



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Efecto de las hormonas sexuales sobre las concentraciones de homocisteína en preeclámpticas y embarazadas normales

Eduardo Reyna-Villasmil*, Jorly Mejia-Montilla, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Jhoan Aragon-Charrys, Nadia Reyna-Villasmil y Alfonso Bravo-Henríquez

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad Dr. Nerio Beloso, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 5 de junio de 2011; aceptado el 11 de octubre de 2011

Accesible en línea el 14 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Andrógenos;
Estradiol;
Homocisteína;
Preeclampsia

Resumen

Objetivo: Establecer los efectos de las hormonas sexuales sobre las concentraciones plasmáticas de homocisteína en preeclámpticas y embarazadas normales.

Métodos: Los grupos consistieron en 35 preeclámpticas (grupo A) y 35 embarazadas normotensas (grupo B), consideradas como controles. Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y en el grupo de estudio (grupo A) inmediatamente después del diagnóstico. Se midieron las concentraciones de testosterona, testosterona libre, sulfato de dehidroepiandrosterona, androstenediona, estradiol y homocisteína.

Resultados: Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional, presencia de proteinuria, peso de los recién nacidos y de la presión arterial sistólica y diastólica ($p < 0,05$). Las concentraciones de testosterona, testosterona libre, sulfato de dehidroepiandrosterona y homocisteína fueron significativamente superiores en el grupo A comparado con los controles ($p < 0,05$). Las concentraciones de estradiol se encontraron disminuidas en el grupo A comparado con los controles ($p < 0,05$). Se encontraron correlaciones positivas fuertes de testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y testosterona libre y una correlación moderada negativa con las concentraciones de estradiol con las concentraciones plasmáticas de homocisteína ($p < 0,05$).

Conclusiones: Las concentraciones plasmáticas de homocisteína son afectadas en forma positiva por testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y testosterona libre y negativa por el estradiol en pacientes preeclámpticas y embarazadas normotensas.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

Androgens;
Estradiol;
Homocysteine;
Preeclampsia

Effect of sexual hormones on homocysteine concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant women**Abstract**

Objective: To establish the effects of sexual hormones on plasma homocysteine concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant women.

Methods: There were two groups: group A consisted of 35 preeclamptic patients and group B of 35 normotensive pregnant women used as controls. Blood samples were collected before labor in both groups and immediately after diagnosis in group A. Concentrations of testosterone, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate, androstenedione, estradiol and homocysteine were measured.

Results: There were statistically significant differences in gestational age, the presence of proteinuria, birthweight and systolic and diastolic blood pressure ($p < 0.05$). Testosterone, free testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate were significantly higher in group A than in group B ($P < 0.05$). Estradiol concentrations were significantly lower in the group A than in group B ($P < 0.05$). Strong positive and significant correlations were found between testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate and free testosterone and a moderate negative correlation was found between estradiol and plasma homocysteine concentrations ($P < 0.05$).

Conclusions: In preeclamptic and normotensive pregnant women, plasma homocysteine concentrations are positively affected by testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate and free testosterone and are negatively affected by estradiol.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome hipertensivo del embarazo se presenta entre 7-10% de todas las gestantes y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal¹. Para explicar la etiología de la preeclampsia se han propuesto diversas condiciones patológicas, entre ellas invasión anormal del trofoblasto, intolerancia inmunológica entre la madre y el feto, predisposición genética y/o acumulación de triglicéridos citotóxicos en las células endoteliales². Si bien parece no existir una explicación única, todas estas condiciones podrían formar parte de una alteración en el funcionamiento placentario y contribuir a la presencia de las manifestaciones clínicas características de este síndrome.

