

Znaczenie homocysteiny w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu

Meaning of homocysteine in ischaemic stroke pathogenesis

Małgorzata Wichlińska-Lubińska, Ignacy Lubiński

Oddział Neurologiczny Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Toruniu

Streszczenie

Homocysteina jest aminokwasem siarkowym powstającym w toku przemian egzogennej metioniny. Na jej rolę w patogenezie miażdżycy wskazał po raz pierwszy w roku 1969 McCully, natomiast bezpośrednich dowodów na aterogenne działanie dostarczyło wiele badań klinicznych i epidemiologicznych. Hiperhomocysteinemia jest obecnie tak samo powszechnie uznany czynnikiem ryzyka miażdżycy, jak czynniki konwencjonalne.

W pracy przedstawiono zarys historyczny badań nad homocysteiną, jej metabolizm, przyczyny hiperhomocysteinemii, mechanizm jej patogenicznego działania oraz normy stężeń.

Udar Mózgu 2009; 11 (2): 80–84

Słowa kluczowe: homocysteina, miażdżycy, udar niedokrwienny mózgu

Abstract

Homocysteine is a sulphur amino acid which comes into the course of transformation of exogenous methionine. On its role in atherosclerosis pathogenesis first indicated McCully in 1969 whereas a lot of next studies gave immediate evidence for atherogenic influence. Now hyperhomocysteinemia is as a generally accepted risk factor of atherosclerosis as conventional factors.

In the work we present an outline of historical studies on homocysteine, its metabolism, reasons of hyperhomocysteinemia, mechanism its pathogenic effect and norm of concentration.

Interdisciplinary Problems of Stroke 2009; 11 (2): 80–84

Key words: homocysteine, atherosclerosis, ischaemic stroke

Rys historyczny

Homocysteina (Hcy, *homocysteine*) została po raz pierwszy opisana przez Butza i de Vigneauda w 1932 roku [1], a następnie — w 1962 roku — zidentyfikowana w moczu dzieci z opóźnieniem umysłowym. Kilka lat później rozpoznano defekt genetyczny metabolizmu Hcy prowadzący do homocystynurii [2].

Na rolę Hcy w patogenezie miażdżycy wskazał po raz pierwszy w roku 1969 McCully, który opisał rozległe zmiany zakrzepowo-miażdżycowe u dwojga dzieci cierpiących na homocystynurię [3]. Kwestia miażdżycorodnego oddziaływania Hcy

stała się odtąd tematem licznych publikacji i rozpraw naukowych.

W 1976 roku Wilcken i wsp. [4] opisali po raz pierwszy podwyższone stężenia Hcy u pacjentów z chorobą wieńcową po obciążeniu metioniną, natomiast Kang i wsp. [5] w 1986 roku wykazali podwyższone wyjściowe stężenia Hcy u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. W roku 1988 Israelsson i wsp. [6] stwierdzili znaczną częstość występowania hiperhomocysteinemii u mężczyzn z zawałem serca przeżyłym przed 55. roku życia.

Bezpośrednich dowodów na aterogenne działanie Hcy dostarczyły badania kliniczne i epidemiologiczne oraz metaanalizy.

W 1995 roku Boushey [7] opublikował metaanalizę 27 badań obejmujących około 4 tysiące pacjentów, w których wykazano, że Hcy jest silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy w naczyniach wieńcowych, obwodowych i mózgowych.

Każdy wzrost stężenia Hcy o 5 $\mu\text{mol/l}$ był skojarzony ze zwiększonym 1,5 razy ryzykiem schorzeń naczyń mózgowych, 1,6–1,8 razy (odpowiednio: u mężczyzn i u kobiet) — naczyń wieńcowych,

Adres do korespondencji:

