

# Ovlivnění plazmatické hladiny homocysteinu u pacientů s Parkinsonovou chorobou terapií L-DOPA a entacaponem

## The Impact of L-DOPA and Entacapone Therapy on Plasma Level of Homocysteine in Parkinson's Disease Patients

### Souhrn

**Úvod:** Homocystein (HCY) je rizikový faktor vaskulárních onemocnění, kognitivních poruch a demence. Jednou z metabolických cest vzniku HCY v organismu je periferní metabolismus L-DOPA přes enzym katechol-O-metyltransferázu (COMT). Některé retrospektivní studie potvrdily zvýšenou hladinu HCY v plazmě u pacientů s Parkinsonovou chorobou dlouhodobě léčených preparáty s L-DOPA. **Cílem** studie bylo posoudit souvislost mezi pravidelnou terapií L-DOPA a hladinou HCY v plazmě a její ovlivnění současným podáváním inhibitoru COMT (entacaponem). **Metodika:** Pacienti jsme rozdělili do 3 skupin: 1. pacienti dlouhodobě v terapii L-DOPA, kterým byl přidán entacaponem (30 pacientů ve věku 50–82 let, průměr  $68,5 \pm 8,5$ ); 2. pacienti L-DOPA naivní, u nichž byla zahájena terapie L-DOPA v kombinaci s entacaponem (10 pacientů ve věku 56–74 let, průměr  $67,7 \pm 6,6$ ); 3. kontrolní skupina pacientů, kteří netrpí neurodegenerativním onemocněním a není jim podávána terapie L-DOPA ani entacaponem (21 pacientů ve věku 38–78 let, průměr  $51,7 \pm 11,1$ ). **Výsledky:** V 1. skupině byla průměrná hladina HCY v plazmě  $17,6 \pm 6,6$  ( $9,2$ – $44,4$ )  $\mu\text{mol/l}$  a 8 týdnů po přidání entacaponem  $16,4 \pm 5,5$  ( $7,4$ – $31,1$ )  $\mu\text{mol/l}$ . Ve 2. skupině byla zjištěna hladina HCY  $14,6 \pm 4,7$  ( $8,9$ – $22,1$ )  $\mu\text{mol/l}$  a 8. týden současně terapie L-DOPA a entacaponem  $15,1 \pm 7,3$  ( $8,1$ – $31,1$ )  $\mu\text{mol/l}$ . U 3. kontrolní byla průměrná hladina HCY v plazmě  $9,7 \pm 2,8$  ( $6,6$ – $16,5$ )  $\mu\text{mol/l}$ . **Diskuse:** Výsledky studie potvrzují, že pacienti dlouhodobě léčení preparáty s L-DOPA mají zvýšenou plazmatickou hladinu HCY, ale nepotvrzují hypotézu, že současně podávání terapie entacaponem k L-DOPA tuto hladinu významně snižují.

### Abstract

**Introduction:** Homocysteine (HCY) is a risk factor for vascular diseases, cognitive impairment and dementia. Peripheral metabolism of L-DOPA via enzyme catechol-O-methyltransferase (COMT) is one of the possible sources of HCY. Some retrospective studies showed increased plasma HCY concentrations in patients suffering from Parkinson's disease (PD) and long-term treatment with L-DOPA. **The aim** of the study was to assess association between regular L-DOPA treatment and plasma HCY levels in Parkinson's disease patients and the impact of additional treatment by the COMT inhibitor (entacapone). **Methods:** Patients were divided into 3 groups: 1 – patients who received long-term treatment with L-DOPA with added entacapone (30 patients, aged 50–82 years, mean  $68,5 \pm 8,5$ ); 2 – L-DOPA naive patients newly treated with L-DOPA and entacapone (10 patients, aged 56–74 years, mean  $67,7 \pm 6,6$ ); 3 – control group of subjects without any neurodegenerative disease who were not treated with L-DOPA and entacapone (21 patients, aged 38–78 years, mean  $51,7 \pm 11,1$ ). **Results:** In Group 1 the mean plasma HCY concentration was  $17,6 \pm 6,6$  ( $9,2$ – $44,4$ )  $\mu\text{mol/l}$  and 8 weeks after adding entacapone it reached  $16,4 \pm 5,5$  ( $7,4$ – $31,1$ )  $\mu\text{mol/l}$ . In Group 2 the mean plasma HCY level was  $14,6 \pm 4,7$  ( $8,9$ – $22,1$ )  $\mu\text{mol/l}$  and 8 weeks after combined therapy of L-DOPA and entacapone it reached  $15,1 \pm 7,3$  ( $8,1$ – $31,1$ )  $\mu\text{mol/l}$ . In control group the mean plasma HCY level was  $9,7 \pm 2,8$  ( $6,6$ – $16,5$ )  $\mu\text{mol/l}$ . **Discussion:** Results of this study confirm, that patients with long-term treatment with L-DOPA have increased plasma HCY concentrations. The combined treatment with L-DOPA and entacapone, however, do not significantly decrease HCY plasma levels.

