

Received: 2004.04.05
Accepted: 2004.10.25
Published: 2004.11.03

Homocysteina – niedoceniany czynnik ryzyka miażdżycy. Czy hormony płciowe wpływają na stężenie homocysteiny?

Homocysteine – an underestimated atheromatosis risk factor. Do sex hormones influence homocysteine concentrations?

Grażyna Bednarek-Tupikowska, Krzysztof Tupikowski

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Przedstawiono dane dotyczące miażdżycorodnego działania podwyższonych stężeń homocysteiny (Hcy) oraz przegląd wyników prac dotyczących wpływu hormonów płciowych, a szczególnie estrogenów na stężenie Hcy w osoczu. Większość badań epidemiologicznych wykazała, że hiperhomocysteinemia, a także niewielki wzrost stężenia Hcy znacząco zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Wyniki niektórych badań nie potwierdzają istnienia tego związku. W ostatnich latach stwierdzono, że wystąpienie menopauzy i związane z tym obniżenie stężenia estrogenów w surowicy prawdopodobnie podwyższa stężenie Hcy. Większość badaczy na podstawie prac obserwacyjnych, a także wyników jednej z prac randomizowanych, z podwójnie ślełą próbą z użyciem placebo wykazało, że stosowanie hormonalnej terapii zastępczej estrogenowej i estrogeno-progestagenowej obniża stężenie Hcy. Obserwowano, że spadek stężenia Hcy był tym większy im wyższe były jej stężenia przed leczeniem. Dane te pozostają w sprzeczności z wynikami innej, także randomizowanej pracy z podwójnie ślełą próbą, która wykazała, że stężenie Hcy nie zależy od wystąpienia menopauzy, ani nie zmienia się pod wpływem leczenia steroidami płciowymi. Pojedyncze dane wskazują, że być może dehydroepiandrosteron, steroid nadnerczowy obniża także stężenie Hcy. Nie obserwowano związku między stężeniem Hcy a stężeniem insuliny, masą ciała, typem otyłości. Hipotezy o wpływie hormonów płciowych na stężenie Hcy są niejednoznaczne i wymagają dalszych badań.

Słowa kluczowe:

homocysteina • czynniki ryzyka miażdżycy • menopauza • hormony płciowe • estrogeny

Summary

Recent data on the atherogenic effect of elevated concentrations of homocysteine (Hcy) and a review of published results on the influence of sex hormones, especially estrogens, on plasma Hcy levels are presented. Epidemiological data show that hyperhomocysteinemia as well as a mild elevation in plasma Hcy levels significantly increase cardiovascular risk. Some results do not support this relationship. Recently it was established that onset of menopause and decreases in serum estrogen levels probably increase serum Hcy concentrations. The majority of investigation, based on observational studies and the results of one randomized, double-blind placebo-controlled study, showed that use of estrogen and hormonal replacement therapy lowered HCY concentration. It has been observed that the decrease in Hcy level was greater the higher its concentrations before treatment. These results are in contrast with those of another randomized double-blind pla-

cebo-controlled study which showed that the Hcy concentration does not depend on menopause and does not change after hormonal treatment. Individual data showed that dehydroepiandrosterone, an adrenal steroid, probably lowers Hcy level. There were no correlations between serum Hcy concentration and insulin concentration, body mass, and type of obesity. The hypotheses about the influence of sex hormones on Hcy concentration are not clear and need further investigation.

Key words: homocysteine • atherosclerosis risk factors • menopause • sex hormones • estrogens

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/6545.pdf

Word count: 4302

Tables: –

Figures: 1

References: 69

Adres autorki: dr hab.n. med. Grażyna Bednarek-Tupikowska, ul. Pasteura 4, 53-367 Wrocław,
e-mail: tupikowska@pf.pl

Podwyższone stężenie homocysteiny (Hcy) jest jednym z ważnych czynników ryzyka miażdżycy i chorób zakrzepowo-zatorowych. Hiperhomocysteinemia może być także przyczyną wielu komplikacji położniczych powodując uszkodzenie cewy nerwowej, zawał łożyska, jego odklejenie, poronienie, opóźnienie rozwoju lub obumarcie płodu [68].

Badanie stężenia Hcy jest rzadko wykonywane w praktyce klinicznej, przez to hiperhomocysteinemia jest rzadko rozpoznawana, szczególnie we wczesnym okresie życia. W wielu badaniach epidemiologicznych udokumentowano istnienie związku między podwyższonym stężeniem Hcy a występowaniem chorób zakrzepowo-zatorowych, choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgowego [22]. Znaczenie podwyższonych stężeń Hcy jako czynnika ryzyka w patogenezie miażdżycy jest intensywnie badane w ostatnich latach. W 2004 r. został opublikowany raport ekspertów z Amerykańskiego Towarzystwa Chemii Klinicznej zajmujących się oznaczeniami Hcy [45]. Raport ten zawiera rekomendacje w zakresie zalecanych metod, warunków i wskazań do oznaczania stężenia Hcy we krwi. Omawia i podsumowuje także wyniki opublikowanych dotychczas prac, które zajmowały się oceną ryzyka hiperhomocysteinemii i rozpoznawaniem stanów przebiegających z podwyższonym stężeniem Hcy (homocystynuria, niedobory witamin – kwasu foliowego i witaminy B₁₂, zespoły sercowo-naczyniowe, niewydolność nerek, zaburzenia psychiczne, zaburzenia pamięci, powikłania ciąży i uszkodzenia płodu). Raport ekspertów ustala również wskazania do wykonywania badań skriningowych stężenia Hcy, zalecana u noworodków i ludzi starszych.

Rola podwyższonych stężeń Hcy w patogenezie miażdżycy nie została do tej pory całkowicie poznana i ciągle jest przedmiotem badań. Podstawowym postępowaniem zarówno w profilaktyce jak i leczeniu klinicznych następstw miażdżycy jest wykrycie i usunięcie wszystkich czynników ryzyka, w tym szczególnie leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej oraz eliminacja innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w tym także podwyższonych stężeń Hcy. Hiperhomocysteinemia może być następstwem

wielu zaburzeń zarówno wrodzonych jak i nabytych. Nie wszystkie mechanizmy regulujące stężenie HCY we krwi zostały do tej pory ostatecznie poznane.

W ostatnich latach opublikowano dane, w których stwierdzono, że steroidy płciowe, a szczególnie estrogeny mogą modyfikować stężenie Hcy. Wykazano, że młode kobiety mają niższe stężenie Hcy niż kobiety po menopauzie i mężczyźni [1,35,36,43,44,69]. Badano także wpływ podawania hormonów płciowych na stężenie Hcy u postmenopauzalnych kobiet, ale wyniki są wciąż niejednoznaczne, niekiedy sprzeczne [13,34,35,50,61,69,67]. Nieznany pozostaje także molekularny mechanizm działania hormonów płciowych na stężenie Hcy.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie danych na temat znaczenia Hcy w patogenezie miażdżycy, a przede wszystkim danych dotyczących wpływu hormonów płciowych, a szczególnie estrogenów na stężenie Hcy.

