

## IZVORNI ČLANAK

## ORIGINAL PAPER

# Hiperhomocisteinemija u pacijenata s ishemijskim cerebrovaskularnim inzultom i njezino liječenje

## *Hyperhomocysteinemia and Its Treatment in Patients with Ischemic Stroke*

Omer Ć. Ibrahimagić, Dževdet Smajlović, Zikrija Dostović, Zejneba Pašić, Aida Šehanović, Renata Hodžić

Klinika za neurologiju

Univerzitetski klinički centar Tuzla

75000 Tuzla, Trnovac b.b.

Bosna i Hercegovina

**Sažetak** Homocistein je metabolit nastao u procesu demetilacije metionina. Ima proaterogeno, protrombotsko, prooksidativno, proapoptotsko, neurotoksično, neuroinflamatorno i neurodegenerativno djelovanje. Hiperhomocisteinemija je povezana s postojanjem mutacije C667T MTHFR, sniženjem razine folne kiseline i vitamina B-grupe, ali i s dugotrajnim uzimanjem nekih lijekova. Provedeno je istraživanje u Klinici za neurologiju Univerzitetskoga kliničkog centra u Tuzli. Mjerenje su razine homocisteina u šezdeset ispitanika obaju spolova u akutnoj fazi ishemijskog cerebrovaskularnog inzulta, a potom su praćeni efekti medikamentnog pristupa (folna kiselina, vitamini B-grupe) šestomjesečno u sljedeće tri godine. Hiperhomocisteinemija je bila prisutna u 16,67% bolesnika, a prosječna razina bila je viša u pacijenata muškog spola ( $p=0,073$ ). Svaki treći oboljeli muškarac (33,3%) imao je povišene razine ( $p < 0,001$ ), dok u bolesnica nije uočena hiperhomocisteinemija. Prilikom unosa folne kiseline u dnevnoj dozi od 5 mg peroralnim putem razine homocisteina bile su normalizirane u svih, ali su nekima dodatno ordinirani i vitamini B-grupe.

**Cljučne riječi:** homocistein, ishemijski cerebrovaskularni inzult, folna kiselina, vitamini B-grupe

**Summary** Homocysteine is a metabolite of methionine demethylation. It has proatherogenic, prothrombotic, prooxidative, proapoptotic, neurotoxic, neuroinflammatory and neurodegenerative effects. Hyperhomocysteinemia correlates with C667T MTHFR mutation, decreased folic acid and vitamin B levels, and prolonged use of certain medications. We measured homocysteine levels in sixty patients at the Department of Neurology of the University Clinical Centre Tuzla and monitored the effects of medicaments (folic acid, vitamin B) every six months over a three-year period. In acute phase of ischemic stroke, hyperhomocysteinemia was present in 16.67% of patients. The average level was higher in male patients ( $p=0.073$ ). Higher than normal homocysteine levels were recorded in every third male patient (33.3%) ( $p<0.001$ ). Hyperhomocysteinemia was not observed in women with ischemic stroke. The oral administration of 5 mg folic acid per day normalized homocysteine levels in all patients, but some also received vitamin B.

**Key words:** homocysteine, ischemic stroke, folic acid, vitamin B.

Brojne molekularne, stanične i strukturne promjene očituju se tokom procesa "starenja mozga". Odgovor je moguć prilagodbom ili uz pokretanje patoloških kaskada koje rezultiraju bolestima kao što su cerebrovaskularni inzult (CVI), Parkinsonova bolest (PB), Alzheimerova bolest (AB) i dr. Do poboljšanja funkcije mozga, između ostalih, mogu dovesti i različiti dijetetski pristupi (restrikcija unosa kalorija i suplementacija antioksidansima), intelektualne i fizičke aktivnosti. Aplikacija opisanih pristupa prijeko je potrebna radi uspješnog nošenja s problemom očekivanog ili neočekivanog "starenja mozga", ali i adaptacije na druge bolesti koje donosi starenje organizma *per se*.

