HIPERHOMOCYSTEINEMIA A CHOROBY NEUROLOGICZNE U OSÓB STARSZYCH

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND NEUROLOGICAL DISEASES IN THE ELDERLY

lic. Artur Wesoły [1] , mgr Marta Lewandowicz[2]
[1]student dietetyki, studia niestacjonarne drugiego stopnia Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
[2]Pracownia Geriatrii Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie
Przeprowadzone badania epidemiologiczne potwierdzają, iż podwyższony poziom homocysteiny w surowicy krwi dotyczy znacznego odsetka populacji osób starszych. Kwestia wpływu hiperhomocysteinemii na ryzyko wystąpienia chorób neurodegeneracyjnych nie jest jednoznacznie wyjaśniona. Większość zaburzeń neurodegeneracyjnych związana jest ze strukturalnymi zaburzeniami pewnych białek, które w konsekwencji prowadzą do pogorszenia funkcjonowania niektórych komórek nerwowych. Wśród najczęściej występujących zaburzeń neurodegeneracyjnych jest choroba Alzheimera, która stanowi zarazem dwie trzecie wszystkich rozpoznań demencji na świecie.Z badań przeprowadzonych in vivo na modelu zwierzęcym wynika, iż zarówno niedobór kwasu foliowego, jak i podwyższony poziom homocysteiny zaburza naprawdę DNA w neuronach, co w przypadku choroby Alzheimera skutkuje zwiększeniem wrażliwości neuronów na uszkodzenia oksydacyjne indukowane przez beta-amyloid. Ostatnia prace nie potwierdzają związku między podwyższonym poziomem homocysteiny a podwyższonym ryzykiem, czy postępem choroby Alzheimera. Niedobory zarówno kwasu foliowego, jak i witamin z grupy B w tym B6 i B12 mogą pośrednio wpływać na poziom homocysteiny we krwi.

Słowa kluczowe: homocysteina, choroby neurodegeneracyjne, osoby starsze

Abstract
Epidemiological studies confirm that elevated levels of homocysteine in blood serum concerns a significant part of the elderly population. The influence of hyperhomocysteinemia on the risk of neurodegenerative diseases is not unambiguously explained. Most neurodegenerative disorders are associated with structural disorders of certain proteins, which consequently lead to deterioration of some of the nerve cells' functions. Among the most common neurodegenerative disorders is Alzheimer's disease, which constitutes two-thirds of all diagnoses of dementia in the world. In-vivo studies on the animal model indicate that both folic acid deficiency and elevated homocysteine levels disturb DNA repair in neurons, which in the case of Alzheimer's disease results in increased neuronal sensitivity to oxidative damage induced by beta-amyloid. Recent work does not confirm the relationship between elevated levels of homocysteine and increased risk or the progression of Alzheimer's disease. Deficiencies of both folic acid and B vitamins, including vitamin B6 and vitamin B12, may indirectly affect the level of homocysteine in blood.

Key words: homocysteine, neurodegenerative diseases, elderly people

Wprowadzenie

Homocysteina (Hcy) jest związkiem należącym do grupy aminokwasów siarkowych. Została odkryta przez Vigneauda w 1932 roku. Pierwotnym celem ówczesnych badań było zidentyfikowanie pochodzenia siarki w cząsteczce insuliny [1, 2]. Butz i Vigneaud prowadząc badania nad rozkładem metioniny do homologicznych związków cystyny określili strukturę związku nazwanego homocysteiną [3]. W 1962 roku Carso i Neil opisali przypadek dwójki dzieci, który dotyczył występowania m.in. szybkiego rozwoju miażdżycy naczyń krwionośnych, zwichnięcia siatkówki oka oraz poważnych wad rozwoju. Przeprowadzony test nitroprusydowo-cyjankowy próbek moczu wykazywał zwiększone wydalanie aminokwasu zawierającego siarkę. Profesor Dent z University College Hospital Medical School jakościowo potwierdził nadmierne wydzielanie cystyny, a po dalszych badaniach ilościowych dowiódł, iż nadmiernie wydzielanym aminokwasem jest homocysteina [4]. Badania przeprowadzone kilka lat później przez Mudd i wsp. pozwoliły zidentyfikować jednostkę chorobową związaną z defektem genu kodującego enzym B-syntazę cystationową - homocystynurie [5] U pacjentów, którzy posiadali taki defekt genetyczny rozpoznawano miażdżycę i choroby zakrzepowe. Ponad 50% pacjentów miało nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe, a około 25% zmarło przed ukończeniem trzydziestego roku życia [6] [7]. W 1969 roku nastąpił przełom dotyczący łączenia podwyższonego poziomu homocysteiny z występowaniem chorób sercowo naczyniowych. McCully [8] opublikował pracę, w której opisał przypadki pacjentów z homocysteinurią. Zgony tych pacjentów

