



DERLEME

YAŞLILIKTA VE DEMANSLARDA PLAZMA HOMOSİSTEİN, B VİTAMİNLERİ SEVİYELERİ VE NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİ

Öz

Homosistein (Hs) metionin ve sisteninin bir prekürsörüdür. Homosisteinin metionin ve sisteine dönüşümü için folat, B12 vitamini, B6 vitaminine ihtiyaç vardır. Folat, B12 vitamini ve B6 vitamini eksikliklerinde plazma Hs seviyeleri artmaktadır.

Hiperhomosisteinemi kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar ile demanslarda özellikle vasküler demans ve Alzheimer hastalığında (AH) bağımsız bir risk faktörüdür.

Son araştırmalar Hs'in endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz gelişimi yoluyla önemli derecede hücrel mekanizmalara etkili olduğunu göstermektedir. AH ve serebrovasküler hastalıklar arasında klinik olduğu gibi patofizyolojik olarak da benzerlikler bulunmuştur. Artmış plazma Hs seviyeleri AH patogenezinde vasküler bir risk faktörü olarak önemli rol oynamaktadır.

Bu gözden geçirme yazısında Hs ve demans arasındaki ilişki son literatür bulgularının ışığında tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Homosistein, B12 vitamini, B6 vitamini, Folat, Alzheimer hastalığı, Vasküler demans



REVIEW ARTICLES

PLAZMA HOMOCYSTEINE, B VITAMINS LEVELS AND THE RELATIONSHIP OF THE NEUROCOGNITIVE FUNCTIONS IN THE ELDERLY AND DEMENTIAS

ABSTRACT

Homocysteine (Hc) is a precursor of methionine and cysteine. Folate, vitamin B12 and vitamin B6 are needed for to conversion of homocysteine to methionine and cysteine. Deficiencies of folate, vitamin B12 and vitamin B6, result in increased plasma levels of homocysteine.

Hyperhomosisteinemi is an independent risk factor for cardiovascular, cerebrovascular diseases and dementia (especially vascular dementia and Alzheimer's disease-AD).

Recent studies have identified important cellular mechanisms by which Hc may contribute to the development of endotelial dysfunction and atherosclerosis. There is evidence of a clinically significant synergistic relationship between cerebrovascular disease and AD pathophysiology. Elevated plasma Hc levels has emerged as a vascular risk factor and vascular factors may play an important role in the pathogenesis of AD.

In this review article the relationship between Hc and dementia was discussed in light of the important findings recently reported literature.

Key words: Homocysteine, Vitamin B12, Vitamin B6, Folate, Alzheimer's disease, Vascular dementia

İletişim (Correspondance)

Yahya KARAMAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı
ANKARA
Tlf: 0312 202 5308
e-mail: ykaraman@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi: 14/03/2005
(Received)

Kabul Tarihi: 14/05/2005
(Accepted)



Alzheimer hastalığı ve vasküler demanslar arasındaki nöropatolojik ilişki

Erşkin popülasyonda demansın en sık nedeni Alzheimer hastalığı (AH)'dır., AH'nın histolojik incelemeleri beyin volumünde azalma, ventriküler genişleme ile beraber; kortikal nöronal atrofi, ekstrasellüler amiyloid plaklar ve nöronal stoplazma içinde nörofibriler yumakların olduğunu göstermektedir (1,2).

Serebrovasküler hastalıklarda ateroskleroz, beyaz cevher iskemik değişikliği, multipl laküner enfarktlar önemli patolojik değişikliklerdir, vasküler demanslarda da bunlara ilaveten kortikal nöronal atrofi ile birlikte AH'na benzer nöropatolojik dejeneratif değişiklikler izlenmektedir. AH ile serebrovasküler hastalıklar ve vasküler demans arasında patofizyolojik olarak yakın ve önemli ilişkiler mevcuttur (3,4).

AH'da vasküler risk faktörleri klinikopatolojik olarak önemli görülmektedir. Vasküler değişikliklerin postmortem AH'larında yüksek oranlarda görülmesi vasküler demanslarla AH birlikteliği, vasküler demanslardaki AH patolojik bulgularının sık görülmesi dejeneratif serebral değişikliklerin etiopatogenezinde vasküler teorileri ve vasküler risk faktörlerini ön plana çıkarmaktadır. AH'da histopatolojik olarak arteriosklerotik değişikliklerin, mikroenfarktların, mikrovasküler değişikliklerin, amiyloid anjopatinin, diffüz beyaz cevher hasarının olması; Bunun yanında hipertansiyon, insüline rezistans tip 2 diyabet, yüksek kolesterol seviyeleri, Apo E 4 interaksiyonu, kronik hipotansiyon, sigara içimi, alkol kullanımı, kardiyak semptomlar gibi risk faktörlerinin bulunması AH'da vasküler patolojinin direkt rol oynadığını ve önemli olduğunu göstermektedir (1,5,6).