M. Nevrlý<sup>1</sup>, P. Kaňovský<sup>1</sup>,  
H. Vranová<sup>1</sup>, I. Nestražil<sup>1</sup>,  
K. Langová<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neurologická klinika LF UP,  
FN Olomouc,

<sup>2</sup> Ústav lékařské biofyziky,  
UP Olomouc



MUDr. Martin Nevrlý  
Neurologická klinika FN a UP  
I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
e-mail: nevrlly.martin@post.cz

Přijato k recenzi: 20. 4. 2007  
Přijato do tisku: 5. 10. 2007

### Klíčová slova

homocystein – Parkinsonova choroba –  
entacaponem – L-DOPA

### Key words

homocysteine – Parkinson's disease –  
entacapone – L-DOPA

## Úvod

Homocystein (HCY) je rizikový faktor vzniku vaskulárních onemocnění, kognitivních poruch a demence. Komorbidita cerebrovaskulárních choroba a kognitivní dysfunkce mají negativní vliv na prognózu Parkinsonovy nemoci (PN), a proto je nutno rizika jejich vzniku minimalizovat [1–5]. Jednou z metabolických cest vzniku HCY v organismu je periferní metabolismus L-DOPA přes enzym katechol-O-metyltransferázu (COMT). Některá sledování potvrdila zvýšenou hladinu HCY v plazmě u pacientů s PN dlouhodobě léčených preparáty s L-DOPA [6–12]. Další práce se zvířecími modely ukazují, že současné podávání inhibitorů COMT může tuto exogenně podávanou L-DOPA hyperhomocysteinemii (HHCY) eliminovat. Byly publikovány i retrospektivní studie, přičemž některé tento fakt potvrdily [11,13], a jiné nikoli [14].

HCY je meziproductem v metabolismu esenciálních aminokyselin s obsahem síry – methioninu. Odbourávání HCY je zprostředkováno především dvěma různými ději – zpětnou remetylací na methionin nebo transsulfurací na cystein [15,16]. Při prvním způsobu je klíčovým enzymem celého metabolického pochodu metylentetrahydroxyfolátreduktáza (MTHFR) a jako kofaktor se zde spolupodílí kyselina listová a vitamin B<sub>12</sub>. Při druhé cestě je kofaktorem vitamin B<sub>6</sub>. Z uvedeného vyplývá, že zvýšení hladiny HCY může být způsobeno buď zvýšeným příjmem HCY do organismu, což je případ pacientů s PN léčených L-DOPA, nebo jeho sníženým odbouráváním, které může být způsobeno nedostatečnou aktivitou enzymů remetylase a transsulfurace anebo nedostatkem kofaktorů – folátu a vitaminů B<sub>12</sub> a B<sub>6</sub>. Dle platných norem se za fyziologické hodnoty hladiny HCY považuje jeho plazmatická koncentrace do 15 μmol/l [17], ale některé studie prokázaly, že i nižší hladiny HCY jsou spjaty se zvýšeným rizikem vaskulárního postižení a doporučují za horní hranici normy pokládat hladinu 12 μmol/l [18–23].