Dane o aterogennym i prozakrzepowym działaniu Hcy pojawiły się w końcu lat 60. XX wieku. W 1969 r. McCully jako pierwszy zauważył istnienie przyczynowego związku między podwyższonym stężeniem Hcy a występowaniem procesów zakrzepowo-zatorowych i wysunął homocysteinową teorię miażdżycy [31]. Związek ten został udowodniony u chorych z homocystynurią, która jest spowodowana defektem enzymatycznym w syntezie Hcy. Powoduje to bardzo wysokie stężenia Hcy we krwi i ciężką miażdżycę oraz zwiększone ryzyko tętniczych i żylnych procesów zakrzepowo-zatorowych już w młodym wieku [45]. Dane na temat związku między podwyższonymi poziomami Hcy i zwiększoną zapadalnością na miażdżycę i procesy zakrzepowo-zatorowe w populacji ludzi bez genetycznie uwarunkowanego defektu syntezy Hcy są kontrowersyjne i wciąż nie ma w piśmiennictwie zgodności na ten temat.

W 1986 r. Kang i wsp. stwierdzili, że u chorych z chorobą niedokrwinną serca częściej niż u zdrowych występują podwyższone stężenia Hcy we krwi [26]. Dalsze obserwacje epidemiologiczne potwierdzały, że hiperhomocysteinemia, a także niewielkie podwyższenie stęże-



nia Hcy są istotnymi czynnikami ryzyka miażdżycy tętnic [5,8,11,16,18,51,65].

Stampfer i wsp. na podstawie 5-letniej obserwacji u prawie 15 tysięcy lekarzy wykazali, że mężczyźni, u których stężenia Hcy przekraczały o 12% górny zakres normy, byli 3 razy bardziej zagrożeni zawałem mięśnia sercowego niż osoby z niższymi stężeniami Hcy [51]. Na podstawie analizy wyników 27 wieloośrodkowych badań stwierdzono, że Hcy jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia i że wzrost stężenia Hcy o 5 $\mu\text{mol/l}$ zwiększa zagrożenie tymi chorobami o 1,6 do 1,8 razy [5].

Nygaard i wsp. stosując badania ultrasonograficzne stwierdzili, że istnieje ścisła korelacja między nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych, wieńcowych i obwodowych, a także w przeszczepach naczyniowych a stężeniem Hcy w surowicy [40].

Badania Hackmana i wsp. przeprowadzone u osób ze stwierdzonymi echograficznie zmianami miażdżycowymi w tętnicach szyjnych i stężeniami Hcy we krwi wyższymi niż 14 $\mu\text{mol/l}$ wykazały korzystny wpływ leczenia witaminami B₆, B₁₂ i kwasem foliowym, które jako koenzymy biorą udział w metabolizmie Hcy. Leczenie to obniżało stężenie Hcy i jednocześnie hamowało dalszy postęp w tworzeniu blaszek miażdżycowych [19].

Inni badacze stwierdzili, że współistnienie hiperhomocysteinemii wraz z innymi czynnikami ryzyka miażdżycy, a zwłaszcza z nadciśnieniem tętniczym potęguje ich aterogenne działanie. Ten niekorzystny wpływ nadmiaru Hcy był większy u kobiet niż u mężczyzn [18].

Nie wszystkie wyniki badań potwierdzają istnienie związku między podwyższonym stężeniem Hcy a zwiększonym ryzykiem miażdżycy i rozwojem choroby niedokrwiennej serca. Brattström i wsp. wykazali, że mutacja genu enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) biorącej udział w metabolizmie Hcy, powodująca hiperhomocysteinemię, nie zwiększa częstości pojawiania się zespołów sercowo-naczyniowych [6]. Przeciwny wynik uzyskał Klerk i inni badacze, którzy na podstawie metaanalizy obejmującej 11 tysięcy przypadków z chorobami sercowo-naczyniowymi oraz grupę kontrolną liczącą 13 tysięcy zdrowych ludzi stwierdzili, że genotyp TT enzymu MTHFR, który jest związany z wyższymi stężeniami Hcy wiąże się także z częstszym o 16% występowaniem schorzeń sercowo-naczyniowych [28]. Taki wynik może potwierdzać hipotezę, że podwyższone stężenie Hcy jest przyczynowo związane z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Metaanaliza obejmująca 30 badań obserwacyjnych opublikowanych w latach 1966–1999 wykazała, że podwyższone stężenie Hcy jest czynnikiem przepowiadającym wystąpienie zawału serca lub udaru mózgowego [22]. Stwierdzono, że wzrost stężenia Hcy o 1 $\mu\text{mol/l}$ jest związany ze wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca o 3–4%, a udaru mózgowego o około 6% [22]. Równocześnie wykazano, że niższym o 25% stężeniom Hcy towarzyszyło niższe o 11–16% ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, niższe o 19–22% ryzyko udaru i niższe o 25% ryzyko procesów zakrzepowych żył głębokich [12,22].

Wykazano także, że wyższe stężenia Hcy wiązały się z częstszą hospitalizacją z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych, ale tylko w najstarszej grupie analizowanych chorych [38].

Stwierdzono, że w grupie ludzi cierpiących z powodu choroby niedokrwiennej serca ryzyko sercowo-naczyniowe wzrasta znacząco, jeśli stężenie Hcy sięga powyżej 10 $\mu\text{mol/l}$. U chorych, u których stężenie Hcy przekraczało 15 $\mu\text{mol/l}$, względne ryzyko sercowo-naczyniowe wzrastało do 1,4 w stosunku do grupy chorych ze stężeniem Hcy poniżej 10 $\mu\text{mol/l}$ [30,42].

