

**Praca oryginalna****Original paper**

© 2014 Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wszelkie prawa zastrzeżone.

AGNIESZKA PERMODA-OSIP<sup>1</sup>, JOLANTA DORSZEWSKA<sup>2</sup>, JANUSZ RYBAKOWSKI<sup>1</sup>**Stężenie homocysteiny a leczenie depresji w chorobach afektywnych***The concentration of homocysteine and treatment of depression in affective disorders*

1. Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
2. Pracownia Neurobiologii Katedry Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

**STRESZCZENIE**

**Założenia:** Celem badania było określenie poziomu homocysteiny (HCY), witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego w depresji w przebiegu chorób afektywnych oraz stężenia HCY podczas remisji po leczeniu farmakologicznym.

**Metodyka:** Badaniem objęto 133 pacjentów (29 mężczyzn, 104 kobiety), w wieku średnio 51 ± 14 lat, z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) typu 1 (37 pacjentów), typu 2 (79 pacjentów) oraz zaburzeń depresyjnych nawracających (17 pacjentów). Czas trwania choroby wynosił 8,2 ± 5,4 lat, a czas trwania epizodu depresji wyniósł 4,6 ± 1,8 miesięcy. Nasilenie depresji mierzone za pomocą 17-itemowej Skali Depresji Hamiltona (HDRS) wynosiło przed leczeniem 19,6 ± 9,5 punktu, a drugi pomiar HCY wykonywano po terapii lekami przeciwdepresyjnymi i/lub normotymicznymi przy nasileniu depresji ≤ 7 punktów. Hiperhomocysteinemię (HHCY) definiowano jako stężenie HCY > 15 μM/l.

**Wyniki:** Podczas epizodu depresji średnie stężenie HCY wyniosło 14,0 ± 8,2 mM/l, witaminy B<sub>12</sub> 342 ± 145 pg/ml, a kwasu foliowego 5,79 ± 2,96 ng/ml. Stwierdzono znaczącą ujemną korelację między stężeniem HCY i obu witamin. HHCY przed leczeniem występowała u 38% pacjentów, istotnie częściej u mężczyzn (62%) niż u kobiet (32%). W okresie remisji średnie stężenie HCY wyniosło 12,9 ± 8,2 mM/l (różnica istotna w podgrupie CHAD 2), a odsetek pacjentów z HHCY po leczeniu zmniejszył się istotnie (23% pacjentów: 38% mężczyzn, 19% kobiet).

**Wnioski:** Uzyskane wyniki wskazują na znaczną częstość HHCY, zwłaszcza u mężczyzn, w okresie depresji w przebiegu chorób afektywnych i istotne zmniejszenie się odsetka pacjentów z HHCY po leczeniu. Potwierdzają również związek między zwiększonym stężeniem HCY i niższym poziomem witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego w okresie epizodu depresyjnego. Natomiast określenie patogenetycznej roli homocysteiny w chorobach afektywnych wymaga dalszych badań.

**ABSTRACT**

**Background:** The aim of the study was to measure the level of HCY, vitamin B12 and folic acid, in depression in the course of affective disorders as well as HCY level during remission after pharmacological treatment.

**Methods:** One-hundred and thirty-three patients (29 male, 106 female), mean age 51 ± 14 years, with depression in the course of bipolar I (37 patients), bipolar II (79 patients) and unipolar (17 patients) mood disorder were studied. The duration of illness was 8.2 ± years, and duration of a depressive episode was 4.6 ± 1.8 months. The intensity of depression, as measured by the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), was 19.6 ± 9.5 points. The second measurement of HCY was carried out after the treatment with an antidepressant or/and mood-stabilizing drugs, with depression intensity of ≤ 7 points. Hyperhomocysteinemia (HHCY) was defined as HCY level > 15 μM/l.

**Results:** During a depressive episode, the mean HCY concentration was 14.0 ± 8.2 mM/l, of vitamin B12 342 ± 145 pg/ml, and folic acid 5.79 ± 2.96 ng/ml. Significant negative correlation was found between the levels of HCY and of both vitamins. HHCY before treatment was observed in 38% of patients, significantly more often in men (62%) than in women (32%). During remission, the mean HCY concentration was 13.0 ± 7.5 mM/l, (significant difference in bipolar II) and the percentage of patients with HHCY significantly decreased (23% of patients 38% male, 19% female).