Homocistein je produkt unutarstanične demetilacije ami-

nokiseline metionina. Metabolizira se reakcijama remetilacije i transulfuracije koje kao kofaktore rabe pteroilglutaminsku (folnu) kiselinu te vitamine B6 i B12 (1). Još je McCully (1969) upozoravao na postojanje promjena u krvnim žilama djece s homocisteinurijom (2). Nekoliko godina kasnije Wilcken i Wilcken (1976) publiciraju rezultate istraživanja o mogućem nepovoljnom utjecaju homocisteina na bolest koronarnih arterija (3). Danas se, pak, zna da hiperhomocisteinemija ima proaterogeno i protrombotsko djelovanje, povećava rizik od vaskularnih bolesti i posjeduje znatan neurotoksični efekt putem neurodegeneracije (4-10). Direktno je povezana sa sniženjem razine folne kiseline, kobalamina i piridoksina (11).

Kao važan prooksidativni faktor homocistein djeluje na cjelokupan proces koagulacije krvi i redukciju funkcionalne aktivnosti pojedinih faktora koagulacije (II, X, XII) (12). Dovedi do promjena na DNK, oštećenja neurona i apoptoze (13). Pojačava sintezu fibrina, a sniženje od 25% smanjuje rizik od ishemijskoga CVI za 19% i poboljšava endotelnu disfunkciju (14, 15). Metaanaliza Bousheya i sur. (1995) pokazuje da je povišenje homocisteina nezavisan faktor rizika od CVI, koronarne bolesti te bolesti perifernih arterija (16). Povezanost hiperhomocisteinemije i ateroskleroze karotidnih arterija otkrivena je u starijih pacijenata (17, 18). Hiperhomocisteinemija je teža u pacijenata homozigota s mutacijom C667T MTHFR (metilentetrahidrofolat reduktaza) koja dovodi do oksidativnog stresa. Osobe koje su heterozigoti (bez mutacije) također mogu imati povišenu vrijednost (19-21). Grupa s mutacijom C677T MTHFR ima veći rizik od ishemijskih vaskularnih događaja (22-24). Kineska studija kojom je obuhvaćeno 1800 pacijenata potvrđuje ovo mišljenje. Pokazano je da je mutacija C667T MTHFR povezana s ishemijskim CVI, a hiperhomocisteinemija s izraženijim rizikom, i od ishemijskog i od hemoragijskog CVI (25).

Hiperhomocisteinemija u starijih pacijenata sa supkortikalnom aterosklerotskom encefalopatijom važniji je faktor rizika od nastanka Alzheimerove bolesti (AB) u odnosu na pušenje cigareta, šećernu bolest i povišen arterijski tlak (9). Mogućnost za nastanak AB-a raste za 40% sa svakim porastom homocisteina za pet mikromola/l. Nadalje, primjetna je sveza između razine homocisteina, atrofije mozga i težine kognitivne disfunkcije (26, 27).

Homocistein djeluje na vazodilataciju snižavajući intracelularnu razinu adenoza koji ima kardioprotektivni i vazoprotektivni učinak (28). Uzrokuje "otpuštanje" brojnih upalnih medijatora. Razine serumskog amiloida A povezano su s razinom homocisteina u onih s arterijskom bolesti (29, 30). Homocistein "potpomaže" trombozu povećavajući sintezu tromboksana A2, smanjujući sintezu prostaciklina te inhibirajući prirodne antikoagulanse (31). Snažna korelacija između porasta prosječne razine homocisteina i lipidne peroksidacije zbiva se u prva dva dana nakon ishemijskoga CVI (32).

Poštujući dosad napisano, hiperhomocisteinemija je nepoželjna u čovjeka. O njezinu postojanju u dnevnoj se kliničkoj rutini uistinu rijetko razmišlja, osobito u akutnim stanjima kao što su CVI ili infarkt miokarda. Tako, bez obzira na posljedice koje polagano stvara, hiperhomocisteinemija kao uzrok često i neopravdano dugo ostane prikrivena i neprepoznata.

## Ciljevi istraživanja

1. Odrediti raširenost hiperhomocisteinemije u pacijenata u akutnoj fazi ishemijskoga cerebrovaskularnog infarkta.
2. Odrediti spolnu zastupljenost hiperhomocisteinemije u pacijenata u akutnoj fazi ishemijskoga cerebrovaskularnog infarkta.
3. Pratiti efekte medikamentnog pristupa (folna kiselina,

vitamini B-grupe) za snižavanje razine hiperhomocisteinemije u sljedeće tri godine.

