

**RELACION ENTRE HIPERHOMOCISTEINEMIA, GLUCOSA, UREA,
CREATININA Y PERFIL LIPIDICO**

ERIKA JULIETH MONTIEL CARVAJAL

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial

Para optar el título de

BACTERIÓLOGA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BACTERIOLOGÍA

BOGOTA, D.C

NOVIEMBRE DE 2009

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la Resolución No 13 de Julio de 1946.

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Sólo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por que las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

**RELACION ENTRE HIPERHOMOCISTEINEMIA GLUCOSA, UREA,
CREATININA Y PERFIL LIPIDICO**

ERIKA JULIETH MONTIEL CARVAJAL

APROBADO



Martha Bermúdez, Biol. PhD.

DIRECTORA



Dra. Diana Patiño, Bact.

JURADO

**RELACION ENTRE HIPERHOMOCISTEINEMIA GLUCOSA, UREA,
CREATININA Y PERFIL LIPIDICO**

ERIKA JULIETH MONTIEL CARVAJAL

APROBADO

Dra. Ingrid Schuler, Biol. PhD
DECANA ACADEMICA

Dra. Luz Amparo Maldonado,
M.Ed.
DIRECTORA DE CARRERA

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Martha Bermúdez por su apoyo, colaboración, guía, confianza y dedicación durante el desarrollo del trabajo.

A la bacterióloga Karol Prieto por su apoyo, asesoramiento, y compañía a lo largo de todo el proyecto.

A la Pontificia Universidad Javeriana, especialmente al laboratorio de hematología y al Instituto de genética humana, a todas las personas que en ellos trabajan, quienes aportaron y apoyaron en la realización de esta investigación.

Al Profesor Miguel Pinzón, por su asesoría y guía en la parte estadística de este estudio.

A todos aquellos que de una u otra manera colaboraron en la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCION.....	12
2. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
3. MARCO TEORICO.....	16
3.1 HOMOCISTEINA.....	16
3.2 HIPERHOMOCISTEINEMIA.....	17
3.3 HIPERHOMOCISTEINEMIA Y RELACION CON DIABETES.....	18
3.4 HIPERHOMOCISTEINEMIA Y RELACION CON INSUFICIENCIA RENAL.....	20
3.5 HIPERHOMOCISTEINEMIA Y RELACION CON LIPIDOS.....	21
4. OBJETIVOS.....	26
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	26
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	26
5. METODOLOGIA.....	27
5.1 POBLACION OBJETIVO.....	27
5.2 METODOS.....	31
5.2.1 CUANTIFICACION DE COLESTEROL.....	32
5.2.2 CUANTIFICACION DE COLESTEROL HDL.....	32
5.2.3 CUANTIFICACION DE LDL.....	32
5.2.4 CUANTIFICACION DE TRIGLICERIDOS.....	32
5.2.5 CUANTIFICACION DE GLUCOSA.....	33
5.2.6 CUANTIFICACION DE CREATININA.....	33

5.2.7	CUANTIFICACION DE UREA.....	33
5.2.8	CUANTIFICACION DE APOLIPOPROTEINA AI.....	33
5.2.9	CUANTIFICACION DE HOMOCISTEINA.....	33
5.2.10	SUERO PARA EL CONTROL DE CALIDAD Y LA CALIBRACION EN QUIMICA CLINICA.....	34
6.	ANALISIS DE LA INFORMACION.....	36
7.	RESULTADOS.....	37
8.	DISCUSIÓN.....	44
9.	CONCLUSIONES.....	47
10.	RECOMENDACIONES.....	48
11.	REFERENCIAS.....	49
12.	ANEXOS.....	53
12.1	ANEXO1:(INSERTO COLESTEROL).....	40
12.2	ANEXO 2: (INSERTO COLESTEROL HDL)	42
12.3	ANEXO 3: (INSERTO TRIGLICERIDOS)	44
12.4	ANEXO 4: (INSERTO GLUCOSA)	46
12.5	ANEXO 5: (INSERO CREATININA)	48
12.6	ANEXO 6: (INSERTO UREA)	50
12.7	ANEXO 7: (INSERTO APOLIPOPROTEINA A-I)	52
12.8	ANEXO 8: (INSERTO HOMOCISTEINA)	54
12.9	ANEXO 9: (INSERTO CONTROL HUMATROL)	56
12.10	ANEXO 10: (INSERTO CONTROL LIPIDOS).....	63
12.11	ANEXO 11: (CURVA DE CALIBRACION)	64

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA 1. Metabolismo de la homocisteína.....	17
FIGURA 2. Alteraciones en el metabolismo de la homocisteína.....	18
FIGURA 3. Efectos propuestos de la hiperhomocisteinemia sobre el metabolismo de las HDL.....	25
FIGURA 4. Esquema de metodología.....	31
FIGURA 5. Media de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, glucosa, creatinina, urea, homocisteína y apolipoproteína AI de población hiperhomocisteinemicos moderados no hipertensos y controles sanos.....	38
FIGURA 6. Media de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, glucosa, creatinina, urea, homocisteína y apolipoproteína AI de población hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos y controles sanos.....	40
FIGURA 7. Media de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, glucosa, creatinina, urea, homocisteína y apolipoproteína AI de población hiperhomocisteinemicos severos y controles sanos.....	42

LISTA DE TABLAS

	Pág.
TABLA 1. Edades y sexo de hiperhomocisteinemicos moderados no hipertensos / controles.....	28
TABLA 2: edades y sexo de hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos / controles sanos. M (masculino), F (femenino).....	29
TABLA 3: edades y sexo de hiperhomocisteinemicos severos / controles sanos. M (masculino), F (femenino).....	30
TABLA 4. Valores de media, desviación estándar y varianza de la población hiperhomocisteinemicos moderados no hipertensos y controles sanos.....	37
TABLA 5. Valores de media, desviación estándar y varianza de la población hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos y controles sanos.....	39
TABLA 6. Valores de media, desviación estándar y varianza de la población hiperhomocisteinemicos severos y controles sanos.....	41

RESUMEN

La hiperhomocisteinemia es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de niveles elevados de homocisteína en sangre. Esta investigación analizó 30 individuos (15 pacientes y 15 controles sanos), divididos en tres grupos, 3 hiperhomocisteinemicos moderados no hipertensos y 3 controles sanos, 6 hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos y 6 controles sanos, y 6 hiperhomocisteinemicos severos y 6 controles sanos.

Se midieron las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), baja densidad (C-LDL), glucosa, creatinina, urea, apolipoproteína AI (Apo AI) y homocisteína. Las pruebas se realizaron por métodos colorimétricos, turbidimétricos y de inmunoensayo. La relación entre hiperhomocisteinemia y las variables de riesgo (colesterol total, C-HDL, C-LDL, triglicéridos, glucosa, creatinina, urea y Apo AI), fueron evaluadas mediante la prueba exacta de Fisher para calcular directamente la probabilidad de frecuencias observadas en una tabla de contingencia de 2X2.

Los resultados mostraron asociación de la hiperhomocisteinemia entre los 3 grupos, con los niveles de glucosa ($p=0,05$) y con los niveles de Apo AI ($p=0,02$); pero no mostraron asociación con el colesterol total ($p=0,32$), C-HDL ($p=0,17$), C-LDL ($p=0,5$), triglicéridos ($p=0,22$), creatinina ($p=0,45$), urea ($0,25$). Con la prueba de Kruskal Wallis se comparó si los valores de cada variable de riesgo en los 3 grupos de estudio y controles son

significativamente distintos entre ellos. Colesterol total ($p=0,03$), C-HDL ($p=0,01$), C-LDL ($p=0,01$).

Mediante la prueba de Mann Whitney no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguna variable entre hiperhomocisteinemicos moderados sin hipertensión y su grupo control, en hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos y su grupo control, se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los niveles de glucosa ($p=0,04$) y homocisteína ($p=0,005$), y en hiperhomocisteinemicos severos se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a C-HDL ($p=0,02$), homocisteína ($p=0,03$) y Apo AI ($p=0,008$).

