

بررسی سطح هموسیستئین سرم در بیماران مبتلا به آلزایمر و ارتباط آن با شدت بیماری

دکتر مسعود نیکان فر: استادیار اعصاب، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر مهدی فرهودی: دانشیار اعصاب، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط

E-mail: farhoudim@tbzmed.ac.ir

دکتر جعفر مجیدی: دانشیار ایمونولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر مهناز طالبی: استادیار اعصاب، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر علی فخاری: استادیار روانپزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر مهستی علیزاده: استادیار پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر فرشید شهریاری: پزشک عمومی

دریافت: ۸۵/۹/۲۱، پذیرش: ۸۶/۲/۹

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری آلزایمر یک اختلال پیشرونده و بطئی و شایع ترین علت دمانس می باشد. یکی از مکانیسم های مطرح شده در بیماری آلزایمر، آسیب عروقی است. هیپر هموسیستئینمی به عنوان ریسک فاکتور بیماری های عروقی به شمار می رود به طوری که در ۲۵٪ بیماران مبتلا به اختلالات عروقی دیده می شود. هدف این مطالعه، بررسی رابطه بین سطح هموسیستئین سرم و بیماری آلزایمر و رابطه آن با شدت بیماری می باشد.

روش بررسی: این مطالعه به صورت موردی - شاهدهی بر روی ۴۰ بیمار آلزایمری و ۴۰ فرد غیر آلزایمری انجام شد. بیماران آلزایمری بر اساس کرایتریای تشخیصی انجمن سایکولوژی آمریکا انتخاب شدند. شدت بیماری بر اساس Reisberg Scale تعیین شد و بیماران در سه گروه تقسیم بندی شدند. همچنین وضعیت متال بیماران با تست معاینه مینی متال (Mini Mental State Examination, MMSE) بررسی شد. نمونه سرمی بیماران و گروه کنترل اخذ و فریز گردید و بعد از جمع آوری نمونه ها با روش الایزا سطح سرمی هموسیستئین اندازه گیری شد.

یافته ها: میانگین سطح هموسیستئین سرم در گروه مورد $23/01 \pm 14/40$ میلی مول در لیتر و در گروه شاهد $15/40 \pm 6/23$ میلی مول در لیتر بود که اختلاف معنی داری را نشان می دهد ($P = 0/003$). میانگین سطح هموسیستئین سرم در گروه اول بیماران $21/7 \pm 12/7$ میلی مول در لیتر در بیماران گروه دوم $22/3 \pm 13/8$ میلی مول در لیتر و در گروه سوم $24/9 \pm 17/2$ میلی مول در لیتر به دست آمد. که نشانگر افزایش سطح هموسیستئین سرم با افزایش شدت بیماری می باشد. ولی با توجه به $P = 0/8$ این رابطه معنی دار نمی باشد. ارتباط نمره MMSE با سطح هموسیستئین سرم بیماران نیز معنی دار نبود ($P = 0/4$).

نتیجه گیری: میانگین سطح هموسیستئین سرم در بیماران آلزایمری نسبت به گروه کنترل بالا می باشد که همخوانی با مطالعات قبلی نشان می دهد ولی ارتباطی بین سطح هموسیستئین سرم و شدت بیماری آلزایمر به دست نیامد.

کلید واژه ها: بیماری آلزایمر - هموسیستئین سرم - ایندکس شدت بیماری

مقدمه

بیماری آلزایمر یک اختلال دژنراتیو مغزی و شایعترین علت دمانس می باشد. تظاهرات زودرس بیماری به صورت اختلال حافظه نزدیک و اختلال آگاهی به زمان و مکان بوده و از تظاهرات دیررس می توان به سایکوز، پارانویا، توهمات و هذیانها اشاره کرد (۱). یکی از مکانیسم های مطرح شده در بیماری آلزایمر، اختلالات عروقی است و به همین دلیل ریسک فاکتورهای بیماری های عروقی ریسک پیدایش و پیشرفت بیماری آلزایمر را افزایش می دهند. هیپرهموسیستئینمی در ۲۵٪ بیماران مبتلا به بیماری عروقی دیده شده و جزو ریسک فاکتورهای بیماری عروقی به شمار می رود. به همین دلیل ارتباط سطح هموسیستئین با بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر یک اختلال دژنراتیو مغزی و شایعترین علت دمانس می باشد. تظاهرات زودرس بیماری به صورت اختلال حافظه نزدیک و اختلال آگاهی به زمان و مکان بوده و از تظاهرات دیررس می توان به سایکوز، پارانویا، توهمات و هذیانها اشاره کرد (۱). یکی از مکانیسم های مطرح شده در بیماری آلزایمر، اختلالات

مورد توجه قرار گرفته و مطالعاتی هم در این زمینه صورت گرفته است (۸-۲).