## Ispitanici i metode

Prvi dio istraživanja proveden je za vrijeme hospitalizacije pacijenata u Klinici za neurologiju Univerzitetskoga kliničkog centra (UKC) Tuzla u toku 2006. godine, a drugi dio (praćenje učinka medikamentnog pristupa) u razdoblju od 2007. do 2009. godine. Dozvola je dobivena od Etičkog komiteta UKC-a Tuzla.

U ispitivanje je uključeno 60 pacijenata koji su hospitalizirani u UKC-u Tuzla tijekom 2006. zbog CVI. Pacijenti su obrazovali grupe onim redom kako su i hospitalizirani. Poročno se provjeravala mogućnost za ijtrogenu uzrokovanu hiperhomocisteinemiju. Oboljeli nisu unosili lijekove koji mogu povisiti nivo homocisteina (antikonvulzivi, kontraceptivi, metotreksat, levodopa, trimetoprim, sulfasalazin i dr.), lijekove koji snižavaju nivo homocisteina (COMT-inhibitori, folna kiselina, B-vitamin) niti su imali postavljenu dijagnozu homocisteinurije.

Razina metabolita u serumu određivala se u Zavodu za biokemiju Poliklinike za laboratorijsku dijagnostiku UKC-a unutar 72 sata od prvog javljanja simptoma ishemijskoga CVI. Uzorci krvi uzimani su venepunkcijom u ranim jutarnjim satima. Potom su stavljeni na ledene površine, a onda na temperaturu od 2 do 8 Celzijevih stupnjeva. Ubrzo nakon toga podvrgavani su procesu centrifugiranja. Za optimalne rezultate bilo je potrebno da budu potpuno oslobođeni fibrina ili eritrocita. Aparat na kojem je rađena pretraga bio je Abbott-AXSYM System<sup>®</sup> i uz metodu FPIA (imunosna reakcija fluorescentne polarizacije). Normalne okvirne vrijednosti homocisteina bile su, prema preporukama britanskog proizvođača, od 3,36 do 20,44 mikromola/l za žene, a za muškarce od 5,90 do 16 mikromola/l (33).

Poslije adekvatnoga neurološkog pregleda i postavljanja sumnje na postojanje ishemijskoga CVI planirana je inicijalna tomografska pretraga. Izvođena je u Klinici za radiologiju UKC-a Tuzla unutar 72 sata od prijma pacijenata na kliničko liječenje. Upotrijebljen je tomografski aparat Siemens Somatom AR Star. Za pojedine su se ispitanike, zbog potrebe za definitivnom dijagnostičkom potvrdom, ciljano činile ponovne tomografske pretrage s aplikacijom kontrastnog sredstva i/ili bez nje.

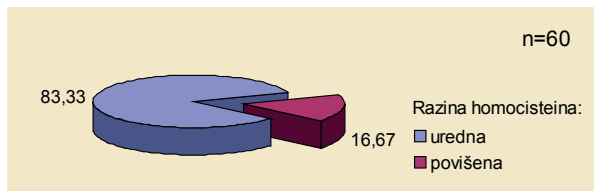
Pacijenti s hiperhomocisteinemijom i CVI liječeni su na isti način kao i oni s normalnom razinom homocisteina, ali uz dodavanje folne kiseline već u vrijeme hospitalizacije. Efekti medikamentnog pristupa (folna kiselina i prema potrebi vitamini B-grupe) kontrolirani su dva puta na godinu laboratorijskom provjerom razine homocisteina. Pacijentima nismo preporučivali uzimanje COMT-inhibitora (za koje se drži da također reduciraju razinu homocisteina) zbog činjenice da su njihove cijene na tržištu Bosne i Hercegovine iznimno visoke te se rabe samo u terapiji oboljelih od PB-a.

U analizi dobivenih rezultata korišteni su standardni statistički parametri: aritmetička sredina, minimalna vrijednost i maksimalna vrijednost, standardna devijacija i t-test. Razlike su priznate kao značajne za  $p < 0,05$ .

