

# Vitaminas do Complexo B, Cognição e Hiper-Homocisteinemia: Uma Revisão

*B Complex Vitamin, Cognition, Hyper-Homocysteinemia: A Review*

*Camille Feitoza França<sup>1</sup>, Lucia Marques Vianna<sup>2</sup>*

## RESUMO

**Introdução.** São conhecidos vários fatores que ajudam a prever os ataques cardíacos e derrames, mas, durante os últimos anos, níveis sanguíneos elevados de homocisteína (Hcy) têm sido ligados ao aumento do risco de doença coronariana prematura e derrame. Diante de vários estudos, pode-se observar uma grande interação como seus elevados níveis de Hcy com um retardo na cognição. **Objetivo.** Com isso, esta revisão tem o objetivo de identificar o possível tratamento com vitaminas do complexo B, contribui na redução dos níveis plasmáticos de Hcy e na melhora da cognição. **Método.** Uma revisão de literatura utilizando uma pesquisa em bases de dados dos últimos dez anos, com as palavras-chaves de língua inglesa “*homocysteine*”, “*cognitive function*” e “*riboflavin*”. **Resultados.** Foram encontrados apenas vinte e quatro artigos nas bases de dados utilizadas: Pubmed, Scielo, Medline e base Cochrane. Após avaliação segundo o critério de Oxman e Guyatt e a escala de Jadad, foram tabulados somente doze artigos, pois apenas estes foram considerados adequados ou alcançaram a pontuação mínima. **Conclusão.** Os achados sugerem importante benefício na suplementação dessas vitaminas na melhora da cognição, embora nesse estudo não se pode identificar qual a vitamina do complexo B que seria essencial no controle desse processo.

**Unitermos.** Homocisteína, Revisão Sistemática, Suplementação Vitaminica.

**Citação.** França CF, Vianna LM. Vitaminas do Complexo B, Cognição e Hiper-Homocisteinemia: Uma Revisão.

## ABSTRACT

**Introduction.** There are several known factors that help predict heart attacks and strokes, but in recent years, high blood levels of homocysteine (Hcy) have been linked to increased risk of premature coronary artery disease, stroke and thromboembolism. Faced with several studies on this amino acid, one can observe a great interaction with their high levels as a delay in cognition. **Objective.** Thus, this systematic review aims to identify possible treatment with B vitamins, which is dependent Hcy metabolism of these vitamins in reducing plasma levels and improving cognition. **Method.** We conducted a systematic review using a database search in the last ten years, with the key-words in the English language “*homocysteine*”, “*cognitive function*” and “*riboflavin*”. **Results.** There were only twenty-four articles in the databases used: PubMed, Scielo, Medline and Cochrane. After evaluation at the discretion of Oxman and Guyatt, and Jadad scale were tabulated only twelve articles, as only these were appropriate or a minimum score proved unexpectedly strong. **Conclusion.** The findings suggest a significant benefit in the supplementation of B vitamins in improving cognition, although in this study can-not identify which vitamin B complex which would be essential in controlling this process.

**Keywords.** Homocysteine, Systematic Review, Vitamin Supplementation.

**Citation.** França CF, Vianna LM. B Complex Vitamin, Cognition, Hyper-Homocysteinemia: A Review.

**Pesquisa realizada no Laboratório de Investigação em Nutrição e Doenças Crônico-Degenerativas (LINDCD)- UNIRIO, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.**

1. Nutricionista, Mestre em Neurociências, Doutoranda do Programa de Neurologia (PPGNEURO) da UNIRIO, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

2. Nutricionista, Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Responsável pelo Laboratório de Investigação em Nutrição e Doenças Crônico-Degenerativas (LINDCD) Orientadora da PPG-NEURO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

### Endereço para correspondência:

Prof<sup>a</sup>. Dra. Lucia Marques Vianna  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO  
Laboratório de Investigação em Nutrição e  
Doenças Crônico-Degenerativas  
Rua Xavier Sigaud, 290 – Térreo-Urca  
CEP 22290-180, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.  
Tel.: (21) 2542-7449  
E-mail: lindcd@ig.com.br

