

Received: 12.08.2005

Accepted: 08.09.2005

Published: 30.09.2005

## Homocysteina jako czynnik ryzyka uszkodzenia naczyń

### Homocysteine as a risk factor of vascular damage

Oddział Kliniczny Epileptologii, II Katedra Chorób Układu Nerwowego UM, Oddział Neurologii WSS im. M. Kopernika w Łodzi  
Correspondence to: Oddział Neurologii, WSS im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel. 042 689 53 60

Source of financing: Department own sources

#### Streszczenie

Rola homocysteiny – aminokwasu siarkowego jest w organizmie znana. W ostatnich latach próbowano łączyć hiperhomocysteinemię z uszkodzeniem naczyń krwionośnych i patogenezą miażdżycy. Zwrócono uwagę na jej rolę jako czynnika ryzyka w udarze mózgu. U 100 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu – potwierdzonym w badaniu neuroobrazowym (CT i/lub NMR głowy) oraz w przeprowadzonym metodą Dopplera badaniu tętnic domózgowych (USG) – oznaczano w surowicy poziom homocysteiny, witaminy B<sub>12</sub> oraz kwasu foliowego. U 40 osób z grupy kontrolnej (bez objawów piramidowych) dokonywano tych samych oznaczeń. Okazało się, że poziom homocysteiny w surowicy krwi był podwyższony w sposób istotny statystycznie. U 28% różnica ta była znaczna w porównaniu z grupą kontrolną, co wskazuje, że hiperhomocysteinemia stanowi niezależny czynnik ryzyka udaru mózgu. Badania USG pozwoliły na ustalenie zmian i ilości zajętych tętnic, z kolei badanie CT lub/i NMR ujawniało obszary niedokrwienia. Wysoki poziom homocysteiny nie korelował bezpośrednio z ilością zajętych naczyń. Interesujący jest fakt, że podwyższony poziom homocysteiny można regulować poprzez suplementację witaminami z grupy B i kwasem foliowym. Poziom homocysteiny bywa podwyższony w takich chorobach układu nerwowego, jak otępienie czy choroba Parkinsona. Zwraca uwagę hiperhomocysteina występująca w przebiegu długotrwałej terapii lekami przeciwpadaczkowymi u osób chorujących na epilepsję.

**SŁOWA KLUCZOWE:** hiperhomocysteinemia, udar mózgu, czynniki ryzyka, USG naczyń domózgowych, badania neuroobrazowe

#### Summary

Physiologic role of homocysteine, one of sulfur-containing amino acids, is fairly well understood. During the last few years we are witnessing a trend to correlate hyperhomocysteinemia with blood vessel damage and pathogenesis of atheromatosis. Its role as a risk factor in cerebrovascular accidents (CVA) has been highlighted. In 100 patients with ischemic brain stroke, confirmed by neuroimaging studies (CT and/or MRI) and Doppler sonography of cerebral arteries, we have determined serum levels of homocysteine, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid. The same tests were performed in 40 controls with no pyramidal signs. Our results show a significant elevation of homocysteine level in CVA patients. In 28% of patients, the difference as compared with the control group was significant, thus indicating that hyperhomocysteinemia may constitute an independent risk factor for stroke. Sonography revealed the presence of vascular lesions and the number of vessels involved, while CT and/or MRI studies visualized areas of brain ischemia. High level of homocysteine did not correlate directly with the number of vessels involved. Noteworthy is that elevated homocysteine level may be controlled by supplementation with group B vitamins and folic acid. The level of homocysteine may be elevated in such neurologic diseases as dementia and Parkinson's disease. Another noteworthy issue is hyperhomocysteinemia associated with prolonged administration of antiepileptic drugs in persons with epilepsy.

**KEY WORDS:** hyperhomocysteinemia, ischemic stroke, risk factors, Doppler sonography of cerebral arteries, neuroimaging studies (CT, MRI)

Dopiero po zgromadzeniu dostatecznej ilości informacji wiedzę tę można wykorzystać do działań praktycznych – to bardzo ważna zasada w medycynie. Jedną z takich istotnych informacji w minionym dziesięcioleciu było wykrycie zmian zachodzących w organizmie, a zwłaszcza w naczyniach, pod wpływem hiperhomocysteinemii.

