

## Prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo dos

### *Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with type II diabetes mellitus*

Giuliana Cárdenas Gamarra<sup>3</sup>, Manrique Hurtado Helard<sup>1</sup>, Victoria Armas Rodríguez<sup>2</sup>, Vladimir Ronald Álvarez Balbín<sup>3</sup>, Ronald Juárez Carbajal<sup>3</sup>.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de Hiperhomocisteinemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que acuden al Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo analítico de corte transversal en una muestra de 115 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con edades entre 40 y 70 años, en quienes se determinaron los niveles de homocisteína plasmática, ácido fólico y vitamina B12 por quimioluminiscencia directa, y los factores asociados a la hiperhomocisteinemia en estos pacientes. Para el análisis de los resultados empleamos el programa SPSS versión 12,0, la prueba de t student y chi cuadrado para la evaluación de las variables, con un nivel de significancia del 95%.

**Resultados:** El 15% de los pacientes presentaron hiperhomocisteinemia. No se encontró correlación significativa ( $p > 0,005$ ) entre los niveles de homocisteína y los factores asociados a la diabetes. Sin embargo, encontramos correlación significativa ( $p = 0,013$ ) con la edad y con el ácido fólico ( $p = 0,001$ ). El 23% y 72% presentó niveles elevados de vitamina B-12 y ácido fólico, respectivamente por debajo de los valores normales, sin embargo la correlación entre homocisteína y vitamina B-12 no fue significativa ( $p > 0,05$ ).

**Conclusión:** La prevalencia de hiperhomocisteinemia es baja en comparación a los estudios realizados en esta población. La homocisteína se comporta como un factor de riesgo independiente al control metabólico y factores asociados a los pacientes diabéticos.

**Palabras clave:** Ácido fólico, homocisteína, diabetes mellitus.

#### ABSTRACT

**Objective:** To determine the Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with type 2 diabetes mellitus in the Endocrinology Service of Arzobispo Loayza National Hospital.

**Materials and methods:** The study is a cross-sectional, descriptive and analytical assessment performed in a sample including 115 patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus, aged between 40 and 70 years, in which plasma homocystein, folic acid and vitamin B12 levels were measured using direct chemoluminescence, and factors associated with homocysteinemia were also assessed in this population. The SPSS software, version 12.0, Student's t test, and the chi square test were used for variable assessments, with a 95% significance level.

**Results:** 15% of patients had hyperhomocysteinemia. No significant correlation was found ( $p > 0.005$ ) between homocysteine levels and factors associated with diabetes. However, we found a significant correlation ( $p = 0.013$ ) with age and with folic acid levels ( $p = 0.001$ ). Twenty-three (23%) and 72% of subjects had elevated vitamin B-12 levels and folic

**Conclusion:** The prevalence of hyperhomocysteinemia is low compared to other studies performed in this population. Homocysteine acts as a risk factor acting independently from metabolic control and from other factors associated with diabetic patients.

**Key words:** Folic acid, homocysteine, diabetes mellitus.

#### INTRODUCCIÓN

La homocisteína, un precursor en el metabolismo de la metionina/cisteína, ha sido encontrada en altas concentraciones tanto en pacientes con problemas cardiovasculares (ateroesclerosis) como en pacientes diabéticos<sup>1</sup>; con la medición de este aminoácido se puede estimar con mayor precisión la mortalidad cardiovascular aún más que con los clásicos factores relacionados a éste (hiperlipidemia, hipertensión arterial, sedentarismo, tabaco, etc.), sobre todo en adultos mayores<sup>2</sup>.

La prevalencia de homocisteína en la población general es de 5 a 7%<sup>3,4</sup>, mientras que dicha prevalencia en una población diabética puede llegar a 25.8%<sup>4</sup>, sin embargo estos estudios (asociación) aún son controversiales.

