

Specjalnie dla Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii

Only for Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology

AGNIESZKA PERMODA-OSIP, JANUSZ K. RYBAKOWSKI

Hiperhomocysteinemia w zaburzeniach psychicznych

Hyperhomocysteinemia in mental disorders

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Podwyższony poziom homocysteiny jest przyczyną powstawania miażdżycy, chorób naczyniowych, chorób neurodegeneracyjnych i zaburzeń psychicznych. Prezentowana praca przedstawia aktualne poglądy na temat hiperhomocysteinemii oraz jej wpływu na powstawanie zaburzeń psychicznych. Omówiono metabolizm homocysteiny oraz wpływ różnych czynników na jego przebieg, a także patomechanizm zmian wynikających z jej podwyższonego stężenia. Zwrócono uwagę na zaburzenia genetyczne prowadzące do zwiększonego stężenia homocysteiny i ich korelację z zaburzeniami psychicznymi i otępieniami. Opisano wielokierunkowy wpływ Hcy na układ naczyniowy, immunologiczny, neuroprzekaźnikowy oraz jej działanie neurotoksyczne. Przedstawiono również złożone korelacje niedoborów witaminowych i hiperhomocysteinemii z depresją, zaburzeniami funkcji poznawczych oraz otępieniem. Homocysteinowa teoria depresji jest ciągle weryfikowana. Doustna suplementacja witamin z grupy B i kwasu foliowego może istotnie zmniejszyć stężenie homocysteiny w surowicy krwi.

SUMMARY

Increased level of homocysteine is the cause of arteriosclerosis, vascular disorders, neurodegenerative diseases and mental disorders. This paper presents current views on hyperhomocysteinemia and its pathogenic role in mental disorders. The homocysteine metabolism is described as well as the influence of various factors on it, and also the pathomechanism of alterations resulting from an increased level of homocysteine. There is also a focus on genetic disorders leading to increased level of homocysteine and its correlation with mental disorders and dementia. The multidirectional influence of hyperhomocysteinemia on cardiovascular, immune and neurotransmitter systems is described as well as a neurotoxic action of homocysteine. Complex correlations between vitamin deficiency and hyperhomocysteinemia with depression, cognitive functions impairment and dementia are also presented. Oral supplementation with B-group vitamins and folic acid can significantly decrease a level of homocysteine in blood serum.

Słowa kluczowe: homocysteina, zaburzenia afektywne, otępienie, funkcje poznawcze

Key words: homocysteine, affective disorders, dementia, cognitive functions.

WSTĘP

Badania przeprowadzone w ostatnich dwóch dekadach wykazały, że zwiększony poziom homocysteiny (Hcy) jest przyczyną powstawania miażdżycy, choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu, chorób neurodegeneracyjnych i zaburzeń psychicznych, dzięki czemu homocysteina zyskała miano „cholesterolu XXI wieku” (Naruszewicz, 2003). Uważa się, że związane z hiperhomocysteinemią ryzyko powikłań naczyniowych, w tym udaru mózgu, rośnie o 6–7% wraz ze zwiększeniem stężenia homocysteiny o każdy 1 $\mu\text{mol/l}$

powyżej wartości średniej (Bots i wsp., 1999). Z przeprowadzonych badań wynika, że zmniejszenie stężenia Hcy o 3 $\mu\text{mol/l}$ jest związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca o 11-16%, udaru mózgu o 19-22% i zakrzepicy żyłnej o 25% (Refsum i wsp., 2004; Refsum i wsp., 1998; Wald i wsp., 2002).

Współistnienie depresji z chorobami układu naczyniowego, szczególnie wśród populacji osób starszych jest częste. Zarówno w depresji, jak i chorobach układu sercowo-naczyniowego podobne dysfunkcje w zakresie m.in. układu

krzepnięcia i immunologicznego mogą sugerować wspólne tło patologiczne tych chorób. Wydaje się, że zaburzenia funkcji śródbłonna, również podwyższony poziom homocysteiny może leżeć u podstaw wspólnego patomechanizmu depresji i chorób naczyniowych (Rybakowski i wsp., 2006).