**Conclusions:** These results point to a significant frequency of HHCY, especially in men, during depression in the course of affective disorders as well as its marked decrease after the treatment. They also confirm a correlation between an increased concentration of HCY and lower level of vitamin B12 and folic acid during a depressive episode. However, further studies are needed to better define a pathogenic role of HCY in affective disorders.

**Słowa kluczowe:** homocysteina, choroby afektywne, witamina B<sub>12</sub>, kwas foliowy

**Key words:** homocysteine, affective disorders, vitamin B<sub>12</sub>, folic acid

## WSTĘP

Homocysteina (HCY) jest aminokwasem siarkowym powstającym w wyniku demetylacji metioniny. Powstaje ona we wszystkich komórkach człowieka, następnie zostaje uwolniona do krwi, gdzie w 80% związana jest z białkami osocza. Metabolizuje się głównie na drodze remetylacji w metioninę i transsulfuracji w cystationinę. Podwyższony poziom homocysteiny jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka powstawania miażdżycy, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, chorób neurodegeneracyjnych i zaburzeń psychicznych.

Wartości referencyjne stężenia homocysteiny w surowicy wynoszą od 5 do 12–15  $\mu\text{mol/l}$  (w zależności od stosowanej metody oznaczania). Wzrost stężenia tego aminokwasu w surowicy powyżej wartości referencyjnych określa się mianem hyperhomocysteinemii.

Hyperhomocysteinemia (HHCY) może się wiązać z nieprawidłowościami w zakresie enzymów rozkładających HCY takich jak:  $\beta$ -syntaza cystationiny (CBS) oraz reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR). Pierwszy szlak metaboliczny przebiega przy współdziałaniu kwasu foliowego i cyjanokobalaminy (witamina B<sub>12</sub>), zaś drugi wymaga pirydoksyny (witamina B<sub>6</sub>). Ważnym czynnikiem HHCY jest również palenie papierosów, które w populacji osób leczonych psychiatrycznie jest stosunkowo wysokie, a palacze z HHCY są szczególnie narażeni na choroby sercowo-naczyniowe (Pratt i Brody 2010).

W krajach z przewagą żywności wysoko przetworzonej, bogatej w duże ilości metioniny i tłuszczów nasyconych, obserwuje się zwiększoną liczbę przypadków depresji (10–30%), natomiast w populacjach spożywających pokarmy bogate w nienasycone kwasy omega-3 oraz zielone warzywa i owoce posiadające kwas foliowy i witaminy z grupy B (kraje azjatyckie) zapadalność na depresję jest znacznie niższa i kształtuje się na poziomie 5% (Lee i wsp. 1998). Jest to zgodne z badaniami, jakie wykonali Skarupski i wsp. (2010), którzy obserwowali mniejsze występowanie objawów depresyjnych w grupie 3503 osób spożywających wysokie dawki witamin B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>.

Obniżone stężenie kwasu foliowego oraz witaminy B<sub>12</sub> w surowicy krwi z jednoczesnym zwiększeniem stężenia HCY stanowi czynnik ryzyka rozwoju depresji oraz powoduje zwiększoną ciężkość jej przebiegu. Cechy HHCY stwierdzane są nawet u połowy chorych cierpiących na depresję (Bolander-Gouaille i Bottiglieri 2003, Opolska i wsp. 2006). Metaanaliza z 2008 roku wykazała znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia depresji wśród starszych osób charakteryzujących się podwyższonym stężeniem homocysteiny w surowicy krwi (Almeida i wsp. 2008). W największym badaniu przeprowadzonym do tej pory, obejmującym 11 757 uczestników, Gu i wsp. (2012) wykazali znamiennej zależność pomiędzy podwyższonym stężeniem HCY a występowaniem objawów depresyjnych.

