

When should a psychiatrist remember to test homocysteine levels? - a literature review

Kiedy psychiatra powinien pamiętać o badaniu stężenia homocysteiny? -przegląd literatury

Katarzyna Nowak¹ ABDEF, <https://orcid.org/0000-0002-8289-1681>,

Sylvia Chiriboga¹ ABDEF, <https://orcid.org/0000-0002-2882-0604>,

Izabela Halczuk¹ ABDEF, <https://orcid.org/0000-0003-3003-8790>,

Hanna Karakuła-Juchnowicz² ABE, <https://orcid.org/0000-0002-5971-795X>,

¹Student Research Group at the I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin, Poland

²I Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Early Intervention, Medical University of Lublin, Poland

Abstract

Introduction: Homocysteine is an endogenous sulfur amino acid, formed as a result of biochemical changes in methionine. The normal concentration of homocysteine in healthy people is within the range of 5 - 15 $\mu\text{mol} / \text{l}$, and values above 15 $\mu\text{mol} / \text{l}$ are referred to as hyperhomocysteinemia. Moreover, it has been shown that the level of homocysteine may be associated with the occurrence of mental disorders. The aim of this article was to search for a relationship between the level of this amino acid and the incidence and prognosis of bipolar disorder, depression, anxiety disorders, schizophrenia or Alzheimer's disease.

Material and method: For the review of the literature, available articles from the PubMed database and Google Scholar were used under the following keywords: homocysteine, depression, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer's disease in the period from 1992 to 2021.

Results: The research conducted so far shows that there is a significant correlation between elevated levels of homocysteine and the above-mentioned mental disorders.

Conclusion: In order to prevent the consequences of the increased level of homocysteine, its concentration in blood serum should be monitored periodically and appropriate treatment should be implemented in case of abnormal results. It is important to educate patients about the consequences of hyperhomocysteinemia i.a. atherosclerosis, stroke, ischemic heart disease, osteoporosis, neural tube defects, mental disorders and neurodegenerative diseases. It should be also established a strategy to lower the level of this amino acid through lifestyle changes, as well as the supply of folic acid, vitamins B12, B6, B2, N-acetylcysteine and betaine.

Keywords: homocysteine, depression, bipolar disorder, schizophrenia

Streszczenie

Wstęp: Homocysteina jest endogennym aminokwasem siarkowym, powstającym w wyniku przemian biochemicznych metioniny. Prawidłowe stężenie homocysteiny u osób zdrowych mieści się w granicach 5 - 15 $\mu\text{mol}/\text{l}$, a wartości powyżej 15 $\mu\text{mol}/\text{l}$ określane są mianem hiperhomocysteinemii. Wykazano, że poziom homocysteiny może mieć związek z występowaniem zaburzeń psychicznych. Celem tego artykułu było poszukiwanie zależności pomiędzy poziomem tego aminokwasu, a występowaniem oraz rokowaniem w chorobie afektywnej dwubiegunowej, depresji, zaburzeniach lękowych, schizofrenii czy chorobie Alzheimera.

Materiał i metoda: Dokonano przeglądu dostępnej literatury przeszukując bazy PubMed oraz Google Scholar przy użyciu następujących słów-kluczy: homocysteina, depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, choroba Alzheimera w przedziale czasowym od 1992 do 2021 roku.

Wyniki: Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że istnieje znacząca korelacja pomiędzy podwyższonym poziomem homocysteiny a występowaniem i gorszym przebiegiem wyżej wymienionych zaburzeń psychicznych.

Wnioski: W celu zapobieżenia konsekwencjom zwiększonego poziomu homocysteiny należy okresowo monitorować stężenie w surowicy krwi oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie w przypadku nieprawidłowych wyników. Istotne jest przekazanie pacjentom wiedzy o następstwach nieleczonej hiperhomocysteinemii m.in.: miażdżycy naczyń, udaru mózgu, choroba niedokrwienna serca, osteoporoza, wady cewy nerwowej, zaburzenia psychiczne i choroby neurodegeneracyjne. Należy także ustalić strategię obniżenia poziomu tego aminokwasu poprzez zmianę stylu życia, a także podaż kwasu foliowego, witamin: B12, B6, B2, N-acetylocysteiny i betainy.

Słowa kluczowe: homocysteina, depresja, zaburzenie afektywne dwubiegunowe, schizofrenia

Introduction

Interest in homocysteine (Hcy) began 30 years after its discovery, when it was described in 1962 by Garson and Neill. It was observed that two children had a severe developmental delay, a high tendency to develop atherosclerosis and dislocation of the eye lens and an increased concentration of homocystine (a derivative of homocysteine) was detected in their urine [1]. In 1969, McCully drew attention to the possible role of abnormal concentration of this amino acid in the development of extensive atherosclerosis [2]. Recent decades of research on hyperhomocysteinemia have shown that it is the cause of many diseases, including: atherosclerosis, stroke, ischemic heart disease, osteoporosis, neural tube defects, mental disorders and neurodegenerative diseases [3].

Homocysteine is a sulfuric amino acid that is formed in the human body as a result of biochemical changes in methionine. Large amounts of methionine can be found in many foods, especially protein products such as meat, fish, eggs, and Parmesan. Apart from that, the source of methionine are also flax seeds, pumpkin and sunflower seeds, Brazil nuts, sesame seeds and various grain products [4]. The last mentioned compound is an essential ingredient for the production of a universal donor of S-adenosylmethionine (SAM) methyl groups. The end product of the substrate methylation reaction is S-adenosyl-homocysteine, which is a direct precursor of Hcy [5]. Depending on the needs of cells, this amino acid undergoes two main transformations: remethylation and transsulfuration. The first metabolic pathway is reversible and is mediated by methionine synthase, the coenzyme of which is methylcobalamin (a methyl derivative of vitamin B12). The donor of the methyl group is 5-methyltetrahydrofolate [6]. As a result of homocysteine methylation, 50% of methionine is normally restored [7]. The second metabolic pathway is an irreversible transformation and is intensified in the states of methionine excess supply. Two enzymes are involved in this biochemical process, the cofactor of which is pyridoxal phosphate (the active form of vitamin B6). As a result of the first reaction catalyzed by cystathionine synthase (CBS), cystathionine is formed, which then transforms into cysteine in the presence of cystathionase [8].

Normal ranges of homocysteine concentration in

healthy individuals are within 5 - 15 $\mu\text{mol} / \text{l}$. However, some researchers tend to reduce the norm to 10 $\mu\text{mol} / \text{l}$. The reason for this is the observation that higher concentrations of Hcy in the blood serum are associated with a greater risk of cardiovascular diseases [9]. Hyperhomocysteinemia is diagnosed when the serum homocysteine concentration is above 15 $\mu\text{mol} / \text{l}$. It has been grouped into moderate (15–30 $\mu\text{mol} / \text{l}$), medium (31–100 $\mu\text{mol} / \text{l}$) and severe (more than 100 $\mu\text{mol} / \text{l}$) forms [10].

The excess of Hcy reduces the S-adenosylmethionine (SAM) dependent synthesis of dopamine, noradrenaline, epinephrine and serotonin (5-HT). Moreover, HHcy leads to the production of a product that is neurotoxic to dopaminergic neurons – homocysteic acid (HCA) and cysteiniosulfinic acid (CSA), which acts as an agonist of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [11].

Material and method

The available literature was reviewed by searching the PubMed and Google Scholar databases using the following keywords: homocysteine, depression, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer's disease in the period from 1992 to 2021.

Discussion

1. *The importance of homocysteine in the development and course of depression and anxiety.*

Approximately 5–17% of the population is affected by unipolar affective disorder (recurrent depressive disorders or a single episode of major depression) throughout their lives [12]. Data from the National Institute of Mental Health show that people of all ages can suffer from it, but mostly people over 40 and it is more common in women than in men [13]. The WHO reports that approximately 350 million people worldwide suffer from depression. It accounts for approximately 5–6% of the world's population [14].

A study by Kang et al. from 2016 shows that higher levels of homocysteine and clinical hyperhomocysteinemia (over 15.0 $\mu\text{mol} / \text{l}$) were significantly associated with the dominant depressive disorder shortly after the onset of ACS [15]. The results are comparable with previous cross-

sectional studies of patients with depression [16, 17]. Moreover, they were independent of the MTHFR genotype and did not change after excluding participants with a history of prior depression. On this basis, an association of homocysteine with dopamine metabolism, serotonin deficiency and oxidative stress, which may be the cause of depression, was found.

In the study by Loprinzi et al. [18], strong correlations were found between the MVPA index, metabolic syndrome, depression and hyperhomocysteinemia, as well as the simultaneous presence of these comorbidities. In order to overcome the limitations of this type of study, an objective measure of physical activity, control of nutritional variables was used, and a representative group of adults was chosen. These findings are confirmed by the work of other researchers who found a relationship between physical activity and the metabolic syndrome [19], depression [20, 21] and hyperhomocysteinemia [22].