Podwyższenie poziomu homocysteiny skutkuje obniżeniem stężenia S-adenozylometioniny (SAM) i co za tym idzie zaburzeniem metabolizmu DNA, RNA, fosfolipidów i peptydów (m.in. neuroprzekazników).

HIPERHOMOCYSTEINEMIA

Homocysteina, opisana po raz pierwszy przez Butza i du Vigneauda (1932), jest aminokwasem siarkowym powstającym w wyniku demetylacji metioniny. Dostarczana z pożywieniem metionina, w reakcji katalizowanej przez adenozylofransferazę metioninową (MAT), ulega przemianom do SAM, przez co jej grupa metylowa ulega aktywacji. W wyniku demetylacji SAM powstaje S-adenozylhomocysteina (SAH), dalej hydrolizowana do homocysteiny. S-adenozylometionina jest niezbędna jako dawca rodnika metylowego w większości przemian biochemicznych, w tym metabolizmu białek, lipidów oraz kwasów nukleinowych.

Homocysteina powstaje 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. Hiperhomocysteinemia może się wiązać z nieprawidłowościami w zakresie enzymów rozkładających Hcy takich jak: -syntaza cystationiny (CBS) oraz reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR). Pierwszy szlak metaboliczny przebiega przy współudziale kwasu foliowego i cyjanokobalaminy (witamina B12), zaś drugi wymaga pirydoksyny (witamina B6).

Przedstawiony poziom homocysteiny w osoczu krwi zawiera się w zakresie 5–15 $\mu\text{mol/l}$. Fizjologicznie, stężenie Hcy zwiększa się wraz z wiekiem, a także jest wyższe u mężczyzn (Marengoni i wsp., 2004). Powyżej stężenia 15 $\mu\text{mol/l}$ rozpoznaje się hiperhomocysteinemię. Kang i wsp. (1992) podzielili hiperhomocysteinemię w skali trzystopniowej:

- postać umiarkowana — średnie stężenie w surowicy 16–30 $\mu\text{mol/l}$;
- postać pośrednia — średnie stężenie w surowicy 31–100 $\mu\text{mol/l}$;
- postać ciężka — średnie stężenie w surowicy powyżej 100 $\mu\text{mol/l}$.

Występowanie hiperhomocysteinemii w ogólnej populacji ocenia się na 5–7% (Strangl i wsp., 2002; Selhub i wsp., 1993; Welch i Loscalzo, 1998). W Polsce występowanie podwyższonego stężenia Hcy jest istotnie częstsze wśród mężczyzn i rośnie wraz z wiekiem. Badanie NATPOL

PLUS, przeprowadzone w latach 1993–2001, wykazało w grupie wiekowej 18–39 lat hiperhomocysteinemię u 6,7% kobiet i u 17,4% mężczyzn. Wśród osób z przedziału wiekowego 40–59 lat występowanie podwyższonego stężenia Hcy obserwowane było u 9,7% kobiet i 23% mężczyzn, natomiast w grupie powyżej 60. r.ż. aż u 25,3% kobiet i 34,4% mężczyzn (Zdrojewski i wsp., 2004).

Podwyższony poziom homocysteiny wywołują między innymi: niedobór kwasu foliowego oraz witamin: B6 i B12, genetycznie uwarunkowany niedobór lub brak reduktazy metylenotetrahydrofolianowej, syntazy metioninowej, -syntazy cystationinowej, a także niewydolność nerek, cukrzyca, niedoczynność tarczycy, niewydolność wątroby, atrofia żołądka, nieswoiste zapalenia jelit, łuszczyca, bielactwo limfoplasytyczna, choroba Cushinga, niektóre leki w tym: środki przeczyszczające, diuretyczne, karbamazepina i kwas walproinowy (Selhub i wsp., 2000; Clarke i wsp., 2003; Friedman i wsp., 2001; Wolters i wsp., 2004; Romagnuolo i wsp., 2001; Nilsson i wsp., 2004; Westphal i wsp., 2003; Kang i wsp., 1988; Lievers i wsp., 2003; Nygard i wsp., 1995; van der Griend i wsp., 2000; de Bree i wsp., 2002; Stanger i wsp., 2003)

