

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

50

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
MEDICINA INTERNA

"RELACION ENTRE EL SINDROME DE RESISTENCIA  
A LA INSULINA Y LA HIPERHOMOCISTEINEMIA"

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MEDICO INTERNISTA

P R E S E N T A :

DR. EVERARDO MARTINEZ VALDES



IMSS

CD. DE MEXICO, D.F.

2001

293182



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

PROYECTO DE TESIS  
PARA GRADUACIÓN DE ALUMNO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA  
INTERNA

TITULO: "Relación entre el Síndrome de Resistencia a la Insulina y la  
Hiperhomocisteinemia"

ASESORES

Dr. C. Raúl Ariza Andraca  
Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del  
Centro Médico Nacional "La Raza"

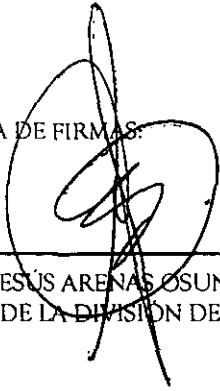
Dr. Moisés Casarrubias Ramirez  
Médico Adscrito al Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del  
Centro Médico Nacional "La Raza"

REALIZADO POR:

Dr. Everardo Martinez Valdés  
Aspirante a título de Médico Internista

NUMERO DEL PROYECTO DEFINITIVO:  
99-690-0176

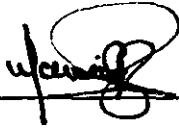
HOJA DE FIRMAS:



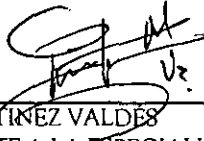
DR. JESÚS ARENAS OSUNA  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA



DR. RAUL ARIZA ANDRACA  
TITULAR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



DR. MOISÉS CASARRUBIAS RAMÍREZ  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



DR. EVERARDO MARTÍNEZ VALDES  
RESIDENTE ASPIRANTE A LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

DEDICATORIA:

A mi querida esposa,  
Magda, por su comprensión, su apoyo y su cariño.

A mi madre y a la memoria de mi padre,  
por su esfuerzo, su paciencia, su apoyo y su cariño.

A mi hermanos Alejandra, René y Oscar.

AGRADECIMIENTOS:

A todos mis maestros y amigos:

Dr. Ignacio Castillo  
Dr. Fernando Moncada  
Dra. Alejandra Florenzano  
Dra. Lidia Vera  
Dr. Alfredo Alfaro  
Dr. Felipe Iniestra

Y por supuesto:

Dr. C. Raúl Ariza Andraca  
Dr. Moisés Casarrubias

A todos gracias por su paciencia, su dedicación y su amistad.

INDICE:

	Pág.
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
JUSTIFICACION	4
HIPOTESIS	5
OBJETIVOS	5
DEFINICION DE VARIABLES	6
SUJETOS, MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	9
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	17
TABLAS	19
GRAFICAS	38
BIBLIOGRAFIA	40

## RESUMEN

### RELACION ENTRE EL SINDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA HIPERHOMOCISTEINEMIA.

**OBJETIVO:** Determinar si existe una relación entre el Síndrome de Resistencia a la Insulina y la Hiperhomocisteinemia, comparando los niveles de homocisteína en pacientes con y sin indicadores clínicos del Síndrome Dismetabólico.

**DISEÑO:** Es un estudio observacional, retrolectivo, transversal, comparativo, ciego simple.

**LUGAR:** Estudio cooperativo realizado en la Unidad de Investigación Metabólica del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el laboratorio de Inmunología del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza" y el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza".

**PACIENTES:** Se eligieron hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad que presentaran al menos 2 características clínicas del Síndrome de Resistencia a la Insulina, principalmente obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus o grados de intolerancia a carbohidratos, y de los cuales se contaran con muestras séricas guardadas en ultracongelación en la Unidad de Investigación Metabólica. Los criterios de no inclusión dependían de condiciones patológicas o terapéuticas que han demostrado alterar los niveles de homocisteína plasmática. Los testigos fueron hombres y mujeres que no presentaban más de un criterio clínico para determinar Resistencia a la Insulina.

