

# Ομοκυστεΐνη, καρδιαγγειακή νόσος και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Ευθύμιος Δεληγεώρογλου, Παντελής Τσίμαρης, Αικατερίνη Δεληβελιώτου

Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου, Αθήνα

Αλληλογραφία: Ευθύμιος Δεληγεώρογλου, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική,  
Αρεταίειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Μαραθώνος 48, 15235 Βριλήσσια, Αττική  
Τηλ.: 6944391525, 210 7286282, 210 7217835  
Fax: 210 7798111, 210 7233330, 210 7286282  
E-mail: edeligeo@aretaieio.uoa.gr

## Περίληψη

Η Ομοκυστεΐνη (Hcy) είναι ένα θειούχο αμινοξύ που έχει πηγή προέλευσης τη Μεθειονίνη. Η πηγή προέλευσης της Μεθειονίνης, ο μεταβολισμός της Ομοκυστεΐνης και η σημασία της τελευταίας στην καρδιαγγειακή νόσο αναπτύσσονται εκτενώς στην παρούσα ανασκόπηση. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η Hcy συμμετέχει στην καρδιαγγειακή νόσο δεν έχει απολύτως διευκρινισθεί, ενώ είναι βέβαιο ότι η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ανασκοπήθηκαν οι δράσεις των διαφόρων σχημάτων ορμονικής θεραπείας στα κυκλοφορούντα επίπεδα Hcy και διαπιστώθηκε ότι τα περισσότερα είδη τη μειώνουν. Αυτό όμως δεν ισχύει για άλλους ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες της καρδιαγγειακής νόσου (CVD), όπως είναι η CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), η IL-6 (ιντερλευκίνη-6) και η Lp(a) (λιποπρωτεΐνη-α). Εάν τα διάφορα είδη ορμονικής θεραπείας είχαν μόνο θετική επίδραση σε όλους τους ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες της CVD, τότε η χορήγηση της ορμονικής θεραπείας για πρόληψη θα είχε λύσει το πρόβλημα της καρδιαγγειακής νόσου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Περαιτέρω η έρευνα επικεντρώνεται στο να καθοριστεί η αξία του κάθε ανεξάρτητου προγνωστικού δείκτη καθώς και η επίδραση της ορμονικής θεραπείας στο καρδιαγγειακό σύστημα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Λέξεις κλειδιά: ομοκυστεΐνη, καρδιαγγειακή νόσος, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, εμμηνόπαυση

## Προέλευση - Μεταβολισμός ομοκυστεΐνης

Η Ομοκυστεΐνη (Hcy) είναι ένα θειούχο αμινοξύ που έχει πηγή προέλευσης τη μεθειονίνη. Η μεθειονίνη με τη σειρά της βρίσκεται σε όλες σχεδόν τις τροφές σε διαφορετικές αναλογίες. Έτσι, 100 γρ. κρέατος ή ψαριού περιέχουν 2.7 γρ. μεθειονίνης, τα

αυγά 3.2 γρ., το αγελαδινό γάλα 3.6 γρ., ενώ τα φρούτα και τα λαχανικά (τα 100 γρ.) περιέχουν 0.9-1.2 γρ. μεθειονίνης. Η μεταβολική οδός που οδηγεί στη σύνθεση της Hcy από τη μεθειονίνη είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή λειτουργία πολλαπλών

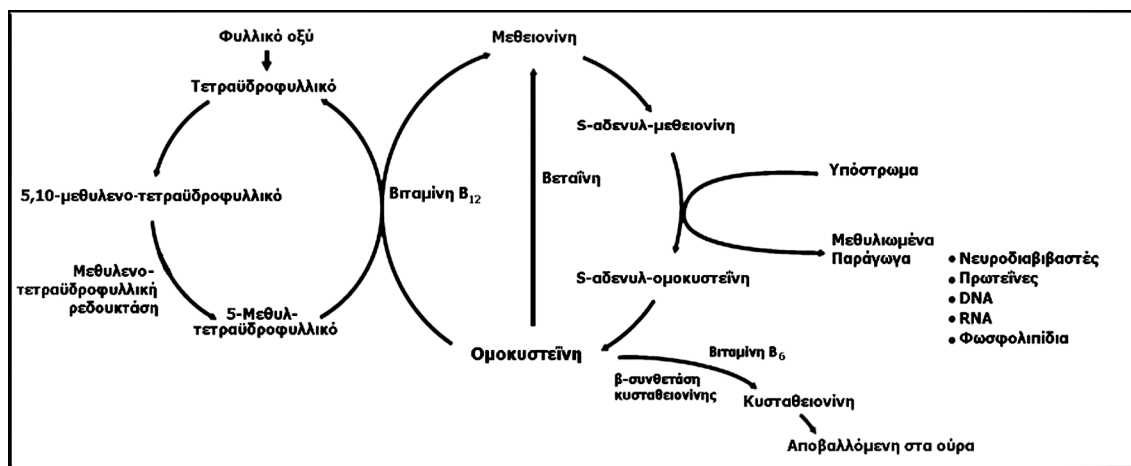
βιομορίων, όπως του DNA, πρωτεϊνών, φωσφολιπιδίων και νευροδιαβιβαστών (Hankey and Eikelboom, 1999). Οι οδοί μεταβολισμού της Hcy είναι δύο, η διασουλφούρωση και η επαναμεθυλίωση (Hankey et al., 2004), όπως φαίνονται στην Εικόνα 1. Η συγκέντρωση της Hcy στο πλάσμα παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις, ενώ η ενδοκυττάρια συγκέντρωση παραμένει εντός στενών ορίων (Moat et al., 2004). Η ολική ομοκυστεΐνη του πλάσματος (tHcy) αναφέρεται στη μέτρηση της ελεύθερης, συνδεδεμένης, αναχθείσας και οξειδωμένης μορφής της ομοκυστεΐνης στο αίμα (Hankey and Eikelboom, 1999). Στην Εικόνα 2 παρουσιάζονται οι διάφορες μορφές της Hcy που κυκλοφορούν στο πλάσμα του αίματος. Έτσι, το 98-99% της Hcy κυκλοφορεί σε οξειδωμένη μορφή (δισουλφιδική μορφή = ομοκυστίνη, μεικτά δισουλφίδια = Hcy συζευγμένη με πρωτεΐνη ή με κυστεΐνη) και το υπόλοιπο σε αναχθείσα (σουλφιδριλική μορφή = ομοκυστεΐνη). Η μέτρησή της πρέπει να γίνεται πάντοτε μετά από νηστεία. Φυσιολογικές θεωρούνται οι τιμές Hcy μεταξύ 5 και 15  $\mu\text{mol/l}$ , ενώ οι επιθυμητές τιμές είναι  $< 10 \mu\text{mol/l}$ . Εφόσον οι μετρήσιμες τιμές Hcy είναι 15-25  $\mu\text{mol/l}$  μιλάμε για ήπια ομοκυστεϊναιμία, 25-50  $\mu\text{mol/l}$  για ενδιάμεση ομοκυστεϊναιμία, ενώ 50-500  $\mu\text{mol/l}$  για σοβαρή ομοκυστεϊναιμία.

Τα αίτια της ομοκυστεϊναιμίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η ολική ομοκυστεΐνη (tHcy) του αίματος αυξάνει με την ηλικία. Τα επίπεδα της tHcy στους άνδρες είναι 10% υψηλότερα από των γυναικών της ίδιας ηλικίας. Στην εμμηνόπαυση παρατηρείται αύξηση της tHcy ανάλογη με τη διάρκεια της

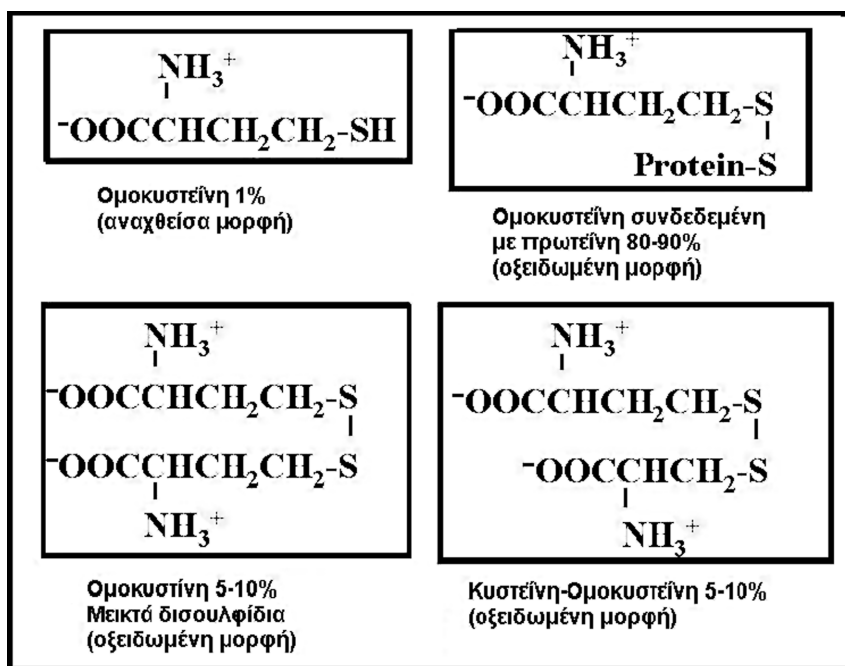
μετεμηνόπαυσιακής περιόδου. Γενετικοί παράγοντες, έλλειψη βιταμινών, πολλά φάρμακα, αλλά και διάφορες νόσοι όπως η νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο υποθυρεοειδισμός προκαλούν ή συντελούν στην αύξηση της tHcy.

## Ομοκυστεΐνη και Αγγειοπάθεια

Εδώ και 35 περίπου χρόνια διατυπώθηκε η άποψη ότι η ομοκυστεϊναιμία προϋπάρχει της αγγειοπάθειας, καθώς παρατηρήθηκε ότι: « οι ασθενείς με ομοκυστινουρία και πολύ υψηλά επίπεδα tHcy πλάσματος έχουν αυξημένη επίπτωση αγγειοπάθειας και πρόωρου θανάτου από έμφραγμα του μυοκαρδίου » (McCully, 1969; McCully and Wilson, 1975). Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα έχουν συσχετισθεί με αθηρογένεση και θρομβογένεση, καθώς επίσης με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα του μυοκαρδίου στις μετεμηνόπαυσιακές γυναίκες (Ridker et al., 1999; Cattaneo, 2001). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι όχι μόνο η σοβαρή ομοκυστεϊναιμία, αλλά και η ήπια αύξηση της tHcy σχετίζεται με καρδιαγγειακή νόσο (Boushey, 1995). Ο Ridker και οι συνεργάτες του (1998) σε μια προοπτική μελέτη διάρκειας 3 ετών, μελέτησαν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε 122 μετεμηνόπαυσιακές γυναίκες που υπέστησαν είτε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε 244 μετεμηνόπαυσιακές γυναίκες με την ίδια ηλικία και το ίδιο ποσοστό καπνίσματος που παρέμειναν υγιείς. Διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες που είχαν tHcy  $> 20.7$



**Εικόνα 1.** Κατά την οδό της επαναμεθυλίωσης η ομοκυστεΐνη αποκτά μια μεθυλομάδα είτε από τη Βεταΐνη (αντίδραση που επισυμβαίνει κυρίως στο ήπαρ) ή από το 5-μεθυλ-τετραϋδροφυλλικό (η αντίδραση αυτή πραγματοποιείται σε όλους τους ιστούς και εξαρτάται από τη βιταμίνη B12). Στη μεταβολική οδό της διασουλφούρωσης η ομοκυστεΐνη μεταβολίζεται σε κυσταθειονίνη με τη δράση της β-συνθετάσης της κυσταθειονίνης και απαιτεί τη συμμετοχή της βιταμίνης B6.