Se concluye que se encontraron niveles disminuidos de Apo AI y C-HDL que apoyan la propuesta sugiriendo que puede existir una tendencia hacia la aterogenesis probablemente relacionada con la hiperhomocisteinemia que tienen estos pacientes.

1. INTRODUCCION

La hiperhomocisteinemia es una alteración en el metabolismo de la homocisteína. Esta alteración metabólica puede ser el resultado de mutaciones genéticas de las enzimas que metabolizan la homocisteína, deficiencias nutricionales de vitaminas que funcionan como cofactores o sustratos para enzimas o cualquier combinación de las anteriores. La principal causa es la deficiencia de cistationina beta sintasa (CBS), enzima principal en el proceso de transulfuración y en la que también es posible detectar grandes cantidades de homocisteína en orina (homocistinuria). (Genaro y col, 2006).

La elevación moderada de la concentración de homocisteína plasmática constituye un factor de riesgo no clásico de padecer enfermedad vascular con afectación del sistema nervioso central, el sistema vascular periférico y el coronario. Las manifestaciones clínicas de la homocistinuria incluyen vasculopatías y enfermedades neurológicas, malformaciones óseas y del cristalino del ojo, así como eventos tromboticos. (Obeid y col, 2007).

Los pacientes diabéticos con hiperhomocisteinemia pueden tener riesgo elevado de padecer complicaciones cardiovasculares e importancia patogénica relevante en el desarrollo de la macroangiopatía diabética. (Rudy y col, 2005).

En pacientes urémicos la tasa de mortalidad atribuible a patologías cardiovasculares es 30 veces superior a la de la población general. Este riesgo no es atribuible solamente a la presencia de factores de riesgo convencionales como el hiperparatiroidismo o la hipertrigliceridemia. La hiperhomocisteinemia es el factor de riesgo más prevalente de todos. (Sánchez y col, 2007).

Autores como Liao y Mikael han informado que los niveles de homocisteína están correlacionados con los niveles del colesterol HDL y de la apolipoproteína AI, ya que un incremento en la concentración de la primera también se ha asociado con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Esto puede llevar a un accidente cerebrovascular o infarto del miocardio. De la misma manera se han descrito posibles mecanismos por lo que la hiperhomocisteinemia inhibe la biosíntesis y función del colesterol HDL.

El objetivo de este trabajo fue determinar la relación entre la hiperhomocisteinemia severa y moderada con los niveles de glucosa, urea, creatinina, perfil lipídico y apolipoproteína AI, en pacientes homocigotos y heterocigotos para alguna de las mutaciones del gen de la enzima cistationina β sintasa. Estos resultados servirán como objeto de seguimiento, evaluación y control en estos pacientes para la prevención de complicaciones generadas por la patología.

2. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El metabolismo de la homocisteína y la hiperhomocisteinemia, han sido objeto de especial interés en los últimos años, las bases bioquímicas, las manifestaciones clínicas, en especial en la relación como factor de riesgo no clásico de padecer enfermedad vascular fundamentada en que la homocisteína puede causar daño a la matriz vascular propiciando mecanismos oxidativos con la subsecuente disminución de la acción antitrombótica del endotelio y propagación del músculo liso. También la afectación del sistema nervioso central ya que el metabolismo anormal de la homocisteína y del folato podría estar implicado en defectos del tubo neural.

Existen cada vez más evidencias que hacen necesario identificar a tiempo la alteración del metabolismo de la homocisteína para acceder a tratamientos preventivos con objeto de conseguir una mejor reducción de eventos cardiovasculares.

Los factores más importantes que se han señalado como causantes de la hiperhomocisteinemia en la insuficiencia renal son la pérdida de parénquima renal, los efectos tóxicos debidos a la uremia, la dieta, déficits vitamínicos, drogas, factores relacionados con la diálisis. (Rudy y col, 2005).

Los diabéticos tienen una alta incidencia de complicaciones cardiovasculares. En estos pacientes las alteraciones de la hemostasia,

agregación plaquetaria, fibrinólisis y disfunción endotelial son mediadas parcial o totalmente por la homocisteína. (Sánchez y col, 2007).

Liao y colaboradores proponen dos posibles mecanismos por lo que la hiperhomocisteinemia inhibe la biosíntesis y función del colesterol HDL:

1) Reducción de la expresión de apoA-I. [ApoA-I es la proteína principal del colesterol HDL y también funciona como un cofactor de la enzima lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT)].

2) Aumento del aclaramiento del colesterol. (Liao y col, 2007).

Basados en los anteriores mecanismos o factores y en que la relación entre hiperhomocisteinemia y dislipidemia, incluyendo la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, baja concentración plasmática de lipoproteínas de alta densidad (HDL), hiperglicemia, creatinemia, uremia, no ha sido analizada de manera específica. Es necesario evidenciar los cambios en el perfil lipídico, en el metabolismo del colesterol HDL, glucosa, creatinina y urea en pacientes hiperhomocisteinémicos homocigotos y heterocigotos para alguna de las mutaciones de la enzima cistationina beta sintasa (C β S).

3. MARCO TEORICO

3.1 HOMOCISTEINA

La homocisteína es un aminoácido que se sintetiza en el organismo a partir de otro aminoácido: la metionina. La única fuente de metionina es la ingesta, a partir principalmente de proteínas animales (Suarez y col, 2001).

El metabolismo de la homocisteína está relacionado con las vitaminas B6, B12 y ácido fólico debido a que estas vitaminas participan como coenzimas o substratos en el metabolismo, por esto existe una fuerte relación entre los niveles plasmáticos de estas vitaminas y los niveles de homocisteína. El ácido fólico regula la vía metabólica catalizada por la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la vitamina B12 en cambio regula la vía catalizada por la Metionina sintetasa. La vitamina B6 actúa como cofactor para la cistationina sintetasa. (Carlsson, 2006).

La metionina se metaboliza, principalmente en el hígado, en homocisteína (figura 1). A partir de aquí, la homocisteína puede seguir dos vías:

1) Remetilación: transformarse de nuevo en metionina, mediante un proceso catalizado por la enzima metionina sintasa y dependiente de la vitamina B12 y del N5-metil-tetrahidrofolato (que actúan como cofactor y como dador de metilo).

2) Transulfuración: unirse a la serina y transformarse en cisteína, que se elimina por la orina. Esta segunda vía depende de la enzima cistationina β sintasa, que tiene a la vitamina B6 como cofactor (Welch y col, 1998).

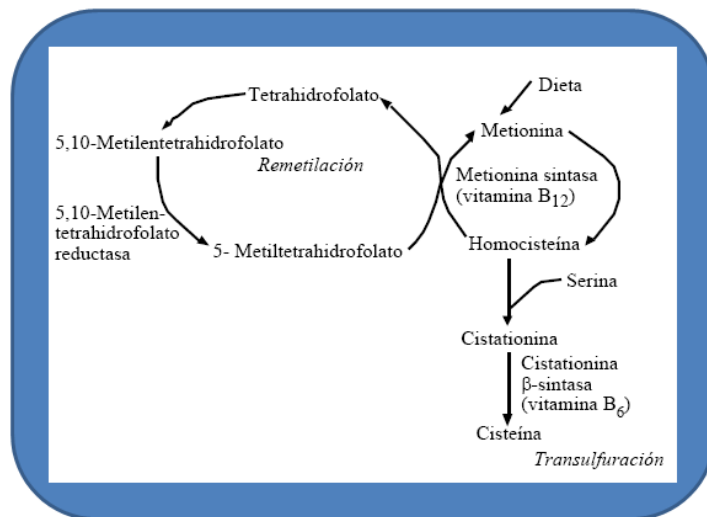


FIGURA 1. Metabolismo de la homocisteína. Tomado de Suárez 2001.

