

# Hiperhomocysteinemia w udarze niedokrwiennym mózgu — implikacje kliniczne

Hiperhomocysteinemia in ischaemic stroke — clinical implications

**Małgorzata Wichlińska-Lubińska, Ignacy Lubiński**

Oddział Neurologiczny Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Toruniu

## Streszczenie

**Wstęp.** Udary niedokrwienne mózgu należą do najpoważniejszych chorób współczesnego społeczeństwa, stanowiąc jedną z najczęstszych postaci zaburzeń krążenia, trzecią co do częstości przyczynę zgonu i najczęstszą przyczynę trwałego upośledzenia sprawności w populacji osób po 40. roku życia. Celem pracy była ocena rozpowszechnienia podwyższonego stężenia homocysteiny (Hcy) u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu oraz analiza związku między hiperhomocysteinemią a przebiegiem udaru, typem i liczbą udarów.

**Materiał i metody.** Zbadano 300 pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych na oddziale neurologii od maja 2005 roku do stycznia 2006 roku. Na podstawie wywiadu ustalano czynniki ryzyka udaru. W pierwszej dobie oznaczano stężenia Hcy, cholesterolu i triglicerydów we krwi. Za pomocą skal Barthel oraz Rankina badano pacjentów przy przyjęciu, przy wypisie i po 3 miesiącach od wypisu. Analizowano częstość zgonów w okresie szpitalnym i w czasie 3 miesięcy od wypisu. Ustalano etiologię udaru według klasyfikacji TOAST.

**Wyniki.** Podwyższone stężenie Hcy stwierdzono u 47% pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Stwierdzono, że stężenie Hcy zwiększa się z wiekiem, natomiast nie potwierdzono związku z płcią. W analizach statystycznych stwierdzono, że hiperhomocysteinemia wiąże się z gorszym stanem klinicznym pacjentów w pierwszej dobie udaru, natomiast nie ma związku ze stanem w dniu wypisu oraz po 3 miesiącach od zachorowania. Nie znaleziono związku śmiertelności w okresie szpitalnym z podwyższonym stężeniem Hcy; stwierdzono natomiast dodatnią zależność między hiperhomocysteinemią a liczbą zgonów w czasie 3 miesięcy od udaru. Nie wykazano związku podwyższonego stężenia Hcy z typem udaru ani z liczbą incydentów udarowych. Na podstawie regresji logistycznej stwierdzono dodatnią zależność między hiperhomocysteinemią a wiekiem, cukrzycą i paleniem tytoniu.

**Wnioski.** 1) Rozpowszechnienie podwyższonego stężenia Hcy u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu wynosi 47%. 2) Stężenie Hcy zwiększa się z wiekiem, nie ma natomiast związku z płcią. 3) Podwyższone stężenie Hcy skutkuje cięższym stanem klinicznym w pierwszej dobie udaru oraz zwiększoną śmiertelnością w czasie 3 miesięcy od udaru. 4) Podwyższone stężenie Hcy nie ma związku ze stanem przy wypisie i po 3 miesiącach od udaru oraz ze śmiertelnością w okresie szpitalnym. 5) Nie znaleziono związku między hiperhomocysteinemią a typem udaru i liczbą incydentów udarowych. 6) Stwierdzono dodatnią zależność między hiperhomocysteinemią a innymi czynnikami ryzyka udaru, takimi jak: wiek, cukrzyca i palenie tytoniu.

*Udar Mózgu 2010; 12 (1–2): 10–19*

**Słowa kluczowe:** homocysteina, miażdżycy, udar niedokrwienny mózgu

## Abstract

**Background.** Ischaemic stroke represents serious health problem of contemporary society; it is one of the most frequent circulatory disturbances, the third most common cause of death and the leading cause of disability in the population over 40 years of age. The aim of the study was an assesment prevalence of high homocysteine (Hcy) concentration among ischaemic stroke patients and relationship between hyperhomocysteinemia and the course of stroke, type and number of strokes.

**Material and methods.** 300 patients with ischaemic stroke treated in the Department of Neurology between May 2005 and January 2006 were examined. Risk factors of stroke were assessed in anamnesis. In the first 24 hours the concentration of Hcy, cholesterol and triglyceride was measured. The patients were examined at their admission to hospital, on the last day of their hospitalization and 3 months after stroke applying the scales of Barthel and Rankin. Death rate during hospitalization and in the period of 3 months after hospitalization was analysed. Etiology of stroke was established in clasiffiacion of TOAST.

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Wichlińska-Lubińska  
Oddział Neurologiczny  
Wojewódzki Szpital Zespołony  
ul. św. Józefa 53/59, 87–100 Toruń  
tel.: 56 610 12 42  
e-mail: wichlinska@o2.pl  
Praca wpłynęła do Redakcji: 28 lipca 2010 r.  
Zaakceptowano do druku: 12 stycznia 2011 r.

**Results.** High Hcy concentration was found in 47% patients with ischemic stroke. Concentration of Hcy increases with age, whereas no connection was found with sex. In statistic analyses it was found that hyperhomocysteinemia was connected with a more severe state of patients in the first 24 hours of stroke, whereas no connection was found with the patients' state on the last day of hospitalization or 3 months after getting ill. There was no connection found between mortality during hospitalization and high Hcy concentration; positive correlation between hyperhomocysteinemia and quantity of deaths within 3 months after stroke was observed. There was no connection found between high Hcy concentration and type of stroke or number of strokes. In logistic regression it was found positive correlation between hyperhomocysteinemia and age, diabetes and smoke.

**Conclusions.** 1) Prevalence of high Hcy concentration among ischaemic stroke patients was 47%. 2) Concentration of Hcy increases with age, whereas no connection was found with sex. 3) The high concentration of Hcy results in more severe patients' state in the first 24 hours and in an increased mortality within 3 months after stroke. 4) The high concentration of Hcy does not have any connection with the patients' state on the last day of the hospitalization and 3 months after stroke and with mortality during hospitalization. 5) There was no connection found between hyperhomocysteinemia and type of stroke and number of strokes. 6) There was found positive correlation between hyperhomocysteinemia and others risk factors of stroke: age, diabetes and smoke.