Εικόνα 2. Οι διαφορετικές μορφές με τις οποίες κυκλοφορεί η Hcy στο πλάσμα του αίματος.

μmol/l (95η εκατοστιαία θέση) είχαν σχετικό κίνδυνο 2.6 για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο / έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με τις γυναίκες εκείνες που είχαν φυσιολογικές τιμές Hcy. Ο προκύπτων κίνδυνος από την αυξημένη Hcy ήταν ανεξάρτητος από άλλους γνωστούς επιδημιολογικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση).

Μελέτες στο εργαστήριο άλλωστε έχουν αποδείξει ότι η αύξηση της tHcy προκαλεί τόσο αθηρωμάτωση των αρτηριών, όσο και προδιάθεση για φλεβοθρόμβωση (Symons, 2002). Ο Faraci αναφέρει ότι η υπερομοκυστεϊναιμία προκαλεί μείωση παραγωγής NO (Πρωτοξειδίου του Αζώτου) από το ενδοθήλιο των αγγείων και μέσω αυτής (της μειωμένης παραγωγής NO) προάγεται το οξειδωτικό stress (Faraci, 2003). Ο ίδιος συγγραφέας αναφέρει ότι η αυξημένη κυκλοφορούσα Hcy προκαλεί μια ενεργοποίηση των μηχανισμών της φλεγμονής μέσω αύξησης παραγωγής κυτταροκινών (κυρίως του TNF-α) και πρωτεϊνών που προάγουν τη χημειοταξία των μονοκυττάρων. Σε μία άλλη μελέτη ο Faraci περιγράφει την υπερτροφία των μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος που επάγεται από την υπερομοκυστεϊναιμία σε πειραματόζωα, οδηγώντας σε υπερτροφία του αγγειακού τοιχώματος και άρα μειωμένη ικανότητα αγγειοδιαστολής των συγκεκριμένων αγγείων (Faraci, 2004). Στον Πίνακα 2

αναφέρονται επιγραμματικά οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η Hcy προάγει την αθηρογένεση και τη θρομβογένεση.

Η συγκέντρωση της Hcy στο πλάσμα είναι χαμηλότερη στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας σε σχέση με τους άνδρες της ίδιας ηλικίας, ενώ είναι επίσης χαμηλότερη από αυτή των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Από αυτά διαφαίνεται ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ της Hcy και των γυναικείων ορμονών του φύλου (Andersson et al., 1992; Hak et al., 2001).

### Καρδιαγγειακή νόσος και γυναικείο φύλο

Το ερώτημα λοιπόν που προκύπτει είναι, ποια είναι η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου (CVD) στο γυναικείο φύλο. Σύμφωνα με την ετήσια αναφορά του έτους 2003 της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association) η καρδιαγγειακή νόσος είναι η 1η αιτία θανάτου στις γυναίκες και μια από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας (Heart Disease and Stroke Statistics, 2003 Update). Παρότι το ποσοστό θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο έχει μειωθεί, ο συνολικός αριθμός γυναικών που πεθαίνουν από αυτή συνεχώς αυξάνεται, λόγω γήρανσης του πληθυσμού (Heart Disease and Stroke Statistics, 2003 Update). Μία στις πέντε Αμερικανίδες έχει κάποιο τύπο καρδιαγγειακής νόσου. Οι περισσότερες περιπτώ-

<b>Αίτια Ομοκυστεΐναιμίας</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Γενετικοί παράγοντες:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ομόζυγος 5,10MTHFR C677T μετάλλαξη(συχνή)</li> <li>- ετερόζυγος δυσλειτουργία της κυσταθειονίνης β-συνθετάσης (σπάνια)</li> <li>- ομοκυστινουρία (εξαιρετικά σπάνια)</li> </ul> </li> <li>• <b>Φυσιολογικοί παράγοντες:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- αύξηση ηλικίας</li> <li>- ανδρικό φύλο</li> <li>- <b>ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ</b></li> <li>- ↓ ρυθμού σπειραματικής διήθησης</li> <li>- ↑ μυϊκής μάζας</li> </ul> </li> <li>• <b>Συνήθειες ζωής:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- κάπνισμα</li> <li>- καφές</li> <li>- λήψη αλκοόλ</li> <li>- καθιστική ζωή</li> <li>- ελλιπής πρόσληψη βιταμινών (Vit B12, folic acid, Vit B6)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Νοσήματα:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- δυσαπορρόφηση βιταμινών (Vit B12, folic acid, Vit B6)</li> <li>- νεφρική ανεπάρκεια</li> <li>- υποθυρεοειδισμός</li> <li>- σακχαρώδης διαβήτης</li> <li>- ψωρίαση</li> <li>- κακοήθειες</li> </ul> </li> <li>• <b>Φάρμακα:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- χολεστιραμίνη, νικοτινικό οξύ, φαινοφιμπράτη (δισλιπιδαιμικά)</li> <li>- αντιεπιληπτικά (φαινουτοΐνη, καρβαμαζεπάμη)</li> <li>- ανδρογόνα</li> <li>- αντιρευματικά (μεθοτρεξάτη)</li> <li>- άλλα (κυκλοσπορίνη, διουρητικά, θεοφυλλίνη, τριμεθοπρίμη)</li> </ul> </li> </ul>

Πίνακας 1. Αίτια Ομοκυστεΐναιμίας.