Por otro lado, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en pacientes diabéticos, siendo el daño endotelial el factor más importante en el desarrollo de sus complicaciones<sup>1</sup>. Se especula que elevados niveles de homocisteína promueven la oxidación de productos (disulfidos y tiolactonas) los cuales eventualmente dañan la pared endotelial causando trombosis y posteriormente arteriosclerosis, siendo ésta última hasta 3 veces más frecuente en pacientes con diabetes mellitus que en la población sana<sup>5</sup>.

El presente estudio tiene por objetivo determinar la prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y los factores asociados a la hiperhomocisteinemia.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo analítico de corte transversal en una muestra de 115 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de ambos sexos que acudieron a consulta externa del servicio de

1. Servicio de Endocrinología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Ministerio de Salud. Lima, Perú.  
2. Servicio de Cardiología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Ministerio de Salud. Lima, Perú.  
3. Médico. Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

endocrinología del HNAL, cuyas edades estuvieron entre 40 – 70 años; y cumplieron con los siguientes criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, antecedentes de diagnóstico de hipotiroidismo, psoriasis, leucemia linfoblástica aguda y cáncer de mama, antecedente de disfunción renal, que reciben medicamentos antifolato como metotrexate, carbamazepina, fenitoina o azaribina (vitamina B6), gestantes, antecedente de enfermedad coronaria, altos niveles de triglicéridos (tendencia a producir muestras lipemiantes) y pacientes que no acepten participar de la investigación. Los pacientes seleccionados firmaron un documento de consentimiento informado donde se les explicó el propósito del estudio, el procedimiento a seguir, las inconveniencias y riesgos a los que se someterían, los beneficios que recibirían al participar y la confidencialidad del trabajo. Adicionalmente, se aplicó una encuesta semiestructurada para obtener los datos personales, incluyendo peso, talla, IMC el cual se clasificó según el siguiente esquema: normal (< 25 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25– 29,9) y obesidad (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>); obesidad central definida por la medición de la cintura (mujeres ≥ 88 cm. y varones ≥ 102 cm.), presión arterial fue medida con la persona en posición sentada después de 5 minutos de reposo, se catalogó como hipertenso si la presión arterial sistólica es mayor de 140 mmHg y si la presión arterial diastólica es mayor de 90 mmHg o si está recibiendo tratamiento antihipertensivo; tratamiento para la diabetes; antecedente familiar de diabetes. Todas las mediciones fueron efectuadas siempre por un mismo observador a fin de evitar que fueran sesgadas. Los datos bioquímicos extraídos de la historia clínica fueron: glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada (HBA1c), Lipoproteína de baja densidad (LDL), triglicéridos; considerándose como valores normales los recomendados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA): menor de 110 mg/dl, menor de 7 g%, menor de 100 mg/dl, y menor de 150 mg/dl respectivamente. Se procedió al traslado de los pacientes en ayunas al consultorio, donde se tomaron muestras de 4 cc de sangre venosa de la región antecubital, fueron recolectadas en frascos *vacutainer* con anticoagulante EDTA K 3, sometidas inmediatamente a centrifugación a 3000 RPM por 5 minutos, y almacenadas a –20 °C hasta su respectivo análisis de homocisteína, ácido fólico y vitamina B-12. Para analizar las tres sustancias se hizo uso del sistema ADVIA Centaur de laboratorios SIEMENS en el cual se utilizó el inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. A la vez los valores normales referidos por el laboratorio SIEMENS<sup>6,7,8</sup>.

Las variables estudiadas fueron operacionalizadas según los valores referenciales que se describe a continuación: para vitamina B-12, en el rango de 211 - 911 pg/mL; para folato de 5,38 – 15,11 ng/mL; y para homocisteína de 3,7 – 13,9 mmol/L. Una vez obtenida toda la información y verificados todos los resultados se procedió a transcribir a una base de datos elaborada en el programa estadístico SPSS 14,0 para Windows.

