

Homosistein Düzeylerine Etki Eden Bazı Faktörlerin İncelenmesi

Investigation of Some Factors Affecting Homocysteine Levels

Recai ACI^{1 A,B,C,D,E,F,G}, Adem KESKİN^{2 A,B,D,E,F,G}

¹Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, yaş, cinsiyet, kanser ve sedanter yaşam gibi bazı faktörlerin homosistein düzeyleri üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, yaşları üç ile 93 arasında değişen 266 kişi dahil edildi. Bu 266 kişiden 109'u erkek, 157'si kadındır. Ayrıca 266 kişiden 120'si sedanter yaşam süren yatalak hasta ve 146'sı sağlıklı bireydir. Bu 120 hastanın 78'i kanser tanısı alan hasta, diğerleri kanser tanısı olmayan hastalardan oluşmaktadır. Homosistein analizi, elektrokemilüminesans teknolojisi kullanılarak Cobas®8000 analizörünün immünokimya modülünde yapılmıştır. Homosistein düzeyleri ile yaş arasındaki ilişkiyi görmek için korelasyon analizi yapılmıştır. Cinsiyet, kanser ve sedanter yaşam faktörlerinin etkisi Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen bireylerin homosistein düzeyleri ile yaşları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.610$, $p<0.001$). Erkek sağlıklı bireylerin homosistein düzeyleri, kadın sağlıklı bireylerin homosistein düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.001$). Kanser tanısı alan hastaların homosistein düzeyleri, kanser tanısı almayan bireylerin homosistein düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Yatalak hastaların homosistein düzeyleri, yatağa bağımlı olmayanların homosistein düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: Hemşirelerin Sonuç olarak, yaş, cinsiyet, kanser ve sedanter yaşamın homosistein düzeylerine etkisi saptanmıştır. Ayrıca, kanser tanısı olan hastalarda ve sedanter yaşam süren hastalarda hiperhomosisteinemi gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Homosistein, Yaş, Cinsiyet, Kanser, Sedanter yaşam.

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to examine the effects of some factors such as age, gender, cancer and sedentary life on homocysteine levels.

Method: The study included 266 people aged three to 93 years. Of these 266 people, 109 are men and 157 are women. In addition, 120 out of 266 patients are bedridden (living a sedentary life) and 146 are healthy individuals. Of these 120 patients, 78 patients were diagnosed with cancer and the others were patients without a diagnosis of cancer. Homocysteine analysis was performed in the immunochemistry module of the Cobas®8000 analyzer using electrochemiluminescence technology. Correlation analysis was performed to see the relationship between homocysteine levels and age. The effects of gender, cancer and sedentary life factors were measured with the Mann-Whitney U test.

Results: A positive correlation was found between the homocysteine levels and age of the individuals included in the study ($r=0.610$, $p<0.001$). Homocysteine levels of male healthy individuals were found to be significantly higher than female healthy individuals' homocysteine levels ($p=0.001$). Homocysteine levels of patients diagnosed with cancer were found to be significantly higher than those of individuals not diagnosed with cancer ($p<0.001$). The homocysteine levels of the bedridden patients were found to be significantly higher than the homocysteine levels of the individuals who were not bedridden ($p<0.001$).

Conclusion: As a result, the effects of age, gender, cancer and sedentary life on homocysteine levels were determined. In addition, hyperhomocysteinemia has been observed in patients with cancer and in patients with a sedentary life.

Key words: Homocysteine, Age, Gender, Cancer, Sedentary life.

Sorumlu Yazar: Recai ACI

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı, 55090, İlkadım, Samsun, Türkiye
recai.aci@saglik.gov.tr

Geliş Tarihi: 31.01.2022– Kabul Tarihi: 18.04.2022

*Bu çalışma 17 – 19 Şubat 2022 tarihleri arasında Aydın'da yapılmış olan 5. Uluslararası Tarım, Çevre ve Sağlık Kongresinde (ICAEH) Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

1. GİRİŞ

Homosistein, ilk olarak 1933 yılında idrar kesesi taşlarından izole edilerek keşfedilmiş olup sülfhidril grubu içeren bir amino asit olarak tanımlanmıştır (1). Vücudumuzda bilinen tek homosistein kaynağı, diyetle birlikte alınan endojen protein kaynağı olan metiyonin amino asididir. Homosistein genetik kodlamaya katılmaz ve protein yapısına girmeyen bir amino asit olarak kabul edilir (2). Homosisteinin vücuttaki işlevi, bir ara metabolit olmasıdır. Metiyonin, önemli bir antioksidan olan glutatyona dönüşürken, homosistein bir ara ürün olarak meydana gelmektedir. Oluşan homosistein hücrelerimizde önemli bir biyokimyasal yol olan metilasyon döngüsünün önemli bir parçasıdır (3).