اکثر مطالعات در مورد رابطه سطح هموسیستئین سرم و بیماری آلزایمر بر وجود هیپرهوموسیستئینی در این بیماران صحه گذاشته (۷-۳) و مطالعاتی هم هستند که نشان داده‌اند بین هیپرهوموسیستئینی و بیماری آلزایمر ارتباطی وجود ندارد (۸). یکی از اهداف این مطالعه تعیین سطح سرمی هموسیستئین در بیماران مبتلا به آلزایمر و مقایسه آن با گروه کنترل و هدف دیگر تعیین ارتباط سطح سرمی هموسیستئین با شدت بیماری آلزایمر می باشد. در صورت اثبات ارتباط فوق‌الذکر، تجویز مکمل‌های اسید فولیک و ویتامین B₁₂ و B₆ با کاهش سطح هموسیستئین سرم احتمالاً در پیشگیری و بهبودی نسبی علائم این بیماران موثر خواهد بود.

مواد و روش‌ها

جهت انجام مطالعه، ۴۰ نفر بیمار مبتلا به آلزایمر به عنوان گروه مورد و ۴۰ نفر فرد غیرمبتلا به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه گردیدند. نحوه تشخیص بیماران براساس کرایتریای تشخیصی انجمن سایکولوژی آمریکا بود. تعیین شدت بیماری آلزایمر براساس^۱ (GDS) که Reberg scale انجام گرفت (۹). در این مرحله بندی، بیماری آلزایمر براساس میزان شدت پیشرفت علائم به هفت مرحله تقسیم می شود که با افزایش مراحل میزان ناتوانی بیماران افزایش می یابد. با توجه به محدودیت در پیدا کردن بیماران و با علم به این که جهت قابل بررسی و مقایسه بودن موارد از نظر آماری حداقل بایستی ده مورد در هر مرحله بیماری داشته باشیم که عملاً پیدا کردن این تعداد بیمار آلزایمر مشکل بود لذا، با گروه بندی این مراحل، تعداد بیماران مورد نیاز جهت مطالعه را کاهش دادیم بدین ترتیب که بیماران مرحله ۱ و ۲ را تحت عنوان گروه اول، مرحله ۳ و ۴ را تحت عنوان گروه دوم و مرحله ۵ و ۶ و ۷ را تحت عنوان گروه سوم در نظر گرفتیم. در مورد هر بیمار مبتلا به آلزایمر پرسشنامه معاینه مختصر وضعیت متال (MMSE) تکمیل گردید. این پرسشنامه شامل سوالات مختلف درباره حافظه دور و نزدیک و اوربانتاسیون و محاسبه و تجسم فضایی اشکال است که حداکثر نمره آن ۳۰ می باشد. برای تمامی بیماران جهت رد سایر علل دمانس تستهای زیر درخواست شد: تستهای عملکرد تیروئید جهت رد هیپوتیروئیدی، تست VDRL جهت رد نوروسیفیلیس، CBC-HI جهت رد ماکروسیتوز ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ و کمبود اسید فولیک، اندازه گیری سطح کراتینین جهت رد سندرم اورمیک، اندازه گیری سطح پتاسیم جهت رد هیپرکالمی و تست HIV در موارد مشکوک. تصویربرداری (سی‌تی‌اسکن یا MRI مغزی) جهت رد ضایعات فضا گیر و سکنه‌های مغزی بررسی گردید.

انتخاب افراد شاهد یا گروه کنترل به این صورت بود که افراد فاقد بیماری آلزایمر که از نظر سنی و جنسی تطابق با گروه بیمار

داشتند، انتخاب شدند. افراد گروه کنترل از بین افراد مراجعه کننده سرپایی که شواهدی به نفع آلزایمر و سایر بیماری‌های افزایش دهنده احتمالی سطح هموسیستئین شامل بیماری‌های عروقی مغز یا پارکینسون نداشتند، انتخاب شدند در واقع ملاک انتخاب گروه کنترل شرح حال و معاینه بود.

