

CZY BADANIE POZIOMU HOMOCYSTEINY I WITAMINY B12 MA SZANSĘ ZOSTAĆ KLUCZEM DO ROZPOZNANIA I LECZENIA CHOROBY ALZHEIMERA?

IS RESEARCH IN HOMOCYSTEINE AND CYANOCOBALAMINE LEVELS LIKELY TO BECOME THE KEY TO DIAGNOSING AND TREATING ALZHEIMER DISEASE?

Małgorzata Fudala¹, Waldemar Broła¹, Wojciech Przybylski^{1, 2}, Jan Czernicki³

¹ Oddział Neurologii Specjalistycznego Szpitala w Końskich
Ordynator Oddziału: dr n. med. Waldemar Broła

² Zakład Profilaktyki Społecznej, Instytut Zdrowia Publicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Zakładu: dr hab. Monika Szpringer

³ Klinika Rehabilitacji i Medycyny Fizycznej UM w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Czernicki

STRESZCZENIE

Najczęstszą przyczyną zespołów otępiennych jest choroba Alzheimerera (ch.A) oraz naczyniopochodne uszkodzenie mózgu. Te procesy często ze sobą współistnieją i wzajemnie na siebie oddziałują. Zmiany patologiczne w mózgu w ch.A polegają na odkładaniu beta-amyloidu i białka tau. Obumieranie neuronów odbywa się drogą apoptozy lub poprzez uwalnianie kaskady wolnych rodników, działanie tlenu azotu i aminokwasów pobudzających. Wykazano, że podobne procesy biorą udział w aterogennym działaniu hiperhomocysteinemii. Za prawidłowe stężenie homocysteiny, która jest produktem przemiany metioniny, uważa się 5-15 $\mu\text{mol/l}$. Poziom homocysteiny jest zależny od płci, wieku, stanów fizjologicznych (ciąża, menopauza). Może wzrastać w wyniku niewydolności nerek, hipotyreozy, nowotworów, cukrzycy, przyjmowanych leków, nieprawidłowego trybu życia. Liczne badania wykazały, że podwyższony poziom homocysteiny jest niezależnym od płci, wieku i predyspozycji genetycznych czynnikiem ryzyka ch.A. Brak jest jednak danych, że obniżanie poziomu homocysteiny zmniejsza ryzyko otępienia. Oznaczanie poziomu homocysteiny i witaminy B12 oraz kwasu foliowego pozwala wyodrębnić grupy ryzyka zaburzeń otępiennych. Potrzebne są dalsze prace oceniające wpływ suplementacji witamin na progresję zaburzeń funkcji poznawczych.

Słowa kluczowe: homocysteina, cyjanokobalamina, kwas foliowy, czynniki ryzyka, choroba Alzheimerera.

SUMMARY

The most frequent cause of dementia syndromes is Alzheimer disease (A.D.) and vascular brain damage. These processes often coexist and influence each other. Pathological changes in the brain consist in accumulation of two proteins: beta-amyloid and tau protein. Neurons are usually atrophied as a consequence of apoptosis or a release of free radicals cascade, activity of nitrogen monoxide and inciting amino acids. It was proved that similar processes take part in aterogenic effect of homocysteine. The adequate concentration of homocysteine, which is a product of methionine transformation, is thought to be 5-15 $\mu\text{mol/l}$. The level of homocysteine depends on sex, age, physiological conditions (pregnancy, menopause). It may increase due to kidneys failure, hypothyroidism, tumors, diabetes mellitus, taking medicines, inappropriate lifestyle. Research in levels of homocysteine, cyanocobalamine and folic acid in dementia syndromes made it possible to determine increased level of homocysteine as independent of sex, age and A.d. genetic risk factors. However, there is no evidence that decreasing homocysteine level reduces the risk of dementia. Research in homocysteine and vitamins levels helps to separate dementia syndromes risk groups. Further research is needed to assess the influence of vitamin complementation on the progression of perception failures.

Key words: homocysteine, cyanocobalamine, folic acid, risk factors, Alzheimer disease.

WSTĘP

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania chorobą Alzheimera i innymi typami otępień. Ma to związek ze starzeniem się społeczeństw, ale również rozwojem diagnostyki. W większości badań rozpowszechnienie choroby Alzheimera określa się na 1,9-5,8% populacji ogólnej osób 65-letnich i starszych [1]. Częstość występowania choroby podwaja się co 4,5 roku po 65 roku życia [2, 3].