*Interdisciplinary Problems of Stroke 2010; 12 (1–2): 10–19*

*Key words:* homocysteine, atherosclerosis, ischaemic stroke

## Wstęp

Udary niedokrwienne mózgu należą do najpoważniejszych chorób współczesnego społeczeństwa, stanowiąc jedną z najczęstszych postaci zaburzeń krążenia, trzecią co do częstości przyczynę zgonu i najczęstszą przyczynę trwałego upośledzenia sprawności w populacji osób powyżej 40. roku życia [1, 2].

Poznanie patomechanizmu i czynników ryzyka udaru jest jednym z najważniejszych celów współczesnej neurologii, prowadzącym do znalezienia skutecznych metod zapobiegania lub bardziej efektywnego leczenia [3].

Powodem, dla którego nadal poszukuje się nowych patomechanizmów udaru, jest fakt, że u niektórych osób nieobciążonych klasycznymi czynnikami ryzyka również może dojść do udaru mózgu, a tylko połowa zdarzeń naczyniowych jest wywołana przez czynniki klasyczne. Dlatego w wielu ośrodkach naukowych są prowadzone badania nad rolą homocysteiny (Hcy) w patogenezie chorób naczyniowych i udaru mózgu [3–7].

Homocysteina została po raz pierwszy opisana przez Butza i de Vigneauda w 1932 roku [8], a następnie zidentyfikowana w moczu dzieci z opóźnieniem umysłowym w 1962 roku. Kilka lat później rozpoznano defekt genetyczny metabolizmu Hcy prowadzący do homocystynurii [9].

Na rolę Hcy w patogenezie miażdżycy wskazał po raz pierwszy w 1969 roku McCully [10], który opisał rozległe zmiany zakrzepowo-miażdżycowe u dwojga dzieci cierpiących na homocystynurię. Od czasu powstania jego hipotezy o aterogennym działaniu Hcy przeprowadzono wiele badań klinicznych, epidemiologicznych i metaanaliz w celu potwierdzenia lub zanegowania tej teorii. Bogaty materiał dowodzi, że hiperhomocysteine-

mia jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy w naczyniach wieńcowych, mózgowych i obwodowych [11–25].

W badaniu *Homocysteine Studies Collaboration* stwierdzono, że podwyższenie stężenia Hcy o 25% zwiększa ryzyko choroby niedokrwiennej serca o 11%, a udaru mózgu — o 19% [26], natomiast ryzyko ponownego epizodu naczyniowego zwiększa się o 16% z każdym wzrostem stężenia Hcy o 5  $\mu\text{mol/l}$  [15, 27]. Oszacowano, że 10% ryzyka schorzeń naczyniowych w populacji zależy od stężenia Hcy [23].

W swoim badaniu prospektywnym Perry i wsp. [28] udowodnili, że Hcy jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu, niezależnie od jej stężenia. W badaniu Sacco i wsp. [29] stwierdzono natomiast, że stężenie Hcy powyżej 15  $\mu\text{mol/l}$  to silny czynnik ryzyka udaru, natomiast stężenie między 10 a 15  $\mu\text{mol/l}$  mniej predysponuje do takiego incydentu. Bots i wsp. [30] w *the Rotterdam Study* stwierdzili, że ryzyko udaru mózgu i zawału serca zwiększa się o 6–7% wraz ze wzrostem stężenia Hcy o 1  $\mu\text{mol/l}$ , natomiast Wald i wsp. [31] odkryli zależność między wzrostem stężenia Hcy o 5  $\mu\text{mol/l}$  a zwiększeniem o 32% ryzyka choroby niedokrwiennej serca i o 59% udaru mózgu.

Hiperhomocysteinemia jest obecnie tak samo powszechnie akceptowanym czynnikiem ryzyka miażdżycy jak czynniki konwencjonalne. Ponadto, jest nie tylko niezależnym czynnikiem ryzyka, ale również działa synergistycznie z innymi klasycznymi czynnikami [32, 33].

## Założenia i cele pracy

Celem niniejszej pracy były:

- ocena rozpowszechnienia podwyższonego stężenia Hcy w populacji pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu;

- ocena związku między stężeniem Hcy u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu a:
  - przebiegiem udaru w okresie szpitalnym i w obserwacji 3-miesięcznej (stan funkcjonalny oraz śmiertelność),
  - typem udaru,
  - liczbą udarów;
- ocena zależności między podwyższonym stężeniem Hcy a innymi czynnikami ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu.

## Material i metody

### Material kliniczny

Badaniem objęto 300 pacjentów (161 kobiet i 139 mężczyzn) z udarem niedokrwiennym mózgu leczonych na Oddziale Neurologicznym Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Toruniu, od maja 2005 roku do stycznia 2006 roku. Średnia wieku pacjentów wynosiła 71,9 roku (najmłodszy chory miał 34 lata, a najstarszy — 95 lat).

Podstawą rozpoznania udaru niedokrwiennego były badanie i obserwacja neurologiczna pacjentów oraz badanie obrazowe mózgu za pomocą tomografii komputerowej. Na podstawie sformułowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) definicji udaru niedokrwiennego do badania włączano chorych, u których objawy neurologiczne utrzymywały się przez co najmniej 24 godziny.

Liczebność grupy zmieniała się w czasie obserwacji klinicznej — w trakcie hospitalizacji zmarło 47 osób, w związku z czym przy wypisaniu do domu badane były 253 osoby. W obserwacji katamnestycznej, którą przeprowadzono za pomocą ankiety telefonicznej po 3 miesiącach od zachorowania, uzyskano dane od 197 osób. W tej grupie liczba zgonów wynosiła 38.

### Metodyka badań

Przy przyjęciu do szpitala u każdego chorego wykonywano pełne standardowe badanie neurologiczne. Na podstawie wywiadu ustalano czynniki ryzyka udaru (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca, migotanie przedsionków, przebyty udar niedokrwienny mózgu, palenie tytoniu) oraz sytuację społeczno-ekonomiczną pacjenta.

W pierwszej dobie pobytu na oddziale oznaczano stężenia cholesterolu, triglicerydów i Hcy w surowicy krwi. Badania krwi wykonywano w Laboratorium Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Toruniu. Homocysteinę oznaczano metodą immunochemiczną z wykorzystaniem fluorescencji polaryzacyjnej za pomocą aparatu IMX firmy Ab-

*bott*. Za wartości prawidłowe przyjmowano (zgodnie z normami laboratorium): stężenie Hcy równe 12,42  $\mu\text{mol/l}$  lub niższe, stężenie cholesterolu — 200 mg/dl lub mniej i stężenie triglicerydów wynoszące 150 mg/dl lub mniej.