هیچکدام از دو گروه بیمار و شاهد داروهای کاهنده ویتامین B₆ شامل ایزونیاژید، پنی سیلامین، هیدرالازین و کتراتپتوها که سبب کاهش هموسیستئین سرم می شوند استفاده نمی کردند.

نمونه‌گیری خونی از مراجعین سرپایی با تشخیص قطعی بیماری آلزایمر و نیز گروه کنترل صورت می گرفت با توجه به این که سطح هموسیستئین سرم ربطی به ناشتا بودن یا نبودن ندارد در اکثر موارد نمونه گیری عصرها انجام می گرفت و بلافاصله نمونه سرمی اخذ شده و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد فریز می شد بعد از اتمام نمونه‌گیری سطح هموسیستئین سرم با استفاده از روش حساس الایزا (ELISA) اندازه‌گیری می شد.

اطلاعات خام به دست آمده در نرم افزار SPSS وارد و نتایج به صورت میانگین و انحراف استاندارد و نیز فراوانی و درصد بیان شد. آنالیز نتایج با تست‌های آماری کای دو، ANOVA, T-test بوده است و میزان همبستگی با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون تعیین گردید. نتایج در صورت دارا بودن $P < 0/05$ معنادار شناخته شدند.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران $72/1 \pm 7/9$ سال و میانگین سنی گروه شاهد $70/8 \pm 7/7$ سال بود. از نظر جنسی هم در گروه بیمار و هم شاهد ۱۹ نفر مذکر و ۲۱ نفر مونث داشتیم. از نظر سنی و جنسی گروه شاهد و بیمار همگن بودند. بیماران و افراد شاهد از نظر بیماری‌های همراه و ریسک فاکتورها نیز همگن بودند (جدول شماره ۱).

تعداد بیماران بر اساس مرحله بندی GDS و تقسیم بندی آنها در سه گروه در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. میانگین سطح هموسیستئین سرم در بیماران $14/40 \pm 23/01$ میلی مول در لیتر و در گروه شاهد $6/23 \pm 15/40$ میلی مول در لیتر بود. تفاوت سطح هموسیستئین سرم در گروه بیماران و گروه شاهد معنی‌دار بود ($P=0/003$).

میانگین سطح هموسیستئین سرم بیماران در گروه اول $12/7 \pm 21/7$ میلی مول در لیتر، در گروه دوم $13/8 \pm 22/3$ میلی مول در لیتر و در گروه سوم $17/2 \pm 24/9$ میلی مول در لیتر بود. با انجام آزمون آنالیز واریانس این تفاوت‌ها معنی‌دار نبود ($P=0/08$).

با آزمون آنالیز واریانس تفاوت معنی‌داری بین میانگین MMSE در هر ۳ گروه شدت بیماری وجود دارد ($P=0/003$) (نمودار شماره ۲). در آزمون همبستگی بین نمره MMSE با سطح هموسیستئین، ضریب همبستگی ($r = -0/11$) می باشد یعنی با افزایش نمره MMSE سطح هموسیستئین کاهش می یابد که با