σεις καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες αφορούν στεφανιαία νόσο με τη μορφή στηθάγχης, ενώ στους άνδρες συχνότερη μορφή εμφάνισης είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επιπρόσθετα, στις γυναίκες τα ποσοστά θνησιμότητας είναι αρκετά υψηλότερα σε σχέση με αυτά των ανδρών. Έτσι, το 38% των γυναικών θα πεθάνουν εντός ενός έτους μετά από ένα αρχικό αδιάγνωστο έμφραγμα, ενώ το ίδιο θα συμβεί μόνο στο 25% των ανδρών (Bello and Mosca, 2004). Η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου αυξάνει ανάλογα με την ηλικία εμμηνόπαυσης της γυναίκας. Έτσι, όσο μικρότερη είναι η ηλικία της εμμηνόπαυσης, τόσο περισσότερο αυξημένη είναι η πιθανότητα για καρδιαγγειακά συμβαματα (Kannel et al., 1976). Ήδη από το 1993 ο Wenger και οι συνεργάτες του (Wenger et al., 1993) ανέφεραν ότι η καρδιαγγειακή νόσος είναι η 1η αιτία θανάτου για τις γυναίκες που είναι μεγαλύτερες των 60 ετών.

### **Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) και καρδιαγγειακή νόσος**

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) έδωσε ελπίδες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών μέσω της ευεργετικής δράσης των οιστρογόνων. Το παραπάνω επιβεβαιώθηκε με μια σειρά δημοσιεύσεων οι οποίες συνεχίζονται μέχρι τις μέρες μας (Stampfer et al., 1991; Van Baal et al., 2000). Σε κάποιες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρεται μια μεί-

ωση κατά 50% της πιθανότητας για καρδιαγγειακή νόσο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία με οιστρογόνα σε σχέση με αυτές που δεν λάμβαναν (Grodstein et al., 1997; Genazzani et al., 2000). Αντίθετα όμως αποτελέσματα προέκυψαν από 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες: την HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) (Hulley et al., 1998) και την WHI (Women Health Initiative) Study (Writing Group for Women's Health Initiative Investigators, 2002). Η HERS μάλιστα ήταν η μοναδική τυχαιοποιημένη μελέτη της ΘΟΥ για τη δευτεροπαθή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Λόγω όμως των μεθοδολογικών προβλημάτων και της αυστηρής κριτικής που δέχθηκαν οι δύο τελευταίες μελέτες (HERS και WHI), η έρευνα σήμερα φαίνεται ότι στρέφεται στην ανάδειξη Ανεξαρτήτων Παραγόντων Κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, καθώς και τη σχέση αυτών με τη ΘΟΥ. Διερευνούμενοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου είναι: η ομοκυστεΐνη (Hcy), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η λιποπρωτεΐνη (α) (Lp-a) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) (Davison and Davis, 2003). Τι συμβαίνει όμως με τη ΘΟΥ και τα επίπεδα της Hcy στο αίμα; Οι Davison και Davis, σε ένα άρθρο ανασκόπησης, σχολίασαν ότι τα διαδεδομένα χορηγούμενα οιστρογόνα έχουν ελάχιστη έως καμιά επίδραση στην tHcy (Davison and Davis, 2003). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν οι Envio και συνεργάτες (2000) μελετώντας την επίδραση της ορμονικής θεραπείας

## Ομοκυστεΐνη και αγγειοπάθειες

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>προάγει την Αθηρογένεση πιθανά μέσω:</u></li> <li>- υπομεθυλίωσης του DNA ⇒ έκφραση γονιδίων που προκαλούν κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση</li> <li>- οξειδωτικού stress</li> <li>- φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος μέσω του TNF-α</li> <li>- ↓ της βιοδιαθεσιμότητας του νιτρικού οξέος</li> <li>- μεταβολής του ηπατικού μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, ↑ της πρόσληψης της LDL</li> <li>- ↑ πάχους του έσω χιτώνα των αρτηριολίων</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>προάγει τη Θρομβογένεση πιθανά μέσω :</u></li> <li>- έκφρασης του ιστικού παράγοντα στα μονοκύτταρα</li> <li>- αλληλεπίδρασης ενδοθηλίου – λευκοκυττάρων</li> <li>- αύξησης της συσσώρευσης συνάθροισης των PLTs</li> <li>- ↑ σύνδεσης λιποπρωτεΐνης (α) με το ινώδες</li> <li>- τροποποίησης πολλών παραγόντων πήξης</li> </ul> |
|--|--|

*Πίνακας 2. Πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η Hcy προάγει την αγγειοπάθεια.*

στην κυκλοφορούσα Hcy. Χορήγησαν οιστραδιόλη και οξική νορεθιστερόνη σε 42 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τις οποίες τυχαιοποίησαν ως προς την οδό χορήγησης (από το στόμα ή από το δέρμα). Συμπεράναν ότι τα από του δέρματος (αλλά και τα από το στόμα) ορμονικά σκευάσματα δεν προκάλεσαν μείωση της Hcy (Enio et al., 2000).