spowodowane były przede wszystkim powikłaniami chorób sercowo-naczyniowych. Badacz wysnuł teorię, iż u zdrowych osób nie posiadających mutacji w genie kodującym enzym β-syntazę cystationiny, wysoki poziom homocysteiny może wynikać z niedoborów kofaktora owego enzymu - witaminy B6 (fosforanu pirydoksalu). Swoje hipotezy autor opierał m.in. na analizie już przeprowadzonych badań np. na zwierzętach, u których niedobór tej witaminy był powiązany z występowaniem wysokiego stężenia homocysteiny [9] W danych literaturowych można znaleźć również inne publikacje, w których opisano zależności dotyczące niedoborów witaminy B6 i zaburzonego stosunku S-adenozylometioniny (ang. S-adenosylmethionine, SAM) / S-adenozylohomocysteiny (ang. S-adenosyl cysteine, SAH) [11,12].

Metabolizm homocysteiny

Homocysteina jest aminokwasem, który powstaje we wszystkich komórkach organizmu w wyniku przemian metioniny [13]. Homocysteina w osoczu krwi występuje w następujących formach: homocysteina w formie związanej z białkami (np. albuminami - w tej fromie stanowi około 70% homocysteiny w osoczu), homocysteina wolna lub zawierająca peptydy (np. mieszane disiarczki) oraz inne cząsteczki homocysteiny (np. homocystyna) [14,15]. Homocysteina jest meatoblizowana przez dwie główne ścieżki: metylacje i transsufluracje [16]. Około 50% homocysteiny jest remetylowane do postaci metioniny, z której pierwotnie pochodzi. Pozostałe 50% na drodze transsulfuracji jest przekształcane do cysteiny [15]. Homocysteina powstaje na drodze demetylacji metioniny. Aminokwas ten zawiera grupę metylową, która poprzez konwersje SAM może ulec aktywacji. W każdej komórce metionina jest rozdysponowana w celu syntezy białek, a także w celu tworzenia SAM. W tworzeniu S-adenozylometioniny pośredniczy adenozynotrifosforan oraz trzy izoenzymy andenozylotransferazy metioniny (MAT I, II i III) [17]. Reakcja, w której pośredniczy MAT jest regulowana przez wewnątrzkomórkowe stężenie SAM. Istnieją dwa geny kodujące MAT - ekspresja jednego z nich zachodzi wyłącznie w wątrobie (MAT 1A), drugiego natomiast we wszystkich tkankach. Reakcja, w której pośredniczy MAT jest regulowana przez wewnątrzkomórkowe stężenie SAM. Niedobór MAT skutkuje wysokim poziomem metioniny z jednocześnie niskim poziomem SAM. Znane są mutacje genów kodujących poszczególne izoenzymy MAT - większość takich przypadków nie jest związana z występowaniem objawów klinicznych. Grupa metylowa ugrupowania metioniny SAM jest aktywowana przez dodatni ładunek atomu siarki. Grupa ta jest bardzo reaktywna. SAM jest głównym donorem grupy metylowej w organizmie, jak również jedynym dawcą metylu w ośrodkowym układzie nerwowym. SAM jest niezbędna do przeprowadzenia ponad 100 zidentyfikowanych reakcji metylacji. Produktem wszystkich reakcji metylacji jest S-adenozylohomocysteina, która w reakcji odwracalnej jest hydrolizowana do homocysteiny. Zwiększone stężenie całkowitej homocysteiny powoduje również zwiększone stężenie SAH. Przewlekle podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu krwi związane z niedoborem witamin lub polimorfizmami genetycznymi może mieć pośredni i negatywny wpływ na komórkowe reakcje metylacji poprzez równoczesny wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu SAH. Dzieje się tak, gdyż ten ostatni konkuruje z SAM w miejscach wiązania. Metylacja pełni ważną rolę w wielu procesach komórkowych, a zmiana w dostępności SAM może mieć wpływ na komórkowy wzrost, różnicowanie i funkcje. Zmniejszona remetylacja Hcy do metioniny i SAM może np. zmienić przebieg reakcji metylacji niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania mózgu.