Vasküler risk faktörü olarak hiperhomosisteinemi

Plazma homosistein (Hs) seviyelerindeki artış vasküler bir risk faktörü olarak gösterilmiştir ve vasküler risk faktörleri AH patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Plazma Hs seviyelerinde artma AH için de önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (5,7,8).

Hiperhomosisteinemi ile AH arasında önemli ilişkilerin gösterildiği pek çok çalışma mevcuttur (5,7,9-14). Bununla birlikte Hs seviyelerindeki değişikliklerin AH'da önemli olmadığını belirten çalışmalar da vardır (15-17).

AH'da Hs seviyelerindeki artış ile birlikte serum Vit B12 ve folat seviyelerinin düşük olması vasküler demans (VD)'larda olduğu gibi AH'da da gösterilmiştir ve bunun da bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (6,11,15,18).

Hiperhomosisteinemi vasküler demanslarda (9,18,19), demansı olmayan serebral vasküler hastalıklarda (4,6,20,21), hatta kardiovasküler hastalıklarda (20,22,23) da gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda demansı olmayan yaşlı kişilerde de artmış

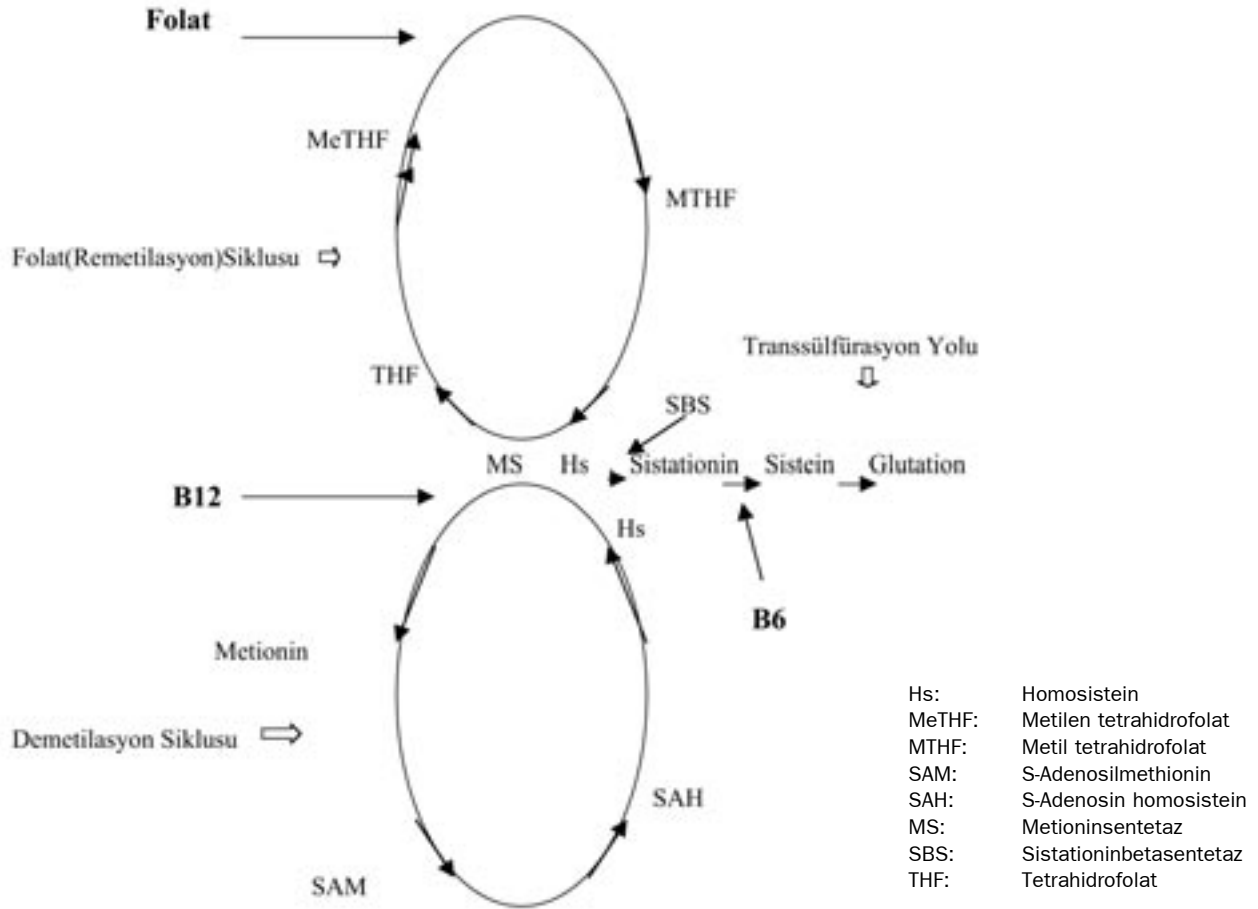
Hs seviyelerinin kognitif performansı etkilediği belirtilmektedir (24-27). Yaşlı popülasyonda prospektif incelemeler demans olmadan Hs seviyesi yüksek olanlarda, Hs yüksek olmayan aynı yaşta kişilerle karşılaştırıldığında Hs seviyesinde artma ile kognitif fonksiyonlardaki düşüklüğün paralel olduğu belirtilmiştir. (26,28).