## Rezultati

Prosječna dob šezdeset ispitanika s prvim akutnim ishemijskim CVI iznosila je  $68,07 \pm 8,14$  (51-83) godine. Prosječna dob bolesnica ( $n=30$ ) bila je  $68,5 \pm 8,79$  (53-83) godine. Prosječna dob bolesnika ( $n=30$ ) bila je  $67,63 \pm 7,56$  (51-78) godina ( $p=0,684$ ).

Na svakih šest oboljelih (16,67%) u akutnoj fazi ishemijskoga CVI registrirana je povišena razina homocisteina (slika 1). Prosječna razina metabolita iznosila je  $13,36 \pm 4,89$  (6,8-32,2) mikromola/l. U bolesnica je iznosila  $12,23 \pm 3,26$  (8,1-20) mikromola/l, a u bolesnika  $14,5 \pm 5,94$  (6,8-32,2) mikromola/l ( $p=0,073$ ).



Slika 1. Razina homocisteina u pacijenata u akutnoj fazi ishemijskoga cerebrovaskularnog infarkta

S druge strane, bolesnice nisu imale povišenu razinu homocisteina. U svakoga trećeg pacijenta muškog spola (33,3%) verificirana je hiperhomocisteinemija ( $p<0,001$ ) (tablica 1). Čini se da nema objavljenih istraživanja koja bi jasno upućivala na postojanje hiperhomocisteinemije samo u muškaraca u akutnoj fazi ishemijskoga CVI. Speculiramo da je dijetetski pristup u žena oboljelih od ishemijskoga CVI premorbidno možda bio kvalitetniji tako da su možda unosile više folne kiseline i B-vitamina prirodnom putem. Praćenje učinka medikamentnog pristupa (folna kiselina i/ili vitamini B-grupe) svakih šest mjeseci u sljedeće tri godine pokazalo je da su svi bolesnici s hiperhomocisteinemijom (njih 10) prilikom unosa folne kiseline peroralnim putem u dnevnoj dozi od 5 mg postizali normalne razine metabolita. U dva bolesnika (20%) povremeno smo dodatno davali vitamini B-grupe zbog procjene kliničara (bazirane na iskustvu) za brže postizanje referentnih vrijednosti homocisteina. Ipak, nismo imali sasvim jasne smjernice koliko je dugo potrebno uzimati ove pripravke jer smo, *ad hoc*, prestajali s davanjem nakon verificiranja normalne razine ili smo, *ad hoc*, započinjali ponovno davanje nakon šestomjesečnog primitka rezultata novih provjera koje su upućivale na podizanje razine homocisteina zbog (vjerojatno) dugotrajnog prekida terapije.

Tablica 1. Distribucija pacijenata muškog spola s akutnim ishemijskim cerebrovaskularnim infarktom u odnosu na razinu homocisteina ( $p < 0,001$ )

Homocistein	Broj pacijenata	%
Normalan	20	66,7
Povišen	10	33,3
<b>Ukupno</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>

## Rasprava

Važnost patološkim promjenama u metabolizmu homocisteina pridaju i stajališta pojedinih asocijacija koje se bave permanentnim istraživanjem ovog problema. Još je stajalište ASHG/ASMG-a (Američko društvo za humanu genetiku) bilo da normalne razine homocisteina budu u rasponu od 5 do 15 mikromola/l (34). Ako bismo ove vrijednosti primijenili na svoje pacijente pa usporedili s rezultatima istraživanja u Klinici za neurologiju UKC-a Tuzla, čak bi 80% umjesto 16,67% naših pacijenata imalo hiperhomocisteinemiju. Stajalište DACH-LIGE (Njemačko-austrijsko-švicarska liga za homocistein) jest da razinu od 12 mikromola/l treba smatrati umjereno povišenom, a preporuka je da ciljna vrijednost bude čak i manja od 10 mikromola/l (35). U skladu s time već bi i prosječna razina metabolita izmjerena u naših pacijenata u akutnoj fazi ishemijskoga CVI (13,36 mikromola/l) imala hiperhomocisteinemijski karakter. Ovaj "epidemijski oblik hiperhomocisteinemije" svakako zahtijeva veću pozornost i češće provjere razine metabolita.