Do oceny sprawności funkcjonalnej (samoobsługi) pacjentów wykorzystano następujące skale:

- wskaźnik Barthel (*Index Barthel of Activity of Daily Living*) [34];
- skalę Rankina (*Rankin Disability Scale*) [35].

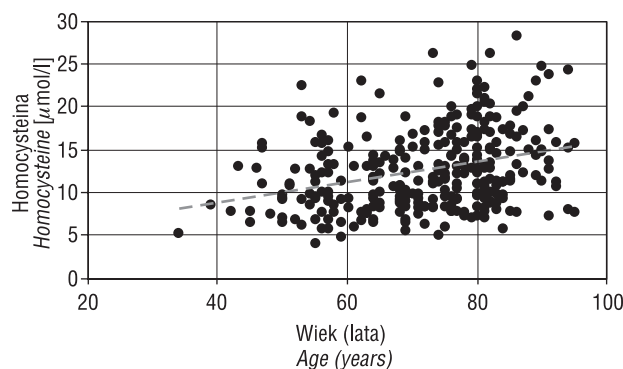
Ocenę za pomocą skal przeprowadzano przy przyjęciu do szpitala, w dniu wypisania do domu oraz po 3 miesiącach od zachorowania. Badanie odległe wykonywano za pomocą telefonicznej ankiety dotyczącej funkcjonowania pacjenta (pytania sformułowano tak jak w kwestionariuszach odpowiednich skal).

W czasie hospitalizacji pacjentów ustalano etiologię udaru według klasyfikacji *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) [36]. Do badania włączono pacjentów z etiologią zatorową lub zakrzepową, dotyczącą małych lub dużych naczyń. Wykluczono chorych o innej ustalonej lub nieznannej przyczynie udaru.

## Wyniki

Analizując występowanie poszczególnych czynników ryzyka w badanej grupie, uzyskano następujące dane: podwyższone stężenie Hcy stwierdzono u 142 pacjentów (47%), podwyższone stężenie cholesterolu — u 168 osób (56%), a triglicerydów — u 114 chorych (38%).

Zbadano związek stężenia Hcy z wiekiem i płcią. Na rycinie 1 przedstawiono zależność stężenia Hcy od wieku. Jak widać, stężenie to z wiekiem się zwiększa.



**Rycina 1.** Wykres punktowy zależności stężenia homocysteiny od wieku

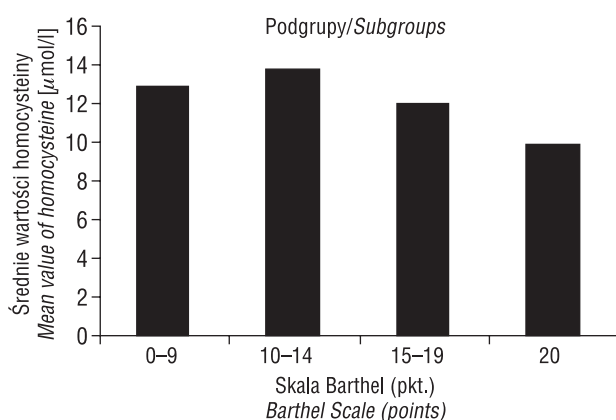
**Figure 1.** Correlation between concentration of homocysteine and age (point diagram)

Tabela I. Zależność między stężeniem homocysteiny a płcią

Table I. Correlation between concentration of homocysteine and sex

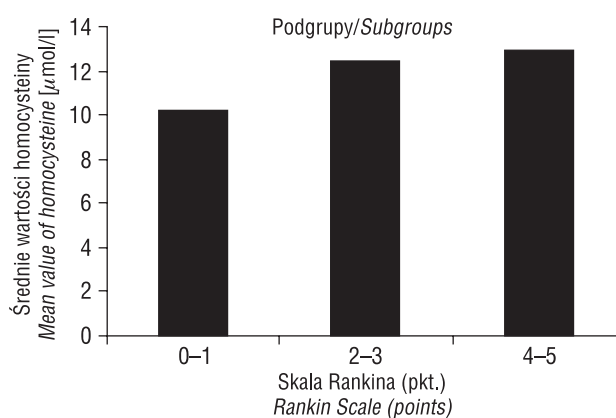
	Stężenie homocysteiny Homocysteine concentration [ $\mu\text{mol/l}$ ]	
	$\leq 12,42$	$> 12,42$
<b>n</b>	158	142
<b>Liczba kobiet/mężczyzn</b> <b>Number of females/males</b>	87/71	74/68
<b>% kobiet/mężczyzn</b> <b>% of females/males</b>	55,1/44,9	52,1/47,9
<b>Test dla dwóch frakcji</b> <b>Test for two fractions</b> <b>(<math>u_{kr} = 1,96</math>)</b>	u 0,51 p 0,61 (ns)	

ns (not significant) — nieistotne



Rycina 2. Wykres zależności stanu funkcjonalnego w skali Barthel od stężenia homocysteiny w pierwszej dobie hospitalizacji

Figure 2. Correlation between functional Barthel state in the first twenty-four hours of hospitalization and concentration of homocysteine



Rycina 3. Wykres zależności stanu funkcjonalnego w skali Rankina od stężenia homocysteiny w pierwszej dobie hospitalizacji

Figure 3. Correlation between functional Rankin state in the first twenty-four hours of hospitalization and concentration of homocysteine

W tabeli I przedstawiono zależność między płcią a stężeniem Hcy. Nie stwierdzono związku między hiperhomocysteinemią a płcią.

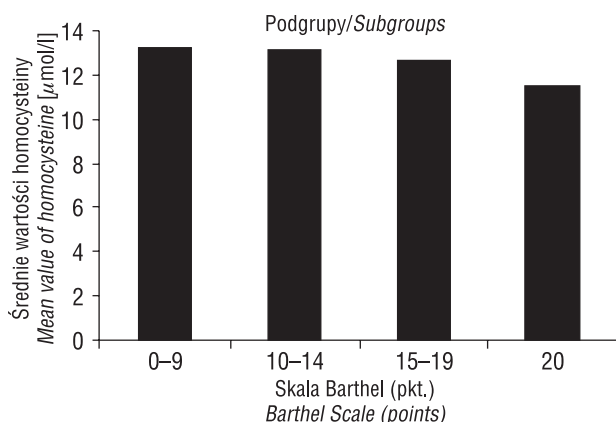
Analizowano również związek między wyjściowym stężeniem Hcy a stanem klinicznym pacjentów w pierwszej dobie hospitalizacji, w dniu wypisania do domu oraz 3 miesiące od zachorowania. Na rycinach 2 i 3 ukazano zależność stanu funkcjonalnego w skalach Barthel i Rankina od stężenia Hcy w pierwszej dobie hospitalizacji. Stwierdzono, że obecność hiperhomocysteinemii wiąże się z cięższym stanem klinicznym w pierwszej dobie hospitalizacji.

