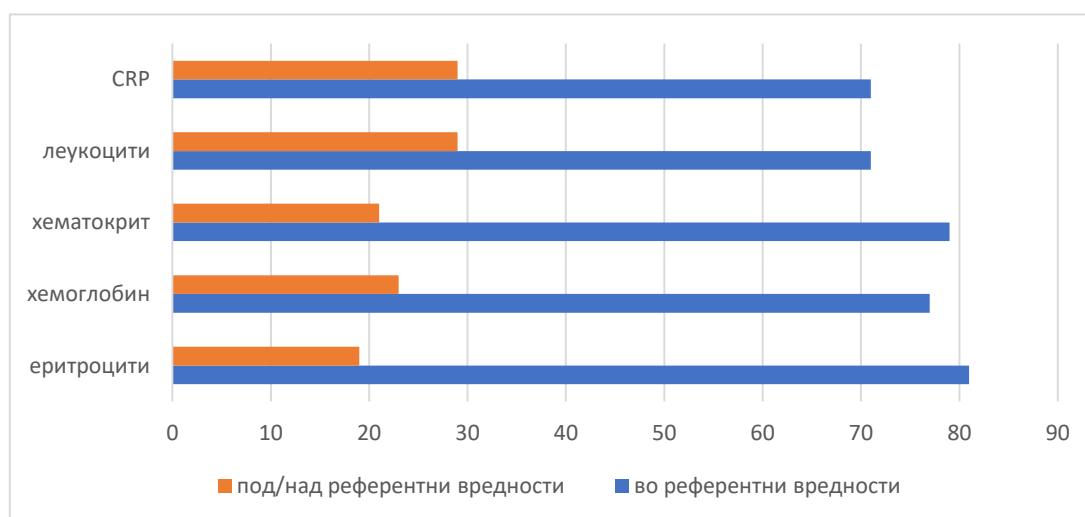
Табела 6. Средни вредности на еритроцити, хемоглобин, хематокрит, леукоцити и CRP кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 6. Mean values of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, leukocytes and CRP in subjects from both study groups

Параметар	Испитувана група		Контролна група		Student t test (p)
	просек	СД	просек	СД	
Еритроцити ($10^6/\text{mm}^3$)	3,9	0,6	4,8	0,4	0,001
Хемоглобин (g/dl)	11,2	1,1	13,8	1,3	0,001
Хематокрит (%)	35	1,4	39	2,9	0,001
Леукоцити ($10^3/\text{mm}^3$)	9,7	1,8	5,7	1,1	0,0001
CRP	4,0	1,7	0,7	0,4	0,0001

Графикон 6. Дистрибуција на испитаниците од испитуваната група (N=100) според отстапувања од референтните вредности на еритроцити, хемоглобин, хематокрит, леукоцити и CRP

Graph 6. Distribution of respondents from the study group (N=100) according to deviations from the reference values of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, leukocytes and CRP



Кај испитаниците од двете испитувани групи, на почетокот на истражувањето беа направени лабораториски испитувања во однос на сите варијабли од интерес, кои се потребни за одговор на поставените цели. На табела број 5 се прикажани средните вредности на хомоцистеинот кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза, како и кај здравите испитаници од контролната група. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете

испитувани групи во однос на вредностите на хомоцистеинот, односно, тие се значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза (Mann-Whitney U Test: $Z = 12,215$ $p = 0,00001$). (Табела 7 и Графикон 7)

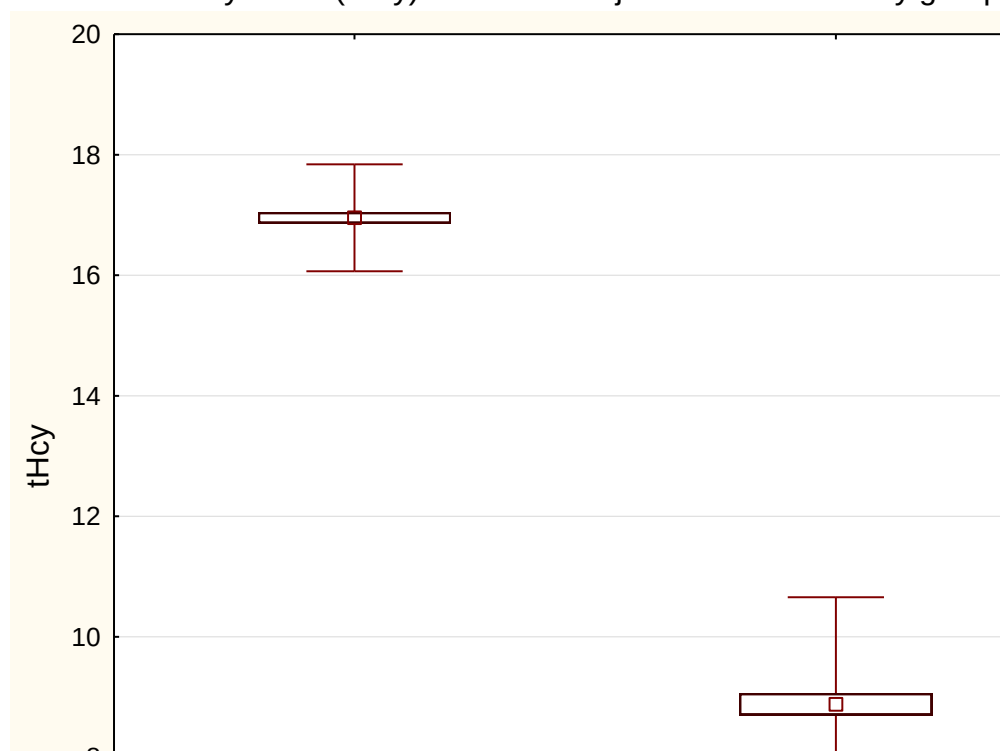
Табела 7. Средни вредности на хомоцистеинот (tHcy) кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 7. Mean homocysteine (tHcy) values in subjects from both study groups

групи	Хомоцистеин (tHcy)			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	16,9	0,8	14,5	19,8
Контролна група (КГ)	8,9	1,8	5,4	13,4
вкупно	12,9	4,3	5,4	19,8

Графикон 7. Средни вредности на хомоцистеинот (tHcy) кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 7. Mean homocysteine (tHcy) values in subjects from both study groups



На табела 8 и Графикон 8 се прикажани стедните вредности на хомоцистеинот (tHcy) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Анализата на варијанса покажа дека постојат значајни разлики помеѓу средните вредност на хомоцистеинот во однос на полот (Kruskal-WallisANOVA: $H = 150,204$ $p =$

0,000001). Post-hoc анализата покажа значајна разлика помеѓу средните вредности на хомоцистеинот кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = 7,919$ $p = 0,000008$), како и помеѓу вредностите регистрирани на почетокот на студијата кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -9,235$ $p = 0,000005$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 0,907$ $p = 0,3460$), како и помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = 1,892$ $p = 0,0584$) разликите не се статистички значајни.

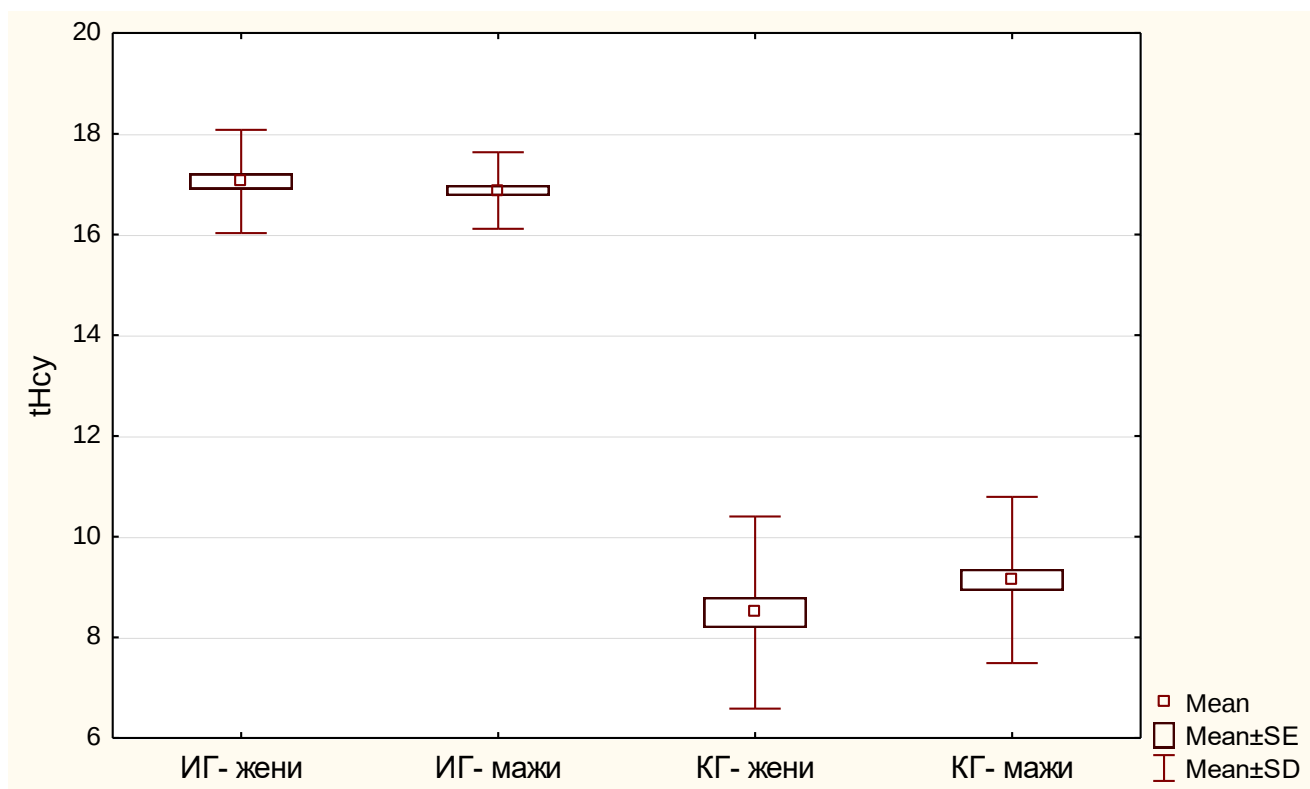
Табела 8. Средни вредности на хомоцистеин (tHcy) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 8. Mean homocysteine (tHcy) values in subjects from both study groups by gender

Испитувани групи	Хомоцистеин (tHcy)			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	17,1	1,1	14,5	19,8
ИГ - мажи	16,9	0,8	15,2	18,5
КГ - жени	8,5	1,9	5,4	13,4
КГ - мажи	9,1	1,6	6,0	13,0
вкупно	12,9	4,3	5,4	19,8

Графикон 8. Средни вредности на хомоцистеинот (tHcy) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Frapp 8. Mean homocysteine (tHcy) values in subjects from both study groups by gender



На табела број 9 се прикажани средните вредности на уреата во серум (UrS) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на истражувањето, како и кај здравите испитаници од контролната група. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на уреа-та во серум, односно, тие се значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето (Mann-Whitney U Test: $Z = 11,847$ $p = 0,00001$). (Табела 9 и Графикон 9)

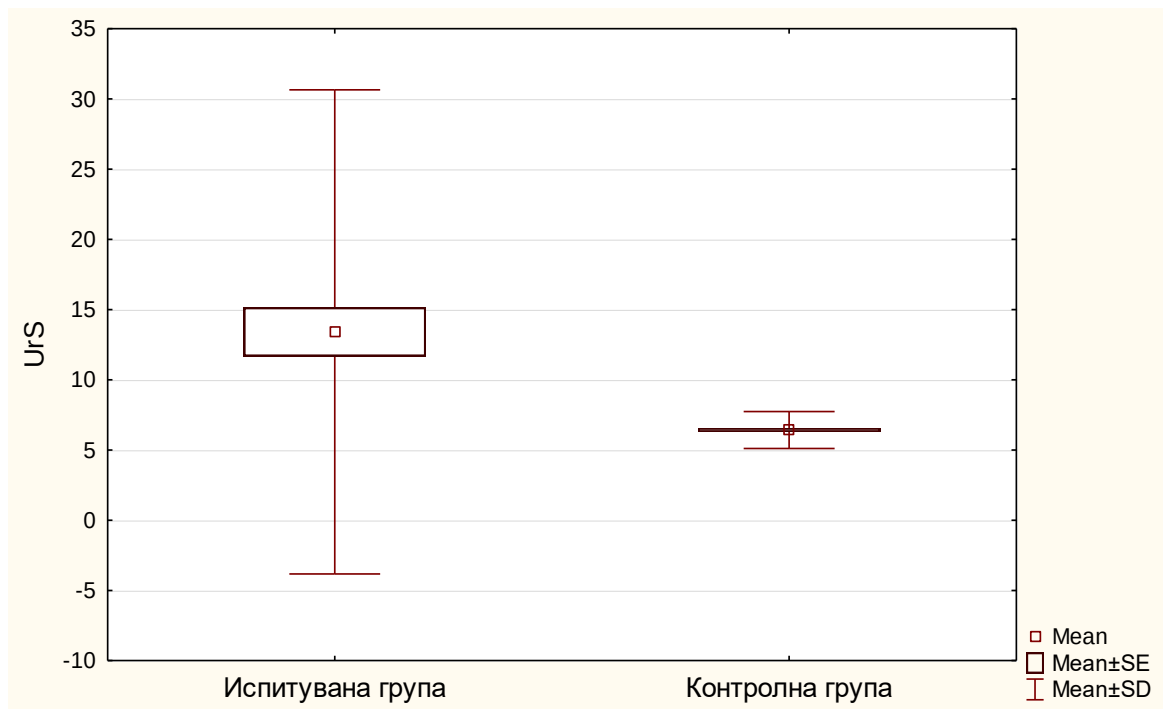
Табела 9. Средни вредности на уреа во серум (UrS) кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 9. Mean serum urea (UrS) values in subjects from both study groups

групи	уреа во серум (UrS)			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	13,4	17,2	1,8	14,6
Контролна група (КГ)	6,4	1,3	3,8	9,4
вкупно	9,9	12,7	1,8	14,6

Графикон 9. Средни вредности на уреа во серум (UrS) кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 9. Mean serum urea (UrS) values in subjects from both study groups



На табела 10 и Графикон 10 се прикажани стедните вредности на уреата во серум (UrS) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните вредност на уреата во серум во однос на полот (Kruskal-WallisANOVA: $H = 144,274$ $p = 0,000001$). Post-hoc анализата покажа значајна разлика помеѓу средните вредности на уреа во серумот (UrS) кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = 7,888$ $p = 0,000001$), како и помеѓу вредностите регистрирани на почетокот на студијата кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -8,871$ $p = 0,000001$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = -1,070$ $p = 0,2844$), како и помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = 0,0070$ $p = 0,9934$) разликите не се статистички значајни.

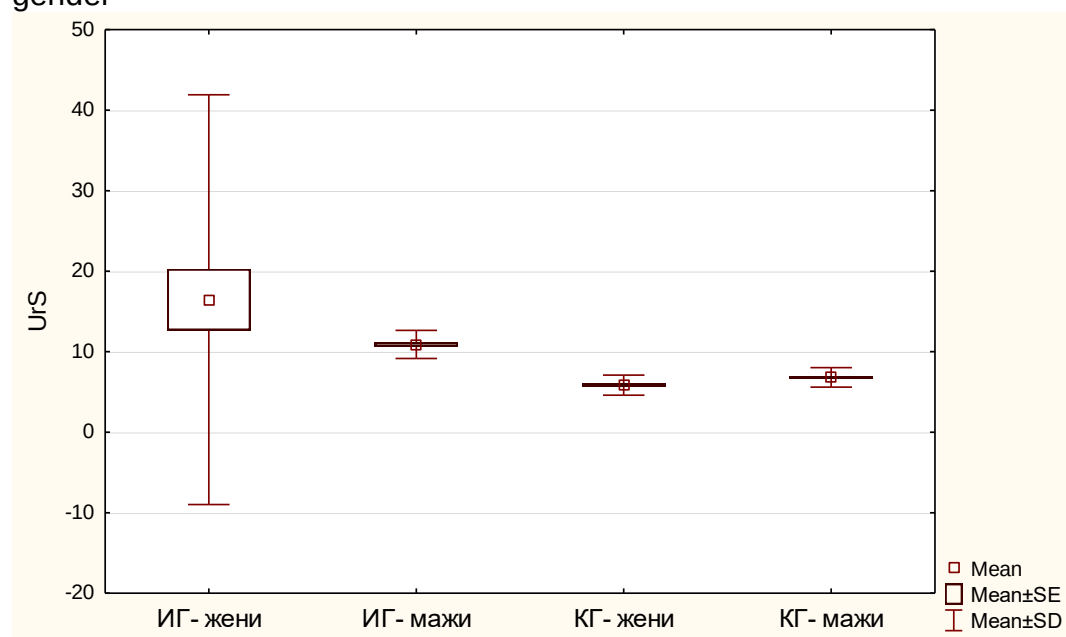
Табела 10. Средни вредности на уреа во серум (UrS) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 10. Mean serum urea (UrS) values in subjects from both study groups by gender

Испитувани групи	уреа во серум (UrS)			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	16,5	25,4	8,0	14,6
ИГ - мажи	10,9	1,7	1,8	13,8
КГ - жени	5,8	1,3	3,8	8,9
КГ - мажи	6,8	1,2	4,0	9,4
вкупно	9,9	12,7	1,8	14,6

Графикон 10. Средни вредности на уреа во серум (UrS) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph 10. Mean serum urea (UrS) values in subjects from both study groups by gender



На табела 11 се прикажани средните вредности на креатинин во серум (CrS) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на истражувањето, како и кај здравите испитаници од контролната група . Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на креатининот во серум - вредностите се значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето (Mann-Whitney U Test: $Z = 4,272$ $p = 0,000019$). (Табела 11 и Графикон 11)

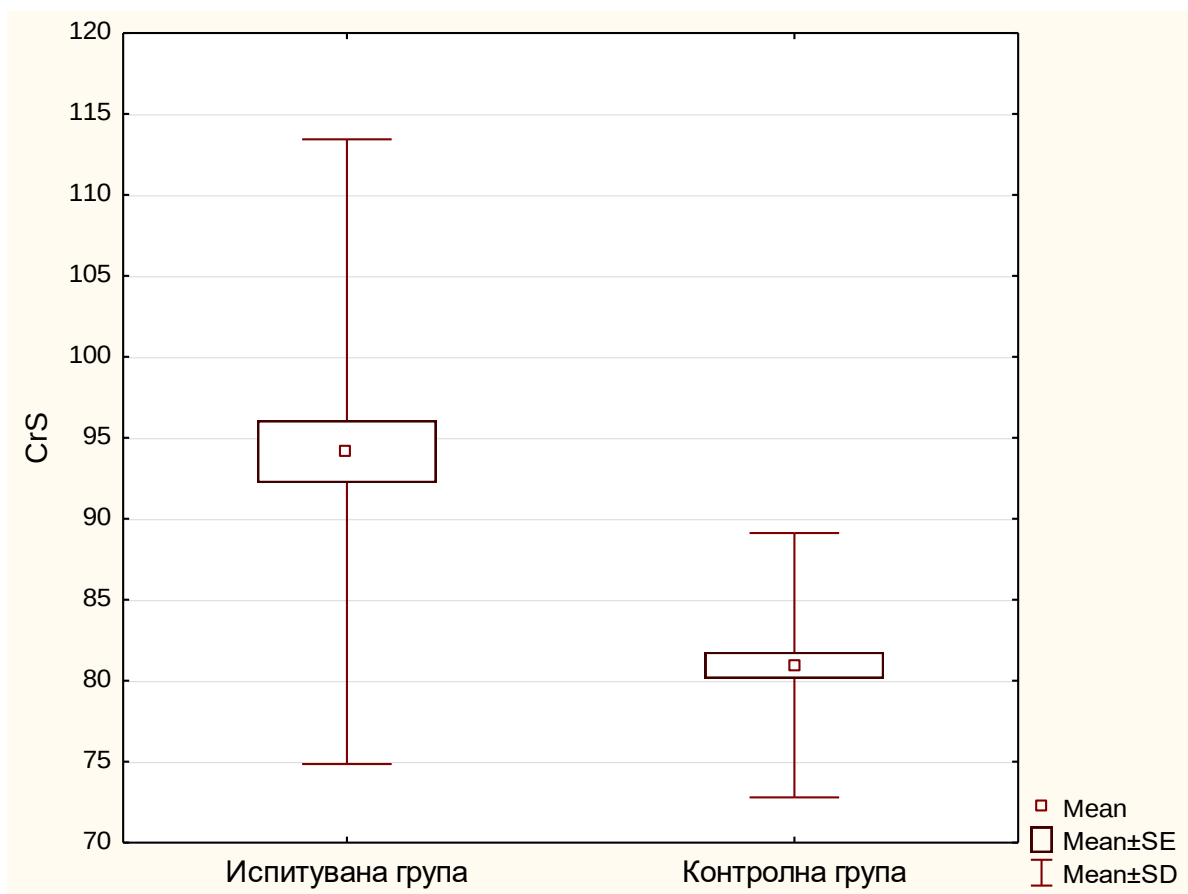
Табела 11. Средни вредности на креатинин во серум (CrS) кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 11. Mean serum creatinine (CrS) values in subjects from both study groups

групи	креатинин во серум (CrS)			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	94,1	19,3	70,5	136,5
Контролна група (КГ)	80,9	8,2	65,0	100,0
вкупно	87,5	16,2	65,0	136,5

Графикон 11. Средни вредности на креатинин во серум (CrS) кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 11. Mean serum creatinine (CrS) values in subjects from both study groups



На табела 12 и Графикон 12 се прикажани стедните вредности на креатинин во серум (CrS) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на креатининот во серумот во однос на полот (Kruskal-WallisANOVA: $H = 19,219$ $p = 0,0002$). Post-hoc анализата покажа значајна разлика помеѓу средните вредности на креатининот во серумот кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = 2,940$ $p = 0,0032$), како и помеѓу вредностите регистрирани на почетокот на студијата кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = 3,127$ $p = 0,0017$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 0,159$ $p = 0,8733$) како и помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = 0,865$ $p = 0,3868$) разликите не се статистички значајни.

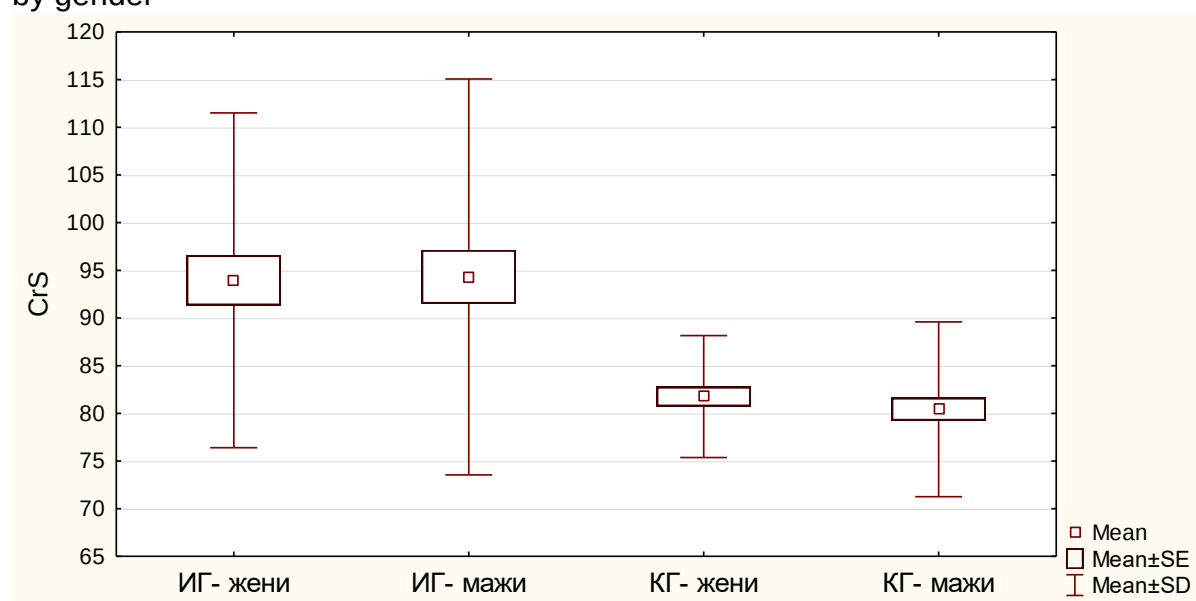
Табела 12. Средни вредности на креатинин во серум (CrS) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 12. Mean serum creatinine (CrS) values in subjects from both study groups by gender

Испитувани групи	креатинин во серум (CrS)			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	93,9	17,5	75,4	125,8
ИГ - мажи	94,3	20,7	70,5	136,5
КГ - жени	81,7	6,4	68,0	95,0
КГ - мажи	80,4	9,2	65,0	100,0
вкупно	87,5	16,2	65,0	136,5

Графикон 12. Средни вредности на креатинин во серум (CrS) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph. 12. Mean serum creatinine (CrS) values in subjects from both study groups by gender



На табела 13 се прикажани средните вредности на мокрачната киселина (As.uric.) кај испитаниците од двете испитувани групи. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на мокрачната киселина - вредностите се

значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето (Mann-Whitney U Test: $Z = 2,925$ $p = 0,0034$). (Табела 13 и Графикон 13)

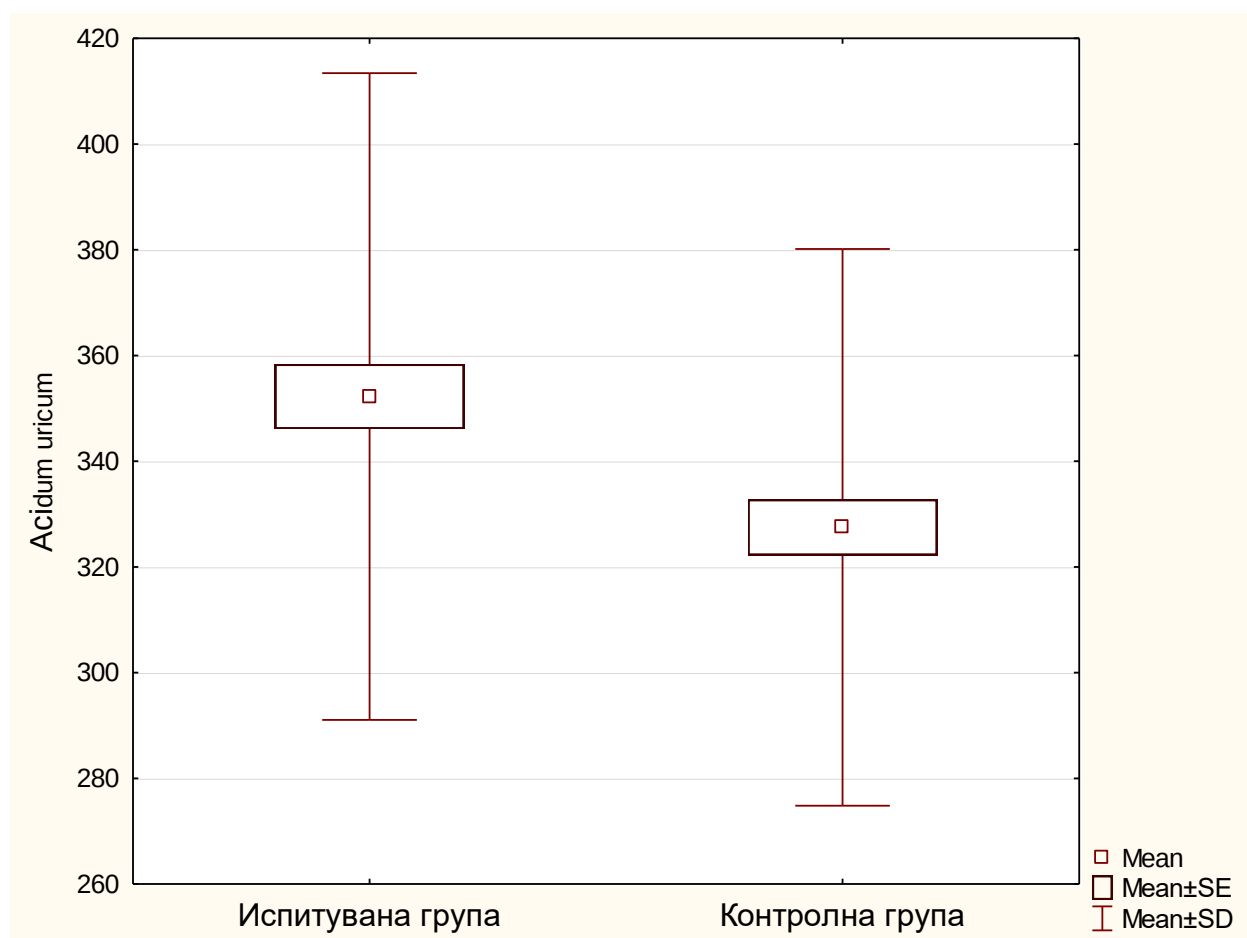
Табела 13. Средни вредности на мокрачна киселина (Ac.uric.) кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 13. Mean values of uric acid (Ac.uric.) in the subjects from the two studied groups

групи	мокрачна киселина (Acidum uricum)			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	352,2	61,2	230	450
Контролна група (КГ)	327,5	52,7	185	460
вкупно	339,8	58,3	185	460

Графикон 13. Средни вредности на мокрачна киселина (Ac.uric.) кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 13. Mean values of uric acid (Ac.uric.) in the subjects from the two studied groups



На табела 14 и Графикон 14 се прикажани стедните вредности на мокрачната киселина (Ac.uric.) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните вредност на мокрачна киселина во однос на полот (Kruskal-WallisANOVA: $H = 15,401$ $p = 0,0015$). Post-hoc анализата покажа значајна разлика помеѓу средните вредности на мокрачна киселина кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = 3,411$ $p = 0,0006$), додека помеѓу вредностите регистрирани кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -0,968$ $p = 0,3327$) разликите не се значајни. Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 0,142$ $p = 0,8870$) нема значајни разлики, а помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = 2,937$ $p = 0,0033$) разликите се значајно повисоки кај мажите.