Bunun yanında serebral strok geçirmeyen ve demans sınırları içinde olmayan kognitif fonksiyonlarda azalma gözlenen yaşlı popülasyonda da hiperhomosisteinemi görülmüştür (24, 26). Aynı şekilde serum VitB12 değerlerindeki düşüklük de AH olanlarda özellikle vasküler demanslarda gösterilmiştir (15,29-31). Hs değerlerindeki değişiklikler gibi B12 seviyelerindeki düşüklük ilerleyen yaşla birlikte azalmaktadır. Hs'nin diğer bir kofaktörü olan folat seviyelerindeki değişiklikler kognitif fonksiyonlardaki bozulma ile paralel gitmektedir (29, 32-35).

Homosistein mekanizması, Hiperhomosisteinemi ve nöropatolojik etkileri

Hs metionin ve sisteinin bir prekürsörüdür. Folat ve Vit B12, Hs'nin metionine dönüşümü için gereklidir. Vit B6 (pyridoksin) Hs'nin sisteine dönüşümü için gereklidir. Folat ve B12 yetmezliği ve B6 Vit yetmezliği Hs seviyelerinin artmasına neden olur. Yani Vit B12, folik asit ve piridoksin (B6) Hs'nin metabolik yollarında kofaktörlerdir. Bunlardaki eksiklikler sonucu Hs seviyeleri artmaktadır (36). Asıl hiperhomosisteinemi Adenosyl-methionine depletionu ve hipometilasyonu sonucu olmaktadır (Şekil 1).

Hs'nin metionin ve sisteine dönüşümünü sağlayan folat ve B12 seviyelerindeki düşüklük hiperhomosisteinemi ile kendini göstermektedir. Vasküler endotelial dokuya direkt hasar vererek vasküler patolojinin başlamasına neden olduğu gibi nöronal hücre ölümü yaparak bir yerde dejeneratif bir sürecin de başlamasına neden olmaktadır (37,38). Direkt nörotoksik etki ile ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri yoluyla glutamat nörotoksitesi yaparak bu etkiye neden olduğu belirtilmektedir (17). Hs metabolitleri (homosisteinik asit gibi) glutamaterjik NMDA reseptörlerine oksitotoksik etki yapar, bu etki glutamatın yaptığı hasardan daha fazladır. NMDA reseptörlerine etki ile intrasellüler Ca artması proapoptotik proteinlerin artması ve apoptoz ile hücre ölümü olur (13,39). Eksitotoksik etki daha çok kortikal ve hipokampal nöronlara apoptozis yoluyla nöronal hasar şeklindedir. Burada metionin yetmezliği sistein yetmezliğinden daha fazla rol oynuyor olabilir. Hs'nin metionine dönüşüm için B12, sisteine dönüşüm için folat ve piridoksini kullanmaktadır. Hiperhomosisteinemi daha çok metionin metabolizmasında oksidatif stres etkisiyle hasar yapmaktadır. (15).



Şekil 1— Homosistein metabolizması ve remetilasyon, demetilasyon ile transsülfürasyon yolları.

Demansı olmayan yaşlılarda plazma Hs seviyeleri ile beyin atrofi gelişmesi arasındaki ilişkiler incelendiğinde, MRG de hipokampal, amygdala ve global beyin atrofi plazma Hs seviyesi yüksek olanlarda özellikle de hipokampal atrofi görülmüştür ve bunun AH için önemli bir risk faktörü oluşturduğu öne sürülmektedir. Hs nin vasküler endotelial yapıda dejenerasyon ve buna bağlı ateroskleroz oluşturabileceği belirtilmekle birlikte, Hipokampal ve kortikal nöronlara direkt nörotoksik etkiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Biokimyasal Hs seviyelerindeki artışın AH için erken bir bulgu olabileceği belki de bağımsız bir risk faktörü hatta bir biokimyasal marker olabileceği de belirtilmektedir (37)