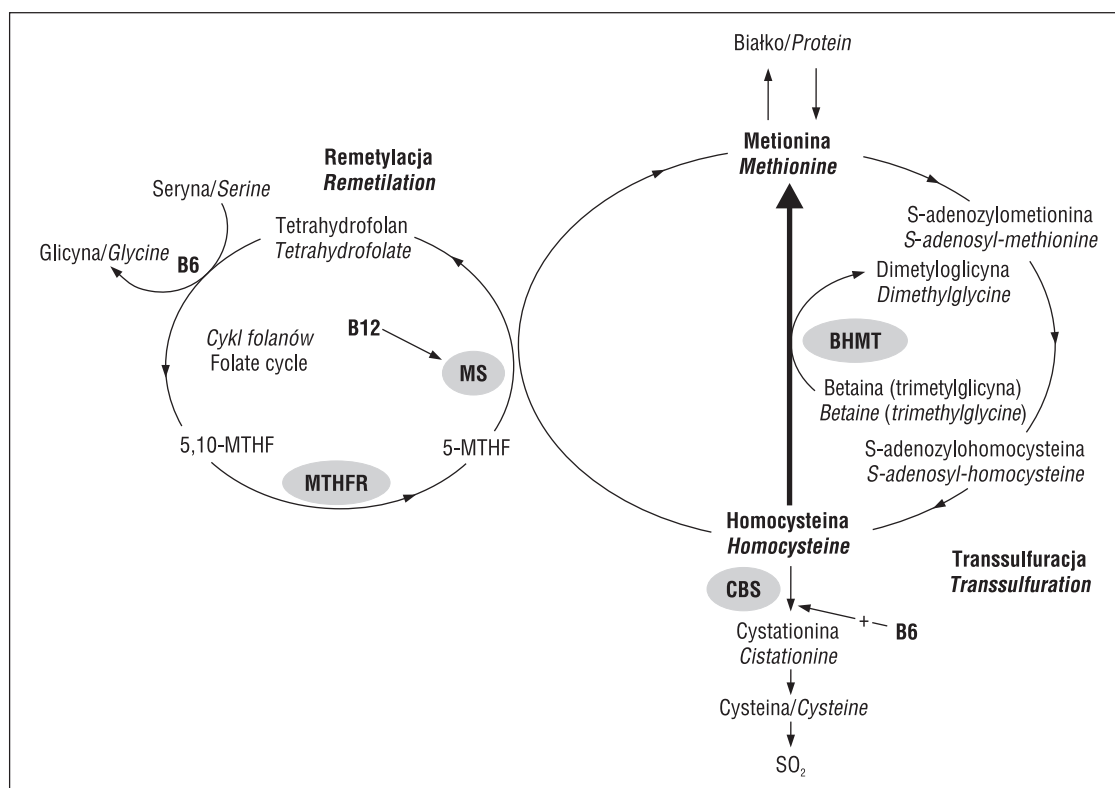
dr n. med. Małgorzata Wichlińska-Lubińska
Oddział Neurologiczny

Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. św. Józefa 53/59, 87–100 Toruń
tel.: 56 61 01 242

e-mail: wichlinska@o2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 30 listopada 2009 r.

Zaakceptowano do druku: 8 lutego 2010 r.



Rycina 1. Schemat przemian metioniny (źródło: Homocystynuria, *Orphan Europe*); MS — syntaza metioniny; 5,10-MTHF — 5,10-metyleno-tetrahydrofolan; 5-MTHF — 5-metylotetrahydrofolan; MTHFR — reduktaza metylenotetrahydrofolianowa; BHMT — metylotransferaza betainowo-homocysteinowa; CBS — β -syntaza cystationinowa

Figure 1. Scheme of methionine metabolism (source: Homocystynuria, *Orphan Europe*); MS — methionine synthase; 5,10-MTHF — 5,10-metyleno-tetrahydrofolate; 5-MTHF — 5-metylotetrahydrofolate; MTHFR — metylenotetrahydrofolate reductase; BHMT — betaine-homocysteine S-methyltransferase; CBS — cystathionine β -synthase

a 6,8 razy — naczyń obwodowych. Wzrost stężenia Hcy o $5 \mu\text{mol/l}$ powoduje taki sam wzrost ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, jak wzrost stężenia cholesterolu o $0,5 \text{ mmol/l}$ [2, 7].

Hiperhomocysteinemia jest obecnie tak samo powszechnie akceptowanym czynnikiem ryzyka miażdżycy, jak czynniki konwencjonalne. Ponadto jest nie tylko niezależnym czynnikiem ryzyka, ale działa również synergistycznie z innymi, klasycznymi czynnikami [8, 9].