U istraživanju Stangera i suradnika zabilježeno je umjerenije povišenje razine homocisteina u 16,7% i na uzorku od 78 pacijenata s nefatalnim ishemijskim CVI. Istoj riziknoj skupini pacijenata obavljene su i ciljane angiografske pretrage. Hiperhomocisteinemija je bila značajna u bolesnika sa stenozama dviju do triju moždanih krvnih žila te kao takva pretkazatelj težine cerebralne ateroskleroze i nezavisan faktor rizika od ishemijskoga CVI (36). U našem istraživanju pacijentima s hiperhomocisteinemijom angiografska obrada nije ciljano izvođena.

Prema rezultatima Meiklejohna i suradnika razina homocisteina prilikom prijama pacijenata s ishemijskim CVI na liječenje čak je i niža u odnosu na period oporavka (37). Pretpostavlja se da sniženje u prvim danima hospitalizacije nije ništa drugo do snažan odgovor organizma na akutni stres (38). Tako je moguće da promptna reakcija na stresni podražaj djeluje inhibicijski na metabolizam homocisteina umanjujući njegov „doprinos“ u nastanku dodatnih štetnih posljedica za oboljele. U vezi s istraživanjem Meiklejohna i suradnika (2001) dodatno nas može onepokojiti činjenica da izraženiju hiperhomocisteinemiju možemo očekivati tek naknadno, u stadiju rekonvalescencije. Na svu sreću, ohrabruju rezultati Mizrahija i sur. (2005) koji pokazuju da razina homocisteina nije u vezi s funkcionalnim oporavkom nakon akutnog ishemijskog CVI (39). Nadalje, pozitivna je korelacija s dobi, što ne potvrđuju rezultati našeg istraživanja. U ovom istraživanju oboljele su žene bile u prosjeku starije, a zabilježene su niže prosječne razine homocisteina nego u muškaraca. No, kako bismo to mogli sa sigurnošću zaključiti, potrebna je detaljnija analiza utjecaja dobi.

Štetni efekti oksidativnog stresa vezani su, prije svega, za nemogućnost SŽS-a da ih samopreveniraju. Razumijevanje povezanosti između progresije bolesti, slobodnih radikala nastalih oksidativnim stresom, neuroinflamacije i neurotoksičnosti važno je za rasvjetljavanje mehanizama bolesti i pokušaje razvijanja novih terapijskih mogućnosti (40).

Inhibitori katehol-O-metiltransferaze (COMT-inhibitori) sni-

žavaju razinu homocisteina (41, 42). Jedno od objašnjenja je da u njihovoj prisutnosti dolazi do redukcije akumulacije homocisteina u astrocitima. Folati također mogu štititi krvne žile i prevenirati štetu na DNK koja nastaje zbog oksidativnog stresa (7, 8). Naime, ispitivanje na kulturi embrionalnih kortikalnih neurona i humanih neuroblasta pokazalo je da u mediju bez prisutnosti folata dolazi do povećanog stvaranja produkata oksidacije i apoptoze (43).

Vitamini B2, B6, B12 djeluju antiaterogeno tako što snižavaju razinu homocisteina (44). Čini se da bi dijetetski pristup i podizanje razine folne kiseline trebali pozitivno utjecati na procese starenja i bolesti koje ih prate zbog djelovanja na metabolizam homocisteina (45-50). Unos antioksidantnih preparata uz vitamine B-grupe smanjuje štetu nastalu oksidativnim procesima, a može imati i antiinflamatorni efekt neposredno nakon nastanka akutnog ishemijskog CVI (51). Kedar upozorava da bi unos antioksidantnih suplemenata trebao biti poželjan (52).