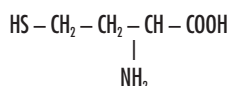
Aminokwas homocysteina znany był od lat, a zjawisko homocysteinemii opisywano w podręcznikach neuropedrii już dawno (rys. 1). Dzieci z tym zaburzeniem charakteryzowały się wysokim wzrostem, szczupłą sylwetką, jasną karnacją, niebieskimi oczyma, jasnymi włosami, rumieniem na policzkach, zmianami ocznymi (najczęściej, bo w 90% przypadków występuje zniekształcenie soczewki), długimi i smukłymi kośćmi, często skrzywieniem kręgosłupa. Równie charakterystyczne jest występowanie zmian zatorowo-zakrzepowych w naczyniach tętniczych różnego kalibru. Leczenie opierało się na niwelowaniu bloków występujących przy przemianie homocysteiny<sup>(1)</sup>.

Homocysteina, aminokwas siarkowy powstający w wyniku wewnątrzkomórkowej demetylacji metioniny (rys. 2), jest metabolizowana do cysteiny, ewentualnie na drodze remetylacji powraca do metioniny<sup>(2)</sup>. Homocysteina jest uwalniana do osocza w formie utlenowanej związanej z białkami. Całkowity poziom homocysteiny we krwi tworzą frakcja wolna i frakcja związana z białkami. Przyjmuje się, że prawidłowy poziom homocysteiny w surowicy krwi wynosi od 5 do 15  $\mu\text{mol/l}$ .

Pytanie zasadnicze brzmi: w jaki sposób na drodze przemian metabolicznych dochodzi do hiperhomocysteinemii? Otóż w przemianie homocysteiny w cysteinę bierze udział  $\beta$ -syntaza cystationinowa (CBS), katalizująca tę przemianę przy udziale witaminy B<sub>6</sub> jako kofaktora. Jest oczywiste, że przy niedoborze CBS poziom homocysteiny wzrasta. Drugi powód jej podwyższonego poziomu stanowi niedobór MTHFR, czyli reduktazy metylenotetrahydrofolianowej, która bierze udział w remetylacji homocysteiny.

Właśnie 5-metylenotetrahydrofolian jest dawcą grupy metylowej, a kobalamina działa jako kofaktor. Znając te dwa toru metaboliczne, już wcześniej określono defekty mogące występować na drodze przemian homocysteiny. Ustalono, że homozygotyczny niedobór CBS występuje raz na 200 000 przypadków, zaś niedobór MTHFR – raz na 2 000 000. Natomiast heterozygotyczny niedobór CBS Rees i Rodgers odnotowują u 0,3-1% populacji<sup>(2)</sup>.

Mimo że McCully już w 1969 r. postawił hipotezę, że miażdżycę jest następstwem hiperhomocysteinemii, przez ponad 20 lat nie była ona weryfikowana. Dopiero Boushey i wsp.<sup>(3)</sup> dokonali metaanalizy badań pochodzących



Rys. 1. Homocysteina

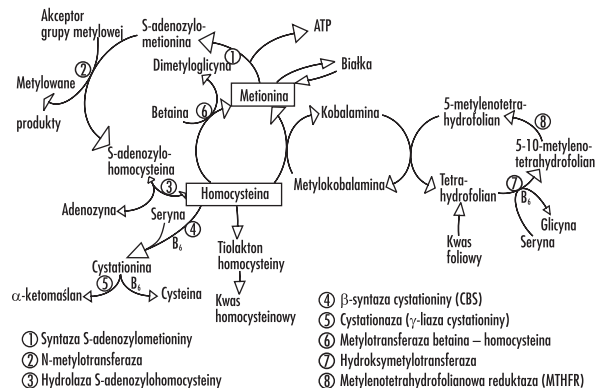
z 27 ośrodków obejmujących ponad 4000 chorych. Pozwoliła ona ustalić, iż podwyższenie poziomu homocysteiny o 5  $\mu\text{mol/l}$  powoduje zwiększenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca o 1,6 razy u mężczyzn, 1,8 razy u kobiet oraz 1,5 razy w przypadku chorób naczyniowych układu nerwowego. Eikelboom i wsp.<sup>(4)</sup> potwierdzili, że u chorych z pierwszym udarem mózgu wzrost poziomu homocysteiny o 5  $\mu\text{mol/l}$  może stanowić niezależny czynnik ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu.