Ch.A jest spowodowana odkładaniem się w mózgu dwu białek o zmienionej konformacji: beta-amyloidu zewnątrzkomórkowo i białka tau wewnątrzneuronalnie, pod postacią odpowiednio: amyloidowych blaszek starczych i alzheimerowskiego zwyrodnienia neurofibrylarnego. Objawy rozwijającej się choroby można rozpoznać, gdy zanik neuronów i ich połączeń przestaje być kompensowany przez możliwości plastyczne mózgu. Oznacza to utratę 60-80% neuronów w obszarach mózgu istotnych dla procesów pamięciowych. Pewne rozpoznanie ch.A jest możliwe, gdy klinicznie stwierdza się otępienie, a w badaniu neuropatologicznym obecność znamiennej liczby złogów amyloidu i neuronów z cechami zwyrodnienia neurofibrylarnego. Każde inne rozpoznanie jest tylko prawdopodobne.

Obumieranie neuronów odbywa się głównie drogą apoptozy lub też spowodowane jest przez uwalnianie kaskady wolnych rodników, działanie tlenu azotu i aminokwasów pobudzających [4]. Pojawienie się typowych zmian alzheimerowskich poprzedza okres mikroangiopatii alzheimerowskiej spowodowanej zaburzeniami transmitterowymi, spadkiem stężenia acetylocholino, noradrenaliny i serotoniny [5]. Powstawanie amyloidu jest zjawiskiem typowym dla prawie każdego starzejącego się mózgu. W pewnym uproszczeniu można przyjąć, że czynnikami różnicującymi między tzw. „fizjologią” a ch.A jest wiek pojawiania się zmian, ich liczba i umiejscowienie [6].

Kierunki badań nad czynnikami ryzyka otępienia

Wszystkie wysiłki powinny zmierzać do jak najwcześniejszego rozpoznania procesu otępiennego. Wyłonienie chorych z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (MCI – mild cognitive impairment) ma głęboki sens [7, 8]. Dokładne, wielokierunkowe badania tej grupy chorych pozwalają na dokładniejsze sprecyzowanie zależności między typami otępień a grupami czynników ryzyka.

Bardzo interesujące są wyniki badań dotyczących relacji między rozpowszechnieniem ch.A i otępienia naczyniopochodnego. Przed kilkoma latami przyjmowano dość wyraźne rozgraniczenie tych dwóch zespołów otępiennych, chociaż uwzględniano tzw. postacie mieszane, które wykazywały klinicznie i w badaniach dodatkowych współwystępowanie zmian charaktery-

stycznych dla choroby neurozwyrodnieniowej i zmian naczyniowych (zmiany zawałowe mózgu). Wiadomo, że zmiany naczyniowe należą do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia otępienia alzheimerowskiego [9, 10].

Nie ulega wątpliwości, że ch.A jest najczęstszą przyczyną zaburzeń pamięci i zachowania u osób starszych [8]. Otępienie naczyniopochodne jest drugą co do częstości przyczyną.