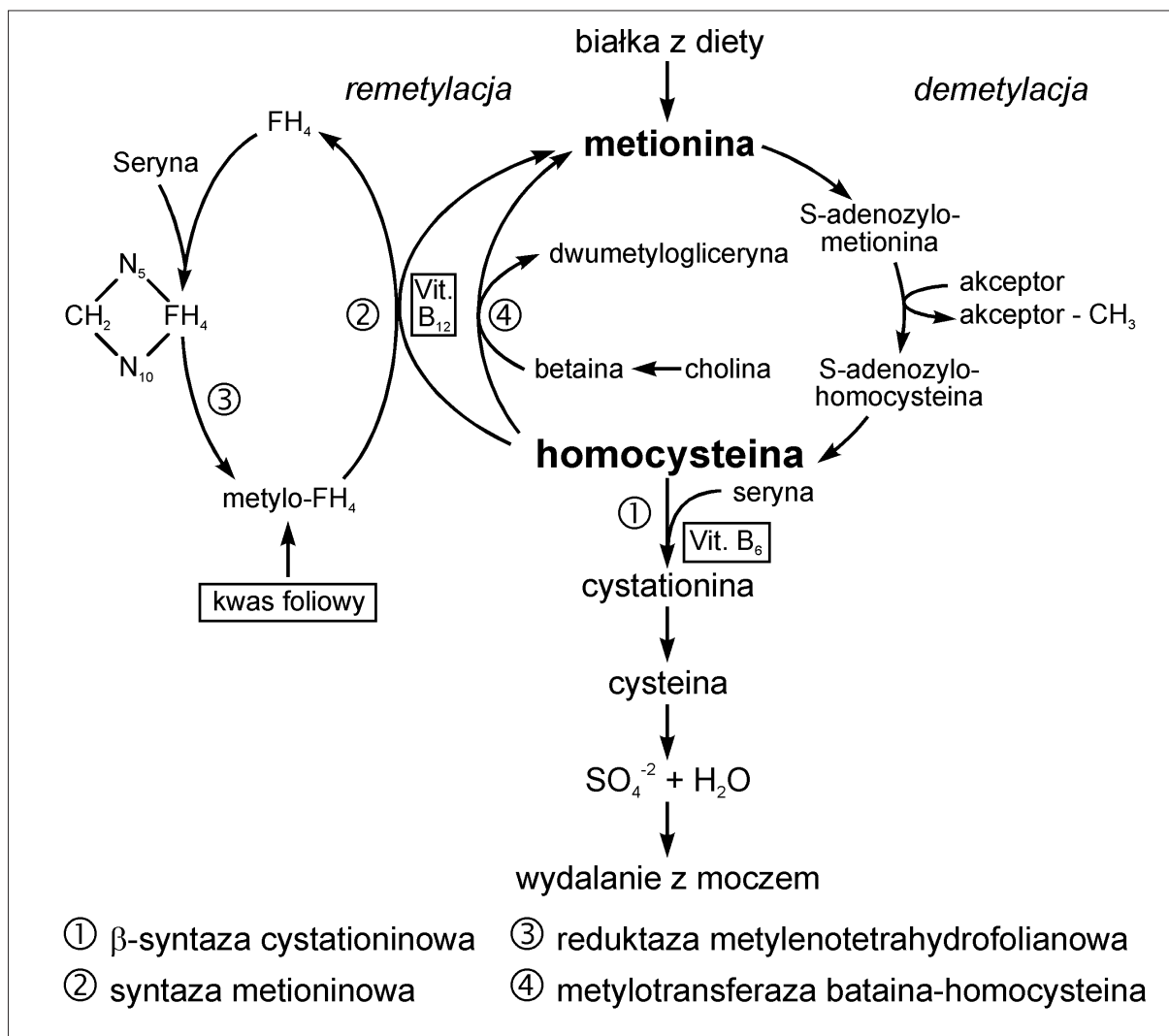
Wciąż pozostaje niejasne czy w następstwie zmniejszenia stężenia Hcy występuje jednocześnie zmniejszenie ryzyka wieńcowego [12,48]. Niektórzy badacze wykazali, że podawanie kwasu foliowego w dawce 0,5–5,0 mg na dobę zmniejszało stężenie Hcy o 25% [29]. Jednoczesne stosowanie witaminy B₁₂ zmniejszało stężenie Hcy o dalsze 7% [29]. Stosowanie witaminy B₆ nie wpływało znacząco na stężenie Hcy na czczo, ale hamowało przyrost jej stężenia po obciążeniu metioniną [29, 30]. Nie udowodniono jednak ostatecznie, że farmakologiczne obniżenie stężenia Hcy istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału i udaru mózgowego. Trwają także badania nad wpływem podwyższonego stężenia Hcy i skutkach farmakologicznego jej obniżania na częstość pojawiania się restenozy po zabiegach angioplastyki wieńcowej, a dotychczasowe wyniki są także niejednoznaczne [25]. Niektórzy badacze wykazali istotne, bo nawet o 48% zmniejszenie częstości występowania restenozy u chorych po skutecznej angioplastyce, leczonych kwasem foliowym i witaminami B₁₂ i B₆ [46]. Inni nie obserwowali związku między obniżeniem stężenia Hcy a częstością pojawiania się restenozy [15,21]. Problem ten jest klinicznie bardzo istotny i wymaga dalszych badań [25].

W kontekście powyższych danych, z których wynika, że podwyższone stężenie Hcy prawdopodobnie sprzyja postępowi miażdżycy i że jej obniżenie, być może, wpływa hamująco na ten proces, stwierdzony w ostatnich latach związek między stężeniem estrogenów a stężeniem Hcy w grupie kobiet po menopauzie jest bardzo interesujący i wart zwrócenia uwagi. Jeśli rzeczywiście zmiana stężenia estrogenów wpływa na stężenie Hcy to problem ten jest bardzo istotny, gdyż dotyczy dużej populacji kobiet – tych po menopauzie, a także młodych kobiet z hipogonadyzmem oraz kobiet stosujących terapię estrogenową lub esto-progestagenową.

HOMOCYSTEINA I JEJ METABOLIZM

Homocysteina jest aminokwasem, produktem wewnątrzkomórkowej przemiany enzymatycznej – poprzez demetylację innego aminokwasu – metioniny. Jest uwalniana z komórek do osocza, w którym krąży w większości w postaci utlenionej, związana z białkami. Nie jest wbudowywana w cząsteczki białek jak inne aminokwasy. Ulega przemianom metabolicznym do cysteiny lub przekształceniu z powrotem do metioniny poprzez remetylację (ryc.1).

Dalsze produkty degradacji cysteiny są wydalane z moczem. Przemiana do cysteiny wymaga odpowiedniej ilości witaminy B₆ jako kofaktora. Do remetylacji Hcy do metio-



Ryc. 1. Schemat przemian homocysteiny

niny niezbędna jest obecność witaminy B₁₂ i kwasu foliowego jako koenzymów. Jeśli Hcy nie zostanie zmetabolizowana do cysteiny lub metioniny gromadzi się nadmiernie we krwi i wywiera szkodliwe działanie [45].

PRZYCZYNY HIPERHOMOCYSTEINEMII

Zakres prawidłowego stężenia Hcy u ludzi zdrowych mieści się zwykle między 5 a 15 μmol/l, chociaż niektórzy badacze uważają, że stężenia około 10 μmol/l stanowią już górną granicę normy [40,43]. W świetle rekomendacji grupy ekspertów, opublikowanych w 2004 r. zakres referencyjny stężenia Hcy powinien być osobno ustalany dla poszczególnych populacji z uwzględnieniem wieku, płci, ciąży, czynników etnicznych, rodzaju diety, przyjmowania witamin, stylu życia i występujących schorzeń [45]. Stężenie Hcy wzrasta z wiekiem i w starości jest około dwukrotnie wyższe niż u dzieci. Po okresie dojrzewania stężenie Hcy jest większe u płci męskiej, średnio o około 2 μmol/l a różnica ta zmniejsza się z wiekiem. W ciąży średnie stężenie Hcy i stężenie stanowiące górną granicę normy jest niższe niż poza ciążą. Zjawisko to tłumaczy się w części zwiększeniem objętości krwi i mniejszym stężeniem al-

bumin w czasie ciąży [37,45,66]. Kolejnym czynnikiem wpływającym na stężenie Hcy we krwi jest funkcjonowanie nerek i stężenie kreatyniny. Zmniejszenie wydolności nerek podwyższa stężenie Hcy [45]. Nawyki żywieniowe i styl życia są czynnikami, które w istotnym stopniu wpływają na stężenie Hcy. U większości ludzi, u których dieta nie zawiera odpowiedniej ilości kwasu foliowego górna granica prawidłowego stężenia Hcy jest wyższa i sięga nawet 15–20 μmol/l [10]. U ludzi przyjmujących dostateczne ilości witamin i prowadzących tzw. zdrowy styl życia, górna granica prawidłowego stężenia Hcy jest oceniana na 12 μmol/l [39,45]. Wprowadzenie w Stanach Zjednoczonych Ameryki wzbogacania żywności kwasem foliowym zmniejszyło częstość występowania hiperhomocysteinemii [47]. U ludzi przyjmujących dietę zawierającą dodatkowo kwas foliowy, stężenia Hcy były o prawie 20–25% niższe [45]. Również przynależność etniczna wpływa na stężenie Hcy, jednakże różnice te są zwykle niewielkie w grupach żyjących na tym samym terenie i stosujących podobną dietę [45]. W konkluzji można stwierdzić, że stężenia referencyjne Hcy powinny być ustalane przez poszczególne laboratoria działające na określonym terenie przez oznaczanie stężeń Hcy u ludzi zdrowych, z wykluczeniem tych z upo-



śledzoną czynnością nerek i innymi schorzeniami wpływającymi na stężenie Hcy, niedoborami kwasu foliowego, witaminy B₁₂ oraz tych, którzy przyjmują leki wpływające na stężenie Hcy. Prawidłowy zakres stężenia Hcy powinien być ustalony osobno dla kobiet i mężczyzn w poszczególnych grupach wiekowych [45].