W większości tkanek homocysteina może być remetylowana do metioniny przez zależny od witaminy B12 (metylokobalaminy) enzym syntazę metioniny (SM) [18]. W wątrobie, czy nerkach zachodzi dodatkowo ekspresja genu kodującego enzym metylotransferaza betaina homocysteina (BHMT), który działa jako alternatywa do remetylacji homocysteiny do SAM. W większości tkanek w tym również w OUN remetylacja zachodzi przy udziale enzymu syntazy metioniny (SM). Kofaktorem tej reakcji jest witamina B12, substratem natomiast metylotetrahydrofolian. Wraz ze wzrostem stężenia homocysteiny całkowitej wzrasta również poziom SAH. Stosunek SAM/SAH może być stosowany jako wskaźnik statusu metylacji.

Metylenotetrahydrofolian powstaje w reakcji przeprowadzonej przez reduktazę metylenotetrahydrofolianową (MTHFR), w której 5,10-metylenotetrahydrofolian jest redukowany do 5-metylotetrahydrofolianu. MTHFR ma silny wpływ na proces remetylacji homocysteiny [19].

Jeśli stężenia SAM są wysokie preferowaną drogą metabolizmu homocysteiny jest transsulfuracja. W przypadku procesu transsulfuracji więcej homocysteiny jest nieodwracalnie kondensowanej z seryną tworząc cystationinę i cysteinę poprzez dwie reakcje zależne od witaminy B6. Jedną z tych reakcji jest reakcja katalizowana przez β-syntazę cystationiny (CBS). Badania Nguyen i wsp. przeprowadzone na zwierzętach wykazały, iż hamowanie transsulfuracji spowodowane niedoborem witaminy B6 może powodować zarówno zwiększenie poziomu SAH, jak i zmniejszenie poziomu SAM [20]. W badaniach przekrojowych opublikowanych w 2003 roku, przeprowadzonych z udziałem ludzi wywnioskowano, iż stężenie SAH w osoczu oraz stosunek SAM/SAH nie był powiązany ze stężeniem kwasu foliowego, kobalaminy oraz pirydoksyny [21]. Podobne wnioski zostały przedstawione przez Green i wsp. w roku 2010. W badaniach brało udział 100 osób z wieku minimum 65 lat. Uczestnicy zostali podzieleni na 2 równoliczne grupy: grupa I - suplementowała witaminy

z grupy B, grupa II - placebo. Średnia wieku uczestników I grupy wynosiła 73,4, natomiast II grupy 74,4. Naukowcy potwierdzili, iż witaminy, które obniżają poziom homocysteiny nie obniżają stężenia SAH w osoczu u osób starszych z podwyższonymi stężeniami homocysteiny [22]. Ubbink i wsp. w swoich badaniach również wykazali, iż poziom homocysteiny w osoczu może być znormalizowany poprzez suplementację kwasem foliowym i witaminą B12 [24].

Blokowanie reakcji, w której SM jest enzymem pośredniczącym skutkuje zmniejszeniem zwracania metylo-THF do puli aktywnych folianów. Z kolei niska aktywność SM, niezależnie od przyczyny prowadzi do nagromadzenia metylo-THF. W konsekwencji poziom kwasu foliowego w surowicy może być wysoki pomimo niedoborów wewnątrzkomórkowych [15].

Defekty enzymatyczne

W ciągu ostatnich kilkunastu lat zidentyfikowano dużą grupę tzw. polimorfizmów pojedynczego nukleotydu genów kodujących wiele rożnych enzymów, które biorą udział w metabolizmie kwasu foliowego i homocysteiny. Najlepiej poznane polimorfizmy dotyczą genów kodujących takie enzymy jak: MTHFR, CBS, SM, MAT i inne. Dowiedziono naukowo, iż poszczególne warianty genetyczne takich genów jak MTHFR, czy CBS wpływają na stężenie homocysteiny [23].

Epidemiologia hiperhomocysteinemii w populacji osób starszych

Przekrojowe badanie obserwacyjne ze ślepą próbą przeprowadzone z udziałem populacji argentyńskiej powyżej 65 roku życia (średni wiek 77,4 lata; min. 66 max. 93 lata) wśród 196. osób wykazało, iż średnie stężenie homocysteiny w osoczu wynosi 13,4 µmol/l/ [25]. Badanie przeprowadzone przez Salles-Montaudon i wsp. z udziałem hospitalizowanych osób starszych (średni wiek: 85,3 lat) w populacji szwajcarskiej, u których wykonywane było badanie endoskopowe żołądka wykazało, iż hiperhomocysteinemie (wartość homocysteiny ≥18 µmol/l) zdiagnozowano u 45,4% badanych. Po przeprowadzonych analizach nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem homocysteiny a przewlekłym atroficznym zapaleniem żołądka lub infekcją Helicobacter Pylori [26]. Ventura i wsp. badając próbę 600. hospitalizowanych pacjentów wykazali, iż średnie stężenie Hcy wynosiło 16,80 µmol/l (SD=12 µmol/l). Średni wiek osób badanej próby wynosił 79 lat (SD=9 lat) [27]. Badania prowadzone z udziałem 239. osób powyżej 60 roku życia (średnia 78 lat min. 61, max. 99 lat) zamieszkujących wyspy kanaryjskie hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Wysp Kanaryjskich wykazały, iż średnie stężenie homocysteiny we krwi wynosiło 18,1 µmol/l [28]. W badaniach przeprowadzonych w polskiej populacji osób starszych zamieszkujących w rejonie Warszawy zwiększone stężenie homocysteiny we krwi stwierdzono u 40% badanych [29]. Dane literaturowe potwierdzają, iż podwyższony poziom homocysteiny częściej rozpoznawany jest u starszych mężczyzn niż u kobiet [30,31].