Para el análisis estadístico de las variables cualitativas se utilizaron porcentajes; mientras que para las variables

cuantitativas se utilizó medidas de tendencia como la dispersión mediante la DE; la valoración de la relación de estas variables se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson ; para determinar si hay diferencias entre variables cualitativas se empleó la prueba  $\chi^2$  (chi cuadrado) y para determinar si hay diferencias entre variables cuantitativas se empleó la prueba t de Student, generados por programas estadísticos STATA versión 9,0. Todos los cálculos se realizaron con un nivel de significancia 95%.

## RESULTADOS

Fueron incluidos en este estudio 115 pacientes. La media de las edades de los pacientes fue  $57,85 \pm 8,51$ , con predominio del sexo femenino (80%). La Tabla 1. muestra las características clínicas de los pacientes. Al considerar la presencia de obesidad mediante el IMC, se encontró un rango de IMC que osciló entre los 18,4 a 35,8, con media de  $27,25 \pm 4,30$ , el 29% de los pacientes eran normales, el 45% presentaban sobrepeso y el 26% obesidad. Según la distribución de grasa corporal, el 73% presentaron obesidad central.

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes**

Características	Pacientes (n:115)
Edad (años)	57,85 ± 8,5
Sexo	
Femenino	80% (92)
Masculino	20% (23)
IMC	27,25 ± 4,30
Normal	29%
Sobrepeso	45%
Obesidad	26%
Familiares	
Si	57% (65)
No	43% (50)
Tiempo de DM (años)	7,52 ± 5,58
Hipertensión	
Si	32% (37)
No	68% (78)
Obesidad central	
Si	73% (84)
No	27% (31)
Terapia HTA	
Si	26% (30)
No	6% (7)
Terapia DM	
AO	64% (73)
AO+I	16% (18)
D	14% (16)
I	5% (6)
A	1% (2)
PAS (mmHg)	115,02 ± 9,24
< 140	87% (100)
PAD (mmHg)	
< 90	70,30 ± 12,31
	89% (102)

F: femenino, M: masculino, IMC: índice de masa corporal, DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, AO: antidiabéticos orales, I: insulina, D: dieta sola, A: abandono, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

El tiempo de enfermedad osciló entre los rangos de 0,1 – 20 años, con una media  $7,52 \pm 5,58$  años, presentando la mayoría (72%) un tiempo de enfermedad menor de 10 años. El 64% eran tratados con antidiabéticos orales (AO), seguidos de 16% con AO más insulina, 14% con solo dieta, 5% con insulina y 1% abandonaron su tratamiento. El 57% presentaron antecedente familiares de diabetes, de los cuales la mayoría fueron sus hermanos (21%). Además, el 32% presentaron HTA, pero sólo el 25% de estos recibe tratamiento. Se encontró también que el 87% de los pacientes presentaron una presión arterial sistólica (PAS) menor de 140 mmHg y el 89% una presión arterial diastólica (PAD) menor de 90 mmHg.

Los niveles de glicemia en ayunas oscilaron entre los rangos de 78 – 379 mg/dl, con una media de  $162,51 \pm 71,86$ , siendo mayor de 110 mg/dl en 73% de los pacientes. Los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) oscilaron entre 4,4 y 17,5 g%, con una media de  $8,53 \pm 2,66$ , siendo en el 66% de los pacientes niveles de HbA1c mayores a 7%. La mayoría de los pacientes presentaron niveles elevados de LDL y triglicéridos; 72% y 53% respectivamente.

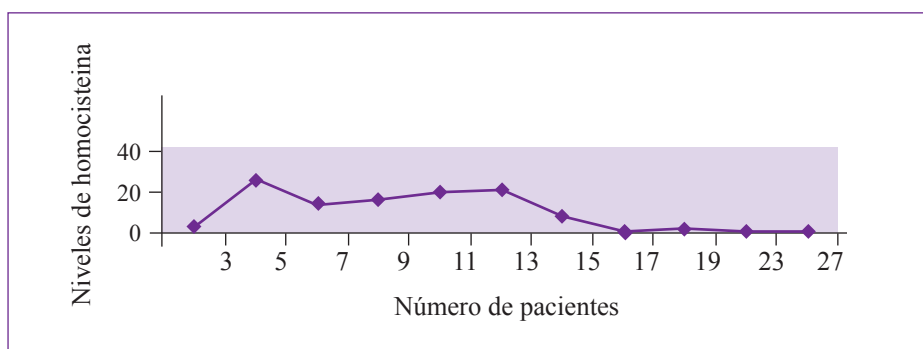
La distribución de los niveles de homocisteína basal (figura 1) varió entre 4,3 y 26,87  $\mu\text{mol/L}$  con una media de  $9,70 \pm 4,16$ . Se observó que el 85% de los pacientes presentaron niveles normales de homocisteína (3,7 – 13,9  $\mu\text{mol/L}$ ) y sólo los 15% mayores o iguales a 13,91  $\mu\text{mol/L}$ .

