

Valores de homocisteína plasmática en adultos mayores de 65 años en una institución de tercer nivel de la Ciudad de México

Values of plasma homocysteine in patients over 65 years in a third level health institution of Mexico City

Aurelio Tirzo Serrano-Miranda,* Blanca Luz Jiménez Herrera,†
 Edgar Hernández Zamora,§ María de la Luz Arenas Sordo,§
 Cesar Zavala Hernández,§ Esperanza Ramírez Pérez§

* Unidad de Vigilancia Epidemiológica.

† Servicio de Rehabilitación Geriátrica.

§ Servicio de Genética.

Instituto Nacional de Rehabilitación.

Dirección para correspondencia:
 Aurelio Tirzo Serrano Miranda
 Av. México-Xochimilco Núm. 289,
 Col. Arenal de Guadalupe, 14389,
 Deleg. Tlalpan, México, Distrito Federal.

Tel: 55-99-10-00, ext.

13135; 16001.

E-mail:

tserranomiranda71@gmail.com

Recibido: 05 de noviembre de 2015.

Aceptado: 02 de marzo de 2016.

Este artículo puede ser consultado

en versión completa en:

<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave:

Homocisteína, adultos mayores, tercer nivel de atención, México, hiperhomocisteinemia.

Key words:

Homocysteine, elderly population, tertiary care, Mexico, hyperhomocysteinemia.

Resumen

Objetivo: Determinar los niveles de homocisteína (Hcy) en adultos mayores y la posible asociación con variables estudiadas. **Metodología:** Diseño transversal, descriptivo y exploratorio; ambos sexos, > 65 años. Se evaluaron características sociodemográficas y clínicas; se extrajeron 5 mL de sangre; clasificación empleada para Hcy: 5-14 normal, 15-29 $\mu\text{mol/L}$ leve y ≥ 30 alto en plasma, cuantificación por HPLC. Se agrupó a los pacientes de acuerdo con estas determinaciones. Estadística descriptiva, prueba normalidad de Kolmogórov-Smirnov, χ^2 variables categóricas, ANOVA unilateral, modelo de regresión lineal múltiple: variables predictivas (características sociodemográficas y clínicas), variable dependiente (niveles Hcy), nivel de significancia $p < 0.05$. **Resultados:** N = 149, edad 76.6 ± 7.2 , 65% mujeres, en > 85 años viudos 68.2% ($p = 0.003$). Media Hcy mujeres 22.3 ± 11.8 , hombres 23.4 ± 11.9 ; general 22.7. La concentración de Hcy resultó diferente en todos los grupos de edad; respecto a los niveles de este metabolito el más frecuente fue el nivel de 15-29 $\mu\text{mol/L}$ con una $p = 0.001$. En ANOVA unilateral encontramos diferencias entre los tres grupos, en el peso ($p = 0.001$), IMC ($p = 0.027$), edad ($p = 0.054$) e HTA ($p = 0.040$). Las variables predictivas en el modelo fueron edad: $p = 0.002$; IMC $p = 0.030$; osteoporosis $p = 0.001$ y fracturas $p = 0.022$; dislipidemias $p = 0.088$. En este primer estudio que determina los niveles de Hcy y establece la frecuencia por edad en adultos mayores, la mayoría de éstos presentó niveles elevados de Hcy, lo cual sugiere que es un factor de riesgo de las enfermedades estudiadas. Es necesario realizar futuros estudios epidemiológicos para establecer la posible causalidad entre la Hcy y la presencia de ciertas enfermedades.

