

# Hiperhomocysteinemia w przebiegu krótkotrwałej doustnej hormonalnej terapii zastępczej

*Elevated serum homocysteine concentration in women taking oral hormone replacement therapy*

Jacek Tomaszewski, Anna Pieprzowska-Białek, Paweł Skorupski, Tomasz Rechberger

*Oceniono stężenie homocysteiny w surowicy krwi kobiet przyjmujących doustną hormonalną terapię zastępczą. W przebiegu sześciomiesięcznej terapii substytucyjnej odnotowano istotne podwyższenie koncentracji homocysteiny w surowicy krwi kobiet stosujących doustnie walerianian estradiolu i lewonorgestrel.*

**Słowa kluczowe:** homocysteina, hormonalna terapia zastępcza

(Przegląd Menopauzalny 2003; 5:31–34 )

## Wstęp

Homocysteina jest aminokwasem, powstającym wewnątrzkomórkowo na drodze demetylacji metioniny [1–4].

Wysoką koncentrację homocysteiny we krwi i w moczu zaobserwowano u pacjentów z genetycznie uwarunkowanymi defektami enzymów szlaku przemian homocysteiny, awitaminozami B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub>, przewlekłymi schorzeniami nerek oraz u osób w podeszłym wieku – jako wykładnik demencji i starzenia się organizmu [1, 2, 5–8].

Podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy krwi jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych u ludzi. Hiperhomocysteinemia odpowiada za uszkodzenie śródbłonna, nadmierną proliferację mięśniówki gładkiej oraz degradację proteoglikanów w ścianie naczynia krwionośnego. Homocysteina aktywuje kaskadę krzep-

nięcia, wzmacnia produkcję tromboksanu oraz nasila procesy peroksydacji lipidów w LDL, promując tworzenie blaszek miażdżycowych oraz zakrzepicę w naczyniach krwionośnych [5, 6, 9–12].

Wzrost koncentracji homocysteiny w surowicy krwi o 3  $\mu\text{mol/l}$ , w stosunku do wartości 7,2  $\mu\text{mol/l}$  uznanej u ludzi za prawidłową, podwyższa ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego o 35%, a epizodu zakrzepowo-zatorowego OUN o 20% [13].

Stężenie homocysteiny w surowicy krwi u jajeczujących kobiet jest niższe od obserwowanego u mężczyzn, ale znacząco wzrasta po menopauzie. U pacjentek stosujących estrogenową terapię zastępczą zaobserwowano tendencję do stabilizacji homocysteinemii na poziomie wartości uznanych za fizjologiczne [14–18].

Celem pracy była ocena wpływu sekwencyjnej doustnej HTZ na gospodarkę homocysteiną u kobiet w okresie menopauzy lub spełniających kryteria III grupy zaburzeń miesiączkowania wg WHO.

II Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie,  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Jakowicki



## Materiał i metodyka

Badaniami objęto 43 kobiety spełniające następujące kryteria:

- ▶ wiek pomiędzy 40.–55. rokiem życia,
- ▶ BMI pomiędzy 18–32 kg/m<sup>2</sup>,
- ▶ obecność dolegliwości związanych z niedoborem estrogenów,
- ▶ co najmniej 2-miesięczne naturalne zatrzymanie krwawień miesięcznych,
- ▶ brak epizodów choroby zakrzepowo-zatorowej w wywiadzie,
- ▶ prawidłowy wynik badania ginekologicznego, cytologicznego i cytohormonalnego,
- ▶ wysokość endometrium oceniana ultrasonograficznie poniżej 8 mm,
- ▶ aktualne badanie mammograficzne wykluczające patologię sutka.