No se encontró correlación entre los niveles de homocisteína ( $p > 0,05$   $\chi^2$ ) con los siguientes factores: sexo, glicemia en ayunas, HbA1c, tiempo de enfermedad, antecedente de familiar con diabetes, IMC, obesidad central, hipertensión, tratamiento HTA, tipo de terapia para diabetes, triglicéridos, LDL colesterol en los pacientes estudiados.

Tabla 2. Características bioquímicas de los pacientes.

Características	Pacientes (n:115)
a-glucosa (mg/dl)	$162,51 \pm 71,86$
$\geq 110$	73%(84)
$< 110$	27 %(31)
HbA1c (g%)	$8,53 \pm 2,66$
$< 7$	34% (39)
$> 7$	66% (76)
LDL (mg/dl)	$120,23 \pm 35,40$
$< 100$	28% (32)
$> 100$	72% (83)
Triglicéridos (mg/dl)	$190,44 \pm 99,46$
$< 150$	47% (54)
$> 150$	53% (61)

a-glucosa: glicemia en ayunas, HbA1c: hemoglobina glicosilada, LDL: LDL colesterol.



Niveles de homocisteína ( $\mu\text{mol/L}$ )	Porcentaje %
3,7 – 9,99	52% (60)
10.0 – 13,90	33% (38)
$> 13,90$	15% (17)
Total	100% (115)

Figura 1. Distribución de los niveles de homocisteína de acuerdo a los valores referenciales.

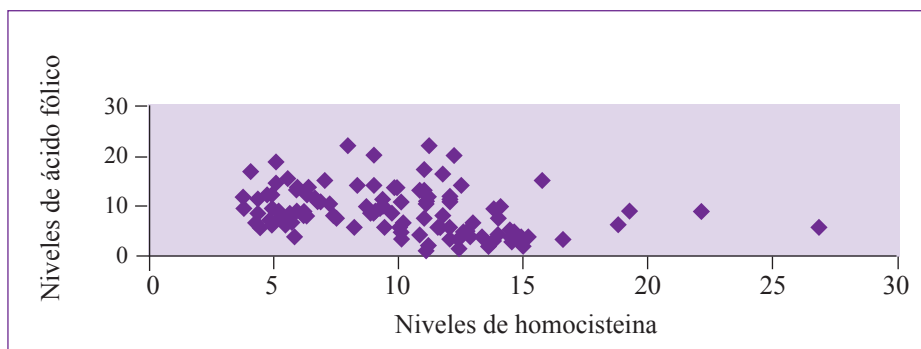


Figura 2. Diagrama de dispersión de los niveles de homocisteína y ácido fólico.

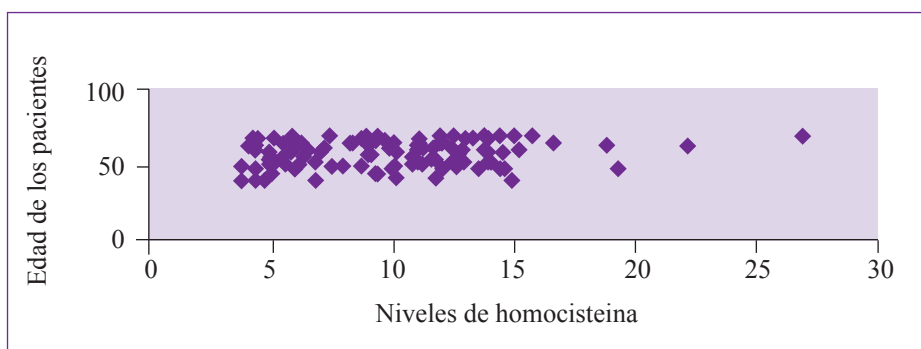


Figura 3. Diagrama de dispersión de los niveles de homocisteína y edad de los pacientes.