Both increased homocysteine (Hcy) and depression are risk factors for cognitive impairment in the general population [23], while the latest study from 2020 [24] analyzed whether the coexistence of elevated Hcy levels and late-life depression (LLD) was associated with poorer cognitive abilities. His results showed that higher plasma Hcy levels were associated with poorer cognitive function, especially with regard to executive functions and attention span in LLD patients. It has also been shown that the level of homocysteine may play a role in the development of depression in people after an ischemic stroke.[25].

Studies show that the level of homocysteine is elevated in severe mental illnesses in adults [26, 27] and in children, however, those concerning its level in adolescents with anxiety and depression are sparse [28]. In the study of Chung from 2017 [29] the relationship between homocysteine levels and anxiety and depression was examined in a group of students aged 6–13 years. It showed that in boys aged 12-13 years, both severe depression and anxiety were independently associated with an increase in homocysteine levels when analyzing the following parameters: HDL, AST, BMI, sBP, fasting blood glucose, ECG, frequency of consumption fruit and vegetables. As for anxiety, only the older high-risk boys had higher serum homocysteine levels. These findings are consistent with the results of other studies [30,31] which have shown that there is a significant association between homocysteine levels and age and gender in children and adolescents, with homocysteine levels discrepant at about the age of 10. Race and ethnicity do not seem to have a relationship. A potential explanation for the research results is related to the biological interaction between sex hormones and homocysteine. Elevated homocysteine levels are associated with increased androgen levels in

boys, while estrogen levels are negatively correlated with women's homocysteine levels [32].

2. *The importance of homocysteine in the development and course of bipolar disorder.*

Bipolar disorder is a chronic disorder with high mood lability characterized by recurrent syndromes of mania, hypomania, mixed states and depression. Its prevalence is 5% if the mild forms are included [33]. Elevated serum homocysteine levels and decreased levels of folic acid and vitamin B12 have been associated with depression [34], but the association with bipolar disorder remains less clear. Permoda-Osip et al. [35] showed that during an acute depressive episode in the course of this disorder, in 1/2 of men and 1/3 of women blood levels of Hcy were increased. The most important result of the cited study was the statement that patients with too much Hcy achieved worse results in some neuropsychological tests assessing cognitive functions. Such a relationship was more often manifested in men. Perhaps the cause of depression is impaired glutamatergic transmission. Both homocysteine and its metabolite are agonists at the glutamine binding site in the NMDA receptor as well as a partial agonist at the glycine site. Under normal conditions, at the physiological concentration of homocysteine and glycine, the former has a neuroprotective effect. However, when there is excess Hcy, it becomes a neurotoxin that activates the NMDA channel. It causes a massive influx of calcium ions and hence apoptosis [36]. The importance of many genetic mutations related to the biochemical changes of homocysteine should be emphasized. Much research has focused on the importance of innate polymorphisms in bipolar disorder. The most frequently analyzed mutation is the single nucleotide polymorphism of the MTHFR gene. The mentioned genetic defect consists in the point replacement of cytosine with thymine, which results in the incorporation of the amino acid valine instead of alanine in the polypeptide chain. The resulting thermolabile variant of the MTHFR protein shows a reduced enzymatic activity in carriers of the homozygous genotype by as much as 70%. Especially with an insufficient supply of folic acid, because it has been proven that with this mutation, the supply of folate in the diet should be increased. This is due to the fact that the resulting enzyme has a lower affinity for its cofactor. There are clinical studies in the literature indicating a relationship between the MTHFR gene polymorphism and bipolar disorder. A meta-analysis of 56 studies showed that people with this mutation have a significantly higher risk of developing this condition. However, no such relationship was found in other studies [37]. The second analyzed mutation is a single nucleotide polymorphism of the CBS gene resulting from the substitution of thymine nucleotide with cytosine

in codon 833. Permoda-Osip et al. noticed a possible relationship between this genetic change and bipolar disorder [38]. Some data from the literature mention the possible potential of homocysteine as a biomarker of the risk of developing bipolar disorder [39]. However, there are studies that question such probability that cite many variables that confuse the interpretation of the results [40]. It should be remembered that a significant factor affecting the level of homocysteine in the blood serum is, *inter alia*, drugs used in this disease. The studies look at drugs such as lamotrigine, carbamazepine, and valproic acid. The mechanism by which hyperhomocysteinemia could occur is not entirely clear, but it is suspected that there is insufficient bioavailability of folic acid and other cofactors involved in the metabolism of homocysteine [41]. Other variables that confound the outcomes include age, gender, eating habits, nicotine and alcohol addiction, or comorbidities [6].

3. *The importance of homocysteine in the development and course of schizophrenia.*

Schizophrenia is a severe, chronic and multifactorial mental disorder with a variable clinical picture. In the course of the disease, there are positive symptoms – delusions, visual and auditory hallucinations, negative symptoms – social withdrawn, decreased affect, anhedonia, as well as cognitive disorders. The number of 1% of the world's population suffers from schizophrenia, and the average age of onset is 29 years for women and 25 years for men, respectively. It more often affects populations with a lower socio-economic status, and recent studies also show that men have a higher risk of developing the disease than women [33].

One of the most important mechanisms explaining the relationship between elevated homocysteine (Hcy) levels and the development of schizophrenia is the interaction of homocysteine with glutamatergic transmission. Homocysteine, by stimulating NMDA receptors, causes an increased influx of calcium, which has a neurotoxic effect, while at a low concentration of glycine, homocysteine may have a neuroprotective effect, as it then acts as a partial antagonist of NMDA receptors [36]. In addition, homocysteine can regulate the action of various neurotransmitters – serotonin, dopamine, acetylcholine. The study by Gao et al. [42] shows that in the case of hyperhomocysteinemia there is a decreased level of dopamine and serotonin compared to the control group.

In a meta-analysis conducted in 2006 by Muntjewerff et al. [43] it was shown that every 5 mM increase in Hcy concentration is correlated with a 70% increase in the risk of schizophrenia. This finding is consistent with many other studies conducted [44-51], but is not confirmed by

the work of Wysokiński et al. [52].

In a 2014 study [44] involving 56 people with a positive family history who had the first episode of schizophrenia and 53 healthy people with a negative family history of schizophrenia or other psychotic disorders, it was shown that the level of homocysteine is significantly higher in people with the first episode of schizophrenia than in people from the control group. Moreover, positive family history of patients correlated with increased levels of homocysteine and, at the same time, decreased levels of vitamin B12 and HDL in the plasma. It was also found that abnormally increased levels of homocysteine are associated with the severity of negative symptoms of schizophrenia. However, no differences were found in the studied groups in terms of sex, age, smoking or BMI.

The aim of the 2019 [53] 8-week study involving 122 patients with schizophrenia was to investigate the relationship between cognitive functions and hyperhomocysteinemia in patients with schizophrenia and the effect of supplementation with vitamins B6, B12 and folic acid. This is because many studies – both by Di Lorenzo et al. [48] and Ayesa-Arriola et al. [49] have shown a relationship between the occurrence of schizophrenia with an increased level of homocysteine and a decreased level of folic acid. Based on the study by Trześniowska-Drukała et al. [53], it was proved that hyperhomocysteinemia was more frequent in patients with schizophrenia (34.4%) compared to the group of healthy people, which was consistent with the study by Yang et al. [54] carried out a year later, as well as the study by Sumiao Zhou et al. [55] from the current 2021. Moreover, people with comorbid schizophrenia and hyperhomocysteinemia had worse results on tests measuring cognitive functions. A 2020 study [54] included 330 schizophrenic patients and 190 healthy controls. In patients with schizophrenia, the incidence of hyperhomocysteinemia was 55.05%, while in healthy subjects it was 26.98%. Additionally, patients with comorbid schizophrenia and hyperhomocysteinemia had a lower HDL level and a higher total score on the Positive and Negative Syndromes Scale (PANSS).

A cross-sectional naturalistic study from 2020 [56], whose aim was to determine the relationship between BMI and homocysteine concentration in patients with schizophrenia, also turned out to be interesting. It was found that there were significant associations between BMI, Hcy and clinical symptoms in patients with chronic schizophrenia. The level of homocysteine was significantly lower, but more severe clinical symptoms in the group of subjects with high BMI than in the group with low BMI in patients with schizophrenia. These results contradicted the majority of previous studies which showed that high levels of homocysteine, which is a factor conducive to the development of atherosclerotic lesions, may increase the

risk of coronary heart disease and be associated with obesity [57, 58]. In a 2020 study [59] aimed at assessing the relationship between depressive symptoms and elevated homocysteine levels in patients with schizophrenia, 715 patients with schizophrenia, including 326 people with depressive symptoms, were examined. It has been noted that patients with comorbid schizophrenia and depression have higher levels of homocysteine compared to patients without depression. On this basis, it can be concluded that hyperhomocysteinemia, through its neurotoxic effects, may be a risk factor for the development of depressive symptoms in patients with schizophrenia.