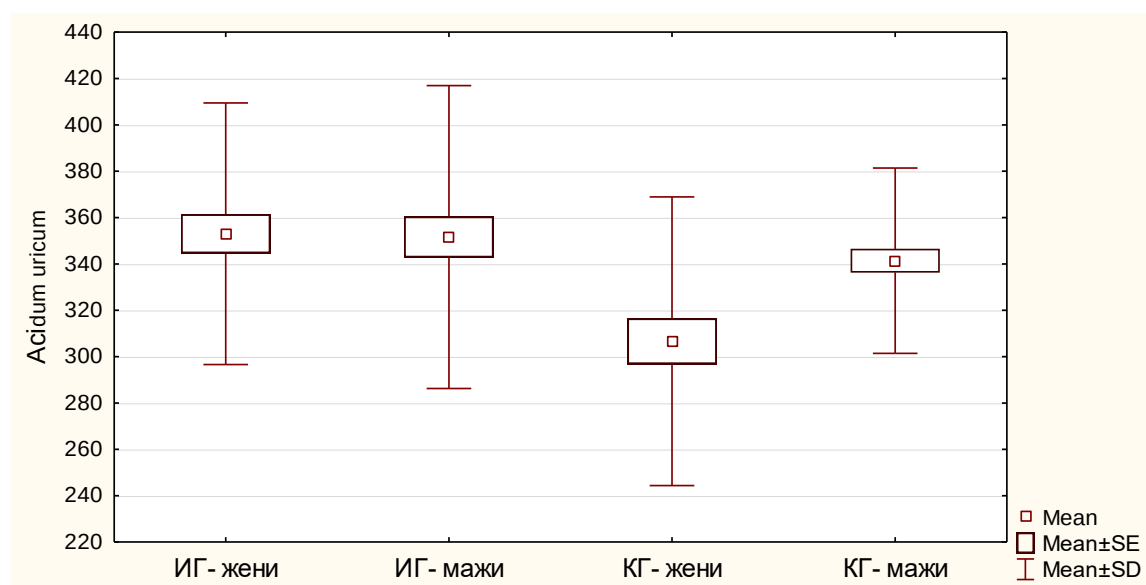
Табела 14. Средни вредности на мокрачна киселина (Ac.uric.) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 14. Mean values of uric acid (Ac.uric.) in the subjects from the two examined groups by gender

Испитувани групи	мокрачна киселина (Acidum uricum)			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	353,0	56,4	230	430
ИГ - мажи	351,6	65,3	230	450
КГ - жени	306,6	62,2	185	460
КГ - мажи	341,4	40,0	240	420
вкупно	339,8	58,3	185	460

Графикон 14. Средни вредности на мокрачна киселина (Ac.uric.) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph 14. Mean values of uric acid (Ac.uric.) in the subjects from the two examined groups by gender



На табела 15 се прикажани средните вредности на протеинуријата за 24 часа (mg/mmol) кај испитаниците од двете испитувани групи. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на протеинуријата за 24 часа (mg/mmol) - вредностите се значајно пониски кај лицата со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето (Mann-Whitney U Test: $Z = -12,217$ $p = 0,000001$). (Табела 15 и Графикон 15)

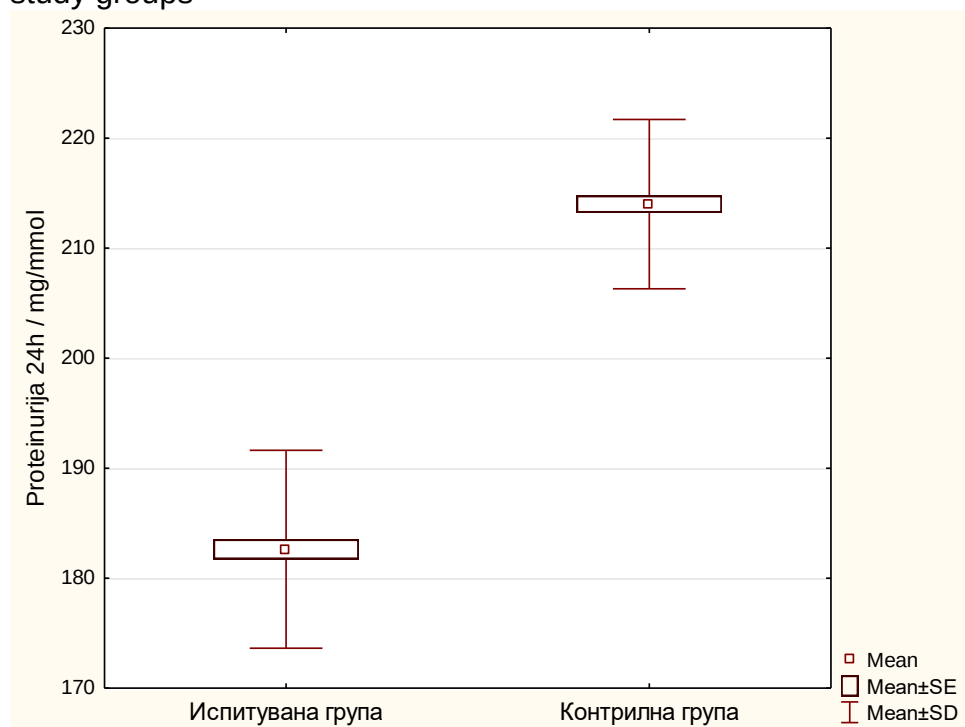
Табела 15. Средни вредности на протеинурија за 24 часа (mg/mmol) кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 15. Mean values of proteinuria for 24 hours (mg/mmol) in subjects from both study groups

групи	протеинурија за 24 часа (mg/mmol)			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	182,6	8,9	168	200
Контролна група (КГ)	214,0	7,7	201	232
вкупно	198,3	17,8	168	232

Графикон 15. Средни вредности на протеинурија за 24 часа (mg/mmol) кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 15. Mean values of proteinuria for 24 hours (mg/mmol) in subjects from both study groups



На табела 16 и Графикон 16 се прикажани стедните вредности на протеинуријата за 24 часа (mg/mmol) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните вредност на протеинуријата за 24 часа (mg/mmol) во однос на

полот (Kruskal-WallisANOVA: $H = 160,658$ $p = 0,000001$). Post-hoc анализата покажа значајна разлика помеѓу средните вредности кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = 7,919$ $p = 0,000001$), како и помеѓу вредностите регистрирани на почетокот на студијата кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -9,235$ $p = 0,000001$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = -5,369$ $p = 0,000001$), како и помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = 3,985$ $p = 0,00067$) разликите во однос на вредностите на протеинуријата за 24 часа (mg/mmol) се статистички значајни – значајно се повисоки кај мажите.

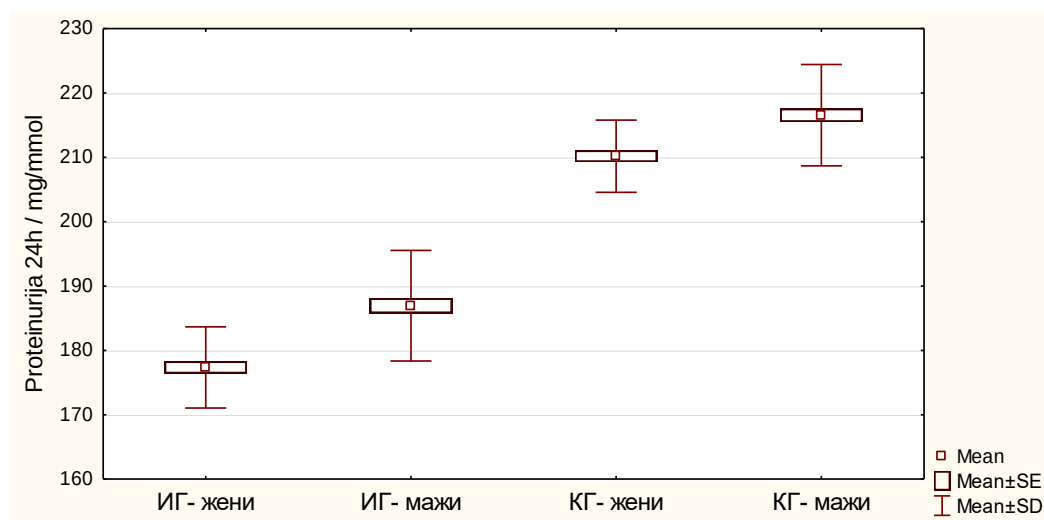
Табела 16. Средни вредности на протеинурија за 24 часа (mg/mmol) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 16. Mean values of proteinuria for 24 hours (mg/mmol) in the subjects from the two studied groups by gender

Испитувани групи	протеинурија за 24 часа (mg/mmol)			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	177,3	6,3	168	190
ИГ - мажи	186,9	8,6	172	200
КГ - жени	210,2	5,6	201	222
КГ - мажи	216,5	7,9	202	232
вкупно	198,3	17,8	168	232

Графикон 16. Средни вредности на протеинурија за 24 часа (mg/mmol) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph 16. Mean values of proteinuria for 24 hours (mg/mmol) in the subjects from the two studied groups by gender



На табела 17 се прикажани средните вредности на гломеруларната филтрација (GFR) кај испитаниците од двете испитувани групи. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на гломеруларната филтрација (GFR)- вредностите се значајно пониски кај лицата со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето (Mann-Whitney U Test: $Z = 12,21$ $p = 0,000001$). (Табела 17 и Графикон 17)

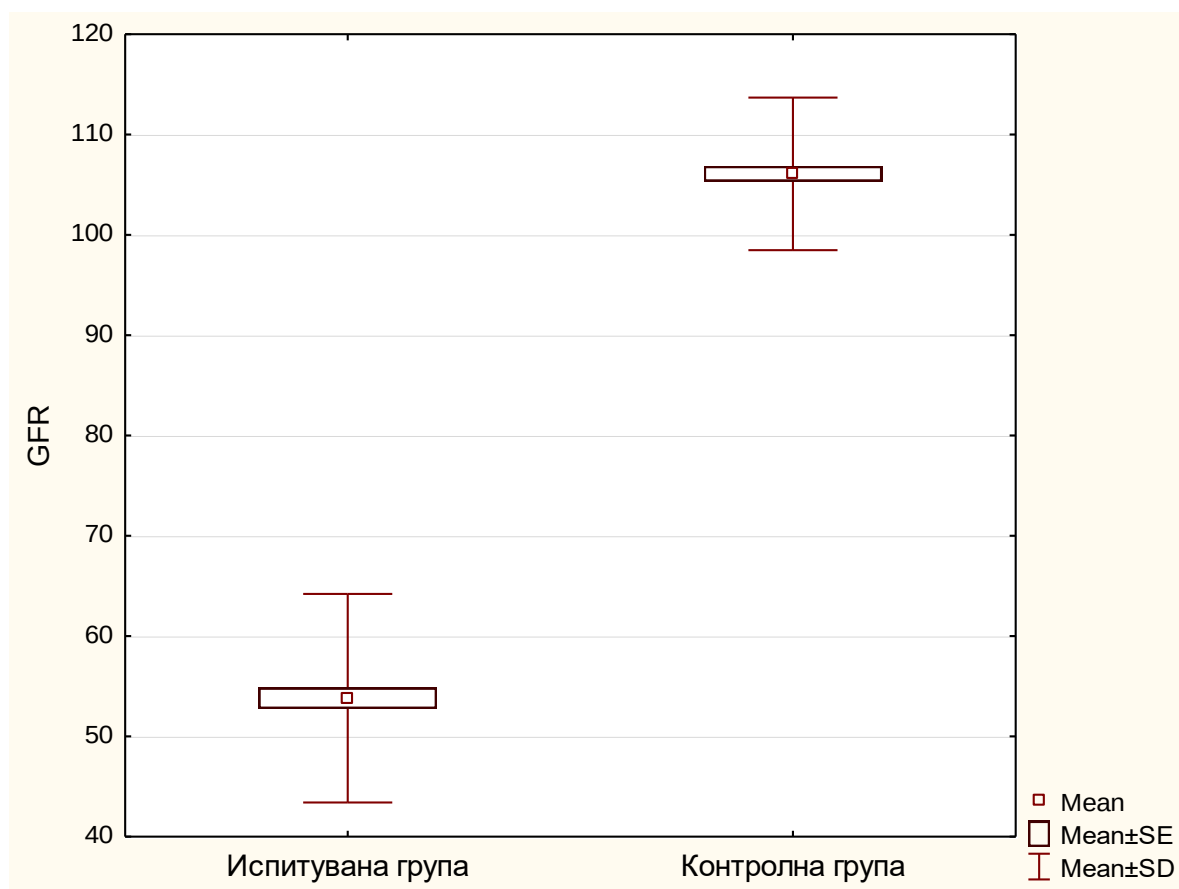
Табела 17. Средни вредности на гломеруларна филтрација (GFR) кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 17. Mean values of glomerular filtration (GFR) in subjects from both study groups

групи	гломеруларната филтрација (GFR)			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	53,8	10,4	42	147
Контролна група (КГ)	106,1	7,6	92	130
вкупно	79,9	27,7	42	147

Графикон 17. Средни вредности на гломеруларна филтрација (GFR) кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 17. Mean values of glomerular filtration (GFR) in subjects from both study groups



На табела 18 и Графикон 18 се прикажани стедните вредности на гломеруларната филтрација (GFR) кај испитаниците од двете испитувани групи

според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните вредност на GFR во однос на полот (Kruskal-WallisANOVA: $H = 154,568$ $p = 0,000001$). Post-hoc анализата покажа значајна разлика помеѓу средните вредности на GFR кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = 7,958$ $p = 0,000008$), како и помеѓу вредностите регистрирани на почетокот на студијата кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -9,352$ $p = 0,000001$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = -1,025$ $p = 0,3052$), како и помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = 0,594$ $p = 0,5521$) разликите во однос на вредностите на GFR не се значајни.

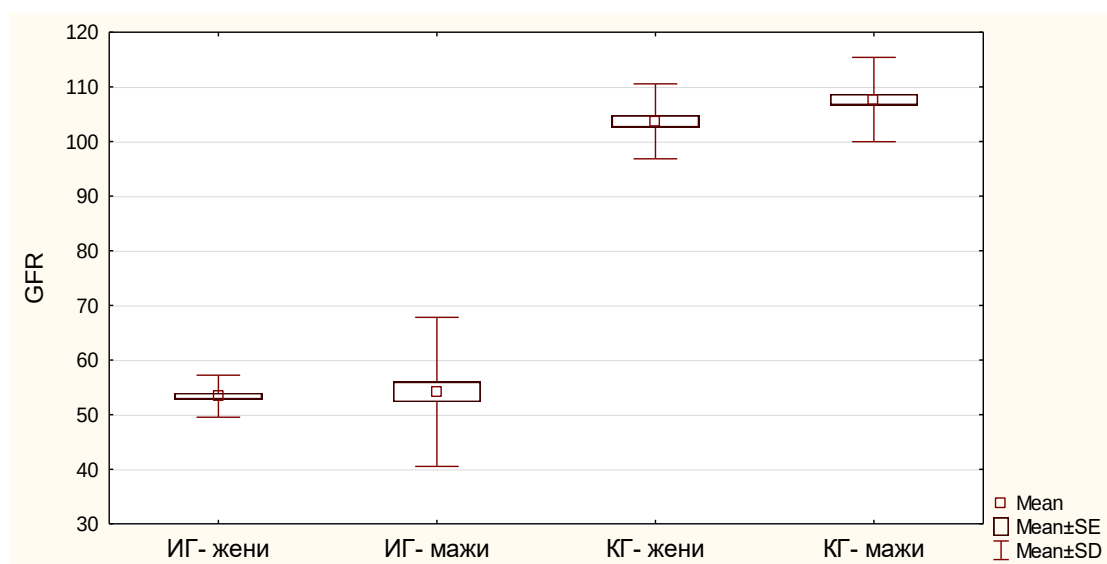
Табела 18. Средни вредности на гломеруларна филтрација (GFR) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 18. Mean values of glomerular filtration (GFR) in the subjects from the two studied groups by gender

Испитувани групи	гломеруларна филтрација (GFR)			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	53,4	3,8	46	59
ИГ - мажи	54,1	13,6	42	147
КГ - жени	103,7	6,8	92	117
КГ - мажи	107,6	7,7	92	130
вкупно	79,9	27,7	42	147

Графикон 18. Средни вредности на гломеруларна филтрација (GFR) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph 18. Mean values of glomerular filtration (GFR) in the subjects from the two studied groups by gender



На табела 19 се прикажани средните вредности на систолниот притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на систолниот притисок / mmHg - вредностите се значајно повисоки кај лицата со ХББ во III а и III б фаза на болеста (Mann-Whitney U Test: $Z = 8,520$ $p = 0,00001$). (Табела 19 и Графикон 19)

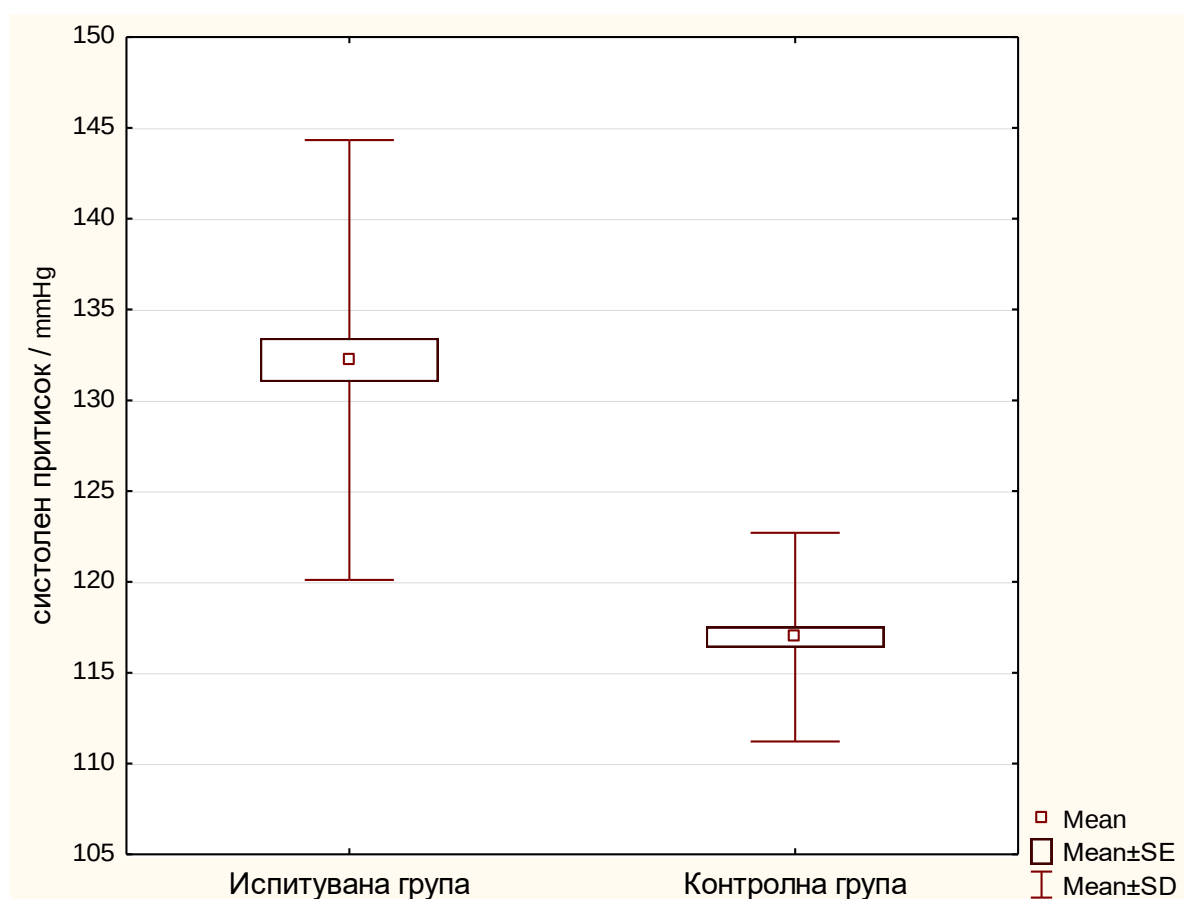
Табела 19. Средни вредности на систолниот притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 19. Mean values of systolic pressure / mmHg in the subjects from the two studied groups

групи	систолен притисок / mmHg			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	132,2	12,1	110	160
Контролна група (КГ)	116,9	5,7	108	140
вкупно	124,6	12,2	108	160

Графикон 19. Средни вредности на систолниот притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 19. Mean values of systolic pressure / mmHg in the subjects from the two studied groups



На табела 20 и Графикон 20 се прикажани средните вредности на систолниот притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните

вредност на систолниот притисок / mmHg во однос на полот (Kruskal-WallisANOVA: $H = 77,170$ $p = 0,00001$). Post-hoc анализата покажа значајна разлика помеѓу средните вредности кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = 6,268$ $p = 0,00001$), како и помеѓу вредностите на почетокот на студијата кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -5,691$ $p = 0,00001$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 1,441$ $p = 0,1495$), како и помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = 0,4784$ $p = 0,6323$) разликите во однос на вредностите на систолниот притисок / mmHg не се значајни.

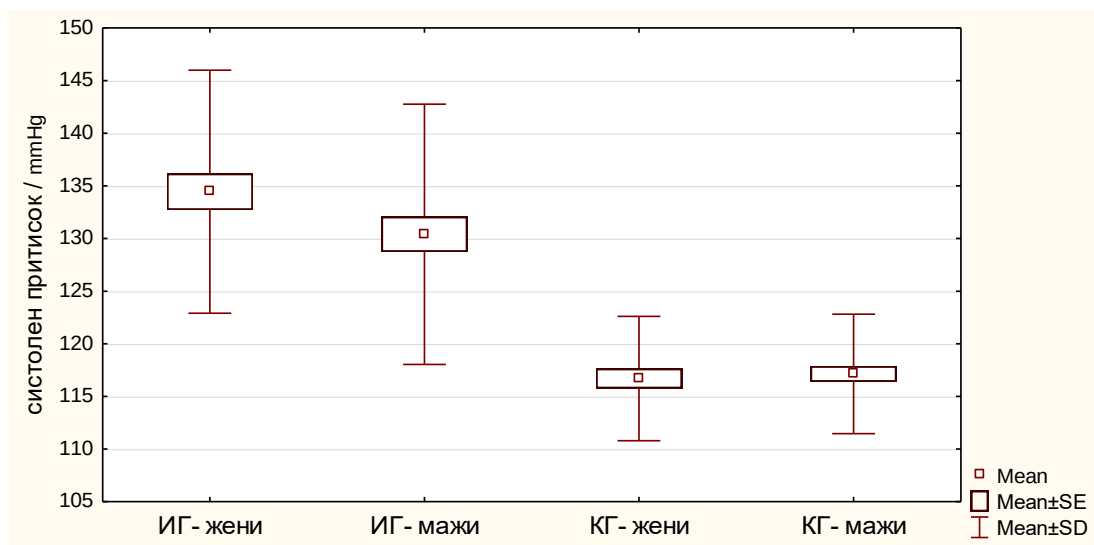
Табела 20. Средни вредности на систолниот притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 20. Mean values of systolic pressure / mmHg in the subjects from the two examined groups by gender

Испитувани групи	систолен притисок / mmHg			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	134,4	11,5	110	160
ИГ - мажи	130,4	12,36	110	150
КГ - жени	116,7	5,90	105	140
КГ - мажи	117,1	5,67	108	130
вкупно	124,6	12,16	105	160

Графикон 20. Средни вредности на систолен притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph 20. Mean values of systolic pressure / mmHg in the subjects from the two examined groups by gender



На табела 21 се прикажани средните вредности на дијастолниот притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на дијастолниот притисок / mmHg - вредностите се значајно повисоки кај лицата со ХББ во III а и III б фаза на болеста (Mann-Whitney U Test: $Z = 4,783$ $p = 0,00002$). (Табела 21 и Графикон 21)

Табела 21. Средни вредности на дијастолниот притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 21. Mean values of diastolic pressure / mmHg in the subjects from the two studied groups

групи	дијастолен притисок / mmHg			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	83,5	10,7	60	110
Контролна група (КГ)	77,9	5,3	70	100
вкупно	80,7	8,8	60	110

Графикон 21. Средни вредности на дијастолниот притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 21. Mean values of diastolic pressure / mmHg in the subjects from the two studied groups



На табела 22 и Графикон 22 се прикажани средните вредности на дијастолниот притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните вредност на дијастолниот притисок / mmHg во однос на полот (Kruskal-Wallis ANOVA: $N = 29,496$ $p = 0,00001$). Post-hoc анализата покажа значајна разлика помеѓу средните вредности кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = 4,076$ $p = 0,00046$), како и помеѓу вредностите на почетокот на студијата кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -2,659$ $p = 0,0078$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 2,220$ $p = 0,0263$) разликите се значајни - жените имаат значајно повисок дијастолен притисок. Помеѓу жените и мажите од КГ разликите не се значајни ($Z = -0,5558$ $p = 0,5783$).