Revisão

Recebido em: 16/08/10

Aceito em: 30/03/11

Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

A homocisteína (Hcy) é um aminoácido sulfuroso, que não é um constituinte da dieta, não forma proteínas<sup>1</sup> e é exclusivamente derivada da desmetilação da metionina, um aminoácido abundante em proteínas de plantas e animais sendo a principal fonte de átomos sulfurosos das proteínas. O processo de desmetilação é uma importante via metabólica que resulta em reações de metilação vitais no corpo.

A Hcy resultante pode ser tanto remetilada para metionina, um processo que utiliza folato, vitamina B12 e B2 como cofatores, ou catabolizada pela transulfuração em cistationina se a Hcy excessiva estiver presente, usando a vitamina B6 como um cofator<sup>2</sup>. Três enzimas principais estão envolvidas no metabolismo da Hcy: metionina sintetase (MS) e 5-metil-tetrahidrofolato redutase (MTHFR) na remetilação, e cistationina B-sintase (CBS) na transulfuração. Essas enzimas, juntamente com as co-enzimas, mantêm a concentração intracelular de Hcy dentro de uma estreita faixa, mesmo que os níveis plasmáticos variem consideravelmente. Cerca de 70% da Hcy plasmática combina-se com a albumina e pode ser encontrada nas formas: Hcy reduzida, Hcy oxidada e dissulfetos mistos compreendendo a Hcy e outros tióis<sup>3</sup>.

A hiper-homocisteinemia é comum em pacientes idosos e seus níveis podem chegar a moderado (15-30  $\mu\text{mol/L}$ ), intermediário (31-100  $\mu\text{mol/L}$ ) ou graves (>100  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>4</sup>. As causas dos níveis elevados de Hcy são múltiplas e podem ser genéticas ou adquiridas.

Na forma genética, ou seja, a forma homozigótica da doença, há homocistinúria e seus níveis séricos podem ser superiores a 100  $\mu\text{mol/L}$ . Suas diversas manifestações se iniciam na infância, e o doente chega ao óbito, na maioria dos casos, no final da primeira década ou na adolescência devido a complicações vasculares da aterosclerose precoce<sup>4</sup>.

Embora a hiper-homocisteinemia severa seja rara, a forma moderada (15 a 30  $\mu\text{mol/L}$ ) que ocorre em indivíduos heterozigotos por mutação de gene da N5, N10 metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) está presente em 38% dos canadenses de origem francesa<sup>5</sup> e em 5 a 7% da população mundial<sup>6</sup>. Tanto na forma moderada quanto na intermediária (30 a 100  $\mu\text{mol/L}$ ), os pacientes permanecem assintomáticos até a terceira ou quarta décadas, quan-

do apresentam episódios trombóticos. A trombose venosa profunda é a complicação mais comum. A partir da quarta e quinta décadas, os doentes começam a ter sintomas de doença aterosclerótica, sendo que 42% são no território cerebral. Nos territórios vascular periférico e coronariano, a incidência é igual e está entre 28 e 30%<sup>7</sup>.

Com isso, importantes estudos vêm associando os altos níveis de homocisteína a um declínio das funções cognitivas e uma carência de vitaminas do complexo B, destacando as que participam como cofatores no processo de remetilação desse aminoácido.

Dentre as vitaminas, a riboflavina (B2), apresenta-se em destaque na literatura pelos seus positivos resultados na redução dos níveis de homocisteína<sup>8</sup>, pois, ela atua na metilenotetrahidrofolato redutase, que é responsável pela formação de 5-metiltetrahidrofolato que funciona como doador do radical metil no processo de remetilação da homocisteína.