Cykl przemian metioniny

Homocysteina to aminokwas siarkowy, który nie występuje w pokarmach i nie jest wbudowywany w cząsteczki białek. Aminokwas ten powstaje w toku przemian egzogennej metioniny (ryc. 1).

W reakcji katalizowanej przez adenozylotransferazę metioninową metionina przechodzi w S-adenozylometioninę (SAM, *S-adenosylmethionine*). Związek ten jest uniwersalnym dawcą grup metylo-nych niezbędnych do przebiegu wielu (> 100 do-

tychczas poznanych) procesów metabolicznych (np. metylacja DNA, białek, fosfolipidów). Reakcje metylacji zachodzą przy udziale metylotransferaz, które — przenosząc grupę metylową — przekształcają SAM w S-adenozylhomocysteinę, która jest bezpośrednim prekursorem Hcy. Dalsze jej przemiany zależą od aktualnych potrzeb organizmu.

Przy prawidłowej podaży metioniny w diecie powstająca z niej Hcy ulega przemianom katabolicznym i, łącząc się nieodwracalnie z seryną w reakcji transsulfurylacji, tworzy cystationinę. Reakcja ta zachodzi przy udziale β -syntazy cystationinowej (CBS, *cystathionine β -synthase*) wymagającej jako kofaktora witaminy B6.

Niedobory metioniny ograniczają katabolizm Hcy i wówczas pod wpływem syntazy metioninowej, w obecności witaminy B12 jako koenzymu i metylo-tetrahydrofolianu jako kosubstratu, Hcy przekształca się w metioninę. Remetylacja Hcy wymaga obecności reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR, *metylenotetrahydrofolate reductase*) i właściwej podaży kwasu foliowego.

Procesy transsulfurylacji i remetylacji koordynuje SAM, która działa jako aktywator CBS lub jako allosteryczny inhibitor MTHRF [2, 8, 10–13].

Procesy metylacji i remetylacji zachodzą w każdej tkance, natomiast proces transsulfurylacji — tylko w wątrobie, nerkach, jelicie cienkim i trzustce [14].

Znacznie mniejszy udział w przemianach Hcy mają takie drogi, jak desulfuracja do siarkowodoru czy utlenianie do kwasów sulfinowych i sulfonowych [15].

Przyczyny hiperhomocysteinemii

W warunkach fizjologicznych powstawanie i katabolizm Hcy są zrównoważone. Zwykle połowa powstałej Hcy ulega remetylacji i uzupełnia zwrótnie stężenie metioniny. Nadmierna podaż metioniny czy też zaburzenia jej przemiany prowadzą do wzrostu stężenia Hcy w komórkach, z których przechodzi ona do krwi i jest następnie wydalana z moczem [10]. Tylko około 1% Hcy filtrowanej przez nerki znajduje się w moczu. Pozostała część jest reabsorbowana i metabolizowana [2].

Wśród czynników odpowiedzialnych za podwyższenie stężenia Hcy w osoczu wymienia się przyczyny genetyczne, fizjologiczne, żywieniowe, styl życia, różne schorzenia oraz leki [2, 10, 12];

- wśród przyczyn genetycznych najczęstsze to:
 - defekt dotyczący genu kodującego CBS — w postaci recesywnej występuje z częstością około 1:200 000 urodzeń; postać heterozygotyczna występuje w populacji z częstością 1:150 [2, 10, 12, 16–19];
 - mutacje genu kodującego MTHRF — mutacja ta w postaci homozygotycznej jest znajdowana u 10–13% osób rasy białej [17], a w heterozygotycznej — u około 36% [8];
- przyczyny fizjologiczne: wiek i płeć — stężenie Hcy u mężczyzn jest o 10% wyższe niż u kobiet i wzrasta z wiekiem u obu płci średnio o 3–5 $\mu\text{mol/l}$ [8];
- przyczyny żywieniowe: niedobory witamin B6, B12 i kwasu foliowego, a więc kofaktorów enzymów biorących udział w metabolizmie Hcy; u osób z deficytami tych związków hiperhomocysteinemia występuje w 95% przypadków [2];
- przyczyny związane ze stylem życia:
 - palenie tytoniu (przy czym liczba papierosów wypalanych dziennie jest ściśle związana ze stężeniem Hcy — u kobiet zwiększa się ono o 1% z każdym wypalaniem papierosem, u mężczyzn — o 0,5%; picie kawy i choroba alkoholowa zwiększają stężenie Hcy [2];