La alteración en el funcionamiento placentario puede afectar a la producción de andrógenos y de estrógenos, los cuales en la placenta son sintetizados a partir del sulfato de dehydroepiandrosterona (DHEA) de origen materno y fetal. El sulfato de DHEA fetal antes de alcanzar la placenta puede ser 16alfa-hidroxilado por el hígado fetal. En la placenta ambos compuestos son desulfatados y convertidos sucesivamente a androstenediona y 16alfa-hidroxiandrostenediona, y después a testosterona y 16alfa-hidroxitestosterona, y finalmente a estrógenos. Además, la androstenediona y la 16alfa-hidroxiandrostenediona pueden ser directamente convertidas a estrógenos. Estos andrógenos y estrógenos, productos finales del metabolismo placentario, son liberados a la circulación materna y fetal, en donde se unen a la globulina transportadora de hormonas sexuales³. Diversos autores han sugerido que en la preeclampsia las vías esteroidogénicas en la placenta están alteradas. Sin embargo, mientras muchos autores coinciden en que los niveles de estrógenos no difieren entre embarazadas normotensas e hipertensas, los resultados de las mediciones de andrógenos son contradictorios^{4,5}.

La homocisteína es un producto del metabolismo de la metionina y sus concentraciones intracelulares se mantienen

bajas debido a una eficiente eliminación por las vías de transmetilación y trans-sulfuración⁶. Existen indicios que las concentraciones de homocisteína plasmática son afectadas por los esteroides sexuales. Se han encontrado bajas concentraciones de homocisteína durante el embarazo⁷, un estado caracterizado por la presencia de altos niveles de estrógenos endógenos. Más aún, en mujeres menopáusicas, el tratamiento con 17beta estradiol o estrógenos conjugados produce disminuciones en las concentraciones de más del 10% luego de 6 meses⁸. Ya previamente se ha reportado el aumento de las concentraciones de homocisteína en pacientes preeclámpticas⁹. Hasta la fecha se desconoce la posible relación entre las hormonas sexuales y las concentraciones de homocisteína en las embarazadas normotensas y las preeclámpticas.

El objetivo de la investigación fue establecer los efectos de las hormonas sexuales sobre las concentraciones plasmáticas de homocisteína en preeclámpticas y embarazadas normales.

Métodos

Los grupos consistieron en 35 preeclámpticas (grupo A) y 35 embarazadas normotensas (grupo B), consideradas como controles. La preeclampsia se definió como presión arterial mayor de 140/90 mmHg en dos o más ocasiones con 4 h de diferencia entre las mediciones después de la vigésima semana de gestación, con proteinuria de más de dos cruces, en dos ocasiones diferentes con 6 h de diferencia. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 min de descanso. Ninguna paciente de los casos ni de los controles tenía historia de enfermedad cardiovascular, renal o endocrina, ni diagnóstico de diabetes gestacional.

Solo se incluyó a las pacientes nulíparas. Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto

y en el grupo de estudio inmediatamente después del diagnóstico. El plasma fue separado y almacenado a -70°C hasta el momento de la medición. Los niveles plasmáticos de homocisteína se midieron por el método de quimioluminiscencia. La sensibilidad analítica del ensayo fue de $0,5\text{ }\mu\text{mol/l}$ y los coeficientes de variación intra e interensayo fueron del 3,9 y el 5,8%, respectivamente.

La testosterona y testosterona libre se midieron por extracción y radioinmunoensayo y el sulfato de DHEA por radioinmunoensayo. Las concentraciones de estradiol y androstenediona se midieron utilizando radioinmunoensayo posterior a la extracción con un solvente inorgánico y purificación por cromatografía. Los coeficientes de variación fueron del 8,6% para el sulfato de DHEA, el 10,2% para la androstenediona, el 6,2% para la testosterona libre, el 9,6% para la testosterona y el 13,7% para el estradiol. Las mediciones cuantitativas de proteinuria en 24 h se realizaron utilizando el método Biuret en un analizador multicanal Synchron LX20®.

Los datos se presentan como valores promedios \pm desviación estándar. El análisis estadístico entre los dos grupos se realizó con la prueba de la *t* de Student para datos no relacionados para comparar las características demográficas y las concentraciones plasmáticas de homocisteína y hormonas sexuales. El coeficiente de correlación se determinó usando la prueba de Pearson. Las pruebas con $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativas.

Resultados

Las características demográficas de las pacientes se muestran en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias en la edad materna y en el promedio de peso materno entre las preeclámpticas y los controles ($p > 0,05$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del estudio y valor promedio de proteinuria ($p < 0,05$).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el promedio de peso del recién nacido ($2.546,86 \pm 125,51\text{ g}$ en el grupo A comparado con $3.603,46 \pm 98,11\text{ g}$ en el grupo B; $p < 0,05$).