GENETYCZNE PODŁOŻE HIPERHOMOCYSTEINEMII

Gen kodujący ludzką CBS znajduje się na chromosomie 21q22.3 (Münke i wsp., 1988). Niedobór syntazy -cystationinowej zdarza się rzadko. Najczęściej występującym defektem jest mutacja punktowa nt 833 T C, której postacią heterozygotyczną przybiera fenotyp umiarkowanej hiperhomocysteinemii (Mudd i wsp., 1995). Abbott i wsp. (1987) opisali wśród pacjentów z ciężką hiperhomocysteinemią (homozygoty), oprócz opóźnionego rozwoju umysłowego, zaburzeń ostrości wzroku, przemieszczenia soczewek, drżenia tęczówek, jaskry, zaburzeń w budowie szkieletu kostnego i osteoporozy, współwystępowanie zaburzeń psychicznych. U 19% obserwowali zaburzenia osobowości, u 10% zaburzenia depresyjne, zaś u 5% zaburzenia obsesyjno-kompulsywne.

Gen MTHFR znajduje się w regionie chromosomu 1p36.3 (Goyette i wsp., 1994). Najczęstszą mutacją punktową genu MTHFR jest polimorfizm 677 C T (van der Put i wsp., 1995). W przypadku homozygot TT aktywność enzymatyczna produktu genowego zmniejsza się o 50%, zaś heterozygot CT o 25%, zwiększając tym samym poziom homocysteiny w surowicy krwi (Jacques i wsp., 1996). Kempisty i wsp. (2006, 2007) wykazali w 2 grupach chorych silną korelację pomiędzy polimorfizmem genu MTHFR a chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią. Asocjacje wykazano dla polimorfizmów MTHFR C677T i A1298C.

PATOMECHANIZM DZIAŁANIA HOMOCYSTEINY

Patogenetyczny wpływ podwyższonego poziomu homocysteiny na ludzki organizm jest wielokierunkowy. Dochodzi do uszkodzenia śródbłonna, pojawia się odpowiedź prozapalna organizmu, zaburzone są hemostaza krwi i neuroprzeżywalność, a także ujawnia się wpływ neurotoksyczny homocysteiny.

Uszkodzenie śródbłonna naczyniowego może odbywać się poprzez wpływ Hcy na hamowanie metylacji białka p21ras, hipometylacji laminy B i fosfotazy białkowej 2A. W następstwie autooksydacji grup tiolowych homocysteiny tworzą się toksyczne, reaktywne formy tlenu prowadzące do stresu oksydacyjnego i peroksydacji lipidów (błony komórkowe, LDL), w konsekwencji przyspieszając narastanie blaszki miażdżycowej. Pośrednim wpływem homocysteiny na naczynia krwionośne jest zmniejszenie dostępności tlenu azotu (NO), zaburzając tym samym ich funkcje wazomotoryczne.

U pacjentów z hiperhomocysteinemią stwierdza się wykładniki pobudzenia odpowiedzi prozapalnej związanej z podwyższeniem poziomu CRP (białko C-reaktywne), IL-6 (interleukina 6) i ACT (1-antychymotrypsyna). Pojawiają się zaburzenia hemostazy. Dochodzi do zwiększenia ekspresji czynnika tkankowego oraz zmniejszenia dostępności trombomoduliny na komórkach śródbłonna. Upośledzona jest aktywacja białka C i wiązanie tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) z komórkami endotelium. Zmniejsza się aktywność antytrombiny na niekorzyść podwyższonego poziomu trombiny. Homocysteina, poprzez zwiększenie syntezy tromboksanu A2 oraz zaburzenia wytwarzania substancji antyagregacyjnych, nasila agregację i aktywację trombocytów.

U pacjentów z podwyższonym stężeniem homocysteiny stwierdzono obniżone stężenie w płynie mózgoworzdzeniowym metabolitów monoaminowych: kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5HIAA), kwasu homowanilinowego (HVA) i 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu (MHPG). Wskazuje to na zaburzenia w metabolizmie serotoniny, dopaminy i noradrenaliny, neuroprzeżywalności odgrywających patogenetyczną rolę w chorobach afektywnych. Przyczynia się do tego m.in. obniżony poziom tetrahydrobiopteryny (BH4), będącej koenzymem dla hydroksylazy tyrozynowej i hydroksylazy tryptofanu (Bottiglieri i wsp. 1992, 2000).