Na rycinach 4 i 5 przedstawiono zależność stanu funkcjonalnego w skalach Barthel i Rankina w ostatniej dobie hospitalizacji od stężenia Hcy. Nie wykazano związku między hiperhomocysteinemią a stanem klinicznym w ostatniej dobie ho-

spitalizacji. Podobną analizę przeprowadzono u pacjentów po 3 miesiącach od udaru, również nie stwierdzając powyższej zależności.

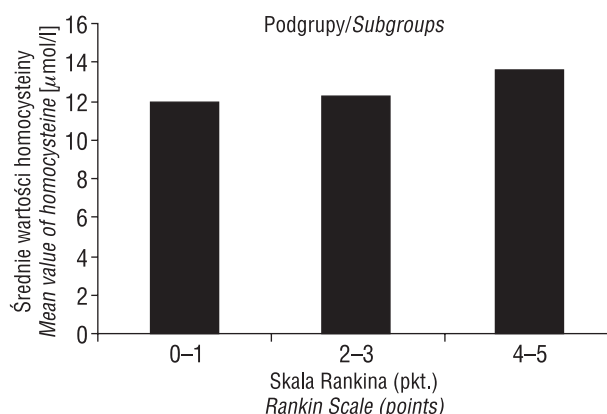
Kolejnym badanym elementem był związek między wyjściowym stężeniem Hcy a częstością zgonów podczas hospitalizacji i w czasie 3 miesięcy od zachorowania. W tabelach II i III przedstawiono tę zależność. Stwierdzono, że hiperhomocysteinemia nie wiąże się ze zgonem w okresie szpitalnym, istnieje natomiast dodatnia korelacja ze śmiertelnością w czasie 3 miesięcy od udaru.

Analizowano także związek między stężeniem Hcy a etiologią udaru. W tabeli IV przedstawiono zależność między stężeniem Hcy a patogenezą udaru (o etiologii zakrzepowej lub zatorowej). Nie stwierdzono natomiast związku między hiperhomocysteinemią a patogenezą udaru.



**Rycina 4.** Wykres zależności stanu funkcjonalnego w skali Barthel od stężenia homocysteiny w dniu wypisania ze szpitala

**Figure 4.** Correlation between functional Barthel state in the last day of hospitalization and concentration of homocysteine



**Rycina 5.** Wykres zależności stanu funkcjonalnego w skali Rankina od stężenia homocysteiny w dniu wypisania ze szpitala

**Figure 5.** Correlation between functional Rankin state in the last day of hospitalization and concentration of homocysteine

Tabela II. Zależność między stężeniem homocysteiny a częstością zgonów podczas hospitalizacji

Table II. Correlation between concentration of homocysteine and deaths rate during hospitalization

	Stężenie homocysteiny Homocysteine concentration [µmol/l]	
	≤ 12,42	> 12,42
<b>n</b>	158	142
<b>Liczba zgonów</b> <i>Number of deaths</i>	26	21
<b>% zgonów</b> <i>% of deaths</i>	16,5	14,8
<b>Test dla dwóch frakcji</b> <i>Test for two fractions</i> ( $u_{kr} = 1,96$ )	<b>u</b>	0,40
	<b>p</b>	0,69 (ns)

ns (not significant) — nieistotne

Tabela III. Zależność między stężeniem homocysteiny a częstością zgonów w czasie 3 miesięcy od udaru

Table III. Correlation between concentration of homocysteine and deaths rate in 3 months after stroke

	Stężenie homocysteiny Homocysteine concentration [µmol/l]	
	≤ 12,42	> 12,42
<b>n</b>	105	92
<b>Liczba zgonów/Number of deaths</b>	13	25
<b>% zgonów/% of deaths</b>	12,4	27,2
<b>Test dla dwóch frakcji</b> <i>Test for two fractions</i> ( $u_{kr} = 1,96$ )	<b>u</b>	2,63
	<b>p</b>	< 0,009

Tabela IV. Zależność między stężeniem homocysteiny a patogenezą udaru mózgu

Table IV. Correlation between concentration of homocysteine and pathogenesis of stroke

Porównywane grupy <i>Compared groups</i>	Stężenie cholesterolu <i>Cholesterol concentration</i> [mg/dl]		Stężenie triglicerydów <i>Triglyceride concentration</i> [mg/dl]		Stężenie homocysteiny <i>Homocysteine concentration</i> [μmol/l]	
	Średnia <i>Mean</i>	SD	Średnia <i>Mean</i>	SD	Średnia <i>Mean</i>	SD
Zator/ <i>Embolism</i> (n = 97)	199,7	55,4	127,9	57,4	13,44	5,99
Zakrzep/ <i>Thrombus</i> (n = 203)	213,8	50,1	162,0	98,6	13,05	6,36
Test z ( $z_{kr} = 1,96$ )	u	2,12	3,77		0,52	
	p	< 0,04	< 0,0002		0,60 (ns)	

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; ns (*not significant*) — nieistotne

Tabela V. Zależność między stężeniem homocysteiny a średnicą uszkodzonych naczyń mózgowych

Table V. Correlation between concentration of homocysteine and diameter of damaged cerebral vessels

Zakrzep <i>Thrombus</i>	Stężenie cholesterolu <i>Cholesterol concentration</i> [mg/dl]		Stężenie triglicerydów <i>Triglyceride concentration</i> [mg/dl]		Stężenie homocysteiny <i>Homocysteine concentration</i> [μmol/l]	
	Średnia <i>Mean</i>	SD	Średnia <i>Mean</i>	SD	Średnia <i>Mean</i>	SD
Małe naczynie <i>Small vessel</i> (n = 132)	214,7	48,2	164,3	109,1	12,93	6,15
Duże naczynie <i>Big vessel</i> (n = 71)	209,4	53,7	156,6	75,8	12,13	6,77
Test z ( $z_{kr} = 1,96$ )	u	0,69	0,59		0,83	
	p	0,49 (ns)	0,56 (ns)		0,41 (ns)	