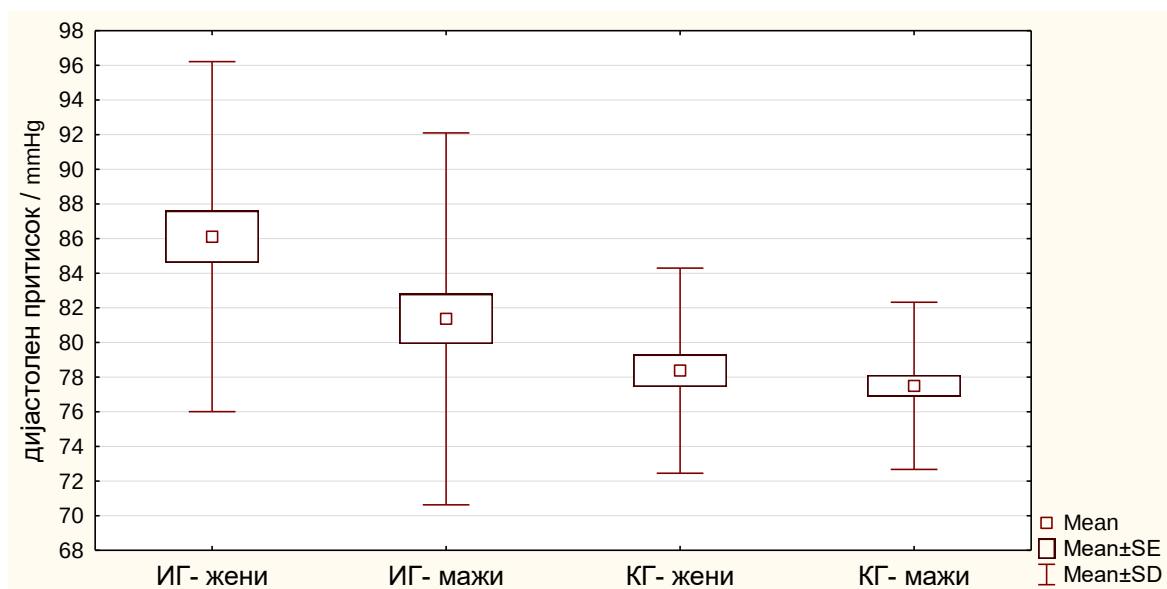
Табела 22. Средни вредности на дијастолен притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 22. Mean values of diastolic pressure / mmHg in the subjects from the two examined groups by gender

Испитувани групи	дијастолен притисок / mmHg			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	86,1	10,1	60	110
ИГ - мажи	81,4	10,7	60	100
КГ - жени	78,4	5,9	70	100
КГ - мажи	77,5	4,8	70	90
вкупно	80,6	8,9	60	110

Графикон 22. Средни вредности на дијастолен притисок / mmHg кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph 22. Mean values of diastolic pressure / mmHg in the subjects from the two examined groups by gender



На табела 23 се прикажани средните вредности на вкупните липиди (TL) кај испитаниците од двете испитувани групи. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на вкупните липиди (TL). (Mann-Whitney U Test: $Z = 3,987$ $p = 0,00006$). (Табела 23 и Графикон 23)

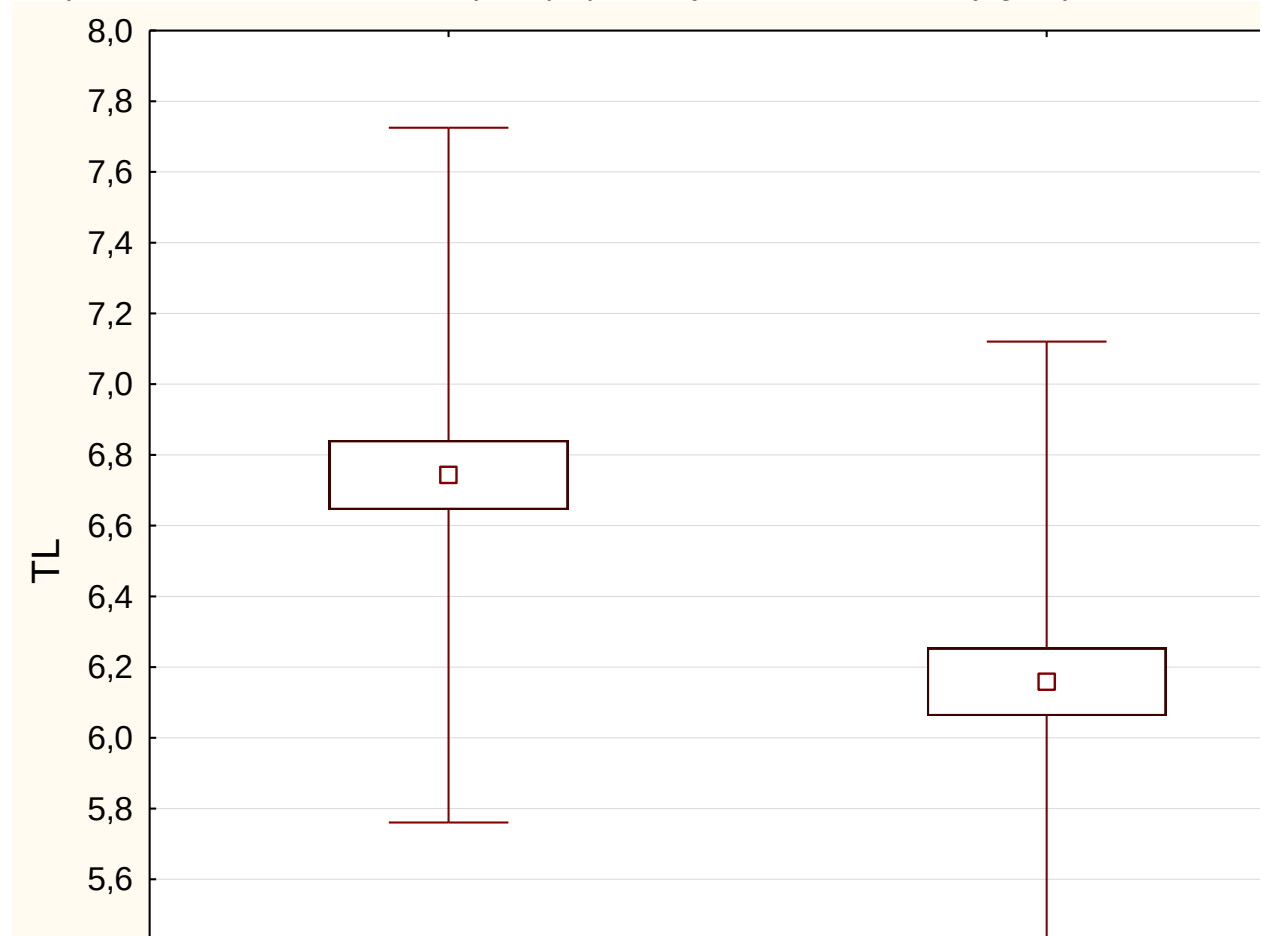
Табела 23. Средни вредности на вкупните липиди (TL) кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 23. Mean values of total lipids (TL) in subjects from both study groups

групи	вкупни липиди (TL)			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	6,7	0,98	4,0	8,7
Контролна група (КГ)	6,2	0,96	3,7	8,1
вкупно	6,4	1,01	3,7	8,7

Графикон 23. Средни вредности на вкупни липиди (TL) кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 23. Mean values of total lipids (TL) in subjects from both study groups



На табела 24 и Графикон 24 се прикажани стедните вредности на вкупните липиди (TL) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните вредност на вкупните липиди (TL) во однос на полот (Kruskal-Wallis ANOVA: $H = 31,922$ $p = 0,00001$). Post-hoc анализата покажа дека има значајна разлика помеѓу средните вредности кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = 3,561$ $p = 0,0003$), додека кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -1,682$ $p = 0,0924$) разликите не се значајни. Разликите се значајни и помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 4,042$ $p = 0,0005$), а помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = -0,735$ $p = 0,4621$) нема значајни разлики.

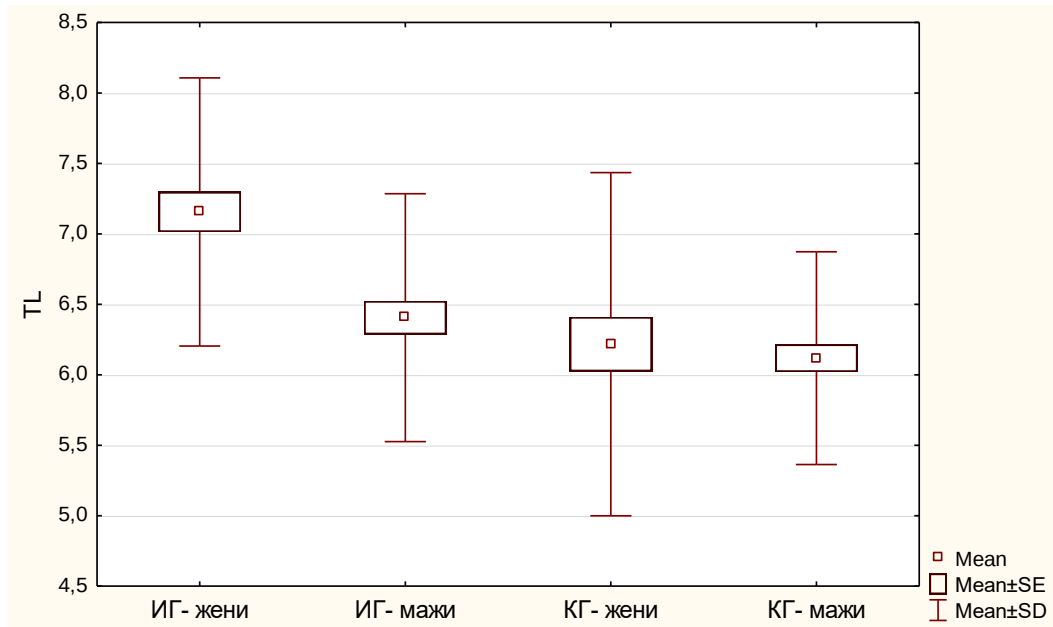
Табела 24. Средни вредности на вкупни липиди (TL) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 24. Mean values of total lipids (TL) in the subjects from the two studied groups by gender

Испитувани групи	вкупни липиди (TL)			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	7,2	0,95	4,0	8,7
ИГ - мажи	6,4	0,87	4,8	8,2
КГ - жени	6,2	1,21	3,7	8,1
КГ - мажи	6,1	0,75	4,6	7,9
вкупно	6,4	1,01	3,7	8,7

Графикон 24. Средни вредности на вкупни липиди (TL)кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph 24. Mean values of total lipids (TL) in the subjects from the two studied groups by gender



На табела 25 се прикажани средните вредности на вкупниот холестерол (TCh) кај испитаниците од двете испитувани групи. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на вкупниот холестерол (TCh). (Mann-Whitney U Test: $Z = 6,087$ $p = 0,00001$). (Табела 25 и Графикон 25)

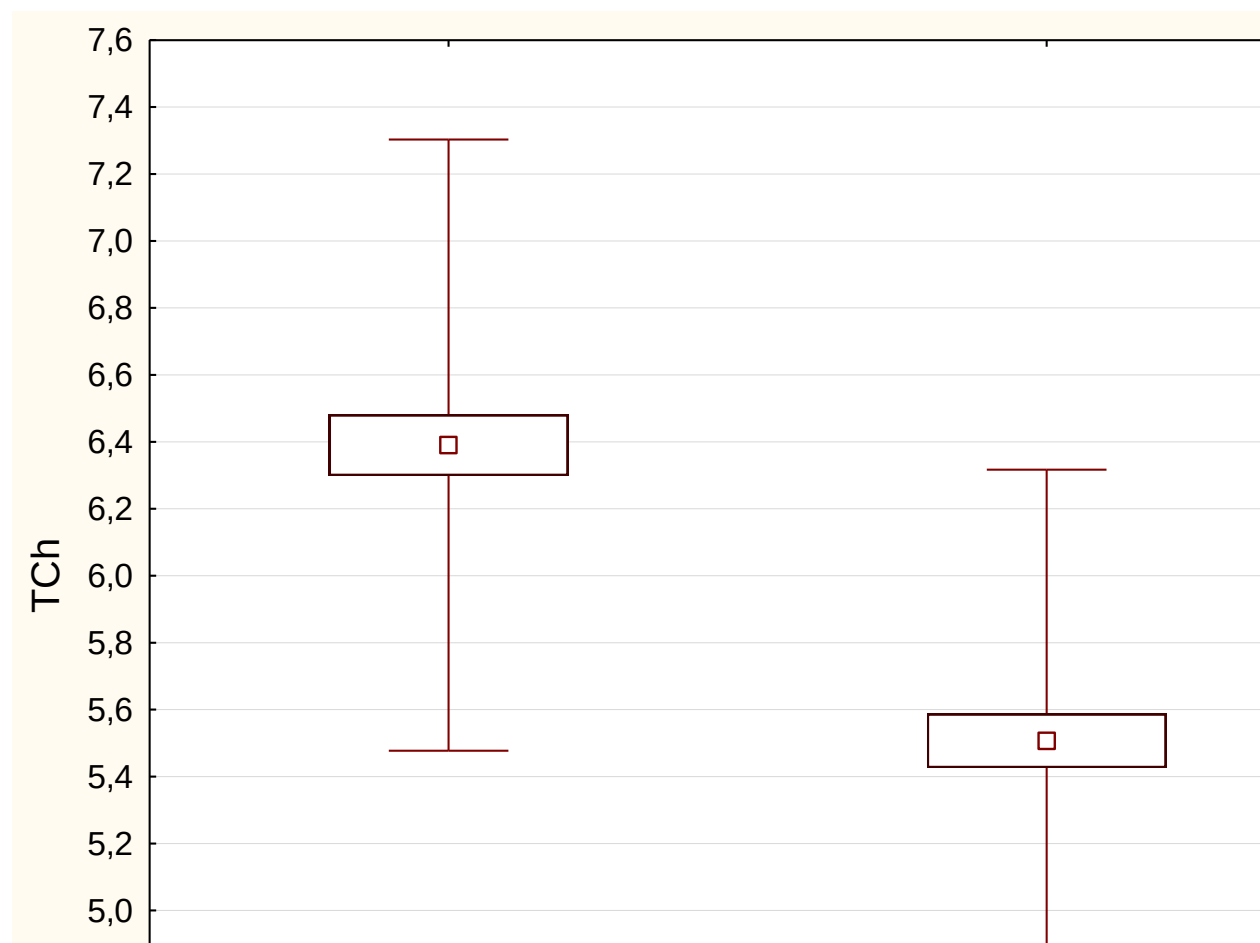
Табела 25. Средни вредности на вкупниот холестерол (TCh) кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 25. Mean values of total cholesterol (TCh) in the subjects from the two studied groups

групи	вкупен холестерол (TCh)			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	6,4	0,9	4,5	8,1
Контролна група (КГ)	5,5	0,8	3,5	7,0
вкупно	5,9	0,9	3,5	8,1

Графикон 25. Средни вредности на вкупниот холестерол (TCh) кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 25. Mean values of total cholesterol (TCh) in the subjects from the two studied groups



На табела 26 и Графикон 26 се прикажани стедните вредности на вкупниот холестерол (TCh) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните вредност на вкупниот холестерол (TCh) во однос на полот (Kruskal-Wallis ANOVA: $H = 14,884$ $p = 0,0019$). Post-hoc анализата покажа дека има значајна разлика помеѓу средните вредности кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = -3,412$ $p = 0,00064$), како и помеѓу вредностите на почетокот на студијата кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -2,297$ $p = 0,0218$). Разликите се значајни и помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = -2,109$ $p = 0,0348$), како и кај КГ ($Z = 2,466$ $p = 0,0136$) – жените имаат повисоки вредности во ИГ, а мажите имаат значајно повисоки вредности во КГ.

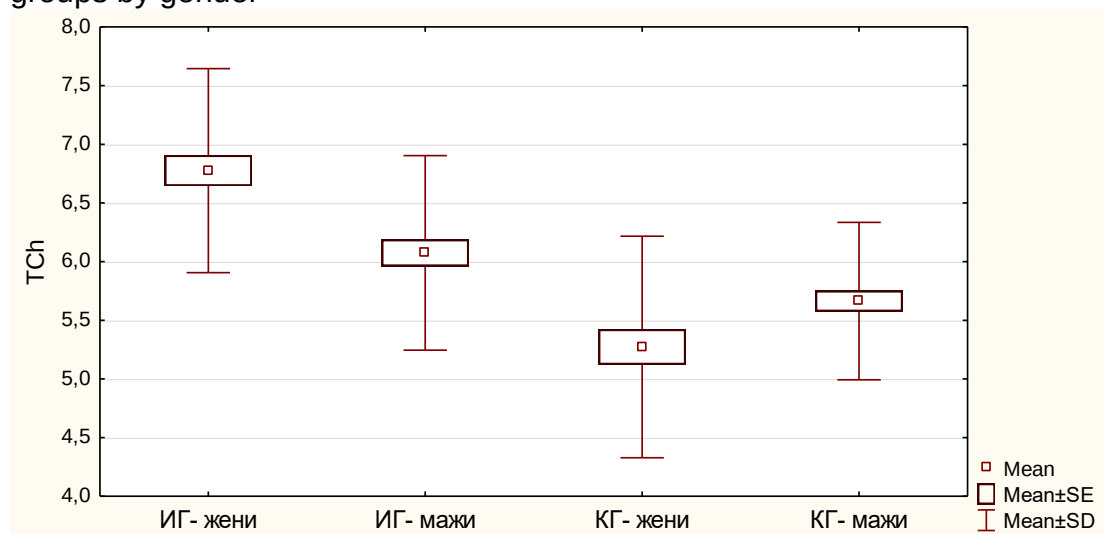
Табела 26. Средни вредности на вкупен холестерол (TCh) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 26. Mean values of total cholesterol (TCh) in the subjects from the two studied groups by gender

Испитувани групи	вкупен холестерол (TCh)			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	6,8	0,86	4,5	8,1
ИГ - мажи	6,1	0,83	4,8	8,0
КГ - жени	5,3	0,94	3,5	7,0
КГ - мажи	5,7	0,67	4,0	7,0
вкупно	5,9	0,96	3,5	8,1

Графикон 26. Средни вредности на вкупен холестерол (TCh) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph 26. Mean values of total cholesterol (TCh) in the subjects from the two studied groups by gender



На табела 27 се прикажани средните вредности на триглицеридите (TG) кај испитаниците од двете испитувани групи. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на триглицеридите (TG). (Mann-Whitney U Test: $Z = 8,057$ $p = 0,00001$). (Табела 27 и Графикон 27)

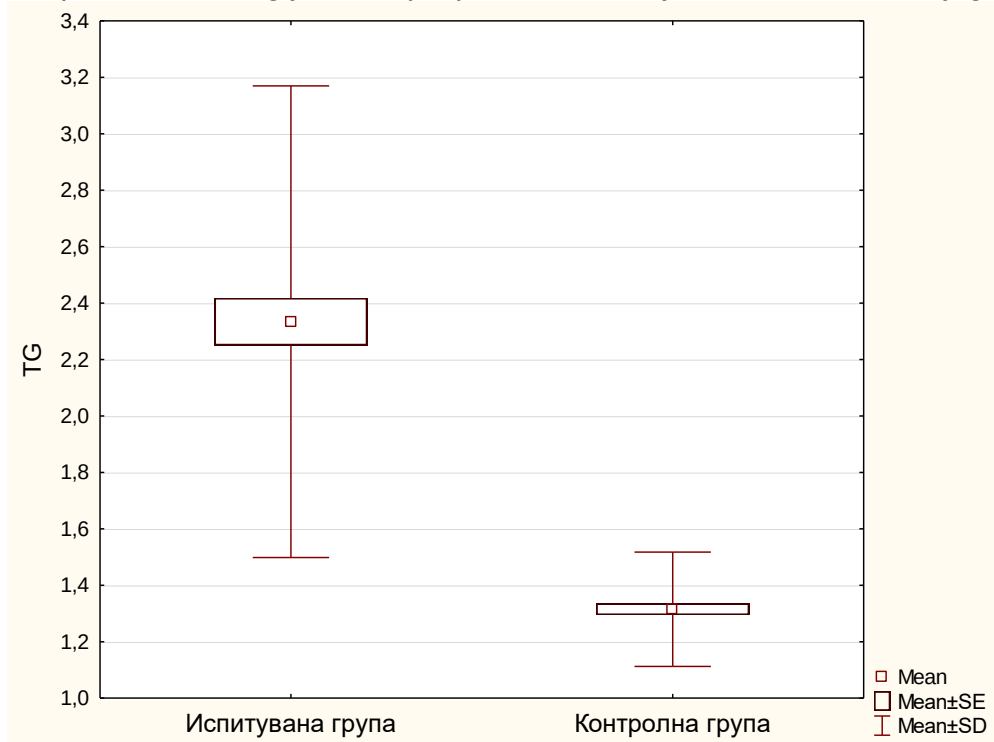
Табела 27 Средни вредности на триглицеридите (TG) кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 27 Mean triglyceride (TG) values in subjects from both study groups

групи	триглицериди (TG)			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	2,3	0,8	0,9	3,8
Контролна група (КГ)	1,3	0,2	0,8	1,8
вкупно	1,8	0,8	0,8	3,8

Графикон 27. Средни вредности на триглицеридите (TG) кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 27 Mean triglyceride (TG) values in subjects from both study groups



На табела 28 и Графикон 28 се прикажани стедните вредности на триглицеридите (TG) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните вредност на триглицеридите (TG) во однос на полот (Kruskal-Wallis ANOVA: $H = 33,860$ $p = 0,00001$). Post-hoc анализата покажа дека има значајна разлика помеѓу средните вредности кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = 7,637$ $p = 0,00001$), како и помеѓу вредностите на почетокот на студијата кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -3,955$ $p = 0,0007$). Разликите се значајни и помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 3,685$ $p = 0,0002$), додека помеѓу мажите и жените од КГ ($Z = -0,714$ $p = 0,4751$) разликите не се значајни.

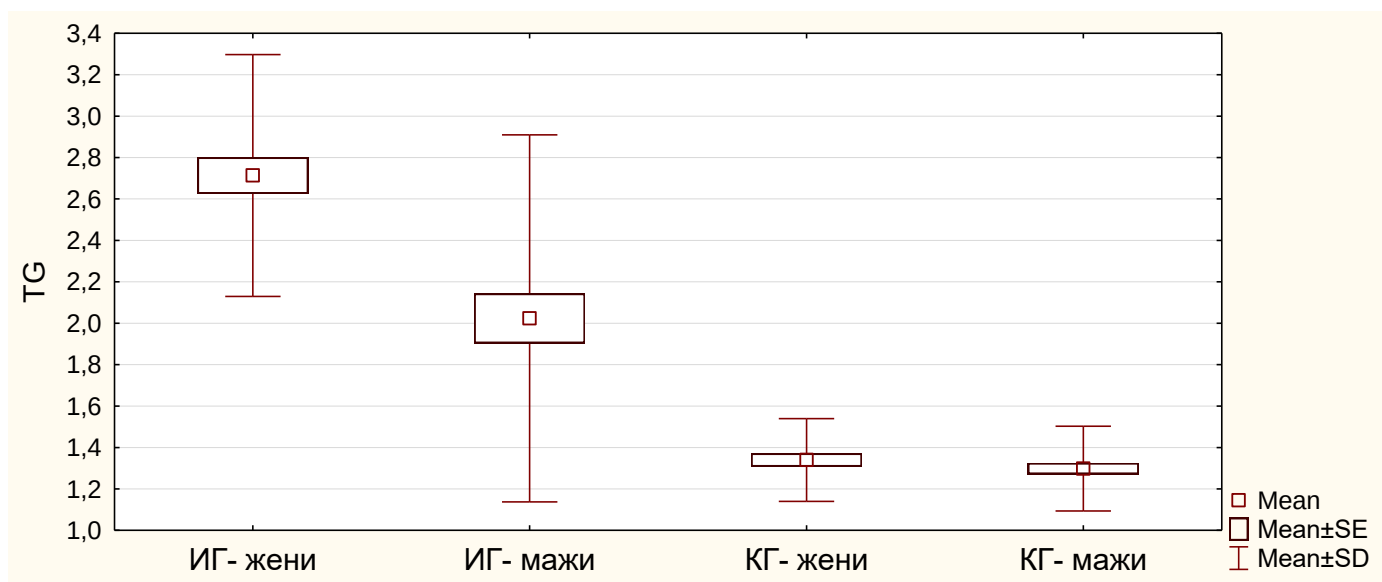
Табела 28. Средни вредности на триглицеридите (TG) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 28. Mean triglyceride (TG) values in subjects from both study groups by gender

Испитувани групи	триглицериди (TG)			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	2,7	0,6	1,2	3,8
ИГ - мажи	2,0	0,9	0,9	3,5
КГ - жени	1,3	0,2	1,0	1,8
КГ - мажи	1,3	0,2	0,8	1,7
вкупно	1,8	0,8	0,8	3,8

Графикон 28. Средни вредности на триглицеридите (TG) кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph 28. Mean triglyceride (TG) values in subjects from both study groups by gender



На табела 29 се прикажани средните вредности на HDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на HDL-Ch – регистрираните вредности кај испитаниците од контролната група се значајно повисоки. (Mann-Whitney U Test: $Z = -9,796$ $p = 0,00001$). (Табела 29 и Графикон 29)

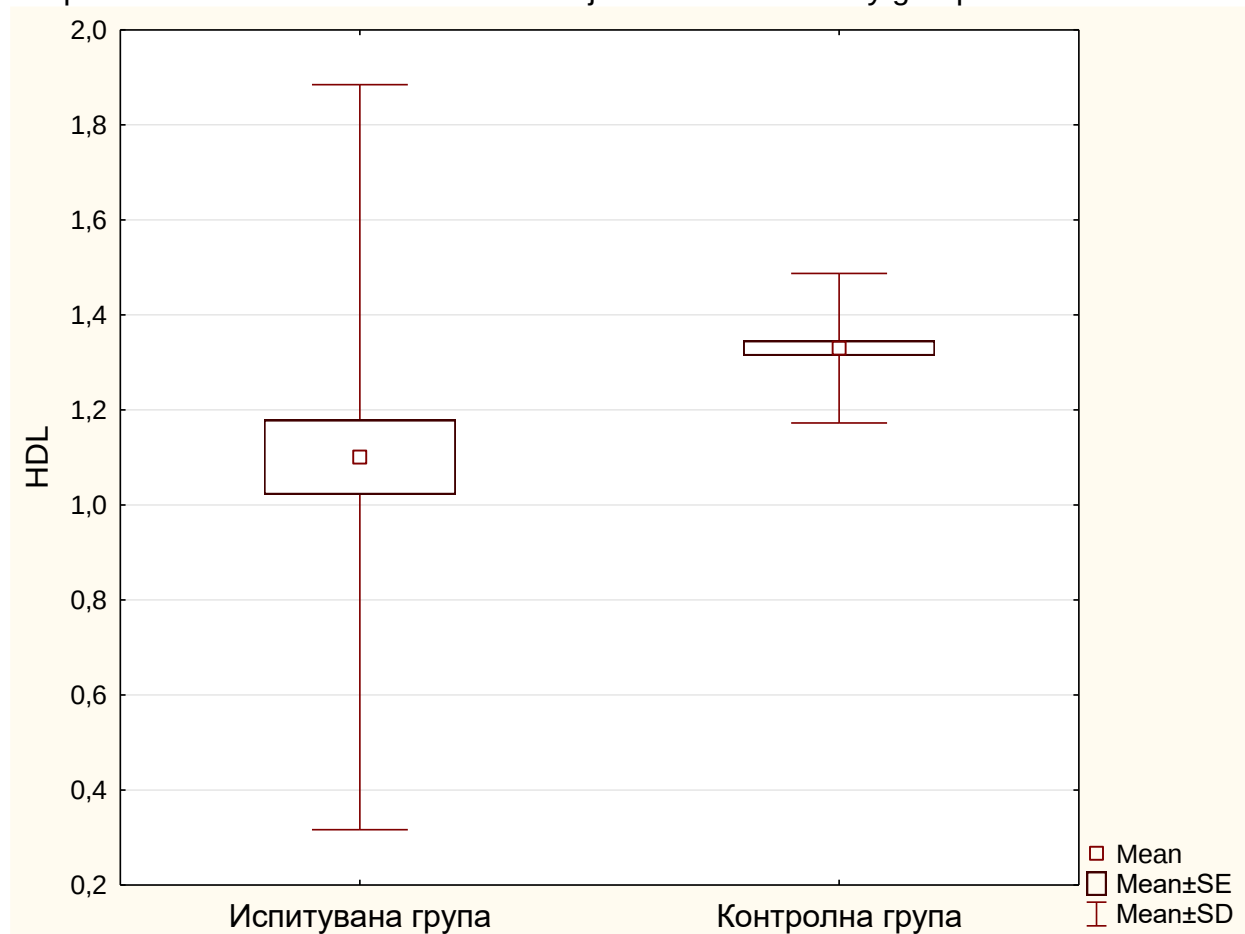
Табела 29 Средни вредности на HDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 29 Mean values of HDL-Ch in subjects from both study groups

групи	HDL-Ch			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	1,1	0,8	0,7	8,7
Контролна група (КГ)	1,3	0,2	0,9	1,7
вкупно	1,2	0,6	0,7	8,7

Графикон 29. Средни вредности на HDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 29 Mean values of HDL-Ch in subjects from both study groups



На табела 30 и Графикон 30 се прикажани стедните вредности на HDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните вредност на HDL-Ch во однос на полот (Kruskal-Wallis ANOVA: $H = 19,856$ $p = 0,00001$). Post-hoc анализата покажа дека има значајна разлика помеѓу средните вредности кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = -5,928$ $p = 0,00002$), како и помеѓу вредностите на почетокот на студијата кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -7,804$ $p = 0,0001$). Разликите се значајни и помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 2,068$ $p = 0,0386$) – кај жените вредностите се повисоки, додека помеѓу мажите и жените од КГ ($Z = 0,379$ $p = 0,7039$) разликите не се значајни.