En la [tabla 2](#) se muestran los promedios de presión arterial sistólica y diastólica en ambos grupos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los promedios de presión arterial sistólica y diastólica entre los grupos.

Los valores hormonales se muestran en la [tabla 3](#). Las concentraciones de testosterona, testosterona libre y sulfato de DHEA fueron significativamente superiores en el grupo A comparado con los controles ($p < 0,05$). Las concentraciones

Tabla 2 Promedio de presión arterial

	Grupo A Preeclámpticas (n = 35)	Grupo B Controles (n = 35)
Presión arterial sistólica	$159,34 \pm 5,21^*$	$111,94 \pm 2,90$
Presión arterial diastólica	$96,49 \pm 2,93^*$	$73,14 \pm 5,15$

* $p < 0,05$.

de estradiol se encontraron disminuidas en el grupo A comparado con los controles. Las concentraciones de androstenediona no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en estudio ($p = \text{NS}$). La edad gestacional al momento del parto no modificó las diferencias en las concentraciones de cada hormona entre los dos grupos ($p = \text{NS}$).

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína se muestran también en la [tabla 3](#). Las concentraciones fueron significativamente superiores en las preeclámpticas ($9,69 \pm 1,00\text{ picomol/l}$) comparadas con los controles ($4,54 \pm 0,57\text{ picomol/l}$; $p < 0,05$). La edad gestacional al momento del parto, el peso del recién nacido y los valores de proteinuria no produjeron modificaciones significativas en las diferencias en las concentraciones de homocisteína entre los dos grupos ($p = \text{NS}$).

Al correlacionar las concentraciones de homocisteína con las concentraciones de hormonas sexuales, se encontraron correlaciones positivas y significativas de testosterona ($r = 0,789$; $p < 0,05$), sulfato de DHEA ($r = 0,767$; $p < 0,05$) y testosterona libre ($r = 0,763$; $p < 0,05$) con las concentraciones de homocisteína. Las concentraciones de estradiol mostraron una correlación negativa y significativa ($r = -0,608$; $p < 0,05$).

Al correlacionar los valores de presión arterial sistólica con las concentraciones de hormonas sexuales se observó una correlación positiva y significativa con testosterona libre ($r = 0,416$; $p < 0,05$), testosterona ($r = 0,405$; $p < 0,05$) y sulfato de DHEA ($r = 0,301$; $p < 0,05$) y negativa y significativa con estradiol ($r = -0,291$; $p < 0,05$) con los valores de presión arterial sistólica. Por otra parte, se encontró una correlación positiva y significativa de la testosterona libre ($r = 0,398$; $p < 0,05$), testosterona ($r = 0,379$; $p < 0,05$) y sulfato de DHEA ($r = 0,291$; $p < 0,05$) y negativa y significativa con estradiol ($r = -0,209$; $p < 0,05$) con la presión arterial diastólica. Con respecto a las valores de proteinuria se observó una correlación positiva con testosterona ($r = 0,261$), testosterona libre ($r = 0,224$) y sulfato de DHEA ($r = 0,159$). Todas estas correlaciones fueron significativas ($p < 0,05$).

Discusión

Los resultados de este estudio demuestran un aumento en las concentraciones de homocisteína en las pacientes preeclámpticas asociado a una fuerte correlación positiva a la elevación de los andrógenos y negativa con el estradiol. Estos hallazgos pueden tener implicaciones importantes en la etiopatogenia de la preeclampsia. Hallazgos similares a los reportados han sido descritos con el uso de andrógenos en el tratamiento de hombres con hipoandrogenismo y con el uso de testosterona como terapia sustitutiva en hombres

Tabla 1 Características demográficas

	Grupo A Preeclámpticas (n = 35)	Grupo B Controles (n = 35)
Edad, años	$20,80 \pm 2,59$	$21,71 \pm 2,69$
Edad gestacional, semanas	$35,69 \pm 1,16^*$	$38,46 \pm 1,17$
Peso materno, kg	$90,37 \pm 8,39$	$85,94 \pm 7,36$
Proteinuria, g/24 h	$2,14 \pm 1,04^*$	$0,15 \pm 0,04$

* $p < 0,01$.