Příčiny HHCY mohou být buďto vrozené nebo získané. Nejčastější genetickou abnormalitou je právě postižení genu pro již zmíněný enzym MTHFR. V homozygotní

formě se tato mutace vyskytuje asi u 10 až 12 % populace [24]. Ostatní genetické abnormality jsou spíše raritní. Získané příčiny HHCY jsou především karencí deficit kofaktorů (folátu a vitaminu B<sub>12</sub>), dále hypotyreóza, chronické selhání ledvin nebo dlouhodobý vliv některých léků [16].

Poprvé na konci 60. let McCully publikoval kazuistiku 2 dětí s HHCY a extrémně těžkým aterosklerotickým postižením [25]. Následné velké studie prokázaly příčinnou souvislost mezi HHCY a aterosklerózou cév, arteriální i žilní trombózou [18,20,21,26], ale i demencí a Alzheimerovou chorobou [4,27,28] a postižením periferních nervů [29]. Nicméně přesnou patogenезi těchto dějů dosud neznáme [30].

Poprvé pozorovali v roce 1995 Allain et al vyšší hladinu HCY u pacientů s PN ve srovnání se stejnou populací zdravých osob [31]. V tu dobu nejen on předpokládal přímou souvislost mezi HHCY a PN [32]. Až později studie Müllera et al tuto hypotézu vyvrátila, když při srovnání skupin pacientů s PN byla signifikantně vyšší hladina HCY zjištěna ve skupině dlouhodobě léčených pacientů L-DOPA oproti skupině L-DOPA-naivních pacientů [8]. To bylo následně potvrzeno i v dalších publikacích [6,9–13,33–36]. Cílem našeho sledování bylo zjistit, zda takto zvýšená hladina HCY u pacientů trpících PN může být změněna podáváním inhibitoru COMT (entacapon), a to jak u pacientů dlouhodobě léčených L-DOPA, tak i u pacientů L-DOPA-naivních.

## Pacienti a metodika

Všichni pacienti zařazení do studie splňují kritéria United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK-PDBB) pro diagnózu idiopatické PN [37] byli rozděleni do dvou skupin. Skupina 1 byla tvořena 30 pacienty (18 muži a 12 ženami) dlouhodobě léčenými L-DOPA (nejméně po dobu jednoho roku a dávkou alespoň 400mg/den), průměrný věk byl 68,5 roku (SD ± 8,5), průměrný věk výskytu prvních příznaků onemocnění byl 61, 0 roku (SD ± 9,3), průměrná doba trvání onemocnění byla 7,5 roku (SD ± 4,2), průměrná denní dávka L-DOPA byla 560,8 mg (SD ± 208,6), průměrná doba trvání léčby

L-DOPA byla 6,1 roku (SD ± 3,8) a průměrná denní dávka entacaponu byla 883,3 mg (SD ± 144,0). U všech pacientů byl na začátku sledování k L-DOPA přidáván entacapon, a to tak, že ke každé jednotlivé dávce L-DOPA byla přidána dávka 200 mg entacaponu. Skupina 2 byla tvořena 10 pacienty (5 muži a 5 ženami), L-DOPA-naivními. Průměrný věk byl 67,7 roku (SD ± 6,6), průměrný věk výskytu prvních příznaků PN byl 65,1 roku (SD ± 7,8), průměrná doba trvání nemoci byla 2,7 roku (SD ± 1,8). Tito pacienti nebyli dosud léčeni dopaminergní terapií, 2 pacienti užívali biperiden v celkové denní dávce 4 mg, 3 pacienti užívali amantadin v denní dávce 300 mg a 2 pacienti užívali selegilin v denní dávce 5 mg. U všech pacientů byla na začátku sledování zahájena terapie pomocí L-DOPA s entacaponem, přičemž L-DOPA byla titrována do celkové denní dávky dostatečné k efektivnímu ovlivnění parkinsonské symptomatologie. Nakonec byla průměrná denní dávka L-DOPA 390,0 mg (SD ± 31,6). Všichni pacienti ve skupině 2 užívali stejnou celkovou denní dávku entacaponu ve výši 800 mg.