Homocysteina, wywiera również wpływ neurotoksyczny w wyniku stymulacji wydzielania peptydów α -amyloidowych (A), powstających w mechanizmie proteolizy białkowego prekursora amyloidu (APP), oraz zwiększając aktywację receptorów glutaminergicznych typu N-metylo-D-asparagianu (NMDA), powodując wzrost stężenia jonów wapnia i uwalnianie proteaz, a następnie utratę łączności między komórkami nerwowymi oraz ich obumieranie.

HOMOCYSTEINA A DEPRESJA

Zwiększony poziom homocysteiny koreluje z występowaniem chorób afektywnych u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. W 1997 roku Alexopoulos wprowadził do terminologii medycznej pojęcie depresji naczyniowej (Alexopoulos i wsp., 1997). Hipoteza tej teorii opiera się na zwiększonej częstotliwości współwystępowania depresji u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, chorobą wieńcową, po przebytu udarze mózgu przebiegającym zarówno z objawami klinicznymi jak i z tak zwanymi udarami „niemymi” (Rabkin i wsp., 1983; Carney i wsp., 1987; Fujikawa i wsp., 1993; Coffey i wsp., 1990; Krishnan i wsp., 1989; Figiel i wsp., 1991). U pacjentów z depresją występuje 2-4 krotnie większe ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca, oraz 1,5 krotnie większe ryzyko wystąpienia zawału serca zakończonych zgonem w porównaniu z pozostałą populacją (Anda i wsp., 1993). Fujikawa i wsp. (1993) obserwowali wśród pacjentów powyżej 65. roku życia ze zdiagnozowaną depresją, ogniska niedokrwienne w mózgu u 65,9% chorych z początkiem wystąpienia zaburzeń afektywnych przed 65. rokiem życia i aż u 93,7% pacjentów z pierwszymi objawami po 65. roku życia.

Pierwsze powiązania między zwiększonym poziomem homocysteiny a depresją wykazali w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku Reynolds i wsp. (1970, 1983, 1984). Obecnie uważa się, że obniżone stężenie kwasu foliowego jak i witaminy B12 w surowicy krwi, z jednoczesnym zwiększeniem stężenia homocysteiny, stanowi czynnik ryzyka rozwoju depresji oraz powoduje zwiększoną ciężkość jej przebiegu. Badania wykazują, że cechy hiperhomocysteinemii stwierdzane są nawet u 55% chorych na depresję (Bolander-Gouaille i Bottiglieri, 2003; Opolska i wsp., 2006). Badanie przeprowadzone w okręgu Hordaland zachodniej Norwegii na grupie około 18000 kobiet i mężczyzn (The Hordaland Homocysteine Study) wykazało asocjację między podwyższonym poziomem homocysteiny w depresji a polimorfizmem genu MTHFR. Nie wykazano takiego związku z poziomem folianów i wit. B12. (Bjelland i wsp., 2003; Nygard i wsp., 1997). Z drugiej strony, badanie Rotterdam (The Rotterdam Study – badanie populacji Rotterdamu w Holandii) pod kątem czynników wpływających na zaburzenia układów: sercowo-naczyniowego, nerwowego, wzrokowego, endokrynologicznego, psychicznego wśród populacji osób starszych wykazało statystyczną zależność pomiędzy hiperhomocysteinemią, niedoborem kwasu foliowego i witaminy B12 a wystąpieniem depresji (Tiemeier i wsp., 2002).

Badania Penninx i wsp. (2000) wykazały w grupie 700 kobiet dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia umiarkowanej depresji w sytuacji zmniejszenia stężenia witaminy B12. Podobne obserwacje poczynili naukowcy chińscy, potwierdzając, że zmniejszenie poziomu kobalaminy stanowi

niezależny czynnik wystąpienia objawów depresyjnych (Ng i wsp., 2009). Ramos i wsp. (2004) obserwowali asocjacje pomiędzy obniżonym poziomem kwasu foliowego a depresją tylko u kobiet. Natomiast w grupie pacjentów japońskich, Nanri i wsp. (2010) potwierdzili taką korelację jedynie u mężczyzn. Natomiast meta-analiza z 2008 roku wykazała znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia depresji wśród starszych osób, charakteryzujących się podwyższonym stężeniem homocysteiny w surowicy krwi (Almeida i wsp., 2008).

