

Małgorzata
Wichlińska-Lipka¹,
Walenty Michał Nyka²

¹Oddział Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Toruniu
²Klinika Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku

Rola homocysteiny w patogenezie chorób układu nerwowego

STRESZCZENIE

Homocysteina jest aminokwasem powstającym w wyniku wewnątrzkomórkowej przemiany metioniny. Podwyższone stężenie homocysteiny jest istotnym, niezależnym czynnikiem ryzyka dla chorób układu krążenia, w tym również udaru mózgu. Ostatnio zwraca się również uwagę na kwestię neurotoksyczności homocysteiny i jej metabolitów. Monitorowanie stężenia homocysteiny w surowicy krwi powinno odgrywać ważną rolę w pierwotnej i wtórnej profilaktyce udaru mózgu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 4, 292–297

słowa kluczowe: homocysteina, hiperhomocysteinemia, udar mózgu, choroby układu nerwowego



Podwyższone stężenie homocysteiny uznano za niezależny czynnik ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych

WSTĘP

Zainteresowanie homocysteiną datuje się od opisanego w 1962 roku przez Garsona i Neilla pacjentów z homocystynurią (z wrodzonym defektem metabolizmu homocysteiny), u których stężenie homocysteiny we krwi 20-krotnie przekraczało wartości prawidłowe [1]. Natomiast na ewentualną rolę homocysteiny w patogenezie miażdżycy wskazał po raz pierwszy w 1969 roku Mc Cully. Opublikował on artykuł, w którym opisał rozległe zmiany zakrzepowo-miażdżycowe u dwojga dzieci cierpiących na homocystynurię [2]. Powyższa publikacja wzbudziła szerokie zainteresowanie klinicystów i biochemików, a poruszony w niej problem hiperhomocysteinemii stał się odąd przedmiotem licznych badań naukowych. Obecnie, po ponad 40 latach wszechstronnych badań, dyskusji i sporów podwyższone

stężenie homocysteiny uznano za niezależny czynnik ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych. Działa ona z siłą równą hiperlipidemii i nikotynizmowi, a współwystępowanie innych czynników ryzyka nasila efekt działania w sposób synergistyczny [3–5].

METABOLIZM HOMOCYSTEINY

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym, który nie występuje w pokarmach i nie jest wbudowywany w cząsteczki białek [5]. Związek ten powstaje w wyniku demetylacji metioniny (egzogenego aminokwasu), będącej donorem grup metylowych. W osoczu występuje w dwóch formach — w 80% jest związana z albuminami, a pozostała część pozostaje wolna [6]. Dalsze jej przemiany zależą od aktualnych potrzeb organizmu i przebiegają w kierunku odtworzenia metioniny (reakcje remetylacji) bądź też w kierunku

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Wichlińska-Lipka
Oddział Neurologii
Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Św. Józefa 53/59, 87–100 Toruń
tel.: (0 56) 610–12–42
faks: (0 56) 610–02–00
e-mail: wichlinska@tlen.pl

Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1897–3590

syntezy cysteiny (reakcje transsulfurylacji) [3]. Pierwszy szlak metaboliczny realizuje się pod wpływem syntazy metioninowej w obecności witaminy B12 jako koenzymu i metylo-tetrahydrofolianu jako kosubstratu. Remetylacja homocysteiny wymaga natomiast obecności reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) i właściwej podaży kwasu foliowego [5]:

Homocysteina + metylo-tetrahydrofolian →
→ metionina + tetrahydrofolian

Druga reakcja zachodzi przy udziale β -syntazy cystationinowej (CBS), wymagającej jako kofaktora witaminy B6 [4]:

→ cysteina
Homocysteina + seryna → cystationina
→ α -ketomasłan

W warunkach fizjologicznych powstawanie i katabolizm homocysteiny są zrównoważone. Zwykle połowa powstałej homocysteiny ulega remetylacji i uzupełnia zwrotnie stężenie metioniny. Nadmierna podaż metioniny czy też zaburzenia jej przemiany prowadzą do wzrostu stężenia homocysteiny w komórkach, z których przechodzi ona do krwi i jest następnie wydalana z moczem [5].