Jednym z najbardziej znanych badań epidemiologicznych dotyczących otępienia było badanie w USA – Framingham Study. Badanie rozpoczęto w 1948 roku i dotyczyło 5209 mieszkańców miasta Framingham w stanie Massachusetts [11]. Badania te miały na celu identyfikację czynników ryzyka rozwoju chorób układu krążenia. Dzięki temu projektowi udało się określić większość modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu krążenia, jak: podwyższone ciśnienie krwi, wysoki poziom cholesterolu, palenie papierosów, nadwaga, cukrzyca, brak aktywności fizycznej. Zebrano dane od 1092 uczestników Framingham Study o średniej wieku 76 lat, u których nie zdiagnozowano otępienia. Pomiary poziomu homocysteiny we krwi były dokonywane w latach 1979-1982 i w latach 1986-1990. Oprócz informacji na temat płci i wieku badacze uwzględnili dane dotyczące czynników rozwoju chorób układu krążenia, poziomu kwasu foliowego i witaminy B6 i B12 we krwi oraz na temat czynników genetycznych rozwoju ch.A [11]. W okresie 1986-2000 zostały zdiagnozowane różne rodzaje demencji u 111 osób, w tym ch.A u 83. Analiza danych wykazała, że poziom homocysteiny w surowicy był związany z dwukrotnie większym ryzykiem rozwoju ch.A. Ponadto każdy wzrost poziomu o 5 μ mol/l zwiększał ryzyko o 40%. Okazało się również, że osoby ze stale podwyższonym poziomem homocysteiny utrzymującym się od początku badań były narażone najbardziej na rozwój ch.A i innych rodzajów demencji. Ryzyko rozwoju ch.A na podstawie poziomu homocysteiny można było przewidywać już na 8 lat przed pojawieniem się objawów. Związek pomiędzy podniesionym poziomem homocysteiny a rozwojem ch.A był wyraźny i niezależny od płci, wieku, czynników genetycznych. Są to jedne z najbardziej czytelnych dowodów na związek pomiędzy poziomem homocysteiny a ryzykiem rozwoju ch.A oraz innych rodzajów otępienia. W badaniach tych nie udało się wykazać związku pomiędzy poziomem witaminy B6, B12 i kwasu foliowego a ryzykiem rozwoju demencji. Nie wskazano również dowodów na to, że obniżanie poziomu homocysteiny zmniejsza ryzyko otępienia [11].

Coraz więcej danych wskazuje, że uszkodzenie naczyń może wpływać pośrednio na szybkość odkładania się złogów beta amyloidu w mózgu lub na stopień jego usuwania z tkanek mózgu do krwiobiegu

[9, 12]. Wydaje się, że niedokrwienie może stymulować amyloidogenezę, a rozszczelnienie bariery krew – mózg powoduje zwiększenie liczby złożeń amyloidu beta w mózgu [9, 12]. Taki sam efekt może być wywołany przez podwyższony poziom cholesterolu i homocysteiny – dwu znanych czynników aterogennych [13, 14].

Zainteresowanie metabolizmem homocysteiny i jej wpływem na szereg często występujących problemów zdrowotnych sięga lat 60. XX wieku. Jednak dopiero od początku lat 90. stał się on przedmiotem stale rosnącej liczby badań na całym świecie oraz tematem wiodącym wielu międzynarodowych konferencji. Przedmiotem głównego nurtu badań jest wpływ podwyższonego poziomu homocysteiny na układ sercowo-naczyniowy, wady cewy nerwowej, zaburzenia psychiczne i zaburzenia funkcji poznawczych. Istotny jest również problem zależności przemian homocysteiny od poziomu kwasu foliowego, witaminy B12 i B6.

Metabolizm i znaczenie biologiczne homocysteiny

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym powstającym na szlaku przemian metionina – cysteina, przy czym metionina występująca w organizmie człowieka jest całkowicie pochodzenia zewnętrznego, tj. ze spożywanych pokarmów.

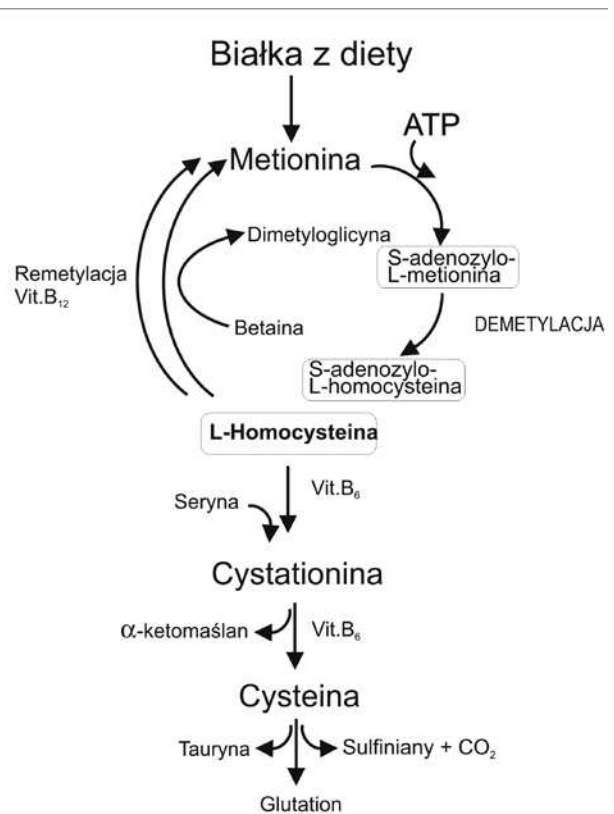
Istota jej roli polega na tym, że chociaż nie jest wbudowywana w strukturę białek, stanowi ogniwo łączące pomiędzy głównymi aminokwasami białek ustroju: egzogenną metioniną a endogenną cysteiną.