Hiperhomocysteinemia może być pierwotna – uwarunkowana genetycznie, lub częściej może być wtórna, nabyta. Podwyższone stężenie Hcy może być następstwem genetycznych defektów enzymów biorących udział w metabolizmie metioniny (β-syntazy cystationinowej, syntazy metioninowej lub MTHFR). Najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczyną podwyższonego stężenia Hcy jest polimorfizm genu kodującego MTHFR polegający na zamianie cytozyny na tyminę w pozycji 677 (C677T). Homozygoty TT tego genu mają zwykle, średnio o około 2,5 μmol/l wyższe stężenia Hcy niż homozygoty CC [6,28], jednak różnice te obserwowano głównie przy niedostatecznej podaży kwasu foliowego [57] lub ryboflawiny [23].

Przyczyną nabytego łagodnego podwyższenia stężenia Hcy we krwi lub hiperhomocysteinemii mogą być błędy dietetyczne powodujące niedobór witamin B₆, B₁₂ oraz kwasu foliowego i witaminy B₂, które biorą udział w metabolizmie Hcy, a także schorzenia żołądka i jelit upośledzające wchłanianie tych witamin. Nadmierne spożycie białek bogatych w metioninę, a także nadmierne spożycie kawy, alkoholu oraz palenie tytoniu powodują podwyższenie stężenia Hcy we krwi [45]. Hiperhomocysteinemia może się pojawić również w przebiegu niektórych schorzeń, takich jak niewydolność nerek, nowotwory (głównie jajnika, sutka, trzustki), białaczka limfoblastyczna, niedoczynność tarczycy, łuszczyca, toczeń rumieniowaty, cukrzyca, alkoholowe uszkodzenie wątroby i inne [3,24,27,45,53]. Stwierdzono, że hiperhomocysteinemia występuje również u chorych z zespołem Cushinga, a stężenie jej jest tym wyższe im wyższe jest stężenie kortyzolu we krwi. Towarzyszy jej niedobór kwasu foliowego. Badacze sugerują, że być może zwiększone ryzyko zakrzepowo-zatorowe u chorych z hiperkortyzolemią jest następstwem hiperhomocysteinemii [55].

Stężenie Hcy wzrasta po podaniu leków wpływających antagonistycznie na wchłanianie i metabolizm kwasu foliowego (metotreksat, fenytoina, trimetoprim, cholestyramina) lub witaminy B₆ (np. teofilina, niacyna) i kobalaminy (metformina). Inne leki podwyższające stężenie Hcy to: cyklosporyna, aminoglutetymid, L-dopa, fibraty, niektóre diuretyki i inne [11,43,45].

MECHANIZMY ATEROGENNEGO DZIAŁANIA HIPERHOMOCYSTEINEMII

Homocysteina w fizjologicznych stężeniach nie wywiera szkodliwego działania ogólnego ani na naczynia krwionośne, a dopiero jej nadmiar działa aterogenne i prokogulacyjne. Molekularne mechanizmy patogenicznego działania hiperhomocysteinemii na układ krążenia nie zostały jeszcze całkowicie poznane. Niektórzy dzielą je na mechanizmy aterogenne i trombogeniczne [44]. Działanie aterogenne odbywa się prawdopodobnie głównie poprzez mechanizm wolnorodnikowy. Z badań *in vitro* wiadomo, że Hcy pobudza wytwarzanie wolnych rodników tlenowych (w.r.t.), a także sama ulega w osoczu autooksydacji z wytworze-

niem w.r.t. i nadtlenu wodoru (H₂O₂). Związki te bezpośrednio uszkadzają różne struktury w tym śródbłonek naczyń, w którym powodują wolnorodnikowe uszkodzenia, a szczególnie peroksydację lipidów błon komórkowych. Wolne rodniki tlenowe utleniają też osoczowe lipoproteiny LDL, co zwiększa ich aterogenność [11]. Upchurch i wsp. w badaniach *in vitro* na komórkach śródbłonek naczyń wołu wykazali, że nadmiar Hcy nie tylko nasila tworzenie w.r.t. i H₂O₂, ale także obniża zdolność komórek do rozkładu tych toksycznych związków poprzez hamowanie aktywności peroksydazy glutationu (GSH-Px), podstawowego enzymu antyoksydacyjnego rozkładającego nadtlenuki lipidów i H₂O₂ [58]. Homocysteina nagromadzona we krwi uszkadza ścianę tętnic zapoczątkowując proces zapalny i rozwój zmian miażdżycowych [11,43]. Obniżenie stężenia Hcy doprowadza do zmniejszenia nasilenia reakcji wolnorodnikowych w ustroju.

Inny prawdopodobny mechanizm aterogenicznego działania hiperhomocysteinemii polega na bezpośrednim toksycznym działaniu na śródbłonek naczyń, a także hamowaniu uwalniania przez śródbłonek naczyń tlenu azotu lub na zmniejszaniu jego dostępności biologicznej co upośledza jego działanie wazodylatacyjne [58]. Nie obserwowano jednak znaczącej korelacji między stężeniami Hcy a stężeniami oznaczanych we krwi trwałych metabolitów tlenu azotu [4]. Istnieją jednak pośrednie dowody, które wskazują, że miażdżycorodne działanie podwyższonych stężeń Hcy może polegać, przynajmniej w pewnej części, na upośledzeniu biodostępności tlenu azotu. Potwierdzeniem tego jest stwierdzenie dwukrotnie mniejszego rozszerzenia naczyń wywołanego przekrwieniem w grupie osób z hiperhomocysteinemią [56].

Nadmiar Hcy działa też mitogenicznie, pobudzając proliferację mięśni gładkich tętnic i gromadzenie kolagenu w ścianie naczynia [54].

Podwyższone stężenie Hcy ma także działanie trombogeniczne. Homocysteina wpływa niekorzystnie na układ krzepnięcia nasilając aktywność czynników krzepnięcia V, VII, XII i obniżając aktywność białka C, naturalnego inhibitora krzepnięcia. Hcy obniża też zdolność wiązania między tkankowym aktywatorem plazminogenu a komórkami śródbłonek [43].

Opisane powyżej działania podwyższonych stężeń Hcy sprzyjają zapoczątkowaniu i przyspieszaniu rozwoju miażdżycy oraz procesom zakrzepowo-zatorowym.

WPLYW HORMONÓW PŁCIOWYCH NA STĘŻENIE HCY

Badania ostatnich lat wykazały, że stężenie Hcy w surowicy jest zależne od płci i wieku. Jest wyższe u mężczyzn i u kobiet po menopauzie niż u kobiet w okresie rozrodczym [4,20,44,69]. Może to wskazywać na istotny wpływ hormonów płciowych na metabolizm Hcy. Większość badaczy potwierdziła, że po menopauzie stężenie Hcy wzrasta znacząco w stosunku do stwierdzonego u kobiet premenopauzalnych [20,34,68,]. Nie stwierdzono jednak znaczącej statystycznie korelacji między stężeniem estrogenów a stężeniem Hcy, co może wskazywać, że hormony płciowe jedynie w niewielkim stopniu modyfikują stężenie Hcy we krwi [4]. Niektórzy autorzy kwestionują, aby istniała jaka-

kolwiek zależność między stężeniem estrogenów a stężeniem Hcy. Farag i wsp. w opublikowanym w 2003 r. randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą i placebo, obejmującym stosunkowo małą grupę – 46 kobiet po menopauzie i 26 premenopauzalnych, nie wykazali istotnej różnicy w średnim stężeniu Hcy pomiędzy tymi grupami [13]. Nie stwierdzili także wpływu leczenia estradiolem i estro-progestagenami na stężenie Hcy.