Abstract

Objective: To determine the levels of homocysteine (Hcy) in older adults and the possible association with the studied variables. **Methodology:** Cross-sectional, descriptive and exploratory design; both sexes, > 65 years. Sociodemographic and clinical characteristics were evaluated; 5 mL of blood were extracted; classification used for Hcy: Normal 5-14, $\mu\text{mol/L}$ 15-29 slight, ≥ 30 high. Plasma quantitation by HPLC. Patients were grouped according to these determinations. Descriptive statistics, normality testing of Kolmogorov-Smirnov, χ^2 categorical variables, unilateral ANOVA, multiple linear regression model: predictive variables (sociodemographic and clinical characteristics), dependent variable (Hcy levels). Significance level of $p < 0.05$. **Results:** N = 149, age 76.6 ± 7.2 , 65% women, > 85 years, widows 68.2% ($p = 0.003$). Media Hcy, women 22.3 ± 11.8 , men 23.4 ± 11.9 ; General 22.7. Hcy concentration was different in all age groups; the most frequent level of this metabolite was 15-29 $\mu\text{mol/L}$ with $p = 0.001$. In one-way ANOVA we found no differ-

ences among the three groups, weight ($p = 0.001$), BMI ($p = 0.027$), age ($p = 0.054$) and hypertension ($p = 0.040$). The predictor variables in the model were age: $p = 0.002$; BMI $p = 0.030$; osteoporosis $p = 0.001$ and fractures $p = 0.022$; dyslipidemia $p = 0.088$. In this first study that determines the levels of Hcy and sets the frequency by age in older adults, most of them showed elevated levels of Hcy, suggesting that it is a risk factor for the diseases studied. Is necessary to make future epidemiological studies to establish the possible causal link between Hcy and the presence of certain diseases.

Introducción

La homocisteína (Hcy) es un metabolito formado de la metionina durante reacciones de metilación dependientes de S-adenosilmetionina y en cuyo metabolismo participan vitaminas como B₆, B₁₂ y folatos (Córdoba,¹ 1998; Bjørke,² 2003).

En los valores de referencia existen algunas diferencias, pero el límite superior para Hcy plasmática total en ayunas es 5-15 $\mu\text{mol/L}$, aunque algunos autores consideran el límite superior de variación normal de 10 a 12 $\mu\text{mol/L}$. Cifras > 15 $\mu\text{mol/L}$ se marcan como hiperhomocisteinemia que se clasifica en tres niveles: moderado, intermedio y severo (15-30; > 30-100 y > 100 $\mu\text{mol/L}$) respectivamente (Kian,³ 2002).

Los niveles altos de este metabolito se deben a errores innatos del metabolismo originados por deficiencia de enzimas que lo metabolizan por predisposiciones genéticas (Mudd,⁴ 1985) y por factores que incluyen edad, género y niveles elevados de creatinina (Moghadasian,⁵ 1997). También los fármacos (antiepilépticos, metotrexate y óxido nitroso), la deficiencia de vitaminas B₆, B₁₂ y folatos elevan los niveles de Hcy y se relacionan con insuficiencia renal, cáncer de mama e hipotiroidismo (Rivara,⁶ 2006), con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (arterioesclerosis) y con disfunción cognitiva en población general (Refsum,⁷ 1998; Mayer,⁸ 1996).

Este metabolito se ha empleado como biomarcador en las patologías mencionadas (Córdoba,⁹ 1997). En adultos mayores su elevación (Selhub,¹⁰ 1993) se considera factor de riesgo de patologías vasculares oclusivas prematuras, osteoporosis, alteraciones demenciales, problemas renales, cáncer, diabetes mellitus II (Vangelder,¹¹ 2006), síndrome metabólico (Setola,¹² 2004), Parkinson (Religa,¹³ 2006) y problemas cognitivos (McMahon,¹⁴ 2006).

La hiperhomocisteinemia se relaciona con alto riesgo de patologías de coronarias, cerebrovasculares, vasculares periféricas y osteomioarticulares, con afectación al endotelio vascular, plaquetas y factores de coagulación. Su prevalencia en población general se establece entre 5 y 10% de acuerdo con un intervalo de 90 a 95 percentiles, alrededor de 15 $\mu\text{mol/L}$

(Malinow,¹⁵ 1989). Pero se menciona que el porcentaje puede ser más alto de 30 a 40% en adultos mayores (Brattström,¹⁶ 1994). En nuestro país se desconocen sus cifras.