**INTERVENCIONES:** Se caracterizaron los sujetos de acuerdo a las condiciones clínicas sugestivas de Síndrome de Resistencia a la Insulina. Se verificó la determinación por paciente de sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal, índice cadera cintura, mediciones de TA de pie y en decúbito, curva de tolerancia oral a la glucosa, insulina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, así como antecedentes familiares de hipertensión arterial y diabetes mellitus, y del antecedente personal de tabaquismo. Se incluyeron 49 sujetos en el Grupo de SRI y 33 en el Grupo control, sin alcanzar el tamaño de la muestra calculado. Una vez caracterizados como portadores del síndrome dismetabólico se procedió a la medición de homocisteína plasmática.

**MEDICIONES Y RESULTADOS:** Se realizó el análisis estadístico univariado mediante las medidas de tendencia central, el análisis bivariado mediante la comparación de la distribución de cada variable mediante la t de Student para grupos independientes y Chi cuadrada dependiendo de las escalas de medición y los tipos de distribución de las variables. Se realizó también la comparación de la homocisteína mediante la U de Mann-Whitney para grupos independientes debido a que la distribución de las mediciones de ésta no fue normal. Se encontró una relación entre la definición del Síndrome de Resistencia a la Insulina y las siguientes variables: edad mayor ( $P < 0.0005$ ), peso mayor ( $P < 0.02$ ), IMC mayor ( $P < 0.0005$ ), TA sistólica alta ( $P < 0.0005$ ) y diastólica alta ( $P < 0.0005$ ); La glucosa en ayunas también caracterizó adecuadamente al grupo de Resistencia a Insulina ( $P < 0.014$ ), así como la condición de intolerancia a carbohidratos ( $P < 0.03$ ). También se encontró una relación estadística con el antecedente familiar de hipertensión arterial ( $P < 0.025$ ) y con el hábito del tabaquismo ( $P < 0.004$ ). No se encontró significancia estadística en las determinaciones de insulina, relación glucosa insulina, ICC o el antecedente de diabetes mellitus. La presencia de valores más altos de homocisteína se presentaron en el Grupo de SRI con una media de  $13.9 \pm 4.78 \mu\text{mol/L}$  contra  $11.8 \pm 5.24 \mu\text{mol/L}$  en el Grupo control encontrando una relación estadísticamente significativa con una  $P < 0.029$ .

**CONCLUSIONES:** El Síndrome de Resistencia a la Insulina se caracteriza de manera adecuada con los indicadores escogidos para dicho motivo, sin embargo existen paradojas que pudieran explicarse por el tamaño de la muestra que se alcanzó, lo que parece afectar las relaciones entre indicadores bioquímicos bien establecidos para categorizar al Síndrome Dismetabólico. Pese a estos problemas en el tamaño muestral, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el Síndrome de Resistencia a la Insulina y la presencia de valores más altos de homocisteína, por lo que seguramente al mejorar el tamaño de la muestra se fortalecerá dicha relación.

**Palabras claves:** Síndrome de Resistencia a la Insulina, homocisteína.

## ABSTRACT

### RELATIONSHIP BETWEEN THE INSULIN RESISTANCE SYNDROME AND THE HYPERHOMOCYSTEINEMIA.

**OBJECTIVE:** To determine if a relation between the Insulin Resistance Syndrome and the Hyperhomocysteinemia exists, comparing the levels of homocysteine in patients with and without clinic features of the Dismetabolic Syndrome.

**DESIGN:** This is an observational, retrolective, transversal, comparative, simple blind study.

**SETTING:** This was a cooperative study made in the Metabolic Research Unit of the Hospital de Cardiología of the Centro Médico Nacional Siglo XXI, the Immunology laboratory of the Hospital General of the Centro Médico Nacional "La Raza" and the Internal Medicine Department of the Hospital de Especialidades of the Centro Médico Nacional "La Raza".

**PATIENTS:** Men and women with an age between 18 and 60 years were eligible if they had two or more clinic features of the Insulin Resistance Syndrome, mainly obesity, dyslipidemia, arterial hypertension and diabetes mellitus or grades of carbohydrates intolerance with management in the Metabolic Research Unit, and if they have serum stored in ultra freezing. The no inclusion criterion depended on pathologic or therapeutics conditions that have demonstrate to affect the plasmatic homocysteine levels. The controls were men and women if they had only one or not one features to determinate Insulin Resistance.

**INTERVENTIONS:** The subjects were characterized if they had the clinical features suggested the Insulin Resistance Syndrome. The determination for patient was for sex, age, weight, height, body mass index, hip-waist ratio, blood pressure both stand and decubitus, oral glucose tolerance test, insulin, cholesterol, triglycerides, uric acid, and the familiar antecedents of arterial hypertension and diabetes mellitus, and the personal antecedent of smoke. The groups included 49 subjects in the Insulin Resistance Syndrome group and 33 subjects in the control group. We did not complete the sample size. Once characterized as Insulin Resistance Syndrome bearers the measure of serum homocysteine was made.