Toksyczne działanie nadmiaru homocysteiny polega na:

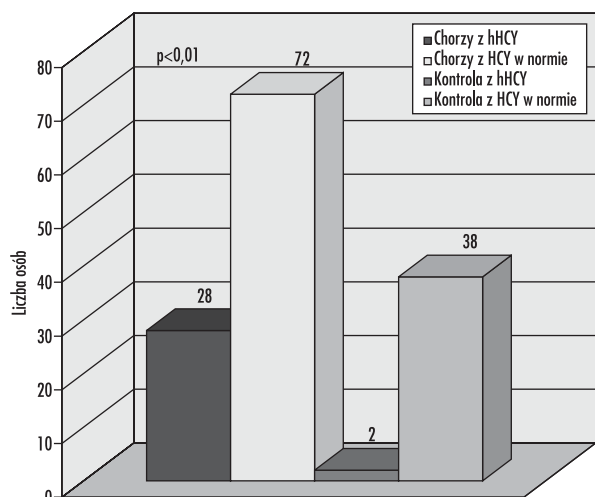
- 1) hamowaniu wydzielania tlenu azotu przez komórki śródbłonna, co z jednej strony zwiększa agregację płytek, z drugiej zaś zaburza regulację wydzielania czynnika rozkurczającego śródbłonek (*endothelium-derived relaxing factor*), prowadząc do skurczu naczyniowego<sup>(5)</sup>;
- 2) selektywnym hamowaniu syntezy trombomoduliny, co powoduje osłabienie aktywacji białka C, aktywacji czynnika V, zmniejszenie zmian lipoprotein oraz osłabienie aktywacji plazminogenu – wszystko to przyczynia się do pobudzenia proliferacji mięśniówki gładkiej, blokowania wiązania tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) z komórek śródbłonna<sup>(6)</sup>;
- 3) zwiększonym utlenianiu LDL, hamowaniu syntezy prostacyklin, co przekłada się na złuszczenie komórek śródbłonna<sup>(7)</sup>.

Należy także pamiętać, że możemy mieć do czynienia z wtórną hiperhomocysteinemią, będącą następstwem niewydolności nerek lub, częściej, niedoboru pewnych witamin (kwasu foliowego, pirydoksyny, cyjankobalaminy). U pacjentów z udarem mózgu i najwyższymi poziomami homocysteinemii wykazano zarazem najniższy poziom kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub><sup>(8)</sup>. W innym badaniu odnotowano, że u 70% chorych z hiperhomocysteinemią stwierdza się niższy poziom ww. witamin, w szczególności kwasu foliowego<sup>(9)</sup>.

Wyniki dotychczasowych badań szacujących częstość występowania hiperhomocysteinemii u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu przedstawiają się rozmaicie. I tak Lindgren i wsp. ocenili ją na 19%<sup>(10)</sup>, Evans i wsp. na 20%<sup>(11)</sup>, a Clarke i wsp.<sup>(12)</sup> na 42% – niemniej byli oni odosobnieni w swoich szacunkach – natomiast



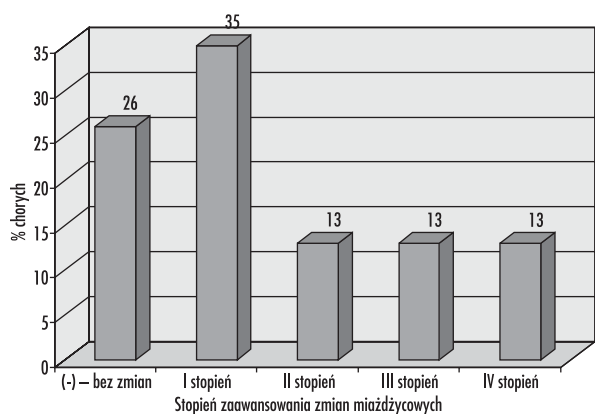
Rys. 2. Metaboliczne przemiany homocysteiny



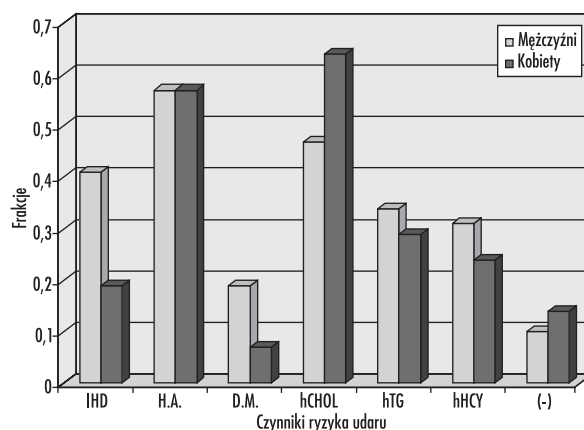
Rys. 3. Podział badanych wg stężeń homocysteiny