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; ns (*not significant*) — nieistotne

Tabela VI. Zależność między stężeniem homocysteiny (Hcy) a liczbą przebytych udarów

Table VI. Correlation between concentration of homocysteine (Hcy) and number of past strokes

Udar mózgu <i>Stroke</i>	Liczba osób <i>Number of persons</i>	Średnie stężenie Hcy <i>Mean Hcy concentration</i>	SD
Pierwszy/ <i>First</i>	244	13,11	6,16
Kolejny/ <i>Next</i>	56	13,46	6,59
Test z ( $z_{kr} = 1,96$ )	z	0,36	
	p	0,72 (ns)	

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; ns (*not significant*) — nieistotne

Podobnie nie stwierdzono związku między hiperhomocysteinemią a udarem o etiologii zakrzepowej dotyczącym małych lub dużych naczyń, o czym jest mowa w tabeli V.

Jako kolejny oceniano związek między stężeniem Hcy a liczbą przebytych udarów i takiej zależności nie stwierdzono, co przedstawiono w tabeli VI.

W celu oceny zależności między hiperhomocysteinemią a innymi czynnikami ryzyka udaru opracowano również model regresji logistycznej:

- regresja jest metodą statystyczną opisującą wpływ wybranych czynników (zmiennych niezależnych) na prawdopodobieństwo występowania zmiennej zależnej o charakterze dichotomicznym;
- jako zmienna zależna występuje stężenie Hcy;
- zmienne niezależne to czynniki ryzyka uwzględnione w niniejszej pracy;
- dodatkowo wartości współczynników regresji wskazują na to, że ze wzrostem wartości tych parametrów prawdopodobieństwo występowania podwyższonego stężenia Hcy się zwiększa; wartość bezwzględna współczynnika wskazuje na stopień wpływu tego parametru na zmienną zależną;
- obliczone wartości względem wieku, obecności cukrzycy i palenia tytoniu wynoszą odpowiednio 18,28; 1,75 i 1,83.

## Dyskusja

Kluczowym zagadnieniem pracy była ocena rozpowszechnienia hiperhomocysteinemii jako czynnika ryzyka, jej współzależności z innymi parametrami oraz wpływu na przebieg kliniczny i typ udaru w grupie pacjentów z udarem niedokrwionym mózgu.

### Rozpowszechnienie

Rozpowszechnienie hiperhomocysteinemii w populacji ogólnej wynosi 5–7% [37, 38], a u osób z chorobami naczyniowymi — 13–47% [38–41]. U pacjentów z udarem i innymi schorzeniami naczyniowymi stężenia Hcy są wyższe niż u osób bez tych schorzeń [42].

Wyniki dotychczasowych badań, w których szacowano częstość występowania hiperhomocysteinemii u chorych z udarem niedokrwionym mózgu, są różne. Giles i wsp. [43] ocenili ją na 16,7%, Lindgren i wsp. [44] — na 19%, Evans i wsp. [45] — na 20%, Lubiński i wsp. [46] — na 28,7%, Banecka-Majkutowicz i wsp. [33] — na 31%, Brattström i wsp. [21] — na 40%, a Clarke i wsp. [47] — na 42%.

W badanej przez autorów niniejszej pracy grupie pacjentów podwyższone stężenie Hcy stwierdzono u 47% chorych, co przewyższa wartości uzyskane w badaniach dotyczących udaru mózgu, których wyniki dotychczas publikowano.

### Wiek i płeć

Wszystkie dostępne badania potwierdzają tezę, że stężenie Hcy zwiększa się z wiekiem [19,

44, 48–52]. Jest to prawdopodobnie związane z pogorszeniem funkcji nerek oraz niedoborem witamin w związku z ich mniejszym spożyciem i gorszym wchłanianiem [53].

W większości badań stwierdzono różnicę w stężeniu Hcy między płciami — u mężczyzn jej wartości są o około 20% (czyli o ok. 1  $\mu\text{mol/l}$ ) wyższe niż u kobiet [50, 54], ale z wiekiem stężenie to zwiększa się u obu płci [39, 52, 55]. Niezależnie od tego podwyższenie stężenia Hcy okazuje się tak samo silnym czynnikiem ryzyka rozwoju schorzeń naczyniowych u kobiet i u mężczyzn [19, 55].

Otrzymane w prezentowanej pracy wyniki badań dotyczące związku stężenia Hcy z wiekiem są zgodne z wynikami w cytowanym piśmiennictwie. Istnieje wyraźna zależność korelacyjna między stężeniem Hcy a wiekiem — średnia wartość Hcy zwiększa się, im pacjent jest starszy.

W przeciwieństwie do obserwacji innych autorów w niniejszej pracy nie wykazano związku między stężeniem Hcy a płcią.

### Przebieg udaru i śmiertelność okołoudarowa

Nygård i wsp. [56] w swoim badaniu stwierdzili silną dodatnią zależność między zwiększonym stężeniem Hcy a śmiertelnością u pacjentów z chorobą wieńcową. Podobne dane uzyskali w swoich badaniach Malinow i wsp. [57], Meleady i wsp. [58], Omland i wsp. [59] oraz Tanne i wsp. [60]. W jednym z badań zaobserwowano brak związku między stężeniem Hcy a śmiertelnością w czasie do miesiąca po ostrym incydencie wieńcowym, natomiast wykazano taki związek ze śmiertelnością odległą [61].

Przeprowadzono również podobną ocenę u pacjentów z udarem mózgu, stwierdzając dodatnią korelację hiperhomocysteinemii ze złym stanem klinicznym chorych w przebiegu udaru oraz ze zwiększonym ryzykiem zgonu [29, 62]. W innym badaniu stwierdzono dodatnią zależność między podwyższonym stężeniem Hcy a ciężkim stanem klinicznym pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru [63].

Mizrahi i wsp. [64] w swoim badaniu nie znaleźli związku między stężeniem Hcy a stanem funkcjonalnym po udarze (ocenianym w momencie zakończenia leczenia szpitalnego).