Badanie Rotterdam Study wykazało zależność pomiędzy HHCY, niedoborem kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> a wystąpieniem depresji (Tiemeier i wsp. 2002). W pracy Penninx i wsp. (2000) w grupie 700 kobiet stwierdzono dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia umiarkowanej depresji w sytuacji zmniejszenia stężenia witaminy B<sub>12</sub>. Podobne obserwacje poczynili badacze chińscy, potwierdzając, że zmniejszenie poziomu kobalaminy stanowi niezależny czynnik wystąpienia objawów depresyjnych (Ng i wsp. 2009). Ramos i wsp. (2004) stwierdzili asocjację pomiędzy obniżonym poziomem kwasu foliowego a depresją u kobiet, natomiast w grupie pacjentów japońskich Nanri i wsp. (2010) obserwowali taką korelację u mężczyzn. Znaczącą korelację między wyższym stężeniem HCY a obniżonym stężeniem kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> u chorych na depresję wykazali ostatnio badacze z Nigerii (Ebesunun i wsp. 2012).

Suplementacja za pomocą kwasu foliowego lub witaminy B<sub>12</sub> w celu zmniejszenia stężenia homocysteiny uważana jest za procedurę terapeutyczną w depresji. W celu zwiększenia skuteczności leków przeciwdepresyjnych stosuje się potencjalizację za pomocą kwasu foliowego (Fava i wsp. 1997, Fava 2007). Najnowsze badanie (Venkatasubramanian i wsp. 2013) wykonane u kobiet wykazało zwiększony efekt przeciwdepresyjny fluoksetyny (20 mg na dobę) po dodaniu kwasu foliowego 5 mg na dobę. Wysokie

stężenia witaminy B<sub>12</sub> są związane z większą skutecznością leków przeciwdepresyjnych (Hintikka i wsp. 2003), jak również z lepszym efektem wlewu ketaminy (Permoda-Osip i wsp. 2013).

Podwyższone stężenia HCY obserwuje się również w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Dittman i wsp. (2007) wykazali w grupie 55 pacjentów z CHAD w trakcie remisji istotnie wyższy poziom HCY niż w grupie kontrolnej. Podobne obserwacje poczynili Osher i wsp. (2008) w grupie 57 pacjentów z CHAD w okresie remisji, którzy wykazali wyższe stężenie HCY u mężczyzn w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyższe stężenie HCY w tej grupie korelowało z gorszym wykonaniem testów neuropsychologicznych mierzących funkcje poznawcze. Dias i wsp. (2009), nie wykazali różnic pomiędzy pacjentami z CHAD w fazie remisji i grupą kontrolną w odniesieniu do poziomu HCY, kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>, chociaż zaobserwowali oni istotnie wyższy poziom HCY u chorych mężczyzn, w porównaniu do chorych kobiet. W ostatniej pracy – badaczy tunezyjskich – stwierdzono istotnie wyższe stężenie HCY u pacjentów z CHAD typu I w porównaniu z grupą osób zdrowych (Ezzaher i wsp. 2011).

Celem niniejszego badania była ocena stężenia homocysteiny, witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i II oraz zaburzeń depresyjnych nawracających, w okresie ostrego epizodu oraz wpływu leczenia przeciwdepresyjnego na poziom HCY.

## METODYKA BADAŃ

### Badani pacjenci

W badaniu uczestniczyły 133 osoby (106 kobiet, 27 mężczyzn), w wieku od 20 do 78 lat (średni wiek 51 ±14 lat) z epizodem depresyjnym w przebiegu choroby afektywnej jedno- bądź dwubiegunowej. Badaniem objęto 37 osób z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej typu I (CHAD 1), 79 osób z jej II podtypem (CHAD 2) oraz 17 chorych na zaburzenia depresyjne nawracające. Pacjenci byli rekrutowani spośród chorych hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Przyklinicznej Poradni Zdrowia Psychicznego. Średni okres trwania choroby w badanej grupie wynosił 8 lat (8,2 ±3,4). Średni czas trwania obecnego epizodu wynosił 4,6 ±1,8 miesięcy.