La distribución de las concentraciones para ácido fólico varió entre 1,55 y 22,18 ng/ml y de la vitamina B-12 variaron entre 15 y 1711 pg/ml, un porcentaje no despreciable de los pacientes presentó niveles de vitamina B-12 y ácido fólico por debajo de los rangos de la normalidad (72% y 22%) como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los niveles de ácido fólico en relación a los valores referenciales.

Niveles de ácido fólico (ng/ml)	Porcentaje %
< 5,38	22% (26)
5,38 – 15,19	69% (79)
> 15,19	9% (10)
Total	100% (115)

Figura 3. Distribución de los niveles de vitamina B-12 en relación a los valores referenciales.

Niveles de vitamina B-12 (pg/dl)	Porcentaje %
< 211,00	72% (83)
211,00 – 911,00	26% (30)
> 911,00	2% (2)
Total	100% (115)

En la figura 2. se observa el diagrama de dispersión relacionando los niveles de homocisteína y ácido fólico.

El coeficiente de correlación de Pearson  $X^2$  ( $r=0,048$ ) resultó estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ), pero no se encontró evidencia de asociación entre los niveles de homocisteína y vitamina B-12 ( $p>0,05$ ).

Así mismo, se encontró asociación entre los niveles de homocisteína y edad (Figura 3). El coeficiente de correlación de Pearson ( $r=0,130$ ) entre los niveles de homocisteína y la edad del paciente, resultó estadísticamente significativa ( $p=0,013$ ).

## DISCUSIÓN

La homocisteína es considerada como un factor predictor independiente de riesgo cardiovascular<sup>9,10</sup>. En el paciente que padece diabetes mellitus, la principal causa de morbimortalidad son las afecciones cardiovasculares, en casi el 75% de su población<sup>11</sup>; por lo que el reconocimiento de la magnitud del riesgo que presenta el tener niveles de homocisteína elevada así como las complicaciones que conlleva en un paciente diabético son de vital importancia para su tratamiento.

En nuestro estudio se encontró que el 15% de pacientes diabéticos tienen hiperhomocisteinemia, la cual es más baja en comparación con otros estudios realizados en pacientes diabéticos, en donde fluctúa entre el 25% y 30%<sup>4,12</sup>.

El estudio Framingham menciona de que existe un riesgo significativo para enfermedad cardiovascular con niveles



de Hcy > 14,26 mmol/l OR 1,54 (IC 95%, 1,31-1,82)<sup>13</sup>; mientras que Nigard O y col<sup>14</sup>, encontraron que un nivel de Hcy > 20.0 mmol/L asigna una razón de mortalidad de 4,5 comparado con valores de 15,0 a 19,9 mmol/l (razón de mortalidad 2,8) (p = 0,05). En un estudio realizado en Turquía en 147 pacientes con diabetes tipo 2 (91 mujeres y 56 hombres) de 44 a 66 años, con un promedio de duración de diabetes de 12±8 años se determinaron que niveles elevados de homocisteína están asociados con incrementos de complicaciones especialmente enfermedades de la arteria coronaria y nefropatía, encontrándose una prevalencia de 22% de pacientes diabéticos con niveles elevados de homocisteína (>15,0 μmol/l)<sup>15</sup>. Los valores de normalidad (3,7 – 13,9 μmol/L) que nosotros utilizamos fueron proporcionados por el laboratorio, que difieren de los publicados en la literatura internacional.