4. *The importance of homocysteine in the development and course of Alzheimer's disease.*

Alzheimer's disease (AD), recognized as the most common cause of dementia in the elderly, is a neurodegenerative disease with insidious onset. It is characterized by a progressive and irreversible decrease in the number of neurons, extracellular accumulation of senile plaques - aggregates of amyloid-beta ($A\beta$) peptides, as well as intracellular accumulation of neurofibril tangles (NFT), which in turn leads to impaired cognitive functions and the development of dementia [60]. The incidence of this disease more often affects women than men. In Poland, the incidence of dementia in the population of people over 65 is 10.8%, of which people with Alzheimer's disease account for 4.4% [61]. In 2015, 46.8 million people worldwide suffered from dementia, and after the age of 60 the incidence of Alzheimer's disease is about 1%, and after 90 years of age it is up to 50% [60, 62]. Currently, based on the analyzes conducted, it is believed that the number of people with dementia in the world will double every 20 years, and by 2050 it may even reach 131.5 million [63].

The study by Smith et al. from 2018 [64] shows that an increased level of total homocysteine in the plasma is, among many other perhaps equally important factors, a modifiable risk factor of cognitive decline and Alzheimer's disease in the elderly. Deficiency in the diet of both folate and B vitamins may contribute to an abnormal increase in the level of homocysteine (Hcy) in the blood, which in turn contributes to an increased risk of developing memory and cognitive disorders, and thus may correlate with the development of AD [65]. These conclusions are consistent with the study by F. Ma et al. [66] and the study by Meng H. et al. [67]. However, in a study by Tina Roostaei et al. from 2018 [68], no association was found in people of European descent between plasma Hcy levels and an increased risk of developing Alzheimer's disease, and thus, treatment of hyperhomocysteinemia by supplementing folate or vitamins from the group of B does not guarantee the avoidance of Alzheimer's disease. A 2017 cohort study [69] involving 38 participants with mild to moderate AD

showed that the increased concentration of homocysteine is not only dependent on the amount of folate and vitamin B12 supplied to the body with food. During the study, the patients' levels of vitamin B12, folate and homocysteine were measured. It was observed in them during the 13-month follow-up that as the disease progressed, the cognitive functions deteriorated, which was accompanied by a significant increase in the level of homocysteine. As it turned out, both vitamin B12 and folate levels were within the normal range and were not associated with changes in the increase in homocysteine levels. It should therefore be noted that the role of homocysteine in the development of Alzheimer's disease may depend on other factors and be much more complex, therefore more clinical trials in this direction are needed. Additionally, polyunsaturated fatty acids (PUFA) – docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), which are essential for the proper development and functioning of the CNS, are related to the metabolism of homocysteine. In the case of hyperhomocysteinemia, the production of PUFAs is impaired, and hence their use by the brain is reduced [70, 71].

An important factor in the development of AD is the imbalance between the formation and removal of beta amyloid in the brain [24]. Homocysteine is responsible for the secretion of β -amyloid ($A\beta$) peptides, which are formed as the end product of the proteolysis of the amyloid precursor protein (APP). The insoluble 42-amino acid $A\beta$ peptide is the main component of senile plaques, which contribute to the activation of neurotoxic processes and neuronal apoptosis, which results in the development of dementia. promotes the induction of oxidative stress, which correlates with the deterioration of cognitive abilities and plays a key role in the development of Alzheimer's disease. The subject of the study were rats in which homocysteine was injected for 14 days. By inducing hyperhomocysteinemia, they induced disorders similar in their pathogenesis to AD – significant memory disorders, accumulation of $A\beta$ deposits and hyperphosphorylation of the tau protein. In addition, they experienced an increase in oxidative stress as measured by the levels of the oxidative markers SOD and MDA. *Moringaoleifera*, a naturally occurring plant with a strong neuroprotective and antioxidant effect, was used as a prophylaxis or treatment. This plant has been shown to prevent tau hyperphosphorylation, cognitive impairment and oxidative stress.

Based on a meta-analysis of prospective cohort studies from 2020 [73], the purpose of which was to examine the relationship between homocysteine levels and cognitive ability in patients, it has been shown that each increase in homocysteine levels by 5 $\mu\text{mol/l}$ causes a relative increase in the risk of developing

Alzheimer's disease by 15%. It has been found that a total homocysteine level above 14 $\mu\text{mol/l}$ almost doubles the risk of AD in people over the age of 60. It has also been proven that hyperhomocysteinemia promotes the development of cognitive dysfunction due to its direct influence on brain atrophy, and also participates in the disturbance of DNA repair within the hippocampus and increases the sensitivity of neurons in this area to the toxic effects of A β deposits [74].

A study involving 156 people [74] has shown that vitamin B treatment causes an average reduction in plasma homocysteine levels by 29% and up to seven times inhibits the atrophy of those brain regions that are particularly affected by atrophy in Alzheimer's disease. For comparison - in the control group, in which vitamin B was not administered, higher levels of homocysteine correlated with the progression of gray matter atrophy of the brain. The areas of the brain affected by atrophy are mainly the gray matter of the medial temporal lobe, both hippocampus, the parhippocampal gyrus, and the cerebellum. In the study of Tsiachristas A. et al. from 2016 [75] it was shown that the level of Hcy exceeding 11 $\mu\text{mol} / \text{l}$ was the cut-off point at which significant atrophy of the medial part of the temporal lobe was observed in the OPTIMA study.

5. Ways of lowering the level of homocysteine in the blood.

Vitamin deficiency is by far the most common cause of hyperhomocysteinemia. Folic acid and vitamins B2, B6 and B12 are important regulators of the homocysteine metabolic process. Homocysteine methylation to methionine requires folic acid and vitamin B12, and irreversible transsulfuration to cysteine requires vitamin B6 [76]. Recycling of folic acid cofactors is dependent on vitamins B6 and B2, and vitamin B2 is necessary for the activation of vitamin B6 to pyridoxal 5'-phosphate (PLP). Thus, the status of vitamin B2 and B6 may influence the concentration of Hcy [77]. Supplementation with folic acid may reduce serum homocysteine concentration [78, 79]. Holmes and other authors suggested that increasing the level of folic acid with folic acid supplementation may alleviate the effect of the methylenetetrahydrofolate

reductase variant MTHFR 677C \rightarrow T on the concentration of homocysteine [80]. One study found that a 25% (3 $\mu\text{mol} / \text{L}$) reduction in serum homocysteine levels reduced the risk of stroke by 24% [81].

Moreover, a study by Perna et al. indicates that N-acetylcysteine therapy may lower serum Hcy levels and potentially represent an alternative approach to lowering cardiovascular risk [82]. Hyperhomocysteinemia may also be associated with hypothyroidism and estrogen deficiency, and hormone therapy helps to lower the level of this amino acid [83]. A study by Steenge et al. showed that betaine supplementation is highly effective in preventing the increase in plasma homocysteine concentration after methionine intake in people with slightly elevated homocysteine [84].

Diet modification and the patient quitting smoking also play an important role in lowering blood homocysteine levels. Folic acid can be found, among others, in green vegetable leaves, whole grains, broccoli, asparagus, oranges, bananas, eggs, liver. In turn, the richest sources of vitamin B12 are animal products such as meat, eggs, fish and offal. A diet rich in folic acid and vitamin B12 is not only a way to lower homocysteine levels, but also how to prevent the development of hyperhomocysteinemia [85].

Conclusions

The causes of hyperhomocysteinemia are still under investigation. So far, the relationship between genetic changes (resulting in hyperhomocysteinemia) and bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer's disease or depression has been revealed [37, 38]. Homocysteine is an underestimated marker that is rarely marked, and in excess it leads to the development of dangerous somatic and mental disorders and diseases. However, normalization methods such as supplementation with folic acid, vitamins B12, B6, B2, N-acetylcysteine and betaine are possible. It is also important to modify your diet, stop smoking and change your lifestyle. Psychiatrists should measure and monitor homocysteine levels in patients, especially in the presence of antiepileptic drugs, concomitant obesity and the metabolic syndrome.

Wstęp

Zainteresowanie homocysteiną (Hcy) nastąpiło 30 lat po jej odkryciu, kiedy została opisana w 1962 roku przez Garsona i Neilla. Zaobserwowano, że u dwojga dzieci występują: ciężkie opóźnienie rozwoju, wysoka tendencja do rozwoju miażdżycy naczyń krwionośnych i przemieszczenie soczewki oka, a w ich moczu wykryto zwiększone stężenie homocystyny (pochodna homocysteiny) [1]. Natomiast w 1969 roku

McCully zwrócił uwagę na możliwą rolę nieprawidłowego stężenia tego aminokwasu w rozwoju rozległej miażdżycy naczyń krwionośnych [2]. Ostatnie dekady badań nad hiperhomocysteinemią wykazały, że jest ona przyczyną wielu chorób, w tym: miażdżycy naczyń, udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca, osteoporozy, wad cewy nerwowej, zaburzeń psychicznych i chorób neurodegeneracyjnych [3].