3.2 HIPERHOMOCISTEINEMIA

La concentración de homocisteína en plasma en población colombiana es $X \pm DS$ 10.52 ± 2.9 mM (Bermúdez y col, 2006). Un nivel elevado de homocisteína en plasma es denominado hiperhomocisteinemia que es una alteración en el metabolismo de la homocisteína. Hiperhomocisteinemia moderada es de 14,5 – 100 mM e hiperhomocisteinemia severa mayor a 100mM (Bermúdez y col, 2006). Esta alteración metabólica puede ser el resultado de mutaciones genéticas de las enzimas que metabolizan la homocisteína, deficiencias nutricionales de vitaminas que funcionan como

cofactores o sustratos para enzimas o cualquier combinación de las anteriores (figura 2).

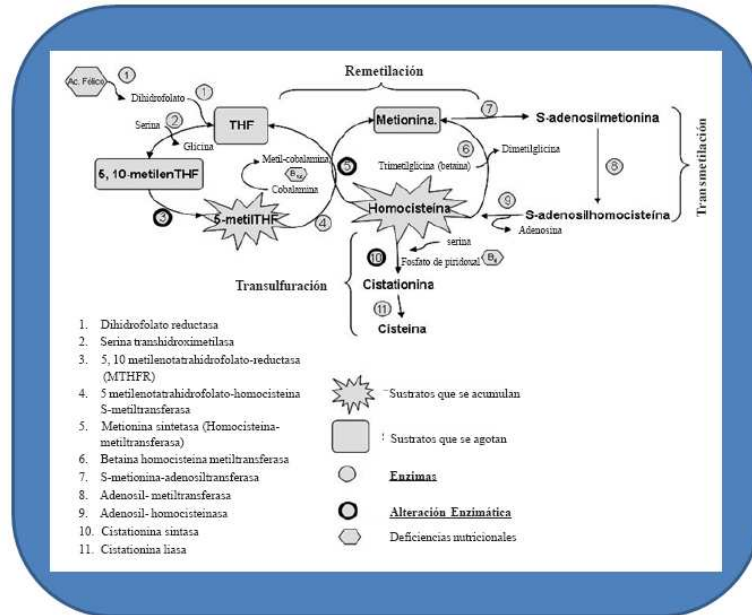


FIGURA 2. Alteraciones en el metabolismo de la homocisteína. Tomado de Sánchez, 2009.

3.3 HIPERHOMOCISTEINEMIA Y RELACION CON DIABETES

Los pacientes con diabetes mellitus están predispuestos al desarrollo de aterosclerosis. A su vez, los pacientes diabéticos con hiperhomocisteinemia podrían tener riesgo elevado de padecer complicaciones cardiovasculares e importancia patogénica relevante en el desarrollo de la macroangiopatía diabética.

Por otra parte, los diabéticos tipo 2 tienen una alta incidencia de complicaciones cardiovasculares. En estos pacientes se ha detectado una alta prevalencia de hiperhomocisteinemia.

Es posible que en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular las alteraciones de la hemostasia, agregación plaquetaria, fibrinólisis y disfunción endotelial sean mediados parcial o totalmente por la homocisteína. La vasodilatación endotelio-dependiente es menor en la población con diabetes tipo 1 que en los no diabéticos, lo que constituye un índice que indica que el endotelio reacciona en forma anormal en estos pacientes. El óxido nítrico (NO) es neutralizado por interacción con aniones superóxido, con peróxidos de lípidos, con lipoproteínas oxidadas y con productos finales de glicosilación avanzada (AGEPs). Recientemente se postula que la hiperglicemia provoca depleción de L-arginina comprometiendo la síntesis del NO, factor que influye en el desarrollo de la nefropatía diabética debido a que la hiperglicemia aumenta la vía metabólica de los polioles cuando el NADPH-dependiente de la enzima aldosa reductasa convierte glucosa a sorbitol. La consecuencia es la alteración en el balance NADPH / NADP, o sea el estado redox y la función de la NO sintetasa como antioxidante; así como también la enzima glutatión reductasa, dependiente del glutatión (el más importante antioxidante celular) y el NADPH (Benavides, 2008).

El conocimiento del metabolismo de la homocisteína en diabéticos y la presencia de hiperhomocisteinemia es importante al ser la hiperhomocisteinemia potencialmente reversible con suplementos

vitamínicos, lo que supondría beneficios terapéuticos en la prevención del daño vascular. El tratamiento con antioxidantes mejoraría a su vez la estabilidad y el mecanismo de acción del NO. (Rudy y col, 2005).

3.4 HIPERHOMOCISTEINEMIA Y RELACION CON INSUFICIENCIA RENAL

Se presenta hiperhomocisteinemia ligera o moderada desde estadios iniciales de la insuficiencia renal, describiendo un incremento de los niveles de homocisteína paralelo al deterioro de la función renal debido fundamentalmente al incremento de la homocisteína oxidada.

Los factores potenciales más importantes que se han señalado como causantes de la hiperhomocisteinemia en la insuficiencia renal son la pérdida de parénquima renal, los efectos tóxicos debidos a la uremia, la dieta (la restricción de proteínas), déficits vitamínicos, drogas (ciclosporina; en el caso de trasplante de riñón), factores relacionados con la diálisis.

La insuficiencia renal crónica es consecuencia de la pérdida irreversible de un gran número de nefronas funcionales. Es un proceso dinámico que implica cambios metabólicos, hormonales y bioquímicos y que suele ir acompañado frecuentemente de estados de malnutrición.

Las posibles causas de hiperhomocisteinemia en la uremia incluyen las siguientes:

- 1) Alteración de la excreción renal.
- 2) Reducción del metabolismo renal.
- 3) Deficiencia de cofactores.
- 4) Inhibición de enzimas relacionados con el metabolismo de la homocisteína por retención de toxinas urémicas causado por la deficiencia de vitaminas hidrosolubles, como el ácido fólico.
- 5) El genotipo C677T de la enzima MTHFR, que está asociado con la patología cardiovascular en la insuficiencia renal crónica y puede ser un indicador más significativo que la homocisteína en la patología renal. (Sánchez y col, 2007).

3.5 HIPERHOMOCISTEINEMIA Y RELACION CON LIPIDOS

El colesterol está presente en los tejidos y en el plasma como colesterol libre o almacenado, combinado con un ácido graso de cadena larga como éster de colesterol. En el plasma, ambas formas son transportadas en lipoproteínas plasmáticas. Se sintetiza a partir de acetil coA en muchos tejidos, y es el precursor de todos los otros esteroides en el cuerpo, como corticosteroides, hormonas sexuales, ácidos biliares y vitamina D. La lipoproteína de baja densidad (LDL) plasmática es el vehículo de captación del colesterol y el éster de colesterol en muchos tejidos. El colesterol libre es extraído de los tejidos por la lipoproteína de alta densidad (HDL) plasmática y transportado al hígado, desde donde se elimina del cuerpo ya sea sin

transformación o después de la conversión en ácidos biliares en el proceso conocido como transporte inverso de colesterol. La parte proteica de una lipoproteína se conoce como apolipoproteína. Las principales apolipoproteínas de HDL son la A-I, A-II, A-IV. La apolipoproteína de LDL es la B-100. El papel del colesterol en forma de LDL oxidada en los procesos patológicos es principalmente en la génesis de la aterosclerosis que causa la enfermedad cardiovascular en sus tres formas de presentación: cerebrovascular, coronaria y vascular periférica (Harper, 2007).

La hipótesis que la elevación plasmática de homocisteína está relacionada con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica fue propuesta por primera vez por McCully, porque notó que los niños con homocistinuria desarrollaron apoplejías y murieron. Encontró que estos niños tenían una acumulación severa de placa en sus arterias y teorizó un vínculo entre las enfermedades de las arterias y los altos niveles de homocisteína que se acumulan en la sangre de niños con hiperhomocisteinemia. Desde entonces, un sin número de evidencias confirman la relación entre los niveles elevados de homocisteína y la enfermedad cardiovascular. (McCully, 1969).