Normal homosistein seviyeleri beş ile 15 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır. İnsanlarda plazma total homosistein düzeylerinin 15 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olması hiperhomosisteinemi olarak ifade edilmektedir (4). Hiperhomosisteinemi, vücutta çok fazla homosistein bulunması durumudur. Hiperhomosisteineminin ana nedeni, homosistein biyosentezi süreciyle ilişkili enzimlerin ve kofaktörlerin işlev bozukluğudur (5). Hiperhomosisteinemi, beslenme yetersizliğine bağlı olarak folat, B6 ve B12 vitamin eksikliklerinden kaynaklanabilir (6). Diğer nedenler arasında aşırı metiyonin alımı, bazı hastalıklar ve bazı ilaçların yan etkileri sayılabilir. Hiperhomosisteinemi ateroskleroz, konjestif kalp yetmezliği, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, Alzheimer hastalığı ve işitme kaybı gibi birçok hastalığın tetikleyicisidir (5).

Metiyonin, tüm hücrelerde, protein ve RNA sentezi için gereklidir. Bir diğer rolü de, hücreler içinde DNA'nın nükleus içinde metillemesi de dahil olmak üzere, çok sayıda molekül için gerekli bir metil donörü olarak görev yapan S-adenozilmetiyonin için çıkış maddesidir (7). Hipometilleme, çeşitli kanser türlerinde rol oynamaktadır (8). Homosistein toksisitesi ile kanser arasındaki nedensel ilişkinin organ/doku ve kanser türünden bağımsız olduğu belirtilmektedir (9).

Egzersiz, folat kısıtlı sedanter farelerde saptanan hiperhomosisteinemiye tamamen önlediği belirtilmektedir (10). Eşit sayıda kadın ve erkek orta yaşlı bireylerin dahil edildiği, fiziksel aktivitenin homosistein düzeylerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, altı hafta süren fiziksel aktivite ile birlikte homosistein düzeylerinin düştüğü belirtilmektedir (11).

Çalışmamızın amacı, artmış kardiyovasküler hastalık riskine yol açan hiperhomosisteinemi durumuna neden olan bazı faktörleri değerlendirmektir. Bu değerlendirme, yaş, cinsiyet kanser tanısı ve sedanter yaşam biçimi yönünden yapılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma nitelik olarak, tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. Çalışmanın merkezi, 1140 yataklı Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesidir. Çalışmada, bu hastanenin laboratuvar biriminde homosistein analizi yapılan üç ile 93 yaş aralığında olan 266 bireyi kapsamaktadır. Bu bireylerin homosistein verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Bu veriler, hastane bilgi yönetim sisteminden alınmıştır. Bu veriler alınmadan önce Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi insan araştırmaları etik kurulundan onay alınmıştır (Başvuru No: KAEEK 2020/4/4 Tarih: 09/09/2020).

Çalışmaya dahil edilen 266 bireyden 109'u erkek, 157'si kadındır. Ayrıca 266 kişiden 120'si sedanter yaşam süren yatalak hasta ve 146'sı sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Bu 120 sedanter yaşam süren yatalak hastanın 78'i kanser tanısı alan hasta, diğerleri kanser tanısı

olmayan hastalardan oluşmaktadır. Yaş ile homosistein düzeyleri arasındaki korelasyon analizine çalışmaya dahil edilen bütün bireyler dahil edilmiştir. Cinsiyetin homosistein düzeyleri üzerindeki etkili bir faktör olup olmadığını görmek amacıyla yapılan analize sadece 146 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Sedanter yaşam süren yatalak hastaların dahil edilmeme nedeni, yaşam şartları ve hastalık tanılarının da homosistein düzeyleri üzerinde bir faktör olabilme ihtimalinden kaynaklanmaktadır. Sedanter yaşamın homosistein düzeyleri üzerindeki etkili bir faktör olup olmadığını görmek amacıyla yapılan analize bütün bireyler dahil edilmiştir. Sağlıklı 146 birey, bu analizde kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Kanser tanısının homosistein düzeyleri üzerindeki etkili bir faktör olup olmadığını görmek amacıyla yapılan analize bütün bireyler dahil edilmiştir. Kanser tanısı olmayan 188 birey bu analizde kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

Homosistein analizi, elektrokemilüminesans teknolojisi kullanılarak Cobas®8000 analizörünün immünokimya modülünde (Roche diagnostics) yapıldı.