Normalizację stężenia homocysteiny uzyskuje się przy pomocy podawania kwasu foliowego i cyanokobalaminy. Badania Guaraldii i wsp. (1993) na grupie 20 osób, którym podawano 50 mg folianów wykazały ich wpływ przeciwdepresyjny. Fava i wsp. (1997) dowiedli, że odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne przy zastosowaniu fluoksetyny jest znacznie skuteczniejsza w wyniku dodatkowego zastosowania kwasu foliowego, jak również, że hiperhomocysteinemia związana jest z gorszą odpowiedzią na leczenie przeciwdepresyjne.

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).

HOMOCYSTEINA A FUNKCJE POZNAWCZE

Pacjenci z chorobami afektywnymi wykazują zaburzenia funkcji poznawczych. Zaburzenia te są stwierdzane zarówno w okresie ostrego epizodu manii i depresji, jak też w stanie remisji. Dotyczą one takich procesów poznawczych, jak uwaga, pamięć i funkcje wykonawcze (Borkowska i Rybakowski, 2001; Rybakowski i wsp., 2009).

Prins i wsp. (2002) wykazali korelację pomiędzy zwiększonym stężeniem homocysteiny a gorszymi wynikami testów psychomotorycznych u ludzi zdrowych. Osher i wsp. (2004) opisali natomiast znacznie większe pogorszenie funkcjonowania poznawczego u eutymicznych pacjentów dwubiegunowych z hiperhomocysteinemią w porównaniu z pacjentami z normalnym poziomem Hcy. Również Dittmann i wsp. (2007, 2008) wykazali podwyższony poziom homocysteiny u chorych w eutymii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, z zaburzonymi funkcjami poznawczymi w porównaniu do grupy kontrolnej. Wśród pacjentów ze schizofrenią, po obniżeniu poziomu homocysteiny, obserwowano poprawę w zakresie funkcjonowania neurokognitywnego (Levine i wsp., 2006).

Dotychczasowe badania wykazywały deficyty w szybkości przetwarzania informacji wśród depresyjnych pacjentów

w starszym wieku (Kramer-Ginsberg i wsp., 1999; Butters i wsp., 2004) oraz globalnie upośledzone wykonywanie testów neuropsychologicznych u osób z podwyższonym poziomem homocysteiny, współwystępującym z otępieniem lub bez (Regland i wsp., 1990; Clarke i wsp., 1998; Seshadri i wsp., 2002; Prins i wsp., 2002; Duthie i wsp., 2002). Ostatnio Alexopoulos i wsp. (2010) stwierdzili natomiast pozytywny wpływ podwyższonego poziomu homocysteiny na procesy przetwarzania informacji językowych. Zaburzony metabolizm kwasu glutaminowego w korze przedczołowej, występujący u osób afektywnych, koreluje z gorszymi funkcjami poznawczymi. Homocysteina, działając w sposób agonistyczny do kwasu glutaminowego w uszkodzonych synapsach, może poprawiać te deficyty językowe i zwiększać szybkość przetwarzania informacji u osób z depresją wieku podeszłego. Podobne obserwacje poczyniono wśród pacjentek z jadłowstrętem fizycznym i bulimią, u których również występuje dysfunkcja neuroprzekaznictwa glutaminergicznego, a zwiększony poziom homocysteiny koreluje z lepszą krótko i długo terminową pamięcią słowną.