Homocysteina to aminokwas siarkowy, który

powstaje w organizmie człowieka w wyniku przemian biochemicznych metioniny. Duże ilości metioniny można znaleźć w wielu produktach spożywczych, przede wszystkim w produktach białkowych, czyli mięsie, rybach, jajkach, parmeżanie. Poza tym źródłem metioniny są również nasiona lnu, pestki dyni i słonecznika, orzechy brazylijskie, ziarna sezamu oraz różne produkty zbożowe [4]. Ostatni przytoczony związek jest niezbędnym składnikiem do wytworzenia uniwersalnego dawcy grup metylowych S-adenozylometioniny (SAM). Końcowym produktem reakcji metylacji substratów jest S-adenozylhomocysteina, będąca bezpośrednim prekursorem Hcy [5]. W zależności od potrzeb komórek aminokwas ten podlega dwóm głównym przemianom: remetylacji i transsulfuracji. Pierwszy szlak metaboliczny jest odwracalny i zachodzi przy udziale syntazy metioniny, której koenzymem jest metylokobalamina (metylowa pochodna witaminy B12). Dawcą grupy metylowej jest 5-metylotetrahydrofolian [6]. W następstwie metylacji homocysteiny w warunkach prawidłowych ulega odtworzeniu 50% metioniny [7]. Drugi szlak metaboliczny jest przemianą nieodwracalną i ulega on nasileniu w stanach nadmiernej podaży metioniny. W tym procesie biochemicznym są zaangażowane dwa enzymy, których kofaktorem jest fosforan pirydoksalu (aktywna forma witaminy B6). W wyniku pierwszej reakcji katalizowanej przez syntazę cystationiny (CBS) powstaje cystationina przekształcająca się następnie w obecności cystationazy w cysteinę [8].

Zakresy norm stężenia homocysteiny u osób zdrowych mieszczą się w granicach 5 – 15 $\mu\text{mol/l}$. Aczkolwiek niektórzy badacze mają tendencję do zmniejszenia normy do 10 $\mu\text{mol/l}$. Przyczyną tego zjawiska jest obserwacja, że wyższe stężenia Hcy w surowicy krwi, wiążą się z większym niebezpieczeństwem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [9]. Hiperhomocysteinemię rozpoznaje się, gdy stężenie homocysteiny w surowicy krwi jest powyżej 15 $\mu\text{mol/l}$. Została ona pogrupowana na postać umiarkowaną (15–30 $\mu\text{mol/l}$), średnią (31–100 $\mu\text{mol/l}$) i ciężką (więcej niż 100 $\mu\text{mol/l}$) [10].

Nadmiar Hcy zmniejsza zależną od S-adenozylometioniny (SAM) syntezę dopaminy, noradrenaliny, epinefryny i serotoniny (5-HT). Ponadto HHcy prowadzi do wytwarzania neurotoksycznego dla neuronów dopaminergicznego produktu - kwasu homocysteinowego (HCA) i kwasu cysteinosulfonowego (CSA), który działa jako agonista receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA) [11].

Materiał i metoda

Dokonano przeglądu literatury dostępnej literatury przeszukując bazy PubMed oraz Google Scholar przy

użyciu następujących słów-kluczy: homocysteina, depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, choroba Alzheimera w przedziale czasowym od 1992 do 2021 roku.

Wyniki

1. Znaczenie homocysteiny w rozwoju i przebiegu depresji i stanów lękowych.

Około 5–17% populacji jest dotknięte chorobą afektywną jednobiegunową (zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi lub pojedynczym epizodem dużej depresji) w ciągu całego życia [12]. Z danych National Institute of Mental Health wynika, że może ona wystąpić u osób w różnym wieku, jednak najczęściej rozpoczyna się u osób po 40. roku życia i częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn [13]. WHO podaje że, około 350 mln ludzi na całym świecie cierpi na depresję. Stanowi to około 5–6% populacji świata [14].

Z badania Kanga i wsp. z 2016 r wynika, że wyższe poziomy homocysteiny i kliniczna hiperhomocysteinemia (powyżej 15,0 $\mu\text{mol/l}$) były istotnie związane z dominującym zaburzeniem depresyjnym wkrótce po wystąpieniu OZW [15]. Wyniki są porównywalne z wcześniejszymi przekrojowymi badaniami pacjentów z depresją [16, 17]. Ponadto były one niezależne od genotypu MTHFR i nie uległy zmianie po wykluczeniu uczestników z historią wcześniejszej depresji. Na tej podstawie stwierdzono związek homocysteiny z metabolizmem dopaminy, niedoborami serotoniny i stresem oksydacyjnym, które mogą być przyczyną wystąpienia depresji.

W badaniu Loprinzi i wsp. [18] zaobserwowano silne powiązania między wskaźnikiem MVPA, zespołem metabolicznym, depresją i hiperhomocysteinemią, a także jednoczesną obecnością tych chorób współistniejących. W celu zniwelowania ograniczeń tego typu badania, wykorzystano obiektywną miarę aktywności fizycznej, kontrolę zmiennych żywieniowych oraz wykorzystano reprezentatywną grupę dorosłych osób. Odkrycia te potwierdzają prace innych badaczy, którzy odkryli związek między aktywnością fizyczną, a zespołem metabolicznym [19], depresją [20, 21] i hiperhomocysteinemią [22].

Zarówno podwyższony poziom homocysteiny (Hcy), jak i depresja są czynnikami ryzyka zaburzeń poznawczych w populacji ogólnej [23], natomiast najnowsze badanie z 2020r. [24] analizowało, czy współistnienie podwyższonego poziomu Hcy i depresji wieku podeszłego (late-life depression - LLD) wiąże się z gorszymi zdolnościami poznawczymi. Jego wyniki pokazały, że wyższe poziomy Hcy w osoczu były związane z gorszymi funkcjami poznawczymi, zwłaszcza w odniesieniu do funkcji wykonawczych i zdolności

skupiania uwagi u pacjentów z LLD. Wykazano też, że poziom homocysteiny może mieć znaczenie w rozwoju depresji u osób po przebyciu udaru niedokrwiennego. [25].

Badania pokazują, że poziom homocysteiny jest podwyższony w ciężkich chorobach psychicznych u dorosłych [26, 27] i u dzieci, niemniej jednak te dotyczące jej poziomu u młodzieży z lękiem i depresją są nieliczne [28]. W pracy Chung z 2017r. [29] zbadano związek między poziomem homocysteiny, a lękiem i depresją w grupie uczniów w wieku 6–13 lat. Wykazała ona, że u chłopców w wieku 12–13 lat zarówno nasilona depresja, jak i lęk były niezależnie związane ze wzrostem poziomu homocysteiny przy przeanalizowaniu parametrów: HDL, AST, BMI, sBP, stężenie glukozy we krwi na czczo, badanie EKG, częstotliwość spożycia owoców i warzyw. Jeśli chodzi o lęk, tylko starsi chłopcy z grupy wysokiego ryzyka mieli wyższy poziom homocysteiny w surowicy. Odkrycia te są zgodne z wynikami innych badań [30, 31], które wykazały, że istnieje znaczący związek między poziomami homocysteiny, a wiekiem i płcią u dzieci i młodzieży, z rozbieżnością poziomów homocysteiny w wieku około 10 lat. Rasa i pochodzenie etniczne nie wydają się mieć związku. Potencjalne wyjaśnienie wyników badań jest związane z biologiczną interakcją między hormonami płciowymi a homocysteiną. Podwyższony poziom homocysteiny jest związany ze zwiększonym poziomem androgenów u chłopców, podczas gdy poziom estrogenów jest ujemnie skorelowany z poziomem homocysteiny u kobiet [32].

2. Znaczenie homocysteiny w rozwoju i przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe jest przewlekłym schorzeniem, w którym występuje duża labilność nastroju, cechująca się nawracającymi zespołami manii, hipomanii, stanów mieszanych i depresji. Jego rozpowszechnienie wynosi 5% jeżeli uwzględniono postacie łagodne [33]. Podwyższony poziom homocysteiny w surowicy krwi oraz zmniejszenie stężenia kwasu foliowego i witaminy B12 zostały powiązane z depresją [34], ale związek z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym pozostaje mniej jasny. Permoda-Osip i wsp. [35] wykazali, że w okresie ostrego epizodu depresyjnego w przebiegu tego zaburzenia u 1/2 mężczyzn i 1/3 kobiet był zwiększony poziom Hcy we krwi. Najistotniejszym wynikiem przytoczonej pracy było stwierdzenie, że pacjenci zbyt dużym poziomem Hcy osiągnęli gorsze wyniki w niektórych testach neuropsychologicznych oceniających funkcje poznawcze. Przy czym związek taki częściej manifestował się u mężczyzn. Przyczyną ujawnienia się depresji jest być może zaburzona transmisja glutaminergiczna.