Araştırmanın Etik Yönü

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi insan araştırmaları etik kurulundan onay alınmıştır (Başvuru No: KAEK 2020/4/4 Tarih: 09/09/2020).

Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analiz için IBM SPSS for Windows 22.0 programı kullanıldı. Çalışmadan elde edilen veriler ortalama±standart sapma ($X \pm SD$) olarak verildi ve 0.05'in altındaki P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk normallik testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen gruplar, nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca analiz edilen parametre ile yaş arasındaki ilişkiyi araştırmak için nonparametrik bir korelasyon testi olan Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler yüzde frekansları ile ifade edilmiştir.

3. BULGULAR

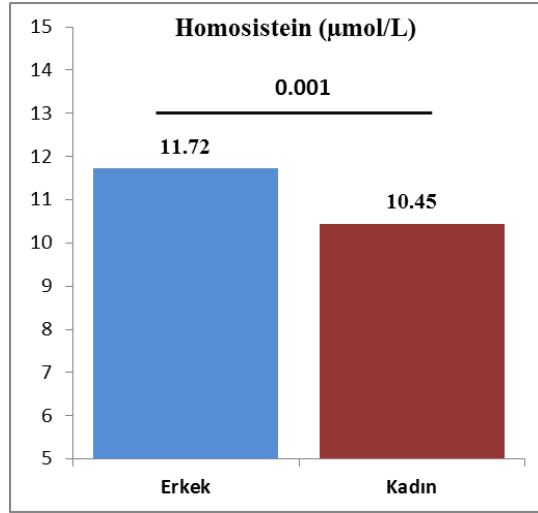
Bu çalışmaya, üç ile 93 yaş aralığında olan 266 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 266 bireyden 109'u erkek (%40.98), 157'si kadındır (%59.02). Erkek bireylerin yaş ortalaması 51.36 ± 19.46 iken kadın bireylerin yaş ortalaması 60.03 ± 19.44 olarak saptanmıştır. Ayrıca 266 kişiden 120'si sedanter yaşam süren yatalak hasta (%45.11) ve 146'sı sağlıklı bireylerden (%54.89) oluşmaktadır.

Yaş ile homosistein düzeyleri arasındaki korelasyon analizine çalışmaya dahil edilen 266 birey dahil edilmiştir. Korelasyon analizine göre, çalışmaya dahil edilen bireylerin homosistein düzeyleri ile yaşları arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.610$, $p<0.001$).

Cinsiyetin homosistein düzeyleri üzerindeki etkili bir faktör olup olmadığını görmek amacıyla yapılan analize sadece 146 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Bu sağlık bireylerin 79'u erkek (%54.11), 67'si kadındır (%45.89). Erkek sağlıklı bireylerin yaş ortalaması 43.20 ± 15.44 iken kadın sağlıklı bireylerin yaş ortalaması 47.11 ± 14.10 olarak saptanmıştır. Erkek sağlıklı bireylerin homosistein düzeyleri, kadın sağlıklı bireylerin homosistein düzeylerinden daha yüksek saptanmıştır (Şekil 1) (Tablo 1).

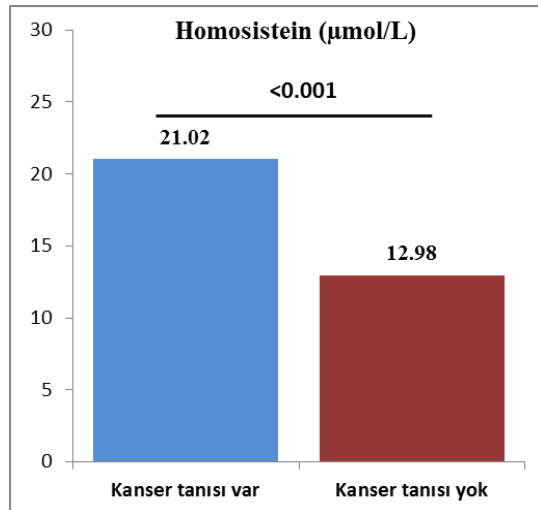
Tablo 1. Cinsiyet, Kanser ve Sedanter Yaşamın Homosistein Düzeylerine Etkisi.