Postojanje hiperhomocisteinemije potrebno je provjeravati u pacijenata s faktorima rizika od bolesti koje prate ovu biokemijsku neuravnoteženost. Unos vitamina i provođenje dijetetskog pristupa treba započeti koliko god je to ranije moguće (53, 9, 10). Lokk smatra da bi ordinirajući liječnik trebao kontrolirati vrijednosti folne kiseline i vitamina B-grupe u rizičnih skupina pacijenata, savjetovati ih i započinjati terapijski pristup ako je potreban (54). Rizik od neželjenih efekata i oštećenja je minimalan ako su dnevni unosi folne kiseline od 1 do 5 mg (55, 56). Uistinu, vrijedi istaći rezultate potonjeg istraživanja. Naime, jednomjesečni unos 5 mg folne kiseline (tzv. pulsna terapija) normalizirao je razinu homocisteina u pacijenata s PB-om koji su bili na terapiji levodopom. Nakon dvomjesečnog prekida uzimanja gotovo 90% pacijenata imalo je normalne razine, ali je nakon četiri mjeseca hiperhomocisteinemija bila prisutna u svih. Nakon publiciranja ovih zanimljivih rezultata Belcastra i suradnika (2010) svojim pacijentima s hiperho-

mocisteinemijom preporučujemo uzimanje folne kiseline peroralno u dnevnoj dozi od 5 mg jedan mjesec uz prekid uzimanja za jednako razdoblje. Jasno, u istraživanju iz 2010. godine radi se o hiperhomocisteinemiji ijtrogeno uzrokovanj (preparati levodope). Stoga možemo spekulirati da bi u pacijenata koji imaju hiperhomocisteinemiju neuzrokovanu medikamentom jednomjesečni prekid unosa preparata folne kiseline mogao biti i dulji.

## Zaključak

Homocistein je metabolit nastao u procesu demetilacije metionina. Ima proaterogeno, protrombotsko, prooksidativno, proapoptotsko, neurotoksično, neuroinflamatorno i neurodegenerativno djelovanje. Hiperhomocisteinemija je povezana s postojanjem mutacije C667T MTHFR, sniženjem razine folne kiseline i vitamina B-grupe, ali i s dugotrajnim uzimanjem nekih lijekova. Nije rijetkost u akutnoj fazi ishemijskoga cerebrovaskularnog inzulata, a prema našim rezultatima muškarci su vulnerabilniji za ovu biokemijsku neuravnoteženost. Dugotrajno praćenje razine metabolita u oboljelih upućuje na to da folna kiselina i vitamini B-grupe mogu postati "medikamenti izbora" u sprječavanju i/ili liječenju hiperhomocisteinemije. Čini se da bi uzimanje folne kiseline peroralnim putem u dnevnoj dozi od 5 mg (mjesec unosa, mjesec prekida unosa /ili dulje/ – tzv. pulsna terapija) mogao biti način za sprečavanje hiperhomocisteinemije u najvećem broju pacijenata, bez obzira na to je li problem uzrokovan medikamentno ili pak nije. Dakako, potrebna su daljnja istraživanja o pogubnim djelovanjima hiperhomocisteinemije (s različitim razinama povišenja), na ovakvom ili većem uzorku oboljelih, koji bi mogli biti procjenjivani ne samo po spolu već i po različitim dobnim skupinama, svakodnevnom uzimanju lijekova koji podižu razinu ovog metabolita, efektima i terapijskim dozama u liječenju i sl.