Proces enzymatycznego metabolizowania metioniny do cysteiny odbywa się przez demetylację, a następnie transulfurację. Powstająca z metioniny homocysteina kondensuje z seryną w reakcji katalizowanej przez beta-syntazę cystationinową, dla której koenzymem jest aktywna postać witaminy B6 – fosforan pirydoksalu. Cystationina jest hydrolizowana do cysteiny, która jest utleniana do siarczanu, wydalanego następnie z moczem (rycina 1).

Drugim szlakiem metabolicznym homocysteiny jest ponowna metylacja do nietoksycznej metioniny. Donorem grupy metylowej jest kwas foliowy, a kofaktorem syntazy metioninowej – witamina B12 (kobalamina).

Homocysteina uwolniona do osocza krąży głównie w formie utlenionej. W większości związana jest z białkami (80%), a pozostałe 20% występuje głównie w postaci dwusiarczku homocysteiny z cysteiną lub homocystyny [15-18].

Jedynie ok. 1% homocysteiny występuje w wolnej, zredukowanej formie [15]. Większość badań klinicznych opiera się na pomiarze w osoczu stężenia całkowitej homocysteiny, na którą składają się połączenia homocysteiny z białkiem, dwusiarczki homocysteiny oraz tiolakton homocysteiny.



Ryc. 1. Metabolizm homocysteiny.

Stężenie homocysteiny jest zależne od płci, wieku i stanów fizjologicznych. Wartość prawidłowa stężenia homocysteiny w osoczu na czczo wynosi 5-15 $\mu\text{mol/l}$ [15]. Kang i wsp. sklasyfikowali hiperhomocysteinemię na umiarkowaną (15-30 $\mu\text{mol/l}$), średnio zaawansowaną (31-100 $\mu\text{mol/l}$) i ciężką (> 100 $\mu\text{mol/l}$) [19].

Podwyższone stężenie homocysteiny jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy i chorób zakrzepowo-zatorowych (zakrzepicy żyłnej, niedokrwienia mięśnia sercowego oraz udaru mózgu). Hiperhomocysteinemia może być także przyczyną nowotworów (szczególnie raka jelita grubego) i wielu komplikacji położniczych, takich jak: zawał łożyska, jego odklejenie, poronienie, opóźnienie rozwoju lub obumarcie płodu.

U kobiet ciężarnych hiperhomocysteinemia dodatkowo stanowi czynnik ryzyka powstawania nadciśnienia oraz wad cewy nerwowej u płodu. Podwyższony poziom homocysteiny występuje u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, chorobami wątroby, niedoczynnością tarczycy, różnymi typami nowotworów, niedokrwistością złośliwą, ale również u osób wykazujących niedobory żywieniowe, szczególnie kwasu foliowego.

Hiperhomocysteinemia

Przyczyną hiperhomocysteinemii może być niedobór kwasu foliowego oraz witamin: B6 i B12. Wymienione witaminy są niezbędne do usuwania homocysteiny przez jej przekształcanie do metioniny lub cysteiny. Przyczyną

hiperhomocysteinemii może być również polimorfizm genetyczny enzymów związanych z przekształceniami homocysteiny. Znane są wrodzone zaburzenia metabolizmu homocysteiny związane z polimorfizmem genów kodujących reduktazę metylenotetrahydrofolianową, syntazę metioninową oraz β -syntazę cystationinową. Najczęstszym defektem genetycznym jest jednak mutacja punktowa polegająca na zamianie cytozyny (C) na tyminę (T) w pozycji 677 genu kodującego reduktazę metylenotetrahydrofolianową. Skutkiem tej zmiany jest zmniejszenie wydajności tworzenia metylo-tetrahydrofolianu, który jest źródłem grupy metylowej do metylacji homocysteiny. Hiperhomocysteinemia może towarzyszyć również wielu chorobom i być następstwem przyjmowania niektórych leków (tabela 1).