Estos valores referenciales corroboran con el estudio realizado por Selhub et al.<sup>16</sup>, quienes informaron un incremento importante del riesgo de estenosis carotídea > 25% (considerada un elemento predictivo de enfermedad coronaria y cerebrovascular) con concentraciones plasmáticas de homocisteína entre 11,4 y 14,3 μmol/L, por esta razón proponen reconsiderar los límites normales ya que en su trabajo el riesgo se incrementó a partir de los 11,4 μmol/L.

No se encontró correlación entre los niveles de homocisteína con los siguientes factores: sexo, glicemia en ayunas, HBA1c, tiempo de enfermedad, antecedente de familiar con diabetes, IMC, obesidad central, hipertensión, tratamiento HTA, tipo de terapia para diabetes, triglicéridos, LDL colesterol en los pacientes estudiados ya que la “t” calculada para cada una de ellas fue menor de la esperada con una p>0,05, por lo que podemos inferir que la homocisteinemia es independiente del control metabólico y factores asociados al paciente diabético, por ello la variación de cualquiera de ellos no influye sobre sus niveles plasmáticos.

Asimismo dentro de los hallazgos positivos se halla una correlación entre los niveles de homocisteína y edad, lo cual podría explicarse ya que la actividad de la enzima limitante para el metabolismo de la homocisteína, la cistionina sintetasa, declina con la edad<sup>17</sup>.

Nos llama la atención la deficiencia marcada de la concentración de ácido fólico y vitamina B-12, con tendencia a valores debajo del rango normal. Numerosos estudios evidencian que la elevación de los niveles de homocisteína tiene correlación negativa con los niveles séricos de folato, vitamina B-12 y B-6<sup>18,19</sup>. Algunos autores han llegado a sugerir que los niveles séricos bajos de una o de las tres vitaminas son factores coadyuvantes en casi dos terceras partes de todos los casos de hiperhomocisteinemia<sup>16</sup>. Seshadri et al., investigaron la relación de la vitamina B12, el folato y la homocisteína con el riesgo de arteriopatía coronaria, encontraron un mayor riesgo de arteriopatía coronaria en personas con las concentraciones más bajas de folato<sup>20</sup>. En el estudio COMAC, los valores bajos de folato y de vitamina B6 confirieron un aumento en el riesgo de enfermedad

vascular aterosclerótica<sup>21</sup>. Nosotros encontramos una correlación significativa entre los niveles de homocisteína y ácido fólico, y no con los niveles de vitamina B-12. Podríamos inferir que el aumento de la homocisteína podría deberse a la deficiencia de ácido fólico, lo cual coincide con los estudios realizados ya que Turcker et al.<sup>22</sup> y Oakley<sup>23</sup>, en donde se menciona que la disminución de niveles de homocisteína se debió al suplementar las dietas con ácido fólico y no con vitaminas B-12 y B-6, esto se debería a que la vitamina B-6 y B-12 actúan como co-factores y el ácido fólico como sustrato. Además, se ha encontrado que la dependencia de insulina y metformina produce malabsorción de vitamina B-12 y ácido fólico<sup>3</sup>.