NORMY STĘŻENIA HOMOCYSTEINY

Zakres normy dla stężenia homocysteiny ustalono metodą statystyczną. Ogólnie przyjęto, że wartości prawidłowe mieszczą się w granicach 5–15 $\mu\text{mol/l}$ [7]. W badaniach prowadzonych w Polsce nad rozpowszechnieniem czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w roku 2002 [4] wykazano, że średnie stężenie homocysteiny wśród mieszkańców Polski wynosi 11,9 $\mu\text{mol/l}$ i jest wyższe u mężczyzn — 12,9 $\mu\text{mol/l}$, natomiast u kobiet 11,0 $\mu\text{mol/l}$. Ustalono również, że stężenie homocysteiny zależy także od wieku: do 39. roku życia — M 11,8 $\mu\text{mol/l}$,

K 10,0 $\mu\text{mol/l}$; u osób między 40.–59. rokiem życia — M 13,3 $\mu\text{mol/l}$; K 10,6 $\mu\text{mol/l}$; natomiast powyżej 60. roku życia — M 14,9 $\mu\text{mol/l}$, K 13,0 $\mu\text{mol/l}$ [5].

Kang i wsp. podzielili hiperhomocysteinemię na:

- postać umiarkowaną — średnie stężenie w surowicy 16–30 $\mu\text{mol/l}$;
- postać pośrednią — średnie stężenie w surowicy 31–100 $\mu\text{mol/l}$;
- postać ciężką — średnie stężenie w surowicy powyżej 100 $\mu\text{mol/l}$ [8].

W zależności od stosowanej metody mogą jednak wystąpić niewielkie różnice.

W metodach chromatograficznych (HPLC) uzyskuje się wartości 4–15 $\mu\text{mol/l}$. Natomiast w metodzie immunochemicznej z pomiarem spolaryzowania fluorescencji zakres norm jest niższy (4,9–11,7 $\mu\text{mol/l}$) [9].

MECHANIZM DZIAŁANIA ATEROGENNEGO

Poszukując mechanizmów, poprzez które homocysteina wywołuje zmiany patofizjologiczne, przeprowadzono liczne badania *in vitro*, których wyniki sugerują kilka możliwych punktów uchwytu dotyczących ścian naczyń i indukujących proces miażdżycowy. Wśród nich wymieniane są:

- uszkodzenie i dysfunkcja komórek śródbłonna;
- zwiększone utlenianie cząsteczek cholesterolu frakcji LDL;
- zwiększenie syntezy tromboksanu;
- hamowanie syntezy trombomoduliny, powodujące osłabienie aktywacji białka C, czynnika V i plazminogenu;
- zwiększenie wiązania lipoproteiny(a) do fibryny;
- nasilenie proliferacji komórek mięśni gładkich;
- wzmożona produkcja kolagenu [10–12].

Ważne jest to, że toksyczny wpływ homocysteiny jest proporcjonalny do stężenia i zaczyna być dostrzegalny już od 10 $\mu\text{mol/l}$, a więc jeszcze w zakresie uznawanym za „granice normy” [13].



Zakres normy dla stężenia homocysteiny mieści się w granicach 5–15 $\mu\text{mol/l}$



Toksyczny wpływ homocysteiny jest proporcjonalny do stężenia

GENETYKA

Stężenie homocysteiny w surowicy zależy od aktywności wielu enzymów. Kluczową rolę odgrywają jednak dwa z nich: β -syntaza cystationiny (CBS) oraz reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR). Dziedziczne defekty w budowie białek mogą prowadzić do podwyższenia stężenia homocysteiny w surowicy [8, 14–16].

Przyczyną ciężkiej postaci hiperhomocysteinemii jest najczęściej homocystynuria związana z brakiem β -syntazy cystationiny. Gen kodujący CBS znajduje się w obszarze q22 chromosomu 21. Jest to choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Występuje stosunkowo rzadko: częstość występowania ocenia się na około 1/75 000 porodów. Niedobór enzymatyczny powoduje wzrost stężenia metioniny we krwi oraz wzrost stężenia homocysteiny i metioniny w moczu [8, 14]. Objawy kliniczne tego deficytu enzymatycznego są różnorodne: typowe objawy to opóźnienie umysłowe i charakterystyczny fenotyp; wygląd pacjentów jest podobny do fenotypu zespołu Marfana; kośćciec jest zmieniony osteoporotycznie; włosy są z reguły jasne; pierwszym objawem są zaburzenia widzenia w pierwszym roku życia spowodowane zwichnięciem soczewki oka [17]. Nieprawidłowości ze strony układu naczyniowego obejmują zakrzepicę tętnicą i żyłą, zwyrodnienie błony środkowej aorty i dużych tętnic, a także przerost i włóknienie błony wewnętrznej. Często występuje zawał serca. Osobnicy będący homozygotami umierają młodo z powodu powikłań sercowo-naczyniowych na tle przedwcześnie rozwiniętej miażdżycy [8].