Giles i wsp.<sup>(13)</sup> – na 16,7%. Jednocześnie powyższe badania wykazały, że poziom homocysteiny jest związany z czynnikami dietetycznymi i rasą, co wcześniej nie było opisywane. Okazało się również, że u chorych z hiperhomocysteinemią niezmiernie często współwystępuje nadciśnienie tętnicze i/lub miokardiopatia. Obserwowano też w badaniu NMR pojedyncze lub mnogie zmiany niedokrwienne bez klinicznych cech przebytego udaru, jak również zmiany okołokomorowe w istocie białej. Po wielu latach przytoczona na wstępie hipoteza McCully’ego, że hiperhomocysteinemia koreluje ze zmianami miażdżycowymi, została potwierdzona przez badaczy japońskich – Okamura i wsp.<sup>(14)</sup>

Dr Bożena Adamkiewicz<sup>(15)</sup> poświęciła temu zagadnieniu pracę doktorską. Zbadano 100 chorych z udarem niedokrwiennym mózgu (pierwszym lub kolejnym) oraz 40 osób stanowiących grupę kontrolną (chorzy bez objawów piramidowych). U wszystkich pacjentów przeprowadzono liczne badania laboratoryjne oraz badanie naczyń domózgowych metodą USG Dopplera, z kolei chorzy z udarami mieli wykonywane badanie CT i/lub NMR. Poziom całkowitej homocysteiny oznaczony me-

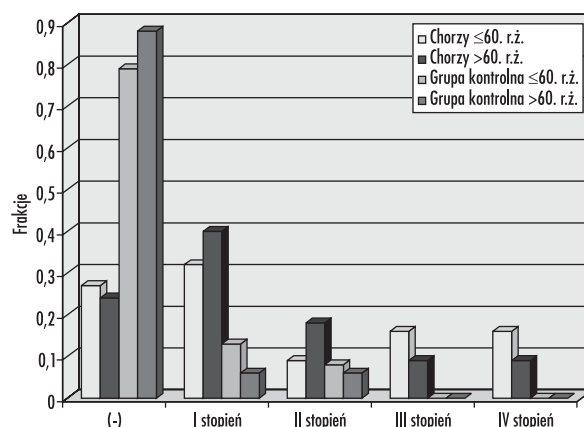


Rys. 5. Podział chorych wg stopnia zaawansowania zmian w tętnicach domózgowych

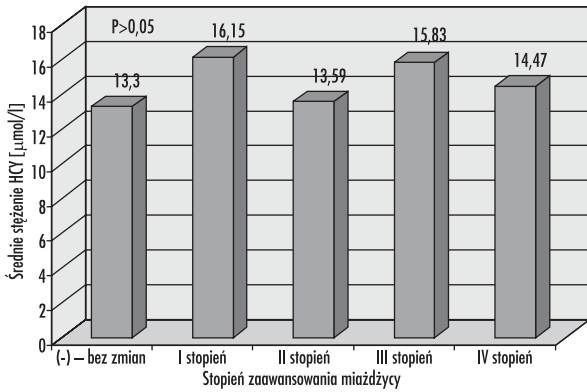


Rys. 4. Grupa chorych – częstość występowania czynników ryzyka u mężczyzn i kobiet

todą immunologicznej fluorescencji wynosił średnio: w badanej grupie –  $13,2 \pm 5,9 \mu\text{mol/l}$  (5,36-47,08), w grupie kontrolnej –  $11,53 \pm 3,7 \mu\text{mol/l}$  (5,24-21,49) i różnice te były znamienne statystycznie (rys. 3). Podwyższone stężenie homocysteiny odnotowano u 28% badanych i w tej podgrupie jej średni poziom wynosił  $22 \pm 7,3 \mu\text{mol/l}$ . Ponad połowę pacjentów z hiperhomocysteinemią stanowiły osoby powyżej 60. r.ż. i u nich średni poziom homocysteiny wynosił  $19 \mu\text{mol/l}$ . Korelacje pomiędzy hiperhomocysteinemią a innymi czynnikami ryzyka udaru mózgu zostały przedstawione na rys. 4. Chorzy z udarem niedokrwiennym i hiperhomocysteinemią byli zwykle obciążeni jeszcze 2 czynnikami ryzyka. Fakt, że na drugim miejscu znaleźli się chorzy nieobciążeni żadnymi innymi czynnikami ryzyka, wskazuje, że hiperhomocysteinemia jest istotnym i niezależnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Wyniki powyższych badań stanowiły przesłankę prób ustalenia związku pomiędzy miażdżycą naczyń (ocenianą na podstawie badania USG) a hiperhomocysteinemią u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. W badaniu USG wykorzystano 3 metody oceny:



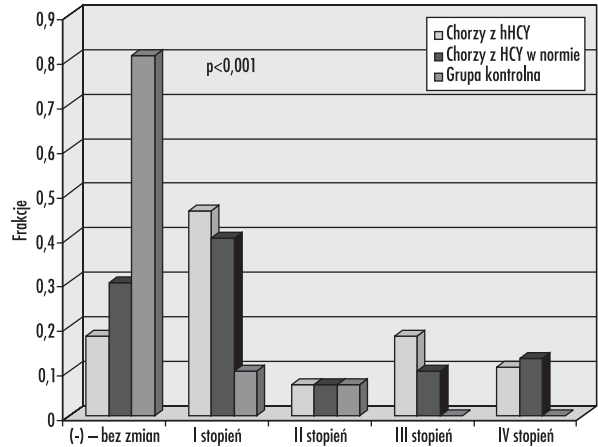
Rys. 6. Stopień zaawansowania zmian miażdżycowych u chorych do 60. r.ż. i starszych oraz w grupie kontrolnej



Rys. 7. Chorzy ogółem – średnie stężenia HCY a stopień zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach domózgowych

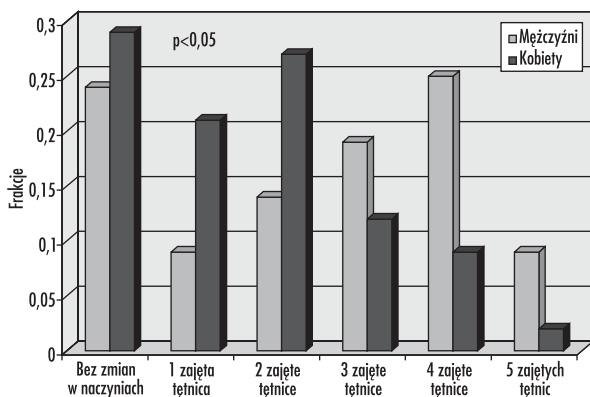
- ultrasonografię z podwójnym obrazowaniem (prezentacja B i Doppler spektralny);
- ultrasonografię z podwójnym obrazowaniem i kodowaniem koloru (tzw. kolorowy Doppler);
- ultrasonografię z podwójnym obrazowaniem i jednoczesnym obrazowaniem przepływu (tzw. angiografia ultrasonograficzna).

Stosownie do wyników wykryte zmiany zakwalifikowano do jednej z czterech grup: stopień I – pogrubienie kompleksu intima-media, obecność pojedynczych blaszek zwężających światło naczynia do 39%, stopień II – zwężenie światła naczynia do 40-70%, stopień III – zwężenie światła naczynia > 70% i stopień IV – zamknięcie światła naczynia. Stosując tę klasyfikację w grupie chorych z udarem, u 35% znaleziono zmiany odpowiadające I stopniowi, a ich częstość porównywalna z grupą kontrolną była istotnie wyższa statystycznie. Zostały one przedstawione na rys. 5 i 6. Poziom homocysteiny u chorych z udarem nie wzrastał wraz ze stopniem zmian w naczyniach, co przedstawiają rys. 7 i 8. W grupie kontrolnej u 4 chorych wykazano zmiany I, a u 3 – II stopnia. Tylko u 26 osób z udarem nie odnotowano zmian miażdżycowych w naczyniach. Badania USG pozwoliły także na ustalenie rozległości procesu miażdżycowego

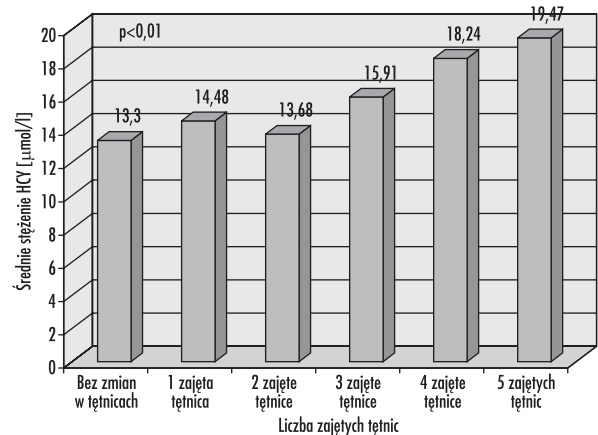


Rys. 8. Stopień zaawansowania zmian miażdżycowych u chorych z hHcy i Hcy w normie oraz w grupie kontrolnej