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo no clásico para enfermedad arterial coronaria (EAC). La relación entre Hiperhomocisteinemia, dislipidemia y aterosclerosis se ha estudiado y se han propuesto los siguientes mecanismos bioquímicos que contribuyen a la aterosclerosis:

- 1)** Hipometilación por la formación de S-adenosilhomocisteína (SAH), un potente inhibidor biológico de transmetilasas dependientes de S-adenosilmetionina. La inhibición de las reacciones de transmetilación dependientes de esta última, es revelada por la conversión metabólica de S-adenosilhomocisteína en adenosina y L-homocisteína mediante una reacción reversible, catalizada por la enzima S-adenosilhomocisteína hidrolasa.
- 2)** Conversión metabólica de homocisteína a homocisteína tiolactona, un metabolito tóxico que puede inducir al estrés del retículo endoplásmico. (Liao y col, 2007).
- 3)** Debido a que la homocisteína induce cambios en el estado redox de aminotioles plasmáticos (glutatión, cisteína, cisteinilglicina), que puede tener importantes consecuencias en la transcripción génica, en el transporte de proteínas glucosiladas por interacción de la homocisteína con el factor-kB nuclear de transcripción y también con el plegamiento de las glucoproteínas en el retículo endoplasmático, mediante la interferencia con puentes disulfuro. (Sierra y col, 2000).
- 4)** La hiperhomocisteinemia induce estrés oxidativo en el endotelio a través de diversos mecanismos como el aumento de expresión de la enzima prooxidante NAD(P)H oxidasa que genera anión superóxido el cual interacciona con el óxido nítrico (NO) formándose peroxinitrito con lo que disminuye la disponibilidad de ésta molécula. A esto se agrega que la hiperhomocisteinemia aumenta los niveles de la dimetil arginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)

que normalmente es metabolizado a citrulina. Al no inactivarse el ADMA compete con la L-arginina que es el sustrato de la eNOS y la consecuencia es una menor producción de NO. (Faraci y col, 2004)

5) Disminución de la expresión de enzimas antioxidantes o a través de la unión al óxido nítrico (Liao y col, 2007), debido a que la homocisteína no sólo causa un aumento de la formación de H_2O_2 , sino también una disminución de su capacidad para detoxificar a través de varios mecanismos. La homocisteína, aun cuando estimula la producción endotelial de óxido nítrico (NO), disminuye el NO bioactivo, ya que el O_2 formado en su autooxidación reacciona con el NO formándose peroxinitrito (OONO). Por otra parte, la homocisteína inhibe la actividad de la glutatión peroxidasa *in vitro*, además de reducir el mRNA de la isoforma intracelular de esta enzima. (Seyithan y col, 2008).

Por otra parte Liao y colaboradores han informado que la homocisteína está correlacionada (figura 3) con el colesterol HDL y la apolipoproteína AI en pacientes de sexo masculino con enfermedad coronaria. (Liao et al, 2006). En ratones homocigotos ($C\beta S^- / C\beta S^-$) para la enzima Cistationina β sintasa se presentó un decrecimiento en los niveles de colesterol HDL y disminución de los niveles de apolipoproteína AI y una aceleración de la aterosclerosis (Liao y col, 2005).

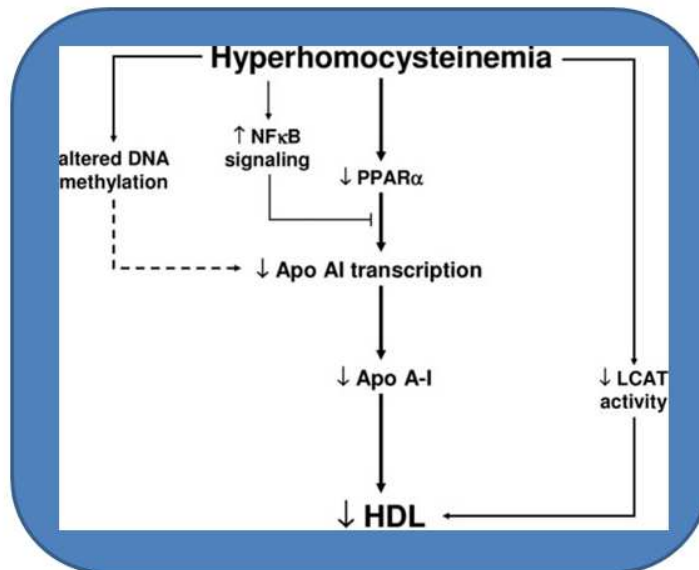


FIGURA 3. Efectos propuestos de la hiperhomocisteinemia sobre el metabolismo de las HDL. Tomado de Devlin, 2006.

Los mismos autores proponen dos posibles mecanismos por lo que la hiperhomocisteinemia inhibe la biosíntesis y función del colesterol HDL:

- 1) Reducción de la expresión de apoA-I. [ApoA-I es la proteína principal del colesterol y también funciona como un cofactor de la enzima lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT)].
- 2) Aumento del aclaramiento del colesterol. (Liao y col, 2007).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre la hiperhomocisteinemia severa y moderada, y los niveles séricos de: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, glucosa, creatinina, urea y apolipoproteína A-I en pacientes homocigotos y heterocigotos para alguna de las mutaciones del gen de la enzima cistationina β sintasa.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. cuantificar los niveles séricos de: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, glucosa, creatinina, urea y apolipoproteína A-I en los pacientes hiperhomocisteinemicos severos y moderados y en los pacientes del grupo control.
2. Analizar la relación entre niveles de hiperhomocisteinemia y perfil lipidico y niveles séricos de: glucosa, creatinina y urea para cada uno de los grupos de la población de estudio comparado con los grupos control.
3. Revisar posibles mecanismos por los cuales la hiperhomocisteinemia afecta el metabolismo del colesterol HDL. De acuerdo a lo reportado por la literatura científica revisada y a los resultados obtenidos.

5. METODOLOGIA

5.1 POBLACION OBJETIVO

La población objeto de estudio está conformada por pacientes diagnosticados con hiperhomocisteinemia severa (homocigotos con la mutación p.T191M de la CBS) e hiperhomocisteinemicos moderados (heterocigotos o no portadores de la mutación p.T191M de la CBS) con o sin hipertensión arterial, ya que este es un factor de riesgo que se asocia clásicamente con la aparición prematura de enfermedad cardiovascular.

Estos pacientes fueron obtenidos de estudios anteriores realizados en el Instituto de Genética Humana (IGH) de la Pontificia Universidad Javeriana.

El grupo control fue integrado por personas sanas, de la misma edad y sexo, ver tablas 1, 2 y 3.

El tamaño de la muestra fue de 6 pacientes hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos y sus respectivos 6 controles sanos, 3 pacientes hiperhomocisteinemicos moderados y sus respectivos 3 controles sanos, y 6 hiperhomocisteinemicos severos y sus respectivos 6 controles sanos.

RANGO DE EDAD HIPERHOMOCISTEINEMICOS MODERADOS NO HIPERTENSOS / CONTROLES SANOS	SEXO	EDAD
HIPERHOMOCISTEINEMICOS MODERADOS 31-40 AÑOS	F	36
CONTROLES SANOS 31-40 AÑOS	F	34
HIPERHOMOCISTEINEMICOS MODERADOS 41-50 AÑOS	F	42
CONTROLES SANOS 41-50 AÑOS	F	42
HIPERHOMOCISTEINEMICOS MODERADOS 51-60 AÑOS	F	55
CONTROLES SANOS 51-60 AÑOS	F	54

TABLA 1: edades y sexo de hiperhomocisteinemicos moderados no hipertensos / controles sanos. M (masculino), F (femenino).

RANGO DE EDAD HIPERHOMOCISTEINEMICOS MODERADOS HIPERTENSOS / CONTROLES SANOS	SEXO	EDAD
HIPERHOMOCISTEINEMICOS MODERADOS 51-60 AÑOS	M	54
CONTROLES SANOS 51-60 AÑOS	M	55
HIPERHOMOCISTEINEMICOS MODERADOS 61-70 AÑOS	M	65
	M	67
CONTROLES SANOS 61-70 AÑOS	M	61
	M	68
HIPERHOMOCISTEINEMICOS MODERADOS 71-80 AÑOS	M	72
	F	71
	F	75
CONTROLES SANOS 71-80 AÑOS	M	71
	F	70
	F	74

TABLA 2: edades y sexo de hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos / controles sanos. M (masculino), F (femenino).