Assim, estados carenciais de riboflavina podem resultar em comprometimento da função cognitiva<sup>9</sup>. Essa função serve de suporte a todas as operações mentais e sua origem está nas conexões cerebrais que incluem atenção, percepção, compreensão, aprendizagem, memória e raciocínio. Estes atributos mentais permitem que o homem compreenda e relacione-se com o mundo e seus elementos. Entretanto, ainda há controvérsias se a riboflavina teria efeitos benéficos sobre a cognição e se o seu mecanismo da ação estaria associado apenas ao controle da homocisteinemia<sup>10</sup>.

Assim, esta revisão de literatura tem o objetivo de identificar o possível tratamento com vitaminas do complexo B, cujo metabolismo da Hcy é dependente dessas vitaminas, na redução de seus níveis plasmáticos e na melhora da cognição.

## MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura utilizando as palavras-chave de língua inglesa “*homocysteine*”, “*cognitive function*” e “*riboflavin*”, selecionando ensaios clínicos, observacionais e experimentais dos últimos 10 anos, com exceção de um artigo que, mesmo não sendo dos últimos dez anos, foi selecionado por ter uma boa metodologia. Todos eles foram obtidos das bases de dados Pubmed, Scielo, Medline e base Cochrane. Os tipos de estudos selecionados

nessa revisão foram: observacionais, revisão sistemática, ensaios experimentais e clínicos.

Para os artigos de revisão de literatura, foram aplicados os critérios de Oxman e Guyatt<sup>11</sup>, que trata de um instrumento desenvolvido para avaliação desse tipo de estudo, que, em linhas gerais identifica se há ocorrência de descrição pouco clara dos objetivos e do método bem como insuficiente apresentação de dados nos resultados, pouca abrangência na discussão e conclusão demasiadamente abstrata.

Aos ensaios clínicos, foi aplicada a escala de Jadad<sup>12</sup>, que teve como objetivo verificar a qualidade dos ensaios clínicos identificados nesta revisão. Esse instrumento consta de uma escala de pontos que varia de um a cinco, e avalia a presença ou não de adequada randomização e descrição do método apropriadamente. O ensaio que atingir menos de três pontos é considerado de baixa qualidade<sup>12</sup>.

Após avaliação dos artigos, conforme os critérios descritos, eles foram tabulados (Tabela 1).

## RESULTADOS

Foram encontrados apenas vinte e quatro artigos nas bases de dados utilizadas: três (Medline), quatorze (Pubmed), quatro (SciELO) e três (Cochrane), mostrando uma carência de trabalhos relacionados a esse tema.

Desta literatura selecionada, foram excuídos onze artigos sendo quatro ensaios clínicos que não alcançaram a pontuação mínima de três pontos da escala de Jadad<sup>12</sup>, três observacionais e quatro de revisão, pois não apresentaram objetivos e métodos bem definidos, conforme prevê o critério de Oxman e Guyatt<sup>11</sup>.

Dessa forma, foram tabulados treze artigos, sendo: 10 (76%) observacionais, 1 (8 %) revisão de artigos, 1 (8%) experimental e 1 (8%) clínico. Os ensaios clínicos