Pacientes con infarto agudo al miocardio y con falla renal presentan niveles elevados de Hcy, la causa y mecanismos permanecen sin aclararse; sin embargo, cada vez hay más evidencia de que la causa es este metabolito y emplean vitamina B₁₂ como parte del tratamiento (Vrentzos¹⁷ 2003; Seshadri,¹⁸ 2000).

La importancia del estudio al determinar la Hcy plasmática total radica en que es un estudio útil a partir de valores moderadamente elevados, por su probable relación con patologías de la población estudiada y constituye un factor de riesgo independiente del desarrollo y progreso de patologías del adulto mayor.

El objetivo de este trabajo fue determinar los niveles de homocisteína plasmática en población adulta mayor y su posible asociación con patologías prevalentes.

Material y métodos

Diseño transversal, descriptivo y exploratorio. Se incluyeron pacientes mayores de 65 años que acudieron a consulta al Servicio de Rehabilitación Geriátrica del Instituto Nacional de Rehabilitación de 2012 a 2013, tanto de primera vez como subsecuentes.

No existe incidencia ni prevalencia hospitalaria documentada en población adulta mayor mexicana, por tanto se estudió a toda la población que asistió y que aceptó participar en el proyecto. En total fueron 212 pacientes, de los cuales se eliminaron 63 que decidieron retirar su participación o bien se negaron a la toma de la muestra sanguínea. A los participantes se les aplicó cuestionario sociodemográfico (edad, sexo) y clínico (antecedentes personales patológicos presentes o ausentes de enfermedad vascular cerebral, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica, osteoporosis, fracturas, dislipidemias, cáncer, enfermedad de Parkinson, demencias, insuficiencia renal, insuficiencia venosa periférica e índice de masa corporal).

Personal de salud confirmó ayuno de pacientes, a todos se les extrajo 5 mL de sangre periférica utilizando tubos del sistema Vacutainer que posteriormente se

envió al Laboratorio de Patología Clínica. A las muestras obtenidas se les separó el plasma en alícuotas, conservándose a -80 °C hasta su procesamiento.

La clasificación tomada para la determinación de Hcy plasmática fue: 5-14 normal, 15-29 leve y más de 30 alto (Kian,³ 2002). La cuantificación de Hcy total en plasma se hizo mediante la técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución con detección de fluorescencia (HPLC con detector fluorométrico) (Martin,¹⁹ 1999). Los resultados se obtuvieron en $\mu\text{mol/L}$ y una persona realizó la determinación de Hcy.

Análisis: estadística descriptiva para variables clínicas y demográficas de los participantes. Se aplicó prueba de Kolmogórov-Smirnov para determinar la distribución normal de las variables de interés. χ^2 para variables categóricas, ANOVA unilateral para identificar diferencias entre los niveles de homocisteína plasmática y variables independientes como edad, peso, índice de masa corporal y diferentes comorbilidades, nivel de significancia $p < 0.05$.

En el modelo de regresión lineal múltiple la variable dependiente fue nivel Hcy, se ajustaron variables por edad y género. Las variables independientes que se introdujeron en el modelo fueron edad (intervalos de 65 a 74, 75 a 84 y de más de 85 años); índice de masa corporal (D.O.F., 1998;²⁰ Bray,²¹ 1998) con intervalos de bajo peso < 18.5 , peso normal 18.5-24.9, sobrepeso 25-29.9 y obesidad ≥ 30 ; presencia de enfermedad

vascular cerebral, diabetes mellitus II, hipertensión arterial sistémica, osteoporosis, fracturas, dislipidemias, cáncer, enfermedad de Parkinson, demencias, insuficiencia renal e insuficiencia venosa periférica.

Aspectos éticos: a pesar de que la toma de muestra sanguínea es un procedimiento invasivo, ésta no representó un riesgo importante. A todos los pacientes se les solicitó su autorización y firmaron la carta de consentimiento informado, según los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Registro I.N.R. (09/12).