Kontrolní skupina (skupina 3) byla tvořena 21 subjekty (12 muži a 9 ženami), průměrný věk byl 51,7 roku (SD ± 11,1). Žádný ze subjektů netrpěl PN ani jiným neurodegenerativním onemocněním, žádný ze subjektů také neužíval preparáty s L-DOPA nebo entacaponem (tab. 1).

Všichni pacienti byli podrobeni na začátku studie laboratornímu vyšetření plazmatické hladiny HCY, hladiny vitaminu B<sub>12</sub> a kyseliny listové. Jako referenční hranice normy hladiny vitaminu B<sub>12</sub> v séru jsme použili normy naší laboratoře 193–982 ng/l a hranice normy pro hladinu folátu v séru 3–17,5 μg/l. Odběr krve k vyšetření hladiny HCY v plazmě byl u všech pacientů proveden ráno nalačno v polosedě za použití antikoagulancií (EDTA), zkumavka byla ihned uložena do chladné lázně (4 °C) a zpracován centrifugací nejpозději do 4 hodin po provedení odběru [38]. U všech pacientů bylo provedeno zhodnocení pomocí Unifikované hodnotící škály Parkinsonovy choroby (UPDRS). Tato vyšetření byla dále u prvních 2 sku-

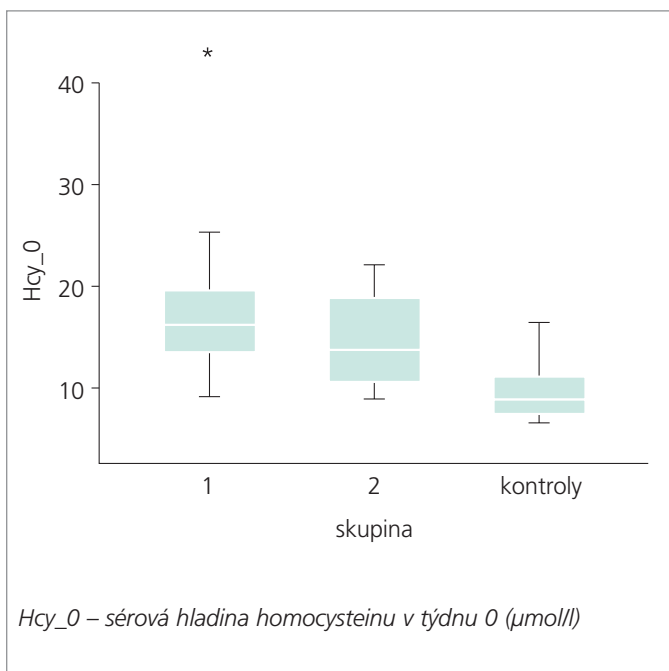
Tab. 1. Demografické údaje.

	věk (roky)	věk prvních příznaků PN (roky)	trvání PN (roky)	denní dávka L-DOPA (mg)	délka léčby L-DOPA (roky)	denní dávka entacaponu (mg)
skupina 1 (30 pacientů)	68,5 ± 8,5	61,0 ± 9,3	7,5 ± 4,2	560,8 ± 208,6	6,1 ± 3,8	883,3 ± 144,0
skupina 2 (10 pacientů)	67,7 ± 6,6	65,1 ± 7,8	2,7 ± 1,8	390,0 ± 31,6	0	800
kontrolní skupina (21 pacientů)	51,7 ± 11,1	–	–	0	–	–