**MEASUREMENTS AND RESULTS:** The univariable statistical analysis was made with the central tendency measures, the bivariable analysis was made with the comparison of means with the Student's t test for independent groups and Chi Square test depending the measures scale and the types of distribution of the variables. The homocysteine was analyzed by the Mann-Whitney U test for independent groups because the distribution of the measures wasn't normal. A relation between the definition of Insulin Resistance Syndrome and the following variables were found: a high age ( $P < 0.0005$ ), a high weight ( $P < 0.02$ ), a high body mass index ( $P < 0.0005$ ), elevated blood pressure both systolic ( $P < 0.0005$ ) and diastolic ( $P < 0.0005$ ), a high fasting glucose levels correctly featuring the Insulin Resistance Syndrome Group ( $P < 0.014$ ), like the carbohydrates intolerance ( $P < 0.03$ ). Also a statistical relation with the familiar antecedent of arterial hypertension ( $P < 0.025$ ) and the personal antecedent of smoke ( $P < 0.004$ ) was found. No statistical significance was encountered in the determinations of insulin, insulin-glucose relation, hip-waist ratio or the familiar antecedent of diabetes mellitus. The presence of homocysteine higher levels were found in the Insulin Resistance Syndrome Group with a median of  $13.9 \pm 4.78 \mu\text{mol/L}$  vs.  $11.8 \pm 5.24 \mu\text{mol/L}$  in the control Group finding a significant statistical relation with a  $P < 0.029$ .

**CONCLUSIONS:** The Insulin Resistance Syndrome was featuring correctly with the indicating chosen for this purpose, however some paradoxes exist which maybe have an explanation because the sample size was not sufficient, affecting the biochemical indicators that have well establishing to feature the dismetabolic syndrome. Despite the difficult with the sample size, we found a statistical significance relation between the Insulin Resistance Syndrome and higher levels of homocysteine, therefore when the sample size will be higher this relation will be stronger.

**Key words:** Insulin Resistance Syndrome, homocysteine.



## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

En los últimos años se ha identificado claramente un nuevo perfil de riesgo vascular, los nuevos factores de riesgo que se han relacionado con enfermedad vascular son, entre otros: la lipoproteína (a), el síndrome de resistencia a la insulina (SRI), la microalbuminuria, la hiperhomocisteinemia (hHcy), entre otros <sup>(1-6)</sup>. Algunos de ellos aún tienen resultados contradictorios y otros pudieran representar sólo epifenómenos; Algunos de ellos sin embargo, han mantenido resultados constantes, tal es el caso de la hHcy.

La Homocisteína es un aminoácido que procede del metabolismo de la metionina y que es indispensable para la síntesis proteica y para el correcto equilibrio bioquímico de los seres humanos. A la elevación de ésta aminoácido se le conoce como hHcy y dicho trastorno tiene un estrecho vínculo con fenómenos aterotrombóticos <sup>(7)</sup>.

Se ha establecido una relación significativa entre hHcy y la enfermedad arterial coronaria y los estudios demuestran que es un factor de riesgo independiente; hasta en un 30% de los pacientes con cardiopatía isquémica se asocia con hHcy. También se ha relacionado con eventos tromboticos a nivel cerebral y con la presentación de enfermedad vascular periférica en proporciones variables del 42% y 28% respectivamente, lo anterior contrasta con la población general donde se encuentra una discreta elevación de homocisteína solo del 5% <sup>(8-16)</sup>.

El SRI también ha demostrado una relación como factor de riesgo independiente para la presencia de la enfermedad arterial coronaria, tal como lo demostró nuestro grupo en donde no se encontraron otros factores de riesgo mayores referidos como clásicos. El riesgo es mayor cuando coexiste el SRI con la microalbuminuria <sup>(17-28)</sup>.

No existen en la literatura médica estudios que hayan establecido una clara relación entre éstos dos trastornos metabólicos y hasta donde tenemos conocimiento solo existe un informe en donde se ha relacionado fenotipos de SRI con hHcy <sup>(19)</sup>.