## Literatura

1. SINISCHALCHI A. Hyperhomocysteinemia in neurologic diseases. *Recent Prog Med* 2004; 95 (7-8):371-5.
2. McCULLY KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
3. WILCKEN DEL, WILCKEN B. The pathogenesis of coronary artery disease: possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079-82.
4. GOMES-TROLIN C, REGLAND B, ORELAND L. Decreased methionine-adenosyltransferase activity in erythrocytes of patients with dementia disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:107-14.
5. JENNER P, OLANOW CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47:161-70.
6. KRUMAN II, KUMARAVEL TS, LOHANI A i sur. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair and sensitize hippocampal neurons to death in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002;22:1752-62.
7. MATTSON MP, HABERMAN F. Folate and homocysteine metabolism: therapeutic targets in cardiovascular and neurodegenerative disorders. *Curr Med Chem* 2003 a;10(19):1923-29.
8. MATTSON MP, SHEA TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003 b;26(3):137-46.
9. SACHDEV P. Homocysteine and neuropsychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2004 a;26(1): 50-6.
10. SACHDEV P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci* 2004 b;226(1-2):25-9.
11. KOCER A, INCE N, CANBULAT CE, SARGIN M. Serum vitamin B12 and folic acid levels in acute cerebral atherothrombotic infarction. *Tohoku J Exp Med* 2004;204(2):155-61.
12. EBBESEN LS. Hyperhomocysteinemia, thrombosis and vascular biology. *Cell Mol Biol* 2004;50(8):917-30.
13. MILLER AL. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive disease. *Altern Med Rev* 2003;8(1):7-19.
14. HANDY DE, LOSCALZO J. Homocysteine and atherothrombosis: diagnosis and treatment. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5(4):276-83.
15. WOLTERS M, STROHLE A, HAHN A. Age-associated changes in the metabolism of vitamin B (12) and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences. *Z Gerontol Geriatr* 2004;7(2):109-35.
16. BOUSHEY CJ, BERESFORD SA, OMENN GS, MOTULSKY AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
17. LUPATTELLI G, RUFINIS, LOCATIEH i sur. Hyperhomocyst(e) inemia is associated with carotid atherosclerosis. *Angiology* 1999;50(10):823-30.
18. WILLINEK WA, LUDWIG M, LENNARZ M, HOLLER T, STUMPE KO. High-normal serum homocysteine concentrations are associated with an increased risk of early atherosclerotic carotid artery wall lesions in healthy subjects. *J Hypert* 2000;18(4):425-30.
19. TODOROVIC Z, DZOLJIC E, NOVAKOVIC I i sur. Homocysteine serum levels and MTHFR C667T genotype in patients with Parkinson's disease, with and without levodopa therapy. *J Neurol Sci* 2006;24(1-2):56-61.
20. CACCAMO D, GORGONE G, CURRO M i sur. Effect of MTHFR polymorphisms on hyperhomocysteinemia in levodopa-treated Parkinsonian patients. *Neuromolecular Med* 2007;9(3):249-54.
21. YUAN RY, SHEU JJ, YU JM i sur. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and plasma homocysteine in levodopa-treated and non-treated Parkinson's disease patients. *J Neurol Sci* 2009;287(1-2):64-8.
22. LALOUSCHEK W, AULL S, SERLES W, SCHNIDER P, MANNHALTER C, PABINGER-FASCHING I. C667T MTHFR mutation and factor V Leiden mutation in patients with TIA/minor stroke. *Thromb Res* 1999;93:61-9.
23. PARNETTI L, CASO V, SANTUCCI A i sur. Mild hyperhomocysteinemia is a risk-factor in all etiological subtypes of stroke. *Neurol Sci* 2004;25(1):13-7.
24. RIBO M, MONTANER J, MONASTERIO J i sur. Role of homocysteine in acute phase of stroke. *Neurologia* 2004;19(1):10-4.
25. LI Z, SUN L, ZHANG H i sur. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C667 polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke: A Multicenter Case-Control Study in China. *Stroke* 2003;34(9):2085-90.
26. McCADDON A, DAVIES G, HUDSON P, TANDY P, CATELL H. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:235-9.
27. TAY SY, AMPIL ER, CHEN CP, AUCHUS AP. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke. *J Neurol Sci* 2006;250 (1-2):58-61.
28. RIKSEN NP, RONGEN GA, BLOM HJ, RUSSEL FGM, BOERS GHJ, SMITS P. Potential role for adenosine in the pathogenesis of the vascular complications of hyperhomocysteinemia. *Cardiovas Res* 2003;59:271-6.
29. HAJJAR KA. Homocysteine: a sulph'rous fire. *J Clin Invest* 2001;107: 663-4.
30. JONASSON T, OHLIN AK, GOTTSATER A, HULTBERG B, OHLIN H. Plasma homocysteine and markers for oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease - a prospective randomized study of vitamin supplementation. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(6):628-34.
31. DURAND P, PROST M, LOREAU N, LUSSIER-CACAN S, BLACHE D. Impaired homocysteine metabolism in atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001;81:645-72.
32. EL KOSSI MM, ZAKHARY MM. Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke. *Stroke* 2000;31(8):1889-92.
33. Anonymous (2003) Homocysteine (Direction for use). Dundee, UK: Axis-Shield.
34. Anonymous. American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group (ASHG/ACMG) statement: Measurement and use of total plasma homocysteine. *Am J Hum Genet* 1998;63:1541-3.
35. STANGER O, HERRMANN W, PIETRZIK K i sur. DACH-LIGA Homocysteine.V. DACH-LIGA homocystein (German, Austrian and Swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinic use of homocysteine, folic acid and B-vitamines in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab* 2004;41(11):1392-403.