Tabela 1

*Relação entre os níveis de homocisteína, declínio cognitivo e B2*

Estudo	Tipo de Estudo	Modelo Experimental	Metodologia	Resultados
Sachdev PS et al, 2003 <sup>13</sup>	Observacional	95 pacientes com AVE e 55 pacientes saudáveis	Foram realizados: avaliação neuro-psicológica, ressonância magnética do crânio, dosagens da Hcy plasmática e a possível associação entre a ingestão de vitaminas (B12, B2, B9).	Nos pacientes que sofreram o AVE os níveis de Hcy eram maiores quando, houve um déficit de cognição e uma menor ingestão desses micro-nutrientes ao ser comparado aos pacientes saudáveis.
Goodwin JS et al, 1983 <sup>14</sup>	Observacional	260 pacientes de ambos os sexos, com mais de 60 anos	Foram realizados: inquérito alimentar de 3 dias, exames bioquímicos e testes cognitivos.	Houve uma relação entre os pacientes que consumiam menos B2 com os maiores déficits cognitivos.
Lee L et al, 2001 <sup>15</sup>	Observacional	449 pacientes idosos (210 homens e 239 mulheres) coreanos.	Foram realizados inquérito alimentar, antropométrico e testes cognitivos	Os homens apresentaram um maior déficit cognitivo em relação às mulheres, associado a uma menor ingestão de frutas, verduras, ricas em vitaminas.
Budge MM et al, 2002 <sup>16</sup>	Observacional	158 pacientes entre 60-91 anos	Foram realizados testes cognitivos, dosagens da Hcy, B12 e B6 e pressão arterial sistólica.	Os pacientes mais idosos tiveram maiores níveis de Hcy, menor nível das vitaminas e piores desempenhos cognitivos.
Prins ND et al, 2002 <sup>17</sup>	Observacional	1077 pacientes de ambos os sexos, com mais de 60 anos	Foram realizados testes cognitivos, dosagem da Hcy plasmática e inquérito alimentar.	Os pacientes com maiores níveis de Hcy obtiveram menores performances cognitivas e apresentaram, no inquérito alimentar, o menor consumo de B2.
Dittmann S et al, 2007 <sup>18</sup>	Observacional	55 pacientes com transtornos bipolar e 15 saudáveis	Foram realizadas varias baterias: neuropsicológicas, escalas de inteligência, memória, atenção e níveis plasmáticos de Hcy.	Elevados níveis de Hcy parecem estar associados com o déficit cognitivo, mas não com o funcionamento psicossocial.

Tabela 1 (Continuação)

Relação entre os níveis de homocisteína, declínio cognitivo e B2

Estudo	Tipo de Estudo	Modelo Experimental	Metodologia	Resultados
Stott DJ et al, 2005 <sup>9</sup>	Ensaio Clínico	185 pacientes com idade superior a 65 anos com isquemia vascular.	Foram realizadas três suplementações: B9 (2,5mg) + B12 (500 microg), B2 (25 mg) e B6 (25mg). Após o tratamento foram avaliados os testes cognitivos e níveis plasmáticos de homocisteína.	Os pacientes que receberam essas suplementações obtiveram melhores resultados tanto nos níveis de Hcy quanto nos testes cognitivos. Sendo que a terapia associada B9 +B12, surtiu melhores resultados.
Kado DM et al, 2005 <sup>19</sup>	Observacional	499 pacientes entre 70-79 anos durante 7 anos	Foram realizados testes cognitivos e dosados níveis plasmáticos de Hcy, B6, B9 e B12.	A melhor resposta cognitiva foi associada aos maiores níveis de B6 e B9 e aos menores níveis de Hcy.
Tucker KL et al, 2005 <sup>20</sup>	Observacional	321 homens idosos	Foram realizados testes: cognitivos e questionário alimentar e dosagem da Hcy plasmática.	Foi identificado que a baixa ingestão de vitaminas do complexo B e os altos níveis de Hcy interferem na cognição.
Troen et al, 2008 <sup>21</sup>	Experimental	Ratos Wistar com 23 semanas de idade	Os animais subdivididos em três grupos: controle, dieta normal e dieta restrita a vitaminas do complexo B. Foram analisados durante 10 semanas: a cognição e os níveis plasmáticos de Hcy.	Os ratos que obtiveram uma dieta restrita de vitaminas obtiveram os piores resultados tanto nos níveis plasmáticos quanto nos tempos de respostas aos testes cognitivos.
Selhub J et al, 2001 <sup>22</sup>	Revisão de artigos	Artigos científicos	Foram selecionados artigos de base de dados on-line, com o objetivo de associar as vitaminas do complexo B com a cognição.	Há uma grande contribuição das vitaminas do complexo B com a preservação da cognição, principalmente no envelhecimento.
Chen KJ et al, 2005 <sup>23</sup>	Observacional	1135 mulheres e 1094 homens entre 65-90 anos	Foram realizadas dosagens plasmáticas de Hcy, testes motores e aplicado questionário alimentar.	Os homens apresentaram um valor de Hcy maior que as mulheres. Sendo associado a uma melhor alimentação incluindo as vitaminas do complexo B e menores tempos nos testes de cognição.
Gonzalez-Gross M et al, 2007 <sup>24</sup>	Observacional	218 pacientes de ambos os sexos entre 65-105 anos da cidade de Granada (Espanha)	Foram dosados os níveis de: Hcy, folato, cobalamina e piridoxina.	Os resultados mostraram que os pacientes com menores níveis dessas vitaminas tiveram os maiores níveis de Hcy interferindo, nos testes de cognição.