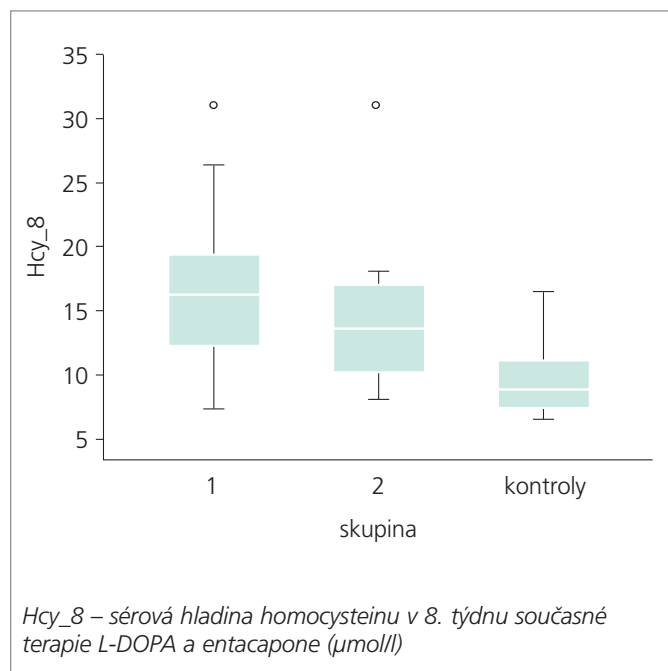
PN – Parkinsonova nemoc

Tab. 2. Výsledky v jednotlivých týdnech sledování.

	sérová hladina HCY (μmol/l) týden:				UPDRS týden:			
	0.	1.	4.	8.	0.	1.	4.	8.
skupina 1 (30 pacientů)	17,6 ± 6,6	15,8 ± 5,4	16,5 ± 6,2	16,4 ± 5,5	51,1 ± 17,4	42,8 ± 15,6	42,5 ± 16,4	43,3 ± 15,9
skupina 2 (10 pacientů)	14,6 ± 4,7	13,5 ± 3,5	13,8 ± 5,4	15,1 ± 7,3	35,2 ± 20,1	26,6 ± 21,6	25,1 ± 22,1	21,9 ± 17,0
kontrolní skupina (21 pacientů)	9,7 ± 2,8	–	–	–	0	–	–	–



Graf 1.



Graf 2.

pin pacientů prováděna v 1., 4. a 8. týdnu sledování (po přidání entacapone k L-DOPA, resp. po zahájení terapie L-DOPA a entacapone). U všech pacientů bylo dále provedeno genetické vyšetření pro polymorfismus MTHFR 677C>T, což je nejběžnější determinantou spojenou se zvýšením plazmatické koncentrace Hcy.

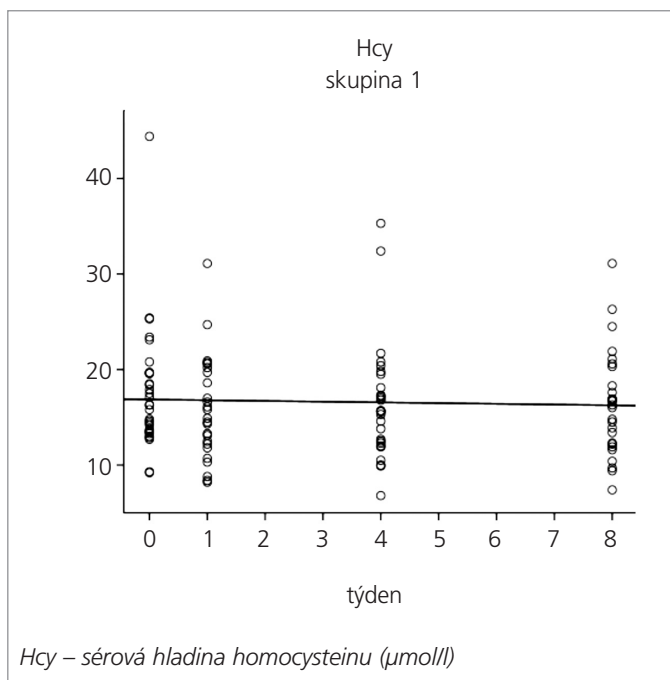
Po celou dobu sledování nebyly pacientům podávány preparáty s vitaminy skupiny B ani kyselina listová, které by rovněž mohly vést k ovlivnění hladiny HCY.