W badaniu opisanym w niniejszej pracy oceniano stan funkcjonalny pacjentów za pomocą wskaźnika Barthel i skali Rankina. Stwierdzono wyraźną zależność między podwyższonym stężeniem Hcy a cięższym stanem pacjentów w pierwszej dobie od zachorowania w obu tych skalach, co jest zgodne z doniesieniami z piśmiennictwa.

Oceniano także stan funkcjonalny pacjentów 3 miesiące po udarze. W grupie tej nie wykazano zależności między stężeniem Hcy a stanem klinicznym pacjentów, co jest zgodne z cytowaną wyżej pracą.

W przeciwieństwie do wcześniejszych obserwacji w badanej przez autorów populacji nie stwierdzono zależności między stężeniem Hcy a zgonem w przebiegu udaru w okresie szpitalnym. Zaobserwowano natomiast dodatnią zależność między podwyższonym stężeniem Hcy a zgonem w okresie 3 miesięcy od udaru.

### Typ udaru

W związku z tym, że udar niedokrwienny jest schorzeniem heterogennym pod względem etiologii i patofizjologii, kilka badań poświęcono zagadnieniu, czy Hcy jako czynnik ryzyka jest związana z konkretnym typem udaru niedokrwiennego. Wyniki tych doniesień nie są jednoznaczne.

Wright i wsp. [65] zaobserwowali, że podwyższone stężenie Hcy jest skojarzone z chorobą małych naczyń. Podobny wynik otrzymali Bots i wsp. [30] oraz Hassan i wsp. [52]. Faßbender i wsp. [66] również stwierdzili, że stężenie Hcy znacząco wzrasta w mikroangiopatii mózgowej, ale nie w makroangiopatii. Evers i wsp. [67] także odkryli zależność między podwyższonym stężeniem homocysteiny a mikroangiopatią, bez związku z makroangiopatią czy zatorowością pochodzenia sercowego.

W przeciwieństwie do tych wyników badań Tsong-Hai i wsp. [68] wykazali zależność między stężeniem Hcy a udarem w przebiegu choroby dużych naczyń. Podobne wyniki uzyskali Baneczka-Majkutewicz i wsp. [33]. Natomiast Eikelboom i wsp. [69] stwierdzili taką silną zależność dla udaru niedokrwiennego spowodowanego głównie chorobą dużych naczyń, w mniejszym stopniu — chorobą małych naczyń, bez związku z udarem pochodzenia zatorowego. Jeszcze inne obserwacje poczynili Shimizu i wsp. [70], którzy wykazali, że podwyższone stężenie Hcy jest niezależnym czynnikiem ryzyka w przypadku wszystkich podtypów udaru, ale zależność jest silniejsza w udarze na tle zakrzepu dużych naczyń i w przypadku etiologii zatorowej niż w udarze lakunarnym [70].

Lindgren i wsp. [44] nie wykazali korelacji między stężeniem Hcy a typem udaru. Takiej zależności nie stwierdzili również w badaniach Parnetti i wsp. [71]. Lindgren i wsp. [44] stwierdzili natomiast znamienne podwyższone stężenie Hcy u pacjentów z udarem i migotaniem przedsionków.

W pracach Boysena i wsp. [72] oraz Baneckiej-Majkutewicz i wsp. [73] zaobserwowano, że stężenie Hcy było znamienne wyższe u pacjentów

z nawrotowym udarem niż u chorych z pierwszym incydemem naczyniowym. Także Stehouwer i wsp. [74] stwierdzili, że podwyższone stężenie Hcy jest lepszym wskaźnikiem prognostycznym raczej w przypadku drugiego i kolejnych niż pierwszego incydentu udaru mózgu.

W niniejszej pracy zbadano zależność między stężeniem Hcy a typem udaru, nie znajdując istotnych różnic zarówno między grupami o etiologii zatorowej i zakrzepowej, jak i w grupie o etiologii zakrzepowej, między niedokrwieniem na tle zakrzepu dużych naczyń a udarem lakunarnym. Nie potwierdzono również związku między stężeniem Hcy a migotaniem przedsionków w badanej grupie. Wyniki te są sprzeczne z uzyskanymi w większości wcześniejszych doniesień.

Oceniono również związek między stężeniem Hcy a liczbą przebytych udarów. W przeciwieństwie do cytowanych prac nie stwierdzono różnicy pod względem stężenia Hcy u pacjentów z pierwszym i kolejnym udarem niedokrwiennym mózgu.

### Skojarzenie z innymi czynnikami ryzyka

Interesujący jest fakt, że Hcy — pozostając niezależnym czynnikiem ryzyka skojarzonym z chorobami naczyniowymi wszystkich kategorii u mężczyzn i kobiet — może współdziałać z innymi czynnikami ryzyka, wzmagając ich działanie poprzez skojarzoną siłę patologii.

Graham i wsp. [12] odkryli związek między Hcy a paleniem tytoniu i nadciśnieniem tętniczym. Podobne wyniki uzyskano w badaniach Hassana i wsp. [52] oraz *the Homocysteine Studies Collaboration* [26], w których podwyższone stężenie homocysteiny było również silnie skojarzone z nadciśnieniem i paleniem tytoniu. Wyraźną korelację z nadciśnieniem autorzy stwierdzili również we własnych badaniach [46].

Arnesen i wsp. [25] stwierdzili, że Hcy działała silniej w skojarzeniu z hipercholesterolemią i paleniem tytoniu, a słabiej w skojarzeniu z cukrzycą, nadciśnieniem i hipertriglicydemią. Z kolei Bots i wsp. [30] w *the Rotterdam Study* stwierdzili, że głównymi determinantami wzrostu stężenia Hcy — poza wiekiem i płcią męską — są palenie tytoniu i przebyty zawał serca. Z kolei Mizrahi i wsp. [75] wykazali zależność między stężeniem Hcy i nadciśnieniem oraz udarem nawrotowym. Natomiast Brattström i wsp. [21] nie zaobserwowali żadnych współzależności.

Jak już wspomniano, w celu oceny zależności między czynnikami ryzyka w badanej grupie został utworzony model regresji logistycznej. Model ten ukazuje, w jaki sposób prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonego stężenia Hcy jest związane



z innymi parametrami. Otrzymane wyniki wskazują na związek podwyższonego stężenia Hcy z wiekiem (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 18,28), cukrzycą (OR = 1,75) oraz paleniem tytoniu (OR = 1,83). Wyniki te są tylko częściowo zgodne z uzyskanymi w cytowanych badaniach. Nie stwierdzono zależności z nadciśnieniem tętniczym, którą podkreślano w wielu wcześniejszych doniesieniach.