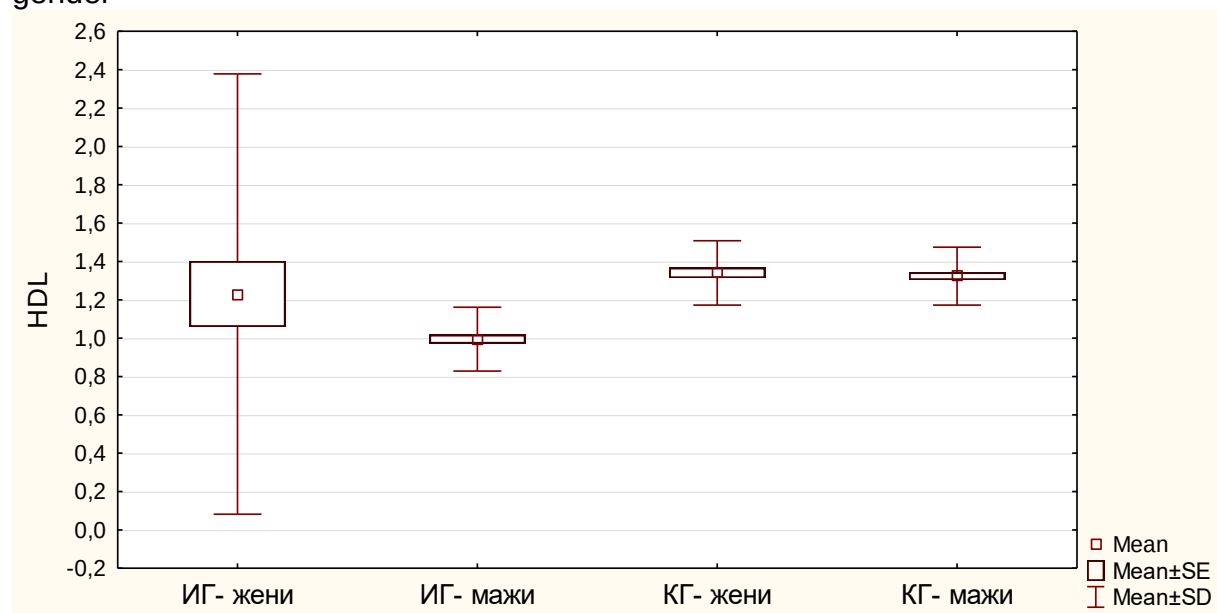
Табела 30. Средни вредности на HDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 30. Mean values of HDL-Ch in the subjects from the two studied groups by gender

Испитувани групи	HDL-Ch			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	1,2	1,1	0,8	8,7
ИГ - мажи	1,0	0,2	0,7	1,5
КГ - жени	1,3	0,2	1,0	1,7
КГ - мажи	1,3	0,1	0,9	1,6
вкупно	1,2	0,6	0,7	8,7

Графикон 30. Средни вредности на HDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph 30. Mean values of HDL-Ch in the subjects from the two studied groups by gender



На табела 31 се прикажани средните вредности на LDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи. Анализата покажа дека постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на LDL-Ch – регистрираните вредности кај испитаниците од ИГ се значајно повисоки. (Mann-Whitney U Test: $Z = 10,345$ $p = 0,00001$). (Табела 31 и Графикон 31)

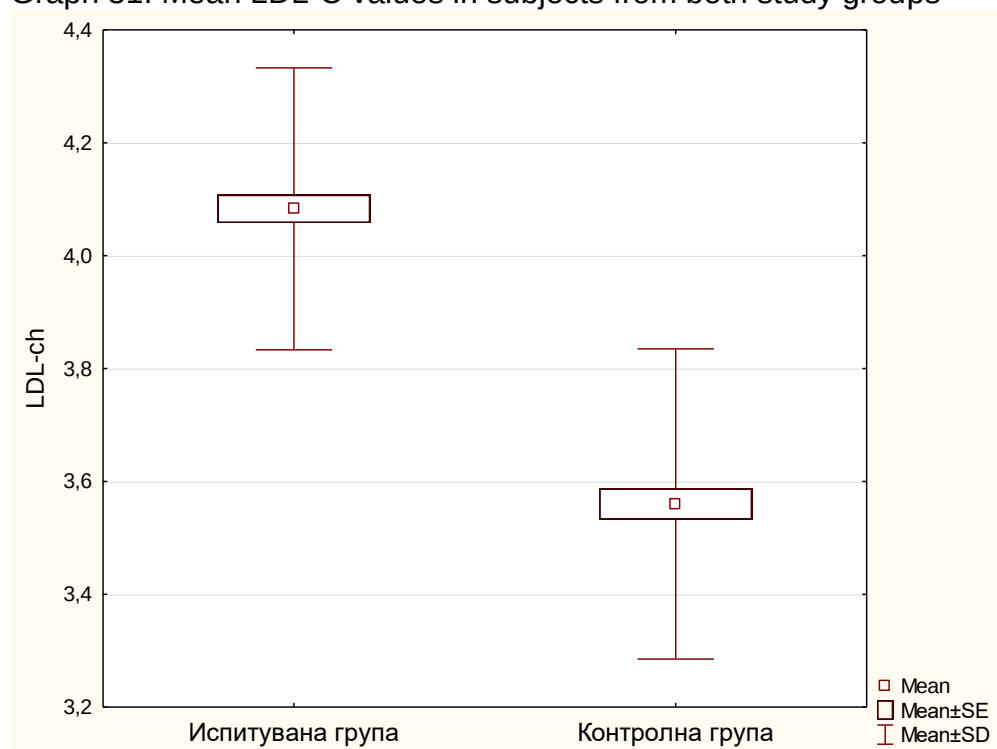
Табела 31. Средни вредности на LDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи

Table 31. Mean LDL-C values in subjects from both study groups

групи	LDL-Ch			
	просек	СД	min	max
Испитувана група (ИГ)	4,1	0,25	3,5	4,8
Контролна група (КГ)	3,5	0,27	2,9	4,2
вкупно	3,8	0,37	2,9	4,8

Графикон 31. Средни вредности на LDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи

Graph 31. Mean LDL-C values in subjects from both study groups



На табела 32 и Графикон 32 се прикажани стедните вредности на LDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи според пол. Според анализата на варијанса, постојат значајни разлики помеѓу средните вредност на LDL-Ch во однос на полот (Kruskal-Wallis ANOVA: $H = 108,318$ $p = 0,00001$). Post-hoc анализата покажа дека има значајна разлика помеѓу средните вредности кај жените од ИГ и жените од КГ ($Z = 6,629$ $p = 0,00001$), како и помеѓу вредностите на почетокот на студијата кај мажите од ИГ и мажите од КГ ($Z = -7,947$ $p = 0,00001$). Разликите помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 0,755$ $p = 0,4501$) како и помеѓу мажите и жените од КГ ($Z = 1,037$ $p = 0,2993$) не се значајни.

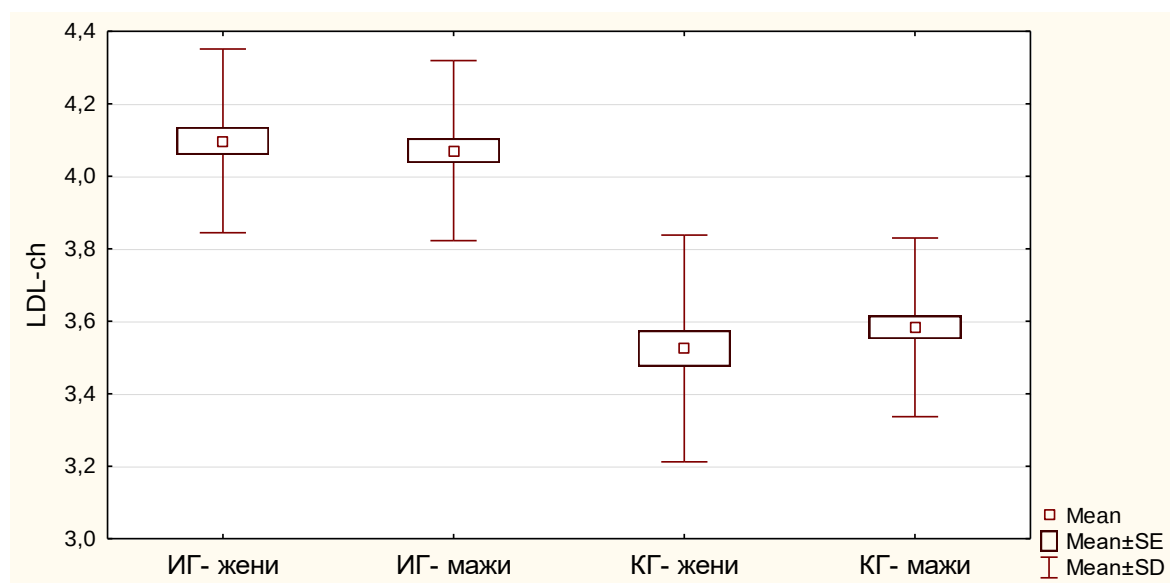
Табела 32. Средни вредности на LDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Table 32. Mean LDL-C values in subjects from both study groups by gender

Испитувани групи	LDL-Ch			
	просек	СД	min	max
ИГ - жени	4,09	0,25	3,5	4,6
ИГ - мажи	4,07	0,25	3,6	4,8
КГ - жени	3,52	0,31	3,0	4,0
КГ - мажи	3,58	0,25	2,9	4,2
вкупно	3,82	0,37	2,9	4,8

Графикон 32. Средни вредности на LDL-Ch кај испитаниците од двете испитувани групи според пол

Graph 32. Mean LDL-C values in subjects from both study groups by gender



Вредностите на еритроцитите, хемоглобинот, хематокритот, леукоцитите и CRP измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела бр. 33 и графикон бр.33.. Анализите на варијанса покажаа дека постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на овие параметри од една до друга контрола (Friedman ANOVA $p = 0,0001$). При секое мерење по 4, по 8 и по 12

месеци, вредностите на еритроцитите, хемоглобинот и хематокритот значајно се намалуваа, а вредностите на леукоцитите и CRP беа значајно повисоки. Разликите беа најзначајни по 8 и 12 месеци од почетокот на истражувањето за сите параметри (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p=0,0001$). (Табела и Графикон 33)

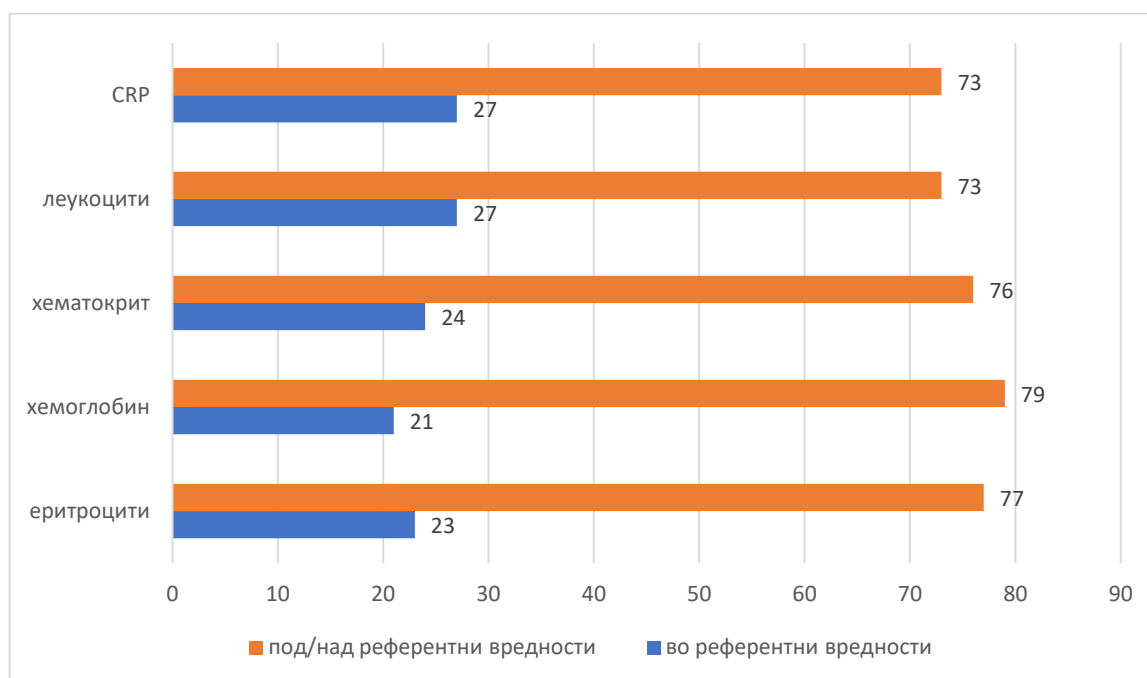
Табела 33. Средни вредности на еритроцити, хемоглобин, хематокрит, леукоцити и CRP кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 33. Mean values of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, leukocytes and CRP in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

параметар	на почеток	по 4 месеци	по 8 месеци	по 12 месеци
Еритроцити ($10^6/\text{mm}^3$)	3,9±0,6	3,9±0,3	3,5±0,4	3,2±0,2
Хемоглобин (g/dl)	11,2±1,1	10,8±0,5	9,7±0,4	9,3±0,3
Хематокрит (%)	35±1,4	35±2,0	32±3,1	29±1,4
Леукоцити ($10^3/\text{mm}^3$)	9,7±1,8	9,2±0,9	11,0±1,6	13,7±2,2
CRP	4,0±1,7	5,0±1,3	8,0±1,8	14,0±3,5

Графикон 33. Дистрибуција на испитаниците од испитуваната група според отстапувања од референтните вредности на еритроцити, хемоглобин, хематокрит, леукоцити и CRP по 12 месеци

Chart 33. Distribution of respondents from the study group according to deviations from the reference values of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, leukocytes and CRP after 12 months



Вредностите на tHcy измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 34 и графикон 34. Анализата на варијанса покажа дека постојат многу значајни разлики помеѓу средните вредности на tHcy од една до друга контрола (Friedman ANOVA Chi Sqr. = 244,887 (df = 3) $p = 0,000001$). При секое мерење на tHcy, вредностите по 4, по 8 и по 12 месеци многу значајно се повисоки (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$).

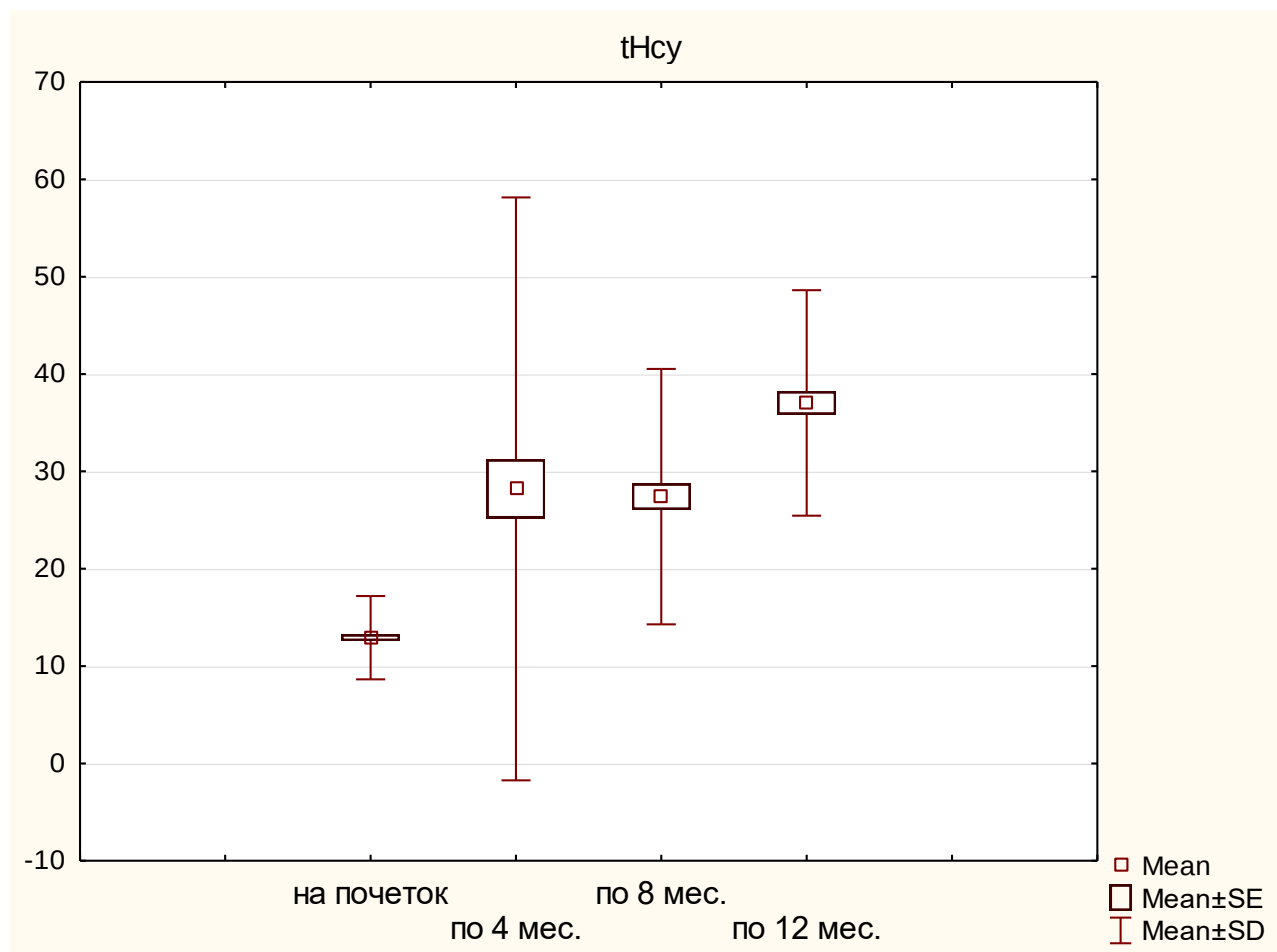
Табела 34. Средни вредности на tHcy кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 34. Mean tHcy values in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

tHcy	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	16,95	0,88	114,5
По 4 месеци	28,19	29,94	211,0
По 8 месеци	27,41	13,12	288,0
По 12 месеци	37,03	11,58	386,5

Графикон 34. Средни вредности на tHcy кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски

Graph 34. Mean tHcy values in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Вредностите на уреата во серум (UrS) измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 35 и графикон 35. Анализата на варијанса покажа дека постојат многу значајни разлики помеѓу средните вредности на UrS (Friedman ANOVA Chi Sqr. = 264,077 (df = 3) $p = 0,000001$). Сите средни вредности на UrS, на почетокот на студијата, по 4, по 8 и по 12 месеци, меѓу себе многу значајно се разликуваат, односно значајно растат (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,000001$).

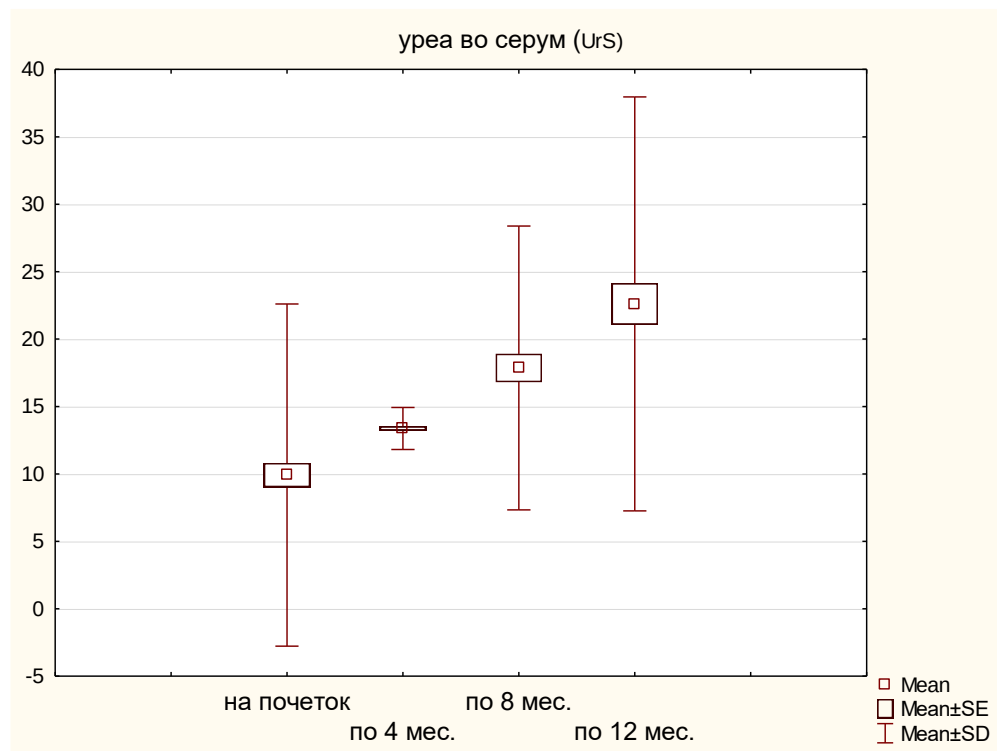
Табела 35. Средни вредности на UrS кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 35. Mean values of UrS in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

уреа во серум (UrS)	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	13,4	7,2	117,5
По 4 месеци	13,3	1,5	194,0
По 8 месеци	17,8	10,5	298,0
По 12 месеци	22,6	15,3	390,5

Графикон 35. Средни вредности на уреа во серум (UrS) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Graph 35. Mean values of UrS in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Вредностите на креатининот во серум (CrS) измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 36 и графикон 36. Анализата на варијанса покажа дека постојат многу значајни разлики помеѓу средните вредности на CrS (Friedman ANOVA Chi Sqr. = 278,700 (df = 3) $p = 0,000001$). Сите средни вредности на CrS, на почетокот на студијата, по 4, по 8 и по 12 месеци, меѓу себе многу значајно се разликуваат, односно значајно растат (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$).

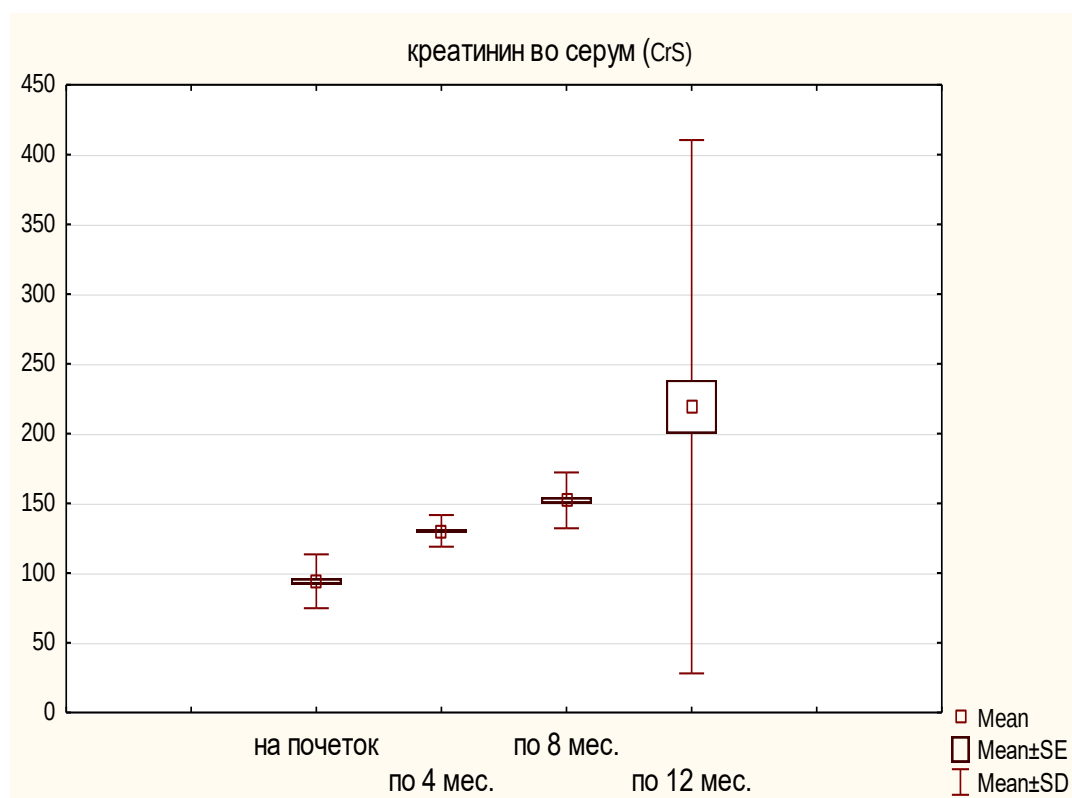
Табела 36. Средни вредности на CrS кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 36. Mean CrS values in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

креатинин во серум (CrS)	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	94,2	19,3	106,5
По 4 месеци	130,3	11,3	208,5
По 8 месеци	152,1	20,0	291,0
По 12 месеци	219,3	191,2	394,0

Графикон 36. Средни вредности на креатинин во серум (CrS) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Graph 36. Mean CrS values in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



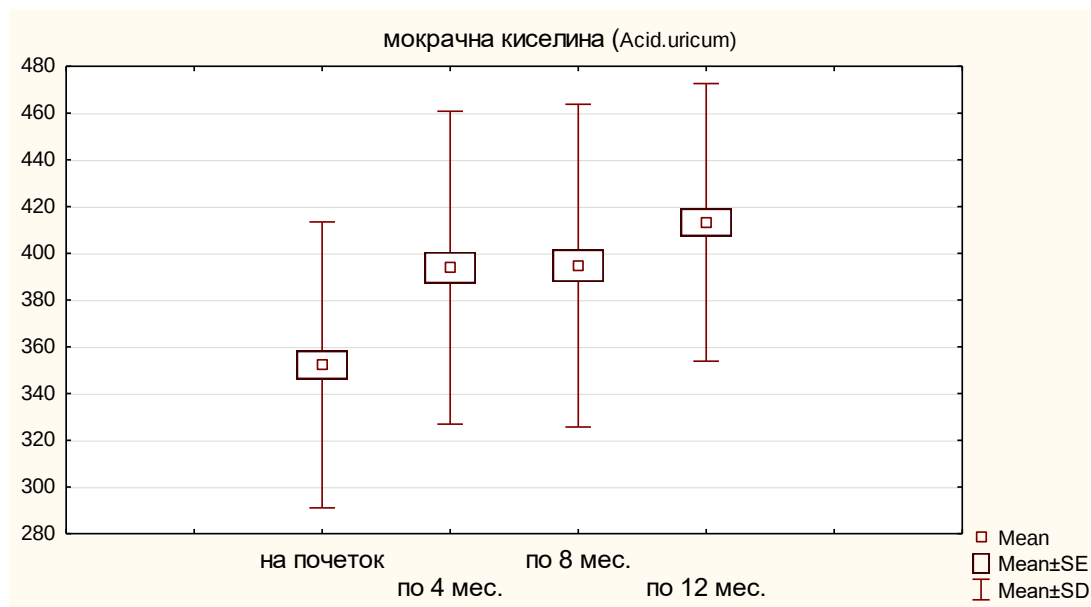
Вредностите на мокрачната киселина (Acid.uricum) измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 37 и графикон 37. Анализата на варијанса покажа дека постојат значајни разлики помеѓу средните вредности

на мокрачната киселина (Friedman ANOVA Chi Sqr. = 60,936 (df = 3) p = 0,0001). Сите средни вредности на мокрачната киселина на почетокот на студијата, по 4, по 8 и по 12 месеци, меѓу себе значајно се разликуваат, односно значајно растат (Wilcoxon Matched Pairs Test: p = 0,001). Само помеѓу средните вредности по 4 и по 8 месеци разликата не е значајна (Wilcoxon Matched Pairs Test: p = 0,7299).