Hiperhomosisteinemi damar duvarında kompleks değişikliklere neden olmaktadır. Periferik sirkülasyonda bu değişiklikler oksidatif stres, tümör nekrozis faktör alfa ve nitrik oksid sentezini indükleyerek proinflamatuvar etkiler ile endotelial disfonksiyon şeklindedir (40)

Antioksidan enzimlerin aktivitesinin azalması süperoksit anyonların enzimatik etkisinde artma yapar, bu anyonlar multipl reaktif oksijen ve reaktif nitrojen ürünlerinin prekürsörüdür. Endotelial nitrik oksit (NO) peroksinitrite dönüşümü azalır, endotelial NO ve glutasyon aktivitesi azalır, bunun yerine sitotoksik ajanların aktivitesi artar. Vasküler hasarı endotelial ve nöronal oksidatif injüri şeklindedir (31,33,39). Endotelial hasar sonucu vasküler VD etkisi azalır, bu da vasküler otoregülasyonun kaybı demektir. Bu etki Hs'den çok sisteinin etkisiyle açıklanmaktadır (41).

Ekspirimental incelemeler homosisteinde artmanın ateroskleroz gelişimine zemin hazırladığını göstermektedir. Ateroskleroz oluşumunu hızlandıran faktör burada serbest radikal oluşumuna zemin hazırlaması şeklinde olduğu gibi, direkt endotelial toksite ve LDL oksidasyonunda artma şeklinde de olmaktadır (42). NMDA aktivasyonu ile eksitotoksite yapması ve DNA'nın yenilenmesi ve tamir mekanizmasını azaltması da başka bir etki mekanizmasıdır (38).



Hc artımı endotelial disfonksiyon, platelet aktivasyonu ve trombus oluşumuna neden olmaktadır (43). Ayrıca Hc metaboliti thilactone LDL partiküllerinin agregasyonuna neden olur, bu da ateromatöz plak oluşumunda intimal makrofaj ve hücre birikimine zemin hazırlar, Ayrıca doku tamerinde rol oynayan DNA,RNA ve değişik proteinlerin remetilasyonunun artmasına neden olarak fonksiyonlarını bozar ve doku hasarına zemin hazırlamış olur (8,44,45).

Nitrous oxidin methionin sentetaz inhibisyonu yaptığı ve bunun da Hs seviyesini arttırdığı belirtilmiştir. Bu da post operatif miyokardial iskemiyeye neden olmaktadır. Pre operatif folat B6, B12 tedavisi nitroz oksitin bu etkisini azaltmaktadır veya yok eder. Hs'nin akut olarak artması endotelial hücrelerde sitotoksik etki yapar, platelet yapışıklığı ve prokoagulan aktiviteyi artırır. Bu olay nitroshomosistein ve hidrojen peroksit oluşumuyla birliktedir. Adhezyon molekülleri ve proteoglyconlarla Hc in ilişkisi olduğu vurgulanmaktadır (40,46).

Diğer bir etki cytokine indüksiyonu ile bir nevi inflamasyonun indüklenmesi söz konusudur. Kompleks 1 inhibisyonunun artması bu immün mekanizmayı etkilemektedir (38). AH'da serum total Hc artımı Cyclin E salınımıyla birliktedir (Cyclin E Hs bölünme siklusunda bir markerdir) özellikle de hipokampal nöronlarda ölüme neden olan apoptozis ve nörofibriler patolojinin gelişimini hazırlayan bazı proteinlerin teşekkülünde rol oynamaktadır ve bu in vitro çalışmalarda damar düz kaslarının hücrelerinde ve endotelial hücrelerde siklusa etkili olduğu görülmüştür. Nöronlarda da direk mitojenik etki yapar. Hidrojen sülfid nöronal eksitasyonda bir nöromodulatördür bunun seviyesi AH da azalmaktadır (8).

In vitro çalışmalar Hc artışının bazı proinflamatuvar cytokinlerin oluşumuna neden olduğunu göstermiştir. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) salınımı vasküler endotelial hücrelerde, düz kas hücrelerinde artar, bu da monositlerin endotelial bağlanmasını artırır, subendotelial hücre aralığında yağ birikimine neden olur (8).

Hc ayrıca endotelial hücrelerde IL-8 artmasına neden olur, bu bir T-lenfosittir ve nötrofil bağlayıcıdır. MCP-1 ve IL-8 salınımında artma monositlerde ve endotelial hücrelerde NF-kB aktivasyonunda artma yapar. Bu inflamatuvar olayların başlamasına neden olan transkripsiyon faktörüdür-geçiş faktörü . Aterosklerotik lezyonlarda NF-kB nin cytokinleri, interferonları, lökosit adhezyon moleküllerini, hemopoietic growth faktörleri ve majör histocompatibility class 1 moleküllerini stimüle ettiği gösterilmiştir. Vasküler inflamasyon ve aterogenezisin oluşumuna önemli katkılar yapmış olur bu şekilde (8,38,47).