incluídos nesta revisão foram considerados de boa qualidade ( $\geq 3$  pontos), segundo a classificação da escala de Jadad<sup>12</sup>. De acordo com os critérios de Oxman e Guyatt<sup>11</sup>, apenas um artigo de revisão foi considerado adequado para ser tabelado.

## DISCUSSÃO

Essa revisão revelou a grande influência dos benefícios das vitaminas do complexo B, que estão associadas ao metabolismo da homocisteína<sup>23</sup> (B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> e B<sub>12</sub>), na manutenção positiva da cognição. Segundo os autores, a diminuição dos níveis plasmáticos desse aminoácido pro-

moveria uma proteção cerebral evitando os distúrbios, ou retardando as disfunções cognitivas.

A dieta isenta de vitaminas do complexo B, proporcionou um aumento nos níveis plasmáticos da Hcy e também alterou as funções cognitivas<sup>21</sup>. Entretanto, esses autores não identificaram a vitamina que teria efeito na elevação desse aminoácido, uma vez que a dieta apresentava restrição de todas as vitaminas do complexo B. Por outro lado, outro ensaio<sup>17</sup>, que também associou o déficit de cognição aos elevados níveis plasmáticos de Hcy demonstrou via aplicação de inquérito alimentar que a baixa ingestão de riboflavina (B<sub>2</sub>) teve maior influência na elevação des-

se aminoácido do que a redução das outras vitaminas do complexo B. Entretanto, outros autores<sup>19</sup> associaram melhores resultados à B<sub>6</sub> e B<sub>9</sub>.

Quando se trata de suplementação a idosos, a associação de B<sub>9</sub> à B<sub>12</sub> foi mais eficaz na redução de Homocisteína e se traduziu em melhor resposta cognitiva<sup>9</sup>. Na realidade, todas essas vitaminas participam do metabolismo da Hcy e, portanto, a aparente controvérsia entre os achados provavelmente está associada à diferença nos protocolos de investigação.

Outro fator relevante citado nesses estudos<sup>9,19</sup> foi à possível associação do sexo na resposta cognitiva. Nesses estudos, observou-se uma importante variação na ingestão de vitaminas do complexo B de acordo com o sexo, sugerindo, uma melhor alimentação pelas mulheres, o que contribuiu de forma direta, para as melhores respostas, tanto nos níveis de Hcy como nos testes de cognição por esse grupo.

Em pacientes com transtornos Bipolares<sup>18</sup>, os elevados níveis de Hcy, estariam associados a déficit cognitivo, mas não alteraram as reações psicossociais, ou seja, não houve relatos de maior agressividade ou depressão nesses pacientes.

Nota-se na totalidade dos artigos selecionados uma associação do envelhecimento dos pacientes com o aumento nos níveis de Hcy, que está diretamente relacionado com a deficiência natural na eliminação dos radicais livres do organismo. Acarretando, assim, maiores déficits na cognição, associados ao envelhecimento celular e com os distúrbios que o excesso de radicais livres pode causar no sistema nervoso.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão mostrou uma unanimidade no que se refere aos efeitos benéficos dessas vitaminas na cognição, que estariam associados ao perfil plasmático da Homocisteína, destacando-se também que o status das vitaminas do complexo B pode ser um fator preditivo de declínio cognitivo. Entretanto, esses resultados sugerem que são necessários mais ensaios clínico-randomizados para que se possam determinar as doses adequadas na suplementação isolada ou combinada entre as vitaminas do complexo B no controle das alterações cognitivas do envelhecimento e daquelas associadas às patologias cerebrais em geral.