Hiperhomocysteinemia a choroby neurodegeneracyjne

Choroby neurodegeneracyjne takie jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, udar mózgu i inne obejmują szeroką grupę zaburzeń o różnej etiologii i cechach klinicznych [32,33]. Większość tych chorób ma jedną wspólną cechę - jest to strukturalne zaburzenie pewnych białek, które w konsekwencji wpływają na funkcjonalne pogorszenie niektórych komórek nerwowych. Już w 2000 roku Kruman i wsp. wykonując badania in vivo oraz in vitro na zwierzętach wnioskowali, iż homocysteina może negatywnie oddziaływać na komórki hipokampa [34]. Istnieje coraz więcej dowodów naukowych wskazujących, iż zmiany metaboliczne w mózgu mogą inicjować, a także wpływać na dalszy rozwój chorób neurodegeneracyjnych. Pomiary lokalnego wykorzystania glukozy wykazały niższe zużycie glukozy w obszarach czołowych kory mózgowej u pacjentów z przewlekłą demencją porównaniu z grupami kontrolnymi zdrowych osób starszych [35]. Do podobnych wniosków doszli naukowcy wykonując badania z udziałem osób chorujących na chorobę Alzheimera [36,37]. Wśród osób chorych na Alzheimera stwierdzono również zmiany w poziomie transportu substancji odżywczych oraz poziomów ekspresji i aktywności enzymów metabolicznych - zmiany te dotyczy m.in. transporterów glukozy GLU1 i GLUT3 [38,39]. To w konsekwencji wiąże się ze zmniejszeniem pobierania glukozy przez mózg [40]. Ponadto choroba Alzheimera często związana jest z miażdżycą naczyń, wysokim stężeniem ciśnienia tętniczego oraz uszkodzeniem mikrowaskularnym. Zatem mechanizmy oksydacyjne wydają się odgrywać wiodącą rolę w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych właśnie poprzez mechanizm stresu oksydacyjnego. Istnieje wiele dowodów wskazujących rolę tlenku azotu w patofizjologii chorób neurodegeneracyjnych [41-43]. Zarówno niedobory kwasu foliowego, jak również hiperhomocysteinemia mogą wywoływać negatywne skutki względem komórek nerwowych.

Przykładami czynników, które mogę mieć charakter neurodegeneracyjny są: ekscytotoksyczność glutaminianów, apoptoza, reaktywne formy tlenu, neurotoksyczność indukowana żelazem, wpływ zmniejszonej funkcji apolipoproteiny E. Homocysteina indukuje apoptozę częściowo poprzez uszkodzenie DNA - neurony pod wpływem homocysteiny wyczerpują rezerwy ATP. Proces ten uważa się za kluczowy w procesie neurodegeneracji [44]. Ponadto niedobór kwasu foliowego może odgrywać rolę w zmianach w ekspresji genów oraz zwiększonym uszkodzeniu DNA [45]. W patogenezie wielu zaburzeń neurodegeneracyjncyh zaangażowane są takie czynniki jak: stres oksydacyjny, uszkodzenie DNA czy szlaki prowadzące do apoptozy komórek. Wszystkie wymienione wcześniej czynniki są wspólne dla m.in. choroby Alzheimera, czy choroby

Parkinsona. Ponadto należy wiedzieć, iż stężenie homocysteiny w surowicy krwi wzrasta wraz z wiekiem, a wraz z nim wrasta również ryzyko wystąpienia udaru mózgu [46,47]. Wnioski z badań prowadzonych zarówno z udziałem ludzi, jak i tych prowadzonych in vitro, czy in vivo na zwierzętach wskazują, iż niedobory kwasu foliowego i podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy krwi odgrywają rolę w patogenezie powstawania choroby Alzheimera[48,49]. Hiperhomocysteinemia dotycząca układu nerwowego, wynikająca z niedoborów witaminy B12 i/lub kwasu foliowego, może rozwijać się wcześniej niż w innych tkankach [50]. Należy pamiętać, iż witamina B_{12} uczestniczy w metabolizmie homocysteiny w mózgu [51], która to uznawana jest za niezależny czynnik rozwoju neurodegeneracji w chorobie Alzheimera [52].