Hc artımı plateletlerin yapışıklığını sağlayan prokoagulan faktörlerin aktivasyonuna neden olmaktadır (42). Endotelial membranlarda fibrin birikimine neden olması intimal injüri

yapması gibi etkileri gösterilmiştir (6,41,42,48). Bunun sonucu olarak mikrovasküler derin perforating arterlerde vasküler duvar kaslarında hipertrofi oluşmakta ve vazodilatatör, otoregülatör kapasite azalmaktadır.

Hc artışı endotelial hücrelerde gelişimi durdurma, hücre yenilenmesini engelleme, sellüler metilasyonu değiştirme gibi etkileriyle direkt toksisiteye neden olur. Prokoagulan aktiviteyi doku faktörleri ve daha çok faktör V aktivitesinde artma ile yapar. Hücre yüzeyinde trombomodilin inhibisyonu, protein C seviyelerinde azalma, doku plazminojen aktivatörlerinin azalması, annexin II gibi endotelial hücre reseptörlerinde azalmalar olur (8)

Hs'in sıklıkla tiösteri homosistein thiolacton'un ateroskleroz ve tromboz oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bazı caspasların aktivasyonunu arttırarak (caspase-7, caspase-12 gibi), thiolactone, paraoxonase aktivitesini azaltarak oksidatif hasara karşı koruyuculuğu azaltır (8,42).

Hiperhomosisteinemi endoplazmik retikulum (ER) da sentez edilen proteinlerin salınımını ve agregasyonunu engeller. ER'da yüksek konsantrasyonlarda moleküler belirleyici proteinler vardır (78-kDa glucose-regulate protein, GRP78, GRP94, calretikülin, protein disulphide isomerase ve ERp72 gibi). Bu belirleyiciler proteinlerin düzgün bir şekilde sentezini kontrol eden ürünlerdir. Bunlar aynı zamanda golgi organına girişini de kontrol ederler. ER da değişikliklerin olduğu veya stres durumlarında bir cevap olarak protein oluşumunda kritik rol oynarlar. Hs bu proteinlerin salınımını artırır ve yanlış bağlanmalarına neden olur ve değişik yan ürünler ortaya çıkar (transmembran protein kinaz type-1, activating transkriptin faktör 6 gibi). 8,49. Lipit biosentezini bozar, lipit komponentlerinin daha fazla salınımına neden olarak endoplazmik retikulum fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Lipit yoğunluklu aterosklerotik patogeneze sorumludur.

Ancak tau fosforilasyonuna neden olması veya beta amyloid oluşumuna katkıda bulunması gibi AH için spesifik nöropatolojik değişikliklerin gösterilmesi konusunda birkaç experimental araştırma dışında güçlü kanıtlar bulunmamaktadır. (50)

Hiperhomosisteinemi oluşması sonucu gelişen oksidatif stres ve hücre hasarı patofizyolojisinde Hs in transsülfürasyon ve remetilasyon yollarındaki enzim eksiklikleri ile birlikte ko-faktör olan B vitaminleri sorumlu tutulmuştur. Bunlar arasında metionin metabolizmasındaki bozukluğun neden olduğu oksidatif stres AH da daha ön plana geçmiştir. Düşük glutatyon konsantrasyonu kötü kognitif skorlarla gitmesine rağmen bu hiperhomosisteinemde gözlenmemiştir (24,29). AH da homosisteinin sisteme transsülfürasyonu intakt olmasına rağmen HS in metionine remetilasyonunda bozukluk görülmüştür (36,51). Metionin sentetaz ile birlikte B12 vit. Homosiste-



inin metionine dönüşümünü sağlar, transsülfürasyon SAM tarafından stimüle edilir. Serebral oksidatif stres asıl glutation yolunun etkilenmesiyle oluşmaktadır. Hs'den glutation oluşmasını sağlayan enzimlerle birlikte B6 vit rol oynar. McCaddon (24)' a göre remetilasyon yolunda ise etkili olan folattır. Düşük glutation konsantrasyonu ile AH arasında ilişki bulunmuş ve bunun Hs artmasından daha önemli olduğunu belirtmiştir. Potansiyel oksidatif hasara neden olan bu yollarda daha çok folat yetmezliğidir, folat yetmezliği folat siklusunda metil folat, tetrahidrofolat yetmezliği ile birliktedir. Normalde folat hücrelerde poliglutammat olarak tutulur. Metionin sentaz inhibisyonu folatın monoglutammat formunda birikimine neden olur ve hücrelerde oksidatif stres ve hücre hasarını yapan da budur. İntermediate olarak – aracı enzim- SAM azalması da Hs artışı yapar, folik asit ve metionin yetmezliği, B12 yetmezliğinden daha fazla ve etkili Hs artışına neden olur (Şekil.1).