Табела 37. Средни вредности на мокрачната киселина (Acid.uricum) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди
Table 37. Mean values of uric acid (Acid.uricum) in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

мокрачна киселина (Acid.uricum)	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	352,2	61,2	185,5
По 4 месеци	393,8	66,9	259,5
По 8 месеци	394,7	69,1	250,5
По 12 месеци	413,2	59,4	304,5

Графикон 37. Средни вредности на мокрачната киселина (Acid.uricum) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди
Graph 37. Mean values of uric acid (Acid.uricum) in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Вредностите на протеинуријата / 24 часа измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 38 и графикон 38. Анализата на варијанса покажа дека постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на протеинуријата/24 часа (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 217,790 (df = 3) $p = 0,000001$). Вредностите на протеинуријата / 24 часа на почетокот на студијата значајно се повисоки во однос на вредностите по 4, по 8 и по 12 месеци (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$). Меѓу вредностите по 4 и 8 месеци, разликите не се значајни ($p = 0,4822$), а средните вредности по 8 и по 12 месеци значајно се разликуваат за $p = 0,0001$.

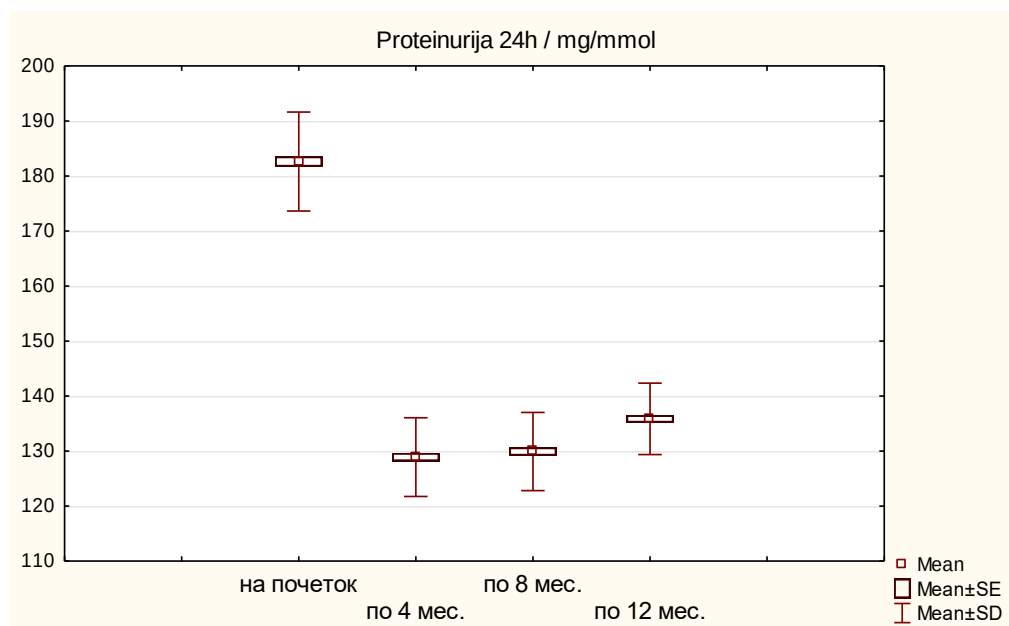
Табела 38. Средни вредности на протеинуријата / 24 часа кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 38. Mean values of proteinuria / 24 hours in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

протеинуријата / 24 часа	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	182,6	8,9	400,0
По 4 месеци	128,9	7,1	148,5
По 8 месеци	129,9	7,0	192,5
По 12 месеци	135,8	6,5	259,0

Графикон 38. Средни вредности на протеинуријата / 24 часа кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Graph 38. Mean values of proteinuria / 24 hours in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Вредностите на гломеруларната филтрација (GFR) измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 39 и графикон 39. Анализата на варијанса покажа дека постојат значајни разлики помеѓу средните вредности

на GFR (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 206,533 (df = 3) $p = 0,000001$). Сите средни вредности на GFR на почетокот на студијата, по 4, по 8 и по 12 месеци, меѓу себе значајно се разликуваат, односно значајно се намалуваат (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$).

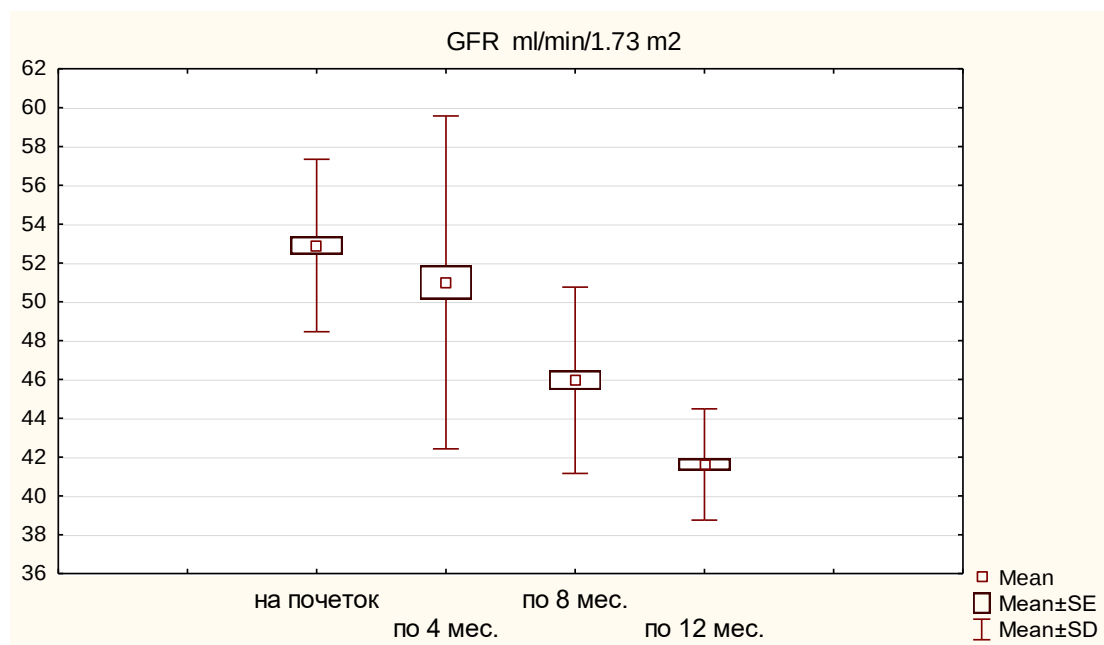
Табела 39. Средни вредности на GFR кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 39. Mean GFR values in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

GFR	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	52,9	4,4	353,5
По 4 месеци	51,0	8,6	306,0
По 8 месеци	45,9	4,7	205,0
По 12 месеци	41,6	2,8	135,5

Графикон 39. Средни вредности на GFR кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Graph 39. Mean GFR values in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Вредностите на систолниот притисок измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 40 и графикон 40. Анализата на варијанса покажа дека постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на систолниот притисок (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 236,748 (df = 3) $p = 0,000001$). Сите средни вредности на систолниот притисок на почетокот на студијата, по 4, по 8 и по 12 месеци, меѓу себе значајно се разликуваат, значајно се зголемуваат од една до друга контрола (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$).

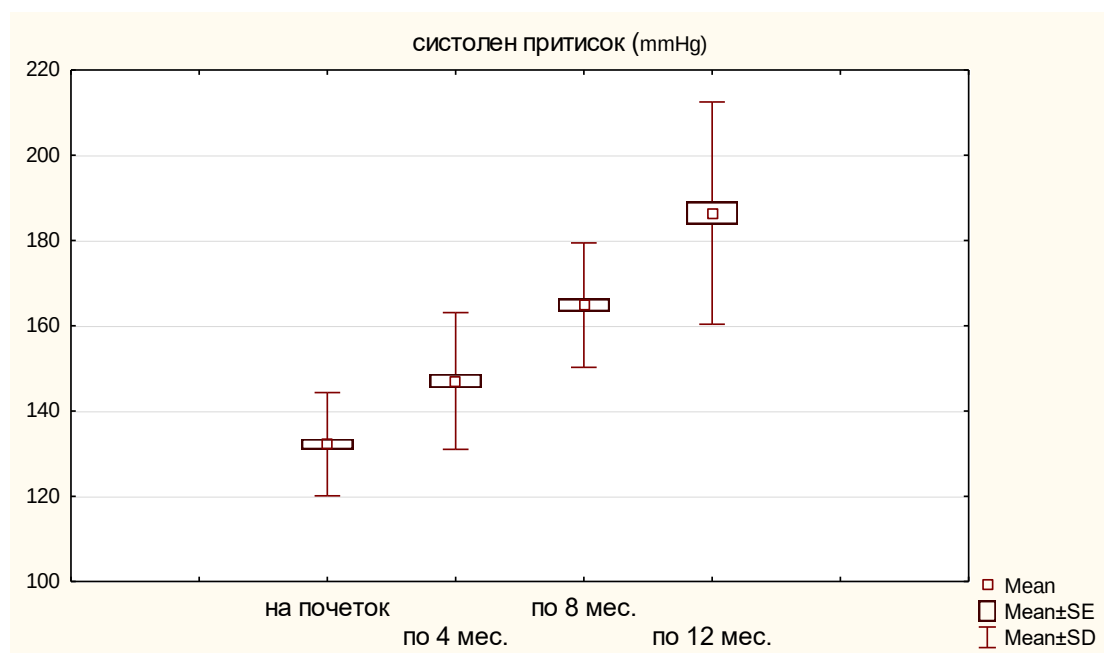
Табела 40. Средни вредности на систолен притисок (mmHg) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 40. Mean values of systolic pressure (mmHg) in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

систолен притисок (mmHg)	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	132,2	12,1	133,5
По 4 месеци	147,0	16,0	197,0
По 8 месеци	164,9	14,6	289,5
По 12 месеци	186,4	26,1	380,0

Графикон 40. Средни вредности на систолен притисок (mmHg) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Graph 40. Mean values of systolic pressure (mmHg) in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Вредностите на дијастолниот притисок измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 41 и графикон 41. Анализата на варијанса покажа дека постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на

дијастолниот притисок (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 151,244 (df = 3) $p = 0,000001$). Вредностите на дијастолниот притисок на почетокот на студијата значајно се пониски во однос на вредностите по 4, по 8 и по 12 месеци (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$). Меѓу вредностите по 4 и 8 месеци, разликите се помали но сепак значајно повисоки (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,0014$).

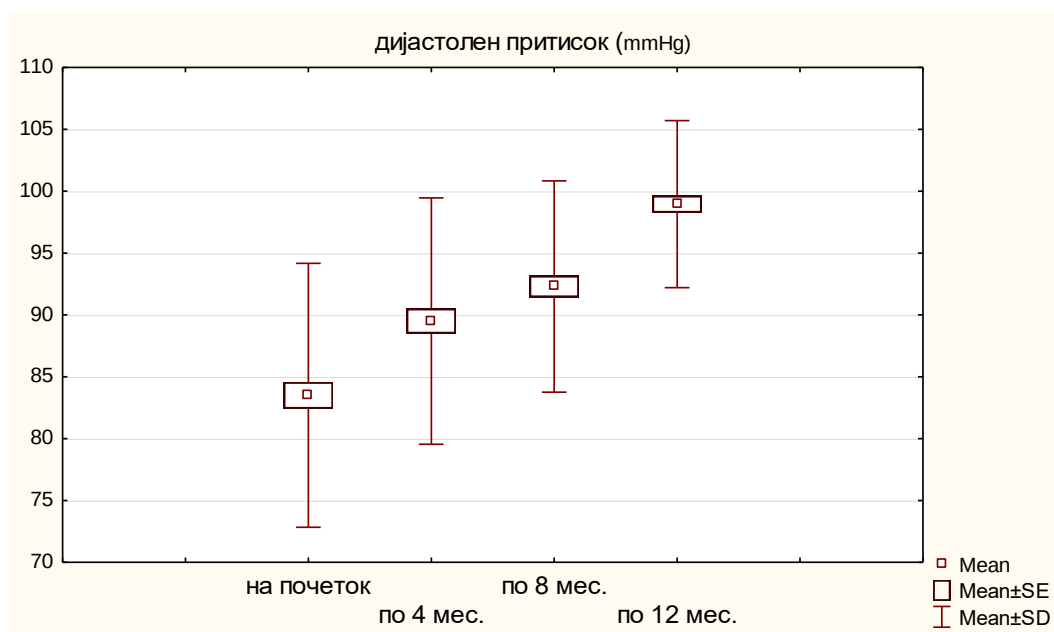
Табела 41. Средни вредности на дијастолен притисок (mmHg) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 41. Mean values of diastolic pressure (mmHg) in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

дијастолен притисок (mmHg)	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	83,5	10,7	171,0
По 4 месеци	89,5	9,9	229,5
По 8 месеци	92,3	8,5	260,0
По 12 месеци	98,9	6,8	339,5

Графикон 41. Средни вредности на дијастолен притисок (mmHg) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Graph 41. Mean values of diastolic pressure (mmHg) in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Вредностите на вкупните липиди (TL) измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 42 и графикон 42. Анализата на варијанса покажа дека постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на вкупните липиди (TL) (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 5,718 (df = 3) $p = 0,001$). Вредностите на вкупните липиди на почетокот на студијата значајно се пониски во однос на вредностите по 8 и по 12 месеци (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,011$), како и по 4 месеци во однос на мерењата по 8 и 12 месеци ($p = 0,0472$). Меѓу вредностите по 8 и 12 месеци, разликите не се значајни ($p = 0,6491$).

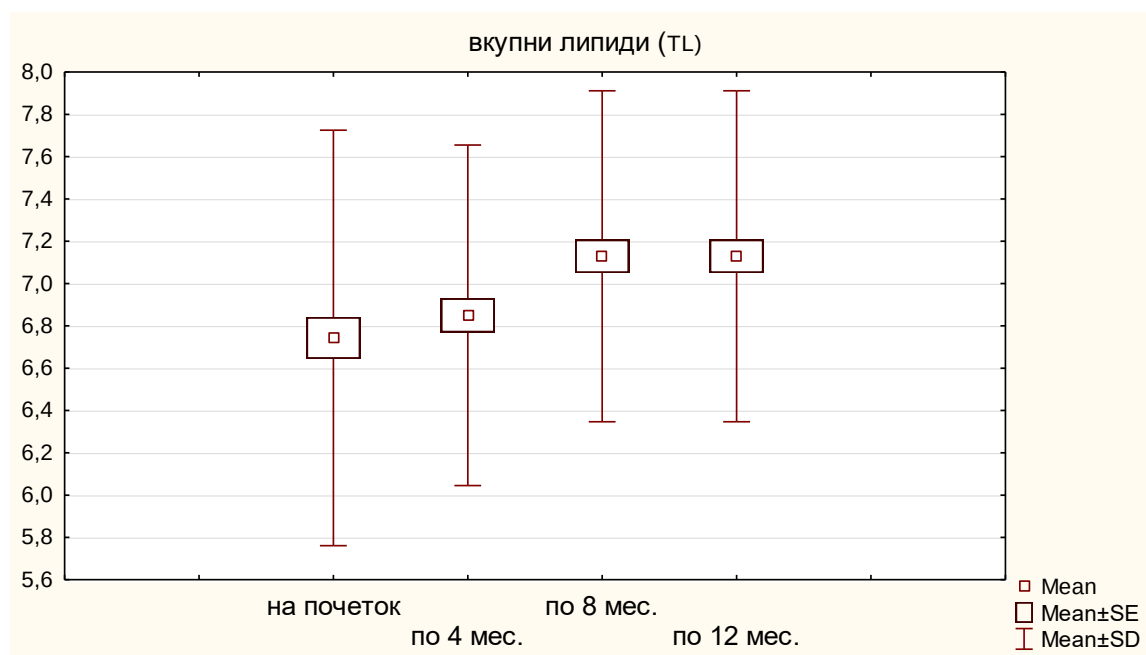
Табела 42. Средни вредности на вкупни липиди (TL) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 42. Mean values of total lipids (TL) in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

вкупни липиди (TL)	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	6,7	0,9	217,5
По 4 месеци	6,8	0,8	233,5
По 8 месеци	7,1	0,7	274,5
По 12 месеци	7,2	0,6	275,4

Графикон 42. Средни вредности на вкупни липиди (TL) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Graph 42. Mean values of total lipids (TL) in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Вредностите на вкупниот холестерол (TCh) измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12

месеци од следењето се прикажани на табела 43 и графикон 43. Анализата на варијанса покажа дека нема значајни разлики помеѓу средните вредности на вкупниот холестерол (TCh) при четирите направени контроли за време на истражувањето (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 1,698 (df = 3) $p = 0,6373$).

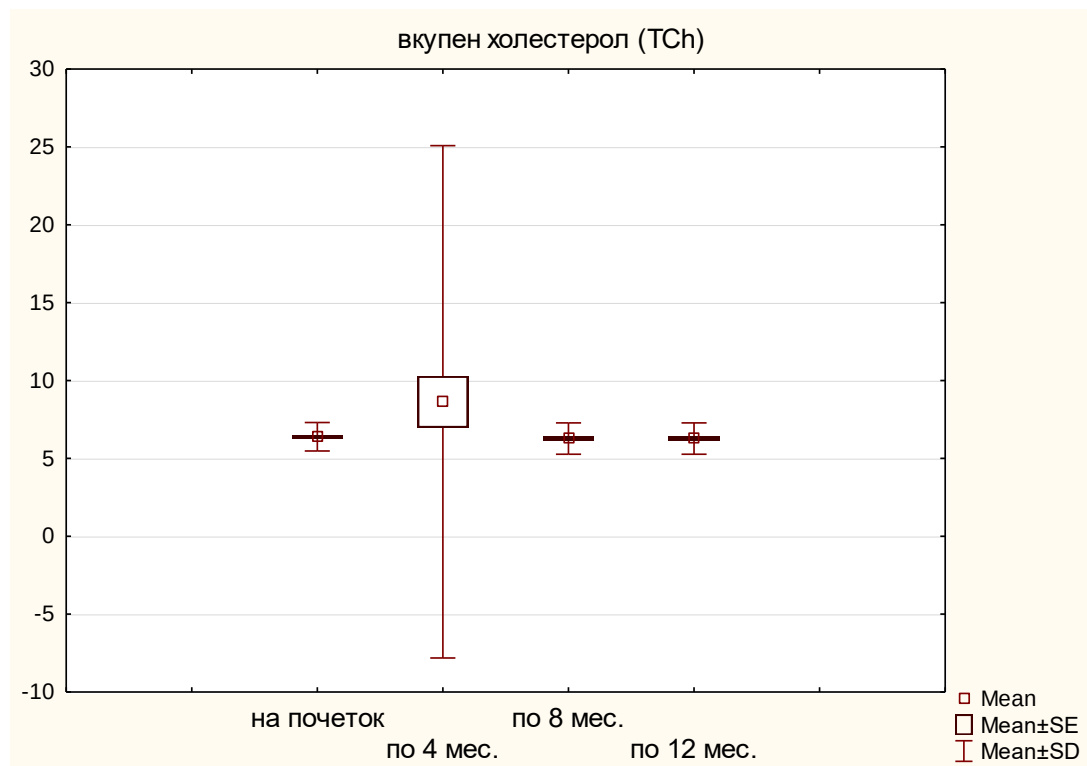
Табела 43. Средни вредности на вкупен холестерол (TCh) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 43. Mean values of total cholesterol (TCh) in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

вкупен холестерол (TCh)	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	6,4	0,9	258,5
По 4 месеци	8,6	16,4	253,5
По 8 месеци	6,3	1,0	244,0
По 12 месеци	6,2	1,0	244,0

Графикон 43. Средни вредности на вкупен холестерол (TCh) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 43. Mean values of total cholesterol (TCh) in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Вредностите на триглицеридите (TG) измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 44 и графикон 44. Анализата на варијанса покажа дека има значајни разлики помеѓу средните вредности на триглицеридите (TG) (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 108,494 (df = 3) $p = 0,000001$). Вредностите на триглицеридите на почетокот на студијата значајно се пониски во однос на вредностите по 4, 8 и по 12 месеци (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$). По 4 месеци разликите се помалку значајни ($p = 0,0025$) во однос на мерењата по 8 и 12 месеци. Меѓу вредностите по 8 и 12 месеци, разликите не се значајни ($p = 0,8979$).

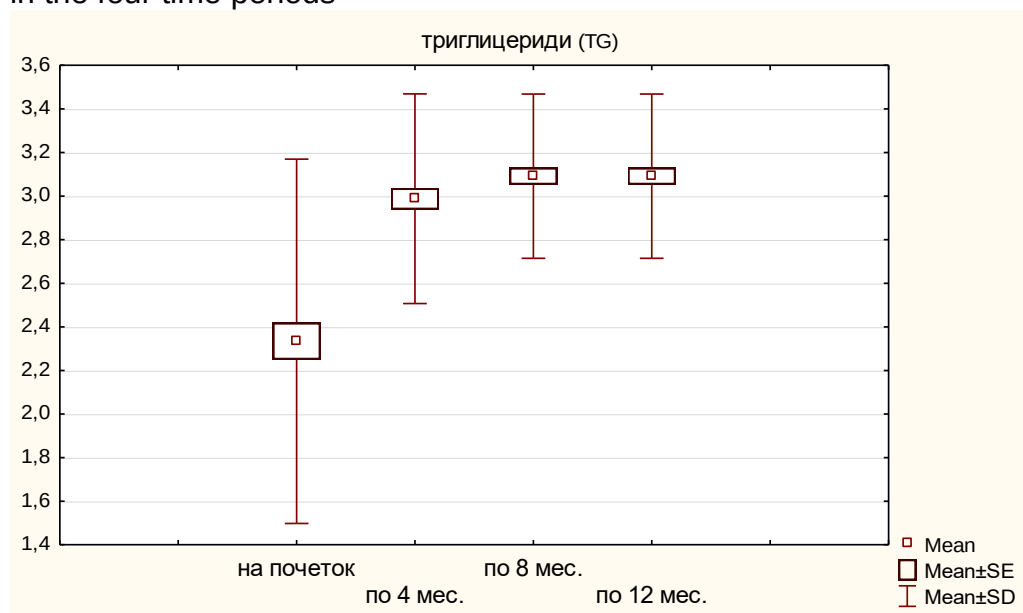
Табела 44. Средни вредности на триглицериди (TG) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 44. Mean triglyceride (TG) values in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

триглицериди (TG)	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	2,3	0,83	169,5
По 4 месеци	2,9	0,48	243,5
По 8 месеци	3,1	0,33	291,5
По 12 месеци	3,1	0,37	293,5

Графикон 44. Средни вредности на триглицериди (TG) кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Graph 44. Mean triglyceride (TG) values in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Вредностите на HDL холестеролот измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 45 и графикон 45. Анализата на варијанса покажа дека има значајни разлики помеѓу средните вредности на HDL холестеролот (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 43,381 (df = 3) p = 0,00001).

Вредностите на HDL холестеролот на почетокот на студијата значајно се повисоки во однос на вредностите по 4 месеци (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00036$), како и во однос на вредностите по 8 и 12 месеци ($p = 0,00008$). Меѓу вредностите по 8 и 12 месеци, разликите не се значајни ($p = 0,8979$).

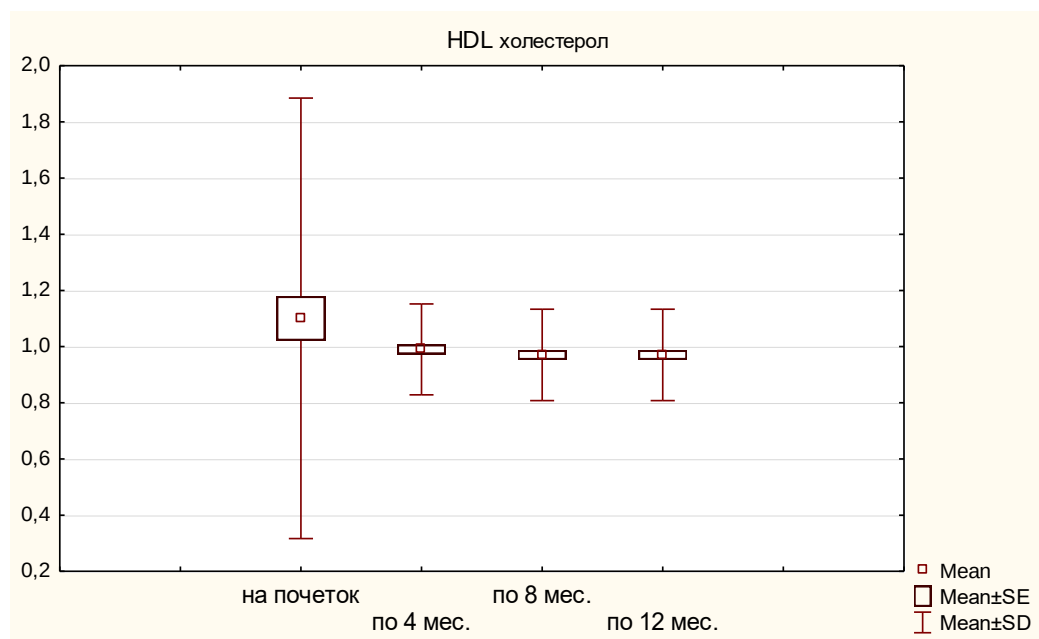
Табела 45. Средни вредности на HDL холестерол кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 45. Mean values of HDL cholesterol in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

HDL холестерол	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	1,1	0,78	287,0
По 4 месеци	0,99	0,16	257,0
По 8 месеци	0,97	0,19	226,0
По 12 месеци	0,96	0,21	228,0

Графикон 45. Средни вредности на HDL холестерол кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Graph 45. Mean values of HDL cholesterol in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Вредностите на LDL холестеролот измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето се прикажани на табела 46 и графикон 46. Анализата на варијанса покажа дека има значајни разлики помеѓу средните вредности на LDL холестеролот (Friedman ANOVA Chi Sqr.=37,515 (df = 3) $p = 0,00001$). Вредностите на LDL холестеролот на почетокот на студијата значајно се пониски во однос на вредностите по 4 месеци (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00010$), како и во однос на вредностите по 8 и 12 месеци ($p = 0,00009$). Меѓу вредностите по 8 и 12 месеци, разликите не се значајни ($p = 0,8883$).