RANGO DE EDAD HIPERHOMOCISTEINEMICOS SEVEROS / CONTROLES SANOS	SEXO	EDAD
HIPERHOMOCISTEINEMICOS SEVEROS 1-10 AÑOS	M	10
CONTROLES SANOS 1-10 AÑOS	M	10
HIPERHOMOCISTEINEMICOS SEVEROS 11-20 AÑOS	M	16
CONTROLES SANOS 11-20 AÑOS	M	16
HIPERHOMOCISTEINEMICOS SEVEROS 21-30 AÑOS	M	23
	F	23
	M	25
	M	25
CONTROLES SANOS 21-30 AÑOS	M	23
	F	23
	M	25
	M	25

TABLA 3: edades y sexo de hiperhomocisteinemicos severos / controles sanos. M (masculino), F (femenino).

5.2 METODOS

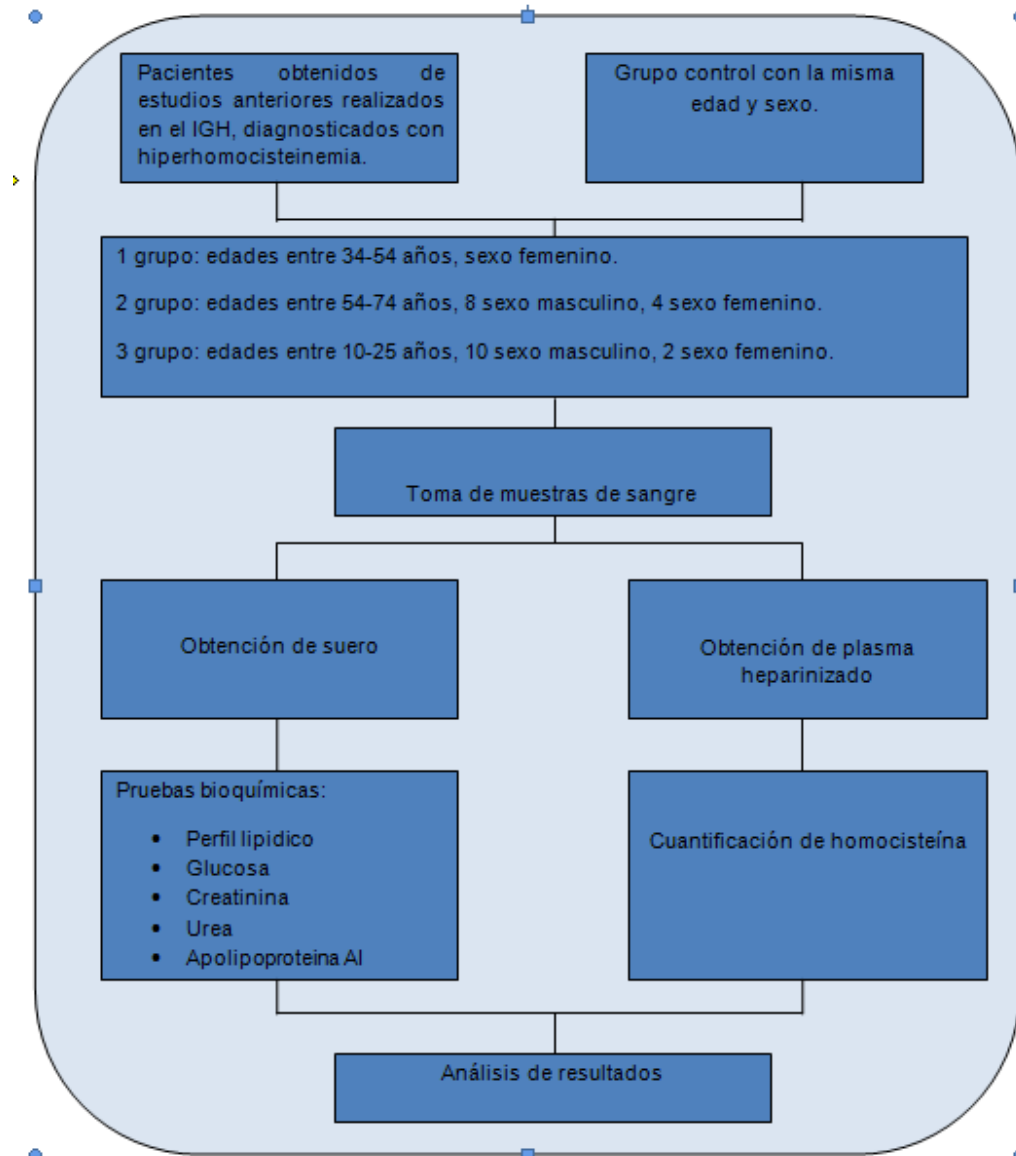


FIGURA 4. Esquema de metodología.

5.2.1 CUANTIFICACION DE COLESTEROL (COLESTEROL OXIDASA-PEROXIDASA)

Para la determinación de colesterol total se utilizaron reactivos comerciales que incluyen las enzimas y sustratos necesarios, ver anexo 1.

5.2.2 CUANTIFICACION DE COLESTEROL HDL (FOSDOTUNGSTATO/Mg COLESTEROL OXIDASA/PEROXIDASA)

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y baja densidad (LDL) del suero o plasma, se precipitan con fosfotungstato en presencia de iones magnesio. Tras su centrifugación, el sobrenadante claro conteniendo las proteínas de alta densidad (HDL) se emplea para determinar el colesterol HDL, ver anexo 2.

5.2.3 CUANTIFICACION DE LDL

Se calculó el LDL con la formula de Friedewald ($CT\ total - HDL - TG/5$). Esta fórmula es válida siempre que los triglicéridos no superen los 400 mg/dL.

5.2.4 CUANTIFICACION DE TRIGLICERIDOS (GLICEROL FOSFATO DESHIDROGENASA-PEROXIDASA)

Para la determinación de triglicéridos se utilizaron reactivos comerciales que incluyen las enzimas y sustratos necesarios, ver anexo 3.

5.2.5 CUANTIFICACION DE GLUCOSA (GLUCOSA OXIDASA-PEROXIDASA)

Para la determinación de glucosa se utilizaron reactivos comerciales que incluyen las enzimas y sustratos necesarios, ver anexo 4.

5.2.6 CUANTIFICACION DE CREATININA (REACCION DE JAFFE)

Para la determinación de creatinina se utilizaron reactivos comerciales que incluyen las enzimas y sustratos necesarios, ver anexo 5.

5.2.7 CUANTIFICACION DE UREA (REACCION DE BERTHELOT)

Para la determinación de urea se utilizaron reactivos comerciales que incluyen las enzimas y sustratos necesarios, ver anexo 6.

5.2.8 CUANTIFICACION DE APOLIPOPROTEINA A-I (TURBIDIMETRIA)

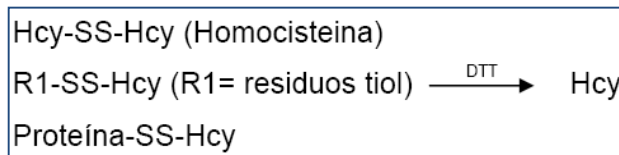
La apolipoproteína A-I presente en la muestra precipita en presencia de anticuerpos anti-apolipoproteína A-I humana. La dispersión de luz generada por los complejos antígeno-anticuerpo es proporcional a la concentración de apolipoproteína A-I y puede ser cuantificada por turbidimetría, Ver anexo 7.