Bu fizyopatoloji serebral büyük arterlerde olduğu gibi mikrosirkülasyonu da etkiler. Akut metionin yüklenmesi beyin otoregülatuar cevabı azaltır ve son araştırmalar büyük damarlardan çok mikrodamarlarda endotelial disfonksiyonun daha çok olduğunu göstermektedir (39,50). Hs artışı olan hastalarda vasküler patolojilerin ve vasküler demansın daha fazla görülmesi, görüntüleme incelemelerinde periventriküler laküner enfarktlar ve lökoariozis ile birlikte görülmesi bu bölgelerde nöronal kayıp, iskemik demiyelinasyon, gliozisin daha sık görülmesi bu görüşü desteklemektedir (39,51).

Hiperhomosisteineminin kognitif fonksiyonlarla ilişkisi

Genelde plazma homosistein artımı sağlıklı yaşlılarda kognitif bozukluklara neden olmaktadır (24,25). Yaşlı popülasyonda homosistein artımı ile hafıza azalması arasında önemli ilişkiler bulunmuştur (24,30,51).

Framingham çalışmasında (9) hiperhomosisteineminin AH riskini 2 kat arttırdığı belirtilmektedir. Erken başlangıçlı AH'da aynı yaştaki kontrol grubu arasında Hs seviyeleri farklılıklar göstermektedir (10). Miks demanslarda (AH ve VD) özellikle de VD da plazma Hs konsantrasyonları daha çok artmaktadır (6,13,18,34,41,52).

Hiperhomosisteineminin AH gelişimi ile bir ilgisi olmadığını belirten Miller JV (15), vasküler hastalıklarda özellikle vasküler demanslarla yakın ilişkisi olduğunu belirtmiştir. Yüksek homosistein seviyeleri sessiz serebral vasküler enfarktlar için önemli risk olarak kabul edilmektedir (21,53). Bu etki daha çok ve belirgin olarak kortikal özellikle hipokampal bölgelerde atrofiyle birliktedir (8,54).

Sachdev PS (50) 131 strok geçiren hasta ile 81 kontrol grubunun karşılaştırılmasında Hs seviyelerinde artma olanlar da beyin atrofi görüldüğünü kognitif fonksiyonlarda düşük-

lük (eksekütif,dikkat,verbal hafıza testleri daha düşük) olduğunu görmüştür, beyaz cevher hiperintensitesi ile lökoariozis olan hastalarda Hs seviyeleri yüksek bulunmuştur.

Sharabi JA (41) Hs normal değerlerinin 5-10 µmol/L seviyelerinde olduğunu, genel popülasyonda 12 µmol/L üzerindeki değerlerin %20 oranında görülebileceğini belirtmekte, vasküler hastalıklarda ise 10-15 µmol/L değerlerinin vasküler risk faktörünü 2 kat arttırdığını belirtmiştir, Hs'nin 20 µmol/L üzerinde olması durumunda vasküler risk 10 kat artmaktadır.

Sachdev PS (55) genel popülasyonda %5-7 oranında Hs artışı olduğunu, koroner arter hastalıklarında bu oranın %30 serebral vasküler hastalığı olanlarda da %42 olduğunu görmüştür. Ortalama plazma Hs değerleri 15µmol/L Hs değeri normalden biraz fazla, hafif artmış, ≥30µmol/L ileri artış, ≥100µmol/L ciddi artış olarak belirtilmiştir (33,39).

Bazı çalışmalarda yaşlılıkla birlikte özellikle Hs seviyelerinde artma olduğu belirtilmekte ancak kognitif fonksiyonlar yönünden karşılaştırmalar yapıldığında yaşa göre normal fonksiyonu bulunanlarda Hs seviyelerinin yüksek olmadığı daha önce yapılan bazı araştırmalarda gösterilmiştir (24,27,28).

Hiperhomosisteineminin kognitif bozukluklarla direkt ilişkisinin olmadığı belirtilen çalışmalarda Hs artımı ve kognitif fonksiyonlarda azalmanın yaşa bağlı olduğu belirtilmiştir (16,17,56). Hs seviyelerine bakılmaksızın serum vit seviyeleri (B12,folat,piridoksin) düşük olan yaşlılarda değişik kognitif testler (hafıza,abstrak düşünme,praksi,vizüospasyal,dikkat vs) vit. seviyeleri normal olan aynı yaştaki kişilerle karşılaştırıldığında düşük performans göstermiştir (30).