— umiarkowane spożycie alkoholu, aktywność fizyczna oraz odpowiednia dieta zmniejszają stężenie Hcy [2];

— dieta: uboga w warzywa i owoce może skutkować obniżeniem stężenia kwasu foliowego i wzrostem stężenia Hcy, natomiast ścisły vegetarianizm może powodować niedobory witaminy B12 i również prowadzić do wzrostu stężenia Hcy;

- różne schorzenia, w tym: nefropatie, cukrzyca, choroby wątroby, schorzenia tarczycy — głównie niedoczynność, łuszczyca, toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby nowotworowe (rak sutka, trzustki, jajników, białaczka limfoblastyczna); mechanizm zwiększonego stężenia Hcy w surowicy w tych chorobach jest nieznany — wielu autorów przypisuje to małej podaży witamin i wiąże z zaburzoną aktywnością enzymów lub zmienioną funkcją nerek [2, 8, 10, 20];
- leki, które interferują z metabolizmem Hcy: metotreksat, leki przeciwcukrzycowe, leki przeciwpadaczkowe, leki hipolipemiczne, środki antykoncepcyjne, teofilina [2, 8, 10, 20].

Mechanizm patogenicznego działania homocysteiny

W toku badań nad toksycznością Hcy zwrócono uwagę na reakcję tworzenia z niej wysoce reaktywnej formy — tiolaktonu, który najprawdopodobniej jest odpowiedzialny za działanie aterosenne i bezpośrednią cytotoksyczność tego aminokwasu. Główną przyczyną biotoksyczności jest zmiana struktury i właściwości różnych białek w rezultacie ich N-homocysteinylacji przez tiolakton Hcy [15, 21].

Ponadto efekt Hcy jest przypisywany stresowi oksydacyjnemu związanemu z reaktywnością grup tiolowych tego aminokwasu, które w obecności jonów żelaza i miedzi generują wolne rodniki będące przyczyną uszkodzeń w komórkach [22, 23].

W patologii miażdżycy następują zmiany powodujące uszkodzenie śródbłonna, nadmierną krzepliwość krwi i proliferację mięśniówki naczyń oraz zmiany w substancji zewnątrzkomórkowej [22]. Z badań wynika, że Hcy wywiera toksyczny wpływ na wszystkie komponenty komórkowe ściany naczyniowej, jednak szczególnie podkreśla się jej niekorzystne działanie prowadzące do zaburzenia czynności śródbłonna [2, 20].

Uszkodzenie komórek śródbłonna powoduje adhezję płytek krwi do odsłoniętego kolagenu ścian naczyń, stwarzając warunki do powstawania skrzepów, a także stymuluje produkcję cytokin i czyn-

ników wzrostowych, które oddziałują na otaczające je miocyty, zwiększając ich proliferację [22].

Wykazano, że Hcy bezpośrednio wpływa na czynnik rozkurczający naczynia, jakim jest tlenek azotu. W warunkach fizjologicznych tlenek azotu w ścianie naczynia neutralizuje Hcy, przekształcając ją S-nitrohomocysteinę — związek pozbawiony właściwości utleniających i działający antyagregacyjnie i rozszerzająco na naczynia [24, 25]. Jednak w przypadku hiperhomocysteinemii dochodzi do znaczącego obniżenia syntezy tlenku azotu przez komórki śródbłonna, co powoduje zaburzenia funkcji wazomotorycznych naczyń [20, 22, 23, 25–27].

Szczególne znaczenie w patogenezie miażdżycy ma zdolność Hcy do modyfikacji cząsteczek lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) [2, 20, 25]. Utlenione cząsteczki LDL są łatwiej pobierane przez makrofagi, które następnie osiadają pod śródbłonkiem, uszkadzając strukturę naczynia [20].