Większość opublikowanych dotychczas doniesień jest zgodna, że na występowanie podwyższonego poziomu homocysteiny ma wpływ obniżony poziom witaminy B12 oraz kwasu foliowego [53,54]. Co więcej obniżony poziom witaminy B12 [55-61] oraz kwasu foliowego [61-63] - jest stwierdzany przez wielu badaczy u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych i depresją. Badania in vitro przeprowadzone przez Ho i wsp. na hodowlach komórek neuronalnych pozwoliły wywnioskować, iż niedobór kwasu foliowego może także przyczyniać się do wywołania procesu neurodegeneracji [64]. Do podobnych wniosków doszli naukowcy, którzy prowadzili badania iv vivo na modelu zwierzęcym. Wykazali oni, iż niedobór kwas foliowego prowadzi do wystąpienia hipehomocysteinemii, co w konsekwencji sprzyja dysfunkcji neuronów dopaminergicznych [65]. Kruman i wsp. prowadząc badania zarówno in vitro, jak i in vivo na modelu zwierzęcym wywnioskowali, iż niedobór kwasu foliowego i podwyższone stężenie homocysteiny zaburzają naprawę DNA w neuronach, co skutkuje uwrażliwieniem komórek nerwowych na uszkodzenia oksydacyjne indukowane przez beta-amyloid [49]. Zhang i wsp. prowadząc badania na myszach ze stwardnieniem zanikowym bocznym i w konsekwencji hiperhomocysteinemią wykazali, iż terapia kwasem foliowym oraz kwasem foliowym z witaminą B12 może przynieść korzyści terapeutyczne wpływając na zahamowanie syntezy indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS) i czynnika martwicy nowotworów TNFα [66]. Z kolei Wang i wsp. w badaniu prospektywnym obejmującym 370. osób bez otępienia w wieku 75 lat i więcej wykazali, iż poziom kwasu foliowego 10 pmol/L i poniżej oraz witaminy B12 150 pmol/L i poniżej podwaja ryzyko rozwoju choroby Alzheimera. Osoby te nie były leczone witaminą B12 oraz kwasem foliowym. Badanie kontrolne po 3 latach wykazało, że niski poziom kwasu foliowego i witaminy B12 korelował ze zwiększonym ryzykiem rozwoju otępienia[67].

W Brytyjskim badaniu OPTIMA (Oxford Project To Invastigate Memory i Ageing) wykazano wysoki poziom homocysteiny oraz niskie poziomy witaminy B12 i kwasu foliowego u chorych z chorobą Alzheimera, niezależnie od wieku, płci oraz statusu społecznego i palenia papierosów. Przeprowadzone po 3 latach badania kontrolne wykazały szybszą progresję choroby w grupie z wyższym wyjściowym poziomem homocysteiny [60]. Z kolei Shobha i wsp. w swoich badaniach nie dowiedli korelacji między stężeniem witaminy B12 w osoczu a stanem poznawczym analizowanej grupy osób starszych. Autorzy przebadali 175. starszych mieszkańców południowych Indii (osoby powyżej 60r.ż.; średnia wieku 66,3 lata) oceniając związek nawyków żywieniowych i poziomów witaminy B12 w osoczu, kwasu foliowego i homocysteiny ze stanem poznawczym oraz wpływem suplementacji witamin na normalizację niedoborów tych składników pokarmowych. Średnie wartości dziennego spożycia witaminy B12 i folianów wynosiły odpowiednio 2,4 i 349,2 µg / dzień, zatem dzienne spożycie B12 było 3,5 razy wyższe niż zalecenie Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), a kwasu foliowego prawie równe zalecanemu dziennemu spożyciu kwasu foliowego przez FDA. Niemniej 62. (35%) uczestników spożywało suplementy multiwitaminowe. Poziom witaminy B12 w osoczu oraz spożycie witaminy B12 w diecie były istotnie skorelowane (p = 0,157), natomiast poziom witaminy B12 i homocysteiny w osoczu był odwrotnie skorelowany (p = -0,509). Osoby spożywające suplementy witaminowe (n = 62) miały znacznie wyższe poziomy witaminy B12 w osoczu oraz niższe poziomy Hcy. Nie stwierdzono jednak istotnej korelacji pomiędzy witaminą B12 w osoczu, Hcy oraz żadnym z 10 testów poznawczych, w tym Hindus Mental Status Examination (HMSE) [68].