Tabla 3 Concentraciones de hormonas sexuales y homocisteína en las participantes del estudio

	Grupo A Preeclámpticas (n = 35)	Grupo B Controles (n = 35)
Testosterona, ng/dl	44,85 ± 8,06*	25,16 ± 6,45
Testosterona libre, pg/ml	4,55 ± 0,76*	2,21 ± 0,78
Androstendiona, ng/ml	2,24 ± 0,38	2,09 ± 0,64
Sulfato de dehidroepiandrosterona, pg/100 ml	168,83 ± 29,12*	92,97 ± 22,72
Estradiol, pg/ml	71,65 ± 17,23*	98,39 ± 19,59
Homocisteína, picomol/L	9,69 ± 1,00*	4,54 ± 0,57

* p < 0,05.

mayores¹⁰ o como agente contraceptivo en hombres en edad reproductiva¹¹. También existen informes de jóvenes levantadores de pesas, que usan andrógenos desarrollan enfermedad cerebrovascular e infartos del miocardio¹².

La preeclampsia está asociada con hiperreactividad vascular y a aumento en la coagulación sanguínea, dos eventos que contribuyen a la presencia de algunas de sus complicaciones. Los andrógenos potencian el funcionamiento del sistema renina-angiotensina, la liberación de eicosanoides, la producción de tromboxano y la adhesividad plaquetaria, y disminuyen la producción de prostaciclina, favoreciendo así la constricción vascular y la coagulación¹³. Acromite et al.⁵ reportaron una elevación de las concentraciones de testosterona en preeclámpticas severas en el tercer trimestre. Atamer et al.¹⁴ señalan sólo un aumento en las concentraciones de testosterona total en estas pacientes.

La elevación de los andrógenos, aun en la variante clínica más leve de la preeclampsia, puede representar el resultado de una alteración funcional placentaria y contribuir parcialmente a la elevación de la presión arterial observada en estas pacientes. Lo anterior apoya el concepto de Troisi et al.¹⁵ quienes describieron que las placentas pequeñas o lesionadas tienen alteración de su función, con disminución de la conversión de andrógenos a estrógenos. Las concentraciones de testosterona total y libre, en esta investigación, fueron más altas en las preeclámpticas que en los controles sanos, lo cual apoyaría esta hipótesis, esto acentuaría la saturación de la globulina transportadora de hormonas sexuales^{3,15}.

En las mujeres, la hiperandrogenemia actúa como un factor de riesgo cardiovascular. La evidencia epidemiológica demuestra que las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos que tienen concentraciones elevadas de andrógenos desarrollan enfermedad cardiovascular^{16,17}. El motivo de este aumento en el riesgo aun no ha sido explicado. Sin embargo, la asociación directa entre los andrógenos, resistencia a la insulina y alteración de la función endotelial en el síndrome de ovarios poliquísticos que ha sido descrita parece sugerir que las alteraciones metabólicas y hormonales tienen un papel importante en el desarrollo de este^{18,19}. Las concentraciones de testosterona total, testosterona libre y sulfato de DHEA en esta investigación fueron significativamente más altas en las preeclámpticas que en los controles. Este resultado es consistente con la evidencia del aumento de las concentraciones de andrógenos durante el embarazo en pacientes preeclámpticas^{15,20}. En esta investigación, las concentraciones de testosterona total, testosterona libre y sulfato de DHEA se correlacionan con las concentraciones de homocisteína, un factor de riesgo independiente de disfunción endotelial. Hasta la fecha, este es el primer estudio que

establece la asociación entre las concentraciones de hormonas sexuales y de homocisteína en preeclámpticas y embarazadas normotensas, y los resultados sugieren que los andrógenos pueden actuar como un factor de riesgo en las preeclámpticas, sin signos clínicos de hiperandrogenemia.

Los esteroides sexuales pueden ser importantes en la regulación del metabolismo de la homocisteína. Las concentraciones de homocisteína parecen relacionarse con el estado estrogénico de la mujer y la fase del ciclo menstrual²¹. Se ha reportado que la homocisteína está más baja en pacientes premenopáusicas que menopáusicas²². Otros investigadores, sin embargo, no han reportado la influencia de la menopausia sobre las concentraciones de homocisteína²³. También se han reportado concentraciones más altas en hombres que mujeres de edades comparables, incrementarse en transexuales tratados con andrógenos y disminuir en transexuales tratados con estrógenos²⁴.