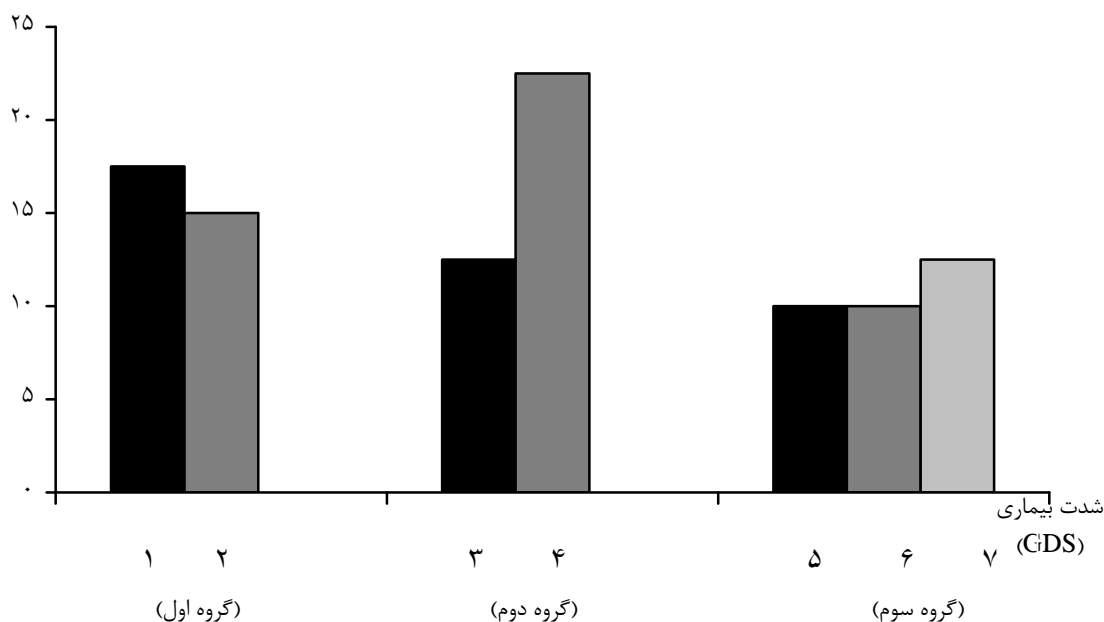
(نمودار ۳). Odds ratio (نسبت خطر) ۱/۱۷ بود یعنی هموسیستین بالای ۱۶/۲۵ میلی مول در لیتر خطر بیماری آلزایمر را ۱۷٪ افزایش می دهد. از بین گروه بیماران ۷۱٪ سطح هموسیستین بالای ۱۶/۲۵ میلی مول در لیتر داشتند در حالی که در گروه کنترل ۳۰٪ سطح هموسیستین سرم بالای ۱۶/۲۵ میلی مول در لیتر داشتند این تفاوت معنی دار می باشد (P=۰/۰۰۳).

$P = 0/4$ این همبستگی معنی دار نمی باشد. با افزایش طول مدت بیماری سطح هموسیستین افزایش می یابد ($r = 0/12$) که این ارتباط معنی دار نمی باشد ($P = 0/3$).

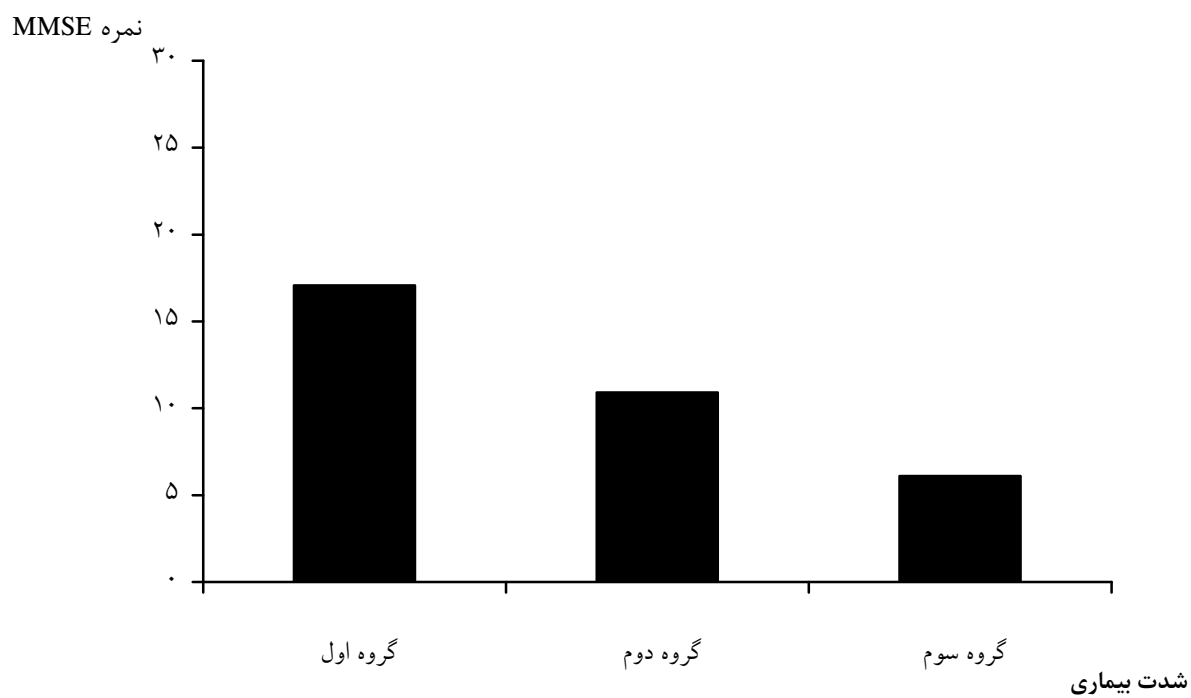
جهت برآورد **Cut point** هموسیستین، از منحنی ROC استفاده شد و با تعیین نقطه‌ای که حساسیت و ویژگی، نسبتاً مساوی داشته باشند مقدار ۱۶/۲۵ میلی مول در لیتر بدست آمد

