

# 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 chorób układu krążenia, w tym również udaru mózgu. Ostatnio tematem dyskusji wśród badaczy jest również kwestia neurotoksyczności homocysteiny i jej metabolitów. Monitorowanie stężenia homocysteiny w surowicy powinno odgrywać ważną rolę w pierwotnej i wtórnej profilaktyce udaru mózgu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 3, 223–228

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

## WSTĘP

Zainteresowanie homocysteiną datuje się od opisanego przez Garsona i Niella pacjentów z homocystynurią (z wrodzonym defektem metabolizmu homocysteiny), u których stężenie homocysteiny we krwi 20-krotnie przekraczało wartości prawidłowe (Garson i Neill, 1962) [1]. Na ewentualną rolę homocysteiny w patogenezie miażdżycy wskazał natomiast po raz pierwszy w 1969 roku McCully. Opublikował artykuł opisujący 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 odtąd przedmiotem licznych badań naukowych. Obecnie, po ponad 40 latach wszechstronnych

badań, dyskusji i sporów uznano podwyższone stężenie homocysteiny za niezależny czynnik ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych. Działa ona z siłą równą hiperlipidemii i nikotynizmowi, a współwystępowanie innych czynników ryzyka w sposób synergiczny nasila jej efekt działania [3, 4, 6].

## METABOLIZM HOMOCYSTEINY

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym, który nie występuje w pokarmach i nie jest wbudowywany w cząsteczki białek [6]. Związek ten powstaje w wyniku demetylacji metioniny (egzogennego aminokwasu), będącej donorem grup metylowych. W osoczu występuje w dwóch formach: w 80% jest związana z albuminami, a pozostała część pozostaje wolna [7]. Dalsze jej przemiany zależą od aktualnych potrzeb organizmu

Małgorzata Wichlińska-Lipka<sup>1</sup>,  
Walenty Michał Nyka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Toruniu,

<sup>2</sup>Klinika Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku



**Podwyższone stężenie homocysteiny uznano za niezależny czynnik ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych**

### Adres do korespondencji:

Adres do korespondencji:  
Małgorzata Wichlińska-Lipka  
Oddział Neurologii  
Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego  
ul. Św. Józefa 53/59  
87-100 Toruń  
tel.: (056) 61-01-242,  
faks: (056) 61-00-200  
e-mail: wichlinska@tlen.pl

Copyright © 2008 Via Medica  
ISSN 1897-3590



**Normy stężenia homocysteiny mieszczą się w granicach 5–15  $\mu\text{mol/l}$**



**Toksyczny wpływ homocysteiny jest proporcjonalny do stężenia i zaczyna być dostrzegalny już od 10  $\mu\text{mol/l}$**

i przebiegają w kierunku odtworzenia metioniny (reakcje remetylacji) lub też w kierunku syntezy cysteiny (reakcje transsulfurylacji) [3]. Pierwszy szlak metaboliczny realizuje się pod wpływem syntazy metioninowej w obecności witaminy B12 jako koenzymu i metylotetrahydrofolianu jako kosubstratu. Remetylacja homocysteiny wymaga natomiast obecności reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) i właściwej podaży kwasu foliowego [6]:

Homocysteina + metylotetrahydrofolian  $\rightarrow$   
 $\rightarrow$  metionina + tetrahydrofolian

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

$\rightarrow$  cysteina  
Homocysteina + seryna  $\rightarrow$  cystationina  
 $\rightarrow$  alfa-ketomaślan

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 [6].

#### **NORMY STĘŻENIA HOMOCYSTEINY**

Zakres normy dla stężenia homocysteiny ustalono metodą statystyczną. Ogólnie przyjęto, że wartości prawidłowe mieszczą się w granicach 5–15  $\mu\text{mol/l}$  [5]. W badaniach prowadzonych w Polsce nad rozpowszechnieniem czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w 2002 roku [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 wynosi 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  $\mu\text{mol/l}$  [6].

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].