HOMOCYSTEINA A OTEPIENIE

Zgodnie z definicją, otępienie jest zespołem spowodowanym chorobą mózgu, zwykle o charakterze przewlekłym lub postępującym, w którym zaburzone są takie funkcje poznawcze jak: pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się, funkcje językowe, zdolność do porównywania, oceniania i dokonywania wyborów. Hiperhomocysteinemia jest czynnikiem ryzyka wystąpienia otępienia, w tym najczęstszego z nich, typu alzheimerowskiego. Charakterystyczne zmiany morfologiczne mózgu w chorobie Alzheimerera, takie jak zanik hipokampa i płątków skroniowych wykazują korelację z podwyższonym poziomem Hcy (Clarke i wsp., 1998; Williams i wsp., 2002). Zhang i wsp. (2007) wykazali w hipokampie zaburzenia fosforylacji białka tau wywołane HHcy, leżące u podstaw zmian neuropatologicznych tak zwanych taupatii. Na powiązanie Hcy z otępieniami wskazuje również jej związek ze zwiększoną inhibicją cholinesterazy i zwiększoną aktywnością butyrylocholinesterazy, co może mieć wpływ na początek i progresję choroby Alzheimerera (Darvesh i wsp., 2007). W badaniach pośmiertnych chorych z tym rodzajem otępienia w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano znaczny spadek S-adenozylometioniny (ok. 65-85%) (Morrison i wsp., 1996). Wykazano również, że substytucja SAM poprawia funkcje poznawcze u pacjentów z chorobą Alzheimerera (Reynolds i wsp., 1989).

Metaanaliza van Dam i wsp. (2009) wykazała, że u osób z chorobą Alzheimerera stwierdza się istotnie statystycznie podwyższone stężenie homocysteiny i zmniejszenie poziomu kwasu foliowego i wit. B12. Brytyjskie badanie OPTIMA

(Oxford Project to Investigate Memory and Ageing) wykazało wysoki poziom homocysteiny, niski witaminy B12 i kwasu foliowego u chorych z chorobą Alzheimera, niezależnie od płci, wieku, statusu społecznego i palenia papierosów. Badania kontrolne po 3 latach wykazały szybszą progresję choroby w grupie z wyższym wyjściowym poziomem homocysteiny (Koseoglu i wsp., 2007).

Rola leczenia suplementacyjnego kwasem foliowym, Wit. B12 i B6 w chorobie Alzheimera w licznych pracach przyniosła różne wyniki. Morris i wsp. (2006) wykazali istotne zmniejszenie ryzyka tej choroby przy podawaniu wysokich dawek kwasu foliowego, Luchsinger i wsp. (2007) nie obserwowali jednak takiej zależności. Aisen i wsp. (2003) podawali pacjentom z chorobą Alzheimera kwas foliowy, witaminę B12 i B6 w wysokich dawkach, badając ich korelację z poziomem Hcy, ale nie określając ich wpływu na zaburzenia neuropsychologiczne. Badanie wykazało znaczące obniżenie się poziomu homocysteiny pod wpływem tego leczenia.

PODSUMOWANIE

Podwyższony poziom homocysteiny jest czynnikiem ryzyka wielu chorób, natomiast doustna suplementacja kwasu foliowego i witamin z grupy B może istotnie zmniejszyć stężenie homocysteiny w surowicy krwi. Należy zatem zwrócić uwagę na możliwość podwyższonego poziomu homocysteiny i jej związek z objawami psychopatologicznymi i rozważyć postępowanie w tym zakresie.