Resultados

Se estudiaron 149 adultos mayores, edad promedio 76.6 ± 7.2 , sexo femenino 65% y 35% masculino. 47 y 49.2% de las personas entre 65 y 74 años y entre 75 y 84 años de edad eran casados y en el grupo > 85 años 68.2% eran viudos (χ^2 16.373; $p = 0.003$). Se encontró mayor porcentaje de analfabetas en el grupo > 85 años; la educación básica presentó distribución similar en los tres grupos de edad (χ^2 25.931, $p = 0.058$), los niveles de Hcy junto con las características demográficas se observa en el *cuadro I*. Actividad actual, 45.5% del grupo 65-74 años trabaja y más de 90% de mayores de 75 años se hallan en el hogar (χ^2 46.011, $p = 0.0001$). A la variable edad y Hcy se les aplicó la prueba de Kolmogórov-Smirnov demostrando su distribución normal.

Cuadro I. Distribución demográfica y clínica por grupo de edad*.

| Variable/grupo de edad | 65-74 años | 75-84 años | > 85 años | Valor "p" |
|-----------------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| Nivel homocisteína % | | | | |
| 5 a 14 | 34.8 | 13.1 | 4.5 | 0.001 |
| 15 a 29 | 53.0 | 72.1 | 59.1 | |
| 30 y más | 12.1 | 14.8 | 36.4 | |
| Sexo % | | | | |
| Femenino | 66.7 | 62.3 | 68.2 | 0.829 |
| Masculino | 33.3 | 37.7 | 31.8 | |
| Índice de masa corporal (%) | | | | |
| Peso bajo | 0.0 | 1.6 | 0.0 | 0.175 |
| Peso normal | 27.3 | 29.5 | 50.0 | |
| Sobrepeso | 40.9 | 50.8 | 36.4 | |
| Obesidad | 31.8 | 18.0 | 13.6 | |
| *Prueba χ^2 . | | | | |

Para determinar la asociación entre los niveles de Hcy plasmática y la edad se establecieron las siguientes categorías: Hcy con rangos de 5.0 a 14.99 y > 15 y edad de 65 a 74 años y más de 75. La media de Hcy en mujeres fue de 22.3 ± 11.8 y en el caso de hombres la media fue 23.4 ± 11.9 . La media general de Hcy fue 22.7 ± 11.8 . 77.2% de la población total estudiada presentó niveles de Hcy > 15 (χ^2 14.463 y $p = 0.0001$).

Asimismo, se encontró asociación entre los grupos de edad y las enfermedades (Cuadro II).

En la ANOVA unilateral se encontraron diferencias entre los niveles de homocisteína (5 a 14; 15 a 29 y más de 30) y el peso, índice de masa corporal, edad e hipertensión arterial sistémica (Cuadro III).

Los resultados del modelo de regresión lineal múltiple para determinar las variables que pudieran ser predictivas para niveles altos de homocisteína fueron los siguientes: en el resumen del modelo se tiene una $R = 0.531$; $R^2 = 0.282$; R^2 corregida = 0.195;

error típico de la estimación de .555. Durbin-Watson de 2.097. El modelo fue significativo $F = 3.236$ $p = 0.001$. Las variables significativas en el modelo fueron: edad $p = 0.000$; IMC $p = 0.030$; HTA $p = 0.040$; osteoporosis $p = 0.004$; fracturas $p = 0.073$ y dislipidemias $p = 0.088$ (Cuadro IV).

Discusión

Los estudios de los niveles de Hcy plasmática muestran que a medida que avanza la edad, la población presenta mayores niveles de este metabolito, lo cual permite visualizar que si bien no puede inferirse que sea un factor de riesgo, sí sugiere que con poblaciones más extensas pudiera emplearse como un biomarcador para diversas patologías, sobre todo si consideramos que la esperanza de vida de la población mexicana se ha incrementado en las últimas décadas tanto en hombres como en mujeres.