Faktör	Grup (n)	Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	P
Cinsiyet	Erkek (79)	11.72 \pm 2.26	0.001
	Kadın (67)	10.45 \pm 2.51	
Kanser	var (78)	21.02 \pm 6.46	<0.001
	yok (188)	12.98 \pm 6.39	
Sedanter yaşam	var (120)	22.19 \pm 8.26	<0.001
	yok (146)	11.00 \pm 2.50	



Şekil 1. Cinsiyet Göre Homosistein Düzeyleri.

Sedanter yaşamın homosistein düzeyleri üzerindeki etkili bir faktör olup olmadığını görmek amacıyla yapılan analize, 120 yatalak hasta (%45.11) ve 146 sağlıklı birey kontrol grubu (%54.89) olarak dahil edilmiştir. Sedanter yaşam süren yatalak hastaların homosistein düzeyleri, sağlıklı bireylerin homosistein düzeylerinden daha yüksek saptanmıştır (Şekil 2) (Tablo 1).

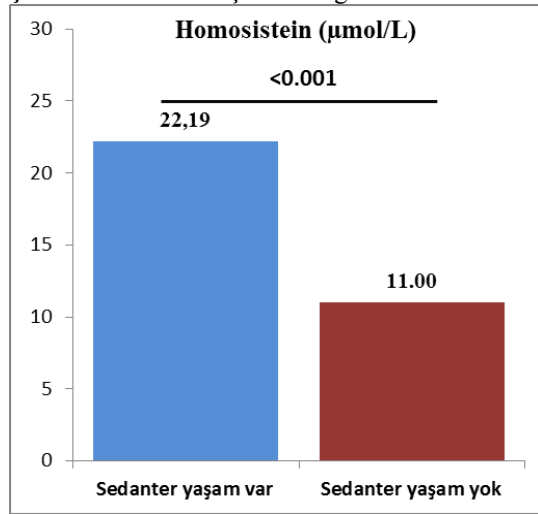


Şekil 2. Kanser Tanısı Varlığına Göre Homosistein Düzeyleri.

Kanser tanısının homosistein düzeyleri üzerindeki etkili bir faktör olup olmadığını görmek amacıyla yapılan analize, 78 kanser tanısı olan hasta (%29.32) ve kanser tanısı olmayan 188 birey (%70.68) dahil edilmiştir. Kanser tanısı alan hastaların homosistein düzeyleri, kanser

tanısı olmayan bireylerin homosistein düzeylerinden daha yüksek saptanmıştır (Şekil 3) (Tablo 1).

Şekil 3. Sedanter Yaşam Varlığına Göre Homosistein Düzeyleri.



4. TARTIŞMA

Homosistein, metiyonin metabolizması esnasında oluşan, sülfür içeren, kofaktör olarak vitamin B12'yi kullanırsa remetilasyonla metiyonin sentaz enzimi ile metiyonine, vitamin B6 kullanırsa transsülfürasyonla sistetoin beta sentetaz, sistationin liyaz enzimi ile sisteine metabolize olan esansiyel bir aminoasittir (12). Normal plazma total referans aralığı 5 ila 15 µmol/L arasında olan homosistein düzeylerinin, 15 µmol/L'nin üzerinde olması "hiperhomosisteinemi" olarak ifade edilmektedir (4). Plazma homosistein düzeylerinin yükselmesi, hem küçük hem de büyük damarlarda vasküler hasar insidansını önemli ölçüde artırmaktadır (13). Kardiyovasküler risk belirteçleri ile kombinasyon halinde homosistein tayini artık klinik uygulamada kullanılmaktadır. Ayrıca son kanıtlar, trombosit reaktivitesi üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, homosisteinin tromboembolizm için bir risk faktörü olarak rolünü ortaya koymaktadır (14). Buna ek olarak, homosistein düzeylerinin yüksekliği, oksidatif stres ve nörotoksitenin artmasında, endotel disfonksiyonunda ve aterosklerotik süreçlerin hızlanmasında rol oynayan güçlü bir toksik ajan olmasına yol açmaktadır (2,15).