جدول ۱: مقایسه بیماران و گروه کنترل از نظر سن و جنس، بیماری‌های همراه و ریسک فاکتورها

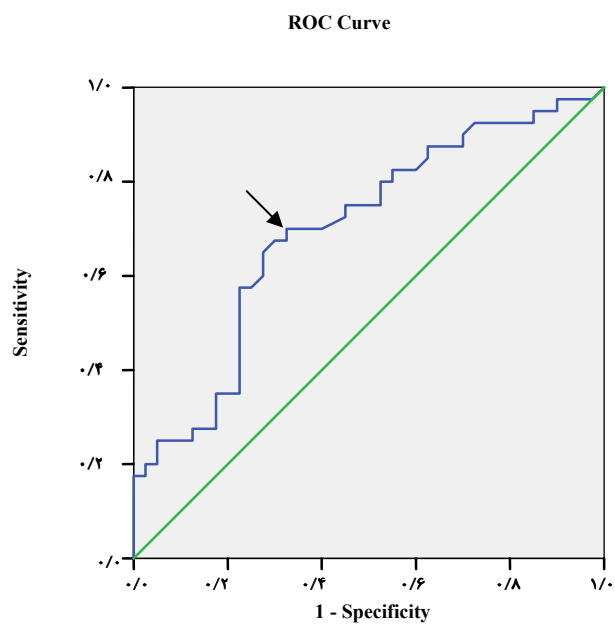
P-value	گروه شاهد	گروه بیمار	متغیر/گروه مطالعه
۰/۴	۷۰/۸ ±۷/۷	۷۲/۱ ±۷/۹	سن (سال)
۰/۸	۴۷/۵٪ / ۵۲/۵٪	۴۷/۵٪ / ۵۲/۵٪	جنس (مرد به زن)
۰/۳	٪۵۲/۵	٪۴۵	هیپرتانسیون
۰/۵	٪۲۵	٪۲۲/۵	هیپرلیپیدمی
۰/۵	٪۱۵	٪۱۷/۵	بیماری ایسکمیک قلبی
۰/۴	٪۷/۵	٪۱۵	دیابت
۰/۵	٪۲/۵	٪۲/۵	مصرف سیگار



نمودار ۱: توزیع بیماران از نظر شدت بیماری (GDS)



نمودار ۲: نمره MMSE در گروه‌های مختلف شدت بیماری



نمودار ۳: منحنی Roc برای محاسبه Cut point هموسیستئین در بیماران آلزایمر مورد مطالعه

بحث

هرگونه مداخله ای در جهت کاهش ریسک بیماری و یا تاخیر در شروع بیماری تاثیر مهمی در کاهش هزینه های مراقبت بهداشتی خواهد داشت. یکی از فاکتورهایی که به نظر می رسد نقش محافظتی برای بیماری آلزایمر داشته باشد تغذیه است. در این زمینه ارتباط غلظت سرمی ویتامینهای B₆, B₁₂ و اسید فولیک و هموسیستئین با بیماری آلزایمر در مطالعات متعددی نشان داده شده است (۱۰).

در مطالعه‌ای که Seshadri و همکاران بر روی ۱۰۹۲ فرد بدون دمانس (۶۶۷ زن و ۴۲۵ مرد با میانگین سنی ۷۶ سال) به مدت ۸ سال انجام دادند ۱۱۱ نفر مبتلا به دمانس شدند که برای ۸۵ بیمار تشخیص بیماری آلزایمر گذاشته شد و با توجه به سطح توتال هموسیستئین پلاسما اندازه گیری شده به این نتیجه رسیدند که با سطح هموسیستئین پلاسما بیش از ۱۴ میکرومول در لیتر ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر نزدیک به ۲ برابر می شود و به این ترتیب هموسیستئین را به عنوان یک ریسک فاکتور قوی و مستقل برای دمانس و بیماری آلزایمر مطرح کردند (۵). Ravaglia و همکاران در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که غلظت بالای هموسیستئین توتال پلاسما و غلظت پایین فولات سرم یک فاکتور پیش گوئی کننده مستقل برای پیشرفت دمانس و بیماری آلزایمر می باشد (۷). در مطالعه Gallucci و همکاران نشان داده شد که سطح هموسیستئین سرم افزایش مشخصی در بیماران آلزایمری نسبت به گروه کنترل دارد (۴). Selley نیز در مطالعه مورد - شاهدهی خود نشان داد که سطح هموسیستئین پلاسما در گروه بیماران آلزایمری نسبت به گروه شاهد افزایش واضحی دارد و در مقابل کاهش قابل توجهی در غلظت پلاسمایی آدنوزین در بیماران آلزایمری وجود دارد (۳).