Niektórzy twierdzą, że wzrost stężenia Hcy jest zależny głównie od wieku a nie od wystąpienia menopauzy [8].

Badając związek między stężeniem estrogenów a stężeniem Hcy wielu autorów oceniało wpływ różnych modeli terapeutycznych stosując leczenie samymi estrogenami podawanymi doustnie lub przezskórnie lub estrogenami w połączeniu z progestagenami na poziom Hcy we krwi kobiet pomenopauzalnych. Wyniki leczenia w poszczególnych grupach były różne, co można wiązać z różnymi sposobami terapii hormonalnej. Większość autorów obserwowała obniżenie stężenia Hcy podczas leczenia [7,34,61,67,69]. Dotąd zbadano wpływ tylko kilku rodzajów hormonalnej terapii na stężenie Hcy. Najczęściej oceniano wpływ preparatów estrogenowych i estro-progestagenowych podawanych doustnie [11,67,69]. Pojedyncze dane dotyczą wpływu estradiolu podawanego transdermalnie [4,61].

Mijatovic i wsp. obserwowali spadek stężeń Hcy o średnio 13,5% pod wpływem 3-miesięcznej terapii mikronizowanym estradiolem wraz z progestagenem, którym był dydrogesteron. W kolejnych miesiącach leczenia nie obserwowano dalszej tendencji spadkowej stężenia Hcy. Zmiany stężenia Hcy nie zależały od wielkości zastosowanej dawki progestagenu. U 11% kobiet badacze ci stwierdzili niewielki wzrost stężenia Hcy [34].

Van der Mooren i wsp. podając doustnie mikronizowany estradiol w dawce 2 mg i dydrogesteron, stwierdzili spadek stężenia Hcy o 10,9% [62]. Autorzy ci zbadali też wpływ stosowania skoniugowanych estrogenów końskich w dawce 0,625 mg dziennie wraz z 10 mg octanu medroksyprogesteronu uzyskując nieco mniejszą redukcję stężenia Hcy, tj. o 6,8% [60].

Podobne wyniki uzyskali Walsh i wsp, którzy na podstawie wielośrodkowych badań, w których zastosowano skoniugowane estrogeny końskie wraz z octanem medroksyprogesteronu stwierdzili spadek stężenia Hcy średnio o 7% [67]. Stosowanie samych estrogenów końskich, bez progestagenu, bardziej obniżało stężenie Hcy, bo średnio o 11,6% [33]. Badacze ci wykazali również, że leczenie raloksyfenem – selektywnym modulatorem receptora estrogenowego u kobiet po menopauzie, także obniżało stężenie Hcy. Podczas stosowania mniejszej dawki raloksyfenu, tj. 60 mg dziennie stężenie Hcy obniżyło się o 4,2%, a przy dawce większej, sięgającej 150 mg dziennie spadek był większy i wynosił 14,4% [33].

W większości opublikowanych prac oceniano stężenie Hcy pod wpływem stosowania średnich dawek estrogenów. Mniej jest danych oceniających wpływ tzw. niskodawkowej terapii estrogenowej na stężenie Hcy. Smolders i wsp. na podstawie badań prospektywnych, randomizowanych, podwójnie ślepej próby z użyciem placebo stwierdzi-

li, że również niskodawkowa terapia estrogenowa w postaci 1 mg estradiolu dziennie podawanego doustnie powoduje obniżenie stężenia Hcy, które wynosiło 7,6%, a dodanie progestagenu obniżało do 4,4%. Autorzy nie obserwowali obniżenia stężenia Hcy podczas stosowania estradiolu przezskórnie [50].

Inni badacze również stwierdzili spadek stężenia Hcy, który wynosił aż 12,6% po podaniu niskodawkowej terapii estrogenowej wraz z dydrogesteronem [32].

Dane na temat wpływu estradiolu podawanego przezskórnie na stężenie Hcy są nieliczne i niejednoznaczne. Podczas gdy niektórzy badacze nie obserwowali obniżenia stężenia Hcy po tej terapii [50], to w badaniach własnych stwierdzono nawet kilkunastoprocentowe obniżenie stężenia Hcy po czteromiesięcznym podawaniu 50 µg estradiolu dziennie. Dołączenie progestagenu do tej terapii nasilało nieznacznie obniżanie stężenie Hcy uzyskane podawaniem estradiolu [4].

Analiza wyników cytowanych prac wskazuje, że spadek stężenia Hcy jest większy po leczeniu estradiolem niż po skoniugowanych estrogenach końskich, które są mieszaniną wielu substancji estrogenowych o różnym działaniu i właściwościach. Różnice w rodzaju i dawce stosowanych preparatów estro-progestagenowych mogą być przyczyną stwierdzonych przez poszczególnych autorów różnic w odsetku redukcji stężenia Hcy po różnych typach terapii. Dodanie progestagenu do terapii estrogenowej, według niektórych autorów zmniejsza korzystne działanie estradiolu obniżające stężenie Hcy [50], zaś według innych może nasilać to działanie [4]. Również czas trwania terapii może wpływać na uzyskiwane efekty. Z badań własnych [4] i innych autorów [34] można wnioskować, że już 3–4-miesięczny okres leczenia substytucyjnego jest wystarczający, aby zaobserwować obniżenie stężenia Hcy. Autorzy, tacy jak np. Van Baal i wsp. już po 4 tygodniach stosowania estradiolu doustnie obserwowali znaczący spadek stężenia Hcy [59].

Niektórzy badali także wpływ tibolonu na stężenie Hcy [9]. Ten syntetyczny steroid wykazujący jednocześnie działanie estrogenowe, progestagenowe i androgenowe nie wpływał istotnie na stężenie Hcy u kobiet po menopauzie [9].

Aby stwierdzić czy hormony płciowe mogą być czynnikiem determinującym poziom Hcy w surowicy oceniono w badaniach własnych korelację między stężeniem Hcy a stężeniami hormonów płciowych, a szczególnie stężeniem estradiolu. Nie było jednak znaczącego statystycznie związku między stężeniami Hcy a stężeniami estradiolu [4]. Brak istotnej korelacji między stężeniem estradiolu a poziomami Hcy, które w większości badań ulegają istotnemu obniżeniu pod wpływem terapii estrogenowej, można wytłumaczyć tym, że stężenia Hcy kształtowane są jednocześnie przez wiele innych, wspomnianych już czynników, takich jak rodzaj diety, zawartość w niej metioniny, witamin B₆, B₁₂ i kwasu foliowego, wiek i wiele innych czynników środowiskowych i genetycznych. Estradiol może zatem być tylko jednym z wielu czynników, które wpływają modulująco na stężenia Hcy. Za udziałem hormonów płciowych w kształtowaniu stężeń Hcy może pośrednio przemawiać stwierdzona korelacja między stężeniami Hcy przed leczeniem a wielkością spadku stężenia Hcy po terapii w grupie



kobiet po menopauzie. Im wyższe były stężenia Hcy przed leczeniem, tym większy obserwowano spadek jej stężeń po leczeniu hormonalnym [4,9,34]. Większą korzyść w obniżeniu stężenia Hcy po leczeniu hormonalnym miały kobiety z wysokimi wyjściowymi poziomami Hcy. Potwierdza to pośrednio znaczący wpływ zastosowanej terapii hormonalnej na stężenie Hcy. Typ menopauzy, tj. naturalna czy chirurgiczna nie ma prawdopodobnie istotnego wpływu na stężenie Hcy [4,8].