Pacjentki otrzymywały doustnie przez 9 dni 2 mg walerianianu estradiolu (WE) oraz przez 12 dni 2 mg walerianianu estradiolu w kombinacji z 0,15 mg lewonorgestrelu (LNG) z 7-dniową przerwą. Terapia sekwencyjna trwała 6 mies. Krew do oceny stężenia homocysteiny pobierano na czczo, przed rozpoczęciem przyjmowania leku oraz po 6 mies. terapii. Uzyskaną surowicę przechowywano w komorze głębokiego zamrażania do czasu oznaczenia. Ilościowej oceny zawartości całkowitej homocysteiny w badanych próbkach dokonano metodą immunoenzymatyczną przy użyciu zestawu Homocysteine ELISA (EIA 2925, DRG Diagnostics, Niemcy).

Wartości przedstawiono jako średnie ( $\pm$ SD). Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono wykorzystując program Statistica 5.0 (test t-Studenta dla prób zależnych), przyjmując wartość  $p < 0,05$  jako istotną statystycznie.

## Wyniki

Charakterystykę kliniczną oraz stężenie homocysteiny w surowicy krwi pacjentek przed i po 6-mie-

sięcznej doustnej terapii walerianianem estradiolu z lewonorgestrel przedstawił w tab. I.

## Omówienie wyników

W dostępnym piśmiennictwie nie napotkano danych dotyczących gospodarki homocysteinowej u pacjentek stosujących w HTZ doustne preparaty zawierające LNG. Nieliczne publikacje analizują koncentrację homocysteiny u kobiet stosujących doustną antykoncepcję opartą na LNG. Nie stwierdzono zmian w stężeniu homocysteiny po 3, 6 i 12 cyklach terapii 2-składnikową tabletką antykoncepcyjną z LNG [19, 20]. Jedynie u zwierząt laboratoryjnych, którym podawano doustnie LNG, jak i jego kombinację z etynyloestradiolem, odnotowano wysokie stężenie homocysteiny w moczu [21].

W prezentowanym badaniu zaobserwowano istotny wzrost surowiczego stężenia homocysteiny po 6 mies. doustnej cyklicznej terapii zastępczej walerianianem estradiolu i LNG. Poziom homocysteiny uznany dla populacji kobiet skandynawskich za prawidłowy [13] w grupie obserwowanych przez autorów kobiet polskich został przekroczony o 5  $\mu$ mol/l. Może to zwiększać częstość występowania incydentów naczyniowych u pacjentek z podwyższonym ryzykiem schorzeń układu sercowo-naczyniowego, którym zaproponowano stosowanie doustnej HTZ opartej na walerianianie estradiolu i LNG.

Obserwacje autorów, dotyczące implikacji klinicznych wysokiego stężenia homocysteiny we krwi są zgodne z danymi uzyskanymi w badaniu HERS, w którym stwierdzono wzrost ryzyka śmierci sercowo-naczyniowej w przebiegu pierwszych 12 mies. hormonalnej terapii zastępczej [17]. Jednak nie wszyscy są zgodni co do klinicznej użyteczności oznaczenia poziomu homocysteiny. Opublikowane w 2003 r. przez Davisona i wsp. [22] wyniki negują przydatność oceny stężenia homocysteiny jako markera zagrożenia incydem sercowo-naczyniowym u kobiet po menopauzie.

**Tab. I. Charakterystyka kliniczna pacjentek przyjmujących doustnie walerianian estradiolu oraz lewonorgestrel**

| wiek (lata)                          | 50,7 $\pm$ 3,8          |                              |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| wzrost (cm)                          | 161,3 $\pm$ 6,2         |                              |
|                                      | przed terapią<br>(n=43) | po 6 mies. terapii<br>(n=43) |
| masa ciała (kg)                      | 69,1 $\pm$ 11,4         | 71,3 $\pm$ 13,1*             |
| ciśnienie skurczowe (mmHg)           | 125,5 $\pm$ 10,8        | 128,6 $\pm$ 11,1             |
| ciśnienie rozkurczowe (mmHg)         | 79,8 $\pm$ 7,3          | 81,0 $\pm$ 8,5               |
| grubość endometrium (mm)             | 5,0 $\pm$ 1,6           | 6,1 $\pm$ 2,4*               |
| stężenie homocysteiny ( $\mu$ mol/l) | 10,7 $\pm$ 4,3          | 13,4 $\pm$ 4,9*              |

\* - $p < 0,05$



Dane dotyczące koncentracji homocysteiny w surowicy krwi w zależności od drogi podania oraz kombinacji estrogenowo-progestagenowej preparatów stosowanych w HTZ są niejednoznaczne.