Αντίθετα με τα παραπάνω, η χορήγηση από το στόμα οιστρογόνων (ορμονικής θεραπείας με την μορφή συνευγεγμένων οιστρογόνων ή βαλεριανικής οιστραδιόλης) ως μονοθεραπεία ή μαζί με προγεσταγόνο (μεδροξυπρογεστερόνη ή νορεθιστερόνη) βρέθηκε ότι προκαλούν μείωση της Hcy στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε μια μεγάλη σειρά μελετών. Οι Yildirim και συνεργάτες (2002) μελέτησαν τα επίπεδα Hcy σε 46 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά από χορήγηση από του στόματος συζευγμένων οιστρογόνων με ή χωρίς προσθήκη μεδροξυπρογεστερόνης και διαπίστωσαν μείωση της Hcy (και στις δυο ομάδες) μετά από 6 μήνες (Yildirim et al., 2002). Οι Madsen και συνεργάτες (2002) σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με 209 γυναίκες μέτρησαν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης μετά από 5 έως 7 χρόνια per os ορμονικής θεραπείας. Διαπίστωσαν ότι οι 103 (από τις 209) γυναίκες που έλαβαν ΘΟΥ είχαν μικρότερη μέση συγκέντρωση tHcy σε σχέση με τις 106 γυναίκες που δεν έλαβαν καμία ορμονική θεραπεία (Madsen et al., 2002).

Η τιβολόνη επίσης δεν μεταβάλλει την Hcy. Αυτό προέκυψε από μια τυχαιοποιημένη μελέτη των Celik και συνεργατών (2002) οι οποίοι συνέκριναν

τα αποτελέσματα που είχε η χορήγηση είτε τιβολόνης, Ca<sup>+2</sup> ή συζευγμένων οιστρογόνων στα επίπεδα Hcy μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Βρέθηκε ότι μόνο τα συζευγμένα οιστρογόνα είχαν μειώσει την Hcy κατά 29%, ενώ η τιβολόνη και το Ca<sup>+2</sup> είχαν προκαλέσει μια μείωση της τάξης του 4% (Celik et al., 2002).

Η ραλοξιφαΐνη και η ταμοξιφαΐνη (SERMs: Selective Estrogen Receptor Modulators) προκαλούν μείωση της Hcy του πλάσματος (Albert, 2000; Walsh et al., 2000). Οι De Leo και συνεργάτες (2001) τυχαιοποίησαν 45 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 60-70 ετών, χορηγώντας τους είτε ραλοξιφαΐνη 60 mg/day (στις 26 από 45) είτε placebo (στις υπόλοιπες 19) για ένα χρόνο. Μέτρησαν την ομοκυστεΐνη και το λιπιδαιμικό προφίλ τους ανά 3μηνο και βρήκαν ότι αυτές που ελάμβαναν ραλοξιφαΐνη παρουσίασαν μείωση κατά 20% της tHcy (De Leo et al., 2001). Οι Χριστοδουλάκος και συνεργάτες (2003) σε μια προοπτική μελέτη κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες εκείνες που είχαν αυξημένη tHcy και έλαβαν 18 μήνες θεραπεία με ραλοξιφαΐνη εμφάνισαν μείωση της τάξης του 28% (στην tHcy) (Christodoulakos et al., 2003). Συνολικά (για όλες τις γυναίκες της μελέτης που έλαβαν ραλοξιφαΐνη) παρατήρησαν μια μείωση της τάξης του 14.5% στην tHcy μετά από θεραπεία 18 μηνών. Με βάση τα προηγούμενα ευρήματα, εφόσον η Hcy ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της καρδιαγγειακής νόσου και η ΘΟΥ τη μειώνει, τότε θα περιμέναμε μόνο θετικά αποτελέσμα-

Είδος ΗΤ	CRP	tHcy	IL-6	Lp(a)
Per os Οιστρογόνα	↑	↓/↔	↓ ↑	↓
Διαδερμικά Οιστρογόνα	↔	↔	↔	↔
+ Προγεσταγόνο	Εξασθενεί τη δράση των οιστρογόνων			↓
Τιβολόνη	↑	↔	;	↓
Ραλοξifaίνη	↔	↓	↔	↓

Πίνακας 3. Επίδραση των διαφορετικών ειδών της ορμονικής θεραπείας στους δείκτες της φλεγμονής. [ ↑ αύξηση, ↔ αμετάβλητο, ↓ μείωση, + προγεσταγόνο: εννοείται η προσθήκη προγεσταγόνου σε θεραπεία με οιστρογόνα, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, tHcy: ολική ομοκυστεΐνη αίματος, IL-6: ιντερλευκίνη 6, Lp(a): λιποπρωτεΐνη (α)].

τα από την ΘΟΥ στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτό όμως δεν ισχύει μια που οι δράσεις των οιστρογόνων, της τιβολόνης και των SERMs στους υπόλοιπους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο είναι διαφορετικές.