Oksidatif stres sonucunda serbest radikallerin hücrede birikmesi, norodejeneratif hastalıklar, immün sistem bozuklukları, diyabet, kardiyovasküler bozukluklar ve kanser gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (16). Son yıllarda, kanserin artan plazma homosistein düzeyleriyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Kanser hastalarında, tümör hücrelerinin de novo purin sentezi için kandan folat çekmesi gerektiğinden kanser hastalarında plazma folat seviyelerinin düşük olması beklenir. Toplamda 35758 bireyin dahil edildiği bir meta analizde, plazma homosistein ve folat arasında ters bir korelasyon varlığı belirtilmiştir (17). Yüksek homosistein seviyeleri, ileri evredeki tüm kanser türlerinin gözlenmesine rağmen, erken evre kanser türlerinde plazma homosistein seviyelerinde önemli bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Ayrıca, hastalar cerrahi veya kemoterapiye tabi tutulduklarında, plazma homosistein seviyesinde keskin bir artış olduğu ve bu da daha yüksek tromboembolik olaylar sıklığına yol açtığı belirtilmektedir (9).

Bizim çalışmada kanser tanısı alan hastaların homosistein düzeyleri, referans değerlerinin üzerinde saptanmıştır. Ayrıca kanser tanısı alan hastaların homosistein düzeyleri, kanser tanısı almayan bireylerin homosistein düzeylerinden anlamlı daha yüksek saptanmıştır.

Fiziksel veya zihinsel olarak ciddi şekilde hasta olanların hariç tutulduğu, 55 yaşından büyük 796 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada, performansa yönelik hareketlilik ile homosistein düzeyleri arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Homosistein düzey ortalaması 13.50 $\mu\text{mol/L}$ ve yaş ortalaması 65.6 saptandığı belirtilen bu çalışmada, homosistein düzeylerinin, folat ve vitamin B-12'den bağımsız olarak, performansa yönelik hareketlilik, yürüyüş skorları ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (18). Yaş olarak 65 yaşından büyük 54 sağlıklı bireyin dahil edildiği bir çalışmada ise hiperhomosisteinemi prevalansı %24 olarak saptanmıştır (19). Sedanter bireyler ile aktif egzersiz yapan bireylerin homosistein düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada sedanter bireylerin homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada kadınları ve erkekleri ayrı değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, sedanter bireyler ile aktif egzersiz yapan grupların homosistein düzeyleri arasındaki farkın, kadınlarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (20).

Bizim çalışmada sedanter yaşam süren yatalak hastaların (hem kanser tanısı olan, hemde kanser tanısı olmayan) yaş ortalaması 76'nın üzerindedir. Her iki grupta da homosistein düzeylerinin referans aralığının üzerinde saptanmıştır. Ayrıca bu iki grubun homosistein düzeyleri kontrol gruplarından daha yüksek saptanmıştır. Buna ek olarak, yaş ile homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu hasta gruplarında hiperhomosisteinemi gözlenmesinin nedeni yaş, kanser tanısı ve sedanter yaşam durumlarından kaynaklanabilir. Ravaglia ve arkadaşlarının sağlıklı yaşlı bireylerle yaptığı çalışmanın sonucunda saptanan %24 hiperhomosisteinemi prevalansı sonucu ve Ng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucunda saptanan homosistein düzeylerinin, folat ve vitamin B-12'den bağımsız olarak, performansa yönelik hareketlilik, yürüyüş skorları ile anlamlı negatif korelasyon göstermesi, bu durumu doğrulamaktadır.

Toplam 7872 bireyin dahil edildiği, homosistein düzeylerinde cinsiyete ve yaşa bağlı farklılıkların ele alındığı bir çalışmada, her yaş aralığında (20-30 yaş, 30-40 yaş, 40-50 yaş, 50-60 yaş, 60-80 yaş, 80 yaş üstü) erkeklerin homosistein düzeyleri, kadınların homosistein düzeylerinden anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (21). Yaş ortalaması, erkekler için 48.4 ve kadınlar için 47.7 olan bir çalışmada, homosistein konsantrasyonları erkeklerde 12.6 $\mu\text{mol/L}$ ve kadınlarda 9,6 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptanmıştır. Bu çalışmada homosistein düzeyleri, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (22).

Bizim çalışmada da, yaş ortalaması, sağlıklı erkekler için 43.20 ve sağlıklı kadınlar için 47.11, homosistein düzeyleri sağlıklı erkeklerde 11.72 $\mu\text{mol/L}$ ve sağlıklı kadınlarda 10.45 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Sağlıklı erkeklerin yaş ortalaması, sağlıklı kadınların yaş ortalamasından daha düşük olmasına rağmen sağlıklı erkeklerin homosistein düzeyleri, sağlıklı kadınların homosistein düzeylerinden daha yüksek saptanmıştır.