### Badanie psychometryczne

Do pomiaru nasilenia depresji stosowano 17-itemową skalę Hamiltona. W badanej grupie średnie nasile-

nie epizodu depresyjnego mierzonego skalą Hamiltona wynosiło 19,6 ±9,5 punktów. Jako kryterium remisji przyjęto nasilenie depresji w tej skali ≤7 punktów.

## Badania laboratoryjne

### Analiza stężenia homocysteiny

Przygotowanie próbek. Analizowany osoczowy związek tiolowy (Homocysteina, Fluka, Niemcy) rozcieńczano wodą w stosunku 2:1 i zredukowano za pomocą 1-proc. TCEP (Tris-(2-carboxyethyl)-phosphin-hydrochlorid, Applichem, Niemcy) w stosunku 1:9. Następnie próbki odbiałczano 1M HClO<sub>4</sub> w stosunku 2:1 i podawano do układu HPLC/EC.

### Oznaczanie stężenia homocysteiny

Próbki podawano do układu HPLC (P580A, Dionex, Niemcy) połączonego z detektorem elektrochemicznym (CoulArray 5600, ESA, USA). Analizę przeprowadzano na kolumnie ThermoHypersil BDS C18 (250 mm × 4,6 mm × 5μm, Niemcy) w warunkach izokratycznych, używając jako fazę ruchomą 0,15 M bufor fosforanowy o pH 2,9 z dodatkiem 12,5–17-proc. acetonitrylu (Accinni i wsp. 2000).

Do sterowania układem, zbierania i obróbki danych używano oprogramowania Chromeleon (Dionex, Niemcy).

### Analiza stężenia kwasu foliowego i witamina B<sub>12</sub>

Oznaczanie kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> wykonywano za pomocą metody immunodiagnostycznej, stosując bezpośrednią procedurę chemoluminiscencyjną z zastosowaniem testów ADVIA Centaur Folate i ADVIA Centaur V<sub>B12</sub>.

### Przebieg badania

Podczas pierwszej wizyty w okresie ostrego epizodu depresji pobierano krew do określenia poziomu homocysteiny, witaminy B<sub>12</sub> oraz kwasu foliowego. Kontrolne pobranie krwi do pomiaru stężenia homocysteiny miało miejsce w trakcie remisji epizodu depresyjnego. Okres od pierwszego pobrania do drugiego wynosił od 4 tygodni do 12 miesięcy (średnio 4,6 ±1,7 miesięcy SD). W celu leczenia depresji wszyscy pacjenci otrzymywali leki przeciwdepresyjne i/lub leki normotymiczne w dawkach terapeutycznych (mirtazapina, wenlafaksyna, trazodon, sertralina, bupropion, paroksetyna, klomipramina, fluoksetyna, reboksetyna, escitalopram, kwetiapina, lamotrygina, topiramata, kłozapina, lit, kwas walproinowy, karbamazepina, olanzapina risperidon).

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

## Statystyka

Obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą pakietu Statistica, wersja 10. Dla oceny rozkładu wyników używano testu Shapiro–Wilka. Ze względu na to, że stężenia homocysteiny, kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> nie miały rozkładu normalnego, stosowano testy nieparametryczne. Dla analizy korelacji między stężeniem tych substancji stosowano test Spearmana. Oceny wpływu leczenia na stężenie homocysteiny dokonywano za pomocą testu Wilcozona. Dla porównania odsetek procentowych stosowano test  $\chi^2$ . Znamienność statystyczną ustalono na poziomie  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

W okresie nasilenia objawów depresji w badanej grupie hiperhomocysteinemię stwierdzono u 47 osób (35%), w tym u 10 osób z CHAD 1 (27%), u 30 osób z CHAD 2 (38%) i u 7 osób z depresją nawracającą (41%). HHCY występowała istotnie częściej u mężczyzn (62%) niż u kobiet (32%),  $p = 0,005$  (test  $\chi^2$ ).

Średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> wyniosło  $342 \pm 153$  pg/ml, zaś kwasu foliowego  $5,8 \pm 3,1$  ng/ml. Obniżony poziom witaminy B<sub>12</sub> (poniżej 180 pg/ml) stwierdzono u 15 osób (11%), natomiast obniżony poziom kwasu foliowego (poniżej 2,3 ng/ml) stwierdzono u 9 osób

(7%). Stężenie kwasu foliowego było niższe u mężczyzn niż u kobiet ( $4,9 \pm 3,1$  vs  $6,0 \pm 3,1$  ng/ml;  $p = 0,10$ ). Różnica ta osiągnęła istotność statystyczną w grupie osób z nawracającymi zaburzeniami depresyjnymi ( $p < 0,05$ ) ( $7,8 \pm 4,8$  vs  $3,9 \pm 1,6$  ng/ml).

W wypadku obu witamin obserwowano statystycznie istotną ujemną korelację z poziomem homocysteiny. Dla witaminy B<sub>12</sub> współczynnik korelacji wynosił  $-0,260$ , ( $p = 0,005$ ), a dla kwasu foliowego  $-0,227$  ( $p = 0,014$ ).

Charakterystykę kliniczną poszczególnych grup oraz wyniki w okresie nasilenia objawów depresji przedstawiono w tabeli 1.

Korelacja między poziomem homocysteiny a witaminami osiągnęła istotność tylko w grupie CHAD typu 2.

W okresie remisji depresji w badanej grupie HHCY stwierdzono u 30 osób (23%), co stanowi istotnie mniejszy odsetek niż w okresie depresji (35%). Różnica ta jest istotna statystycznie,  $p = 0,022$  (test  $\chi^2$ ). Podobnie jak w okresie depresji HHCY występowała istotnie częściej u mężczyzn (38%) niż u kobiet (19%),  $p = 0,008$  (test  $\chi^2$ ).

HHCY stwierdzono u 8 osób z CHAD 1 (22%), u 19 osób z CHAD 2 (24%) i u 4 osób z depresją nawracającą (24%).

W tabeli 2 przedstawiono dane dotyczące wpływu leczenia depresji na stężenie homocysteiny w poszczególnych grupach diagnostycznych, u mężczyzn i kobiet.

**Tabela 1.** Charakterystyka kliniczna poszczególnych grup pacjentów oraz wyniki w okresie nasilenia objawów depresji

	CHAD typu 1 N = 37	CHAD typu 2 N = 79	Depresja nawracająca N = 17
Płeć (% kobiet)	84%	78%	65%
Wiek	$52 \pm 13$	$49 \pm 15$	$54 \pm 18$
Długość choroby	$8,1 \pm 5,6$	$8,2 \pm 4,6$	$7,4 \pm 3,2$
Długość epizodu depresji	$4,6 \pm 1,8$	$4,7 \pm 1,8$	$5,2 \pm 1,7$
Nasilenie depresji	$19,4 \pm 10,7$	$20,3 \pm 1,8$	$18,8 \pm 3,0$
Homocysteina	$13,8 \pm 8,7$	$14,7 \pm 6,4$	$13,7 \pm 5,1$
Wit. B <sub>12</sub>	$344 \pm 152$	$333 \pm 115$	$328 \pm 154$
Kwas foliowy	$6,0 \pm 2,9$	$4,9 \pm 3,0$	$6,4 \pm 4,4$
Korelacja HCY Wit B <sub>12</sub>	-0,043	-0,371*	-0,022
Korelacja HCY kwas foliowy	-0,152	-0,246*	-0,099

\* Korelacja istotna  $p < 0,05$ .

**Tabela 2.** Wpływ leczenia przeciwdepresyjnego na stężenie homocysteiny

Badana grupa	HCY O	HCY K	P
Cała grupa (n = 133)	$14,0 \pm 8,2$	$12,9 \pm 8,2$	0,082
Kobiety (n = 104)	$13,8 \pm 8,7$	$12,6 \pm 8,8$	0,112
Mężczyźni (n = 29)	$14,7 \pm 6,4$	$14,0 \pm 5,8$	0,399
CHAD 1 (n = 37)	$12,3 \pm 6,6$	$12,0 \pm 6,3$	0,721
CHAD 2 (n = 79)	$14,9 \pm 9,3$	$13,5 \pm 9,6$	0,042*
Depresja nawracająca (n = 17)	$13,7 \pm 5,1$	$12,1 \pm 3,7$	0,507

\* Różnica istotna statystycznie.