Odmienne od prezentowanych powyżej wyniki opublikowali Madsen i wsp. [23] oraz Chiantera i wsp. [24]. Badacze ci odnotowali istotne obniżenie wyjściowych wartości homocysteiny, zwłaszcza u pacjentek stosujących doustną sekwencyjną HTZ opartą na estradiolu i dydrogesteronie dłużej niż 6 mies.

Evio i wsp. [15], oceniając poziom homocysteiny w surowicy krwi kobiet fińskich stosujących różne systemy HTZ, dopiero po roku terapii odnotowali obniżenie zawartości homocysteiny, zwłaszcza w grupie pacjentek przyjmujących preparaty doustne. Podobnie Barnabei i wsp. [14], analizując rezultaty badania PEPI, zwrócili uwagę na znaczącą redukcję surowiczego stężenia homocysteiny, ale dopiero po 12 i 36 mies. monoterapii skoniugowanymi estrogenami (CEE). Podobne rezultaty uzyskano u kobiet w przebiegu kombinowanej terapii estrogenowo-progestagenowej, zwłaszcza po suplementacji dużymi dawkami witamin z grupy B. W schemacie terapeutycznym, który został zaproponowany naszym pacjentkom, nie uwzględniono możliwości uzupełnienia doustnej sekwencyjnej HTZ preparatami witaminowymi, zwłaszcza z grupy B. Być może zastosowanie witamin grupy B u kobiet po menopauzie przyjmujących doustną HTZ z LNG mogłoby mieć korzystny wpływ na metabolizm i normalizację stężenia homocysteiny.

W trwającym 6 mies. badaniu Walsh i wsp. [25] nie zaobserwowano po doustnym podaniu CEE i octanu medroksyprogesteronu znaczącego obniżenia koncentracji homocysteiny w grupie 390 zdrowych pomenopauzalnych kobiet amerykańskich. Zbliżone wyniki uzyskali Os i wsp. [26] w grupie kobiet stosujących przez 12 mies. przezskórną HTZ, a obciążonych w wywiadzie chorobą wieńcową serca.

Nie można wykluczyć, że przyczyną zaobserwowanej przez autorów hiperhomocysteinemii jest komponenta progestagenowa. Być może zastosowanie w terapii substytucyjnej schematów leczniczych opartych na progestagenach innych niż pochodne 19-nortestosteronu jest korzystniejsze, zwłaszcza dla pacjentek z podwyższonym ryzykiem schorzeń układu krążenia.

## Wnioski

1. Doustna hormonalna terapia zastępcza oparta na walerianianie estradiolu i lewonorgestrelu podwyższa stężenie homocysteiny w surowicy krwi kobiet w okresie przekwitania.

2. U kobiet po menopauzie z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych należy rozważyć zastosowanie sekwencyjnej doustnej HTZ opartej na progestagenach innych niż pochodne 19-nortestosteronu.



## Summary

Elevated homocysteine blood concentrations have been associated with increased risk of atherosclerotic disease. Serum levels of this aminoacid raise in women after the menopause, but return to normal values after applying of hormone replacement therapy (HRT). In this study serum homocysteine concentrations were measured in 43 women, aged 40–65 years receiving oral sequential HRT composed of 2 mg of estradiol valerate on days 1–9 days and subsequently 2 mg of estradiol valerate with 0.15 mg of levonorgestrel on days 10–21. Serum homocysteine concentrations were evaluated at the beginning and after 6 months of the study with Homocysteine ELISA kit. During the study mean homocysteine concentration increased significantly from  $10.7 \pm 4.3 \mu\text{mol/l}$  at the beginning up to  $13.4 \pm 4.9 \mu\text{mol/l}$  after 6 months of the therapy;  $p < 0.05$ .