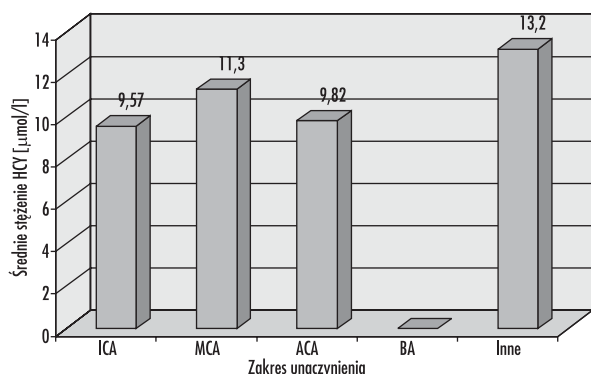
(ilości zajętych naczyń), co ilustruje rys. 9. Wraz z wiekiem ilość zajętych naczyń zwiększała się. Wzrost stężenia homocysteiny koreluje z ilością zajętych naczyń (rys. 10 i 11). W badaniu CT uwidaczniano zmiany niedokrwienne, które mogą być przypisane lokalizacyjnie danemu naczyniu lub też ujęte jako inne, przez co rozumiemy wykrycie zmian podkorowych, przykomorowych lub o charakterze leukoarajozy. Wyniki te zostały przedstawione na rys. 12 i 13. Stężenie homocysteiny zaczyna wzrastać po ukończeniu 4. dekady życia, zwykle w tempie 1 µmol/l na 10 lat. Gwałtowny wzrost obserwuje się po 60. r.ż. Nie jest on związany z nadciśnieniem tętniczym ani hipercholesterolemią. Ostatnio zwrócono uwagę na rolę homocysteiny w otępieniu. I tak Miller i wsp.<sup>(16)</sup> stwierdzili podwyższony poziom homocysteiny u osób cierpiących na chorobę Alzheimera, niemniej sądzą oni, że jest on związany z współwystępowaniem patologii naczyniowej. Jednocześnie w tej grupie chorych odnotowano niskie poziomy witaminy B<sub>12</sub>. Clarke i wsp.<sup>(17)</sup> uważają wysoki poziom homocysteiny za wspólny czynnik ryzyka dla udaru i choroby Alzheimera. Leblhuber i wsp.<sup>(18)</sup> stwier-



Rys. 9. Liczba zajętych procesem miażdżycowym naczyń w grupie chorych mężczyzn i kobiet



Rys. 10. Średnie stężenia HCY w zależności od liczby zajętych tętnic w grupie chorych

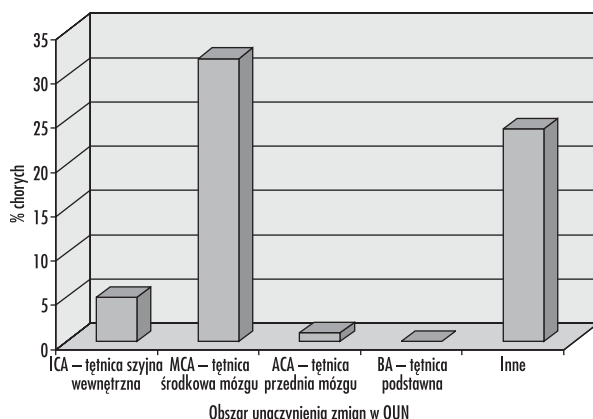


Rys. 11. Średnie stężenia a lokalizacja zmian niedokrwiennych w OUN u chorych z poziomem HCY w normie

dzieli u 74 osób z chorobą Alzheimera istotnie wyższy poziom homocysteiny ( $17,7 \pm 6,2 \mu\text{mol/l}$ ) w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną.