Ostatnie wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych przez Roostaei i wsp. z wykorzystaniem wcześniej zgromadzonych danych od 54 162 osób nie wykazały genetycznej podatności na chorobę Alzheimera. Badacze ci nie potwierdzili również nie potwierdzają związku między podwyższonym poziomem homocysteiny a ryzykiem i postępem choroby Alzheimera [69].

Podsumowanie

Niedobór witamin z grupy B (kwasu foliowego, B6, witaminy B12) może odgrywać rolę w patogenezie upośledzenia funkcji poznawczych u osób starszych poprzez wpływ na poziom homocysteiny. Z drugiej strony, podwyższone stężenia homocysteiny w osoczu stanowi marker dla niedoboru witaminy B12 i kwasu foliowego. Oczywistą kwestią jest zalecanie odpowiedniej suplementacji zarówno kwasem foliowym, jak i witaminą B12 w przypadku jawnych niedoborów potwierdzonych badaniami biochemicznymi krwi lub moczu. Niemniej jednak nie istnieją rekomendacje co do suplementacji tymi witaminami przez wszystkie osoby starsze. W odniesieniu do witaminy B12 wynika to między innymi z potencjalnego związku jej nadmiaru z niekontrolowaną proliferacją komórek macierzystych szpiku kostnego. Poza suplementacją u osób z jej niedoborami rozważa

się podawanie tej witaminy u osób z niskimi jej stężeniami w surowicy (ale jeszcze w zakresie wartości referencyjnych) przy towarzyszącej hiperhomocysteinemii, po wykluczeniu innych jej przyczyn (w tym np. niedobór kwasu foliowego, witaminy B_6 czy niewydolność nerek). Uzasadnieniem ma być potencjalny niedobór witaminy B_{12} w tkankach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym u tych osób. Niemniej monitorowanie stężenia kwasu foliowego oraz witaminy B12 u osób starszych może być istotne między innymi dla zapobiegania rozwoju choroby Alzheimera.

Dane do korespondencji:
mgr Marta Lewandowicz
Pracownia Geriatrii
Katedry i Kliniki Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
os. Rusa 55, 61–245 Poznań
Tel: (+4861) 8738303
e-mail: mlewandowicz@ump.edu.pl

Konflikt interesów/ conflict of interests
Brak/None

Piśmiennictwo:

1. Łubińska M, Kazimierska E, Sworczak K: Hiperhomocysteinemia jako nowy czynnik ryzyka wielu chorób. *Adv Clin Exp Med 2006;15(5):*
897–903
2. Stanger O: Clinical Investigations (Endothelial Function and Thrombosis), Intracellular Metabolism and Cell Culture Studies with Infectious Agents. *Current Metabolism Drug 2005;6(1):*
3. Butz WL, Vigneaud V: The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *J Biol Chem* 1932; 9:135-142
4. Carson NAJ, Neil DW: Metabolic Abnormalities Detected in a Survey of Mentally Backward Individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child* 1962; 37(195):505-513
5. Mudd SH, Finkelstein JD, Irreverre F, Laster L: Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science* 1964; 143(3613):1443-1445
6. Gibson JB, Carson AJ, Neill WD: Pathological findings in homocystinuria. *J Clin Pathol* 1964; 17(4):427-437
7. Schimke RN, Mckusick VA, Huang T, Pollack AD. Homocystynuria. Studies of 20 families with 38 affected members *JAMA* 1965;30(193):
711-719
8. KS., McCully. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56(1):111-128
9. Rinheart JF, Greenberg LD: Arteriosclerotic lesions in pyridoxine-deficient monkeys. *Am J Pathol.* 1949;25(3):481-491
10. Taysi S, Keles MS, Gumustekin K, Akyuz M, Boyuk A, Cikman O, Bakan N: Plasma homocysteine and liver tissue S-adenosylmethionine,
S-adenosylhomocysteine status in vitamin B6-deficient rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(1):154-160
11. She QB, Nagao I, Hayakawa T, Tsuge H: A simple HPLC method for the determination of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine in rat tissues: the effect of vitamin B6 deficiency on these concentrations in rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205(3):1748-1754
12. Gąsiorowska D, Korzeniowska K, Jabłecka A. Homocysteina. *Farmacja Współczesna* 2008; 1:169-175
13. Miller JW: Homocysteine. W: *Encyclopedia of Human Nutrition. Reference Module in Biomedical Sciences* III. Red: Caplan MJ. Elsevier, 2013,s.424-430
14. Bolander-Gouaille C, Bottiglieri T: Homocysteine. Related Vitamins and Neuropsychiatric Disorders. Springer, 2007.
15. Malinowska A, Chmurzynska A: Polymorphism of genes encoding homocysteine metabolism–related enzymes and risk for cardiovascular disease. *Nutrition Research* 2009; 29(10):685-695
16. Kotb M, Geller AM: Methionine adenosyltransferase: structure and function. *Pharmacol Ther.* 1993;59(2):125-143
17. Mandaviyaa PR, Stolk L, Heila SG,. Homocysteine and DNA methylation: A review of animal and human literature. *Mol Genet Metab* 2014;113(4)"243-252
18. Engbersen AM, Franken DG, Boers GH, Stevens EM,Trijbels FJ, Blom HJ: Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet.* 1995;56(1):142-150
19. Nguyen TT, Hayakawa T , Tsuge H: Effect of vitamin B6 deficiency on the synthesis and accumulation of S-adenosylhomocysteine and
S-adenosylmethionine in rat tissues. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2001;47(3):188-194
20. Kerins DM, Koury MJ , Capdevila , Rana S , Wagner C: Plasma S-adenosylhomocysteine is a more sensitive indicator of cardiovascular disease than plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr* 2001;74(6):723-729
21. Green TJ, Skeaff CM , McMahon JA , Venn BJ , Williams SM , Devlin AM , Innis SM: Homocysteine-lowering vitamins do not lower plasma S-adenosylhomocysteine in older people with elevated homocysteine concentrations. *Br J Nutr* 2010;103(11):1629-1634
22. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ: Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993;57(1):47-53