Existe controversia entre la relación poblacional y la presentación de hHcy. Wilson y su grupo <sup>(27)</sup> ha establecido una diferencia marginal entre los grupos étnicos en el estudio Framingham, encontrando una mayor prevalencia en sujetos México-Americanos pero solo en aquellos mayores de 80 años, y no se encontró significancia estadística, en otro estudio, referido por el grupo de Selhub <sup>(28)</sup>, se menciona que los sujetos México-Americanos presentan menores concentraciones de Homocisteína plasmática (reporte del estudio NHANES III), refiriéndose las concentraciones plasmáticas medias de 9  $\mu\text{mol/L}$  en sujetos hombres y de 7  $\mu\text{mol/L}$  en mujeres.

En la República Mexicana la enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte desde hace varios años; no existen estudios de hHcy en habitantes de la República Mexicana y tampoco se han efectuado estudios que relacionen a la hHcy con el SRI.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Existe evidencia de una relación bien establecida entre la hiperhomocisteinemia y el riesgo de presentar enfermedad arterial coronaria en múltiples estudios. También existe una relación entre el Síndrome de Resistencia a la Insulina y la enfermedad coronaria.

Sólo existe un trabajo en los Estados Unidos que encontró una asociación de escasa magnitud entre la hiperhomocisteinemia y el SRI, pero esta asociación se vio disminuida por la baja prevalencia de las dos entidades en población americana.

Existen datos que sugieren que la prevalencia de SRI es mayor en pacientes mexicanos, y se desconoce la prevalencia de hiperhomocisteinemia en nuestro país.

Por lo anterior, pretendemos evaluar si el SRI, determinado por lo menos por 2 de sus indicadores clínicos, y la hiperhomocisteinemia tienen una asociación significativa en pacientes mexicanos.

Estableciendo entonces la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe una relación entre el Síndrome de Resistencia a la Insulina, definido como 2 o más de sus indicadores clínicos, y la hiperhomocisteinemia en sujetos mexicanos?

## JUSTIFICACIÓN.

Existe poca información en la literatura médica sobre la probable asociación entre el SRI y la hiperhomocisteinemia <sup>(16)</sup>. Tomando en cuenta que los pacientes de origen mexicano tienen una mayor prevalencia de SRI y diabetes tipo 2 y probablemente de hiperhomocisteinemia, creemos necesario realizar estudios para evaluar la asociación entre éstas dos variables.

Los medios para la medición de éstos trastornos metabólicos se encuentran a nuestro alcance y en ambos casos existen medidas de intervención que pueden corregir estas alteraciones.

De esta manera, la detección temprana y tratamiento oportuno pueden reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular por aterosclerosis.

## HIPÓTESIS.

### HIPÓTESIS ALTERNA:

Los pacientes con 2 o más indicadores clínicos de Síndrome de Resistencia a la Insulina tienen niveles diferentes de homocisteinemia que los pacientes que no tienen datos clínicos para Síndrome de Resistencia a la Insulina.

### HIPÓTESIS NULA:

Los pacientes con 2 o más indicadores clínicos de Síndrome de Resistencia a la Insulina tienen niveles de homocisteinemia similares a los observados en pacientes que no tienen datos clínicos para Síndrome de Resistencia a la Insulina.

## OBJETIVOS DE TRABAJO

### OBJETIVO GENERAL:

1. Comparar los niveles de homocisteinemia en pacientes con o sin indicadores clínicos del Síndrome de Resistencia a la Insulina.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Medir los indicadores clínicos del SRI en una muestra de pacientes atendidos en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza".
2. Medir los niveles de Homocisteína en una muestra de pacientes atendidos en el departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza".

## DEFINICIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE: Resistencia a la insulina.

*Definición conceptual:* Síndrome metabólico, caracterizado por una deficiente acción de la insulina en tejidos periféricos y manifestado fenotípicamente por la combinación variable de obesidad, dislipidemia, hipertensión y grados variables de intolerancia a carbohidratos.