Údaje získané během sledování byly zaneseny do elektronické databáze a nakonec statisticky zpracovány za pomoci systému StatSoft. Ke statistickému zhod-

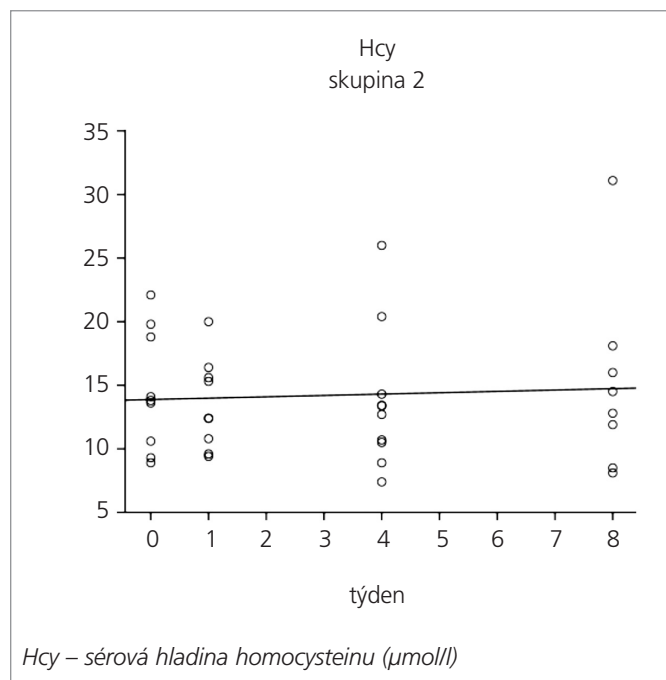
nocení byly použity ANOVA spolu s Kruskalovou-Wallisovou analýzou, lineární regresní analýza a dvouvýběrový t-test.

### Výsledky

Výsledky sledování jsou obsaženy v tab. 2 a v grafech 1–5. U žádného pacienta nebyl zjištěn deficit vitamínu B<sub>12</sub> ani folátu



Graf 3.



Graf 4.

v séru a stejně tak u žádného pacienta v našem sledování nebyla zjištěna abnormalita genu pro enzym MTHFR (tedy ostatní vlivy kromě inhibice COMT, které by mohly po dobu sledování u pacientů ovlivnit plazmatickou hladinu HCY, byly eliminovány). Testy mnohonásobného porovnání byla při vstupním (baseline) vyšetření prokázána signifikantně vyšší hladina HCY u 1. skupiny pacientů dlouhodobě léčených L-DOPA při srovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,0001$ ). Signifikantně vyšší množství HCY v plazmě bylo patrné i při srovnání 2. patientské skupiny s kontrolní skupinou ( $p = 0,026$ , graf 1). Prakticky stejné rozdíly byly zjištěny i po 4 a 8 týdnech terapie za použití L-DOPA a entacapone (graf 2). Po 8 týdnech po zahájení léčby za použití L-DOPA a entacapone při použití lineární regresní analýzy nebyla zjištěna žádná statisticky signifikantní změna v hodnotách plazmatických hladin HCY ani u jedné ze dvou skupin pacientů s PN (graf 3 a 4). Nebyla rovněž nalezena žádná korelace mezi hodnotami UPDRS a plazmatickou hladinou HCY.

Při vzájemném statistickém porovnání všech skupin nebyly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly ve věkovém složení skupin 1 a 2. Kontrolní skupina ale byla ve

srovnání s oběma patientskými skupinami signifikantně mladší. Při dalším porovnání skupin 1 a 2 byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl v délce trvání onemocnění, který je ale logicky dán již primárním rozdělením a definicí obou skupin.