Cuadro II. Asociación entre la edad y diferentes enfermedades*.

| Presencia de enfermedad % | 65-74 años | 75-84 años | > 85 años | Valor "p" |
|---------------------------|------------|------------|-------------|-----------|
| Hipertensión arterial | 36.4 | 65.6 | 59.1 | 0.003 |
| Osteoporosis | 18.2 | 24.6 | 45.5 | 0.037 |
| Insuficiencia renal | 10.6 | 14.8 | 45.5 | 0.001 |
| Cáncer | 7.6 | 8.2 | 27.3 | 0.025 |
| Enfermedad cardiovascular | 9.1 | 13.1 | 45.5 | 0.001 |
| Parkinson | 1.5 | 6.6 | 18.2 | 0.017 |
| Fracturas | 7.6 | 32.8 | 59.1 | 0.000 |
| Demencia | 6.1 | 9.8 | 31.8 | 0.004 |
| Limitación física | 51.5 | 59.0 | 86.4 | 0.015 |

*Prueba χ^2 .

Cuadro III. Diferencia entre los niveles de homocisteína y factores clínicos*.

| Variable dependiente | Factor | Estadístico F | Valor "p" |
|----------------------|-------------------------|---------------|-----------|
| Nivel homocisteína | Peso | 2.269 | 0.000 |
| Nivel homocisteína | Índice de masa corporal | 3.154 | 0.027 |
| Nivel homocisteína | Edad | 1.564 | 0.054 |
| Nivel homocisteína | Hipertensión arterial | 4.160 | 0.043 |

*Se estimó un análisis ANOVA unilateral por cada factor, en cada análisis la variable dependiente fue el nivel de homocisteína (niveles en $\mu\text{mol/L}$ moderado: 15-30; intermedio: > 30 -100 y severo: > 100 $\mu\text{mol/L}$).

Asimismo nuestros resultados muestran una relación entre los niveles de Hcy y la edad, motivo que hace relevante este tipo de estudios, pero resalta la necesidad de investigaciones más amplias para establecer con mayor exactitud los factores asociados.

En la actualidad no se cuenta con trabajos previos para hacer este estudio comparativo con otro tipo de población diferente a la hospitalaria y generalizar nuestros resultados; sin embargo, pueden considerarse para poblaciones similares a la estudiada.

La investigación sobre homocisteína conducida en diferentes países (Kian, Mudd) ha contribuido a un mejor conocimiento de este metabolito como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, renales y de tipo cognitivo (Moghadasian; Rivara). Si bien estos

estudios no fueron dirigidos de forma específica a la población adulta mayor, coinciden en la asociación entre los niveles de homocisteína y los grupos de edad, dado que en nuestra población se detectaron niveles principalmente entre 15 y 29 $\mu\text{mol/L}$ en todos los grupos de edad.

Respecto a la distribución de las edades y las enfermedades se obtuvieron resultados similares a lo reportado por diversos autores (Refsum; Córdoba; Setola) en relación con problemas de salud como hipertensión arterial, osteoporosis, insuficiencia renal, cáncer, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

Como se menciona en los resultados, variables como edad, osteoporosis, fracturas e IMC pueden considerarse como predictores de elevados valores

Cuadro IV. Modelo ajustado para niveles de homocisteína y factores predictivos en mayores de 65 años.