در مقابل مطالعاتی هستند که به نتایج عکس دست یافته‌اند:

در مطالعه Luchsinger و همکاران که بر روی ۶۷۹ فرد بدون دمانس در ابتدای مطالعه و به میزان ۳۲۰۶ شخص - سال انجام شد در نهایت چنین نتیجه گیری شد که سطوح بالای هموسیستئین ارتباطی با بیماری آلزایمر ندارد همچنین باعث کاهش قدرت حافظه در طول زمان نمی گردد (۸). Mizrahi و همکاران در مطالعه خود بر روی ۶۴ بیمار آلزایمری به این نتیجه رسیدند که اختلاف واضحی بین سطح هموسیستئین پلاسما بیماران آلزایمری (۴/۳ mmol/L \pm ۱۲/۳) و گروه کنترل (۱۱/۵ \pm ۳/۷ mmol/L) وجود ندارد و سطح هموسیستئین ارتباطی با وضعیت شناختی ندارد (۱۱). در مطالعه دیگری که Nilsson و همکاران انجام دادند به این نتیجه رسیدند که بالا بودن سطح هموسیستئین پلاسما به عنوان یک علت اولیه برای بیماری آلزایمر مطرح نیست بلکه ممکن است انعکاسی از همراهی بیماری عروقی در بیماران آلزایمر باشد (۱۲). آنچه از مجموع نتایج مطالعات مذکور می توان خلاصه کرد این است که اکثر مطالعات بر هیپرهومیستئینی به عنوان ریسک فاکتوری برای بیماری

آلزایمر صحه گذاشته اند در مطالعه ما که به صورت مورد - شاهدهی بر روی چهل بیمار آلزایمری و چهل فرد غیرآلزایمری انجام شد به اختلاف واضحی در میانگین سطح هموسیستئین گروه بیماران آلزایمری و میانگین سطح هموسیستئین در گروه شاهد دست یافتیم که مطابق نتایج اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه است.

در مورد مکانیسم های احتمالی دخالت هموسیستئین در ایجاد آلزایمر می توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- خواص سیتوتوکسیک که باعث تخریب اندوتلیوم عروق شده و موجب تسریع روند ترومبوتیک می شود.

۲- عمل بر علیه اکسید نیتریک که یک وازودیلاتور است.

۳- کاهش سطح آدنوزین که یک مولکول محافظت کننده آدنوزن بر علیه اختلالات آترواسکلروتیک می باشد (۳ و ۲).

علاوه بر مکانیسم های ذکر شده Pacheco-Quinto با مطالعه موشهای آزمایشگاهی به ارتباط بین سطح سرمی هموسیستئین و سطح پپتید بتا آمیلوئید در مغز دست یافت که می تواند نقش مهمی در بروز دمانس داشته باشد (۱۳).

بخش دیگر مطالعه ما مربوط به بررسی ارتباط هموسیستئین سرم با شدت بیماری آلزایمر بود. مطالعات کمی در این زمینه صورت گرفته است. Nilsson و همکاران در مطالعه خود به ارتباط غلظت هموسیستئین پلاسما با شدت بیماری اشاره کرده‌اند (۱۴). ولی ما در مطالعه خود به این نتیجه رسیدیم که هرچند میانگین سطح هموسیستئین با افزایش شدت بیماری افزایش می یابد ولی این ارتباط با $P=0/8$ معنی دار نبود.