PIŚMIENNICTWO

- Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet* 1987; 26: 959-69.
- Aisen PS, Egelko S, Andrews H, Diaz-Arrastia R, Weiner M, Decarli C i wsp. A pilot study of vitamins to lower plasma homocysteine levels in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 246-249.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(10): 915-22.
- Alexopoulos P, Topalidis S, Irmisch G, Prehn K, Jung SU, Pope K i wsp. Homocysteine and cognitive function in geriatric depression. *Neuropsychobiology* 2010; 61 (2): 97-104.
- 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.
- Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A i wsp. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285-294.
- 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.
- Bolander-Gouaille C, Bottiglieri T. Homocysteine, related vitamins and neuropsychiatric disorders. 2003; Springer-Verlag, New York, LLC.
- Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Dis* 2001; 3: 88-94.
- Bottiglieri T, Hyland K, Laundry M, Godfrey P, Carney MW, Toone BK i wsp. Folate deficiency, bipterin and monoamine metabolism in depression. *Psychol Med* 1992; 22 (4): 871-6.
- Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69 (2), 228-232.
- Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC i wsp. Homocysteine and short-risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999; 11: 38-42.
- Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH i wsp. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 587-595.
- Butz LW, du Vigneaud V. The formation of a homologue of cysteine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *J Biol Chem* 1932; 99: 135-42.
- Carney RM, Rich WM, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1273-1275.
- Clarke R, Lewington S, Landray M. Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: 131-133.
- Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B 12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1449-1455.
- Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Cress M, Saunders WB, Weiner RD. Leukoencephalopathy in elderly depressed patients referred for ECT. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 143-161.
- Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Weiner RD. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 187-189.
- Darvesh S, Walsh R, Martin E. Homocysteine thiolactone and human cholinesterases. *Cell Mol Neurobiol* 2007; 27: 33-48.
- De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 599-618.
- Dittmann S, Seemüller F, Grunze HC, Schwarz MJ, Zach J, Fast K i wsp. The impact of homocysteine levels on cognition in euthymic bipolar patients: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 899-906.
- Dittmann S, Seemüller F, Schwartz MJ, Kleindienst N, Stampfer R, Zach J i wsp. Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results. *Bipolar Disord* 2007; 9: 63-70.
- Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ. Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 908-913.
- 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.
- Figiel GS, Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Rao VP, Nemeroff CB, Boyko OB. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison between late age onset and early onset elderly depressed subjects. *Neurobiol Aging* 1991; 12: 245-247.

27. Folstein M, Liu T, Peter I, Buell J, Arsenault L, Scott T i wsp. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (6): 861-867.
28. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181-2189.
29. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993; 24: 1631-1634.
30. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG i wsp. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet* 1994; 7 (2): 195-200.
31. Guaraldi GP, Fava M, Mazzi F, la Greca P. An open trial of methyltetrahydro-folate in elderly depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 1993; 5: 101-105.
32. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH i wsp. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93 (1): 7-9.
33. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 278-298.
34. Kang SS, Zhou J, Wong PW, Kowalysyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988; 43 (4): 414-21.
35. Kempisty B, Bober A, Łuczak M, Czernski P, Szczepankiewicz A, Hauser J i wsp. Distribution of 1298A>C polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2007; 22 (1): 39-43.
36. Kempisty B, Mostowska A, Górska I, Łuczak M, Czernski P, Szczepankiewicz A i wsp. Association of 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci Lett* 2006; 400 (3): 267-71.
37. Koseoglu E, Karaman Y. Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Biochem* 2007; 40: 859-63.
38. Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR, Christiansen B, Hu B, Ashtari M i wsp. Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 101-105.
39. Krishnan KRR, Goli V, Ellinwood EH, France RD, Blazer DG, Nemeroff CB. Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. *Biol Psychiatry* 1988; 23:519-522; correction, 1989; 25: 822.
40. 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.
41. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I i wsp. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 265-269.
42. Lewis SJ, Lawlor DA, Davey-Smith G, Araya R, Timpson N, Day IN i wsp. The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006; 11 (4): 352-360.
43. Lievers KJ, Kluijtmans LA, Blom HJ. Genetics of hyperhomocysteinemia in cardiovascular disease. *Ann Clin Biochem* 2003; 40 (Pt 1): 46-59.
44. Lipsey JR, Spencer WC, Rabins PV, Robinson RG. Phenomenological comparison of poststroke depression and functional depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 527-529.
45. Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol* 2007; 64: 86-92.
46. Marengoni A, Cossi S, De Martinis M, Calabrese PA, Orini S, Grassi V. Homocysteine and disability in hospitalized geriatric patients. *Metabolism* 2004; 53: 1016-1020.
47. Morris MC, Evans DA, Schneider JA, Tangney CC, Bienias JL, Aggarwal NT. Dietary folate and vitamins B12 and B6 not associated with incident Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 435-443.
48. Morrison LD, Smith DD, Kish SJ. Brain Sadenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1996; 67: 1328-31.
49. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). Wyd. 7 ed. McGraw-Hill, Inc, 1995, ss. 1279-1327.
50. Münke M, Kraus JP, Ohura T, Francke U. The gene for cystathionine beta-synthase (CBS) maps to the subtelomeric region on human chromosome 21q and to proximal mouse chromosome 17. *Am J Hum Genet* 1988; 42 (4): 550-9.
51. 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.
52. Naruszewicz M. Czy homocysteina zostanie cholesterollem XXI wieku? *JAMA (wyd. pol.)* 2003; 5: 11-12, 572-573.
53. 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.
54. Nilsson SE, Takkinen S, Johansson B, Dotevall G, Melander A, Berg S i wsp. Laxative treatment elevates plasma homocysteine: a study on a population-based Swedish sample of old people. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 45-49.
55. 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.
56. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE i wsp. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526-1533.
57. Opolska A, Karakula 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.
58. Osher Y, Sela BA, Levine J, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in euthymic bipolar disorder patients showing functional deterioration. *Bipolar Disord* 2004; 6: 82-86.
59. 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.
60. Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clarke R i wsp. Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study; Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002; 59: 1375-1380.
61. Rabkin JG, Charles E, Kass F. Hypertension and DSM-III depression in psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1072-1074.
62. 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.
63. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J i wsp. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50 (1): 3-32, 38.
64. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998; 49: 31-62.