We wszystkich badanych podgrupach stwierdzono zmniejszenie stężenia HCY po leczeniu, które osiągnęło znamienność statystyczną w przypadku grupy CHAD typu 2.

## OMÓWIENIE

W przedstawionym tu badaniu wykazano wysoki odsetek występowania HHCY u chorych na depresję w przebiegu ostrego epizodu (35% w całej grupie, 32% u kobiet, 62% u mężczyzn). Potwierdza to dane dotyczące związku między objawami depresji a wysokim poziomem HCY przedstawiane w licznych pracach (Bolander-Gouaille i Bottiglieri 2003, Opolska i wsp. 2006, Gu i wsp. 2012). Podwyższony poziom HCY opisywano również u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową znajdujących się w okresie remisji (Dittman i wsp. 2007, Osher i wsp. 2008). Stwierdzony w niniejszym badaniu większy odsetek HHCY u mężczyzn niż u kobiet znajduje odzwierciedlenie w innych pracach (Osher i wsp. 2008, Dias i wsp. 2009), choć interpretacja tego zjawiska nie jest jednoznaczna. Jednym z czynników usposabiających do obniżenia poziomu homocysteiny w surowicy krwi jest aktywność fizyczna (Neuman i wsp. 2013). Niska aktywność fizyczna w trakcie epizodu depresji oraz jej zwiększenie w trakcie remisji objawów depresji mogą częściowo tłumaczyć opisywane wyniki.

W odróżnieniu od częstego występowania zwiększonego stężenia homocysteiny obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego obserwowano jedynie u niewielkiego odsetka badanych pacjentów (odpowiednio 11% i 7%). Potwierdzono natomiast istotną ujemną korelację w całej grupie między stężeniem HCY a obu witamin opisywaną przez innych badaczy (Tiemeier i wsp. 2002, Ebesunun i wsp. 2012).

Celem niniejszej pracy było również badanie wpływu leczenia przeciwdepresyjnego na stężenie homocysteiny. Dotychczas badań takich nie prowadzono. Wykazaliśmy, że częstość odsetka HHCY ulega istotnemu zmniejszeniu (z 47% do 30%) u pacjentów będących w okresie remisji po leczeniu. Stężenia HCY po leczeniu w całej grupie były niższe o 8% w porównaniu z okresem ostrego epizodu, a w grupie pacjentów z CHAD typu 2 różnica osiągnęła istotność statystyczną. Ograniczeniem badania była niewielka liczba osób z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi.

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy wskazują, że chorzy na depresję po leczeniu mają nieco niższe (aczkolwiek niekiedy statystycznie istotne) stężenia HCY w porównaniu ze stężeniem w okresie ostrego

epizodu. Może to potwierdzać celowość procedur, w których stosuje się kwas foliowy i witaminy B<sub>12</sub>, których stężenie wykazuje ujemną korelację ze stężeniem HCY, w celu wzmocnienia skuteczności terapii depresji. Nie upoważnia to jednak do wnioskowania, że zmniejszenie stężenia HCY ma bezpośredni związek z działaniem przeciwdepresyjnym. Również po leczeniu w okresie remisji u 30% pacjentów z badanej grupy występowała HHCY, a w badaniach przeprowadzonych w CHAD podwyższone stężenie HCY stwierdzono również u pacjentów znajdujących się w remisji (Dittman i wsp. 2007, Osher i wsp. 2008). Według badaczy izraelskich podwyższone stężenie homocysteiny w CHAD może wiązać się głównie z osłabieniem sprawności funkcji poznawczych (Osher i wsp. 2008). Wydaje się więc, że ustalenie, na czym polega rola homocysteiny w patogenezie chorób afektywnych, winno być przedmiotem dalszych badań.