| Modelo | Coeficientes no estandarizados | | Coeficientes tipificados | | | Intervalo de confianza de 95% para B | |
|---------------|--------------------------------|------------|--------------------------|--------|--------------|--------------------------------------|-----------------|
| | B | Error típ. | Beta | t | Sig. | Límite inferior | Límite superior |
| Constante | -2.374 | 1.022 | | -2.322 | 0.022 | -4.397 | -0.352 |
| Edad | 0.036 | 0.008 | 0.419 | 4.700 | 0.000 | 0.021 | 0.051 |
| Osteoporosis | 0.373 | 0.127 | 0.261 | 2.944 | 0.004 | 0.122 | 0.624 |
| IMC | -0.142 | 0.065 | -0.173 | -2.196 | 0.030 | -0.270 | -0.014 |
| HTA | -0.219 | 0.105 | -0.177 | -2.079 | 0.040 | -0.426 | -0.011 |
| Fracturas | 0.220 | 0.122 | 0.155 | 1.804 | 0.073 | -0.021 | 0.460 |
| Dislipidemias | -0.167 | 0.097 | -0.132 | -1.720 | 0.088 | -0.358 | 0.025 |
| Sexo | -0.080 | 0.103 | -0.062 | -0.776 | 0.439 | -0.285 | 0.124 |
| DM2 | 0.098 | 0.102 | 0.077 | 0.962 | 0.338 | -0.103 | 0.299 |
| INSREN | 0.097 | 0.155 | 0.060 | 0.629 | 0.530 | -0.209 | 0.404 |
| Cáncer | 0.073 | 0.165 | 0.036 | 0.439 | 0.661 | -0.254 | 0.399 |
| ECV | -0.176 | 0.146 | -0.105 | -1.200 | 0.232 | -0.465 | 0.114 |
| IVP | 0.115 | 0.103 | 0.086 | 1.113 | 0.268 | -0.089 | 0.319 |
| Demencia | -0.170 | 0.171 | -0.088 | -0.993 | 0.322 | -0.509 | 0.169 |
| Parkinson | 0.148 | 0.214 | 0.057 | 0.692 | 0.490 | -0.275 | 0.571 |
| EVC | 0.243 | 0.181 | 0.119 | 1.344 | 0.181 | -0.115 | 0.600 |
| Lim. Fís. | -0.079 | 0.101 | -0.063 | -0.782 | 0.436 | -0.278 | 0.120 |

Variable dependiente: homocisteína. Variables independientes: edad, osteoporosis, índice de masa corporal (IMC), hipertensión arterial (HTA), fracturas, dislipidemias, sexo, diabetes mellitus 2 (DM2), insuficiencia renal (INSREN), cáncer, enfermedad cardiovascular (ECV), insuficiencia venosa periférica (IVP), demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad vascular cerebral (EVC), limitación física (Lim. Fís.)

de Hcy. Finalmente no se tomaron en cuenta otros factores como estado civil ni escolaridad por no tener ninguna relación con la homocisteína. Siendo la edad el factor más relevante para el estudio y para el objetivo que se perseguía.

En relación con la prevalencia de hiperhomocisteinemia se establece que para esta población se toma en cuenta entre 5 y 10%, de acuerdo con un intervalo de 90 a 95 percentiles (alrededor de 15 $\mu\text{mol/L}$) y se considera que el porcentaje puede ser más alto de 30 a 40% en adultos mayores (Malinow). En la presente investigación se constata que efectivamente los niveles de Hcy son altos en el rango de entre 15 y 29 $\mu\text{mol/L}$ en todos los grupos de edad estudiados a partir de los 65 años.

Al categorizar los grupos de edad de 65 a 74 y de 75 y más, del total de la población 77% presentó niveles de Hcy > 15 $p = 0.0001$ que es diferente a los valores de referencia de otros autores (Brattström, Martin), hecho que plantea nuevas hipótesis en el sentido de tener que realizar futuras investigaciones que permitan determinar y estandarizar los valores para la población adulta mayor en nuestro país.

Es evidente la necesidad de incrementar el conocimiento relacionado con la Hcy como factor de riesgo independiente de las patologías estudiadas y fortalecer la prevención primaria y secundaria, es decir el diagnóstico temprano, que por el momento puede considerarse una alternativa factible.

La debilidad del presente trabajo fue que no se evaluaron valores de creatinina, de vitamina B6 y B12, de folatos ni de fármacos que pueden resultar confusores en la elevación de los niveles de Hcy. Se requiere un estudio con un diseño epidemiológico diferente que evalúe si podrían considerarse factores de riesgo del aumento de la Hcy.