5. SONUÇ

Homosistein düzeyleri üzerine etkili olabilen faktörler arasında sayılan cinsiyet, yaş, kanser tanısı ve sedater yaşamın birarada değerlendirildiği çalışmamızda, yaşın homosistein düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Buna ek olarak, cinsiyet olarak sağlıklı erkek bireylerinin yaş ortalaması, sağlıklı kadın bireylerden daha düşük olmasına rağmen,

homosistein düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, çalışmamızda kanser tanısı olan hastalarda ve sedanter yaşam süren hastalarda hiperhomosisteinemi gözlenmiş ve kontrol gruplarına göre daha yüksek homosistein düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma için gerekli olan etik kurul kararı, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi insan araştırmaları etik kurulundan onay alınmıştır (Başvuru No: KAEK 2020/4/4).

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Bing F. C. (1982). Vincent du Vigneaud (1901-1978): a biographical sketch. *The Journal of nutrition*, 112(8), 1463–1473.
2. Jakubowski H. (2006). Pathophysiological consequences of homocysteine excess. *The Journal of Nutrition*, 136(6 Suppl), 1741S–1749S.
3. Ledda, C., Cannizzaro, E., Lovreglio, P., Vitale, E., Stufano, A., Montana, A. et al. (2019). Exposure to toxic heavy metals can influence homocysteine metabolism?. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(1), 30.
4. Kumar, A., Palfrey, H. A., Pathak, R., Kadowitz, P. J., Gettys, T. W., & Murthy, S. N. (2017). The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutrition & Metabolism*, 14, 78.
5. Kim, J., Kim, H., Roh, H., & Kwon, Y. (2018). Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Archives of Pharmacal Research*, 41(4), 372–383.
6. Ganguly, P. & Alam, S. F. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal*, 14, 6.
7. Venkatachalam, K. V. (2015). Novel cancer therapy: targeting methionine metabolism. *The FASEB Journal*, 29(S1), 897-932.
8. Santini, V., Kantarjian, H. M., & Issa, J. P. (2001). Changes in DNA methylation in neoplasia: pathophysiology and therapeutic implications. *Annals of Internal Medicine*, 134(7), 573–586.
9. Hasan, T., Arora, R., Bansal, A. K., Bhattacharya, R., Sharma, G. S., & Singh, L. R. (2019). Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 51(2), 1–13.
10. Neuman, J. C., Albright, K. A., & Schalinske, K. L. (2013). Exercise prevents hyperhomocysteinemia in a dietary folate-restricted mouse model. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 33(6), 487–493.
11. Çelik, N., & Soyal, M. (2020). The effect of exercise on homocysteine and some blood parameters in middle-aged sedentary individuals. *Pedagogy of Physical Culture and Sports*, 24(5), 219-226.
12. Refsum, H., Smith, A. D., Ueland, P. M., Nexø, E., Clarke, R., McPartlin, J., et al. (2004). Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clinical Chemistry*, 50(1), 3–32.

13. Durand, P., Prost, M., Loreau, N., Lussier-Cacan, S., & Blache, D. (2001). Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology*, 81(5), 645–672.
14. Vasan R. S. (2006). Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 113(19), 2335–2362.
15. Guo, Y. H., Chen, F. Y., Wang, G. S., Chen, L., & Gao, W. (2008). Diet-induced hyperhomocysteinemia exacerbates vascular reverse remodeling of balloon-injured arteries in rat. *Chinese Medical Journal*, 121(22), 2265–2271.
16. Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55–74.
17. Zhang, D., Wen, X., Wu, W., Guo, Y., & Cui, W. (2015). Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35,758 individuals. *PLoS one*, 10(5), e0123423.
18. Ng, T. P., Aung, K. C., Feng, L., Scherer, S. C., & Yap, K. B. (2012). Homocysteine, folate, vitamin B-12, and physical function in older adults: cross-sectional findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(6), 1362–1368.
19. Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Zanardi, V., Dalmonte, E., Grossi, G., et al. (2000). Blood homocysteine and vitamin B levels are not associated with cognitive skills in healthy normally ageing subjects. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 4(4), 218–222.
20. Joubert, L. M., & Manore, M. M. (2006). Exercise, nutrition, and homocysteine. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 16(4), 341–361.
21. Xu, R., Huang, F., Wang, Y., Liu, Q., Lv, Y., & Zhang, Q. (2020). Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Scientific Reports*, 10(1), 17401.
22. Cohen, E., Margalit, I., Shochat, T., Goldberg, E., & Krause, I. (2019). Gender differences in homocysteine concentrations, a population-based cross-sectional study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 29(1), 9–14.