Gen kodujący MTHFR znajdujący się na chromosomie 1p363 jest bardzo częstym obiektem zmian mutagennych. Najczęściej spotykana jest mutacja punktowa 677C→T, która powoduje zamianę alaniny na walinę i zmniejsza aktywność enzymu o połowę [5, 8, 14, 16]. Podstawowe objawy kliniczne dotyczą uszkodzenia ośrodkowego układu ner-

wowego. Obok wyraźnego opóźnienia rozwoju i epizodów udarowych często obserwuje się zaburzenia psychiatryczne, padaczkę, może wystąpić udar mózgu. Morfologicznym wykładnikiem tych zmian są wyraźne zaburzenia mielinizacji ośrodkowego układu nerwowego widoczne w badaniu magnetycznym rezonansem jądrowym. U niektórych pacjentów stwierdza się objawy osteoporozy [17].

Rzadszym defektem genetycznym jest defekt syntazy metioniny. Objawy neurologiczne są takie, jak w deficycie MTHFR. Niekiedy już u noworodków można obserwować wyraźną hipotonię mięśniową. Czasami wcześniej rozwijająca się waskulopatia prowadzi do zmian wielonarządowych o różnej symptomatyce; obok nadciśnienia płucnego można obserwować zespół hemolityczno-mocznicowy. Typowymi objawami są zaburzenia hematologiczne — od anemii megaloblastycznej do całkowitej supresji szpiku kostnego [17].

WADY WRODZONE

Wady wrodzone cewy nerwowej (bezmózgowie, przepukliny oponowo-rdzeniowe, jamiistość rdzenia) powstają we wczesnym okresie embriogenezy (2–4 tydzień od zapłodnienia) w wyniku wadliwego zamykania się cewy nerwowej. Wykazano, że podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu kobiet ciężarnych z towarzyszącymi deficytami kwasu foliowego zwiększa ryzyko ich wystąpienia. W wielośrodkowych badaniach wykazano, że suplementacja kwasem foliowym u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym o 70% zmniejsza ryzyko wystąpienia tej wady u potomstwa [5].

POZAGENETYCZNE PRZYCZYNY HIPERHOMOCYSTEINEMII

Wystąpienie pojedynczego defektu w genach często nie jest czynnikiem wystarczającym do wyzwolenia hiperhomocysteinemii. Za promocję fenotypową mutacji genetycz-



Podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu kobiet ciężarnych z towarzyszącymi deficytami kwasu foliowego zwiększa ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej

nej odpowiadają czynniki pozagenetyczne, takie jak:

- niewłaściwa dieta (niedostateczna podaż kwasu foliowego i/lub witamin B6 i B12);
- picie kawy i nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu;
- czynniki fizjologiczne: starszy wiek, płeć męska, menopauza;
- farmakoterapia (stosowanie antagonistów kwasu foliowego np. metotreksatu, antagonistów wit. B12, np. leków przeciwcukrzycowych, jak metformina, antagonistów wit. B6, np. teofiliny, leków przeciwpadaczkowych, np. fenytoiny, diuretyków tiazydowych, leków hormonalnych);
- niektóre schorzenia (niewydolność nerek, choroby wątroby, cukrzyca, choroby tarczycy, toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, niektóre nowotwory, np. rak sutka, jajnika, trzustki, ostra białaczka limfoblastyczna) [18, 19].

HOMOCYSTEINA W UDARACH MÓZGU

Bezpośrednich dowodów na aterogenne działanie homocysteiny dostarczają przede wszystkim badania kliniczne i metaanalizy [6, 20].