Istotny jest także wpływ Hcy na układ krzepnięcia [2, 25]. Prawidłowy śródbłonek ma system mechanizmów antykoagulacyjnych i regulujących fibrynolizę, które zostają zmienione przez nadmiar Hcy [22, 23]. Stwierdzono, że pacjentów z hiperhomocysteinemią cechuje zwiększona aktywność czynników V i VII, obniżone stężenia antytrombiny III i białka C [2, 25, 28, 29] oraz podwyższone stężenie trombiny [30]. Działanie Hcy jest także związane ze zmniejszeniem aktywacji plazminogenu [22]. Ponadto stwierdzono, że tiolakton Hcy modyfikuje fibrynogen, zmieniając strukturę skrzepów tak, że stają się one mniej przepuszczalne dla czynników fibrynolitycznych i mniej podatne na lizę [21].

Jednym z ważniejszych mechanizmów działania Hcy jest wpływ mitogeny [20]. Homocysteina stymuluje proliferację miocytów, prowadząc do patologicznego zgrubienia ścian i zwężenia światła naczyń krwionośnych [2, 22]. Miocyty produkują także zwiększoną ilość kolagenu. Jednocześnie w hiperhomocysteinemii występują zmiany strukturalne włókien kolagenowych polegające na ograniczaniu połączeń sieciujących, co powoduje destabilizację włókien [2, 22].

W świetle ostatnich doniesień wiadomo, że stężenie Hcy potrzebne do wywołania dysfunkcji śródbłonna w mikrokrążeniu mózgowym jest niższe niż konieczne do wywołania takich samych zmian w aorcie. Mechanizm takiego wpływu jest nieznany [31], ale — mając na uwadze tę różnicę — postawiono pytanie, czy Hcy wykazuje inne działanie na mózg, niezależne od efektu naczyniowego [32].

Homocysteina i pokrewne aminotiole, kwas homocystynowy, kwas cystynowy, sulfonian i sul-

finian homocysteiny, które mogą być produktami przejściowymi szlaku katabolizmu homocysteiny, zostały opisane jako neurotoksyny [21].

Wśród mechanizmów prowadzących do uszkodzenia i śmierci komórek układu nerwowego wymienia się między innymi:

- uszkodzenie DNA komórkowego;
- indukcję stresu oksydacyjnego i jego konsekwencje;
- hiperaktywację receptorów N-acetylo-D-asparaginianowych (NMDA, *glutamate-N-methyl-D-aspartate*);
- aktywację kaspaz;
- wywoływanie dysfunkcji mitochondriów i retikulum endoplazmatycznego komórek [15, 32–34];
- hiperfosforylację białka *tau* i przyspieszoną apoptozę komórek [35].

Kluczowym elementem działania Hcy na komórkę nerwową jest receptor NMDA. Pobudzenie tego receptora prowadzi do nadmiernego napływu jonów wapnia, powstawania wolnych rodników i aktywacji proteaz komórkowych, a w konsekwencji do śmierci komórki. W kilku badaniach *in vitro* i *in vivo* przeprowadzonych na szczurach potwierdzono neurotoksyczność Hcy poprzez takie działanie. Odkryto także inny mechanizm związany z aktywacją receptorów metabotropowych glutamianu grupy I (mGlu, *metabotropic glutamate*) i mobilizacją zasobów wewnątrzkomórkowych wapnia, a nie z napływem wapnia zewnątrzkomórkowego, co wymaga dalszych badań [33, 34, 36].

Normy stężenia homocysteiny

Najistotniejsze w praktyce klinicznej jest to, że toksyczny wpływ Hcy jest proporcjonalny do stężenia i zaczyna być dostrzegalny już od 10 $\mu\text{mol/l}$ [37, 38].

Jak dotąd, nie ustalono jednoznacznie, jakie stężenie Hcy w osoczu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy. W większości badań za podwyższone uważa się stężenie przekraczające 80., 90., 95. percentyl rozkładu stężeń w grupie kontrolnej [38].

Ueland i wsp. [39] za prawidłowe stężenia dla obojga płci uznali zakres 5–15 $\mu\text{mol/l}$. Robinson i wsp. [40] za wysokie stężenie Hcy przyjęli wartości powyżej 80. percentyla stężeń oznaczonych w grupie kontrolnej — wynosiła ona 12,1 $\mu\text{mol/l}$.