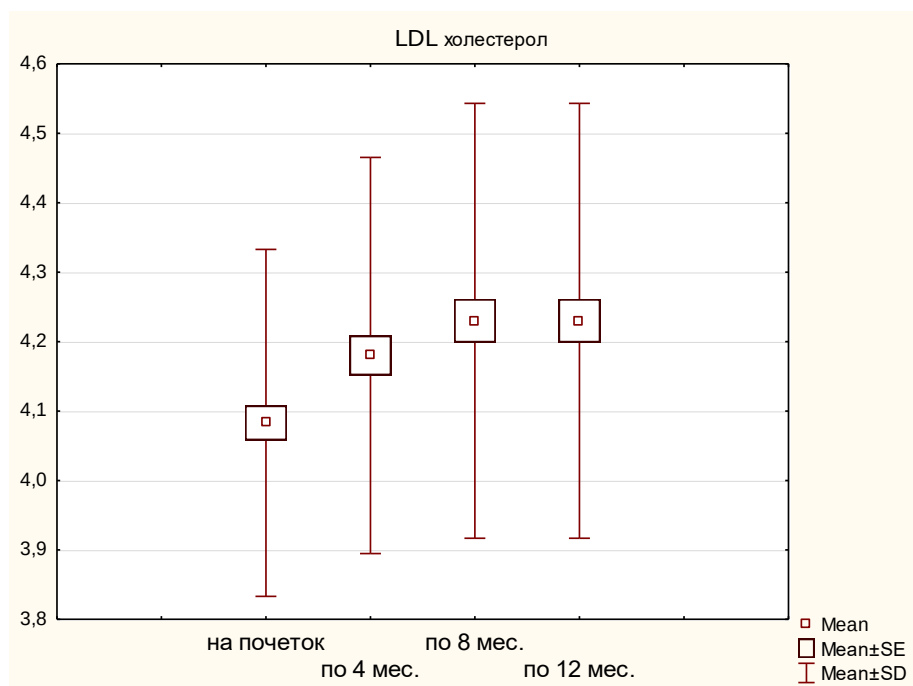
Табела 46. Средни вредности на LDL холестерол кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Table 46. Mean LDL cholesterol values in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods

LDL холестерол	просек	СД	Сума на рангови
На почеток	4,0	0,24	216,0
По 4 месеци	4,1	0,28	249,0
По 8 месеци	4,2	0,33	267,0
По 12 месеци	4,2	0,31	267,5

Графикон 46. Средни вредности на LDL холестерол кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза во четирите временски периоди

Graph 46. Mean LDL cholesterol values in subjects with CKD in stages III a and III b in the four time periods



Со мултиплата регресиона анализа е утврдена поврзаноста помеѓу вредностите на tHcy (зависна-критериумска варијабла) и системот на предикторски варијабли: уреа во серум (UrS), креатинин во серум (CrS), мокрачна киселина (Acid.uricum), протеинурија (Proteinurija / 24h), гломеруларна филтрација (GFR), систолен притисок, дијастолен притисок, вкупни липиди (TL), вкупен холестерол (Tch), триглицериди (TG), HDL-холестерол и LDL-холестерол (независни варијабли). На почетокот на истражувањето, анализата покажа дека коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,71.

Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,52 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на tHcy со 52%, додека останатите 48% отпаѓаат на влијание на други фактори.

Значајноста на коефициентот на мултипла корелација тестиран врз основа на F – дистрибуцијата покажува дека влијанието на предикторскиот систем на варијабли врз tHcy статистички е многу значајно ($F = 18,175$ $p = 0,00000$).

Со анализа на поединечните независни варијабли, односно поединечните / парцијални корелации со tHcy, се заклучи дека на почетокот на истражувањето уреата во серум ($p = 0,00940$), креатининот во серум ($p = 0,00710$), протеинуријата ($p = 0,01674$), гломеруларна филтрација ($p = 0,00116$), систолниот притисок ($p = 0,00094$), дијастолниот притисок ($p = 0,00757$) и триглицеридите ($p = 0,02480$), парцијално (поединачно) влијаат статистички значајно на tHcy.

Најголема позитивна парцијална корелација има помеѓу tHcy и систолниот и дијастолниот притисок, што значи дека со покачување на притисоците растат и вредностите на tHcy. Со протеинуријата корелацијата е значајна негативна, односно, со намалувањето на протеинуријата расте tHcy. (Табела 47)

Табела 47. Мултипла регресиона анализа за tHcy кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза на почеток од студијата

Table 47. Multiple regression analysis for tHcy in subjects with CKD in stages IIIa and IIIb at baseline

НЕЗАВИСНИ ВАРИЈАБЛИ	R = 0,71 F = 18,174 R² = 0,52 P = 0,00000		
	Partial cor.	T - test	p - level
UrS	0,28	2,6561	0,00940*
CrS	0,31	2,8978	0,00710*
Acid.uricum	0,14	1,2843	0,12658
Proteinurija 24h / mg/mmol	-0,25	-2,4393	0,01674*
GFR	-0,33	-3,0447	0,00116*
Sistolen pr	0,43	3,8613	0,00094*
Dijastolen pr	0,35	3,3699	0,00757*
TL	0,0023	0,0320	0,97449
TCh	0,0804	1,1033	0,27132
TG	0,24	2,4840	0,02480*
HDL-ch	-0,09	-1,2220	0,22323
LDL-ch	0,11	1,4688	0,145476

* статистичка сигнификантност (значајност)

Со мултиплата регресиона анализа е утврдена поврзаноста помеѓу вредностите на tHcy (зависна варијабла) и системот на предикторски варијабли (независни варијабли) по 4 месеци од почетокот истражувањето.

Анализата покажа дека коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,84. Коефициентот на детерминација (R²) изнесува 0,79 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на tHcy со 79%, додека останатите 21% отпаѓаат на влијание на други фактори.

Значајноста на коефициентот на мултипла корелација тестиран врз основа на F – дистрибуцијата покажува дека влијанието на предикторскиот систем на варијабли врз tHcy статистички е многу значајно (F = 43,242 p = 0,000000).

Со анализа на поединечните независни варијабли, односно поединечните / парцијални корелации со tHcy, се заклучи дека по 4 месеци вредностите на уреата во серум (p = 0,00109), креатининот во серум (p = 0,00063), мокрачната киселина (p = 0,03117), протеинуријата (p = 0,00104), гломеруларна филтрација

($p = 0,00007$), систолниот притисок ($p = 0,00001$), дијастолниот притисок ($p = 0,00002$) и триглицеридите ($p = 0,01030$) и LDL холестеролот ($p = 0,02480$) парцијално (поединачно) влијаат статистички значајно на tHcy.

Најголема позитивна парцијална корелација има помеѓу tHcy со систолниот и дијастолниот притисок, како и со креатининот, што значи дека со покачување на притисоците и креатининот во серумот, растат и вредностите на tHcy. Со GFR и протеинуријата корелацијата е значајна негативна, односно, со намалувањето на нивните вредности, значајно растат вредностите на tHcy. (Табела 48)

Табела 48. Мултипла регресиона анализа за tHcy кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза по 4 месеци

Table 48. Multiple regression analysis for tHcy in subjects with CKD in stages III a and III b after 4 months

НЕЗАВИСНИ ВАРИЈАБЛИ	R = 0,84 F = 43,242 R² = 0,79 P = 0,000000		
	Partial cor.	T - test	p - level
UrS	0,34	3,2055	0,00109*
CrS	0,47	3,9979	0,00063*
Acid.uricum	0,22	2,1752	0,03117*
Proteinuriја 24h / mg/mmol	-0,40	-3,5211	0,00104*
GFR	-0,51	-5,2797	0,00007*
Sistolen pr	0,59	6,3132	0,00001*
Dijastolen pr	0,53	5,9855	0,00002*
TL	0,12	1,2621	0,13655
TCh	0,10	1,1322	0,19666
TG	0,27	2,6224	0,01030*
HDL-ch	-0,09	-1,2220	0,22323
LDL-ch	0,26	2,2845	0,02480*

* статистичка сигнификантност (значајност)

Со мултиплата регресиона анализа е утврдена поврзаноста помеѓу вредностите на tHcy (зависна варијабла) и системот на предикторски варијабли (независни варијабли) по 8 месеци од почетокот истражувањето.

Анализата покажа дека коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,90. Коефициентот на детерминација (R²) изнесува 0,83 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на tHcy со 83%, додека останатите 17% отпаѓаат на влијание на други фактори.

Значајноста на коефициентот на мултипла корелација тестиран врз основа на F – дистрибуцијата покажува дека влијанието на предикторскиот систем на варијабли врз tHcy статистички е многу значајно ($F = 65,775$ $p = 0,000000$).

Со анализа на поединечните независни варијабли, односно поединечните / парцијални корелации со tHcy, се заклучи дека по 8 месеци вредностите на уреата во серум ($p = 0,00011$), креатининот во серум ($p = 0,00003$), мокрачната киселина ($p = 0,01674$), протеинуријата ($p = 0,00101$), гломеруларна филтрација ($p = 0,00000$), систолниот притисок ($p = 0,00000$), дијастолниот притисок ($p = 0,00000$) и триглицеридите ($p = 0,00630$) и LDL холестеролот ($p = 0,00940$) парцијално (поединачно) влијаат статистички значајно на tHcy.

Најголема позитивна парцијална корелација има помеѓу tHcy со систолниот и дијастолниот притисок, како и со креатининот, што значи дека со покачување на притисоците и креатининот во серумот, растат и вредностите на tHcy. Со GFR корелацијата е јака негативна, односно, со намалувањето на GFR, значајно растат вредностите на tHcy. (Табела 49)

Табела 49. Мултипла регресиона анализа за tHcy кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза по 8 месеци

Table 49. Multiple regression analysis for tHcy in subjects with CKD in stages III a and III b after 8 months

НЕЗАВИСНИ ВАРИЈАБЛИ	$R = 0,90$ $F = 65,775$ $R^2 = 0,83$ $P = 0,000000$		
	Partial cor.	T - test	p - level
UrS	0,49	5,3017	0,00011*
CrS	0,55	6,1049	0,00003*
Acid.uricum	0,25	2,4393	0,01674*
Proteinurija 24h / mg/mmol	-0,41	-3,7121	0,00101*
GFR	-0,64	-8,4645	0,00000*
Sistolen pr	0,67	9,5070	0,00000*
Dijastolen pr	0,61	7,9878	0,00000*
TL	0,17	1,6335	0,10596
TCh	0,18	1,7513	0,08341
TG	0,32	2,9979	0,00630*
HDL-ch	-0,11	-1,26505	0,209233
LDL-ch	0,29	2,7561	0,00940*

* статистичка сигнификантност (значајност)

Со мултиплата регресиона анализа е утврдена поврзаноста помеѓу вредностите на tHcy (зависна варијабла) и системот на предикторски варијабли (независни варијабли) по 12 месеци од почетокот истражувањето.

Анализата покажа дека коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,92. Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,85 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на tHcy со 85%, додека останатите 15% отпаѓаат на влијание на други фактори.

Значајноста на коефициентот на мултипла корелација тестиран врз основа на F – дистрибуцијата покажува дека влијанието на предикторскиот систем на варијабли врз tHcy статистички е многу значајно ($F = 73,831$ $p = 0,000000$).

Со анализа на поединечните независни варијабли, односно поединечните / парцијални корелации со tHcy, се заклучи дека по 12 месеци вредностите на уреата во серум ($p = 0,00001$), креатининот во серум ($p = 0,00000$), мокрачната киселина ($p = 0,00227$), протеинуријата ($p = 0,00100$), гломеруларна филтрација ($p = 0,00000$), систолниот притисок ($p = 0,00000$), дијастолниот притисок ($p = 0,00000$) и триглицеридите ($p = 0,00131$) и LDL холестеролот ($p = 0,00414$) парцијално (поединачно) влијаат статистички значајно на tHcy.

Јака и многу јака позитивна корелација има помеѓу tHcy со систолниот и дијастолниот притисок, како и со креатининот и уреата во серумот, а со мокрачната киселина, триглицеридите и LDL холестеролот корелацијата е средно јака позитивна. Со GFR корелацијата е многу јака негативна, односно, со намалувањето на GFR, значајно растат вредностите на tHcy. (Табела 50)

Табела 50. Мултипла регресиона анализа за tHcy кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза по 12 месеци

Table 50. Multiple regression analysis for tHcy in subjects with CKD in stages III a and III b after 12 months

НЕЗАВИСНИ ВАРИЈАБЛИ	R = 0,92 F = 73,831 R² = 0,85 P = 0,000000		
	Partial cor.	T - test	p - level
UrS	0,52	5,9912	0,00001*
CrS	0,63	8,6531	0,00000*
Acid.uricum	0,37	3,5188	0,00227*
Proteinurija 24h / mg/mmol	-0,42	-3,8990	0,00100*
GFR	-0,69	-9,9071	0,00000*
Sistolen pr	0,66	9,3202	0,00000*
Dijastolen pr	0,61	7,9878	0,00000*
TL	0,19	1,8659	0,06532
TCh	0,20	1,9732	0,06114
TG	0,41	3,7585	0,00131*
HDL-ch	-0,17	-1,6545	0,09923
LDL-ch	0,33	2,9774	0,00414*

* статистичка сигнификантност (значајност)

Со мултиплата регресиона анализа е утврдена поврзаноста помеѓу вредностите на GFR (зависна-критериумска варијабла) и системот на предикторски варијабли: tHcy, уреа во серум (UrS), креатинин во серум (CrS), мокрачна киселина (Acid.uricum), протеинурија (Proteinurija / 24h), систолен притисок, дијастолен притисок, вкупни липиди (TL),вкупен холестерол (Tch),триглицериди (TG), HDL-холестерол и LDL-холестерол (независни варијабли). На почетокот на истражувањето, анализата покажа дека коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,46.

Коефициентот на детерминација (R²) изнесува 0,27 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на GFR со 27%, додека останатите 73% отпаѓаат на влијание на други фактори.

Значајноста на коефициентот на мултипла корелација тестиран врз основа на F – дистрибуцијата покажува дека влијанието на предикторскиот систем на варијабли врз GFR статистички е значајно ($F = 5,910$ $p = 0,02318$).

Со анализа на поединечните независни варијабли, односно поединечните / парцијални корелации со GFR, се заклучи дека на почетокот на истражувањето tHcy ($p = 0,00116$), систолниот притисок ($p = 0,001727$) и дијастолниот притисок ($p = 0,01055$) влијаат статистички значајно на намалувањето на гломеруларната филтрација. Корелациите се умерени негативни, а тестирани со t-test покажуваат статистички значајно влијание.

На почетокот на истражувањето, парцијалните корелации во однос на сите други параметри од интерес не се статистички значајни, односно, нивното поединечно влијание на гломеруларната филтрација е слабо и незначително. (Табела 51)

Табела 51. Мултипла регресиона анализа за GFR кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза на почеток од студијата

Table 51. Multiple regression analysis for GFR in subjects with CKD in stages IIIa and IIIb at baseline

НЕЗАВИСНИ ВАРИЈАБЛИ	$R = 0,46$ $F = 5,910$ $R^2 = 0,27$ $P = 0,02318$		
	Partial cor.	T - test	p - level
tHcy	-0,33	-3,0447	0,00116*
UrS	-0,19	-1,8559	0,07635
CrS	-0,18	-1,7315	0,08434
Acid.uricum	-0,13	-1,26116	0,21062
Proteinurija 24h / mg/mmol	0,17	1,69857	0,09297
Sistolen pr	-0,31	-2,72248	0,00172*
Dijastolen pr	-0,29	-2,61430	0,01055*
TL	-0,09	-0,88463	0,378793
TCh	-0,04	-0,13378	0,893883
TG	-0,10	-0,95832	0,330280
HDL-ch	0,12	1,18251	0,240224
LDL-ch	-0,10	-1,00139	0,319415

* статистичка сигнификантност (значајност)

Со мултиплата регресиона анализа е утврдена поврзаноста помеѓу вредностите на GFR (зависна варијабла) и системот на предикторски варијабли (независни варијабли) по 4 месеци од почетокот истражувањето.

Анализата покажа дека коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,89. Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,82 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на GFR со 82%, додека останатите 18% отпаѓаат на влијание на други фактори.

Значајноста на коефициентот на мултипла корелација тестиран врз основа на F – дистрибуцијата покажува дека влијанието на предикторскиот систем на варијабли врз GFR статистички е многу значајно ($F = 54,499$ $p = 0,000000$).

Со анализа на поединечните независни варијабли, односно поединечните / парцијални корелации со GFR, се заклучи дека по 4 месеци вредностите на tHcy ($p = 0,00007$), уреата во серум ($p = 0,00098$), креатининот во серум ($p = 0,00008$), мокрачната киселина ($p = 0,02014$), протеинуријата ($p = 0,00010$), систолниот притисок ($p = 0,00001$), дијастолниот притисок ($p = 0,00001$), триглицеридите ($p = 0,01010$) и LDL холестеролот ($p = 0,02104$) поединечно влијаат статистички значајно на намалувањето на гломеруларна филтрација.

Најголема, јака негативна парцијална корелација има помеѓу GFR и tHcy, систолниот и дијастолниот притисок, како и со креатининот, што значи дека со покачување на вредностите на tHcy, притисоците и креатининот во серумот, паѓаат/се намалуваат вредностите на GFR. Со протеинуријата корелацијата е значајна јака позитивна, односно, со намалувањето на вредностите на протеинуријата, значајно паѓаат и вредностите на GFR. (Табела 52)

Табела 52. Мултипла регресиона анализа за GFR кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза по 4 месеци

Table 52. Multiple regression analysis for GFR in subjects with CKD in stages III a and III b after 4 months

НЕЗАВИСНИ ВАРИЈАБЛИ	R = 0,89 F = 54,499 R² = 0,82 P = 0,000000		
	Partial cor.	T - test	p - level
tHcy	-0,51	-5,2797	0,00007*
UrS	-0,39	-3,7966	0,00098*
CrS	-0,49	-4,6699	0,00008*
Acid.uricum	-0,24	-2,4351	0,02014*
Proteinurija 24h / mg/mmol	0,47	4,2135	0,00010*
Sistolen pr	-0,58	-6,4225	0,00001*
Dijastolen pr	-0,55	-6,3924	0,00001*
TL	-0,14	-1,2843	0,12658
TCh	-0,09	1,2220	0,22323
TG	-0,27	-2,6224	0,01010*
HDL-ch	0,13	1,3511	0,21546
LDL-ch	-0,27	-2,4432	0,02104*

* статистичка сигнификантност (значајност)

Со мултиплата регресиона анализа е утврдена поврзаноста помеѓу вредностите на GFR (зависна варијабла) и системот на предикторски варијабли (независни варијабли) по 8 месеци од почетокот истражувањето.

Анализата покажа дека коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,91. Коефициентот на детерминација (R²) изнесува 0,88 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на GFR со 88%, додека останатите 12% отпаѓаат на влијание на други фактори.

Значајноста на коефициентот на мултипла корелација тестиран врз основа на F – дистрибуцијата покажува дека влијанието на предикторскиот систем на варијабли врз GFR статистички е многу значајно (F = 85,5 p = 0,000000).

Со анализа на поединечните независни варијабли, односно поединечните / парцијални корелации со GFR, се заклучи дека по 8 месеци вредностите на tHcy

($p = 0,00000$), уреата во серум ($p = 0,00005$), креатининот во серум ($p = 0,00001$), мокрачната киселина ($p = 0,01214$), протеинуријата ($p = 0,00008$), систолниот притисок ($p = 0,00000$), дијастолниот притисок ($p = 0,00000$), триглицеридите ($p = 0,00216$) и LDL холестеролот ($p = 0,00172$), поединачно многу значајно влијаат на намалувањето на гломеруларна филтрација.

Најголема негативна парцијална корелација има помеѓу GFR и tHcy, систолниот и дијастолниот притисок, како и со уреата и креатининот, што значи дека со покачување на нивните вредности, вредностите на гломеруларна филтрација значајно се намалуваат. Позитивна значајна корелација има само со протеинуријата. (Табела 53)

Табела 53. Мултипла регресиона анализа за GFR кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза по 8 месеци

Table 53. Multiple regression analysis for GFR in subjects with CKD in stages III a and III b after 8 months

НЕЗАВИСНИ ВАРИЈАБЛИ	$R = 0,91$ $F = 85,562$ $R^2 = 0,88$ $P = 0,000000$		
	Partial cor.	T - test	p - level
tHcy	-0,64	-8,4645	0,00000*
UrS	-0,52	-5,5041	0,00005*
CrS	-0,57	-6,6933	0,00001*
Acid.uricum	-0,26	-2,8142	0,01214*
Proteinurija 24h / mg/mmol	0,49	4,6789	0,00008*
Sistolen pr	-0,65	-8,8764	0,00000*
Dijastolen pr	-0,61	-7,9888	0,00000*
TL	-0,18	-1,7515	0,08345
TCh	-0,17	-1,6813	0,09122
TG	-0,37	-3,5289	0,00216*
HDL-ch	0,14	1,2843	0,12658
LDL-ch	-0,31	-2,7229	0,00172*

* статистичка сигнификантност (значајност)

Со мултиплата регресиона анализа е утврдена поврзаноста помеѓу вредностите на гломеруларна филтрација (како зависна варијабла) и системот

на предикторски варијабли (независни варијабли) по 12 месеци од почетокот истражувањето.

Анализата покажа дека коефициентот на мултипла корелација (R) изнесува 0,94. Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,91 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на гломеруларна филтрација со 91%, додека останатите 9% отпаѓаат на влијание на други фактори.

Значајноста на коефициентот на мултипла корелација тестиран врз основа на F – дистрибуцијата покажува дека влијанието на предикторскиот систем на варијабли врз GFR статистички е многу значајно ($F = 89,9$ $p = 0,000000$).

Со анализа на поединечните независни варијабли, односно поединечните / парцијални корелации со GFR, се заклучи дека по 12 месеци вредностите на tHcy ($p = 0,00000$), уреата во серум ($p = 0,00001$), креатининот во серум ($p = 0,00000$), мокрачната киселина ($p = 0,00216$), протеинуријата ($p = 0,00007$), систолниот притисок ($p = 0,00000$), дијастолниот притисок ($p = 0,00000$), триглицеридите ($p = 0,00183$) и LDL холестеролот ($p = 0,00106$) парцијално (поединачно) влијаат статистички многу значајно на гломеруларната филтрација.

И по 12 месеци од истражувањето, најголема негативна парцијална корелација има помеѓу GFR и tHcy, систолниот и дијастолниот притисок, како и со уреата и креатининот, што значи дека со покачување на нивните вредности, вредностите на гломеруларна филтрација значајно се намалуваат. Позитивна значајна корелација има само со протеинуријата ($0,00007^*$). (Табела 54)

Табела 54. Мултипла регресиона анализа за tHcy кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза по 12 месеци

Table 54. Multiple regression analysis for tHcy in subjects with CKD in stages III a and III b after 12 months

НЕЗАВИСНИ ВАРИЈАБЛИ	R = 0,94 R² = 0,91 F = 89,979 P = 0,000000		
	Partial cor.	T - test	p - level
tHcy	-0,69	-9,9071	0,00000*
UrS	-0,58	-6,4231	0,00001*
CrS	-0,64	-8,4669	0,00000*
Acid.uricum	-0,38	-3,7244	0,00216*
Proteinurija 24h / mg/mmol	0,50	4,8831	0,00007*
Sistolen pr	-0,67	-9,5100	0,00000*
Dijastolen pr	-0,63	-8,4672	0,00000*
TL	-0,19	-1,8659	0,06532
TCh	-0,20	-1,9732	0,06114
TG	-0,39	-3,7361	0,00183*
HDL-ch	0,17	1,6545	0,09875
LDL-ch	-0,34	3,2049	0,00106*

* статистичка сигнификантност (значајност)

5. ДИСКУСИЈА

Утврдено е дека главното место на метаболизмот на хомоцистеин (Нсу) е во бубрезите. Серумско ниво на Нсу кај пациенти со ХББ се повисоки од оние кај пациенти со нормална бубрежна функција. Во 3 стадиум на ХББ, бубрезите имаат благо до умерено оштетување и тие се помалку способни да филтрираат отпадните азотни деградациони продукти и течност од крвта, а нивната акумулација во телото доведува до висок крвен притисок. Во 3 стадиум на ХББ (3 а и стадиум 3 б) когај ГФР е помеѓу 30 и 59. Бубрези имаат оштетување која влијае на слабата функционија и може да појавуваат почетните симптоми. Ова оштетување обично не е реверзибилно, но ако се менаџира добро може болеста може да се влошува до крсен стадиум, на ХББ тј. терминална фаза когај се наметнува потребата од заместителна терапија. Една проспективна студија покажа дека пациентите со највисоките нивоа на Нсу во плазмата имале зголемена инциденца на ХББ во споредба со општата популација. Неколку студии исто така покажале дека покачените нивоа на Нсу во плазмата се поврзани со намален GFR кај пациенти со бубрежно оштетување, при што GFR постепено се намалува со покачени нивоа на Нсу беа значително поврзани со намалената бубрежна функција, што укажува на тоа дека ова е клучен фактор на ризик за развој на ХББ кај општата популација. Во една кохортна студија, беше откриено дека концентрацијата на tНсу е независна детерминанта на промените на GFR. Постоеше степената поврзаност помеѓу квантилите на tНсу и падот на eGFR. Хиперхомоцистеинијата беше дефинирана како нивоа на Нсу > 15 $\mu\text{mol/L}$, што варираше во различни студии. Пациенти со ННсу и хипертензија имаат потешки оштетувања на целните органи. Бубрегот игра клучна улога во регулацијата на крвниот притисок ова не е изненадувачки да се најде повисока преваленца на хипертензија кај пациенти со ХББ со намалена бубрежна функција. Голем број на студии докажале дека сатпката на ГФР е поврзан со хипертензија, ННсу и дека пациентите со послаба бубрежна функција имале повисоки нивоа на плазма Нсу и високи вредности на крвниот притисок. Претходните студии покажаа дека зголемувањето на концентрацијата на Нсу во плазмата може да се појави како резултат на намалувањето на бубрежната метаболичка екстракција на Нсу, до намалена екстаренална Нсу реметилација, која е една од главно метаболизирани патишта во Нсу, кај пациенти со ХББ.