Luchsinger JA (16) düşük Hs seviyeleri (15.6 µmol/L dan az) ile yüksek Hs seviyeleri (15.6 µmol/L'dan fazla) olan 679 kişilik yaşlı popülasyonda longitudinal incelemesinde hiperhomosisteineminin sadece yaşa bağlı bir ilişkisinin olduğunu AH veya vasküler demans gelişimiyle ilişkisinin bulunmadığını belirtmektedir. Aynı şekilde Wright CB (17) 65 yaştan sonra hiperhomosisteinemi ile mental fonksiyonlar (MMSE) arasında önemli ilişkiler olduğunu, 65 yaş öncesi (40-65 yaşlar) Hs seviyelerinde hem belirgin artma olmadığını, hemde artma olsa da mental fonksiyonlarda önemli değişikliklerin bulunmadığını belirtmiştir. Ancak AH ile hiperhomosisteinemi arasında ilişki yaşa bağlı olarak görülmekle birlikte hipertansiyon,diabetes mellitus gibi vasküler risk faktörlerinin Hs artışıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Sonuç: Demanslarda bir risk faktörü olan hiperhomosisteineminin azaltılması

Normal yaşlılarda vitamin özellikle folat ve vitamin B12 tedavisinin serebrovasküler iskemik hastalıklar için koruyucu olabileceği belirtilmekle birlikte (45,57,58), hafif kognitif etkilenme (59), vasküler demanslar (4,42,45) ve AH (32,49)

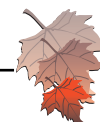


için hiperhomosisteinemi gibi bir risk faktörünün giderilmesi açısından önemli bir tedavi girişimi olabileceği belirtilmektedir. Bunun yanında demanslarda (özellikle vasküler demanslar ile AH) ve Parkinson hastalığında B12, B6 vitaminleri ve folat tedavisinin yararlı olacağı vurgulanmaktadır (60-62).

Hiperhomosisteinemi önemli derecede vasküler bir risk faktörüdür, AH'da vasküler risk faktörlerinin önemi gün geçtikçe daha çok belirginlik kazanmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda hiperhomosisteineminin, ve buna zemin hazırlayan vitamin yetmezliklerinin polivitamin özellikle B kompleks vitaminlerle tedavi edilmesi aynı zamanda Alzheimer hastalığının önemli bir risk faktörünü de ortadan kaldıracaktır. Ancak yüksek plazma Hs ve düşük kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiler tedavi etkinliklerinin belirlenmesi açısından prospektif klinik deneyimlere ihtiyaç göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2:425-428,2003.
2. Engelberg H. Pathogenic factors in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:278-298.
3. Kalra RN. Small vessel disease and Alzheimer's disease: pathological consideration. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:48-52.
4. Hankey GJ. Is homocysteine a causal and treatable risk factor for vascular diseases of the brain. *Ann Neurol* 2002;51:279-281.
5. Stewart R, Mann A. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *Austr New Zealand J Psychiatry* 1999;33:809.
6. Hogervorst E, Ribeiro HM, Molyneux A et al. Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2002;59:787-793.
7. Breteler MB. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: An epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000;21:153-156.
8. De Koning ABL, Werstuck GH, Zhao J, Austin RC. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem* 2003;36:431-441.
9. Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-483.
10. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Relation between Plasma Homocysteine and Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:7-12.
11. Clarke R, Smith AD, Jobst KA et al. Folate, Vitamin B12, and total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-1455.
12. McCaddon A, Davies G, Hudson P et al. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer's type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:235-239.
13. McDoll SP, Dynan KB, Lawson JT et al. Moderately elevated plasma homocysteine methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke* 2004;35:345.
14. Diaz-Arrastia R. Hyperhomocysteinemia. A new risk factor for Alzheimer's disease? *Arch Neurol* 1998;55:1407-1408.
15. Miller JW, Green R, Mungas DM et al. Homocysteine, vitamin B12, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002;58:1471-1475.
16. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Miller J, Gren R, Mayeux R. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;62:1972-1976.
17. Wright CB, Lee HS, Paik MC, Stabler SP, Allen RH, Sacco RL. Total homocysteine and cognition in a tri-ethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *Neurology* 2004;63:254-260.
18. Koreczyn AD. Homocysteine, stroke and dementia. *Stroke* 2002; 33:2343.
19. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H et al. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2001;32:1116-1119.
20. Tane D, Haim M, Godbout U et al. Prospective study of serum homocysteine and risk ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003;34:632-36.
21. Vermeer SE, Van Dijk EJ, Kooftaal PJ et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions. The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002;51:285-289.
22. Vosan RS, Beiser A, D'Agostino RB et al. Plasma homocysteine and risk of congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2003;289:1251-57.
23. Klerk M, Verhoef D, Clarke R, Blom HJ et al. MTHFR 677-T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2023-2031.
24. McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hugues A, Williams JH. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:309-313.
25. Lehmann M, Gottfries CG, Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:12-20.
26. Prins ND, den Heijer T, Hofman A et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly. The Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002;1375-1380.
27. Nilsson K, Gustafson L, Faldr et al. Hyperhomocysteinemia a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Invest* 1996;26:853-859.
28. Rasmussen K, Moller J, Lynhik M, Petersen AM. Age and gender specific reference intervals for total homocysteine and methyl-malonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem* 1996;42:630-636.
29. McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G. Functional vitamin B12 deficiency and Alzheimer disease. *Neurology* 2002;58:1395-1399.
30. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000;71:6145.
31. Wang HX, Wahlin A, Basun H et al. Vitamin B12, and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56:1188-1194.
32. Miller JW. Homocysteine Alzheimer's disease and cognitive function. *Nutrition* 2000; 16:675-676.
33. Polyak Z, Stern F, Berner YN, Sela Ben-Amiet al. Hyperhomocysteinemia and vitamin score: Correlation with silent ischemic lesions and brain atrophy. *Dement Geriatr cogn disord* 2003;16:39-45.



34. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jul;80 (1):114-22.
35. Quinlivan EP, Partlin J, McNulty H et al. Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 2002;359:227-28.
36. Hoffer LJ. Homocysteine remetilation and transsulfuration. *Metabolism* 2004;53:1480-1483.
37. Den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain* 2003;126:170-175.
38. Cook JW, Taylor LM, Orloff SL et al. Homocysteine and arterial disease. Experimental mechanisms. *Vascul Pharmacol* 2002;38:293-300.
39. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004;127:212-219.
40. Badner NH. Homocysteine, nitrous oxide and atherosclerosis. *Clin Anaesthesiol* 2001;15:185-193.
41. Sharabi JA, Dolman R, Rosenthal T, Grossman E et al. Homocysteine levels in hypertensive patients with a history of cardiac or cerebral atherothrombotic events. *Am J Hypertens* 1999;12:766-771.
42. Haynes WG. Hyperhomocysteinemia, vascular function and atherosclerosis: effects of vitamins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:391-99.
43. Bautista LE, Arenas IA, Penuela A, Martinez LX. Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease. A meta analysis of prospective cohort studies. *J Clin Epidemiol* 2002;55: 882-887.
44. El-Khairi L, Yeland PM, Refsum H, Graham I, Vollset SE. Plasma total cysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *circulation* 2001;103:2544-49.
45. Ellinson M, Thomas J, Patterson A. A critical evaluation of the relationship between serum vitamin B, folate and total homocysteine with cognitive impairment in the elderly. *J Hum Nutr Diet*. 2004;17 (4):371-83.
46. Refsum H, Ueland Pm, Nygard O et al. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1988;49:31-62.
47. Dufouil C, Alperovitch A, Ducros V, Tzario C. Homocysteine, white matter hyperintensities and cognition in healthy elderly people. *Ann Neurol* 2003;53:214-221.
48. Marengoni A, Cossi S, De Marntinis M et al. Homocysteine and disability in hospitalized geriatric patients. *Metabolism* 2004;53:1016-1020.
49. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005; 3:579-587.
50. Sachdev P. Homocysteine cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci* 2004;226:25-29.
51. Nappo F, DeRose N, Marfello R, De Lucia D et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999, 281: 2113-2118.
52. Giggs K, Spiro A, Tucker K, Ruff D. Relations of vitamin B12, vitamin B6, folate and homocysteine to cognitive performance in the normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996;63:306-314.
53. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis. *N Eng J Med* 1998;338:1042-1050.
54. Buschnel CD, Gostein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:1541-1546.
55. Sachdev PS, Valenzuela MJ, Brodatl H et al. Homocysteine as a risk factor for cognitive impairment in stroke patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:155-162.
56. Kalmijn S, Launer LJ, Lindemans J, Bots MI et al. Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:283-289.
57. Schneyder G, Toole JF, Malinow MR, Chambleess LE et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke. The vitamin intervention for stroke prevention randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75.
58. Toole JF, Malinow MR, Chambleess LE et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:565-75.
59. Lehmann M, Regland B, Blennow K, Gottfries CG. Vitamin B12-B6-Folate Treatment Improves Blood-Brain Barrier Function in Patients with Hyperhomocysteinemia and Mild Cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16:145-150.
60. Mattson MP. Will caloric restriction and folate protect against AD and PD. *Neurology* 2003; 60:690-695.
61. Miller JW, Selhub J, Nadeau MR et al. Effect of L-Dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. *Neurology* 2003;60:1125-29.
62. Postuma RB, Lang AE. Homocysteine and levodopa. Should Parkinson disease patients receive preventative therapy? *Neurology* 2004;63:886-891.