## PIŚMIENNICTWO

1. Accinni R, Bartesaghi S, De Leo G, Cursano CF, Achilli G, Loaldi A i wsp. Screening of homocysteine from newborn blood spots by high-performance liquid chromatography with colorimetric array detection. *J Chromatogr A* 2000; 896:183–189.
2. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Norman P, Jamrozik K, Flicker L. Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(11): 1286–94.
3. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C>T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 618–626.
4. Bolander-Gouaille C, Bottiglieri T. Homocysteine, related vitamins and neuropsychiatric disorders. 2003; Springer-Verlag, New York, LLC.
5. Dias VV, Brissos S, Cardoso C, Andrezza AC, Kapczinski F. Serum homocysteine levels and cognitive functioning in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2009; 113(3):285–90.
6. Dittmann S, Seemüller F, Schwarz MJ, Kleindienst N, Stampfer R, Zach J, Born C, Bernhard B, Fast K, Grunze H, Engel RR, Severus E. Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results. *Bipolar Disord*. 2007; 9(1–2):63–70.
7. Ebesunun MO, Eruvulobi HU, Olagunju T, Owoloye OA. Elevated plasma homocysteine in association with decreased vitamin B(12), folate, serotonin, lipids and lipoproteins in depressed patients. *Afr J Psychiatry* 2012; 15(1):25–9.
8. Fava M. Augmenting antidepressants with folate: a clinical perspective. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 10: 4–7.
9. Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 426–428.
10. Gu P, DeFina LF, Leonard D, John S, Weiner MF, Brown ES. Relationship between serum homocysteine levels and depressive symptoms: The Cooper Center Longitudinal Study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73, 691–695.
11. Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamaki H. High vitamin B12 level and good treatment response may be associated in major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2003; 3: 17.

12. Lee S, Wing YK, Fong S: A controlled study of folate levels in Chinese inpatients with major depression in Hong Kong. *J Affect Disord* 1998; 49(1), 73–77.
13. Nanri A, Mizoue T, Matsushita Y, Sasaki S, Ohta M, Sato M i wsp.: Serum folate and homocysteine and depressive symptoms among Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(3): 289–96.
14. Neuman JC, Albright KA, Schalinske KL: Exercise prevents hyperhomocysteinemia in a dietary folate-restricted mouse model. *Nutr Res*. 2013; 33(6):487–93.
15. Ng TP, Feng L, Niti M, Kua EH, Yap KB: Folate, vitamin B12, homocysteine, and depressive symptoms in a population sample of older Chinese adults. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(5): 871–6.
16. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Stensvold I, Nordrehaug JE, Kvale G i wsp.: Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 136–143.
17. Opolska A, Karakuła H, Kowal A, Szymona K, Polz-Dacewicz M: Comparison of serum homocysteine levels between patients with depression and control group members – preliminary report. *Pol J Environ Stud* 2006; 15, 2B, p. 2, 523–527.
18. Osher Y, Bersudsky Y, Silver H, Sela BA, Belmaker RH: Neuropsychological correlates of homocysteine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2008; 105(1–3):229–33.
19. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP: Vitamin B(12) deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 715–721.
20. Permoda-Osip A, Dorszewska J, Bartkowska-Sniatkowska A, Chlopocka-Wozniak M, Rybakowski JK: Vitamin B12 level may be related to the efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46: 227–228.
21. Pratt LA, Brody DJ: Depression and smoking in the U.S. household population aged 20 and over, 2005–2008. *NCHS Data Brief*. 2010;(34):1–8.
22. Ramos MI, Allen LH, Haan MN, Green R, Miller JW: Plasma folate concentrations are associated with depressive symptoms in elderly Latina women despite folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(4): 1024–8.
23. Skarupski KA, Tangney C, Li H, Ouyang B, Evans DA, Morris MC: Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(2):330–5.
24. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM: Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2099–2101.
25. Venkatasubramanian R, Kumar CN, Pandey RS: A randomized double-blind comparison of fluoxetine augmentation by high and low dosage folic acid in patients with depressive episodes. *J Affect Disord* 2013; 5;150(2):644–8.

---

*Autor do korespondencji:*

*Dr n. med. Agnieszka Permoda-Osip*

*Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu*

*ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Polska*

*tel. +48 61 847 531*

*e-mail: a.a.p@wp.pl*

---