W podsumowaniu można stwierdzić, że w większości opublikowanych do tej pory prac wykazano obniżenie stężenia Hcy zarówno po terapii estrogenowej jak i estro-progestagenowej. Różny odsetek spadku stężenia Hcy po leczeniu można zapewne tłumaczyć stosowaniem różnych modeli terapeutycznych, czasem trwania terapii, a być może także i tym, że niektóre kobiety po menopauzie podejmujące leczenie hormonalne, często równocześnie zmieniają styl życia, a szczególnie dietę na zdrowszą, bogatszą w warzywa a tym samym i w witaminy niezbędne do metabolizowania Hcy, a także ograniczają spożycie białka i tym samym ograniczają ilość substratu potrzebnego do syntezy Hcy.

W badaniach własnych wykazano, że obniżeniu się poziomu Hcy po terapii substytucyjnej towarzyszyło równoczesne zmniejszenie wytwarzania wolnych rodników i nasilenie obrony antyoksydacyjnej. Świadczy o tym obserwowane po leczeniu hormonalnym obniżenie stężenia nadtlenków lipidów we krwi (LPO) i wzrost całkowitego potencjału antyoksydacyjnego osocza, wyrażający się wzrostem stężenia TAS (total antioxidant system) w surowicy, a także wzrost aktywności GSH-Px i stężenia glutationu (GSH) w erytrocytach. Towarzyszył temu także wzrost stężenia trwałych metabolitów tlenu azotu w surowicy. Nie było jednak korelacji między stężeniami wymienionych parametrów a stężeniem Hcy zarówno przed, jak i po leczeniu hormonalnym [4]. Na podstawie zachowania się powyższych czynników można pośrednio przypuszczać, że jednoczesny spadek stężenia Hcy i LPO oraz wzrost stężenia trwałych metabolitów tlenu azotu podczas terapii substytucyjnej mogą wskazywać, że obniżenie poziomu Hcy po leczeniu hormonalnym może się przyczyniać do hamowania generacji wolnych rodników i hamowania procesów wolnorodnikowych oraz do zwiększenia uwalniania lub biodostępności tlenu azotu.

W świetle dotychczasowych rozbieżnych wyników badań, dane o obniżającym wpływie hormonów płciowych na stężenie Hcy u kobiet po menopauzie pozostają nadal niejednoznaczne i wymagają dalszych badań.

W ostatnich latach badano także wpływ innych hormonów i czynników na stężenie Hcy. W badaniach własnych przeprowadzonych w grupie kobiet przed menopauzą stwierdzono istnienie ujemnej korelacji między stężeniami Hcy a stężeniami siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) [4]. Jest to steroid nadnerczowy, metabolit dehydroepiandrosteronu (DHEA). Prawdopodobnie działa przeciwmiażdżycowo i hamuje niektóre procesy degeneracyjne związane ze starzeniem się ustroju. Być może, że DHEA obniża stężenie Hcy, co częściowo mogłoby tłumaczyć sugerowane przez wielu badaczy antyaterogenne działanie DHEA [2,17,49,52]. Dane te stanowią jedynie hipotezę, która może

być przesłanką do podjęcia dalszych badań zmierzających do wyjaśnienia tego związku.

Badano także wpływ niektórych parametrów klinicznych i metabolicznych na stężenia Hcy. W grupie kobiet przed i postmenopauzalnych nie stwierdzono związku między stężeniem Hcy a masą ciała, otyłością i jej typem – gynoidalnym lub androidalnym. Nie było też korelacji między stężeniem Hcy a wielkością ciśnienia tętniczego, czasem jaki upłynął od ostatniej miesiączki [4]. Podobne wyniki uzyskano także u mężczyzn. Godsland i wsp. wykazali, że stężenia Hcy we krwi nie zależały od zachowania się parametrów klinicznych i biochemicznych składających się na tzw. zespół metaboliczny [16]. Autorzy nie stwierdzili związku między stężeniem Hcy a poziomami insuliny, glukozy, wskaźnikami insulinooporności, a także masą ciała i profilem lipidów we krwi. Wyszuli wniosek, że insulina nie wpływa na stężenie Hcy [16].

W podsumowaniu powyższych danych można stwierdzić, że Hcy jest najprawdopodobniej osobnym, niezależnym od innych parametrów klinicznych i biochemicznych, czynnikiem ryzyka miażdżycy. Być może, że u kobiet hormony płciowe, a szczególnie estrogeny i prawdopodobnie także DHEA, odgrywają pewną rolę modulującą w kształtowaniu jej stężeń. Dane w piśmiennictwie na ten temat są niejednoznaczne, niekiedy sprzeczne przez co problem ten wymaga dalszych badań.

HIPOTEZY DOTYCZĄCE MECHANIZMU DZIAŁANIA HORMONÓW PŁCIOWYCH NA STĘŻENIE HCY

Mechanizm, poprzez który estrogeny mogą wpływać na stężenie Hcy pozostaje wciąż nieznan. Wsuwane są różne hipotezy. Sugeruje się, że estrogeny wpływają bezpośrednio na aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie Hcy, a szczególnie na aktywność enzymów biorących udział w remetylacji Hcy do metioniny lub w przemianie Hcy do cystationiny [63]. W badaniach szczurów stwierdzono, że hormony płciowe powodują wzrost aktywności nerkowej syntazy metioniny, enzymu odpowiedzialnego za remetylację Hcy do metioniny [14]. Mechanizmu tego nie potwierdzono jednak u ludzi [64].

Niektórzy autorzy wysuwają przypuszczenie, że hormony płciowe mogą wpływać także na metabolizm kwasu foliowego, który odgrywa główną rolę w metabolizmie Hcy [6,15]. U kobiet po menopauzie stwierdzono ujemną korelację między stężeniem Hcy a stężeniem kwasu foliowego. Stężenie jego obniżało się stopniowo z wiekiem począwszy od 65 r.ż, ale nie było istotnie związane z wystąpieniem menopauzy, a więc najpewniej nie zależało od obniżenia się stężenia estrogenów [8].

Niektórzy badacze sugerują, że spadek stężenia Hcy po estrogenach może być związany z obserwowanym obniżeniem stężenia LDL-cholesterolu (LDL-C) po tej terapii [41]. Hcy silnie wiąże się z lipoproteinami LDL. Leczenie estrogenami nasilając ekspresję receptora LDL-C i tym samym utylizację cząstek LDL może jednocześnie przyczyniać się do obniżenia stężenia Hcy [63]. Niektórzy badacze stwierdzili, że po leczeniu estrogenami wielkość obniżenia stężenia LDL-C była zbliżona do wielkości obniżenia stężenia Hcy i dla obu parametrów wynosiła około 10–15%