Zarówno homocysteina, jak i jej metabolit są agonistami miejsca wiążącego glutaminiam w receptorze NMDA, a także częściowym agonistą miejsca glicynowego. W prawidłowych warunkach przy fizjologicznym stężeniu homocysteiny i glicyny ta pierwsza ma działanie neuroprotektoryjne. Jednak w momencie nadmiaru Hcy staje się ona neurotoksyną aktywująca kanał NMDA. Pociąga to za sobą masywny napływ jonów wapnia i związku z tym apoptozę [36]. Należy podkreślić istotność wielu mutacji genetycznych, powiązanych z przemianami biochemicznymi homocysteiny. Tematem wielu prac badawczych jest znaczenie wrodzonych polimorfizmów z chorobą afektywną dwubiegunową. Najczęściej analizowaną mutacją jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu genu MTHFR. Wspomniany defekt genetyczny polega na punktowej zamianie cytozyny na tyminę, co powoduje wbudowanie aminokwasu waliny zamiast alaniny w łańcuchu polipeptydowym. Powstały termolabilny wariant białka MTHFR wykazuje obniżoną aktywność enzymatyczną u nosicieli genotypu homozygotycznego aż o 70%. Szczególnie przy niewystarczającej podaży kwasu foliowego, bowiem udowodniono, że przy tej mutacji powinno się zwiększyć podaż folianów w diecie. Jest to związane z tym, że powstały enzym ma mniejsze powinowactwo do swojego kofaktora. W literaturze można odnaleźć badania kliniczne wskazujące na istnienie związku między polimorfizmem genu MTHFR, a chorobą afektywną dwubiegunową. Metaanaliza 56 badań wykazała, że osoby mające tę mutację mają istotnie większe ryzyko ujawnienia się tego schorzenia. Jednakże w innych badaniach nie odnaleziono takiej zależności [37]. Drugą analizowaną mutacją jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu genu CBS wynikający z substytucji nukleotydu tyminy cytozyną w kodonie 833. Permoda-Osip i wsp. zauważyli możliwy związek między tą zmianą genetyczną, a chorobą afektywną dwubiegunową [38]. Niektóre dane z literatury wspominają o możliwym potencjale homocysteiny jako biomarkera ryzyka ujawnienia się choroby afektywnej dwubiegunowej [39]. Jednak są badania stawiające znak zapytania takiemu prawdopodobieństwu, które powołują się do wielu zmiennych zakłócających interpretację wyników [40]. Należy pamiętać, że istotnym czynnikiem wpływającym na poziom homocysteiny w surowicy krwi, to między innymi leki stosowane w tym schorzeniu. Badania dotyczą takich leków jak lamotrygina, karbamazepina i kwas walproinowy. Mechanizm przez którego miałyby dojść do hiperhomocysteinemii nie jest do końca jasny, ale podejrzewa się, że dochodzi do niedostatecznej bioprzyswajalności kwasu foliowego i innych kofaktorów biorących udział w metabolizmie homocysteiny [41]. Inne zmienne zakłócające wyniki to wiek, płeć, nawyki żywieniowe, uzależnienie od nikotyny

i alkoholu czy też choroby współistniejące [6].

3. Znaczenie homocysteiny w rozwoju i przebiegu schizofrenii.

Schizofrenia jest ciężkim, przewlekłym oraz wieloczynnikowym zaburzeniem psychicznym o zmiennym obrazie klinicznym. W przebiegu choroby występują objawy pozytywne - urojenia, omamy wzrokowe i słuchowe, objawy negatywne - wycofane społeczne, obniżenie afektu, anhedonia, a także zaburzenia funkcji poznawczych. Na schizofrenię choruje 1% populacji na świecie, a średni wiek zachorowania to odpowiednio 29 lat dla kobiet i 25 lat dla mężczyzn. Częściej dotyka ona populacji o niższym statusie społeczno-ekonomicznym, a przeprowadzone w ostatnim czasie badania dowodzą również, że u mężczyzn występuje wyższe ryzyko zachorowania niż u kobiet [33].

Jednym z najważniejszych mechanizmów wyjaśniających związek pomiędzy podwyższonym poziomem homocysteiny (Hcy) a rozwojem schizofrenii jest interakcja homocysteiny z transmisją glutaminergiczną. Homocysteina poprzez stymulację receptorów NMDA powoduje zwiększony napływ wapnia, który ma działanie neurotoksyczne, natomiast przy niskim stężeniu glicyny homocysteina może wykazywać działanie neuroprotektoryjne, ponieważ działa wtedy jako częściowy antagonist receptorów NMDA [36]. Ponadto homocysteina może regulować działanie różnych neuroprzekaźników - serotoniny, dopaminy, acetylocholino. Z badania Gao i wsp. [42] wynika, że w przypadku hiperhomocysteinemii występuje obniżony poziom dopaminy i serotoniny w porównaniu do grupy kontrolnej.

W przeprowadzonej metaanalizie w 2006r. przez Muntjewerffa i wsp. [43] wykazano, że każdy wzrost stężenia Hcy o 5 mM jest skorelowany z 70% wzrostem ryzyka schizofrenii. Odkrycie to jest zgodne z wieloma innymi przeprowadzonymi badaniami [44-51], natomiast nie znajduje potwierdzenia w pracy Wysokińskiego i wsp. [52].

W badaniu z 2014r. [44] z udziałem 56 osób z dodatnim wywiadem rodzinnym, u których wystąpił pierwszy epizod schizofrenii oraz 53 osoby zdrowe z negatywnym wywiadem rodzinnym na schizofrenię czy inne zaburzenia psychiatryczne, wykazano, że poziom homocysteiny jest istotnie wyższy u osób z pierwszym epizodem schizofrenii niż u osób z grupy kontrolnej. Ponadto, dodatni wywiad rodzinny u pacjentów korelował z podwyższonym poziomem homocysteiny i jednocześnie obniżonym poziomem witaminy B12 i HDL w osoczu. Stwierdzono również, że nieprawidłowo zwiększony poziom homocysteiny ma związek z nasileniem objawów negatywnych schizofrenii. Nie wykazano natomiast różnic

w badanych grupach pod względem płci, wieku, palenia papierosów czy BMI.

Celem przeprowadzonego w 2019 roku [53] 8-tygodniowego badania z udziałem 122 pacjentów ze schizofrenią było zbadanie zależności między funkcjami poznawczymi a hiperhomocysteinemią u pacjentów ze schizofrenią oraz wpływem suplementacji witamin B6, B12 i kwasu foliowego. Bowiem w wielu badaniach - zarówno Di Lorenzo i wsp. [48] jak i Ayesa-Arriola i wsp. [49] wykazano związek występowania schizofrenii z podwyższonym poziomem homocysteiny a obniżonym poziomem kwasu foliowego. Na podstawie badania Trześniowskiej-Drukały i wsp. [53] dowiedziono, iż hiperhomocysteinemia częściej występowała u chorych na schizofrenię (34,4%) w porównaniu z grupą osób zdrowych, co było zgodne z przeprowadzonym rok później badaniem Yang i wsp. [54], jak również z badaniem SumiaoZhou i wsp. [55] z bieżącego 2021 roku. Ponadto, osoby ze współistniejącą schizofrenią i hiperhomocysteinemią miały gorsze wyniki w testach mierzących funkcje poznawcze. W badaniu z 2020r. [54] wzięło udział 330 pacjentów chorych na schizofrenię i 190 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. U pacjentów ze schizofrenią częstość występowania hiperhomocysteinemii wynosiła 55,05%, natomiast u osób zdrowych była równa 26,98%. Dodatkowo u pacjentów ze współwystępującą schizofrenią i hiperhomocysteinemią występował niższy poziom HDL oraz wyższy całkowity wynik w Skali Zespołów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS).

Interesujące okazało się również przekrojowe badanie naturalistyczne z 2020 roku [56], którego celem było określenie związku pomiędzy BMI i stężeniem homocysteiny u pacjentów ze schizofrenią. Stwierdzono, iż występowały istotne powiązania pomiędzy BMI, Hcy i objawami klinicznymi u pacjentów z przewlekłą schizofrenią. Poziom homocysteiny był znacząco niższy, natomiast cięższe objawy kliniczne w grupie badanych z wysokim BMI niż w grupie z niskim BMI u pacjentów ze schizofrenią. Były to wyniki sprzeczne z większością wcześniejszych badań, z których wynikało, że wysoki poziom homocysteiny, będącej czynnikiem sprzyjającym rozwojowi zmian miażdżycowych, może zwiększać ryzyko choroby niedokrwiennej serca i mieć związek z otyłością [57,58]. W przeprowadzonym badaniu z 2020 roku [59], którego celem była ocena związku objawów depresyjnych z podwyższonym poziomem homocysteiny u pacjentów ze schizofrenią, zbadano 715 pacjentów chorych na schizofrenię, w tym 326 osób, które miały objawy depresyjne. Zauważono, że u pacjentów ze współwystępującą schizofrenią i depresją występuje wyższy poziom homocysteiny w porównaniu do pacjentów bez depresji. Na tej podstawie można stwierdzić, iż

hiperhomocysteinemia poprzez swoje neurotoksyczne działanie może być czynnikiem ryzyka rozwoju objawów depresyjnych u pacjentów ze schizofrenią.