### Diskuse

Je známo, že HHCY způsobuje urychlení procesu aterosklerotického poškození cév, dále neurodegeneraci a demenci. Je rovněž známo, že cerebrovaskulární onemocnění a kognitivní deficit mají nepříznivý vliv na prognózu u pacientů s PN. Nicméně zatím nejsou důkazy zvýšené incidence vaskulární komorbidit u pacientů s PN [1]. Stejně tak je jednoznačné, že L-DOPA je revolučním lékem v terapii PN a její zavedení výrazně zlepšilo kvalitu a délku života pacientů s PN. Podobně jednoznačné je známo, že léčba entacapone významně zlepšuje klinický stav pacientů s prakticky minimálním rizikem nežádoucích účinků. Recentní práce rovněž diskutují možnost, že léčba entacapone snižuje hladinu HCY v plazmě [11,13,14].

Některé dřívější práce potvrdily u pacientů v dlouhodobé terapii L-DOPA zvýšenou hladinu HCY v plazmě [6–12]. Hypotéza o jejím opětovném snížení po při-

dání inhibitoru COMT byla v některých sledováních potvrzena [11,13], v jiných ale nikoli [14]. Výsledky našeho prospektivního sledování, podle kterých byly u všech probandů vyloučeny nejčastější genetické i nutriční abnormality vedoucí ke zkrácení výsledku, však výše zmíněné hypotézy o možném snížení L-DOPA indukované HHCY pomocí podávání entacapone nepotvrzují. Jakkoliv je entacapone velmi efektivní a bezpečný lék středně pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci, jeho další působení (tj. kromě inhibice COMT) je přinejmenším sporné.

Nicméně výsledky plazmatických hladin HCY u 2. skupiny (pacienti L-DOPA naivní) ukazují, že při současném podávání L-DOPA s entacapone nedochází ani ke zvýšení plazmatické koncentrace HCY ani po 8 týdnech terapie. Ačkoli vezmeme v potaz, že v této skupině je pouze 10 pacientů a není ke srovnání skupina L-DOPA naivních pacientů léčených pouze L-DOPA bez entacapone, tak tento fakt nás nutí uvažovat o možné protekci kombinované terapie L-DOPA s entacapone již v počátku onemocnění před HHCY, a tím snížení rizik vzniku cerebrovaskulárního poškození a kognitivního deficitu.

Z výše uvedeného nicméně vyplývá, že monitoring plazmatické koncentrace HCY je velmi vhodný při komplexní péči o pacienta s PN. Terapeutické ovlivnění HHCY, dokonce i indukované podáváním L-DOPA, je prokazatelně možné především suplementací vitamínu B<sub>12</sub> a kyseliny listové [39]. Podávání inhibitorů COMT je jednoznačně opodstatněné vzhledem k jejich nespornému efektu na pozdní komplikace dlouhodobé terapie L-DOPA [40]. Ovšem přímé ovlivnění hladiny HCY v plazmě podáváním inhibitoru COMT k L-DOPA nelze patrně předpovídat ani všeobecně očekávat.