Pewną niespodzianką okazał się podwyższony poziom homocysteiny u blisko połowy osób cierpiących na depresję, jak wynika z danych, które zaprezentowali Bottiglieri i wsp.<sup>(19)</sup> Hiperhomocysteinemia może doprowadzać do zmian naczyniowych, Karmin O i wsp.<sup>(20)</sup> wykazali, że w czasie hiperhomocysteinemii dochodzi do zwiększenia syntezy i uwalniania przez komórki wątroby cholesterolu oraz apolipoproteiny beta, co podnosi poziom tych związków.

Inna z hipotez mówi, że homocysteina jest gwałtownie utleniana z homocysteiny do laktanu homocysteiny. Związki są gwałtownie uwalniane do krwi, a w reakcji powstają formy tlenu inicjujące rozwój procesu miażdżycowego. Zdolność do uszkodzania śródbłonna potwierdzono na modelu zwierzęcym i w hodowli komórek<sup>(21,22)</sup>. Wzrost homocysteiny zaburza uwalnianie tlenu azotu, co w konsekwencji prowadzi do nieprawidłowych reakcji zachodzących pomiędzy ścianką naczynia, płytkami krwi i makrofagami, przyczyniając się do miażdżycy i/lub zakrzepicy<sup>(23)</sup>. Woo i wsp.<sup>(24)</sup> oceniali zdolność rozszerzania naczyń przy wysokim i niskim poziomie



Rys. 12. Chorzy ze zmianami w badaniu CT – podział wg zakresu unaczynienia zmian

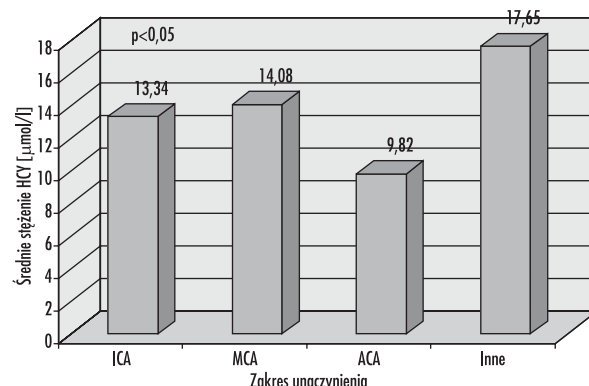
homocysteiny. Przy wysokim poziomie rozszerzalność naczyń była zdecydowanie mniejsza, co potwierdza tezę o rozwoju procesu miażdżycowego. Niewykluczone, że kierunek działania homocysteiny jest inny i poprzez utlenianie lipidów o niskiej gęstości uszkodza ona śródbłonek. Trzeba w tym miejscu zaznaczyć, że hiperhomocysteinemia wpisuje się w cały kompleks zmian prowadzących do miażdżycy naczyń. Pogrubienie kompleksu intima-media i niewielka stenoz są typowe dla hiperhomocysteinemii. Dodatkowo istotnie częściej te same zmiany występują u osób cierpiących na nadciśnienie.

W ostatnich latach coraz częściej można usłyszeć opinie, że za tzw. nieme udary odpowiedzialna jest właśnie hiperhomocysteinemia. Już Vermeer i wsp.<sup>(25)</sup> zwrócili na nie uwagę, podkreślając zarazem, że ich lokalizacja okołokomorowa może być wyrazem wrażliwości tej strefy na hipoperfuzję. Kim i wsp.<sup>(26)</sup> oraz Longstreth i wsp.<sup>(27)</sup> uważają, że u osób starszych homocysteiną wywołanych jest 30-40% niemych udarów. Na zakończenie chcielibyśmy podkreślić, że hiperhomocysteinemię można oczywiście leczyć<sup>(28)</sup>.

Były już przedstawiane pierwsze wyniki programów profilaktycznych dotyczących hiperhomocysteinemii<sup>(12,29)</sup>. Z materiału, który uzyskał Diaz-Arrastia<sup>(30)</sup> – metaanaliza z 12 ośrodków – wynika, że suplementacja w postaci 0,5-5,0 mg kwasu foliowego i 0,5 mg witaminy B<sub>12</sub> skutecznie obniża poziom kwasu foliowego, eliminując nawroty udarów. W niektórych ośrodkach dodawano jeszcze pirydoksynę. Z powyższych danych wynika, że tylko 20-25% chorych po udarach na tle hiperhomocysteinemii nie reaguje na podane wyżej leczenie i u tych pacjentów można spodziewać się nawrotów udarów w postaci niemej lub klasycznej.

## WNIOSKI

1. Co 4.-5. udar niedokrwienny jest spowodowany podwyższonym poziomem homocysteiny.
2. Jako że skuteczność suplementacji w postaci witamin z grupy B jest wysoka, należy je w tych przypadkach stosować w szerszym niż dotychczas zakresie.