## AGRADECIMENTO

Esse trabalho teve o apoio da agência de fomento Capes.

## REFERÊNCIAS

- Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001;81:645-72. <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.3780275>
- Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998;157:40-4. <http://dx.doi.org/10.1007/PL00014300>
- Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz SR, et al. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1704-6. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.20.7.1704>
- American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group. ASHG/ACMG statement: Measurement and use of total plasma homocysteine. *Am J Hum Genet* 1998;63:1541-3. <http://dx.doi.org/10.1086/302117>
- Arruda VR, von Zuben PM, Chiaparini LC, Annichino-Bizzacch JM, Costa FF. The mutation Ala677→Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77:818-21.
- McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;56:111-28.
- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199104253241701>
- Strain JJ, Dowey L, Ward M, Pentieva K, McNulty H. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. *Proc Nutr Soc* 2004;63:597-603. <http://dx.doi.org/10.1079/PNS2004390>
- Stott DJ, MacIntosh G, Lowe GD, Rumley A, McMahon AD, Langhorne P, et al. Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1320-6.
- Gonzalez-Gross M, Sola R, Albers U, Barrios L, Alder M, Castillo MJ, et al. B-vitamins and homocysteine in Spanish institutionalized elderly. *Int J Vitam Nutr Res* 2007;77:22-33. <http://dx.doi.org/10.1024/0300-9831.77.1.22>
- Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1271-78. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90160-B](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(91)90160-B)
- Jadad AR, McQuay HJ. Meta-analyses to evaluate analgesic investigations: a systematic qualitative review of their methodology. *J Clin Epidemiol* 1996;49:235-43. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00062-3](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(95)00062-3)
- Sachdev PS, Valenzuela MJ, Brodaty H, Wang XL, Looi J, Lorentz L, et al. Homocysteine as a risk factor for cognitive impairment in stroke patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15:155-62. <http://dx.doi.org/10.1159/000068481>
- Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 1983;249:2917-21. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.249.21.2917>

15. Lee L, Kang SA, Lee HO, Lee BH, Park JS, Kim JH, et al. Relationships between dietary intake and cognitive function level in Korean elderly people. *Public Health* 2001;115:133-8.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ph.1900729>  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3506\(01\)00432-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3506(01)00432-2)
16. Budge MM, de Jager C, Hogervorst E, Smith AD. Total plasma homocysteine, age, systolic blood pressure, and cognitive performance in older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:2014-8.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50614.x>
17. Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clarke R, et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002;59:1375-80.
18. Dittmann S, Seemüller F, Schwarz MJ, Kleindienst N, Stampfer R, Zach J, et al. Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results. *Bipolar Disord* 2007;9:63-70.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00412.x>
19. Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J, et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2005;118:1174.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.03.032>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.08.019>
20. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A 3rd. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:306-14.
21. Troen AM, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B, Smith DE, Selhub J, Rosenberg IH. B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105:12474.  
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0805350105>
22. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2001;73:127-8.
23. Chen KJ, Pan WH, Yang FL, Wei IL, Shaw NS, Lin BF. Association of B vitamins status and homocysteine levels in elderly Taiwanese. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14:250-5.
24. Gonzalez-Gross M, Sola R, Albers U, Barrios L, Alder M, Castillo MJ, et al. B-vitamins and homocysteine in Spanish institutionalized elderly. *Int J Vitam Nutr Res* 2007;77:22-33.  
<http://dx.doi.org/10.1024/0300-9831.77.1.22>