W opublikowanych w 1995 roku wynikach badań nad wpływem homocysteiny na wystąpienie udaru niedokrwienego mózgu Perry i wsp. wykazali znamienne statystycznie podwyższenie stężenia homocysteiny w surowicy krwi u chorych z udarem w porównaniu z populacją osób zdrowych [21].

Eikelboom i wsp. na podstawie badań przeprowadzonych wśród chorych z pierwszym w życiu udarem mózgu stwierdzili, że podwyższenie stężenia homocysteiny o $5 \mu\text{mol/l}$ może stanowić silny i niezależny czynnik ryzyka udaru niedokrwienego [22]. W badaniu tym ustalono ponadto, że homocysteina warunkuje w głównej mierze miażdżycę dużych naczyń, w nieco mniejszym stopniu jest czynnikiem ryzyka wystąpienia „choroby małych naczyń”, natomiast nie wpływa na ryzyko wystąpienia innych typów udaru niedokrwienego mózgu [22].

Do podobnych wniosków doszli Brattström i wsp. [23] oraz Lindgren i wsp. [24]. Natomiast van den Berg i wsp. wykryli, że częściej występują rozsiane zmiany w okołokomorowej istocie białej lub zmiany wielozawałowe [25], co potwierdzili Evers i wsp., stwierdzając, że częściej obecna była mikroangiopatia (naczyniowa leukoencefalopatia, udary zatokowe); chorzy ci charakteryzowali się także zwiększonym ryzykiem ponownego udaru [26].

Malinow i wsp. zauważyli, że u osób ze stężeniem przekraczającym $10,5 \mu\text{mol/l}$ stwierdza się trzykrotnie większe pogrubienie błony wewnętrznej tętnic w stosunku do osób ze stężeniem homocysteiny nieprzekraczającym $5,88 \mu\text{mol/l}$. Jednocześnie przy stężeniu homocysteiny w surowicy krwi w granicach $14\text{--}16 \mu\text{mol/l}$ ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu w stosunku do osób ze stężeniem poniżej $10 \mu\text{mol/l}$ zwiększa się aż 2,8 razy [27]. Uważa się, że związane z hiperhomocysteinemią ryzyko powikłań naczyniowych, w tym udaru mózgu, rośnie o 6–7% wraz ze zwiększeniem stężenia homocysteiny o każdy $1 \mu\text{mol/l}$ powyżej wartości średniej [28].

Częstość występowania hiperhomocysteinemii u osób z udarem określana jest na 19% [24] do 42% [29]. W wynikach prac większości autorów odsetek ten wynosił 16,7%.

HOMOCYSTEINA W INNYCH SCHORZENIACH NEUROLOGICZNYCH

Homocysteinie przypisuje się ostatnio również udział w patomechanizmie chorób przebiegających z otępieniem. Wiadomo, że choroby naczyniowe prowadzą do demencji i może jej wówczas towarzyszyć podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy krwi. Stwierdzono jednak, że u osób z chorobą Alzheimera również często występuje podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy. Ostatnio uważa się, że to właśnie homocysteina może odgrywać istotną rolę w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego [30, 31]. Wysunięto hipotezę, że hiperho-



Związane z hiperhomocysteinemią ryzyko powikłań naczyniowych rośnie o 6–7% wraz ze zwiększeniem stężenia homocysteiny o każdy $1 \mu\text{mol/l}$ powyżej wartości średniej



Homocysteina warunkuje w głównej mierze miażdżycę dużych naczyń



Większość leków przeciwpadaczkowych obniża stężenie kwasu foliowego, a co za tym idzie, powoduje wzrost stężenia homocysteiny



Przypuszcza się, że stężenie homocysteiny może być ważnym wskaźnikiem zaawansowania choroby Parkinsona

mocysteinemia może być czynnikiem neurotoksycznym w różnych mechanizmach. Uważa się, że podwyższone stężenie homocysteiny jest wynikiem zaburzonego procesu metylacji w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednocześnie trzeba pamiętać, że prawidłowe funkcjonowanie DNA w komórce jest zależne od prawidłowego funkcjonowania procesu metylacji. Jego zaburzenie prowadzi do uszkodzenia komórek mózgu. Poza tym procesy metylacji zachodzą w czasie odbudowy mieliny oraz chronią komórkowe DNA [31, 32].