4. Znaczenie homocysteiny w rozwoju i przebiegu choroby Alzheimerera.

Choroba Alzheimerera (AD) uznawana za najczęstszą przyczynę demencji osób w starszym wieku, należy do chorób neurodegeneracyjnych o podstępny początek. Charakteryzuje się postępującym oraz nieodwracalnym spadkiem liczby neuronów, zewnątrzkomórkowym gromadzeniem płytek starczych - agregatów peptydów amyloidu-beta ($A\beta$), a także wewnątrzkomórkowym akumulowaniem splotów neurofibrilarnych (NFT), co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia funkcji poznawczych i rozwoju otępienia [60]. Zapadalność na tę chorobę częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. W Polsce częstość występowania otępienia w populacji osób powyżej 65 roku życia wynosi 10,8%, z czego osoby z chorobą Alzheimerera stanowią 4,4% [61]. W 2015 r. 46,8 mln ludzi na świecie cierpiało na demencję, przy czym po 60 r.ż. częstość występowania choroby Alzheimerera stanowi ok. 1%, a po 90 r.ż. nawet do 50% [60, 62]. Obecnie na podstawie prowadzonych analiz, uważa się, iż liczba osób z demencją na świecie co 20 lat będzie się podwajać, a do 2050 r. może sięgnąć nawet 131,5 mln [63].

Z pracy Smith i wsp. z 2018 roku [64] wynika, że podwyższony poziom całkowitej homocysteiny w osoczu jest, wśród wielu innych być może równie ważnych czynników, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka osłabienia funkcji poznawczych i choroby Alzheimerera u osób w starszym wieku. Niedobór w diecie zarówno folianów jak i witamin z grupy B przyczyniać może się do nieprawidłowego wzrostu poziomu homocysteiny (Hcy) we krwi, co z kolei sprzyja zwiększonemu ryzyku rozwoju zaburzeń pamięci i funkcji poznawczych, a tym samym może korelować z rozwojem AD [65]. Te wnioski są zgodne z badaniem F. Ma i wsp. [66] jak i z badaniem Meng H. i wsp. [67]. Jednakże, w badaniu Tina Roostaei i wsp. z 2018 roku [68] nie wykazano związku u osób pochodzenia europejskiego pomiędzy poziomem Hcy w osoczu a wzrostem ryzyka zapadalności na chorobę Alzheimerera, a co za tym idzie, leczenie hiperhomocysteinemii poprzez uzupełnianie folianów czy witamin z grupy B nie gwarantuje uniknięcia rozwoju choroby Alzheimerera. W przeprowadzonym badaniu kohortowym z 2017 roku [69], w którym wzięło udział 38 uczestników cierpiących na AD w stadium od łagodnego do umiarkowanego wykazano, że zwiększone stężenie homocysteiny nie jest wyłącznie zależne od ilości dostarczanych organizmowi wraz z pożywieniem folianów i witaminy B12. W trakcie badania pacjentom oznaczano zarówno poziom witaminy B12, folianów jak i homocysteiny. Zaobserwowano u nich

w ciągu 13 miesięcznej obserwacji, że wraz z postępem choroby następowało pogorszenie funkcji poznawczych, czemu towarzyszyło znaczące podwyższenie poziomu homocysteiny. Jak się okazało, zarówno stężenie witaminy B12 jak i folianów były w granicach normy i nie były powiązane ze zmianami dotyczącymi wzrostu poziomu homocysteiny. Należy zatem zauważyć, iż rola homocysteiny w przebiegu rozwoju choroby Alzheimerera może zależeć od innych czynników i być dużo bardziej złożona, dlatego potrzeba jest przeprowadzenia większej liczby badań klinicznych w tym kierunku. Dodatkowo, wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) - kwas dokozaheksaenowy (DHA) i kwas eikozapentaenowy (EPA), które są niezbędne do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania OUN, mają związek z metabolizmem homocysteiny. W przypadku hiperhomocysteinemii dochodzi do zaburzenia wytwarzania PUFA a co za tym idzie, do zmniejszenia ich wykorzystywania przez mózg [70, 71].

Istotnym czynnikiem rozwoju AD jest zachwianie równowagi pomiędzy tworzeniem a usuwaniem amyloidu beta w mózgu [24]. Homocysteina odpowiada za wydzielanie peptydów β -amyloidowych ($A\beta$), powstających jako końcowy produkt proteolizy białkowego prekursora amyloidu (APP). Nierozpuszczalny 42-aminokwasowy peptyd $A\beta$ stanowi główny składnik płytek starczych, które przyczyniają się do aktywowania procesów neurotoksycznych i apoptozy neuronów, co skutkuje rozwojem chorób otępiennych. Na podstawie przeprowadzonego badania w 2018 roku Mahaman i wsp. [72] z wykorzystaniem szczurów wnioskować można, że homocysteina sprzyja indukcji stresu oksydacyjnego, który koreluje z pogorszeniem zdolności poznawczych i odgrywa kluczową rolę w rozwoju choroby Alzheimerera. Obiektem badania były szczury, u których przez 14 dni podawano w iniekcji homocysteinę. Poprzez indukcję hiperhomocysteinemii wywołano u nich zaburzenia zbliżone w swojej patogenezie do AD - istotne zaburzenia pamięci, akumulacja złogów $A\beta$ i hiperfosforylacja białka tau. Ponadto następował u nich wzrost stresu oksydacyjnego, który zmierzono za pomocą poziomu markerów oksydacyjnych SOD i MDA. Jako profilaktykę lub leczenie stosowano Moringaoleifera, będącą naturalnie występującą rośliną o silnym działaniu neuroprotektynym i antyoksydacyjnym. Wykazano, iż roślina ta zapobiega hiperfosforylacji białka tau, zaburzeniom poznawczym i stresowi oksydacyjnemu.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy prospektywnych badań kohortowych z 2020 roku [73], których celem było zbadanie związku pomiędzy poziomami homocysteiny a zdolnością poznawczą u pacjentów udowodniono, iż każdy wzrost poziomu homocysteiny o 5 $\mu\text{mol/l}$ powoduje względne zwiększenie

ryzyka rozwoju choroby Alzheimera o 15%. Zauważono, iż całkowity poziom homocysteiny przekraczający 14 $\mu\text{mol/l}$ niemal podwaja ryzyko AD u osób w wieku powyżej 60 lat. Dowiedzono również, że hiperhomocysteinemia sprzyja rozwojowi zaburzeń funkcji poznawczych z powodu bezpośredniego wpływu na atrofię mózgu, a także uczestniczy w zaburzeniu naprawy DNA w obrębie hipokampa i zwiększa wrażliwość neuronów tej okolicy na toksyczne działanie złożeń A β [74].

W przeprowadzonym badaniu z udziałem 156 osób [74] wykazano, że leczenie za pomocą witaminy B powoduje średnie obniżenie poziomu homocysteiny w osoczu o 29% i nawet siedmiokrotnie hamuje atrofię tych regionów mózgu, które są szczególnie dotknięte zanikiem w chorobie Alzheimera. Dla porównania - w grupie kontrolnej, w której nie była podawana witamina B, wyższy poziom homocysteiny korelował z progresją zaniku istoty szarej mózgu. Do obszarów mózgu objętych atrofią należą głównie - istota szara przyśrodkowej części płata skroniowego, obydwa hipokampy, zakręt przyhipokampowy i mózdzek. W badaniu Tsiachristas A. i wsp. z 2016 roku [75] wykazano, że poziom Hcy przekraczający 11 $\mu\text{mol/l}$ był punktem odcięcia, przy którym zaobserwowano znaczącą atrofię przyśrodkowej części płata skroniowego w badaniu OPTIMA.

5. Sposoby obniżania poziomu homocysteiny we krwi.

Niedobór witamin jest zdecydowanie najczęstszą przyczyną hiperhomocysteinemii. Kwas foliowy oraz witaminy: B2, B6 i B12 to istotne regulatory procesu metabolicznego homocysteiny. Metylacja homocysteiny do metioniny wymaga kwasu foliowego i witaminy B12, a nieodwracalna transsulfuracja do cysteiny wymaga witaminy B6 [76]. Recykling kofaktorów kwasu foliowego zależy od witaminy B6 i B2, a witamina B2 jest niezbędna do aktywacji witaminy B6 do 5'-fosforanu pirydoksalu (PLP). Status witaminy B2 i B6 może zatem mieć wpływ na stężenie Hcy [77]. Suplementacja kwasem foliowym może zmniejszyć stężenie homocysteiny w surowicy [78, 79]. Holmes i pozostali autorzy zasugerowali, że zwiększenie poziomu kwasu foliowego przy suplementacji kwasem foliowym może złagodzić wpływ wariantu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej MTHFR 677C \rightarrow T na stężenie homocysteiny [80]. Jedno z badań wykazało, że zmniejszenie o 25% (3 $\mu\text{mol/l}$) poziomu homocysteiny w surowicy zmniejszyło ryzyko udaru mózgu o 24% [81].

Ponadto badanie Perna i wsp. wskazuje na to, że terapia N-acetylocysteiną może obniżyć poziom Hcy w surowicy i potencjalnie stanowić alternatywne podejście do obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego [82]. Hiperhomocysteinemia może być również związana z niedoczynnością tarczycy i niedoborem estrogenów, a leczenie hormonalne pomaga obniżyć poziom tego

aminokwasu [83]. Badanie Steenge'a i wsp. wykazało, że suplementacja betainy jest wysoce skuteczna w zapobieganiu wzrostowi stężenia homocysteiny w osoczu po przyjęciu metioniny u osób z nieznacznie podwyższoną homocysteiną [84].