65. Regland B, Abrahamsson L, Gottfries CG, Magnus E. Vitamin B 12 analogues, homocysteine, methylmalonic acid, and transcobalamins in the study of vitamin B 12 deficiency in primary degenerative dementia. *Dementia* 1990; 1: 272-277.
66. Reynolds EH, Carney MW, Toone BK. Methylation and mood. *Lancet* 1984; 2: 196-198.
67. Reynolds EH, Godfrey P, Bottiglieri T, Toone BK, Carney MWP. S-adenosylmethionine and Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39 (suppl 1) 397A.
68. Reynolds EH, Preece JM, Bailey J, Coppen A. Folate deficiency in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1970; 117: 287-292.
69. Reynolds EH, Stramentinoli G. Folic acid, S-adenosylmethionine and affective disorder. *Psychol Med* 1983; 13: 705-710.
70. Robinson RG, Kubo KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion. *Brain* 1984; 107: 81-93.
71. Romagnuolo J, Fedorak RN, Dias VC, Bamforth F, Teltscher M. Hyperhomocysteinemia and inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2143-2149.
72. Rybakowski JK, Wykrętowicz A, Heymann-Szlachcińska A, Wysocki H. Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 889-891.
73. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19 (11): 791-5.
74. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinations of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-8.
75. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population: impact of folic acid fortification. *Public Health Rev* 2000; 28: 117-145.
76. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB i wsp. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-483.
77. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J i wsp. DACH-LIGA Homocystein e.V. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41 (11): 1392-403.
78. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart Journ* 2002; 23: 1738-1752.
79. 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.
80. Van Dam F, Van Gool WA. Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48 (3): 425-30.
81. Van der Griend R, Biesma DH, Haas FJ, Faber JA, Duran M, Meuwissen OJ i wsp. The effect of different treatment regimens in reducing fasting and postmethionine-load homocysteine concentrations. *J Intern Med* 2000; 248 (3): 223-9.
82. Van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Huevel LP i wsp. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; 346: 1070-1071.
83. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325 (7374), 1202.
84. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.
85. Westphal S, Rading A, Luley C, Dierkes J. Antihypertensive treatment and homocysteine concentrations. *Metabolism* 2003; 52: 261-263.
86. Williams JH, Pereira EA, Budge MM, Bradley KM. Minimal hippocampal width relates to plasma homocysteine in community-dwelling older people. *Age Ageing* 2002; 31: 440-444.
87. Wolters M, Strohle A, Hahn A. Age-associated changes in the metabolism of vitamin B(12) and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences (German). *Z Gerontol Geriatr* 2004; 37: 109-135.
88. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P, Konarski R, Manikowski A, Wolkiewicz E i wsp. Rozpoznanie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL Plus. *Kardiol Pol* 2004; 61: 1-26.
89. Zhang CE, Tian Q, Wei W, Peng JH, Liu GP, Zhou XW i wsp. Homocysteine induces tau phosphorylation by inactivating protein phosphatase 2A in rat hippocampus. *Neurobiol Aging* 2008; 29 (11): 1654-65.

Adres korespondencyjny:
Agnieszka Permoda-Osip
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. (61) 8475087, fax. (61) 8480392,
e-mail: a.a.p@wp.pl