W badaniach nad patogenezą hiperhomocysteinemii należy określać jej normy w danej populacji, uwzględniając także różne metody oznaczania stężenia tego aminokwasu w surowicy [16, 41]. W metodach chromatograficznych za normę przy-

muje się wartości 4–15 $\mu\text{mol/l}$. Natomiast w przypadku metody immunochemicznej, z pomiarem spolaryzowanej fluorescencji, zakres norm jest niższy (4,9–11,7 $\mu\text{mol/l}$) [8].

Stężenie Hcy w osoczu przekraczające wartość uznaną za prawidłową, tj. 14 $\mu\text{mol/l}$, ma 3–7% całości populacji [42], natomiast wśród osób z chorobami naczyniowymi u 25–30% stwierdza się podwyższone stężenie Hcy [42, 43].

W prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego za korzystne uważa się obniżenie stężenia Hcy do wartości 9–10 $\mu\text{mol/l}$ [20, 44].

Hiperhomocysteinemia jest stanem, który można łatwo korygować dietetycznie oraz farmakologicznie [45]. Leczenie polega na suplementacji kwasem foliowym, witaminami B6 i B12 [46]. Uzupełnienie niedoborów tych witamin zwiększa efektywność szlaków przemian Hcy, zmniejszając jej stężenie we krwi o 25–30% [2, 20]. Wykazano, że największy wpływ na obniżenie stężenia Hcy ma kwas foliowy [20, 46].