Ας δούμε λοιπόν τι συμβαίνει με τους υπόλοιπους ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες [CRP, IL-6, Lp(a)] όταν χορηγούμε ορμονική θεραπεία (είτε οιστρογόνα, είτε τιβολόνη, είτε SERMs). Από τους φλεγμονώδεις δείκτες η CRP μπορεί να αποδειχθεί ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης (Albert, 2000). Μια ανεβασμένη τιμή CRP μπορεί να μας καταδείξει εκείνες τις γυναίκες που έχουν κίνδυνο διάσπασης της αθηρωματικής πλάκας, γεγονός ζωτικό για την αρτηριακή απόφραξη-θρόμβωση (Ridker, 2001). Η CRP έχει συσχετισθεί με τη βαρύτητα της αθηροσκλήρωσης (Van der Meer et al., 2002; Sitzler et al., 2002; Rerkasem et al., 2002). Ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία παρατηρούμε ότι η χορήγηση οιστρογονικής ορμονικής θεραπείας από το στόμα προκαλεί στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μια αύξηση της CRP (Vehkavaara et al., 2001; Herrington et al., 2001; Skouby et al., 2002). Τα διαδερμικά οιστρογόνα δεν επηρεάζουν την CRP (Vehkavaara et al., 2001; Decensi et al., 2002), η τιβολόνη την αυξάνει (Prelevic et al., 2002), ενώ η ραλοξifaίνη δεν την επηρεάζει (Walsh et al., 2000).

Η κυτταροκίνη ιντερλευκίνη 6 (IL-6) είναι ένας ισχυρός επαγωγέας της ηπατικής αντίδρασης οξείας φάσης και έτσι είναι ένας ρυθμιστής της CRP, ενώ έχει πρωταγωνιστικό ρόλο και στη στεφανιαία

νόσο (Yudkin, 2000), καθώς προκαλεί αύξηση του ινωδογόνου και αυξάνει τη γλοιότητα του αίματος, τον αριθμό και τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Διεγείρει τον άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης - επινεφριδίων, ενώ τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 σχετίζονται με αντοχή στην ινσουλίνη, υπέρταση και την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, καταστάσεις που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (Yudkin et al., 2000). Η χορήγηση ορμονικής θεραπείας σε διαφορετικές μελέτες διατηρεί την IL-6 αμετάβλητη (Zanger et al., 2000; Walsh et al., 2001) ή την αυξάνει (Pradham et al., 2001), ή και τη μειώνει (Straub et al., 2000; Scheidt-Nave et al., 2001).

Τελευταίος παράγοντας κινδύνου, για τον οποίο ανασκοπήθηκε η βιβλιογραφία ήταν η Lp(a), που έχει όπως και η ομοκυστεΐνη ταυτόχρονα αθηρογενετικές και προθρομβωτικές ιδιότητες. Η απολιποπρωτεΐνη (α) που είναι τμήμα της λιποπρωτεΐνης (α) έχει σημαντική ομοιότητα με το πλασμινογόνο και το ανταγωνίζεται σε in vitro μελέτες. Το τελευταίο έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της ινωδολυσης, αφού η απολιποπρωτεΐνη (α) δεν «ενεργοποιείται» από τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Sangrar et al., 1995). Οι Shlipak και συνεργάτες το 2000 στο JAMA ανέφεραν ότι τα αυξημένα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α) σχετίζονται με αυξημένης βαρύτητας στεφανιαία νόσο στις γυναίκες. Σε όλες τις μελέτες που ανασκοπήθηκαν διαπιστώθηκε μια ομοφωνία των ερευνητών που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση οποιασδήποτε μορφής ορμονικής θεραπείας είτε από το στόμα είτε διαδερμικά δεν προκαλεί αύξηση της Lp(a).

Απλά σε άλλες εμφανίστηκε αμετάβλητη η τιμή της Lp(a) (Perrone et al., 1996; Hanggi et al., 1997; Llyod et al., 2000), ενώ σε άλλες παρατηρήθηκε μείωση (Walsh et al., 1998; Prelevic et al., 2002; Vigna et al., 2002; Smolders et al., 2002).

Στον πίνακα 3 φαίνονται συνοπτικά τα αποτελέσματα των διαφορετικών ειδών ορμονικής θεραπείας στους παραπάνω περιγραφέντες δείκτες της φλεγμονής που εξετάζονται τα τελευταία χρόνια ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο. Από αυτούς σπουδαιότερος φαίνεται να είναι η CRP(high sensitivity) (Willerson and Ridker, 2004).

### Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας θα λέγαμε ότι ολοένα και περισσότερα ερευνητικά αποτελέσματα καταδεικνύουν τη σχέση μεταξύ των μηχανισμών της φλεγμονής και της καρδιαγγειακής νόσου (Taubes, 2002). Η πλήρης κατανόηση αυτών μπορεί να είναι «το κλειδί» στην πρόληψη και πρόβλεψη των οξέων περιστατικών της καρδιαγγειακής νόσου. Εκείνο που δεν είναι ακόμα γνωστό είναι εάν οι δείκτες της φλεγμονής [tHcy, CRP, IL-6, Lp(a)] είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες ή μεσολαβητές των παραδοσιακών προγνωστικών δεικτών της καρδιαγγειακής νόσου. Είναι απαραίτητο επίσης να καταμετρηθούν και να καθοριστούν οι φυσιολογικές διακυμάνσεις των δεικτών της φλεγμονής στο γενικό πληθυσμό, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Μέσω αυτού θα καταστεί εφικτό να γίνεται πρώτα έλεγχος των δεικτών της φλεγμονής και μετά να γίνεται η έναρξη της ορμονικής θεραπείας (ΘΟΥ). Έτσι θα υπάρχει καλύτερος έλεγχος των επιπτώσεων της ΘΟΥ στους δείκτες της φλεγμονής. Απομένει επίσης να αποδειχθεί ότι η ρύθμιση των κυκλοφορούντων δεικτών της φλεγμονής θα βελτιώσει τη συνολική επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Απ' όλα τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι δεν χρειάζεται έλεγχος ρουτίνας της tHcy πριν την έναρξη οποιασδήποτε μορφής ορμονικής θεραπείας, μια που η μεμονωμένη μέτρησή της δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακή νόσο. Η ορμονική θεραπεία προκαλεί μείωση της ομοκυστεΐνης, αλλά αυτό δεν είναι αρκετό όσον αφορά την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Φαίνεται, προς το παρόν, ότι η ορμονική θεραπεία πρέπει να χορηγείται στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όχι για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά μόνο για τους παρακάτω λόγους: (α) για την

καταστολή των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, όπως εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις, αίσθημα παλμών, (β) για την πρόληψη της οστεοπόρωσης και (γ) για την πρόληψη της ατροφίας του ουρογεννητικού συστήματος (τοπική αγωγή).