Inną jednostką chorobową, w której patomechanizm może brać udział homocysteina, jest choroba Parkinsona. Przypuszcza się, że stężenie homocysteiny może być ważnym wskaźnikiem zaawansowania choroby Parkinsona. Wzrost stężenia homocysteiny może przyspieszać śmierć komórek dopaminergicznych poprzez efekt neurotoksyczny [33]. Kuhn i wsp. stwierdzili, że następuje wzrost stężenia homocysteiny u chorych leczonych lewodopą w porównaniu z grupą nieleczonych i grupą kontrolną. Wzrost ten jest związany ze zwiększoną produkcją S-adenozylhomocysteiny w wyniku metabolizmu lewodopy. Prowadzi to do zwiększonego ryzyka chorób naczyniowych lub regresji funkcji poznawczych u osób z chorobą Parkinsona [34].

Warto jeszcze wspomnieć o związku homocysteiny z padaczką. Większość leków przeciwpadaczkowych obniża stężenie kwasu foliowego, a co za tym idzie, powoduje wzrost stężenia homocysteiny. Leki, które indukują cytochrom P-450 (karbamazepina,

fenytoina, fenobarbital, prymidon), powodują wzrost stężenia homocysteiny w surowicy. Przez analogię leki, które hamują cytochrom P-450 (kwas wapłroinowy), obniżają stężenie tego aminokwasu w surowicy. Przyjmuje się, że leki przeciwpadaczkowe, takie jak: klonazepam, lamotrygina, topiramet czy wigabatryna, nie mają wpływu na system cytochromu P-450. W rezultacie pacjenci przyjmujący leki przeciwpadaczkowe należą do grupy zwiększonego ryzyka chorób naczyniowych, zwłaszcza jeśli są to osoby w podeszłym wieku [30].

PODSUMOWANIE

O konieczności częstszego niż dotąd oznaczania stężenia homocysteiny we krwi przekonywają wyniki badań w populacji ogólnej i u pacjentów z chorobami układu krążenia [4]. Wynika z nich, że stężenie homocysteiny w osoczu przekraczające wartość uznaną za prawidłową, tj. 15 $\mu\text{mol/l}$, występuje u 3–7% całości populacji i u ponad 25% osób z chorobami naczyniowymi [35].

Wydaje się, że mimo licznych doniesień klinicznych znaczenie tego problemu pozostaje wciąż niedoceniane. Jest to o tyle niezrozumiałe, że diagnostyka jest nieskomplikowana, a możliwość leczenia jest bardzo prosta i tania, polegająca na suplementacji preparatami witaminy B oraz modyfikacji czynników środowiskowych (głównie żywieniowych). Daje to możliwość łatwego dla chorego i lekarza sposobu zapobiegania skutkom hiperhomocysteinemii zarówno w ramach profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej.

PIŚMIENNICTWO

1. Magott M. Homocysteina nielipidowym czynnikiem patogenezy miażdżycy. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1998; 52 (3): 259–267.
2. McCully K.S. Homocysteine and vascular disease. *Nat. Med.* 1969; 2: 386–389.
3. Kaletha K., Chodorowski Z., Sein-Anand J. i wsp. Homocysteina jako czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy. *Przegl. Lek.* 2000; 57 (10): 591–595.
4. Zdrojewski T., Chwojncki K., Bandosz P., Konarski R., Wyrzykowski B. Distribution of C-reactive protein and its relation to arterial hypertension in a country representing a high-risk region for cardiovascular diseases. *Blood Press.* 2006; 15 (1): 20–26.
5. Laskowska-Klita T. Homocysteina i hiperhomocysteinemia. *Pol. Merk. Lek.* 2001; 57: 135–137.