Rys. 13. Średnie stężenia homocysteiny a lokalizacja zmian niedokrwiennych w OUN

## PIŚMIENNICTWO:

## BIBLIOGRAPHY:

1. Cebalska B.: Choroby metaboliczne układu nerwowego. W: Czochańska J. (red.): Neurologia dziecięca. PZWL, Warszawa 1985: 229-244.
2. Rees M.M., Rodgers G.M.: Homocysteinemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb. Res.* 1993; 71: 337-359.
3. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
4. Eikelboom J.W., Hankey G.J., Anand S.S. i wsp.: Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 1069-1075.
5. Stamler J.S., Osborne J.A., Jaraki O. i wsp.: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 308-318.
6. Freyburger G., Labrousche S., Sassoust G. i wsp.: Mild hyperhomocysteinemia and hemostatic factors in patients with arterial vascular diseases. *Thromb. Haemost.* 1997; 77: 466-471.
7. Sung J.J., Sanderson J.E.: Hyperhomocysteinemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. *Heart* 1996; 76: 305-307.
8. Lalouschek W., Aull S., Serles W. i wsp.: Genetic and non-genetic factors influencing plasma homocysteine levels in patients with ischemic cerebrovascular disease and in healthy control subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 1999; 133: 575-582.
9. Selhub J., Jacques P.F., Rosenberg I.H. i wsp.: Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 331-339.
10. Lindgren A., Brattström L., Norrving B. i wsp.: Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26: 795-800.
11. Evans R.W., Shaten B.J., Hempel J.D. i wsp.: Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 1947-1953.
12. Clarke R., Frost C., Leroy V. i wsp.: for the Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration: Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894-898.
13. Giles W.H., Croft J.B., Greenlund K.J. i wsp.: Total homocyst(e)ine concentration and the likelihood of nonfatal stroke: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Stroke* 1998; 29: 2473-2477.
14. Okamura T., Kitamura A., Moriyama Y. i wsp.: Plasma level of homocysteine is correlated to extracranial carotid-artery atherosclerosis in non-hypertensive Japanese. *J. Cardiovasc. Risk* 1999; 6: 371-377.
15. Adamkiewicz B.: Hiperhomocysteinemia a ryzyko udaru mózgu. Rozprawa doktorska. UM, Łódź 2003.
16. Miller J.W., Green R., Mungas D.M. i wsp.: Homocysteine, vitamin B<sub>6</sub>, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002; 58: 1471-1475.
17. Clarke R., Smith A.D., Jobst K.A. i wsp.: Folate, vitamin B<sub>12</sub>, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 1449-1455.
18. Leblhuber F., Walii J., Widner B. i wsp.: Hyperhomocysteinemia and immune activation in Alzheimer's disease. *J. Neural Transm.* 2000: S63-S64.
19. Bottiglieri T., Laundry M., Crellin R. i wsp.: Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69: 228-232.
20. O K., Lynn E.G., Chung Y.H. i wsp.: Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1393: 317-324.
21. Harker L.A., Ross R., Slichter S.J., Scott C.R.: Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.* 1976; 58: 731-741.
22. Wall R.T., Harlan J.M., Harker L.A., Striker G.E.: Homocysteine-induced endothelial cell injury *in vitro*: a model for the study of vascular injury. *Thromb. Res.* 1980; 18: 113-121.
23. Cooke J.P., Tsao P.S.: Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 653-655.
24. Woo K.S., Chook P., Lolin Y.I. i wsp.: Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96: 2542-2544.
25. Vermeer S.E., van Dijk E.J., Koudstaal P.J. i wsp.: Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the Rotterdam Scan Study. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 285-289.
26. Kim N.K., Choi B.O., Jung W.S. i wsp.: Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for silent brain infarction. *Neurology* 2003; 61: 1595-1599.
27. Longstreth W.T. Jr, Katz R., Olson J. i wsp.: Plasma total homocysteine levels and cranial magnetic resonance imaging findings in elderly persons: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 67-72.
28. Hankey G.J.: Is homocysteine a causal and treatable risk factor for vascular diseases of the brain (cognitive impairment and stroke)? *Ann. Neurol.* 2002; 51: 279-281.
29. VITATOPS Trial Study Group: The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13: 120-126.
30. Diaz-Arrastia R.: Homocysteine and neurologic disease. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 1422-1427.