---

## Homocysteine, cardiovascular disease and hormone replacement therapy in postmenopausal women

E. Deligeoroglou, P. Tsimaris, A. Deliveliotou

2nd Department Obstetrics and Gynaecology, Areteio Hospital, Athens, Greece

Correspondence: E. Deligeoroglou,

Areteio Hospital, 48 Marathonos str.,  
15235 Brilissia, Athens, Greece  
Tel.: 6944391525, 210 7286282, 210 7217835  
Fax: 210 7798111, 210 7233330, 210 7286282  
E-mail: edeligeo@aretaieio.uoa.gr

### Summary

Homocysteine (Hcy) is a sulfated amino acid and is deriving from methionine. The production pathway of Hcy from methionine, the Hcy's metabolism, as well as the association of Hcy with cardiovascular disease (CVD) are extensively illustrated in this review article. The precise mechanism by which Hcy is involved in the pathogenesis and establishment of CVD, which is the leading cause of morbidity and mortality in postmenopausal women, is not yet completely understood. We reviewed the effect of all different kind of hormone replacement therapy on homocysteine blood levels and we concluded that the majority of them lead to a remarkable reduction. This does not apply to the HRT effect on other independent predictive factors of cardiovascular disease, such as CRP, IL-6 and Lp (a). Hormone replacement therapy should only be recommended safely for CVD prevention in postmenopausal women, if a positive correlation of HRT with all predictive factors of CVD is established. More research is needed in order to clarify the exact role of each independent predictive factor, as well as the hormone replacement therapy effect on cardiovascular system of postmenopausal women.

*Key words:* homocysteine, cardiovascular disease, hormone replacement therapy, menopause.

## Βιβλιογραφία

- Albert, M.A. (2000) The role of C-reactive protein in cardiovascular risk. *Curr. Cardiol. Rep.* 2, 274–279.
- Andersson, A., Brattstrom, L., Israelsson, B. et al (1992) Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender, and menopausal status. *Eur. J. Clin. Invest.* 22, 79–87.
- Bello, N. and Mosca, L. (2004) Epidemiology of coronary heart disease in women. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 46, 287–295.
- Boushey, C.J., Beresford, S.A., Omenn, G.S. et al. (1995) A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 274, 1049–1057.
- Cattaneo, M. (2001) Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Lipid*, 36(Suppl 1), 13–26.
- Celik, H., Ayar, A., Tug, N. et al. (2002) Effects of tibolone on plasma homocysteine levels in postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 78, 347–350.
- Christodoulakos, G., Lambrinoukaki, I., Panoulis, C., et al. (2003) Effect of raloxifene, estrogen, and hormone replacement therapy on serum homocysteine levels in postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 79, 455–456.
- Davison, S. and Davis, S.R. (2003) New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 2470–2478.
- De Leo, V., Morgante, G., Lanzetta, D. et al. (2001) Randomized control study of the effects of Raloxifene on serum lipids and homocysteine in older women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184, 350–353.
- Decensi, A., Omodei, U., Robertson, C. et al. (2002). Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation*, 106, 1224–1228.
- Evio, S., Tiitinen, A., Turpeinen, U. et al. (2000). Failure of the combination of sequential oral and transdermal estradiol plus norethisterone acetate to affect plasma homocysteine levels. *Fertil. Steril.* 74, 1080–1083.
- Faraci, F.M. and Lentz, S.R. (2004). Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke*, 35, 345–347.
- Faraci, F.M. (2003) Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23, 371–373.
- Genazzani, A.R. and Gambacciani, M. (2000). International Menopause Society. Controversial issues in climacteric medicine I. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International Menopause Society Expert Workshop. 13–16 October 2000, Royal Soc. Med., London, UK *Climacteric Dec.* 3 (4), 233–240.
- Grodstein, F., Stampfer, M.J., Colditz, G.A. et al. (1997). Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N. Engl. J. Med.* 336, 1769–1775.
- Hak, A.E., Polderman, K.H., Westendorp, I.C. et al. (2000) Increased plasma homocysteine after menopause, *Atherosclerosis*, 149, 163–168.
- Hanggi, W., Lippuner, K., Riesen, W. et al. (1997). Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 104, 708–717.
- Hankey, G.J., Eikelboom, J.W., Wai Khoon Ho, et al. (2004) Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease *Med. J. Austr.* 181, 314–318.
- Hankey, G.J. and Eikelboom, J.W. (1999). Homocysteine and vascular disease. *Lancet*, 354, 407–413.
- Heart Disease and Stroke Statistics 2003 Update. Dallas, TX, American Heart Association, 2002.
- Herrington, D.M., Brosnihan, K., Pusser, B. et al. (2001). Differential effects of E and droloxifene on C-reactive protein and other markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4116–4122.
- Hulley, S., Grady, D., Bush, T. et al. (1998). Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, 280, 605–613.
- Kannel, W.B., Hjortland, M.C., McNamara, P.M. et al. (1976). Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann. Intern. Med.* 85, 447–452.
- Llyod, G., McGing, E., Cooper, A. et al. (2000). A randomized placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J. Hum. Hypertens.* 14, 99–104.
- Madsen, J.S., Kristensen, S.R., Klitgaard, N.A. et al. (2002) Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187, 33–39.
- McCully, K.S. (1969) Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Pathol.* 56, 111–128.
- McCully, K.S. and Wilson, R.B. (1975) Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis*, 22, 215–217.
- Moat, S.J., Lang, D., McDowell, I.F.W. et al. (2004) Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J. Nutr. Biochem.* 15, 64–79.
- Perrone, G., Stefanutti, C., Galoppi, P. et al. (1996) Effect of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipid profile and Lp(a) level in menopausal women with hypercholesterolemia. *Int. J. Fertil. Menopausal Stud.* 41, 509–515.
- Pradham, A.D., Manson, J.E., Buring, J.E. et al. (2001) C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286, 327–334.
- Prelevic, G., Kwong, P., Byrne, D.J. et al. (2002) A cross-sectional study of the effects of hormone replacement therapy on the cardiovascular disease risk profile in healthy postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 77, 945–951.
- Rerkasem, K., Shearman, C.P., Williams, J.A. et al. (2002) C-reactive protein is elevated in symptomatic compared with asymptomatic patients with carotid artery disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 23, 505–509.