Дополнително, други фактори, вклучувајќи пушење и некои хронични медицински состојби, исто така, може да го подигнат нивото на Нсу во плазмата. Многу студии покажуваат дека пациентите со хипертензија имаат значително поголема веројатност да покажат зголемени нивоа на хомоцистеин во крвниот серум отколку оние со нормален крвен притисок. Ова може да биде предизвикано од поголема инциденца на прекумерна тежина, висок внес на сол и зголемено ниво на урична киселина. Се покажа дека и двата фактори ја зголемуваат преваленцата на хипертензија и доведуваат до повисоки нивоа на хомоцистеин. Докажано е дека високите нивоа на хомоцистеин го оштетуваат ендотелот и ја намалуваат синтезата на азотен оксид, што директно може да доведе до хипертензија. Неколку автори, исто така, покажаа дека нивоата на хомоцистеин во крвниот серум се повисоки кај таканаречените не-диперс, т.е. пациенти без пад на притисокот во текот на ноќта. Мозочните удари се јавуваат особено често кај постари луѓе со артериска хипертензија и хиперхомоцистеинемија. употребата на витамини од групата б и фолна киселина значително го намалува нивото на серумскиот хомоцистеин. Покрај хипертензијата, атеросклерозата се покажа дека е забрзана од многу други фактори како што се хиперлипемија, пушење цигари, хронично воспаление и зголемено ниво на хомоцистеин. Високите нивоа на хомоцистеин кај пациенти со хипертензија, може да бидат штетни за бубрежните гломерули, тубулите и бубрежните артерии преку горенаведениот механизам. од друга страна, високите нивоа на циркуирачки хомоцистеин, исто така, може да доведат до секундарно оштетување на бубрезите преку заедничко делување со хипертензијата доведувајќи до бубрежна нефролоартери-осклероза и тубулоинтерстицијална фиброза. Нашата студија ја потврди позитивната поврзаност помеѓу хипертензија, хиперхомоцистеинемијата (ННсу) и ХББ. Што е најважно, беше хипертензија првиот доказ што укажува на синергетска интеракција помеѓу хипертензија и ННсу при ХББ. Нашите наоди имплицираат дека коегзистенцијата на хипертензија и ННсу има поголемо влијание врз брзата бубрежната функција отколку збирот на нивното независно влијание. Со други зборови, нашите наоди сугерираат дека комбинацијата на хипертензија и ННсу не само што може да го зголеми влијанието туку и да забрза прогресијата на ХББ. Затоа, резултатите нагласуваат дека самата кохабитација, исто така, може да биде поврзана со влошување на влијанието врз бубрежната функција,

покрај ефектите на самите хипертензија и ННсу. Затоа, ние предложуваме да кај пациентите со ХББ уште во почетна фаза да се испитуваат и вредностите на хомоцистеин како и нормализирање на крвниот притисок или дијабетот со цел да се спречи брзата прогресија на ХББ. Вредноста на анализата на интеракцијата на хипертензија и хиперхомоцистеинемија е да се утврди дали комбинацијата на два фактори на ризик предизвикува значително повисок или помал ризик од збирот или производот на нивните независни влијанија. Затоа, ние сметаме дека ефектот на интеракцијата има два можни степени: адитивен и мултипликативен. Интеракцијата на адитивната скала ја проценува разликата помеѓу ризикот од исходот кога се присутни и двата фактори на ризик и збирот на ризиците од исходот кога е присутен само еден фактор на ризик. Интеракцијата на мултипликативната скала покажува дали ризикот од исходот за субјектите со двата фактори на ризик е значително различен од производот на ризиците од исходот кај пациентите со ХББ кој имаат само еден фактор на ризик(или хипертензија или само хиперхомоцистеинемија). Нашите наоди се во согласност и со наодите од други студии (123,124,125). и може еден степен на интеракција (помеѓу HTN и ННсу да е могу значаен. Иако не постојат студии за тоа кој фактор е позначаен, иако се смета дека адитивната интеракција може да има поголемо клиничко значење бидејќи директно ја проценува пропорцијата на ризикот предизвикан од синергетското дејство на два фактори на ризик. Интеракцијата на адитивната скала покажа синергетски и значаен заеднички ефект на HTN и ННсу врз ХББ. Резултатите сугерираат дека комбинацијата на HTN и ННсу има поголем ефект врз ХББ отколку збирот на ефектите кога е присутен само еден фактор на ризик. Така, нашата студија имплицира дека HTN и ННсу може да имаат синергетска интеракција кон поголемо оштетување на бубрезите. Со други зборови, комбинацијата на HTN и ННсу не само што може да го зголеми влијанието туку и да забрза прогресијата на бубрежната болест. Затоа, покрај HTN и ННсу, коегзистенцијата на овие два фактори исто така може да биде дополнителен фактор поврзан со ХББ. Нашата студија е во согласност со поголем број на студии на студии цитирани низ трудот. И хипертензија и хиперхомоцистеинемијата имаат големо влијание во промовирањето на развојот и прогресијата на ХББ, како и на појава на прематурана атеросклероза. Затоа е потребно и од голема важност контролирање на хипертензија и на хомоцистеин како и нивното менаџирање

уште во раните фази на боелста. (133,134,135).Дополнително, една студија ја откри улогата на ННсу во предвидувањето на оштетувањето на бубрезите кај здрави луѓе. Што е најважно, тој објасни дека ННсу може да го зголеми ризикот од намалување на бубрежната функција кај пациенти со хипертензија, што укажува на адитивниот ефект на HTN и ННсу на ХББ. Нашата студија потврди дека и HTN и ННсу биле поврзани со ХББ и неговата компонента.Понатаму, нашите резултати сугерираат дека ННсу е поврзана со ХББ кај пациенти со ХТН и обратно. Што е најважно, нашата студија имплицира дека коегзистенцијата на HTN и ННсу може да има исклучително големо влијание врз прогресија на ХББ, а ова влијание може да биде значително поголемо од збирот на нивните независни ефекти. Нашата работа за прв пат ја открива синергетската интеракција помеѓу HTN и ННсу кај ХББ, што укажува на рационалноста и важноста на истовремената блиска контрола на HTN и ННсу за да се спречи ХББ.(136).Важно е дека степенот на гломеруларна филтрација влијае на концентрацијата на серумскиот хомоцистеин бидејќи хомоцистеинот се излучува преку бубрезите. Затоа, поврзаноста помеѓу ХББ и ННсу може да се припише на намаленото излучување на хомоцистеин од бубрезите. Голем број студии па и во нашата студија откривме дека постои голема асоцираност врска помеѓу Нсу и оштетување и намалена функција на бубрезите, намален GFR што на крајот доведува до фокална гломерулосклероза,атрофија на тубулите и интерстицијална фиброза.Главниот наод во нашата студија беше позитивна поврзаност со високите нивоа на хомоцистеин и високиот крвен притисок (односно систолниот и дијастолниот крвен притисок) и ХББ со намалување бнa ГФР.ННсу е интегрална компонента на неколку нарушувања, вклучувајќи артериска хипертензија, кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболувања, невродегенерација, хепатална стеатоза и ХББ. ННсу може да биде резултат на недостаток на витамински кофактори (B6, B12, фолна киселина) неопходни за метаболизмот на Нсу и/или од генетски нарушувања на неговиот метаболизам. Постојат многу докази кои ја поддржуваат причинската улога на ННсу во развојот на ХББ и опишува неколку клеточни и молекуларни механизми со кои Нсу предизвикува оштетување на бубрезите. Овие механизми вклучуваат оксидативен стрес, воспаление, ендоретикуларниот стрес и ДНК хипометилација.Некои студии покажаа дека Нсу е фактор на ризик кој предвидува намалена бубрежна функција. Луѓето со ниво на Нсу > 15 μ M имале

поголема веројатност да бидат поврзани со $eGFR < 60 \text{ mL/min}$ или имаат протеинурија. [228,229,230). Улогата на Нсу во појавата и еволуцијата на ХББ иницираше многу студии во последниве години, иако резултатите остануваат неубедливи поради сложената и двонасочната интеракција помеѓу промените во нивоата на Нсу и бубрежната функција. Според нашите сознанија, оваа студија е прва која систематски го проценува посочениот ефект на нивоата на Нсу врз инциденцата на ХББ. ХББ е голем глобален јавно здравствен проблем, со неговата инциденца се очекува да продолжи да расте бидејќи инциденцата на дијабетес и хипертензија (главните причини за ХББ) продолжуваат да растат на глобално ниво. Зголемената инциденца на ХББ сигурно ќе доведе до континуирана зголемување на глобалниот товар на ХББ. Од нашиот труд можеме да сугерираме дека луѓето со хиперхомоцистеинемја и хипертензија имаат повисока инциденца на ХББ. Ние сметаме дека може да постои причинско-последична врска помеѓу високите нивоа на Нсу и хипертензија и преваленцата на ХББ и во општо населението. Раното откривање на нивоата на Нсу како и HTN на населението може да бидат корисни за откривање на пациенти со ХББ. Ние ги споредивме резултатите од нашите пациенти со контролната група на здрави испитаници и откривме дека луѓето со хиперхомоцистеинемја имаат поголема веројатност да развијат ХББ отколку оние со нормални нивоа на Нсу. Пациентите со ХББ се потенцијални кандидати за покачени вредности на хомоцистеин-хиперхомоцистеинемја (ННсу) Заради: Редуциран или намален степен на гломеруларна филтрација која доведува до зголемена кумулација на хомоцистеин во организмот.

Заради бубрежно оштетување имаме намалена елиминација на Хомоцистеин од организмот тоа е дефицит во елиминација на хомоцистеин

Дефицит на витамин Б12, Б6 и фолна киселина.

Нсу е еден ризичен фактор за васкуларно оштетување на крвните садови заради тоа што хиперхомоцистеинемјата го оштетува ендотелот на крвните садови преку редукција на нитрит киселината (NO) кој предизвикува вазоконстрикција на крвните садови и покачување на крвниот притисок. ННсу промовира и зголемување на оксидативниот стрес и инфламација кои доведуваат до побрзо оштетување на крвните садови и покачување на крвниот притисок. Од друга страна неконтролираниот и нерегулираниот крвен притисок е еден друг фактор кој ја забрзува бубрежното оштетување при што хомоцистеин се

зголемува уште повеќе и се наманлува неговата елиминација. За односот помеѓу хипертензија и хиперхомоцистеинемјата нема само една причина или еднострано делување, но врз основа на биолошките механизми уопштено хиперхомоцистеинемја се сматра како еден важен фактор кој може да го промовира хипертензијата или да ја влоши хипертензијата а не обратно тј. хипертензија да е причина за високиот крвен притисок.

Хиперхомоцистеинемјата врз крвниот притисок делува:

1. Преку оштетување на васкуларниот ендотел оти HNCu причинуваат оштетување на внатрешниот слој на крвните садови (ендотелот) која доведува до намалено производството на нитрик ацид (no)-една молекула која допринесува до проширување на крвните садови и помага во намалување на крвниот притисок.

H

H

C

U

Доведува до зголемување на оксидативниот стрес преку формирање на слободните радикали кој го зголемуваат васкуларниот притисок и ја влошуваат хипертензијата.

го зголемува и го активизира инфламацијата која доведува до втврдување на крвните садови и зголемување на крвниот притисок. Директно хипертензија не е примарна причина за хиперхомоцистеинемја меѓутоа ХТА може да ја влошува состојбата преку оштетување на бубрежната функција прео зголемување на инфламација на васкуларните крвни садови кој негативно дејствува на метаболизмот на хомоцистеин. Ако хипертензија не се контролира он може да биде причина на оштетување на органи-бубрези кој имаат голема улога во елиминацијата на хомоцистеин и заради намалената елиминација на хомоцистеин од страна на оштетените бубрези имаме појава на хиперхомоцистеинемја. ХББ делува на покачување на хомоцистеин заради намаленото елиминирање. HNCu доведува до оштетување на крвните садови и заради вазоконстрикција доведува до покачување на крвниот притисок. Самата хипертензија доведува до оштетување на бубрежната функција и брз прогрес на ХББ. Хиперхомоцистеинемја и високиот крвен притисок се два ризилични фактори кој со нивното делување во соживот доведуваат до оштетување на ендотелот на крвните садови и брз прогрес на ХББ. Заедничкиот соживот на високит крвен притисок и хиперхомоцистеинемјата кај пациентите со ХББ доведуваат до брз прогрес на болеста и ранат атеросклероза кај

6. ЗАКЛУЧОЦИ

1. Во однос на возраста на испитаниците од двете испитувани групи, анализата со Student t-test покажа (ИГ-жени/мажи $p=0,3123$; КГ- жени/мажи $p=0,4535$, жени – ИГ/КГ $p=0,4149$ и мажи – ИГ/КГ $p=0,1912$) дека нема статистички значајни разлики, што значи дека групите се хомогени и компарабилни.
2. Од вкупно 100 пациенти (45 жени и 55 мажи) со ХББ во III а и III б фаза, 35(35%) лица се Македонци, а 65(65%) пациенти се Албанци.
3. Кај 50% од испитаници со ХББ во III а и III б фаза, како основно бубрежно заболување се јавува дијабетот, кај 30 е нотирана хипертензијата, а кај 20 пациенти хроничниот гломерулонефрит.
4. Кај испитаниците со ХББ во III а и III б фаза нема значајна разлика помеѓу жените и мажите во однос на навиката за пушење на цигари ($p = 0,4621$), како и во однос на навиката за консумирање на алкохол ($p = 0,3242$).
5. Над 50% од испитаниците со ХББ во III а и III б фаза – 25(55,6%) жени и 30(54,5%) мажи имаа BMI во референтни граници, при што разликата во однос на полот не е значајна ($p=0,7464$).
6. На почетокот на истражувањето, во однос на средните вредностите на еритроцитите, хемоглобинот, хематокритот, леукоцитите и CRP, разликите се значајни помеѓу испитаниците од испитуваната и контролната група. Кај испитаниците од контролната група сите параметри беа во граници на референтните вредности. Кај дел од пациентите, еритроцитите, хемоглобинот и хематокритот беа под референтните вредности, а леукоцитите и CRP беа покачени.
7. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на хомоцистеинот - тие се значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза ($p = 0,00001$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 0,907$ $p = 0,3460$), како и помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = 1,892$ $p = 0,0584$) разликите не се значајни.
8. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на уреата во серум - тие се значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето ($p = 0,00001$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = - 1,070$ $p = 0,2844$), како и помеѓу

жените и мажите од КГ ($Z = 0,0070$ $p=0,9934$) разликите не се статистички значајни.

9. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на креатининот во серум - вредностите се значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето ($p = 0,000019$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 0,159$ $p = 0,8733$) како и помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = 0,865$ $p = 0,3868$) разликите не се статистички значајни.

10. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на мокрачната киселина - вредностите се значајно повисоки кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето ($p = 0,0034$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = 0,142$ $p = 0,8870$) нема значајни разлики, а помеѓу жените и мажите од КГ ($Z = 2,937$ $p = 0,0033$) разликите се значајно повисоки кај мажите.

11. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на протеинуријата за 24 часа (mg/mmol) - вредностите се значајно пониски кај лицата со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето ($p = 0,000001$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($Z = -5,369$ $p = 0,0001$), вредностите се значајно повисоки кај мажите.

12. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на гломеруларната филтрација (GFR)- вредностите се значајно пониски кај лицата со ХББ во III а и III б фаза на заболувањето ($p = 0,000001$). Во однос на полот, разликите не се значајни.

13. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на систолниот притисок / mmHg - вредностите се значајно повисоки кај лицата со ХББ во III а и III б фаза на болеста ($p = 0,00001$). Во однос на полот, разликите не се значајни во двете испитувани групи.

14. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на дијастолниот притисок / mmHg - вредностите се значајно повисоки кај лицата со ХББ во III а и III б фаза на болеста ($p = 0,00002$). Помеѓу жените и мажите од ИГ ($p = 0,0263$) разликите се значајни - жените имаат значајно повисок дијастолен притисок. Помеѓу жените и мажите од КГ разликите не се значајни ($p = 0,5783$).

15. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на вкупните липиди ($p = 0,00006$). Разликите се значајни и помеѓу жените и мажите од ИГ ($p = 0,0005$), а помеѓу жените и мажите од КГ ($p = 0,4621$) нема значајни разлики.
16. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на вкупниот холестерол ($p = 0,00001$). Разликите се значајни и помеѓу жените и мажите од ИГ ($p = 0,0348$), како и кај КГ ($p = 0,0136$) – жените имаат повисоки вредности во ИГ, а мажите имаат значајно повисоки вредности во КГ.
17. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на триглицеридите ($p = 0,00001$). Жените имаат значајно повисоки вредности во ИГ ($p = 0,0002$), а помеѓу мажите и жените од КГ ($p = 0,4751$) разликите не се значајни.
18. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на HDL-Ch – регистрираните вредности кај испитаниците од контролната група се значајно повисоки ($p = 0,00001$). Во однос на полот, кај жените од ИГ вредностите се значајно повисоки.
19. Постои статистички значајна разлика помеѓу испитаниците од двете испитувани групи во однос на вредностите на LDL-Ch – регистрираните вредности кај испитаниците од ИГ се значајно повисоки ($p = 0,00001$). Разликите помеѓу жените и мажите од ИГ ($p = 0,4501$) како и помеѓу мажите и жените од КГ ($p = 0,2993$) не се значајни.
20. Вредностите на еритроцитите, хемоглобинот, хематокритот, леукоцитите и CRP измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци значајно се разликуваат од една до друга контрола (Friedman ANOVA $p = 0,0001$). Вредностите на еритроцитите, хемоглобинот и хематокритот значајно се намалуваа, а вредностите на леукоцитите и CRP беа значајно повисоки. Разликите беа најзначајни по 8 и 12 месеци од почетокот на истражувањето за сите параметри (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,0001$).
21. Постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на tHcy од една до друга контрола (Friedman ANOVA Chi Sqr. = 244,887 (df = 3) $p = 0,000001$).

При секое мерење на tHcy, вредностите по 4, по 8 и по 12 месеци многу значајно се повисоки (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$).

22. Постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на UrS (Friedman ANOVA Chi Sqr. = 264,077 (df = 3) $p = 0,000001$). Сите средни вредности на UrS, на почетокот на студијата, по 4, по 8 и по 12 месеци, меѓу себе значајно се разликуваат, односно значајно растат (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$).

23. Вредностите на креатининот во серум (CrS) измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето значајно се разликуваат (Friedman ANOVA Chi Sqr. = 278,700 (df = 3) $p = 0,000001$), односно, значајно растат (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$).

24. Постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на мокрачната киселина (Friedman ANOVA Chi Sqr. = 60,936 (df = 3) $p = 0,0001$) на почетокот на студијата, по 4, по 8 и по 12 месеци, односно значајно растат. Само помеѓу средните вредности по 4 и по 8 месеци разликата не е значајна (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,7299$).

25. Постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на протеинуријата/24 часа (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 217,790 (df = 3) $p = 0,000001$) кај ИГ. Вредностите на протеинуријата / 24 часа на почетокот на студијата значајно се повисоки во однос на вредностите по 4, по 8 и по 12 месеци (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$). Меѓу вредностите по 4 и 8 месеци, разликите не се значајни ($p = 0,4822$)

26. Постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на GFR кај ИГ (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 206,533 (df = 3) $p = 0,000001$). Сите средни вредности на GFR на почетокот на студијата, по 4, по 8 и по 12 месеци, меѓу себе значајно се разликуваат, односно значајно се намалуваат (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$).

27. Постојат значајни разлики помеѓу средните вредности на систолниот притисок кај испитаниците од ИГ (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 236,748 (df = 3) $p = 0,000001$). Сите средни вредности на систолниот притисок, меѓу себе значајно се зголемуваат од една до друга контрола (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$).

28. Вредностите на дијастолниот притисок на почетокот на студијата значајно се пониски во однос на вредностите по 4, по 8 и по 12 месеци

(Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$). Меѓу вредностите по 4 и 8 месеци, разликите се помали но сепак значајно повисоки ($p = 0,0014$).

29. Вредностите на вкупните липиди (TL) измерени кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на почетокот на студијата, по 4 месеци, по 8 месеци и по 12 месеци од следењето значајно се разликуваат (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 5,718 (df = 3) $p = 0,001$). На почетокот значајно се пониски во однос на вредностите по 8 и по 12 месеци (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,011$), како и по 4 месеци во однос на мерењата по 8 и 12 месеци ($p = 0,0472$). Меѓу вредностите по 8 и 12 месеци, разликите не се значајни ($p = 0,6491$).

30. Кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза, анализата на варијанса покажа дека нема значајни разлики помеѓу средните вредности на вкупниот холестерол (TCh) при четирите направени контроли за време на истражувањето (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 1,698 (df = 3) $p = 0,6373$).

31. Кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза на болеста, анализата на варијанса покажа дека има значајни разлики помеѓу средните вредности на триглицеридите (TG) (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 108,494 (df = 3) $p = 0,000001$). Вредностите на почетокот на студијата значајно се пониски во однос на вредностите по 4, 8 и по 12 месеци (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00001$). Меѓу вредностите по 8 и 12 месеци, разликите не се значајни ($p = 0,8979$).

32. Кај пациентите со ХББ во III а и III б фаза има значајни разлики помеѓу средните вредности на HDL холестеролот (Friedman ANOVA Chi Sqr.= 43,381 (df = 3) $p = 0,00001$). Вредностите на почетокот на студијата значајно се повисоки во однос на вредностите по 4 месеци (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,00036$) и по 8 и 12 месеци ($p = 0,00008$). Меѓу вредностите по 8 и 12 месеци, разликите не се значајни ($p = 0,8979$).

33. Има значајни разлики помеѓу средните вредности на LDL холестеролот (Friedman ANOVA Chi Sqr.=37,515 (df = 3) $p = 0,00001$) - на почетокот на студијата вредностите значајно се пониски во однос на вредностите по 4, по 8 и 12 месеци ($p = 0,00009$). Меѓу вредностите по 8 и 12 месеци, разликите не се значајни ($p = 0,8883$).

34. Со мултиплата регресиона анализа е утврдена поврзаноста помеѓу вредностите на tHcy (зависна-критериумска варијабла) и системот на предикторски варијабли: уреа во серум (UrS), креатинин во серум (CrS), мокрачна киселина (Acid.uricum), протеинурија (Proteinurija / 24h), гломеруларна

филтрација (GFR), систолен притисок, дијастолен притисок, вкупни липиди (TL), вкупен холестерол (Tch), триглицериди (TG), HDL-холестерол и LDL-холестерол (независни варијабли). На почетокот на истражувањето, Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,52 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на tHcy со 52%, додека останатите 48% отпаѓаат на влијание на други фактори.

35. Парцијалните корелации со tHcy на почетокот на истражувањето се значајни со уреата во серум ($p = 0,00940$), креатининот во серум ($p = 0,00710$), протеинуријата ($p = 0,01674$), гломеруларна филтрација ($p = 0,00116$), систолниот притисок ($p = 0,00094$), дијастолниот притисок ($p = 0,00757$) и триглицеридите ($p = 0,02480$).

36. По 4 месеци од почетокот на истражувањето, Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,79 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на tHcy со 79%, додека останатите 21% отпаѓаат на влијание на други фактори.

37. Парцијалните корелации со tHcy, по 4 месеци се значајни во однос на уреата во серум ($p = 0,00109$), креатининот во серум ($p = 0,00063$), мокрачната киселина ($p = 0,03117$), протеинуријата ($p = 0,00104$), гломеруларна филтрација ($p = 0,00007$), систолниот притисок ($p = 0,00001$), дијастолниот притисок ($p = 0,00002$) и триглицеридите ($p = 0,01030$) и LDL холестеролот ($p = 0,02480$).

38. По 8 месеци од почетокот на истражувањето, Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,83 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на tHcy со 83%, додека останатите 17% отпаѓаат на влијание на други фактори.

39. Парцијалните корелации со tHcy по 8 месеци се значајни со уреата во серум ($p = 0,00011$), креатининот во серум ($p = 0,00003$), мокрачната киселина ($p = 0,01674$), протеинуријата ($p = 0,00101$), гломеруларна филтрација ($p = 0,00000$), систолниот притисок ($p = 0,00000$), дијастолниот притисок ($p = 0,00000$), триглицеридите ($p = 0,00630$) и LDL холестеролот ($p = 0,00940$).

40. По 12 месеци од почетокот на истражувањето, Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,85 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на tHcy со 85%, додека останатите 15% отпаѓаат на влијание на други фактори.

41. Поединечните корелации на tHcy по 12 месеци се многу значајни со уреата во серум ($p = 0,00001$), креатининот во серум ($p = 0,00000$), мокрачната киселина ($p = 0,00227$), протеинуријата ($p = 0,00100$), гломеруларна филтрација ($p = 0,00000$), систолниот притисок ($p = 0,00000$), дијастолниот притисок ($p = 0,00000$) и триглицеридите ($p = 0,00131$) и LDL холестеролот ($p = 0,00414$).
42. Со мултиплата регресиона анализа е утврдена поврзаноста помеѓу вредностите на GFR (зависна варијабли) и системот на предикторски варијабли: tHcy, уреа во серум (UrS), креатинин во серум (CrS), мокрачна киселина (Acid.uricum), протеинурија (Proteinurija / 24h), систолен притисок, дијастолен притисок, вкупни липиди (TL), вкупен холестерол (Tch), триглицериди (TG), HDL-холестерол и LDL-холестерол (независни варијабли). На почетокот на истражувањето, Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,27 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на GFR со 27%, додека останатите 73% отпаѓаат на влијание на други фактори.
43. Парцијалните корелации на GFR на почетокот се значајни со tHcy ($p = 0,00116$), систолниот притисок ($p = 0,001727$) и дијастолниот притисок ($p = 0,01055$) - влијаат статистички значајно на намалувањето на гломеруларната филтрација. Во однос на сите други параметри од интерес, влијанието е слабо и незначително.
44. По 4 месеци од почетокот истражувањето., Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,82 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на GFR со 82%, додека останатите 18% отпаѓаат на влијание на други фактори.
45. Поединечните корелации на GFR се значајни по 4 месеци со tHcy (0,00007), уреата во серум ($p = 0,00098$), креатининот во серум ($p = 0,00008$), мокрачната киселина ($p = 0,02014$), протеинуријата ($p = 0,00010$), систолниот притисок ($p = 0,00001$), дијастолниот притисок ($p = 0,00001$), триглицеридите ($p = 0,01010$) и LDL холестеролот ($p = 0,02104$).
46. По 8 месеци од почетокот истражувањето. Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,88 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на GFR со 88%, додека останатите 12% отпаѓаат на влијание на други фактори.
47. Поединечните корелации на GFR по 8 месеци се многу значајни со tHcy ($p = 0,00000$), уреата во серум ($p = 0,00005$), креатининот во серум ($p = 0,00001$),

мокрачната киселина ($p = 0,01214$), протеинуријата ($p = 0,00008$), систолниот притисок ($p = 0,00000$), дијастолниот притисок ($p = 0,00000$), триглицеридите ($p = 0,00216$) и LDL холестеролот ($p = 0,00172$) - поединачно многу значајно влијаат на намалувањето на гломеруларна филтрација.

48. По 12 месеци од почетокот истражувањето. Коефициентот на детерминација (R^2) изнесува 0,91 и покажува дека сите независни варијабли заедно влијаат на варијабилитетот на гломеруларна филтрација со 91%, додека останатите 9% отпаѓаат на влијание на други фактори.

49. Поединечните / парцијални корелации на GFR по 12 месеци се многу значајни вредностите на tHcy ($p = 0,00000$), уреата во серум ($p = 0,00001$), креатининот во серум ($p = 0,00000$), мокрачната киселина ($p = 0,00216$), протеинуријата ($p = 0,00007$), систолниот притисок ($p = 0,00000$), дијастолниот притисок ($p = 0,00000$), триглицеридите ($p = 0,00183$) и LDL холестеролот ($p = 0,00106$) - парцијално влијаат статистички многу значајно на намалување на гломеруларната филтрација.

50. Хронична Бубрежна Болест е честа појава во светот (1 на 10 жители или 10 од свтеската популација) па затоа потребно е да се спроведат превентивни и терапевтски мерки насочени кон раното откривање, превенција и лекување на таа болест;

7. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Satyanarayana R. Vaidya, Narothama R. Aeddula. Chronic Kidney Disease. National Library of Medicine. October 24, 2022. PMID: 30571025
2. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):19-62.
3. Vestergaard S.V., Christiansen C.F., et al. Identification of patients with CKD in medical databases: a comparison of different algorithms. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:543–551.
4. Centers for Disease Control and Prevention Chronic kidney disease (CKD) surveillance system. September 30, 2021.
5. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., et al. US Renal Data System 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:A6–A7.
6. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Antihypertensive therapy must control glomerular hypertension to limit glomerular injury. *J Hypertens Suppl*. 1986 Dec;4(5):S242-244.
7. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med*. 2003 Jun 23;163(12):1417-1429.
8. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, urella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):713-35.
9. American Kidney Fund (AKFs). October 26, 2022
10. National Kidney Foundation (2020). „K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease”.
11. Vestergaard S.V., Christiansen C.F., Thomsen R.W., et al. Identification of patients with CKD in medical databases: a comparison of different algorithms. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:543–551.

12. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995;123:754–762.
13. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet.* 2001;357:1601–1608.
14. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1338–1349.
15. Liyanage T et al. Prevalence of chronic kidney disease in Asia: a systematic review and analysis. *BMJ Glob Health,* 2022. 7(1).
16. KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Public Review Draft, JULY 2023
17. Chronic Kidney Disease in the United States, 2021. Centers for Disease Control and Prevention. [/kidneydisease/CKD-national-facts.html](https://www.cdc.gov/kidneydisease/CKD-national-facts.html). July 12, 2022; Accessed: February 10, 2023.
18. Kidney Disease Statistics for the United States. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [Health statistics/Kidney- Disease/Urologic](https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/kidney-disease/urologic); September 2021; Accessed: February 10, 2023.
19. CKD in the General Population. United States Renal Data System. Available at <https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/1-ckd-in-the-general-population>. 2022 Annual Report; Accessed: February 10, 2023.
20. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020 Feb 29. 395 (10225):709-733.
21. National Kidney Foundation (2020). „K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease”

23. Satyanarayana R. Vaidya; Narothama R. Aeddula Chronic Kidney Disease. StatPearls Publishing. July 31, 2024

24. Aeddula NR, Baradhi KM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 22, 2023. Reflux Nephropathy

25. Rishor-Olney CR, Hinson MR. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 22, 2023. Obstructive Uropathy.

26.Kogila Supramanian, Mahendran Sekar and Nor Safwan Hadi Nor Afendi. Chronic Kidney Disease: Etiology, Pathophysiology, and Management Strategies to Increase Quality of Life. Chronic Kidney Disease - Novel Insights into Pathophysiology and Treatment. 09 May 2024.