Piśmiennictwo

- Nygård O., Vollset S.E., Refsum H. i wsp.: Total homocysteine and cardiovascular disease. *J. Int. Med.* 1999, 24, 425–454.
- Bolander-Gouaille C.: Focus on homocysteine. Springer, France 1999.
- McCully K.S.: Homocysteine and vascular disease. *Nat. Med.* 1969, 2, 386–389.
- Wilcken D.E., Wilcken B.: The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role of methionine metabolism. *J. Clin. Invest.* 1976, 57, 1079–1082.
- Kang S.S., Wong P.W.K., Cook H.N. i wsp.: Protein-bound homocyst(e)ine. A possible risk factor for coronary artery disease. *J. Clin. Invest.* 1986, 77, 1482–1486.
- Israelsson B., Brattström L., Hultberg B.L. i wsp.: Homocysteine and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1988, 71, 227–233.
- 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.
- Prątnicka M.: Postępy w diagnostyce hiperhomocysteinemii. *Diagn. Lab.* 2003, 39, 83–91.
- 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.
- Laskowska-Klita T.: Homocysteina i hiperhomocysteinemia. *Pol. Merk. Lek.* 2001, 57, 135–137.
- Brzóska S., Hryszko T., Małyżko J. i wsp.: Homocysteina — nowy czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań. *Pol. Merk. Lek.* 2001, 55, 56–59.
- Kaletha K., Chodorowski Z., Sein-Anand J. i wsp.: Homocysteina jako czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy. *Przegl. Lek.* 2000, 57, 591–595.
- 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.
- Finkelstein J.D.: The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur. J. Pediatr.* 1998, 157 (supl. 2), S40–S44.
- Wielkoszyński T., Zawadzki M., Zalejska-Fiolka J. i wsp.: Hiperhomocysteinemia jako czynnik ryzyka chorób układu nerwowego. *Czynniki Ryzyka* 2007, 4, 45–51.
- Adamkiewicz B.: Hiperhomocysteinemia a ryzyko udaru mózgu. *Aktual. Neurol.* 2002, 2, 236–244.
- Kaźmierski R., Łaciński M.: Postępy w badaniach nad czynnikami genetycznymi wpływającymi na rozwój miażdżycy tętnic szyjnych i śródczaszkowych. *Aktual. Neurol.* 2002, 2, 8–16.
- Chiziński K.: Hiperhomocysteinemia — ważny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2002, 4, 103–108.
- Lievers K.J.A., Kluijtmans L.A.J., Blom H.J.: Genetics of hyperhomocysteinemia in cardiovascular disease. *Ann. Clin. Biochem.* 2003, 40, 46–59.
- Klepcka H.: Homocysteina — nowy czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. *Med. Ogólna* 2001, 7, 236–244.
- Sikora M., Twardowski T., Jakubowski H.: Rola tiolaktanu homocysteiny w niektórych chorobach człowieka. *Post. Biochemii* 2006, 52, 417–423.
- Brzezińska A., Balińska M.: Rola homocysteiny w procesie rozwoju zmian miażdżycowych na poziomie komórkowym. *Post. Biol. Kom.* 2000, 27, 81–96.
- Lentz S.R.: Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3, 1646–1654.
- Welch G.N., Loscalzo J.: Homocysteine and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 1042–1050.
- Naruszewicz M.: Homocysteina — czynnik ryzyka miażdżycy. *Neur. Neurochir. Pol.* 2000, 34, 637–643.
- Heydrick S.J., Weiss N., Thomas S.R. i wsp.: L-homocysteine and L-homocysteine stereospecifically induce endothelial nitric oxide synthase-dependent lipid peroxidation in endothelial cells. *Free Rad. Biol. Med.* 2004, 36, 632–640.
- Perna A.F., Ingrosso D., Lombardi C. i wsp.: Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int.* 2003, 63 (supl. 84), 137–140.
- Cattaneo M.: Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Lipids* 2001, 36 (supl.), S13–S26.
- Zawilska K.: Homocysteine and stroke in young population. *Thrombophilia and atherothrombosis — scientific and educational symposium.* Kraków 2001.
- Faraci F.M., Lentz S.R.: Hyperhomocysteinemia, oxidative stress and cerebral vascular dysfunction. *Stroke* 2004, 35, 345–347.
- Seshardi S., Wolf P.W.: Homocysteine and the brain: vascular risk factor or neurotoxin? *Lancet Neurol.* 2003, 2, 11–14.
- Ziemińska E., Matyja E., Kozłowska H. i wsp.: Excitotoxic neuronal injury in acute homocysteine neurotoxicity: role of calcium and mitochondrial alterations. *Neurochem. Intern.* 2006, 48, 491–497.
- Ziemińska E., Stafiej A., Lazarewicz J.W.: Role of group I metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in homocysteine-evoked acute neurodegeneration of cultured cerebellar granule neurons. *Neurochem. Intern.* 2003, 43, 481–492.
- Ho P.L., Ortiz D., Rogers E. i wsp.: Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage. *J. Neuroscience Res.* 2002, 70, 694–702.
- Lazarewicz J.W., Ziembowicz A., Matyja E. i wsp.: Homocysteine-evoked Ca release in the rabbit hippocampus is mediated by both NMDA and group I metabotropic glutamate receptors: in vivo microdialysis study. *Neurochem. Res.* 2003, 28, 259–269.
- Palasik W.: Homocysteina — czynnik ryzyka występowania niedokrwiennej udaru mózgu. *Post. Nauk Med.* 2001, 3–4, 18–20.
- Rechciński T.: Hiperhomocysteinemia — patomechanizmy, diagnostyka, leczenie. *Forum Kardiologów* 2001, 6, 67–69.
- Dzielińska Z., Kądziała J., Sitkiewicz D. i wsp.: Podwyższone stężenie homocysteiny w osoczu jako czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000, 1, 345–353.
- 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.
- 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.
- Hankey G.J., Eikelboom J.W., Ho W.K. i wsp.: Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *Med. J. Aust.* 2004, 181, 314–318.
- Naruszewicz M.: 150 years of investigation of atherosclerosis — present status and perspectives. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1997, 97, 37–45.
- Spence D.: Homocysteine and stroke prevention: have the trials settled the issue? *Int. J. Stroke* 2006, 1, 242–244.
- Hackam D.G., Peterson J.C., Spence J.D.: What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? *Am. J. Hypertens.* 2000, 13, 105–110.
- Marczyk I.: Hiperhomocysteinemia — łatwo modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu krążenia. *Problemy Terapii Monitorowanej* 2002, 13, 25–30.
- Olędzka R., Stawarska A.: Rola kwasu foliowego w profilaktyce niektórych schorzeń. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2001, 4, 277–283.