5.2.9 CUANTIFICACION DE HOMOCISTEINA

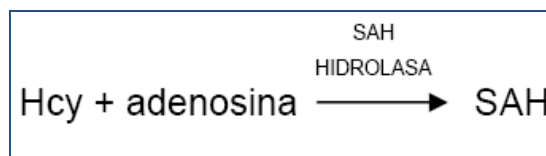
El ensayo de la homocisteína IMX es basado en el inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA). La homocisteína unida a proteínas (forma oxidada) es reducida a homocisteína libre y esta homocisteína libre es

enzimáticamente convertida a S-adenosil-L-homocisteína (SAH) como se muestra en la siguiente reacción:

Reducción: la homocisteína y la mezcla de disulfuro y la forma unida a proteínas de la homocisteína presente en la muestra son reducidas a la forma libre por el uso del ditioneitol (DTT).



Conversión enzimática: la homocisteína total libre, es convertida a S-adenosil-L-homocisteína (SAH) por el uso de SAH hidrolasa y exceso de adenosina, ver anexo 8.



5.2.10 SUERO PARA EL CONTROL DE CALIDAD Y LA CALIBRACION EN QUIMICA CLINICA

El tipo de suero control que se uso fue el normal validado para todos los analitos; en cuanto a la apolipoproteina A1 se realizo una curva de calibración para representar gráficamente los valores de diferencia de absorbancia de cada patrón frente a la respectiva concentración de apolipoproteína A-I. La concentración de apolipoproteína A-I en la muestra se

calculo por interpolación de su diferencia de absorbancia en la curva de calibración, ver anexo 9, 10 y 11.

Lo anterior ha sido diseñado para brindar un fundamento apropiado para el control de calidad (imprecisión, inexactitud) en el laboratorio de química clínica.

6. ANALISIS DE LA INFORMACION

Los resultados fueron analizados por género y edad. Se realizo estadística descriptiva (media, desviación estándar y varianza), análisis estadístico entre las categorías de riesgo (colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, glucosa, creatinina, urea y apolipoproteína AI), mediante EPI INFO versión 3.5.1 se realizo la prueba de Fisher con el fin de determinar si existe asociación entre las variables y la enfermedad, mediante PAST versión 1.94b se realizo la prueba de Kruskal-Wallis para comparar si los valores de cada variable de la población de estudio en general son significativamente distintos a los valores de todos los casos control y prueba de Mann Whitney para comparar el comportamiento de las categorías de riesgo en cada grupo de población objeto de estudio con su respectivo control.

7. RESULTADOS

Se cuantificaron los niveles de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, glucosa, creatinina, urea, homocisteína y apolipoproteína AI.

En la tabla 4, 5 y 6 se muestran los resultados de las variables en términos de media, desviación estándar, varianza y probabilidad de asociación de cada grupo objeto de estudio y cada grupo control.

PRIMER GRUPO: HIPERHOMOCISTEINEMICOS MODERADOS NO HIPERTENSOS / CONTROLES SANOS

	COL. TOTAL <200 mg/dL	TRIGLICERIDOS M: 35 – 135 mg/dL	HDL >35 mg/dL	LDL ≥ 150 mg/dL	GLUCOSA 60 – 110 mg/dL	CREATININA M: 0,6-1,1 mg/dL	UREA 15-45 mg/d L	HCT Hasta 14 mg/dL	APO AI 94-178 mg/DI
PACIENTES									
X	207,33	79	43,33	148,2	95,33	1,26	29,33	14,93	158,83
DS	15,69	31,95	9,81	21,88	21,03	0,29	5,13	0,21	17,45
S ²	246,33	1021	96,33	478,84	442,33	0,08	26,33	0,04	304,64
CONTROLES									
X	185	84	45,66	122,53	96	1,16	22,66	7,89	164,5
DS	29,13	49	1,52	26,77	2	0,19	6,02	3,67	12,61
S ²	849	2401	2,33	716,97	4	0,03	36,33	13,5	159,25
p	0,38	0,82	0,66	0,19	0,82	1	0,38	0,08	0,66

TABLA 4: Valores de media, desviación estándar y varianza de la población hiperhomocisteinemicos moderados no hipertensos y controles sanos. COL. TOTAL (colesterol total), HDL (lipoproteína de alta densidad), LDL (lipoproteína de baja densidad), HCT (homocisteína), APO AI (apolipoproteína AI), X (media), DS (desviación estándar), S² (varianza), p (probabilidad según la prueba de Mann Whitney).

Al comparar el grupo de hiperhomocisteinemicos moderados no hipertensos con su grupo control, se encontró que la población de estudio es más disperso con relación a C-HDL, glucosa, creatinina y Apo AI. El grupo control es más disperso en cuanto a colesterol total, triglicéridos, C-LDL, urea y homocisteína. Al comparar la media; los triglicéridos, C-HDL, C-LDL, glucosa, creatinina, urea y Apo AI de los dos grupos esta dentro del valor de referencia. Al comparar los dos grupos se encontró que en general la población de estudio presenta una media superior, como se muestra en la figura 5.

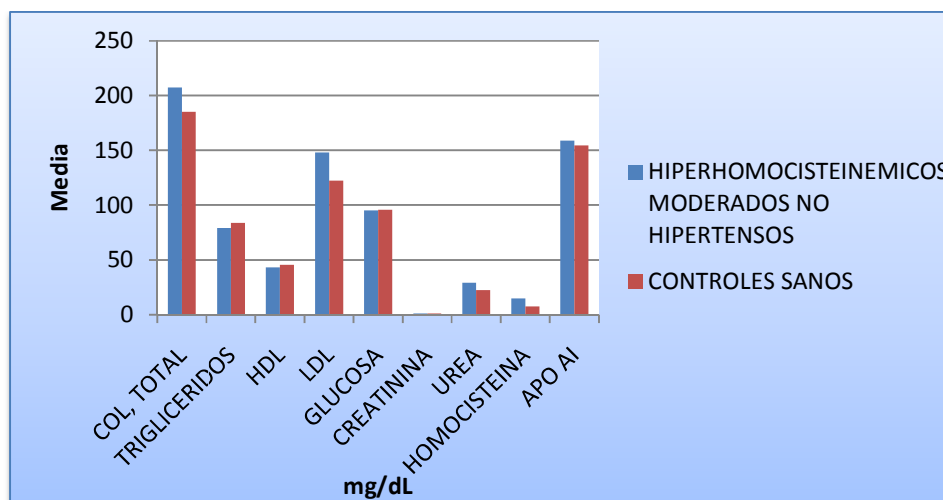


FIGURA 5: Media de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, glucosa, creatinina, urea, homocisteína y apolipoproteína AI de población hiperhomocisteinemicos moderados no hipertensos y controles sanos.

Mediante la prueba de Mann Whitney se analizó si hay diferencia estadísticamente significativa entre hiperhomocisteinemicos moderados y su

grupo control con cada una de las variables de riesgo y no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

SEGUNDO GRUPO: HIPERHOMOCISTEINEMICOS MODERADOS HIPERTENSOS / CONTROLES SANOS

	COL. TOTAL <200 mg/dL	TRIGLICERIDOS M: 35 – 135 H: 40 – 160 mg/dL	HDL >35 mg/dL	LDL ≥ 150 mg/dL	GLUCOSA 60 – 110 mg/dL	CREATININA M: 0,6-1,1 H: 0,7-1,4 mg/dL	UREA 15-45 mg/dL	HCT Hasta 14 mg/dL	APO AI 94-178 mg/dL
PACIENTES									
X	139,66	153,5	52,5	56,9	129,1	1,01	42,3	21,29	149,45
DS	19,80	77,34	18,73	27,78	79,92	0,27	12,59	14,17	26,77
S ²	392,26	5981,98	350,81	772,14	6388,56	0,074	158,66	200,86	717,01
CONTROLES									
X	159,5	111,4	44	93,2	81	1,14	33,1	7,40	154,5
DS	16,80	91,44	15,48	21,78	7,94	0,38	7,46	2,25	25,53
S ²	282,3	8362,09	239,93	474,4	63,2	0,15	55,76	5,09	652,1
p	0,12	0,37	0,8	0,06	0,04	0,68	0,33	0,005	0,47

TABLA 5: Valores de media, desviación estándar y varianza de la población de hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos y controles sanos. COL. TOTAL (colesterol total), HDL (lipoproteína de alta densidad), LDL (lipoproteína de baja densidad), HCT (homocisteína), APO AI (apolipoproteína AI), X (media), DS (desviación estándar), S² (varianza), p (probabilidad según la prueba de Mann Whitney).