Modyfikacja diety oraz zaprzestanie palenia przez pacjenta także odgrywa ważną rolę w obniżaniu poziomu homocysteiny we krwi. Kwas foliowy znaleźć można m. in. w zielonych liściach warzyw, produktach pełnoziarnistych, brokułach, szparagach, pomarańczach, bananach, jajach, wątróbce. Z kolei najbogatsze źródła witaminy B12 to produkty odzwierzęce, takie jak mięsa, jaja, ryby i podroby. Dieta bogata w kwas foliowy i witaminę B12 to nie tylko sposób na to, jak obniżyć poziom homocysteiny, ale także na to, jak zapobiegać rozwojowi hiperhomocysteinemii [85].

Wnioski

Przyczyny hiperhomocysteinemii są w dalszym ciągu badane. Jak dotąd ujawniono zależność między zmianami genetycznymi (pociągającymi za sobą hiperhomocysteinemię), a chorobą afektywną dwubiegunową, schizofrenią, chorobą Alzheimera czy depresją [37, 38]. Homocysteina to niedoceniany marker, który jest rzadko oznaczany, a w nadmiarze pociąga za sobą rozwój groźnych zaburzeń i schorzeń somatycznych oraz psychicznych. Jednak możliwe są sposoby normalizacji, takie jak suplementacja kwasu foliowego, witamin B12, B6, B2, N-acetylocysteiny i betainy. Ważna jest także modyfikacja diety, rzucenie palenia i zmiana stylu życia. Psychiatrzy powinni oznaczać i monitorować stężenie homocysteiny u pacjentów, zwłaszcza w przypadku stosowania leków przeciwpadaczkowych, towarzyszącej otyłości i w zespole metabolicznym.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References:

1. Magott M. Homocysteina nielipidowym czynnikiem patogenezы miażdżycy. Post. Hig. Med. Dośw. 1998; 52 (3): 259-267.
2. McCully K.S. Homocysteine and vascular disease. Nat. Med. 1969; 2: 386-389.
3. Łubińska M, Kazimierska E, Sworczak K. Hyperhomocysteinemia as a New Factor for Different Diseases. AdvClinExp Med. 2006; 15(5): 897-903.
4. Skovierova H, Vidomanova E, Mahmood S, Sopkova J, Drgova A, Cervenova T, et. al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. Int J Mol Sci. 2016; 17(10): 1733.
5. Laskowska-Klita T. Homocysteina i hiperhomocysteinemia. Pol. Merk. Lek. 2001;57: 135-137.
6. Winczewska-Wiktor A, Malendowicz-Major B, Steinborn B. The role of homocysteine in the physiological development and pathophysiology of disorders of the nervous system in children.

- NeuroDziec. 2012; 21(42): 11-21.
7. Wichlińska-Lipka M, Nyka WM. The role of homocysteine in dementia. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2008; 2(3): 223-228.
 8. Zdrojewski T., Chwojncki K., Bandosz P., Konarski R., Wyrzykowski B. Distribution of C-reactive protein and its relation to arterial hypertension in a country representing a high-risk region for cardiovascular diseases. *Blood Press*. 2006; 15(1): 20-26.
 9. Karakuła H, Opolska A, Kowal A, Domański M, Płotka A, Perzyński J. Does diet affect mood? The significance of folic acid and homocysteine. *Pol Merkur Lekarski*. 2009; 26(152): 136-41.
 10. Chiżyński K. Hiperhomocysteinemia — ważny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Pol. Przegl. Kardiol*. 2002; 4 (2): 103-108.
 11. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015; 29(6): 522-528.
 12. Rybakowski J, Puzyński S, Wciórka J. *Psychiatria*. T. 2. Wrocław. Elsevier Urban & Partner, 2010.
 13. nimh.nih.gov [strona domowa w Internecie]. National Institute of Mental Health: Major Depression Among Adults; 2015 [aktualizowana 2019-02]. Dostępna z: https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression#part_155033
 14. who.int [stronadomowa w Internecie]. World Health Organization: Fact sheet on depression; 2016 [aktualizowana 2020-01-30]. Dostępna z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
 15. Kang HJ, Stewart R, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Kang H, et al. Predictive value of homocysteine for depression after acute coronary syndrome. *Oncotarget*. 2016; 7(42): 69032-69040.
 16. Tolmunen T, Hintikka J, Vuolilainen S, Ruusunen A, Alftan G, Nyssönen K, et al. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(6): 1574-8.
 17. Almeida OP, Lautenschlager N, Flicker L, Leedman P, Vasikaran S, Gelavis A, et al. Association between homocysteine, depression, and cognitive function in community-dwelling older women from Australia. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(2): 327-8.
 18. Loprinzi PD, Cardinal BJ. Interrelationships among physical activity, depression, homocysteine, and metabolic syndrome with special considerations by sex. *Prev Med*. 2012; 54(6): 388-392.
 19. Churilla JR, Zoeller RF. Physical Activity: Physical Activity and the Metabolic Syndrome: A Review of the Evidence. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2008; 2(2): 118-125.
 20. Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *MedSci Sports Exerc*. 2001; 33(6 Suppl): S587-610.
 21. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med*. 2005; 28(1): 1-8.
 22. Atienza AA, Moser RP, Perna F, Dodd K, Ballard-Barbash R, Troiano RP, et al. Self-reported and objectively measured activity related to biomarkers using NHANES. *MedSci Sports Exerc*. 2011; 43(5): 815-21.
 23. Agrawal A, Ilango K, Singh PK, Karmakar D, Singh GP, Kumari R, et al. Age dependent levels of plasma homocysteine and cognitive performance. *Behav Brain Res*. 2015; ;283: 139-44.
 24. Zhou H, Zhong X, Chen B, Wu Z, Zhang M, Mai N, et al. Interactive effects of elevated homocysteine and late-life depression on cognitive impairment. *J Affect Disord*. 2020; 277: 212-217.
 25. Cheng LS, Tu WJ, Shen Y, Zhang LJ, Ji K. Combination of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Predicts the Post-Stroke Depression in Patients with Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2018; 55(4): 2952-2958.
 26. Folstein M, Liu T, Peter I, Buel J, Arsenault L, Scott T, et al. The Homocysteine Hypothesis of Depression. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(6): 861-867.
 27. De Berardis D, Olivieri L, Rapini G, Di-Natale S, Serroni N, Fornaro M, et al. Alexithymia, suicide ideation and homocysteine levels in drug naïve patients with major depression: a study in the real world clinical practice. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019; 17(2): 318-322.
 28. Esnafoglu E, Ozturan DD. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health*. 2020; 25(4): 249-255.
 29. Chung KH, Chiou HY, Chen YH. Associations between serum homocysteine levels and anxiety and depression among children and adolescents in Taiwan. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 8330.
 30. Ganji V, Kafai MR. Population references for plasma total homocysteine concentrations for U.S. children and adolescents in the post-folic acid fortification era. *J Nutr*. 2005; 135(9): 2253-6.
 31. Must A, Jacques PF, Rogers G, Rosenberg IH, Selhub J. Serum total homocysteine concentrations in children and adolescents: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Nutr*. 2003; 133(8): 2643-9.
 32. Wouters MG, Moorrees MT, van der Mooren MJ, Blom HJ, Boers GH, Schellekens LA, et al. Plasmahomocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest*. 1995; 25(11): 801-5.
 33. da Silva VC, de Oliveira AC, D'Almeida V. Homocysteine and Psychiatric Disorders. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2017.
 34. 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(2): 523-527.
 35. Permoda-Osip A, Kisielewski J, Dorszewska J, Rybakowski J. Homocysteine and cognitive functions in bipolar depression. *Psychiatr. Pol*. 2014; 48(6): 1117-1126.
 36. Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, Frydecka D, Misiak B. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition. *Front Behav Neurosci*. 2014; 8: 343.
 37. Wan L, Li Y, Zhang Z, Sun Z, He Y, Li R. Methylene tetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Translational Psychiatry*. 2018; 8(1).
 38. Permoda-Osip A, Dmitrzak-Weglarz M, Hauser J. Are Genes Connected with Homocysteine Metabolism Associated with Bipolar Disorder? *Neuropsychobiology*. 2014; 69: 107-111.
 39. Salagre E, Vizuete AF, Leite M, Brownstein DJ, McGuinness A, Jacka F, et al. Homocysteine as a peripheral biomarker in bipolar disorder: A meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2017; 43: 81-91.
 40. Ghanizadeh A, Singh AB, Berk M, Torabi-Nami M. Homocysteine as a potential biomarker in bipolar disorders: a critical review and suggestions for improved studies. *Expert Opin Ther Targets*. 2015; 19(7): 927-39.
 41. Cheng L.S., Prasad A.N., Rieder M.J. Relationship between antiepileptic drugs and biological markers affecting long-term cardiovascular function in children and adolescents. *Can J Clin Pharmacol* 2010; 17: 5-46.
 42. Gao L., Zeng X.N., Guo H.M., Wu X.M., Chen H.J., Di R.K., Wu Y. Cognitive and neurochemical alterations in hyperhomocysteinemic rat. *NeuroSci*. 2012; 33(1): 39-43.
 43. Muntjewerff J.W., Kahn R.S., Blom H.J., den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2006;