### Wnioski

1. Rozpowszechnienie podwyższonego stężenia Hcy u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu wynosi 47%.
2. Stężenie Hcy zwiększa się z wiekiem, nie jest natomiast związane z pcią.
3. Podwyższone stężenie Hcy wiąże się z cięższym stanem klinicznym w pierwszej dobie udaru, nie ma natomiast związku ze stanem funkcjonalnym w ostatniej dobie hospitalizacji i po 3 miesiącach od udaru.
4. Podwyższone stężenie Hcy nie jest związane ze zgonem w okresie leczenia szpitalnego, istnieje natomiast dodatnia zależność między tym parametrem a śmiertelnością w czasie 3 miesięcy od udaru.
5. Nie wykazano zależności między podwyższonym stężeniem Hcy a typem udaru.
6. Nie znaleziono związku między podwyższonym stężeniem Hcy a liczbą incydentów udarowych.
7. Stwierdzono dodatnią zależność między podwyższonym stężeniem Hcy a następującymi czynnikami ryzyka udaru: wiek, cukrzyca, palenie tytoniu.

### Piśmiennictwo

1. Ryglewicz D., Mendel T., Barańska-Gieruszczak M. i wsp.: Porównanie stanu neurologicznego u chorych leczonych w oddziale udarowym z chorymi leczonymi w klasycznym modelu opieki. *Neur. Neurochir. Pol.* 2000, 34, 457–466.
2. Hackam D.G., Peterson J.C., Spence J.D.: What level of plasma homocysteine should be treated? *Am. J. Hypertens.* 2000, 13, 105–110.
3. Adamkiewicz B.: Hiperhomocysteinemia a ryzyko udaru mózgu. *Aktual. Neurol.* 2002, 2, 236–244.
4. Diaz J., Sempere A.P.: Cerebral ischemia: new risk factors. *Cerebrovasc. Dis.* 2004, 17 (supl. 1), 43–50.
5. Ryglewicz D.: Udar mózgu — profilaktyka. *Aktual. Neurol.* 2005, 5, 189–193.
6. Sacco R.L.: Newer risk factors for stroke. *Neurology* 2001, 57 (supl. 2), S31–S34.
7. Banecka-Majkutewicz Z., Gąsecki D., Jakóbkiewicz-Banecka J. i wsp.: Hiperhomocysteinemia — ważny czynnik ryzyka udaru mózgu. *Udar Mózgu* 2005, 7, 61–65.
8. Nygard O., Vollset S.E., Refsum H. i wsp.: Total homocysteine and cardiovascular disease. *J. Int. Med.* 1999, 246, 425–454.
9. Bolander-Gouaille C.: Focus on homocysteine. Springer, France 1999.
10. McCully K.S.: Homocysteine and vascular disease. *Nat. Med.* 1969, 2, 386–389.
11. Clarke R., Daly L., Robinson K. i wsp.: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1991, 324, 1149–1155.

12. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M. i wsp.: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997, 277, 1775–1781.
13. Kang S.S., Wong P.W.K., Malinow H.R.: Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor occlusive vascular disease. *Ann. Rev. Nutr.* 1992, 12, 279–298.
14. 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, 107–113.
15. Wald N.J., Watt H.C., Law M.R. i wsp.: Homocysteine and ischemic heart disease. *Arch. Intern. Med.* 1998, 158, 862–867.
16. Wu L.L., Wu J., Hunt S.C. i wsp.: Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin. Chem.* 1994, 40, 552–561.
17. Wilcken D.E., Wilcken B.: The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role of methionine metabolism. *J. Clin. Invest.* 1976, 57, 1079–1082.
18. Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett W.C. i wsp.: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992, 268, 877–881.
19. Selhub J., Jacques P.F., Bostom A.G. i wsp.: Association between plasma homocysteine concentrations and carotid artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 1995, 332, 286–291.
20. Malinow M.R., Kang S.S., Taylor L.M. i wsp.: Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989, 79, 1180–1188.
21. Brattström L., Lindgren A., Israelsson B. i wsp.: Hyperhomocysteinemia in stroke: prevalence, cause and relationship to type of stroke and stroke risk factors. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992, 22, 214–221.
22. Brattström L., Israelsson B., Norrving B. i wsp.: Impaired homocysteine metabolism in early-onset cerebral and peripheral occlusive arterial disease: effects of pyridoxine and folic acid treatment. *Atherosclerosis* 1990, 81, 51–60.
23. Boushey C.J., Beresford S.A.A., Omenn G.S. i wsp.: 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.
24. Boers G.H.J., Smals A.G.H., Trijbels F.J.M. i wsp.: Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 709–715.
25. Arnesen E., Refsum H., Børnaa K.J. i wsp.: Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int. J. Epidemiol.* 1995, 24, 704–709.
26. Clarke R., Collins R., Lewington S.: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. *JAMA* 2002, 288, 2015–2022.
27. Loscalzo J.: Homocysteine trials — clear outcomes for complex reason. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 1629–1632.
28. Perry I.J., Refsum H., Morris R.W.: Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995, 346, 1359–1398.
29. Sacco R.L., Anand K., Lee H.S. i wsp.: Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort. The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2004, 35, 2263–2269.
30. Bots M.L., Launer L.J., Lindemans J. i wsp.: Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch. Intern. Med.* 1999, 159, 38–44.
31. Wald D.S., Law M., Morris J.K. i wsp.: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br. Med. J.* 2002, 325, 1202–1206.
32. Prątnicka M.: Postępy w diagnostyce hiperhomocysteinemii. *Diagn. Lab.* 2003, 39, 83–91.
33. Banecka-Majkutewicz Z., Nyka W.M., Węgrzyn G. i wsp.: Plasma homocysteine level and other vascular risk factors in patients in acute phase with ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2003, 16 (supl. 4), 78.
34. Mahoney F.I., Barthel D.W.: Functional evaluation: the Barthel Index. *MD State Med. J.* 1965, 14, 61–65.
35. Rankin J.: Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II: prognosis. *Scott. Med. J.* 1957, 2, 200–215.
36. Adams H.P., Bendixen B.H., Kapelle L.J. i wsp.: Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 1993, 24, 35–41.
37. Sarkar P.K., Lambert L.: Can lowering homocysteine levels reduce the incidence of stroke? *J. Clin. Pharm. Ther.* 1999, 24, 331–338.
38. Hankey G.J., Eikelboom J.W.: Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999, 354, 407–413.
39. Hankey G.J., Eikelboom J.W.: Homocysteine levels in patients with stroke: clinical relevance and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001, 15, 437–443.
40. Bushnell C.D., Goldstein L.B.: Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2002, 59, 1541–1545.