Mogą jednak, w zależności od stosowanej metody 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 wartości prawidłowych jest niższy (4,9–11,7  $\mu\text{mol/l}$ ) [9].

#### **MECHANIZM DZIAŁANIA ATEROGENNEGO**

Poszukując mechanizmów, przez które homocysteina wywołuje zmiany patofizjologiczne, przeprowadzono liczne badania *in vitro*, których wyniki sugerują kilka możliwych punktów uchwytu dotyczących ścian naczyń i indukujących proces miażdżycowy. Spośród nich wymienia się:

- uszkodzenie i dysfunkcję komórek śródbłonna;
- zwiększone utlenianie cząsteczek LDL;
- zwiększenie syntezy tromboksanu;
- hamowanie syntezy trombomoduliny, co powoduje osłabienie aktywacji białka C, czynnika V i plazminogenu;
- zwiększenie wiązania lipoproteiny(a) do fibryny;
- nasilenie proliferacji komórek mięśni gładkich;
- wzmożoną produkcję kolagenu [10–12].

Ważny jest fakt, 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].

## GENETYKA

Stężenie homocysteiny w surowicy zależy od aktywności wielu enzymów. Kluczową rolę odgrywają jednak dwa z nich: CBS oraz 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 beta-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 na 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 bardzo różne. Typowe objawy to opóźnienie umysłowe i charakterystyczny fenotyp. Wygląd pacjentów jest podobny do fenotypu zespołu Marfana. Kośćciec jest zmieniony osteoporotycznie; włosy z reguły są jasne. Pierwszym objawem są zaburzenia widzenia w pierwszym roku życia spowodowane zwężeniem soczewki oka [17]. Nieprawidłowości ze strony układu naczyniowego obejmują zakrzepicę tętniczą i żylną, zwyrodnienie błony środkowej aorty i dużych tętnic, a także przerost i włóknienie błony wewnętrznej. Często występuje zawał serca. Osoby będące homozygotami umierają młodo z powodu powikłań secowo-naczyniowych na tle przedwcześnie rozwiniętej miażdżycy [8].

Gen kodujący MTHFR, znajdujący się na chromosomie 1p363, jest bardzo częstym obiektem zmian mutagennych. Najczęściej spotyka się mutację punktową 677C→T, która powoduje zamianę alaniny na walinę i zmniejsza aktywność enzymu o połowę [6, 8, 14, 16]. Podstawowe objawy kliniczne manifestują się objawami uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Obok wyraźnego opóźnienia rozwo-

ju 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 zaobserwować 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 po zapłodnieniu) 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 wieloośrodkowych badaniach wykazano, że suplementacja kwasem foliowym u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym zmniejsza o 70% ryzyko wystąpienia tej wady u potomstwa [6].

## POZAGENETYCZNE PRZYCZYNY HIPERHOMOCYSTEINEMII

Często wystąpienie w genach pojedynczego defektu nie jest czynnikiem wystarczającym do wyzwolenia hiperhomocysteinemii. Za promocję fenotypową mutacji genetycznej odpowiadają czynniki pozagenetyczne:



**Dziedziczne defekty w budowie białek mogą prowadzić do podwyższenia stężenia homocysteiny w surowicy**

**”**  
**Związane z hiperhomocysteinemią ryzyko powikłań naczyniowych — w tym udaru mózgu — rośnie o 6–7% wraz ze zwiększeniem stężenia homocysteiny o każdy 1 μmol/l powyżej wartości średniej**

- niewłaściwa dieta (nieodpowiednie podaż kwasu foliowego i/lub witamin B6 i B12);
- picie kawy i nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu;
- czynniki fizjologiczne, jak 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 sutki, jajnika, trzustki, ostra białaczka limfoblastyczna) [18, 19].

### **HOMOCYSTEINA W UDARACH MÓZGU**

Bezpośrednich dowodów na aterogenne działanie homocysteiny dostarczają przede wszystkim badania kliniczne i metaanalizy [5, 28].