36. YOO JH, CHUNG CS, KANG SS. Relation of plasma homocyst(e)ine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1998;29(12):2478-83.
37. MEIKLEJOHN DJ, VICKERS MA, DIJKHUISEN R, GREAVES M. Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke. *Stroke* 2001;32(1):57-62.
38. HAAPANIEMI E, HELENIUS J, SOINNE L, SYRJALA M, KASTE M, TATLISUMAK T. Serial measurements of plasma homocysteine levels in early and late phases of ischemic stroke. *Eur J Neurol* 2007;14(1):12-7.
39. MIZRAHI EH, FLEISSIG Y, ARAD M, ADUNSKY A. Plasma homocysteine level and functional outcome of patients with ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(1):60-3.
40. REYNOLDS A, LAURIE C, LEE MOSLEY R, GENDELMAN HE. Oxidative stress and the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *Int Rev Neurobiol* 2007;82:297-325.
41. NEVRLY M, KANOWSKY P, VRANOVA H, LANGOVA K, HLUSTIK P. Effect of entacapone on plasma homocysteine levels in Parkinson's disease patients. *Neurol Sci* 2010;31(5):565-9.
42. SOLLA P, CANNAS A, MARROSU F, MARROSU MG. Therapeutic interventions and adjustments in the management of Parkinson's disease: role of combined carbidopa/levodopa/entacapone (Stalevo). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:483-90.
43. HO PI, ASHLINE D, DHITAVAT S i sur. Folate deprivation induces neurodegeneration: roles of oxidative stress and increased homocysteine. *Neurobiol Dis* 2003;14(1):32-42.
44. MALINOW MR, BOSTOM AG, KAUSS RM. Homocysteine, diet and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;99:178-82.
45. MATTSON MP, DUAN W, LEE J, GUO Z. Suppression of brain aging and neurodegenerative disorders by dietary restriction and environmental enrichment: molecular mechanisms. *Mech Ageing Dev* 2001;122(7):757-78.
46. PROLLA TA, MATTSON MP. Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction. *Trends Neurosci* 2001;24(Suppl 11):21-31.
47. MATTSON MP, CHAN SL, DUAN W. Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by gene, diet, and behavior. *Physiol Rev* 2002;82(3):637-72.
48. MATTSON MP, KRUMAN II, DUAN W. Folic acid and homocysteine in age related disease. *Ageing Res Rev* 2002;1(1):95-111.
49. MATTSON MP, LIU D. Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *Neuromol Med* 2002;2(2):215-31.
50. LOVE R. Calorie restriction may be neuroprotective in AD and PD. *Lancet Neurol* 2005;4(2):84.
51. ULLEGADDI R, POWERS HJ, GARIBALLA SE. Antioxidant supplementation with or without B-group vitamins after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30(2):108-14.
52. KEDAR NP. Can we prevent Parkinson's and Alzheimer's disease? *J Postgrad Med* 2003;49(3):236-45.
53. REUTENS S, SACHDEV P. Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(9):859-64.
54. LOKK J. Treatment with levodopa can affect latent vitamin B12 and folic acid deficiency. Patients with Parkinson's disease run the risk of elevated homocysteine levels. *Läkartidningen* 2003;100(35):2674-7.
55. GRAHAM IM, O' CALLAGHAN P. The role of folic acid in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:577-87.
56. BELCASTRO V, PIERGUIDI L, CASTRIOTO A i sur. Hyperhomocysteinemia recurrence in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2010;17(5):661-5.

**Adresa za dopisivanje/Corresponding Address:**

Doc. dr. sc. Omer Ć. Ibrahimagić, dr. med.  
 Klinika za neurologiju  
 Univerzitetski klinički centar Tuzla  
 75000 Tuzla, Trnovac b.b.  
 Bosna i Hercegovina  
 e-mail: amelaibr@yahoo.com

**Primljeno/Received:**

27. 4. 2012.  
 April 27, 2012

**Prihvaćeno/Accepted:**

10. 9. 2012.  
 September 10, 2012