Tabela 1. Przyczyny hiperhomocysteinemii

Genetycznie uwarunkowana	niedobór lub brak enzymów uczestniczących w metabolizmie metioniny
Hiperhomocysteinemia wtórna	niewydolność nerek niedoczynność tarczycy nowotwory (piersi, jajnika, trzustki) przewlekłe choroby zapalne (SLE, łuszczyca, choroba reumatyczna, stwardnienie rozsiane) cukrzyca choroby jelit (zanikowy niezbyt żołądka, <i>colitis ulcerosa</i> , choroba Crohna)
Jatrogenna	leki (Metotreksat, p/padaczkowe – Phenytoina, p/cukrzycowe – biguanidy) związana ze stosowaniem używek i stylem życia (palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu i kawy, dieta ubogobiałkowa, stres)
Nabyte niedobory koenzymów przemian homocysteiny	kwasu foliowego Wit. B12 Wit. B6

Podwyższony poziom homocysteiny przyspiesza przede wszystkim zmiany mikroangiopatyczne w małych naczyniach.

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie rolą homocysteiny w patogenezie zaburzeń neuropsychiatrycznych poza mechanizmem naczyniowym, chociaż pewne jego elementy, jak np. zaburzenia aktywności tlenu azotu czy mechanizmów oksydacyjnych, biorą udział w patogenezie choroby Alzheimera. Ch.A jest często związana z miażdżycą naczyń, uszkodzeniem mikrowaskularnym i wysokim ciśnieniem tętniczym [20]. Mechanizmy oksydacyjne wydają się odgrywać główną rolę w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych poprzez mechanizm stresu oksydacyjnego i ekscytotoksyczności.

Jest wiele dowodów na rolę tlenu azotu w patofizjologii chorób neurodegeneracyjnych (ch.A, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane) [21-23]. Jednym z mechanizmów powstawania hiperhomocysteinemii

jest zaburzona metylacja – donorem grupy metylowej jest S-adenozyl-L-metionina (SAM).

Hiperhomocysteinemia dotycząca układu nerwowego, będąca wynikiem niedoborów witaminy B12 i/lub kwasu foliowego, może rozwijać się wcześniej niż w innych tkankach [24]. Poziom SAM i homocysteiny był badany u pacjentów z otępieniem o typie ch.A [25-26]. Badania prowadzone na małych grupach pacjentów (10-22 osoby) wskazały na obniżony poziom SAM. Znaczący spadek SAM (ok. 65-85%) obserwowano w badaniach pośmiertnych chorych z ch.A w porównaniu z grupą kontrolną [26]. Wykazano również, że substytucja SAM poprawia funkcje poznawcze u pacjentów w ch.A [27].

Synteza i metabolizm katecholamin wymaga grup metylowych zależnych od niskiego poziomu SAM. U pacjentów w początkowym stadium ch.A opisywano znamienne niski poziom metioniny i tryptofanu (prekursorów serotoniny), mimo że poziom homocysteiny nie był znamienne podwyższony [28].

Wiele badań potwierdza ekscytotoksyczny efekt metabolitów homocysteiny na różne podtypy receptora NMDA [29-33].

Badania na szczurach wskazują, że homocysteina może niszczyć neurony poprzez zapoczątkowanie apoptozy i nadwrażliwości na ekscytotoksyczność. Powoduje to zmniejszenie objętości hipokampa zarówno w hodowlach tkankowych, jak i in vivo [34]. Mechanizmy te mogą przyczyniać się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych.

Niski poziom witaminy B12 jest stwierdzany przez wielu badaczy u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych i depresją. W 1988 Lindenbaum i wsp. [35] opublikował badanie pacjentów z obniżonym poziomem witaminy B12 w różnych chorobach neuropsychiatrycznych, ale bez niedokrwistości. Niski poziom witaminy B12 w surowicy i/lub w płynie mózgoworodzeniowym u pacjentów z otępieniem był wynikiem wielu badań [36-42].

Wiele jest również doniesień dotyczących niskiego poziomu kwasu foliowego [42-44]. Badanie prospektywne Wanga [45] obejmowało 370 osób bez otępienia w wieku ok. 70 lat. Badanie kontrolne po 3 latach wykazało, że niski poziom kwasu foliowego i witaminy B12 korelował ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otępienia. Poziom kwasu foliowego 10 pmol/L i poniżej oraz witaminy B12 150 pmol/L i poniżej podwaja ryzyko rozwoju choroby Alzheimera.