Al comparar el grupo de hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos con su grupo control, se encontró que la población de estudio es más disperso con relación a colesterol, C-HDL, C-LDL, glucosa, urea y Apo AI. El grupo control es más disperso en cuanto a triglicéridos y creatinina. Al comparar la media; el colesterol total, C-HDL, C-LDL, creatinina, urea y Apo AI de los dos

grupos están dentro del valor de referencia, y los triglicéridos, glucosa y homocisteína de el grupo control esta dentro del valor de referencia. En general la población de estudio presenta una media superior, como se muestra en la figura 6.

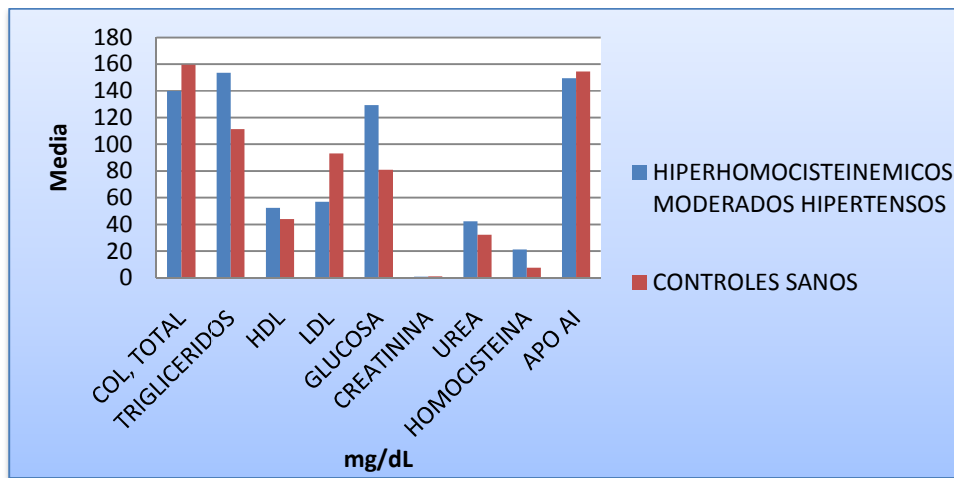


FIGURA 6: Media de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, glucosa, creatinina, urea, homocisteína y apolipoproteína AI de población hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos y controles sanos.

Mediante la prueba de Mann Whitney se analizó si hay diferencia estadísticamente significativa entre hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos y su grupo control con cada una de las variables de riesgo y se encontró diferencia estadísticamente significativa en la glucosa ($p=0,004$) y la homocisteína ($P=0,005$).

**TERCER GRUPO: HIPERHOMOCISTEINEMICOS SEVEROS /
CONTROLES SANOS**

Conformado por 6 pacientes hiperhomocisteinemicos severos y 6 controles sanos del mismo sexo y edad.

	COL. TOTAL <200 mg/dL	TRIGLICERIDOS M: 35 – 135 H: 40 – 160 mg/dL	HDL >35 mg/dL	LDL ≥ 150 mg/dL	GLUCOSA 60 – 110 mg/dL	CREATININA M: 0,6-1,1 H: 0,7-1,4 mg/dL	UREA 15-45 mg/d L	HCT Hasta 14 mg/dL	APO AI 94-178 mg/dL
PACIENTES									
X	140	97,96	27,04	93,36	86,33	0,99	27,5	222,66	61,79
DS	47,49	87,81	3,57	32,95	19,35	0,45	5,08	69,16	32,52
S ²	2255,6	7712,23	12,75	1086,27	374,66	0,20	25,9	4784,33	1058,16
CONTROLES									
X	137,8	117,16	44,56	69,80	89,8	1,18	26,8	8,00	153,5
DS	19,4	38,58	17,24	14,58	5,01	0,35	7,56	2,30	20,29
S ²	378,7	1488,56	297,41	212,79	25,2	0,12	57,2	5,31	411,8
P	0,71	0,23	0,02	0,31	0,52	0,46	1	0,03	0,008

TABLA 6: Valores de media, desviación estándar y varianza de la población hiperhomocisteinemicos severos y controles sanos. COL. TOTAL (colesterol total), HDL (lipoproteína de alta densidad), LDL (lipoproteína de baja densidad), HCT (homocisteína), APO AI (apolipoproteína AI), X (media), DS (desviación estándar), S² (varianza), p (probabilidad según la prueba de Mann Whitney).

Al comparar el grupo de hiperhomocisteinemicos severos con su grupo control, se encontró que la población de estudio es más disperso con relación a colesterol total, triglicéridos, C-LDL, glucosa, creatinina, homocisteína y Apo AI. El grupo control es más disperso en cuanto a C-HDL, y urea. Al comparar la media; el colesterol total, los triglicéridos, C-LDL, glucosa, creatinina y urea de los dos grupos esta dentro del valor de

referencia. El C-HDL, la homocisteína y la Apo AI de el grupo control esta dentro del valor de referencia. Al comparar los dos grupos se encontró que en general la población de estudio presenta una media inferior, como se muestra en la figura 7.

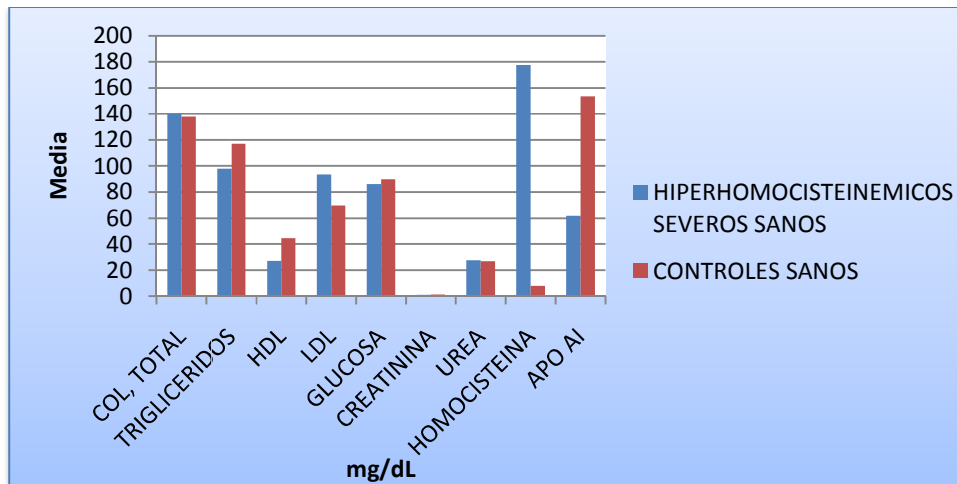


FIGURA 7: Media de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, glucosa, creatinina, urea, homocisteína y apolipoproteína AI de población hiperhomocisteinemicos severos y controles sanos.

Mediante la prueba de Mann Whitney se analizó si hay diferencia estadísticamente significativa entre hiperhomocisteinemicos severos y su grupo control con cada una de las variables de riesgo y se encontró diferencia estadísticamente significativa en el C-HDL ($p=0,02$), homocisteína ($p=0.03$) y Apo AI ($p=0,008$).

A través de la prueba de Kruskal-Wallis se comparó las categorías de riesgo entre la población de estudio en general sin distinción de moderados o severos y todos los casos control para contrarrestar la hipótesis de que las

muestras han sido obtenidas de la misma población, y se encontró diferencia estadísticamente significativa para la variable colesterol total ($p=0,03$), colesterol HDL ($p=0,01$), colesterol LDL ($p=0,01$), homocisteína ($p=0,0003$) y Apo AI ($p=0,004$).

Se analizó la relación entre la hiperhomocisteinemia severa y moderada y los niveles de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, glucosa, creatinina, urea y apolipoproteína AI con el fin de encontrar si la hiperhomocisteinemia se asocia o no con el factor de riesgo mediante la prueba exacta de Fisher. Se encontró asociación de la hiperhomocisteinemia con la glucosa ($p=0,05$) y Apo AI ($p=0,02$).