### Literatura

- Jellinger KA. Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A post mortem study. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; 105: 415–419.
- Kubová D, Rektor I. Vaskulární parkinsonský syndrom – historie a současnost. *Cesk Slov Neurol N* 2001; 64/97: 75–81.
- Levy G, Tang MX, Louis ED, Cote LJ, Alfaro B, Mejia H et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002; 59: 1708–1713.
- Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 425–428.
- Rektorová I. Účinek donepezilu na demenci u Parkinsonovy nemoci a Alzheimerovy nemoci. Pilotní studie. *Cesk Slov Neurol N* 2004; 67/100: 359–363.
- Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, Mangiagalli A, Pacchetti C, Samuele A et al. Plasma homocysteine and L-DOPA metabolism in patients with Parkinson disease. *Clin Chem* 2001; 47: 1102–1104.
- Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA. Effect of L-DOPA on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. *Neurology* 2003; 60: 1125–1129.
- Müller T, Werne B, Fowler B, Kuhn W. Nigral endothelial dysfunction, homocysteine, and Parkinson's disease. *Lancet* 1999; 354: 126–127.
- Ozer F, Meral H, Hanoglu L, Aydemir T, Yilsen M, Cetin S et al. Plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: motor and cognitive associations. *Neurological Research*, 2006; 28(8): 853–858.
- Rogers JD, Sanchez-Saffon A, Frol AB, Diaz-Arrastia R. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 59–64.
- Valkovič P, Benetin J, Blažíček P, Valkovičová L, Gmitterová K, Kukumberg P. Reduced plasma homocysteine levels in levodopa/entacapone treated Parkinson patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 253–256.
- Yasui K, Nakaso K, Kowa H, Takeshima T, Nakashima K. Levodopa-induced hyperhomocysteinaemia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 66–67.
- Zoccollella S, Lamberti P, Armenise E, de Mari M, Lamberti SV, Mastronardi R et al. Plasma homocysteine levels in Parkinson's disease: role of antiparkinsonian medications. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 131–3.
- Ostrem JL, Kang GA, Subramanian I, Guarnieri M, Hubble J, Rabinowicz AL, et al. The effect of entacapone on homocysteine levels in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64(8): 1482.
- Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998; 157 Suppl 2: S40–S44.
- Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 217–46.
- American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Transfer Committee Working Group. Measurement and use of total plasma homocysteine. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1541–1543.
- Genest JJ, Jr., McNamara JR, Upson B, Salem DN, Ordovas JM, Schaefer EJ et al. Prevalence of familial hyperhomocyst(e)inemia in men with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1129–1136.
- Haynes WG. Hyperhomocysteinemia, vascular function and atherosclerosis: effects of vitamins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 391–399.
- Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J, Bowman BA, Gunter EW et al. Serum total homocysteine concentration is related to self-reported heart attack or stroke history among men and women in the NHANES III. *J Nutr* 2000; 130: 3073–3076.
- Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395–1398.
- Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286–291.
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J et al. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1392–1403.
- Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003; 26: 137–146.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111–128.
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042–1050.
- Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B<sub>12</sub>, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1449–1455.
- 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: 476–483.
- Muller T, Renger K, Kuhn W. Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration. *Arch Neurol*. 2004; 61(5): 633–634.
- Valkovič P, Blažíček P, Benetin J, Kukumberg P. Homocystein, levodopa a Parkinsonova choroba. *Cesk Slov Neurol N* 2006; 69/102(3): 183–188.
- Allain P, Le BA, Cordillet E, Le QL, Bagheri H, Montastruc JL. Sulfate and cysteine levels in the plasma of patients with Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1995; 16: 527–529.

32. Kuhn W, Roebroek R, Blom H, van Oppenraaij D, Przuntek H, Kretschmer A, et al. Elevated plasma levels of homocysteine in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1998; 40: 225–227.
33. Miller JW. Homocysteine, folate deficiency, and Parkinson's disease. *Nutr Rev* 2002; 60: 410–413.
34. Nakaso K, Yasui K, Kowa H, Kusumi M, Ueda K, Yoshimoto Y et al. Hypertrophy of IMC of carotid artery in Parkinson's disease is associated with L-DOPA, homocysteine, and MTHFR genotype. *J Neurol Sci* 2003; 207: 19–23.
35. O'Suilleabhain PE, Bottiglieri T, Dewey RB jr, Sharma S, Diaz-Arrastia R. Modest increase in plasma homocysteine follows levodopa initiation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1403–1408.
36. Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology* 2000; 55: 437–440.
37. Daniel SE, Lees AJ. Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl* 1993; 39: 165–172.
38. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50(1): 3–32.
39. Lamberti P, Zoccolella S, Armenise E, Lamberti SV, Fraddosio A, de Mari M et al. Hyperhomocysteinemia in L-DOPA treated Parkinson's disease patients: effect of cobalamin and folate administration. *Eur J Neurol* 2005; 12: 365–368.
40. Bareš M, Kaňovský P, Rektor I. Úloha inhibitorů katechol-O-metyl-transferázy (COMT) v léčbě pozdních komplikací Parkinsonovy nemoci – účinnost a bezpečnost entakaponu (Comtan). *Cesk Slov Neurol N* 2002; 65/98: 69–75.

[www.kardiologickeforum.cz](http://www.kardiologickeforum.cz)