Dentro de sus fortalezas, podemos decir que es una investigación que contribuye a identificar los niveles de Hcy en la población adulta mayor mexicana que acudió a una institución de tercer nivel de atención y que mediante otros estudios es posible considerar la homocisteína como factor de riesgo de determinadas enfermedades.

Podemos concluir que este primer trabajo sobre niveles de Hcy en diversos grupos de edad de adultos mayores permite visualizar la necesidad de realizar futuros proyectos al respecto, con estudios comparativos con otros grupos poblacionales mediante trabajos longitudinales en los que pueda establecerse una relación causal entre los niveles elevados de Hcy y las enfermedades prevalentes en adultos jóvenes y adultos mayores.

De los resultados obtenidos se deriva la hipótesis de que los niveles altos de Hcy pueden favorecer el desarrollo de determinadas enfermedades en la población adulta mayor.

Agradecimientos

Un reconocimiento especial a todos los participantes del estudio (pacientes, médicos, y laboratoristas) por su total apoyo en el desarrollo del proyecto.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses por parte de los autores.

Bibliografía

1. Córdoba A, Blanco F, González F. Bases moleculares de la hiperhomocisteinemia. *Quim Clin*. 1998; 17 (1): 5-18.
2. Bjørke MA, Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescent. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78 (1): 7-21.
3. Kian T, Zavaleta M, Romero B. Valores referenciales de homocisteína plasmática en adultos aparentemente sanos de Lima-Perú. Diagnóstico (Internet). 2002 citado 14 Abril 2002; 41 (1). Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2002/ene-feb02/28-36>
4. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985; 37 (1): 1-31.
5. Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ. Homocystine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med*. 1997; 157 (20): 2299-2308.
6. Rivara ML, Di Genaro G, González RD. Homocisteína y enfermedad vascular oclusiva. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. 2006; 154: 24-30.
7. Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 1998; 49: 31-62.
8. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27 (3): 517-527.
9. Córdoba A, Blanco F, González F. Hiperhomocisteinemia, un nuevo marcador de riesgo vascular. *Med Clin (Barc)*. 1997; 109: 715-725.
10. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993; 270 (22): 2693-2698.
11. Vangelder E, Delecourt F, Cardozo MB, Dhondt JL, Forzy G. Hyperhomocysteinaemia and type 2 diabetes. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006; 64 (5): 485-489.

12. Setola E, Monti LD, Galluccio E, Pallosi A, Fragasso G, Paroni R et al. Insulin resistance and endotelial function are improved after folate and vitamin B12 therapy in patients with metabolic syndrome: relationship between homocysteine levels and hyperinsulinemia. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151 (4): 483-489.
13. Religa D, Czyzewski K, Styczynska M, Peplonska B, Lolk J, Chodakowska ZM et al. Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2006; 404 (1-2): 56-60.
14. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med.* 2006; 354 (26): 2764-2772.
15. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, Wong PW, Coull B. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation.* 1989; 79 (6): 1180-1188.
16. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med.* 1994; 236 (6): 633-641.
17. Vrentzos GE, Papadakis JA, Vardakis KE, Maliaraki N, Stilianou K. Intravenous administration of vitamin B12 in the treatment of hyperhomocysteinemia associated with end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2003; 16 (4): 535-539.
18. Seshadri N, Robinson K. Homocisteína, vitaminas B, y arteriopatía coronaria. *Medical Clinics of North America.* 2000; 84: 219-241.
19. Martin SC, Tsakas-Ampatzis I, Bartlett WA, Jones AF. Measurement of plasma total homocysteine by HPLC with coulometric detection. *Clin Chem.* 1999; 45 (1): 150-152.
20. Diario Oficial de la Federación. Manejo integral de la Obesidad. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998: 3-4.
21. Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity *Handbook of obesity*, Vol. 2, 4th ed. New York: Marcel Dekker, 1998. pp. 53-75.