Brytyjskie badanie OPTIMA (Oxford Project To Investigate Memory i Ageing) wykazało wysoki poziom homocysteiny, niski witaminy B12 i kwasu foliowego u chorych z ch.A, niezależnie od płci, wieku, statusu społecznego, palenia papierosów. Badania kontrolne po 3 latach wykazały szybszą progresję choroby w grupie z wyższym wyjściowym poziomem homocysteiny [42].

Również w Klinice Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie od 5 lat prowadzone są badania poziomu homocysteiny, witaminy B12 i kwasu foliowego u chorych z różnymi typami otępień [46, 47].

PODSUMOWANIE

Badanie markerów biologicznych we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w diagnostyce ch.A ma na celu znalezienie takiego wskaźnika, który pozwoliłby na rozpoznanie choroby we wczesnej fazie i dawał szansę na skuteczne leczenie [48]. Wyodrębnienie chorych z zaburzeniami metabolizmu homocysteiny i witaminy B12 daje możliwość obserwacji otępienia we wczesnej fazie oraz pozwala modyfikować przebieg tego procesu (suplementacja witamin).

Wskaźnik biologiczny, żeby był wiarygodny, musi być ściśle związany z zachodzącymi w ch.A procesami neurodegeneracji. Jednoznacznie nie rozstrzygnięto jednak czy homocysteina jest bezpośrednio związana z mechanizmem neurodegeneracji, czy jest przyczyną otępienia poprzez mechanizm naczyniowy.

Dotychczasowe badania wskazują, że zaburzenia przemiany homocysteiny mogą być „wspólnym szlakiem” szeregu procesów patologicznych prowadzących do pozornie różnych schorzeń.

Wciąż brak jest przekonujących dowodów na to, że oznaczanie poziomu homocysteiny i witaminy B12 jest kluczem do rozpoznania i leczenia choroby Alzheimer'a. Ten kierunek badań można uznać za perspektywiczny, przede wszystkim dlatego, że daje nadzieję na rozpoznawanie choroby i powstrzymanie jej progresji już we wczesnej fazie.

PIŚMIENNICTWO

[1] Kiejna A. Epidemiologia choroby Alzheimer'a. W: Choroba Alzheimer'a. Red. J Leszek, Volumed, Wrocław 1998; 5-8.
 [2] Jorm AF. The epidemiology of Alzheimer's Disease and Related Disorders. Chapman&Hall, London 1990.
 [3] Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 465-479.
 [4] Mattson MP, Cheng B, Davis D et al. Beta-amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci* 1992; 12: 376-389.
 [5] Barcikowska M, Desperat M. Hipotetyczny udział układu cholinergicznego w amyloidogenezie. *Neurol Neurochir Pol* 1999; supl. 2: 65-73.

[6] Barcikowska M. Zmiany starcze w ośrodkowym układzie nerwowym. W: *Neuropatologia Kliniczna*, Red. J Dymecki, J Kulczycki, Wyd. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 1997.
 [7] Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.
 [8] Ritchie K. Epidemiology of the Dementias and Alzheimer's Disease. In: *Evidence-based Dementia Practice*. Ed. N Qizilbach, LS Schneider, H Chui et al. Blackwell Science Ltd a Blackwell Publishing Company, 2002; 238-259.
 [9] Pluta R, Barcikowska M, Januszewski S et al. Evidence of blood brain barrier permeability/leakage from circulating human Alzheimer's beta-amyloid (1-42)-peptide. *Neuroreport* 1996; 7: 1261-1265.
 [10] Pluta R, Osęka M, Januszewski S et al. Circulating β -amyloid (1-42) peptide increases cerebral blood flow in anaesthetized rats. *Alzh Res* 1996; 2: 233-236.
 [10] Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 352-355.
 [12] Hofman A, Rocca WA, Brayne C et al. The prevalence of dementia in Europe: A collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 736-748.
 [13] Czyżewski K, Pfeffer A, Wasiak B i wsp. Naczyniowe czynniki ryzyka wybranych zespołów otępiennych – analiza materiału Poradni Alzheimerowskiej. *Neur Neurochir Pol* 2001; 35: 405-413.
 [14] Religa D, Styczyńska M, Pepłońska B et al. Homocysteine, apolipoproteine E and methylenetetrahydrofolate reductase in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16: 64-70.
 [15] Bolander-Gouaille Ch. Focus on homocysteine and the Vitamins Involved in its metabolism, Springer, 2002.
 [16] Cichocka A, Cybulska B. Homocysteina – mniej poznany czynnik chorób sercowo-naczyniowych. *Med Metab* 1999; 3: 42-52.
 [17] Domagała B, Sanak M, Czachór R, Szczelik A. Hiperhomocysteinemia i jej związek z miażdżycą tętnic. *Pol Arch Med Wewn* 1997; 98: 153-162.
 [18] Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 1042-50.
 [19] Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 278-298.
 [20] Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H. et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging study. *Jama* 1995; 274: 1846-51.
 [21] Beal MF. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995; 38: 357-66.