41. Naruszewicz M.: 150 years of investigation of atherosclerosis — present status and perspectives. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1997, 97, 37–45.
42. Ueland P.M., Refsum H., Stabler S.P. i wsp.: Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin. Chem.* 1993, 39, 1764–1779.
43. 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, 2373–2477.
44. Lindgren A., Brattström L., Norrving B. i wsp.: Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995, 26, 796–800.
45. Evans R.W., Shaten J., Hempel J.D. i wsp.: Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997, 17, 1947–1953.
46. Lubiński I., Wichlińska-Lipka M.: Znaczenie homocysteiny w udarach niedokrwiennych mózgu w populacji pacjentów Oddziału Neurologicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Toruniu. *Acta Medica* 2004, 2, 53–62.
47. Clarke R., Frost C., Leroy V. i wsp.: Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration: lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *Br. Med. J.* 1998, 316, 894–898.
48. Lalouschek W., Aull S., Serles W. i wsp.: Genetic and nongenetic factors influencing plasma homocysteine levels in patients with ischemic cerebrovascular disease and in healthy control subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 1999, 133, 575–582.
49. Folsom A.R., Nieto F.J., McGovern P.G. i wsp.: Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphism and B vitamins. *Circulation* 1998, 98, 204–210.
50. Brattström L., Lindgren A., Israelsson B. i wsp.: Homocysteine and cysteine: determinants of plasma in middle age and elderly subjects. *J. Intern. Med.* 1994, 236, 633–641.
51. Kittner S.J., Giles W.H., Macko R.F. i wsp.: Homocyst(e)ine and risk of cerebral infarction in a biracial population. *The Stroke Prevention in Young Women Study.* *Stroke* 1999, 30, 1554–1560.
52. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M. i wsp.: Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004, 127, 212–219.
53. Malaguarnera M., Pistone G., Motta M. i wsp.: Elevated plasma total homocysteine in centenarians. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004, 42, 307–310.
54. Robinson K., Arheart K., Refsum H. i wsp.: Low circulating folate and vitamin B6 concentrations. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease and coronary artery disease. *Circulation* 1998, 97, 437–443.
55. Verhoef P., Meleady R., Daly L.E. i wsp.: Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease. *Eur. Heart J.* 1999, 20, 1234–1244.
56. Nygård O., Nordrehaug J.E., Refsum H. i wsp.: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1997, 337, 230–236.
57. Malinow M.R., Ducimetiere P., Luc G. i wsp.: Plasma homocyst(e)ine levels and graded risk for myocardial infarction: findings in two populations at contrasting risk for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996, 26, 27–34.
58. Meleady R., Lindgren A., Boers G.H.J. i wsp.: Plasma homocysteine as a prognostic risk factor for vascular disease (abstract). *Eur. Heart J.* 1998, 19, 214.
59. Omland T., Samuelsson A., Hartford M. i wsp.: Serum homocysteine concentration as an indicator of survival in patients with acute coronary syndromes. *Arch. Intern. Med.* 2000, 160, 1834–1840.
60. Tanne D., Haim M., Goldbourt U. i wsp.: Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003, 34, 632–636.
61. Al-Obaidi M., Noble M., Conroy R. i wsp.: Admission plasma homocysteine predicts long-term mortality in patients with acute coronary ischemia (abstract). *Eur. Heart J.* 1998, 19, P1040.
62. Pniewski J., Chodakowska-Żebrowska M., Woźniak R.: Plasma homocysteine level and the course of ischemic stroke. *Acta Neurobiol. Exp.* 2003, 63, 127–130.
63. Jakóbkiewicz-Banecka J., Banecka-Majkutewicz Z., Nyka W.M. i wsp.: Prognostic importance of hyperhomocysteinemia for poor outcome in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc. Dis.* 2005, 19 (supl. 2), 147.
64. Mizrahi E.H., Fleissig Y., Arad M. i wsp.: Plasma homocysteine level and functional outcome of patients with ischemic stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2005, 86, 60–63.
65. Wright C.B., Paik M.C., Brown T.R. i wsp.: Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume. *The Northern Manhattan Study.* *Stroke* 2005, 36, 1207–1211.
66. Faßbender K., Mielke O., Bertsch T. i wsp.: Homocysteine in cerebral macroangiopathy and microangiopathy. *Lancet* 1999, 353, 1586–1587.
67. Evers S., Koch H.G., Grottemeyer K.H. i wsp.: Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch. Neurol.* 1997, 54, 1276–1282.
68. Tsong-Hai L., Wen-Chuin H., Chi-Jen C. i wsp.: Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. *Stroke* 2002, 33, 1950–1955.
69. 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.
70. Shimizu H., Kiyohara Y., Kato I. i wsp.: Plasma homocyst(e)ine concentrations and the risk of subtypes of cerebral infarction. *Cerebrovasc. Dis.* 2002, 13, 9–15.
71. Parnetti L., Caso V., Santucci A. i wsp.: Mild hyperhomocysteinemia is a risk factor in all etiological subtypes of stroke. *Neurol. Sci.* 2004, 25, 13–17.
72. Boysen G., Brander T., Christiansen H. i wsp.: Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2003, 39, 666–674.
73. Banecka-Majkutewicz Z., Nyka W.M., Jakóbkiewicz-Banecka J. i wsp.: Plasma homocysteine level and genetics factors in recurrent ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2005, 19 (supl. 2), 150.
74. Stehouwer C.D.A., Weijenberg M.P., van den Berg M. i wsp.: Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men: a 10 year follow-up. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998, 18, 1895–1901.
75. Mizrahi E.H., Noy S., Sela B. i wsp.: Further evidence of interrelation between homocysteine and hypertension in stroke patients: a cross-sectional study. *Isr. Med. Assoc. J.* 2003, 5, 791–794.