[63]. W innej pracy po leczeniu estrogenami stężenie Hcy obniżyło się średnio prawie 18%, a stężenie LDL-C o około 13%, ale nie było statystycznie istotnej korelacji między nimi [4]. Zatem hipoteza wskazująca, że obniżenie stężenia Hcy po leczeniu estrogenami jest związane z jednoczesnym obniżeniem stężenia LDL-C nie jest pewna i wymaga dalszych badań. Większość badaczy uważa, że Hcy jest czynnikiem ryzyka niezależnym od profilu lipidów krwi [11,18,43].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Anderson A., Brattström L., Israelsson B., Isaksson A., Hamfelt A., Hultberg B.: Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender and menopausal status. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1992; 22: 79–87
- [2] Barrett-Connor E., Khaw K.T., Yen S.S.C.: A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315: 1519–1524
- [3] Bednarek-Skublewska A., Buraczyńska M., Wawrzycy S., Baranowicz-Gąszczyc I., Książek A.: Niektóre aspekty metabolizmu homocysteiny u chorych przewlekle dializowanych. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2002; 153: 1041–1047
- [4] Bednarek-Tupikowska G.: Wpływ estradiolu na wybrane parametry systemu antyoksydacyjnego i niektóre czynniki ryzyka miażdżycy u kobiet po menopauzie. Praca habilitacyjna. Akademia Medyczna, Wrocław, 2002
- [5] Boushey C.J., Bareford S.A.A., Omenn G.S., Motulski A.G.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as risk factor for vascular disease – probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995; 274: 1049–1057
- [6] Brattström L., Wilcken D.E.L., Óhrvik J., Brudin L.: Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation*, 1998; 98: 2520–2526
- [7] Christodoulakos G., Lambrinouaki I., Panoulis C., Rizos D., Coutoukos J., Creastas G.: Effect of raloxifene, estrogen, and hormone replacement therapy on serum homocysteine levels in postmenopausal women. *Fertil. Steril.*, 2003; 79: 455–456
- [8] Christodoulakos G., Panoulis C., Rizos D., Moustakarias T., Phacos I., Creastas G.: Homocysteine and folate levels in postmenopausal women. *Maturitas*, 2001; 39: 161–167
- [9] Christodoulakos G.E., Panoulis C.P.C., Lambrinouaki I.V., Dendrinis S.G., Rizos D.A., Creastas G.C.: Effect of hormone replacement therapy and tibolone on serum total homocysteine levels in postmenopausal women. *Eur. J. Obstet., Gynecol. Reprod. Biol.*, 2004; 74–79
- [10] de Bree A., Verschuren W.M., Blom H.J., Kromhout D.: Association between vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20–65 y. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001; 73: 1027–1033
- [11] Domańska B., Sanak M., Czachór R., Szczeklik A.: Hiperhomocysteinemia i jej związek z miażdżycą tętnic. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1997; 98: 153–162
- [12] Evans R.W., Shaten B.J., Hempel J.D.: Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk factor Intervention Trial. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997; 17: 1947–1953
- [13] Farag N.H., Barshop B.A., Mills P.J.: Effects of estrogen and psychological stress on plasma homocysteine levels. *Fertil. Steril.*, 2003; 79: 256–260
- [14] Finkelstein J.: Methionine metabolism in mammals. Effect of age, diet, and hormones on three enzymes of the pathway in rat tissues. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1972; 122: 583–590
- [15] Genser D., Pracher H., Hauer R.: Relation of homocysteine, vitamin B12, and folate to coronary in-stent restenosis. *Am. J. Cardiol.*, 2002; 89: 495–499
- [16] Godsfand I.F., Rosankiewicz J.R., Proudler A.J., Johnston D.G.: Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 719–723
- [17] Gordon G.B., Bush D.E., Weisman H.F.: Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. *J. Clin. Invest.*, 1988; 82: 712–720
- [18] Graham I.M., Daly I.E., Refsum H.M., Robinson K., Brattstrom L.E., Ueland P.M., Palma-Reis R.J., Boers G.H.J., Sheahan R.G., Israelsson B., Uiterwaal C.S., Meleady R., McMaster D., Verhoef P., Witteman J., Rubba P., Bellet H., Wautrecht J.C., De Valk H.W., Luis A.C.S., Parrot-Roulaud F.M., Kok-Soon-Tan, Higgins I., Garcon D., Medrano M.J., Candito M., Evans A.E., Andria G.: Plasma homocysteine as risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA*, 1997; 277: 1775–1781
- [19] Hackama D.G., Peterson J.C., Spence J.D.: What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 micromol/L. *Am. J. Hypertens.*, 2000; 13: 105–110
- [20] Hak A.E., Polderman K.H., Westendorp I.C., Jakobs C., Hofman A., Witteman J.C. et al.: Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis*, 2000; 149: 163–168
- [21] Hodish I., Matetzky S., Sela B.A., Guetta V., Goldenberg I., Doolman R., Freimark D., Hod H., Selah B.A.: Effect of elevated homocysteine levels on clinical restenosis following percutaneous coronary intervention. *Cardiology*, 2002; 97: 214–217
- [22] Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. A meta-analysis. *JAMA*, 2002; 28: 2015–2023
- [23] Hustad S., Ueland P.M., Vollset S.E., Zhang Y., Bjorke-Monsen A.L., Schneede J.: Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C766T polymorphism. *Clin. Chem.*, 2000; 46: 1065–1071
- [24] Idzior-Waluś B., Cieślak G., Waluś M., Sieradzki J.: Stężenie homocysteiny i białka C-reaktywnego w surowicy krwi pacjentów z cukrzycą typu 2. *Przegl. Lek.*, 2003; 60: 778–781
- [25] Jankowski P., Bryniarski L., Styczkiewicz K., Biło G., Curyło A., Kawecka-Jaszcz K.: czy homocysteina może mieć udział w patogenezie restenozy po zabiegach angioplastyki wieńcowej? *Przegl. Lek.*, 2003; 60: 527–531
- [26] Kang S.S., Wong P.W.K., Cook H.N., Norusis M., Messer J.W.: Proteinbound homocysteine. A possible risk factor for coronary artery disease. *J. Clin. Invest.*, 1986; 77: 1482–1486
- [27] Kazimierska E., Częstochońska E.: Stężenie homocysteiny, witaminy B12 i kwasu foliowego w surowicy u chorych z alkoholową chorobą wątroby. *Pol. Mer. Lek.*, 2003; 15: 140–143
- [28] Klerk M., Verhoef P., Clarke R., Blom H.J., Kok F.J., Schouten E.G.: MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*, 2002; 288: 2023–2031
- [29] Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: a meta-analysis of randomized trials Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *Br. Med. J.*, 1998; 316: 894–898
- [30] Malinow M.R., Bostom A.G., Krauss R.M.: Homocysteine, diet, and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 1999; 99: 178–182
- [31] McCully K.S.: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Pathol.*, 1969; 56: 111–128
- [32] Mijatovic V., Kenemans P., Jakobs C., Van Baal W.M., Peters-Muller E.R.A., Van der Mooren M.J.: A randomised controlled study of the effects of 17-β-estradiol – dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.*, 1998; 91: 432–436
- [33] Mijatovic V., Netelembos J.C., Van der Mooren M.J., de Valk-de Roo G., Jakobs C., Kenemans P.: Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine in healthy postmenopausal women. *Fertil. Steril.*, 1998; 70: 1085–1090

Przedstawione powyżej dane, które często są niejednoznaczne, a nawet niekiedy sprzeczne wskazują na potrzebę dalszych badań nad wpływem steroidów płciowych na stężenie Hcy.

Jeśli rzeczywiście estrogeny modyfikują stężenie Hcy to oznaczanie jej w czasie terapii hormonalnej pozwoli na ustalenie optymalnego modelu terapeutycznego, szczególnie u kobiet z podwyższonymi stężeniami Hcy.