2

7

.

2 N

8

2 tKidney Disease .Written by Web Editorial Contributors Medically Reviewed by Minech Khatri,MD. 31-August – 2022

Chronic Kidney Disease Test&Diagnosis . *National Institute of Diabetes and*

30. Wigestre A, and Vignar E, Di Stasio R, et al. Chronic Kidney Disease. 2017. *Wigestre A, and Vignar E, Di Stasio R, et al. Chronic Kidney Disease. 2017.*

2017; Mar 25;389(10075):1238-1252.

I

31. Chronic kidney disease (CKD), in the United States, 2023.

I

3 n

2 s

33 Chronic Kidney Disease Written by Web Editorial Contributors Medically Reviewed by Minech Khatri,MD. 31-August – 2022 CKD), in the United States, 2023.

t

u

t

e

34. Madero M, García-Arroyo FE, Sánchez-Lozada LG. Pathophysiologic insight into MesoAmerican nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*.2017 Jul;26(4):296-302.

35. Modified from KDOQI Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: (2013)

36. National Health and Nutrition Examination Survey based CKD Epidemiology Collaboration GFR estimating equation, including serum creatinine, age, and sex.2017–March 2020-2022.

3

7

38. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jan;41(1):1-12.

39. de Boer I.H. Caramori M.L Chan J.C.N., et al. Executive summary of the 2020 KDIGO diabetes management in CKD guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020;98:839–848.

40. Kampmann JD, Heaf JG, Mogensen CB, et al. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage 3-5 - results from KidDiCo. *BMC Nephrol*. 2023 Jan 19. 24 (1):17.

4

.

N

a

N

43. Murphy D., McCulloch C.E., Lin F., et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165:473–481.

n

e

h

a

I

n

K

44. de Boer I.H., Caramori M.L., Chan J.C.N., et al. Executive summary of the 2020 KDIGO diabetes management in CKD guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int.* 2020;98:839–848.
45. Rhee C.M., Kovesdy C.P. Epidemiology: spotlight on CKD deaths-increasing mortality worldwide. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:199–200.
46. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395:709–733.
47. Grams ME, Chow EK, Segev DL, Coresh J. Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the united states. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):245–252.
48. Morgan E. Grams, Casey Rebholz, et.al. Identification of Incident CKD Stage 3 in Research Studies. *Am J Kidney Dis.* 2014 Aug; 64(2): 214–221.
49. Vestergaard S.V., Christiansen C.F., Thomsen R.W., et al. Identification of patients with CKD in medical databases: a comparison of different algorithms. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:543–551.
50. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995;123:754–762.
51. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet.* 2001;357:1601–1608.
52. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2020. 395(10225): p. 709–33.
53. Liyanage T et al. Prevalence of chronic kidney disease in Asia: a systematic review and analysis. *BMJ Glob Health*, 2022. 7(1).

54. KDIGO 2023 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE.PUBLIC REVIEW DRAFT,JULY 2023

55. Chronic Kidney Disease in the United States, 2021. Centers for Disease Control and Prevention. Kidneydisease/CKD-national.February 10, 2023.

56. Kidney Disease Statistics for the United States. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Healt statistics/Kidney- Disease/Urologic; September 2021; Accessed: February 10, 2023.

57. CKD in the General Population. United States Renal Data System. Available at <https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/1-ckd-in-the-general-population>. 2022 Annual Report; Accessed: February 10, 2023.

58.GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020 Feb 29. 395 (10225):709-733.

59. National Kidney Foundation (2020). „K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease”.

60. S. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003 15;139(2):137-147.

.

N

a

t

National Kidney Foundation.K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney d

n

Ninomiya T, Kiyohara Y,et al. (2004).Hyperhomocysteinemia and the development of a chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study. Am J Kidney b Dis.;44(3):437-445.

a Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. b

B

s

t

.

(1997).Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. New England Journal of Medicine.;337(4):230–236.

65. KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE .Kidney International (2024) 105 (Suppl 4S), S117–S314

66.Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150.

67.Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012.

68. KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE. Kidney International.April 2024; VOLUME 105 (Suppl 4S), S117–S314.69. American Diabetes Association. Chronic Kidney Disease; Accessed 5/7/2023.

70. National Kidney Foundation. Chronic Kidney Disease (CKD) Symptoms and Causes (<https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease>). Accessed 5/7/2023.

71. Kalantar-Zadeh K, Lockwood MB, Rhee CM, Tantisattamo E, Andreoli S, Balducci A, et al. (Jan 3, 2022). "Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease". Nat Rev Nephrol. 18 (2): 001–017.

72. Hoyer FF, Nahrendorf M (January 2019). "Uremic Toxins Activate Macrophages". Circulation. 139 (1): 97–100

73. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R (July 2008). "Hyperphosphatemia of chronic kidney disease". Kidney International. 74 (2): 148–57.

[74]. Luttropp K, Lindholm B, Carrero JJ, Glorieux G, Schepers E, Vanholder R, Schalling M, Stenvinkel P, Nordfors L. Genetics/Genomics in chronic kidney disease-towards personalized medicine? Semin Dial. 2009 Jul-Aug;22(4):417-22.

[75]. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet. 2012 Jan 14;379(9811):165-80.

76. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2023. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2023.

[77]. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jun;12(6):1315-1325.

[78]. Laura del Bosque-Plata , Eduardo Martínez-Martínez Miguel Ángel Espinoza-Camacho , Claudia Gragnoli The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2021 Jul 2;70(6):1220–1228.

[79]. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jun;12(6):1315-1325.

[80].Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int*. 2011 Sep;80(5):516-23.

[81]. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep;20(9):2075-2084.

[82]. Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.

[83]. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Antihypertensive therapy must control glomerular hypertension to limit glomerular injury. *J Hypertens Suppl*. 1986 Dec;4(5):S242-244.

[84]. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med*. 2003 Jun 23;163(12):1417-1429.

[85]. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):713-35.

86].Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int.* 2011 Sep;80(5):516-23.

[87]. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Sep;20(9):2075-84.

[88].Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al.Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86.

[89]. Carson NAJ, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a Survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child.* 1962;37:505-13.

[90].Wilcken DE, Dudman NPB, Turrel PA, et al. Folic acid lowers elevated plasma homocystein in chronic renal insufficiency: possible implications for prevention of vascular disease. *Metabolism.* 1998;37:697-701.

[91]. Wilcken DE, Gupta VJ. Sulphur containing amino-acids in chronic renal failure with particular reference to homocysteine and cysteine-homocysteine mixed disulphide. *Eur J Clin Invest.* 1979;9:301-307.

[92].Cohen E, et al. The relationship between the concen.of plasma homocysteine and chronic kidney disease: a cross sectional study of a large cohort. *J Nephrol.*2019;32(5):783–9.

[93]. Badri S, Vahdat S, Seirafian S, Pourfarzam M, Gholipur-Shahraki T, Ataei S. Homocysteine-lowering interventions in chronic kidney disease. *J Res Pharm Pract.* 2021;10:114–124.

[94]. Bright's Disease-Science Direct *Chronic Renal Disease (Second Edition)*, 2020.

[95].Viroonudompho D., Kanjanachumpol S., Sirisate S. Homocysteine, Vitamin B12 and Folic Acid in Children with Acute Glomerulonephritis. *World J. Eng. Technol.* 2018;6:661–670. doi: 10.4236/wjet.2018.63042.

- [96]. Lenka Koklesova, Alena Mazurakova, Marek Samec et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person Review Open access 11 November 2021 .volume 12, pages 477–505 (2021)
- [97]. Elena Azzini, M Stefania Ruggeri, and Angela Polito. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb; 21(4): 1421.
- [98]. Yoshitomi R, Nakayama K, Yamashita S, et al. Plasma homocysteine concentration is associated with the expression level of folate receptor 3. *Sci Rep.* 2020;10:10283.
- [99]. Hieronim Jakubowski. Homocysteine Modification in Protein Structure/ Function and Human Disease .14 Nov 2018 <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2018>.
- [100]. 5. Chen L-T, Xu T-T, Qiu Y-Q, Liu N-Y, et al. Homocysteine induced a calcium-mediated disruption of mitochondrial function and dynamics in endothelial cells. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35: e22737.
- [101]. Wang L, Niu H, Zhang J. Homocysteine induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress in myocardial ischemia/reperfusion injury through stimulating ROS production and the ERK1/2 signaling pathway. *Exp Ther Med.* 2020;20:938–44.
- [102]. Bidani AK, Polichnowski AJ, et al. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22 (1):1-9.
- [103]. Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. (2015). Homocysteine in chronic kidney disease. *Adv Clin Chem.*;72:77-106.
- [104]. Waśkiewicz A., Sygnowska E., Broda G.: Dietary intake of vitamins B6, B12 and folate in relation to homocysteine serum concentration in the adult Polish population – WOBASZ Project. *Kardiol Pol.*, 2010; 68: 275–282.

[105]. Li N, Chen L, Muh RW, Li PL. Hyperhomocysteinemia associated with decreased renal transsulfuration activity in Dahl S rats. *Hypertension*. 2006;47:1094–1100.

[106]. Van Guldener C, Stam F, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinaemia in chronic kidney disease: focus on transmethylation. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43:1026–1031

[107].Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*. 1995;346:1395–1398.

[108]. Hao L, Ma J, Stampfer MJ, Ren A, Tian Y, Tang Y, Willett WC, Li Z. Geographical, seasonal and gender differences in folate status among Chinese adults. *J Nutr*. 2003;133:3630–3635.

[109]. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, et al.H. Dietary sources of vitamin B-12 and their association with plasma vitamin B-12 concentrations in the general population: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1078–1087.

[110]. Craig SA. Betaine in human nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:539–549.

[111]. Yang B, Liu Y, Li Y, Fan S, Zhi X, Lu X, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: Findings from 15,357 adults of Han nationality. *PLoS One*. 2013;8:e57917.

[112].Refsum H¹, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, et al. Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease.

[113].Janson J J, Galarza C R, Murúa A, Quintana I, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in an elderly population.*Am J Hypertens* 2002; 15: 394-7.

- [114].Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A,et al. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:587–593.
- [115]. Stehouwer CDA, Gall M-A, Hougaard P, Jakobs C, Parving H-H. Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin-dependent diabetic patients with and without albuminuria. *Kidney Int.* 1999;55:308–314.
- [116].Becker A, Kostense P, Bos G, Heine R, ET AL.Hyperhomocysteinemia is associated with coronary events in type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003; 253:293–300.
- [117].Deepa R, Velmurgan C, Saravanan G. Kartujhi,Dwarkanath V, Mohan V. Absence of association between serum homocysteine levels and coronary artery disease in South Indian males. *Indian Heart J.* 2001;53: 44–3.
- [118].Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;140:94–100.
- [119].Ettinger LM, Freeman K, DiMartino-Nardi JR, Flynn JT. Microalbuminuria and abnormal ambulatory blood pressure in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 67-73.
- [120]. EG, Choi IK, Kim DH. Prevalence of microalbuminuria in young patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J PediatrEndocrinol Metab* 2004; 17: 1423-27.
- [121]. Abdella N, Mojiminiyi OA, Akanji AO. Homocysteine and endogenous markers of renal function in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;50:177–85.
- [122]. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, et al. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2181–2189.
- [123]. Garibotto G, Sofia A, Valli A, Tarroni A,et al. Causes of hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney diseases. *Semin Nephrol.* 2006;26:3–7.

- [124]. Garibotto G, Sofia A, Saffioti S, et al. Interorgan exchange of aminothiols in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E757–E763.
- [125]. van Guldener C. Homocysteine and the kidney. *Curr Drug Metab.* 2005 ;6:23–26
- [126]. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem.* 1990;1:228–237.
- [127]. van Guldener C, Kulik W, Berger R, et al. Homocysteine and methionine metabolism in ESRD: A stable isotope study. *Kidney Int.* 1999;56:1064–1071.
- [128]. Stam F, van Guldener C, ter Wee PM, et al. K. Homocysteine clearance and methylation flux rates in health and end-stage renal disease: association with S-adenosylhomocysteine . *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287:F215–F223.
- [129]. Garibotto G, Valli A, Anderstam B, Eriksson M, Suliman ME, et al. Kidney is the major site of S-adenosylhomocysteine disposal in humans. *Kidney Int.* 2009;76:293–296.
- [130]. Christensen B, Refsum H, Vintermyr O, Ueland PM. Homocysteine export from cells cultured in the presence of physiological or superfluous levels of methionine: methionine loading of non-transformed, transformed, proliferating, and quiescent cells in culture. *J Cell Physiol.* 1991;146:52–62.
- [131]. Tizianello A, De Ferrari G, Garibotto G, Gurreri G, Robaudo C. Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Invest* 1980; 65: 1162–1173
- [132]. Laidlaw SA, Berg RL, Kopple JD, Naito H, Walker WG, Walser M. Patterns of fasting plasma amino acid levels in chronic renal insufficiency: results from the feasibility phase of the modification of diet in renal disease study. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 504–513

[133]. Giacomo Garibotto 1, Antonella Sofia, Alessandro Valli, Alice Tarroni, et al. Causes of hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney diseases. *Semin Nephrol*. 2006 Jan;26(1):3-7.

[134]. Dr. Ramón Rodrigo MSc, Dr. Walter Passalacqua MD, Dr. Julia Araya PhD, Dr. Myriam Orellana MSc, Dr. Gonzalo Rivera MD. Homocysteine and Essential Hypertension. *J Clin Pharmacol* ;08 March 2013 ;43(12):1299-306

[135]. *Nutrition Reviews@*, Vol. 58, No.. 7; 195.25 October 2023.

[136]. Coen Van Guldner. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 21, Issue 5, May 2006, Pages 1161–1166.

[137]. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G et al . Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 609–614.

[138]. Winkelmayer WC, Kramar R, Curhan GC *et al* . Fasting plasma total homocysteine levels and mortality and allograft loss in kidney transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 255–260.

[139]. Wrone EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 420–426.

[140].Wei Chen, Jihua Feng, Pan Ji, Yani Liu, et al. Association of hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology* vol.2023(24);24- 247.

[141] . Ye Z, Zhang Q, Li Y et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia and its association with target organ damage in chinese patients with chronic kidney disease. *Nutrients*. 2016;8(10):645-656.

[142]. Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine in chronic kidney disease. *AdvClin Chem*. 2015;72:77-106.

[143]. Xie DI, Yuan Y, et al. Hyperhomocysteinemia predicts renal function decline: a

- [144].Liu PT, Chen JD. Synergistic association of hyperuricemia and hyperhomocysteinemia with chronic kidney disease in middle-aged adults and the elderly population. *Med (United States)*, 2021. 100(37).
- [145].Samuelsson O, Lee DM, Attman PO *et al* . The plasma levels of homocysteine are elevated in moderate renal insufficiency but do not predict the rate of progression. *Nephron*1999; 82: 306–311.
- [146].Sarnak MJ, Wang SR, Beck GJ *et al* . Homocysteine, cysteine, and B vitamins as predictors of kidney disease progression. *Am J Kidney Dis*2002; 40: 932–939.
- [147]. Gu Y *et al*. A risk scoring system for the decreased glomerular filtration rate in chinese general population. *J Clin Lab Anal*, 2020. 34(4).
- [148]. Xiao W, *et al*. Plasma homocysteine is a predictive factor for acceleratedrenal function decline and chronic kidney disease in a Community-Dwelling. Population. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2021;46(5):541–549.
- [149].Guerrot D, Humalda JK. Blood pressure targets in chronic kidney disease: anupdate on the evidence. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(3):327–332.
- [150].Giacomo Garibotto, Antonella Sofia, *et al*. Causes of Hyperhomocysteinemia in Patients.*J. Semin.Nefrol*;2006;26:3-7.
- [151]. Li Wang, Xu Si , Jin-Long Tian *et al*.Current progress on the mechanisms of hyperhomocysteinemia-induced vascular injury and use of natural polyphenol compounds. *European Journal of Pharmacology* , Volume 905, 15 August 2021, 174168
- [152]. McCully, K.S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2015, 8, 211–219.
- [153]. Sumit V Unadkat , Bijaya K Padhi , *et al*. Association between homocysteine and coronary artery disease—trend over time and across the regions: a systematic review and meta-analysis *Egypt Heart J*. 2024 Feb 27;76:29.

- [154]. Chambers JC, Obeid OA, Refsum H, Ueland P, et al. Plasma homocysteine concentrations and risk of coronary heart disease in UK Indian Asian and European men. *Lancet* [Internet]. 2000;355(9203):523–527
- [155]. Xu R, Huang F, Wang Y, et al. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–11.
- [156]. Cohen E, Margalit I, et al. Gender differences in homocysteine concentrations, a population-based cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(1):9–14.
- [157]. Ruben Esse, Madalena Barroso et al. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci* ; 2019 Feb 17;20(4):867.
- [158]. Coen van Guldener. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 21, Issue 5, May 2006, Pages 1161–1166.
- [159]. Hasan Ikram, Syed Raza Jaffar et al. Association of Hypertension with Raised serum Homocysteine Levels. *Pak.Armed Forces Med.Journal*,2022 Vol. 72 No 3,June-2022
- [160]. Tao LX, Yang K, Wu J, Mahara G, et al. Association between plasma homocysteine and hypertension: Results from a cross-sectional and longitudinal analysis in Beijing's adult population from 2012 to 2017. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20(11):1624-1632.
- [161]. Veerabhadrappe P, Schutte AE. Homocysteine and Nighttime Blood Pressure Dipping-Is There a Connection? *Am J Hypertens* 2017;30(12):1151-1152.
- [162]. Liu Y, Tian T, Zhang H, Gao L, Zhou X. The effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on flow-mediated vaso-dilation in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2014;235(1):31-35.

- [163]. Dinavahi R., Cossrow N., Kushner H., Falkner B.: Plasma homo-cysteine concentration and blood pressure in young adult AfricanAmericans. *Am. J. Hypertens.*, 2003; 16: 767–770.
- [164].Ebert, T.; Neytchev, O.; Witasp, A.; Kublickiene, K.; Stenvinkel, P.; Shiels, P.G. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease and dialysis patients. *Antioxid. Redox Signal.* 2021, 35, 1426–1448.
- [165].Gwozdzinski, K.; Pieniazek, A.; Gwozdzinski, L. Reactive oxygen species and their involvement in red blood cell damage in chronic kidney disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021, 2021, 6639199.
- [166]. Ravarotto, V.; Bertoldi, G.; Innico, G.; Gobbi, L.; Calò, L.A. The pivotal role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular-renal remodeling in kidney disease. *Antioxidants* 2021, 10, 1041
- [167].Balint, B.; Jepchumba, V.K.; Guéant, J.L.; Guéant-Rodriguez, R.M. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie* 2020, 173, 100–106.
- [168].Jiang, Q.; Wang, L.; Si, X.; Tian, J.-L.; Zhang, Y.; Gui, H.-L.; Li, B.; Tan, D.-H. Current progress on the mechanisms of hyperhomocysteinemia-induced vascular injury and use of natural polyphenol compounds. *Eur. J. Pharmacol.* 2021, 905, 174168.
- [169].Cunard.Endoplasmic reticulum stress, a driver or an innocent bystander in endothelial dysfunction associated with hypertension? *Curr. Hypertens. Rep.*(2017); 19, 64.
- [170]. Guerrot D, Humalda JK. Blood pressure targets in chronic kidney disease: an update on the evidence. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(3):327–32.
- [171]..KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2020. 98(4s): p. S1–s115.

[172]. Wei Chen ¹, Jihua Feng ¹, Pan Ji ¹, Yani Liu ¹ .Association of hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2023 Aug 23;24:247.

[173].Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M *et al* . Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study. Am J Kidney Dis2004; 44: 437–445

[174].Jerzy Gluszek,Teresa Kosicka. The significance of homocysteine in patients with hypertension. SCIENDO;; 21-Oct-2021;Vol.75;634–642.

[175]. Yu-Lin Shih , Chin-Chuan Shih , Jau-Yuan Chen .Elevated homocysteine level as an indicator for chronic kidney disease in community-dwelling middle-aged and elderly populations in Taiwan: A community-based cross-sectional study. Front Med (Lausanne) . 2022 Aug 8;9:964101.

[176].Hui Zhang, Yi Li,Meng Hao et al. Kidney function decline is associated with an accelerated increase in plasma homocysteine in older adults: a longitudinal study. British Journal of Nutrition Volume 127 Issue 7 24 May 2021

[177].Wei Chen,Jihua Feng, Pan Ji,Yani Liu, Huan Wan & Jianfeng Zhang. (2023).Association of hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis. .BMC Nephrology volume 24, Article number: 247 (2023)

[178]. Xiao W, et al. Plasma homocysteine is a predictive factor for accelerated renal function decline and chronic kidney disease in a Community-Dwelling Population. Kidney and Blood Pressure Research. 2021;46(5):541–9.

[179]. Xiao W, et al. Plasma homocysteine is a predictive factor for accelerated renal function decline and chronic kidney disease in a Community-Dwelling Population. Kidney and Blood Pressure Research. 2021;46(5):541–9.

[180]. Hasan Ikram, Syed Raza Jaffar, et al. Association of Hypertension with Raised serum Homocysteine Levels. Pak.Armed Forces Med. ,June 2022 Vol. 72. No 3.

[181]. Momin M, Fan F, Li J, Qin X, Jia J, Qi L, et al. Associations of plasma homocysteine levels with peripheral systolic blood pressure and noninvasive central systolic blood pressure in a community-based Chinese population. Sci Rep 2017;7(1):6316.doi: 10.1038/s41598-017-06611-3

[182]. Shi W, Zhou Y, Wang H, Sun Y, Chen Y. Synergistic interaction of hypertension and hyperhomocysteinemia on chronic kidney disease: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. J Clin Hypertens. 2019;21:1567-1577.

[183]. Webster A, Nagler E, Morton R, Masson P. Chronic kidney disease. Lancet (London, England). 2017;389(10075):1238-1252. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

[184]. Suliman ME, Lindholm B, Barany P, Bergstrom J. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to nutritional status and cardiovascular disease. Clin Chem Lab Med. 2001;39(8):734-738

[185]. Shastri S, Ingram AJ, Scholey JW, James LR. Homocysteine induces mesangial cell apoptosis via activation of p38-mitogen-activated protein kinase. Kidney Int. 2007;71:304–311.

[186]. Yi F, Dos SE, Xia M, Chen QZ, Li PL, Li N. Podocyte injury and glomerulosclerosis in hyperhomocysteinemic rats. Am J Nephrol. 2007;27:262–268.

[187]. Gori AM, Corsi AM, Fedi S, Gazzini A, Sofi F, Bartali B, Bandinelli S, Gensini GF, Abbate R, Ferrucci L. A proinflammatory state is associated with hyperhomocysteinemia in the elderly. Am J Clin Nutr. 2005;82:335–341.

[188]. Cheung GT, Siow YL, O K. Homocysteine stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells via NF-kappaB activation. *Can J Physiol Pharmacol*. 2008;86:88–96.

[189]. Biljana Jakovljevic, Branislav Gasic, Pedja Kovacevic, Zvezdana Rajkovaca, and Tijana Kovacevic .Homocystein as a Risk Factor for Developing Complications in Chronic Renal Failure. *Materia Socio Medica, Materia socio-medica (Print)*, Vol. 27, No. 2, pp. 95 - 98, Apr, 2015

[190]. Shi W, Zhou Y, Wang H, Sun Y, Chen Y. Synergistic interaction of hypertension and hyperhomocysteinemia on chronic kidney disease: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Clin Hypertens*. 2019;21:1567–1577.

[191]. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042–1050

[192]. van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, et al. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 [Suppl 2]: 14–18

[193]. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townsend JN.

Does folic acid decrease plasma homocysteine and improve endothelial function in patients with predialysis renal failure? *Circulation* 2000; 102: 871–875

[194]. Hsu C. Y., McCulloch C. E., et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 165, 923–928 (2005).

[195]. Tozawa M. et al. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 41, 1341–1345 (2003).

- [196]. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International*. 1999;55(5):1899–1911.
- [197]. Sarafidis PA, Bakris GL. Level of kidney function determines cardiovascular fate after coronary bypass graft surgery. *Circulation*. 2006;113(8):1046–1047.
- [198]. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296–1370.
- [199]. Toborek M, Hennig B. Dietary methionine imbalance, endothelial cell dysfunction and atherosclerosis. *Nutrition Research*. 1996;16(7):1251–66.
- [200]. Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJ, et al. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(2):657–66. doi: 10.3945/ajcn.113.076349.
- [201]. McCaddon A, Miller JW. Assessing the association between homocysteine and cognition: reflections on Bradford Hill, meta-analyses, and causality. *Nutrition reviews*. 2015;73(10):723–35
- [202]. Smith AD, de Jager CA, Refsum H, Rosenberg IH. Homocysteine lowering, B vitamins, and cognitive aging. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;101(2):415–6.
- [203]. Pan Y, Guo LL, Cai LL, Zhu XJ, Shu JL, Liu XL, et al. Homocysteine-lowering therapy does not lead to reduction in cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *The British journal of nutrition*. 2012;108(3):400–407.

- [204]. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *The British journal of nutrition*. 2012;107(2):S201–13. doi: 10.1017/S0007114512001596.
- [205]. McKenney JM, Sica D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2007;64(6):595–605.
- [206]. Mita T, Watada H, Ogiwara T, Nomiyama T, Ogawa O, Kinoshita J, et al. Eicosapentaenoic acid reduces the progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2007;191(1):162–7.
- [207]. Ubeda N, Achón M, Varela-Moreiras G. Omega 3 fatty acids in the elderly. *The British journal of nutrition*. 2012;107(2):S137–51.
- [208]. Panagiotis I, Georgianos, Rajiv Agarwal. Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Diagnosis, Classification, and Therapeutic Targets *Am J Hypertens*. 2021 Apr 20;34(4):318-326.
- [209]. Becker GJ, Wheeler DC, De Zeeuw D, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:337–414.
- [210]. Georgianos PI, Vaianos V, Zebekakis PE, Liakopoulos V. Blood pressure targets in patients with chronic kidney disease: a critical evaluation of clinical-trial evidence and guideline recommendations. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22:924–928.
- [211]. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members . 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281–1357

[212]. Elaine Ku, Benjamin J. Lee, Jenny Wei, and Matthew R. Weir. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *AJKD* Vol 74 | Iss 1 | July 2019.

[213]. Wright JA, Cavanaugh KL. Dietary sodium in chronic kidney disease: a comprehensive approach. *Semin Dial*. Jul-Aug 2010;23(4):415-21.

[214]. Flesher M, Woo P, Chiu A, Charlebois A, Warburton DE, Leslie B. Self-management and biomedical outcomes of a cooking, and exercise program for patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2011. Mar;21(2):188-195.

[215]. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014. Sep;64(3):383-93.

[216]. Jones DW, Whelton PK, Allen N, et al. Management of Stage 1 Hypertension in Adults With a Low 10-Year Risk for Cardiovascular Disease: Filling a Guidance Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2021. Jun;77(6):e58-e67.

[217]. Pengo MF, Soranna D, Giontella A, et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020. May 7;55(5):1901945.

[218]. Nigam G, Camacho M, Chang ET, Riaz M. Exploring sleep disorders in patients with chronic kidney disease. *Nat Sci Sleep*. 2018. Jan 31;10:35-43.

[219]. Hayer R, Kirley K, Cohen JB, et al. Using web-based training to improve accuracy of blood pressure measurement among health care professionals: A randomized trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022. Mar;24(3):255-262.

[220]. =Sean A Hebert , Hassan N Ibrahim. Hypertension Management in Patients with Chronic Kidney Disease *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2022 Sep 6;18(4):41–49.

[221]. 41. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Jan 20;1(1):CD002003.

[222]. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021. Nov 13;398(10313):1803-1810.

[223]. 49.Steuber TD, Lee J, Holloway A, Andrus MR. Nondihydropyridine Calcium Channel Blockers for the Treatment of Proteinuria: A Review of the Literature. *Ann Pharmacother*. 2019. Oct;53(10):1050-1059.

[224].Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021. Mar;99(3S):S1-S87.