8. DISCUSIÓN

En los últimos años la hiperhomocisteinemia ha sido relacionada con la aterogenesis. Sin embargo hasta el momento no se ha dilucidado en forma clara cuál es la relación de la homocisteína en la patología vascular. Varios mecanismos han sido propuestos como, la producción de especies reactivas de oxígeno que producen peroxidación en los lípidos de las membranas de los vasos sanguíneos. Este es el primer estudio que se realiza en Colombia buscando la relación entre la hiperhomocisteinemia moderada y severa y diferentes factores de riesgo aterogénico. En este trabajo se encontró que la concentración media de colesterol LDL, creatinina y urea aún cuando se encontraron dentro del rango normal, mostraron niveles más altos en los hiperhomocisteinémicos moderados no hipertensos al compararlos con el grupo control, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa. En el grupo de los hiperhomocisteinémicos moderados hipertensos la concentración media de triglicéridos y urea se encontraron dentro del rango normal, mostraron niveles más altos al compararlos con el grupo control. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de glucosa entre los dos grupos. Mientras que en el grupo de los hiperhomocisteinémicos severos se encontró que la concentración media de colesterol LDL y urea aún cuando se encontraron dentro del rango normal, mostraron niveles más altos al compararlos con el grupo control. Los niveles de C-HDL y la concentración de Apo AI en el grupo de pacientes fueron más

bajos al compararlas con el grupo control. Es bien conocido que los bajos niveles de C-HDL están asociados con la patología vascular, dado que la lipoproteína HDL transporta el colesterol desde las células periféricas al hígado para su eliminación mediante el transporte reverso del colesterol, además la lipoproteína HDL está involucrada en la entrega de colesterol a los tejidos esteroideogénicos (glándula suprarrenal, ovarios y testículos). (Liao y col, 2007), encontrar estos niveles bajos en el grupo de estudio datos similares a los reportados por Liao y col (2007), indicando que puede existir un efecto potenciador de la homocisteína con la aterogénesis a través de su relación con la baja formación de la lipoproteína protectora C-HDL. La razón por la cual niveles aumentados de homocisteína disminuyen la concentración de la lipoproteína HDL se explicaría por el efecto de ésta sobre la expresión de la Apo A1. Los resultados de este trabajo muestran niveles disminuidos de Apo A1 activador de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) catalizador importante para la esterificación de la lipoproteína HDL apoyan la propuesta, sugiriendo que puede existir una tendencia hacia la aterogénesis probablemente relacionada con la hiperhomocisteinemia que tienen estos pacientes.

Mediante la prueba de Fisher se encontró asociación entre la hiperhomocisteinemia y los niveles de glucosa. La hiperglicemia es considerada un factor de riesgo no clásico para el desarrollo de aterosclerosis. Una parte de la relación se explica por, la asociación de la diabetes mellitus 2 con otros factores de riesgo comunes como la edad

avanzada, la hipertensión, la obesidad y el descenso de C-HDL. Es posible que otros factores de riesgo también puedan contribuir a la asociación como es el caso de la hiperhomocisteinemia. Es interesante conocer si existe hiperhomocisteinemia en población diabética y si la relación entre la presencia de este factor de riesgo en esta población se establece a través de la disminución de la concentración de C-HDL y en consecuencia el aumento del riesgo aterogénico observado en estos pacientes.

9. CONCLUSIONES

Se describieron los valores de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, glucosa, creatinina, urea, homocisteína, apolipoproteína A-I y homocisteína en los pacientes hiperhomocisteinemicos severos y moderados y en los individuos del grupo control y se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los hiperhomocisteinemicos moderados hipertensos con los niveles de glucosa y niveles de homocisteína.

Se encontró que los hiperhomocisteinemicos severos mostraron niveles bajos de C-HDL y Apo AI.

En esta investigación se encontró asociación entre la hiperhomocisteinemia, los niveles de glucosa y los niveles de Apo AI.

En el grupo de pacientes hiperhomocisteinemicos severos se encontraron niveles disminuidos de Apo AI y C-HDL que apoyan la hipótesis que es a través de esta relación que la homocisteína conduce a la producción de los ateromas.

10.RECOMENDACIONES

Realizar estos ensayos con un tamaño de muestra y clasificación por género y edad más amplio.

Estudiar la relación entre la hiperhomocisteinemia y la glucosa.

Seguir investigando el efecto potenciador de la homocisteína en la aterogenesis a través de su relación con la baja formación de la lipoproteína C-HDL.

11. REFERENCIAS

Benavides M, Pinzón A. *Oxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas*. Rev. Col. Anest, 2008;(36): 45-52.

Bermúdez M, Briceño I, Gil F, Bernal J. *Homocisteína y polimorfismos de la cistationina β sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa en población sana de Colombia*. Colomb. Med, 2006; (37):46-52.

Carlsson C. *Homocysteine Lowering with Folic Acid and Vitamin B Supplements Effects on Cardiovascular Disease in Older Adults*. Drugs Aging 2006; 23 (6): 491-502.

Devlin A, Lentz S. *ApoA-I: A Missing Link Between Homocysteine and Lipid Metabolism?*. Circ. Res, 2006; (98): 431-433.

Faraci F, Lentz S. *Hyperhomocysteinemia, Oxidative Stress, and Cerebral Vascular Dysfunction*. American Heart Association, 2004; 35 (2): 345

Genaro G, González D. *Homocisteína y enfermedad vascular oclusiva*. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. 2006; 154.

Harper H. *Harper bioquímica ilustrada*. 17a ed. Manual moderno. 2007; pág. 233-260.

Mikael L, Genest J, Rozen R. *Elevated Homocysteine Reduces Apolipoprotein A-I Expression in Hyperhomocysteinemic Mice and in Males With Coronary Artery Disease*. *Circ. Res*, 2006.

Liao D, Xiaofeng Y, Hong W. *Hyperhomocysteinemia and high-density lipoprotein metabolism in cardiovascular disease*. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45(12):1652–1659.

Liao D, Tan H, Hui R, Jiang X, Yang F, Li Z. *Hyperhomocysteinemia causes atherogenic HDL metabolism in CBS/apoE mice*. *Haematol Rep*, 2005; 1:26.

Liao D, Tan H, Hui R, Li Z, Jiang X, Gaubatz J. *Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance*. *Circ Res*, 2006; (99):598–606.

McCully KS. *Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis*. *Am J Pathol*, 1969; (56):111–28.

Obeid R, McCaddon A, Herrmann W. *The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases.* Clin Chem Lab Med, 2007; 45(12):1590–1606.

Rudy A, Kowalska I, Str czkowski M, Kinalska I. *Homocysteine concentrations and vascular complications in patients with type 2 diabetes.* Diabetes y Metabolism, 2005; (31):112-117.

Sánchez C, Planells E, Aranda P, Pérez de la Cruz A, Asensio C, Mataix J, Llopis J. *Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica.* Nutricion Hospitalaria, 2007; 22(6):661-71.

Sánchez M, Jiménez S, Jonathan, Morgado S. *La homocisteína: un aminoácido neurotóxico.* REB 2009; 28(1): 3-8.

Seyithan T, Refik A, Hakan D, Adnan Y, Mustafa K, Kerim C, Mehmet A, Abdullah U, Adem G. *Evaluation of nitric oxide synthase activity, nitric oxide, and homocysteine levels in patients with active Behcet's disease.* Clin Rheumatol, 2008; (27):1529–1534.

Sierra C, Vilaseca M, Colomé C. *Errores congénitos del metabolismo: ¿causa de estrés oxidativo?.* Med Clin. 2000; (115):111-7.

Suárez I, Gómez J, Ríos J, Barbado F, Vásquez J. *La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio?* An.Med. Interna. 2001; 18(4): 211-217.

Welch GN, Loscalzo J. *Homocysteine and atherothrombosis.* N Engl J Med. 1998; (338): 1042-1050.