These preliminary results suggest that oral HRT with estradiol valerate and levonorgestrel may have adverse effect on the cardiovascular system during the first 6 months as indicated by elevated serum homocysteine concentrations.

**Key words:** homocysteine, hormone replacement therapy

## Piśmiennictwo

1. Brown CA, McKinney KQ, Young KB, et al. The C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism influences the homocysteine-lowering effect of hormone replacement therapy. *Molec Genet Metab* 1999; 67: 43-8.
2. Fanapour PC, Yug B, Kochar MS. Hyperhomocysteinemia: an additional cardiovascular risk factor. *WMJ* 1999; 98: 51-4.
3. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990; 1: 228-37.
4. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395-8.
5. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
6. Park JS, Jung HH, Yang WS, et al. Effects of hormonal replacement therapy on lipid and haemostatic factors in post-menopausal ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1835-40.
7. Pietrzik K, Bronstrup A. Folate in preventive medicine. A new role in cardiovascular disease, neural tube defects and cancer. *Ann Nutr Metab* 1997; 41: 331-34.
8. Whitmer RA, Haan MN, Miller JW, et al. Hormone replacement therapy and cognitive performance: the role of homocysteine. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 324-30.
9. Boers GHJ. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Thromb Haemost* 1997; 77: 520-2.
10. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11.
11. Stampfer MJ. Homocysteine levels and cardiovascular disease. *Am Fam Phys* 1997; 56: 1571-2.
12. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: Relation with vitamins B6, B12 and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 845-59.
13. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
14. Barnabei VM, Phillips TM, Hsia J. Plasma homocysteine in women taking hormone replacement therapy: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8: 1167-72.
15. Evio S, Tiitinen A, Turpeinen U, et al. Failure of the combination of sequential oral and transdermal estradiol plus norethisterone acetate to affect plasma homocysteine levels. *Fertil Steril* 2000; 74: 1080-3.
16. Mijatovic V, Kenemans P, Jakobs C, et al. A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 432-6.
17. Mijatovic V, van der Mooren MJ, Stehouwer CD, et al. Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 130-44.
18. van der Mooren MJ, Mijatovic V, van Baal WM, Stehouwer CD. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with specific risk factors for coronary artery disease. *Maturitas* 1998; 30: 27-36.
19. Merki-Feld GS, Imthurn B, Keller PJ. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid metabolism. *Metabolism* 2002; 51: 1216-22.
20. Seeger H, Petersen G, Schulte-Wintrop E, et al. Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and levonorgestrel on serum and urinary surrogate markers of endothelial function. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 150-7.
21. Thomson SB, Tucker DJ, Briggs MH. Changes in urinary homocysteine following synthetic steroidal estrogen and progestogen administration to rats. *Steroids* 1984; 44: 531-8.
22. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2470-8.
23. Madsen JS, Kristensen SR, Klitgaard NA, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 33-9.
24. Chiantera V, Sarti CD, Fornaro F, et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Menopause* 2003; 10: 286-29.
25. Walsh BW, Paul S, Wild R, A et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Metab* 2000; 85: 214-8.
26. Os I, Os A, Sandset PM, et al. Hormone replacement therapy does not affect plasma homocysteine in postmenopausal women with coronary artery disease. Free tissue factor pathway inhibitor antigen, a circulating anticoagulant, is related to plasma homocysteine. *Cardiology* 2002; 98: 6-12.

## Adres do korespondencji

II Katedra i Klinika Ginekologii  
Akademii Medycznej w Lublinie, SPSK 4  
ul. Jaczewskiego 8  
20-954 Lublin