Morris در مقاله خود با عنوان آلزایمر و هموسیستئین می نویسد: با توجه به ریسک فاکتور بودن سطوح بالای هموسیستئین پلاسما برای بیماری آلزایمر و پایین آمدن سطح آن با تجویز ویتامینهای گروه B، می توان نقص متال و حتی خود بیماری آلزایمر را با تغییر رژیم غذایی و تجویز مکمل های غذایی پیشگیری کرد. مطالعات آینده باید بر تشخیص زودرس آلزایمر متمرکز شوند چرا که خود بیماری آلزایمر یا نشانه های اولیه آن ممکن است با تجویز مکمل های فولات و ویتامین های گروه B پیشگیری شود (۱۵). نتایج ضد و نقیضی نیز از مطالعه بر روی موش های آزمایشگاهی که تغییرات غیرطبیعی در مغز مشابه بیماران آلزایمری داشتند گزارش گردیده است:

مطالعه Pacheco-Quinto بر روی موش های آزمایشگاهی بر نقش هیپرهومیستئینی به عنوان ریسک فاکتور برای بیماری آلزایمر دلالت داشت (۱۳).

ولی Santiard - Baron و همکاران نشان دادند که اختلاف واضحی در سطح هموسیستئین خون موش های آلزایمری و موش های کنترل وجود ندارد (۱۶).

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد، سطح هموسیستئین سرم در بیماران آلزایمر افزایش مشخصی نسبت به گروه شاهد دارد ولی ارتباطی بین سطح سرمی هموسیستئین و شدت بیماری آلزایمر به دست نیامد. پیشنهاد می‌شود که مطالعه با حجم نمونه بیشتری بویژه در مراحل بالاتر بیماری آلزایمر انجام شود. پیشنهاد دیگر شروع درمان با فولات و ویتامین B₁₂ و B₆ در گروه هموسیستئین بالا و بررسی سیر بیماری و مقایسه آن با گروه دارای هموسیستئین نرمال می‌باشد. در ضمن بررسی سطح سرمی هموسیستئین قبل و بعد از

تجویز اسید فولیک و ویتامین های گروه B در بیماران آلزایمر نیز می‌تواند در روشن شدن بیشتر مساله کمک نماید.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به خاطر حمایت مالی و از سرکار خانم شجاعی به خاطر کمک شایان ایشان در انجام آزمایشات کمال تشکر و سپاسگزاری را دارند.

References

- Lewis PR. *Merritt's Neurology* 10th edition. Lippingott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; 633-636.
- Grabau A. Hyperhomocysteinemia in patients with dementia. *Neurol Neurochir pol* 2003; **37**(4), 879-87.
- Selley ML. Increased homocysteine and decreased adenosine formation in Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2004; **26** (5), 554-7.
- Gallucci M, Zanardo A, De valentine L, Vianello A. Homocysteine in Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; (9), 195-200.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; **346** (7), 476-83.
- Miller JW. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Nutr Rev* 1999; **57**(4), 126-9.
- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**(3), 636-43.
- Luchsinger Ja, Tang MX, shea S, Miller J, Green R, Mayeux R. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004; **62**(11), 1972-6.
- Gauthier S, Panisset M, Nalbantoglu J, Poirier J. Alzheimer's disease: current knowledge, management and research. *Can Med Assoc J* 1997; **157** (8), 1047-52.
- Nourhashemi F, Gillette- Guyonnet S, Andrieu S, Ghisolfi A, Ousset PJ, Grandjean H, et al. Alzheimer disease: protective factors. *Am J Clin Nutr* 2000; **71**(2), 6435-6495
- Mizrahi EH, Jacobsen DW, Debanne SM, Traore F, Lerner AJ, Friedland RP, et al. Plasma total homocysteine levels, dietary vitamin B6 and folate intake in AD and healthy aging. *J Nutr Health Aging* 2003; **7**(3),160-5.
- Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Relation between plasma homocysteine and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; **14**(1), 7-12.
- Pacheco- Quinto J, Rodriguez de Turco EB, Derosa S, Howard A, Cruz - Sanchez F, Sambamurti K, et al. Hyperhomocysteinemic Alzheimer's mouse model of amyloidosis shows increased brain amyloid beta peptid levels. *Neurobiol Dis* 2006; **22**(3), 651-6.
- Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Plasma homocysteine concentration relates to the severity but not to the duration of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; **19**(7), 666-72.
- Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; **2**(7), 425-8.
- Santiard - Baron D, Aupetit J, Janel N. Plasma homocysteine levels are not increased in murine models of Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2005; **53**(4), 447-9.