6. Brzóska S., Hryszko T., Małyszko J., Myśliwiec M. Homocysteina — nowy czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań. *Pol. Merk. Lek.* 2001; 55: 56–59.
7. Banecka-Majkutewicz Z., Gąsecki D., Jakóbkiewicz-Banecka J., Banecki B., Węgrzyn G., Nyka W.M. Hiperhomocysteinemia — ważny czynnik ryzyka udaru mózgu. *Udar Mózgu* 2005; 7 (2): 61–65.
8. Chiziński K. Hiperhomocysteinemia — ważny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2002; 4 (2): 103–108.
9. Prątnicka M. Postępy w diagnostyce hiperhomocysteinemii. *Diagn. Lab.* 2003; 39: 83–91.
10. Bolander-Gouaille C. Focus on homocysteine. Springer 1999: 20–31.
11. Klimek A., Adamkiewicz B. Homocysteina jako czynnik ryzyka uszkodzenia naczyń. *Aktualn. Neurol.* 2005; 3 (5): 194–199.
12. Brzezińska A., Balińska M. Rola homocysteiny w procesie rozwoju zmian miażdżycowych na poziomie komórkowym. *Post. Biol. Kom.* 2000; 1: 81–96.
13. Rechciński T. Hiperhomocysteinemia-patomechanizmy, diagnostyka, leczenie. *Forum Kardiologów* 2001; 6 (2): 67–69.
14. Kadziński L., Węgrzyn G., Nyka W.M. i wsp. Detection of the mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and cystathionine β -synthase (CBS) genes. *Acta Biochemica Polonica* 2003; 50 (supl. 1): 122.
15. Banecka-Majkutewicz Z., Sawula W., Kadziński L. i wsp. Plasma homocysteine level and genetic factors in ischemic stroke patients. *European Journal of Neurology* 2004; 11 (supl. 2): 298–299.
16. Banecka-Majkutewicz Z., Nyka W.M., Jakóbkiewicz-Banecka J. i wsp. Polymorphisms of MTHFR and CBS genes in risk of ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2004; 17 (supl. 5): 73.
17. Koch H. Zaburzenia przemiany homocysteiny. *Clin. Pediatr.* 2001; 8 (1): 11–14.
18. Kłosiewicz-Latoszek L., Ostrowska A. Dieta, homocysteina, choroby sercowo-naczyniowe. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2000; 4: 381–387.
19. Olędzka R., Stawarska A. Rola kwasu foliowego w profilaktyce niektórych schorzeń. *Broat. Chem. Toksykol.* 2001; 4: 277–283.
20. Nyka W.M., Banecka-Majkutewicz Z., Jakóbkiewicz-Banecka J., Sawula W., Węgrzyn B., Banecki B. Neurological aspects of homocysteine metabolism defects. IX Polskie Sympozjum nt. wrodzonych wad metabolizmu. Pułtusk, 11–12 październik 2004: 26–32.
21. Perry I.J., Refsum H., Morris R.W. i wsp. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346 (8987): 1395–1398.
22. 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.
23. Brattström L., Lindgren A., Israelsson B. i wsp. Hyperhomocysteinaemia in stroke: prevalence, cause and relationships to type of stroke and stroke risk factors. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22: 214–221.
24. Lindgren A., Brattström L., Norrving B. i wsp. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26: 795–800.
25. van den Berg M., van der Knaap M.S., Boers G.H. i wsp. Hyperhomocysteinaemia; with reference to its neuroradiological aspects. *Neuroradiology* 1995; 37: 403–411.
26. Evers S., Koch H.G., Grottemeyer K.H. i wsp. Features, symptoms and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinaemia. *Arch. Neurol.* 1997; 54: 1276–1282.
27. Malinow M.R., Nieto F.J., Szkło M. i wsp. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1993; 87: 1107–1110.
28. Bots M.L., Launer L.J., Lindemans J. i wsp. Homocysteine and short-risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 11: 38–42.
29. Clarke R., Frost C., Leroy V. i wsp. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration.* *BMJ* 1998; 316: 894–898.
30. Adamkiewicz B. Hiperhomocysteinemia a ryzyko udaru mózgu. *Aktualności Neurologiczne* 2002; 2 (3): 236–244.
31. Ravaglia G., Forti P., Maioli F. i wsp. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutrition* 2005; 82 (3): 636–643.
32. Palasik W., Fiszer U. Znaczenie hiperhomocysteinemii w klinice chorób układu nerwowego. *Przewodnik Lekarza* 2002; 7: 23–26.
33. de Lau L.M., Koudstaal P.J., Witteman J.C. i wsp. Dietary folate, vitamin B12 and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 315–318.
34. Kuhn W., Roebroek R., Blom H. i wsp. Elevated plasma levels of homocysteine in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 1998; 40: 225–227.
35. Naruszewicz M. Homocysteina — czynnik ryzyka miażdżycy. *Neur. Neurochir. Pol.* 2000; 34 (4): 637–643.