Perry i wsp. w opublikowanych w 1995 roku wynikach badań nad wpływem homocysteiny na wystąpienie udaru niedokrwiennego mózgu wykazali znamienne statystycznie podwyższenie stężenia homocysteiny w surowicy krwi u chorych z udarem w porównaniu z populacją osób zdrowych [20].

Eikelboom i wsp., na podstawie badań przeprowadzonych wśród chorych z pierwszym w życiu udarem mózgu, stwierdzili, że podwyższenie stężenia homocysteiny o 5 μmol/l może stanowić silny i niezależny czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego [21]. Ponadto w badaniu tym ustalono, 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 nie-

dokrwiennego mózgu [21]. Do podobnych wniosków doszli Brattström i wsp. [22] oraz Lindgren i wsp. [23]. Natomiast van den Berg i wsp. wykryli, że częściej występują rozszlane zmiany w okołokomorowej istocie białej lub zmiany wielozawałowe [24], co potwierdzili Evers i wsp., dochodząc do wniosku, że częściej obecna była mikroangiopatia (naczyniowa leukoencefalopatia, udary zatokowe); chorzy ci mieli także zwiększone ryzyko ponownego udaru [25].

Malinow i wsp. zauważyli, że u osób ze stężeniem przekraczającym 10,5 μmol/l stwierdza się trzykrotnie większe pogrubienie błony wewnętrznej tętnic w stosunku do osób ze stężeniem homocysteiny nieprzekraczającym 5,88 μmol/l. Jednocześnie przy stężeniu homocysteiny w surowicy w granicach 14–16 μmol/l ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w stosunku do osób z wartościami poniżej 10 μmol/l zwiększa się aż 2,8 razy [26]. 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 μmol/l powyżej wartości średniej [27].

Częstość występowania hiperhomocysteinemii u osób z udarem określana jest na od 19% [23] 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. Stwierdzono jednak, że u osób z chorobą Alzheimera również często występują podwyższone wartości homocysteiny w surowicy. Ostatnio uważa się, że to właśnie homocysteina może odgrywać istotną rolę w cho-

**”**  
**Homocysteina może odgrywać istotną rolę w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego**

robach zwyrodnieniowych układu nerwowego [30, 31]. Wysłunięto hipotezę, że hiperhomocysteinemia 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 dopaminergicznym 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, topiramata czy wiganbatryna, nie wpływają 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 przekonują badania w populacji ogólnej i u pacjentów z chorobami układu krążenia [4]. Wynika z nich, że stężenia homocysteiny w osoczu przekraczające wartość uznawaną za prawidłową, czyli 15  $\mu\text{mol/l}$ , posiada 3–7% całości populacji i 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 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.



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



**Suplementacja preparatami witaminy B oraz modyfikacja czynników środowiskowych daje możliwość łatwego dla chorego i lekarza sposobu zapobiegania skutkom hiperhomocysteinemii**

#### **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. Kalesha K., Chodorowski Z., Sein-Anand J. i wsp. Homocysteina jako czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy. *Przegl. Lek.* 2000; 57 (10): 591–595.
4. Zdrojewski T., Chwojnicki 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. 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.
6. Laskowska-Klita T. Homocysteina i hiperhomocysteinemia. *Pol. Merk. Lek.* 2001; 57: 135–137.
7. Brzóska S., Hryszko T., Małyszko J., Myśliwiec M. Homocysteina — nowy czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań. *Pol. Merk. Lek.* 2001; 55: 56–59.
8. Chiżyński 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  $\beta$ -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. *Eur. J. Neurol.* 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. *Klin. 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. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2001; 4: 277–283.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Lindgren A., Brattström L., Norrving B. i wsp. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26: 795–800.
24. 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.
25. Evers S., Koch H.G., Grotemeyer K.H. i wsp. Features, symptoms and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinaemia. *Arch. Neurol.* 1997; 54: 1276–1282.
26. Malinow M.R., Nieto F.J., Szklo 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.
27. 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; 119: 38–42.
28. 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. Pultusk, 11–12 października 2004, 26–32.
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., Fiszler 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.