Por lo tanto se plantea que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia debe ser manera individualizada. Sin embargo, se debe enfocar a la hiperhomocisteinemia como un factor emergente y principal para enfermedad cardíaca coronaria, y que sumado a los factores de riesgo convencionales en los pacientes diabéticos aumentaría el riesgo de daño cardiovascular como lo demuestra Hoogeveen<sup>4</sup>. El ácido fólico y la vitamina B-12 pueden reducir los niveles de homocisteína, pero se desconoce por el momento si esta reducción se traduciría en una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Es importante recalcar la alta prevalencia (73%) de déficit de la vitamina B-12 en la población estudiada, lo cual requiere estudios posteriores para determinar los factores asociados que expliquen esta deficiencia en los pacientes diabéticos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rudi A, Kowalska I, Straczkowski M, Kinalska I. Homocysteine concentrations and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005; 31: 112-117
2. De Ruijter W, Westendorp R, Assendelft W, Elzen W, de Craen A, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ* 2008; 337:a3083
3. Coen Van Guldener, M.D., Ph.D., and Coen D:A. Stehouwer, M.D., Ph.D. Diabetes Mellitus and Hyperhomocysteinemia. *Seminars in Vascular Medicine*. Volumen 2, number 1, 2002: 351-359
4. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jacobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. *Circulation* 2000 Apr 4; 101 (13): 1506-11
5. Elias Alan, Eng Steven. Homocysteine concentrations in patients with diabetes mellitus-relationship to microvascular and macrovascular disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005; 7: 117-121
6. Bayer Health Care LLC Diagnostics Division. Laboratorio SIEMENS. Manual de ensayo de ADVIA centaur VB12 111662 Rev. L, 2004 – 2003; 1-12.
7. Bayer Health Care LLC Diagnostics Division. Laboratorio SIEMENS. Manual de ensayo de ADVIA centaur Folato 119518 Rev. J, 2005 – 2008; 1-12.
8. Bayer Health Care LLC Diagnostics Division. Laboratorio SIEMENS. Manual de ensayo de ADVIA centaur HCY 124493 Rev. E, 2004 – 2005; 1-12.
9. Vargas M, Guanipa W, Salgueiro E, Acosta A, Orellana N, Antequera D. Niveles de homocisteína plasmática en diabéticos

tipo 2 y controles sanos. *Med Interna (caracas)* 2005; 21(2): 105-11. 2005.

10. Rudy A, Kowalska I, Straczkowski M, Kinalska I. Homocysteine concentrations and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005; 31: 112-117.

11. Davies L, Wilmschurst EG, McElduff A, Gunton J, Clifton-Bligh P, Gregory R, Fulcher. The Relationship among Homocysteine, Creatinine Clearance, and Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;21:1805-1809.

12. Buysschaert M, Wallemacq PE, Dramais A, Hermans M. Hyperhomocysteinemia in type 2 Diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care* 2000; 23:1816-1822.

13. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf PA, Jacques PF, Wilson PWF. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Int Med* 1999; 159: 1077-1080.

14. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland PM, Kvale G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. *JAMA* 1995;274: 1526-1533.

15. Eroglu A, Karakoc A, Yetkin I, Goksun A, Akbay E, Cakir N, Toruner F, Arsian M, Unlu R. Homocysteine Levels in Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy and Coronary Artery Disease. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2003; 4: 159-164.

16. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-291.

17. Okada E, Oida K, Tada H, Asazuma K, Eguchi K, Todha G, Kosaka S, Takahashi S, Miyamori I. Hyperhomocysteinemia is a

risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:484-490.

18. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamin B6, B12 and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 845-59.

19. Ubbink JB, Vermarc WJH, Merwe A. van der, Becker, PJ. Vitamin B12, B6, folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 47-53.

20. Seshadri N, Robinson K. Homocisteína, vitaminas B, y arteriopatía coronaria. *Medical Clinics of North America (ed español)* 2000; 84:219-241.

21. Robinson K, Aheart K, Refsum H et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *European COMAC Group. Circulation* 1998 97: 437-443.

22. Tucker K., Mahnken B., Wilson P. Y cols. (1996). Folic acid fortification of the food supply: potential benefits and risks for the elderly population. *Jama* 276: 1.879-85.

23. Oakley G. (1997). Let's increase folic acid fortification and include vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 65: 1.889-90.

## CORRESPONDENCIA

Dr. Helard Manrique Hurtado

[helardmanrique@gmail.com](mailto:helardmanrique@gmail.com)

**Recibido: 04/07/10**

**Arbitrado: Sistema por pares**

**Aprobado: 01/08/10**

# Acta Médica Peruana

Órgano Oficial de difusión científica del Colegio Médico del Perú



al servicio de todos los Médicos del Perú

Ingrese gratuitamente al portal electrónico de Acta Médica Peruana desde [www.cmp.org.pe](http://www.cmp.org.pe)