- [22] Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer's disease. *Am J Clin Nutrition* 2000; 71: 621S-629S.
- [23] Qureshi GA, Halawa A, Baig S, Siden A. Multiple sclerosis and neurotransmission. *Biogenic Amines* 1996; 12: 353-76.
- [24] Finkelstein JD. Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals. *Semin Tromb Hemost* 2000; 26: 219-25.
- [25] Bottiglieri T, Godfrey P, Flynn T et al. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. *J Neurol Neurosurg and Psych* 1990; 53: 1096-98.
- [26] Morrison LD, Smith DD, Kish SJ. Brain S-adenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1996; 67: 1328-31.
- [27] Reynolds EH, Godfrey P, Bottiglieri T et al. S-adenosylmethionine and Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39 (suppl 1) 397A.
- [28] Fekkes D, van der Cammen TJ, van Loon CP et al. Abnormal amino acid metabolism in patients with early stage Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998; 105: 287-94.
- [29] Olney JW. Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 505-25.
- [30] Kubova H, Folbergrova J, Mares P. Seizures induced by homocysteine in rats during ontogenesis. *Epilepsia* 1995; 36: 750-756.
- [31] Kim WK, Pae YS. Involvement of N-methyl-D-aspartate receptor and free radical in homocysteine-mediated toxicity on rat cerebellar granule cells in culture. *Neurosci Lett* 1996; 216: 2: 117-120.
- [32] Flott-Rahmel B et al. Homocysteic and homocysteine sulphic acid exhibit excitotoxicity in organotypic cultures from rat brain. *Eur J Pediatrics* 1998; 157: 112-117.
- [33] Kingston AE, Lowndes J, Evans N et al. Sulphur containing amino acids are agonists for group I metabotropic receptors expressed in clonal RTG cell lines. *Neuropharmacology* 1998; 37: 277-87.
- [34] Kruman II, Culmsee C, Chan SL et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000; 20: 6920-6.
- [35] Schulz RJ. Homocysteine as a biomarker for cognitive dysfunction in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 718-23.
- [36] Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Elias PK, Dore GA, Brennan SL, Johnston C, Nagy Z. Homocysteine and cognitive performance: modification by the ApoE genotype. *Neurosci Lett* 2008; 430(1): 64-9.
- [37] Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *New J Med* 1988; 318: 1720-8.
- [38] Clarke R. B-vitamins and prevention of dementia. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 75-81.
- [39] Obeid R, McCaddon A, Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1590-606.
- [40] Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, Molloy A, Evans JG. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1384-91.
- [41] Clarke R, Smith AD, Jobst KA et al. Folate, vitamin B12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1449-55.
- [42] Köseoglu E, Karaman Y. Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Biochem* 2007; 40: 859-63.
- [43] Clarke R. Homocysteine, B vitamins, and the risk of dementia. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 329-30.
- [44] Snowdon DA, Tully CL, Smith CD et al. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer's disease: findings from the NUN Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 993-8.
- [45] Wang HX, Wahlin A, Basun H et al. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56:1188-94.
- [46] Graban A. Hiperhomocysteinemia u osób z zespołem otępiennym. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37: 879-887.
- [47] Graban A, Bednarska-Makaruk M, Janas J i wsp. Hyperhomocysteinemia in patients with different types of dementia. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: A23.
- [48] Frank RA, Galasko D, Hampel H et al. Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 521-536.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Fudala
Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym
Szpital Specjalistyczny
26-200 Końskie, Gimnazjalna 41
e-mail: fudala@ki.onet.pl