Los posibles efectos de las alteraciones de las hormonas sexuales en la preeclampsia en el metabolismo de la homocisteína pueden ser secundarios a otros efectos biológicos de estos esteroides. Las deficiencias de vitamina B₁₂ y folato llevan a un marcado incremento de las concentraciones plasmáticas de homocisteína²⁵. Los efectos inducidos por los estrógenos en estas vitaminas deberían llevar a un incremento en las concentraciones de homocisteína.

Las concentraciones de homocisteína están relacionadas con el recambio de proteínas y masa muscular. En dos estudios, las diferencias en las concentraciones totales de creatinina desaparecen después del ajuste por las concentraciones de creatinina plasmática²⁶. Una explicación para esto puede ser que la producción de homocisteína ocurre en conjunción directa con el metabolismo de la creatina. Entre las pacientes en estudio, no se observó ningún caso de insuficiencia renal, una causa conocida de aumento de las concentraciones de homocisteína²⁷, por lo que se puede pensar que los cambios inducidos por las hormonas sexuales sobre las concentraciones de homocisteína en las preeclámpticas pueden ser explicado por los efectos anabólicos/catabólicos de las hormonas. Tres vías metabólicas están disponibles para la depuración de la homocisteína en el riñón: la sintetasa de metionina, la [betaina]-homocisteína metiltransferasa y la cistationina beta-transferasa. En respuesta a la testosterona, la actividad de la sintetasa de metionina renal no se altera²⁸, mientras que la expresión del ARN mensajero de la [betaina]-homocisteína metiltransferasa está disminuida²⁹. Sin embargo, para otros investigadores, la diferencia en la actividad de la [betaina]-homocisteína metiltransferasa no es estadísticamente diferente²⁸.

Una gran cantidad de homocisteína (cerca del 70%) está unida a las proteínas, principalmente a la albúmina, la cual disminuye durante la preeclampsia. Además de los efectos dilucionales y catabólicos⁷, un aumento en las concentraciones de homocisteína plasmática puede ser el resultado directo de la unión de la homocisteína a la albúmina en las preeclámpticas. Sin embargo, parece poco probable, debido a que la capacidad de unión de la homocisteína a la albúmina es alta y esta última arrastraría la homocisteína a través de la excreción urinaria de proteínas.

Los andrógenos también tienen efectos anabólicos sobre la eritropoyesis. En una pequeña extensión, la síntesis de homocisteína ocurre en los eritrocitos, una fuente potencial de homocisteína³⁰. Sin embargo, no existe relación entre los cambios en la hemoglobina o en el hematocrito con las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Los esteroides anabólicos pueden inducir daño renal y la enzima [betaína]-homocisteína metiltransferasa, necesaria para la conversión de homocisteína en metionina, está confinada al hígado²⁵. En las pacientes preeclámpticas existen cambios en los valores de las enzimas hepáticas en respuesta a todos los cambios fisiopatológicos producidos por el síndrome.