- 11(2):143-9.
44. Misiak B., Frydecka, D., Slezak, R., Piotrowski P., Kiejna A. Elevated homocysteine level in first-episode schizophrenia patients - the relevance of family history of schizophrenia and lifetime diagnosis of cannabis abuse. *Metab. Brain Dis.* 2014; 29:661-670.
45. Narayan S.K., Verman A., Kattimani S., Ananthanarayanan P.H., Adithan C. Plasma homocysteine levels in depression and schizophrenia in South Indian Tamilian population. *Indian J Psychiatry.* 2014; 56(1):46-53.
46. Nishi A., Numata S., Tajima A., Kinoshita M., Kikuchi K., Shimodera S., et al. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014; 40(5):1154-63.
47. Kim T.H., Moon S.W. Serum homocysteine and folate levels in Korean schizophrenic patients. *Psychiatry Investig.* 2011; 8(2):134-40.
48. Di Lorenzo R., Amoretti A., Baldini S., Soli M., Landi G., Pollutri G., et al. Homocysteine levels in schizophrenia patients newly admitted to an acute psychiatric ward. *Acta Neuropsychiatr.* 2015; 27(6):336-44.
49. Ayesa-Arriola R., Pérez-Iglesias R., Rodríguez-Sánchez J.M., Mata I., Gómez-Ruiz E., García-Unzueta M., et al. Homocysteine and cognition in first-episode psychosis patients. *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci.* 2012; 262(7):557-64.
50. Keverer L., Purvina S., Bauze D. Elevated serum levels of homocysteine as an early prognostic factor of psychiatric disorders in children and adolescents. *Schizophr Res Treatment.* 2012; 2012: 373261.
51. Numata S., Kinoshita M., Tajima A., Nishi A., Imoto I., Ohmori T. Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Med Genet.* 2015;16:54.
52. Wysokiński A., Kłoszewska I. Homocysteine levels in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Neurochem Res.* 2013; 38(10):2056-62.
53. Trzeźniowska-Drukała B., Kalinowska S., Safranow K., Kłoda K., Misiak B., Samochowiec J. Evaluation of hyperhomocysteinemia prevalence and its influence on the selected cognitive functions in patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2019; 95: 109679.
54. Yang Y., Wang J., Xiong Z., Yao X., Zhang Y., Ning X., et al. Prevalence and clinical demography of hyperhomocysteinemia in Han Chinese patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci.* 2020.
55. Zhou S., Huang Y., Feng Y., Li H., Wu K., Yang M., et al. Association Between Plasma Homocysteine Levels and Cognitive Deficits in Han Chinese Patients with Schizophrenia across Age Groups. *ResearchSquare.* 2021.
56. Huang Y., Wu K., Li H., Zhou J., Xiong D., Huang X., et al. Homocysteine level, body mass index and clinical correlates in Chinese Han patients with schizophrenia. *Sci Rep.* 2020; 10(1):16119.
57. Foscolou A., Rallidis L.S., Tsirebolos G., Critselis E., Katsimardos A., Drosatos A., et al. The association between homocysteine levels, Mediterranean diet and cardiovascular disease: a case-control study. *Int J Food Sci Nutr.* 2019; 70(5):603-611.
58. Liu J., Quan J., Li Y., Wu Y., Yang L. Blood homocysteine levels could predict major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome: A STROBE-compliant observational study. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(40):e12626.
59. Zhang Y., Zhao J., Wang W., Fan W., Tang W., Zhang C. Homocysteine, but not MTHFR gene polymorphism, influences depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J AffectDisord.* 2020; 272:24-27.
60. Gawęł M., Potulska-Chromik A. Choroby neurodegeneracyjne: choroby Alzheimera i Parkinsona. *Neurodegenerative diseases: Alzheimer's and Parkinson's disease.* Borgis - PostępyNaukMedycznych. 2015; 28(7): 468-47.
61. Zduńska M., Najmowska K., Rość D. The role of homocysteine in dementia. *Gerontologia Polska.* 2020; 28:45-51.
62. Huang L.K., Chao S.P., Hu C.J. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *J BiomedSci.* 27. 2020, 18.
63. McGuinness B., Craig D., Bullock R., Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database SystRev.* 2016; (1):CD003160.
64. Smith A.D., Refsum H., Bottiglieri T., Fenech M., Hooshmand B., McCaddon A., et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(2):561-570.
65. Mziray M., Siepsiak M., Żuralska R., Domagała P. The importance of folic acid in the diet of older people. The validity of food supplementation. *Pielęgniarstwo Polskie.* 2017, 64.
66. Ma F., Wu T., Zhao J., Ji L., Song A., Zhang M., et al. Plasma Homocysteine and Serum Folate and Vitamin B12 Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2017;9(7):725. [60]
67. Meng H., Li Y., Zhang W., Zhao Y., Niu X., Guo J. The relationship between cognitive impairment and homocysteine in a B12 and folate deficient population in China: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47):e17970.
68. Roostaei T., Felsky D., Nazeri A., De Jager P.L., Schneider J.A., Bennett D.A., et al. Genetic influence of plasma homocysteine on Alzheimer's disease, *Neurobiology of Aging,* 2018; 62: 243. e7-243.e14.
69. Farina N., Jernerén F., Turner C., Hart K., Tabet N. Homocysteine concentrations in the cognitive progression of Alzheimer's disease. *ExpGerontol.* 2017; 99:146-150.
70. Nieraad H., de Bruin N., Arne O., Hofmann M.C.J., Schmidt M., Saito T., et al. Impact of Hyperhomocysteinemia and Different Dietary Interventions on Cognitive Performance in a Knock-in Mouse Model for Alzheimer's Disease. *Nutrients.* 2020; 12(11):3248.
71. Oikonomidi A., Lewczuk P., Kornhuber J., Smulders Y., Linnebank M., Semmler A., et al. Homocysteine metabolism is associated with cerebrospinal fluid levels of soluble amyloid precursor protein and amyloid beta. *J Neurochem.* 2016; 139(2):324-332.
72. Mahaman Y.A.R., Huang F., Wu M., Wang Y., Wei Z., Bao J., et al. MoringaOleifera Alleviates Homocysteine-Induced Alzheimer's Disease-Like Pathology and Cognitive Impairments. *J AlzheimersDis.* 2018;63(3):1141-1159.
73. Ho Y.S., Yu M.S., Yang X.F., So K.F., Yuen W.H., Chang R.C. Neuroprotective effects of polysaccharides from wolfberry, the fruits of *Lyciumbarbarum*, against homocysteine-induced toxicity in rat cortical neurons. *J AlzheimersDis.* 2010;19(3):813-27.
74. Douaud G., Refsum H., de Jager C.A., Jacoby R., Nichols T.E., Smith S.M., et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc NatlAcadSci U S A.* 2013; 110(23):9523-8.
75. Tsiachristas A., Smith A.D. B-vitamins are potentially a cost-effective population health strategy to tackle dementia: Too good to be true? *AlzheimersDement.* 2016; 2, 156-161.
76. Finkelstein J.D. Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(3):219-25.

77. Apeland T, Mansoor M.A., Pentieva K, McNulty H., Strandjord R.E., Fasting and Post-Methionine Loading Concentrations of Homocysteine, Vitamin B2, and Vitamin B6 in Patients on Antiepileptic Drugs. *Clinical Chemistry*, 2003, 49(6): 1005–1008.
78. Chiuvè S.E., Giovannucci E.L., Hankinson S.E., Hunter D.J., Stampfer M.J., Willett W.C. et al. Alcohol intake and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism modify the relation of folate intake to plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):155-62.
79. de Bree A., Verschuren W.M., Bjørke-Monsen A.L., van der Put N.M., Heil S.G., Trijbels F.J. et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):687-93.
80. Holmes M.V., Newcombe P., Hubacek J.A., Sofat R., Ricketts S.L., Cooper J. et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*. 2011;13;378(9791):584-94.
81. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;23-30;288(16):2015-22.
82. Perna A.F., Sepe I., Lanza D., Pollastro R.M., De Santo N.G., Ingrosso D. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure: alternative therapeutic strategies. *J Ren Nutr*. 2012;22(1):191-4.
83. Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Steegers E.A., Trijbels F.J., Thomas C.M., Eskes T.K. Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study. *Contraception*. 1992;45(2):129-39.
84. Steenge G.R., Verhoef P., Katan M.B. Betaine Supplementation Lowers Plasma Homocysteine in Healthy Men and Women. *J Nutr*. 2003, 133(5):1291–1295.
85. Wichlińska – Lipka M., Nyka W., Rola homocysteiny w patogenezie chorób układu nerwowego; *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008, 2, 4.

Corresponding author

Katarzyna Nowak
Student Research Group at the I Department of
Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention
ul. Głuska 1, 20-439 Lublin
e-mail: katarzyna.nowak235@gmail.com

Otrzymano: 10.08.2021

Zrecenzowano: 09.09.2021

Przyjęto do druku: 27.09.2021