- Ridker, P., Manson, J.E., Buring, J.E. et al. (1999) Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA*, 281, 1817-1821.
- Ridker, P.M., Glynn, R.J. and Hennekens, C.H. (1998) C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*, 97, 2007-2011.
- Ridker, P.M. (2001) High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 103, 1813-1818.
- Sangrar, W., Bajzar, L., Nesheim, M. et al. (1995) Antifibrinolytic effect of recombinant lipoprotein (a) in vitro is primarily due to attenuation of t-PA-mediated Glu-plasminogen activation. *Biochemistry*, 94, 5151-5157.
- Scheidt-Nave, C., Bismar, H., Leidig-Bruckner, G. et al. (2001) Serum interleukin-6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 2031-2042.
- Shlipak, M., Simon, J., Vittinghoff, E. et al. (2000) Estrogen and progestin, lipoprotein (a) and the risk of recurrent coronary heart disease after menopause. *JAMA*, 283, 1845-1852.
- Sitzer, M., Marcus, H.S., Mendal, M.A. et al. (2002) C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population. *J. Cardiovasc. Risk*, 9, 97-103.
- Skouby, S.O., Gram, J., Anderson, L.F. et al. (2002) Hormone replacement therapy: estrogen and progestin effects on plasma C-reactive protein concentrations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 186, 969-977.
- Smolders, R.G., Vogelvang, T.E., Mijatovic, V. et al. (2002) A 2 year, randomized, comparative, placebo-controlled study on the effects of raloxifene in lipoprotein(a) and homocysteine. *Maturitas*, 41, 105-114.
- Sposito, A., Mansur, A., Maranhao, T. et al. (2001) Triglyceride and lipoprotein(a) are markers of coronary artery disease severity among postmenopausal women. *Maturitas*, 39, 203-208.
- Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C. et al. (1991) Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 325, 756-762.
- Straub, R., Hense, H., Andus, J. et al. (2000) Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 1340-1344.
- Symons, J.D., Mullick, A.E., Ensunsa, J.L. et al. (2002) Hyperhomocysteinemia evoked by folate depletion: effects on coronary and carotid arterial function *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22, 772-780.
- Taubes, G. (2002) Cardiovascular disease: does inflammation cut to the heart of the matter? *Science*, 296, 242-245.
- Van Baal, W.M., Kooistra, T. and Stehouwer, C.D.A. (2000) Cardiovascular disease risk and hormone replacement therapy: a review based on randomised, controlled studies in postmenopausal women. *Curr. Med. Chem.* 7, 499-517.
- Van der Meer I.M., de Maat M.P., Bots M.I. et al. (2002) Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22, 838-842.
- Vehkavaara, S., Silveira, A., Hakala-Ala-Pietila, T. et al. (2001) Effects of oral and transdermal estrogen replacement on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb. Haemost.* 85, 619-625.
- Vigna, G., Donega, P., Zanca, R. et al. (2002) Simvastatin, transdermal patch and oral estrogen progestogen preparation in early postmenopausal hypercholesterolemic women: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Metabol.* 51, 1463-1470.
- Walsh, B., Cox, D., Sashegyi, A. et al. (2001) Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein in postmenopausal women. *Am. J. Cardiol.* 88, 825-828.
- Walsh, B.W., Kuller, L.H., Wild, R.A. et al. (1998) Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 279, 1445-1451.
- Walsh, B.W., Paul, S., Wild, R.A. et al. (2000) The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 214-218.
- Wenger, N.K., Speroff, L. and Packard, B. (1993) Cardiovascular health and disease in women. *N. Engl. J. Med.* 329, 247-256.
- Willerson, J.T. and Ridker, P.M. (2004) Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, 109(21Suppl. 1):II2-10.
- Writing Group for Women's Health Initiative Investigators: Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L. et al. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 288, 321-333.
- Yildirim, A., Aybar, F., Tokgozoglul, L. et al. (2002) Effects of hormone replacement therapy on plasma homocysteine and C-reactive protein levels. *Gynecol. Obstet. Invest.* 53, 54-58.
- Yudkin, J.S., Kumari, M., Humphries, S.E. et al. (2000) Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*, 148, 209-214.
- Zanger D., Yang B.K., Ardans J. et al. (2000) Divergent effects of hormone replacement therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 36, 1797-1802.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 13/6/2005 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 7/7/2005