- [34] Mijatovic V., Kenemans P., Netelenbos C., Jakobs C., Popp-Snijders C., Peters-Muller E.R., van der Mooren M.J.: Postmenopausal oral 17- β -estradiol continuously combined with hydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil. Steril.*, 1998; 69: 876-882
- [35] Mijatovic V., van der Mooren M.J.: Homocysteine in postmenopausal women and the importance of hormone replacement therapy. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001; 39: 764-767
- [36] Moustapha A., Robinson K.: Homocysteine: an emerging age-related cardiovascular risk factor. *Geriatrics*, 1999; 54: 49-63
- [37] Murphy M.M., Scott J.M., McPartlin J.M., Fernandez-Bellart J.D.: The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in longitudinal study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002; 76: 614-619
- [38] Nurk E., Tell G.S., Vollset S.E., Nygard O., Refsum H., Ueland P.M.: Plasma total homocysteine and hospitalizations for cardiovascular disease: the Hordaland homocysteine study. *Arch. Int. Med.*, 2002; 162: 1374-1381
- [39] Nygard O., Refsum H., Ueland P.M., Vollset S.E.: major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998; 67: 263-270
- [40] Nygard O., Vollset S.E., Refsum H., Ueland P.M.: Total homocysteine and cardiovascular disease. *J. Intern. Med.*, 1999; 246: 425-454
- [41] Olszewski A.J., McCully K.S.: Homocysteine content of lipoproteins in hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1991; 88: 61-68
- [42] Omenn G.S., Beresford S.A., Motulsky A.G.: Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation*, 1998; 97: 437-443
- [43] Piechota W.: Homocysteina nowy czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Wydawca ABBOTT Laboratories Poland Sp. z o.o., Warszawa, 1998
- [44] Rasmussen K., Moller J., Lyngbak M., Pederson A.M., Dybkjaer L.: Age- and gender-specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin. Chem.*, 1996; 42: 630-636
- [45] Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M., Nexo E., Clarke R., Mcpartlin J., Johnston C., Engbaek F., Schneede J., McPartlin C., Scott J.M.: Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin. Chem.*, 2004; 50: 3-32
- [46] Schnyder G., Roffi M., Pin R., Flammer Y., Lange H., Eberli F.R., Megier B., Turi Z.G., Hess O.M.: Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 1093-1095
- [47] Selhub J., Jacques P.F., Bostom A.G., Wilson P.W., Rosenberg I.H.: Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population. Impact of folic acid fortification. *Public Health Rev.*, 2000; 28: 117-145
- [48] Silberberg J.S., Crooks R.L., Wlodarczyk J.H., Fryer J.L.: Association between plasma folate and coronary disease independent of homocysteine. *Am. J. Cardiol.*, 2001; 87:1003-1004
- [49] Słowińska-Szrednicka J., Zgliczyński S., Ciświcka-Sznajderman M., Szrednicki M., Soszyński P., Biernacka M., Woroszyńska M., Rużyło W., Sadowski Z.: Decreased plasma dehydroepiandrosterone sulfate and dihydrotestosterone concentrations in young men after myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 1989; 79: 197-203
- [50] Smolders R.G., van der Mooren M.J., Teerlink T., Merkus J.M., Koreks M.V., Framke H.R., Stehouwer C.D., Kenemans P.: A randomized placebo-controlled study of the effect of transdermal vs. oral estradiol with or without gestodene on homocysteine levels. *Fertil. Steril.*, 2003; 79: 270-271
- [51] Stampfer M.J., Malinow M.R., Willet W.C., Newcomer L.M., Upson B., Ullmann D., Tishler P.V., Hennekens C.H.: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*, 1992; 268: 877-881
- [52] Svec F., Porter J.R.: Dehydroepiandrosterone and the endocrine aging process. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 1996; 3: 117-124
- [53] Sydor A., Drożdż M., Kraśnik A., Miłkowski A., Chmiel G., Małczak J., Zabawa-Hołyś S., Moskal K., Podwysocki A., Szmigielski M., Czarnecka D., Gozdecka H., Kowalczyk-Michalek M., Szczeklik A., Więcek A., Sułowicz W.: Hiperhomocysteinemia a zawansowanie miażdżycy tętnic u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych hemodializami. *Przegl. Lek.*, 2002; 59: 962-967
- [54] Tawakol A., Omland T., Gerhard M., Wu J.T., Creager M.A.: Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium dependent vasodilatation in humans. *Circulation*, 1997; 95: 1119-1121
- [55] Terzolo M., Allasino B., Bosio S., Brusa E., Daffara F., Ventura M., Arosio E., Sacchetto G., Reimondo F., Angeli A., Camaschella C.: Hyperhomocysteinemia in patients with Cushing's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 3745-3751
- [56] Tsai J.-C., Perrella M.A., Yoshizumi M., Sibinga N.E.S., Hsieh C.-M., Haber E., Schlegel R., Lee M.E.: Promotion of vascular smooth muscle growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 6369-6373
- [57] Ueland P.M., Hustad S., Schneede J., Refsum H., Vollset S.E.: Biological and clinical implications of the MTHFR C766T polymorphism. *Trends pharmacol. Sci.*, 2001; 22: 195-201
- [58] Upchurch G.R. Jr, Welch G.N., Fabian A.J., Freedman J.E., Johnson J.L., Keane J.F. Jr, Loscalzo J.: Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272, 27: 17012-17017
- [59] Van Baal W.M., Smolders R.G.V., Van der Mooren M.J., Teerlink T., Kenemans P.: Hormone replacement therapy and plasma homocysteine levels. *Obstet. Gynecol.*, 1999; 94: 495-491
- [60] Van der Mooren M.J., Demacker P.N.M., Blom H.J., De Rijke Y.B., Rolland R.: The effects of sequential three-monthly hormone replacement therapy on several cardiovascular risk estimators in postmenopausal women. *Fertil. Steril.*, 1997; 67: 67-73
- [61] Van der Mooren M.J., Wouters M.G.A.J., Blom H.J., Schellekens L.A., Eskes T.K.A.B., Rolland R.: Homocysteine concentrations may decrease during postmenopausal hormone replacement therapy. *Ir. J. Med. Sci.*, 1995; 164(Suppl.15): 21
- [62] Van der Mooren M.J., Wouters M.G.A.J., Blom H.J., Schellekens L.A., Eskes T.K.A.B., Rolland R.: Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1994; 24: 733-736
- [63] Van der Mooren M.J.: Homocysteine and the role of sex hormones. ESGOI 2001. Diagnostic procedure and latest development in gynecologic and obstetric investigation. Eds. Genazzani A.R., Artini P.G., CIC Edizioni Internazionali, Rome, 2001: 89-94
- [64] Van Guldener C., Donker A.J., Jakobs C., Teerlink T., De Neer K., Stehouwer C.D.A.: No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. *Kidney Int.*, 1998; 54: 166-169
- [65] Wald D.S., Ajani U.A., Glynn R.J., Hennekens C.H.: Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: evidence of causality from a meta-analysis. *BJM*, 2002; 235: 1202-1208
- [66] Walker M.C., Smith G.N., Perkins S.L., Keely E.J., Garner P.R.: Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999; 180: 660-664
- [67] Walsh B.W., Paul S., Wild R.A., Dean R.A., Tracy R.P., Cox D.A., Anderson P.W.: The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 214-218
- [68] Wouters M.G.A.J., Boers G.H.J., Blom H.J., Trijbels F.J.M., Thomas C.M.G., Borm G.F. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil. Steril.*, 1993; 60: 820-825
- [69] Wouters M.G.A.J., Moorees M.T.E.C., Van der Mooren M.J., Blom H.J., Boers G.H.J., Schillekens L.A., Thomas C.M.G., Eskes T.K.A.B.: Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1995; 25: 801-805