23. Paré G, Chasman DI , Parker AN , Zee RR , Mälarstig A , Seedorf U , Collins R , Watkins H , Hamsten A , Miletich JP , Ridker PM . Novel Associations of CPS1, MUT, NOX4, and DPEP1 With Plasma Homocysteine in a Healthy Population. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2(2):142-150
24. Janson JJ, Galarza CR, Murúa A, Quintana I, Przygoda PA, Waisman G, Camera L, Kordich L, Morales M, Mayorga LM, Camera MI: Prevalence of hyperhomocysteinemia in an elderly population. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):394-397
25. Salles-Montaudon N, Parrot F, Balas D, Bouzigon E, Rainfray M, Emeriau JP: Prevalence and mechanisms of hyperhomocysteinemia in elderly hospitalized patients. *J Nutr Health Aging* 2003;7(2):111-116
26. Ventura P, Panini R, Verlato C, Scarpetta G, Salvioli G: Hyperhomocysteinemia and related factors in 600 hospitalized elderly subjects. *Metabolism.* 2001;50(12):1466-1471
27. Hernández-Betancor I, Martín-Ponce E, Martínez-Riera A, Viña-Rodríguez JJ, González-Reimers E, de la Vega-Prieto MJ, Santolaria F: Prognostic value of serum homocysteine levels in elderly hospitalized patients. *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2590-2597
28. Brzozowska A, Sicińska E, Roszkowski W, Finglas P. Assessment of serum folate, vitamin B12 and homocysteine concentration in elderly living in Warsaw. *Ann Nutr Metab* 2003; 47:564
29. Brzozowska A, Sicińska E, Roszkowski W. Rola folianów w żywieniu osób starszych. *ROCZN PZH* 2004;55(2):159-164
30. Stanger O: Physiology of Folic Acid in Health and Disease. *Curr Drug Metab* 2002;3(2):211-223
31. Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett* 2006;580(13):2994-3005
32. Emerit J, Edeas M, Bricaire F: Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(1):39-46
33. Kruman II, Culmsee C , Chan SL , Kruman Y , Guo Z , Penix L , Mattson MP: Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci.* 2000;20(18):6920-6926
34. Alavi A, Reivich M, Ferris S, Christman D, Fowler J, MacGregor R, Farkas T, Greenberg J, Dann R, Wolf A: Regional cerebral glucose metabolism in aging and senile dementia as determined by 18F-deoxyglucose and positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1982; Suppl 5:187-95
35. Heiss WD, Szelies B, Kessler J, Herholz K: Abnormalities of energy metabolism in Alzheimer's disease studied with PET. *Ann N Y Acad Sc* 1991;640:65-71
36. Mentis MJ, Weinstein EA, Horwitz B, McIntosh AR, Pietrini P, Alexander GE, Furey M, Murphy DG: Abnormal brain glucose metabolism in the delusional misidentification syndromes: a positron emission tomography study in Alzheimer disease. *Biol Psychiatry* 1995;38(7):438-449
37. Harr SD, Simonian NA, Hyman BT: Functional alterations in Alzheimer's disease: decreased glucose transporter 3 immunoreactivity in the perforant pathway terminal zone. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54(1):38-41
38. Maher F, Vannucci SJ, Simpson IA: Glucose transporter proteins in brain. *FASEB J.* 1994;8(13):1003-1011
39. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, Weiner MW, Jagust WJ: Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging* 2011;32(7):1207-1218
40. Beal MF: Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995;38(3):357-366
41. *Huang WJ, Zhang X, Chen WW:* Role of oxidative stress in Alzheimer's disease 2016;4(5):519-522
42. Christen Y: Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000;72(1):621-29
43. Mattson MP, Shea TB: Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci 2003;26(3):137-146*
44. Nath SD, Koutoubi S, Huffman FG: Folate and vitamin B12 status of a multiethnic adult population. *J Natl Med Assoc 2006;98(1):67-72*
45. Ganguly P, Alam SF : Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J* 2015;14(6):
46. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and stroke. *Curr Opin Neurol.* 2001;14(1):95-102
47. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346(7):476-483
48. Kruman II, Kumaravel TS , Lohani A , Pedersen WA , Cutler RG , Kruman Y , Haughey N , Lee J , Evans M , Mattson MP: Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2002;22(5):1752-1762
49. JD, Finkelstein: Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(3):219-225
50. Wichlińska-Lipka M, Nyka WM. Rola homocysteiny w patogenezie chorób układu nerwowego. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2008;2(3):223-228
51. Wyka J: Czynniki żywieniowe w zapobieganiu chorobie Alzheimera. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2012;63(2):135-140
52. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C, Stampfer MJ: Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998;279(5):359-364
53. Kittner SJ1, Giles WH, Macko RF, Hebel JR, Wozniak MA, Wityk RJ, Stolley PD, Stern BJ, Sloan MA, Sherwin R, Price TR, McCarter RJ, Johnson CJ, Earley CJ, Buchholz DW, Malinow MR: Homocyst(e)ine and risk of cerebral infarction in a biracial population : the stroke prevention in young women study. *Stroke.* 1999; 30(8):1554-1560
54. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Elias PK, Dore GA, Brennan SL, Johnston C, Nagy Z: Homocysteine and cognitive performance: modification by the ApoE genotype. *Neurosci Lett.* 2008;430(1):64-69
55. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318(26):1720-1728
56. Clarke R: B-vitamins and prevention of dementia. *Proc Nutr Soc* 2008; 67(1):75-81
57. Obeid R, McCaddon A, Herrmann W: The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(1);1590-1606

58. Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, Molloy A, Evans JG: Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr* 2007;86(5);1384-1391
59. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM: Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1998;55(1):1449-1455
60. Köseoglu E, Karaman Y: Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Biochem.* 2007;40(12):859-863
61. Clarke R. Homocysteine, B vitamins, and the risk of dementia. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):511-517
62. Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, Riley KP, Markesbery WR: Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun study. *Am J Clin Nutr* 2000;71(4):993-998
63. Ho PI, Ashline D, Dhitavat S, Ortiz D, Collins SC, Shea TB, Rogers E: Folate deprivation induces neurodegeneration: roles of oxidative stress and increased homocysteine. *Neurobiol Dis.* 2003;14(1):32-42
64. Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman II, Cadet JL, Mattson MP: Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002;80(1):101-110
65. Zhang X, Chen S, Li L, Wang Q, Le W: Folic acid protects motor neurons against the increased homocysteine, inflammation and apoptosis in SOD1 G93A transgenic mice. *Neuropharmacology.* 2008;54(7):1112-1119
66. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L: Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;56(9):1188-1194
67. Shobha V, Tarey SD, Singh RG, Shetty P, Unni US, Srinivasan K, Kurpad AV: Vitamin B_{12} deficiency & levels of metabolites in an apparently normal urban south Indian elderly population. *Indian J Med Res* 2011;134:432-439
68. Roostaei T, Felsky D, Nazeri A. De Jager PL, Schneider JA, Bennett DA, Voineskos AN. Genetic influence of plasma homocysteine on Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2018;62:243.e7-243.e14
69. Rinehart JF, Greenberg LD: Arteriosclerotic lesions in pyridoxine deficient monkeys. *Fed Proc.* 19487(1):278
70. Clarke R: B-vitamins and prevention of dementia. *Proc Nutr Soc* 2008;67(1):75-81
71. Obeid R, McCaddon A, Herrmann W: The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(12):1590-1606
72. Graban A:Hiperhomocysteinemia u osób z zespołem otępiennym. *Neurol Neurochir Pol* 2003;37(4):879-887
73. *Duthie SJ:* Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. Bull, Br Med 1999; 55(3):576-592