Se concluye que, de acuerdo con los hallazgos de esta investigación, que las concentraciones plasmáticas de homocisteína son afectadas en forma positiva por testosterona, sulfato de DHEA y testosterona libre y negativa por el estradiol en pacientes preeclámpticas y embarazadas normotensas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kuklina E, Ayala C, Callaghan W. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1299–306.
- Lyall F. Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46:266–73.
- Gerulewicz D, Camero Y, Salas J, Hernández E. Niveles elevados de andrógenos plasmáticos en mujeres con hipertensión asociada al embarazo. *Invest Clin*. 2006;58:228–33.
- Salamalekis E, Bakas P, Vitoratos N, Eleftheriadis M, Creatas G. Androgen levels in the third trimester of pregnancy in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;126:16–9.
- Acromite M, Mantzoros C, Leach R, Hurwitz J, Dorey L. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:60–3.
- Heil S, Riksen N, Boers G, Smulders Y, Blom H. DNA methylation status is not impaired in treated cystathionine beta-synthase (CBS) deficient patients. *Mol Genet Metab*. 2007;91:55–60.
- Güven M, Kilinc M, Batukan C, Ekerbicer H, Aksu T. Elevated second trimester serum homocysteine levels in women with gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274:333–7.
- Chiantera V, Sarti C, Fornaro F, Farzati A, De Franciscis P, Sepe E, et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Menopause*. 2003;10:286–91.
- Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Peña-Paredes E, Reyna-Villasmil N, Mejia-Montilla J. Homocisteína y óxido nítrico en preeclámpticas y eclámpticas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2007;67:167–73.
- Emmelot-Vonk M, Verhaar H, Nakhai Pour H, Aleman A, Lock T, Bosch J, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:39–52.
- Turner L, Conway A, Jimenez M, Liu P, Forbes E, McLachlan R, et al. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4659–67.
- Wysoczanski M, Rachko M, Bergmann S. Acute myocardial infarction in a young man using anabolic steroids. *Angiology*. 2008;59:376–8.
- Kashyap S, Claman P. Polycystic ovary disease and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Reprod Med*. 2000;45:991–4.
- Atamer Y, Erden A, Demir B, Koçyigit Y, Atamer A. The relationship between plasma levels of leptin and androgen in healthy and preeclamptic pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:425–30.
- Troisi R, Vatten L, Hoover R, Roberts J, Cole B, Potischman N. Maternal androgen and estrogen concentrations are not associated with blood pressure changes in uncomplicated pregnancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2013–5.
- Talbott E, Zborowski J, Rager J, Stragand J. Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:453–62.
- Azevedo G, Duarte J, Souza M, Costa-E-Silva T, Soares E, Maranhão T. Menstrual cycle irregularity as a marker of cardiovascular risk factors at postmenopausal years. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:876–83.
- Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas I, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2740–6.
- Arikan S, Akay H, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertil Steril*. 2009;91:450–5.
- Serin IS, Kula M, Başbuğ M, Unlühizarci K, Güçer S, Tayyar M. Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:1009–13.
- Elhadd T, Neary R, Abdu T, Kennedy G, Hill A, McLaren M, et al. Influence of the hormonal changes during the normal menstrual cycle in healthy young women on soluble adhesion molecules, plasma homocysteine, free radical markers and lipoprotein fractions. *Int Angiol*. 2003;22:222–8.
- Marchesoni D, Driul L, Plauto L, Villani M, Becagli L, Mozzanega B. Menopause rather than estrogen modifies plasma homocysteine levels. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;81:293–7.
- Strassburg A, Krems C, Lührmann P, Hartmann B, Neuhäuser-Berthold M. Effect of age on plasma homocysteine concentrations in young and elderly subjects considering serum vitamin concentrations and different lifestyle factors. *Int J Vitam Nutr Res*. 2004;74:129–36.
- Giltay E, Hoogeveen E, Elbers J, Gooren L, Asscheman H, Stehouwer C. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:550–3.
- Gonzalez-Gross M, Sola R, Albers U, Barrios L, Alder M, Castillo M, et al. B-vitamins and homocysteine in Spanish institutionalized elderly. *Int J Vitam Nutr Res*. 2007;77:22–33.
- Cetin O, Bekpinar S, Unlucerci Y, Turkmen A, Bayram C, Ulutin T. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients:

- relation to tissue factor and platelet aggregation. *Clin Nephrol*. 2006;65:97–102.
27. Tungkasereerak P, Ong-ajyooth L, Chaiyasoot W, Ong-ajyooth S, Leowattana W, Vasuvattakul S, et al. Effect of short-term folate and vitamin B supplementation on blood homocysteine level and carotid artery wall thickness in chronic hemodialysis patients. *J Med Assoc Thai*. 2006;89:1187–93.
28. Grillo M, Colombatto S. S-adenosylmethionine and its products. *Amino Acids*. 2008;34:187–93.
29. Rinn J, Rozowsky J, Laurenzi I, Petersen P, Zou K, Zhong W, et al. Major molecular differences between mammalian sexes are involved in drug metabolism and renal function. *Dev Cell*. 2004;6:791–800.
30. Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Böger SM, Tsikas D, Hornig B, et al. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res*. 2003;57:244–52.