*Definición operativa:* Presencia de dos o más características fenotípicas de acuerdo a los siguientes criterios: a) Obesidad: índice de masa corporal (IMC) ( $\text{peso}/\text{talla}^2$ ) mayor de  $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ ; obesidad central con índice cadera cintura  $\geq 0.8$  en mujeres y  $\geq 0.9$  en hombres, b) Dislipidemia: Cifras de colesterol total  $\geq 240 \text{ mg}/\text{dl}$ , colesterol HDL  $\leq 35 \text{ mg}/\text{dl}$  o bien triglicéridos  $\geq 300 \text{ mg}/\text{dl}$ , c) Hipertensión arterial sistémica: TA sistólica mayor o igual a  $140 \text{ mmHg}$  o TA diastólica mayor o igual a  $90 \text{ mmHg}$ , o bien que se encuentre en manejo antihipertensivo al momento de su inclusión al estudio; de acuerdo a los criterios del JNC VI se catalogaron en Grado 1 con sistólicas entre  $140$  y  $159 \text{ mmHg}$  o diastólicas entre  $90$  y  $99 \text{ mmHg}$ , Grado 2 con sistólicas entre  $160$  y  $179 \text{ mmHg}$  o diastólicas entre  $100$  y  $109 \text{ mmHg}$ , y Grado 3 con sistólicas mayores o iguales a  $180 \text{ mmHg}$  o diastólicas mayores o iguales a  $110 \text{ mmHg}$ , d) Diabetes mellitus: 1) Síntomas característicos de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) con una concentración plasmática de glucosa  $\geq 200 \text{ mg}/\text{dl}$  en una muestra aleatoria de sangre, 2) Concentración plasmática de glucosa en ayunas  $\geq 126 \text{ mg}/\text{dl}$ , 3) Glucemia en ayunas menor del valor diagnóstico, pero un valor de glucosa plasmática  $\geq 200 \text{ mg}/\text{dl}$  2 horas después de administrar por vía oral una carga de  $75 \text{ gr}$  de glucosa, e) Intolerancia a la glucosa: Concentración plasmática de glucosa  $\geq 140 \text{ mg}/\text{dl}$  pero menor de  $200 \text{ mg}/\text{dl}$  2 horas después de administrar por vía oral una carga de  $75 \text{ gr}$  de glucosa.

*Escala de medición:* Categórica, nominal, dicotómica.

*Categorías de la variable:* Si/No.

VARIABLE DEPENDIENTE: Niveles de homocisteinemia.

*Definición conceptual:* Concentración plasmática de Homocisteína.

*Definición operativa:* Concentración en plasma de Homocisteína medida por el método de inmunoensayo de polarización de la fluorescencia mediante el Sistema IMx en el laboratorio de Inmunología del Hospital General del Centro Médico "La Raza".

*Escala de medición:* Numérica discreta.

*Unidades de medición:*  $\mu\text{mol}/\text{L}$ .

## SUJETOS, MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio cooperativo entre la Unidad de Investigación Metabólica del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el Laboratorio de Inmunología del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza" y el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", centros hospitalarios de Segundo y Tercer Nivel de Atención Médica. Los sujetos fueron seleccionados de una cohorte establecida de pacientes identificados como portadores del Síndrome de Resistencia a la Insulina en control en la Unidad de Investigación Metabólica del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El diseño del estudio fue caracterizado para un *estudio transversal analítico*, realizando un estudio *observacional* por la manipulación de la variable independiente por parte del investigador, *retrospectivo* por la captación de los datos en el tiempo, *transversal* por la medición de las variables en el tiempo, *comparativo* por la presencia de grupo control y *ciego simple* por la medición de los niveles de Homocisteína, que estuvo cegada con respecto a los resultados de la medición de las variables del SRI.

Las características de los casos se determinaron para hombres y mujeres mayores de 18 años y menores de 60 años con 2 o más características clínicas que comprenden el SRI, principalmente obesidad, presentación de dislipidemia, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus o intolerancia a carbohidratos de acuerdo a los criterios establecidos para éste síndrome metabólico. Los testigos fueron hombres y mujeres mayores de 18 años y menores de 60 años de edad, los cuales no tenían mas de un criterio clínico compatible con el SRI.

Los criterios de no inclusión incluían edad mayor de 60 años, diabéticos tipo 1, enfermedad sistémica mayor (Infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral, eventos trombóticos o embólicos sistémicos [tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis arterial, trombosis mesentérica, etc.], patologías que requirieran manejo quirúrgico de urgencias [apendicitis, pancreatitis, colecistitis, traumatismo abdominal con laceración de órganos internos, etc.], sepsis y choque séptico, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Síndrome de Insuficiencia Respiratoria del Paciente Adulto, choque hipovolémico e insuficiencia renal crónica con depuración de creatinina < de 20 ml/min), evidencia de enfermedad tiroidea, hepática o psiquiátrica, receptores de trasplante renal, enfermedades hematológicas (anemia perniciosa, trombofilias documentadas con deficiencia de proteína C ó S y antitrombina III), enfermedad de Parkinson y en control con levodopa, enfermedades condicionantes de crisis convulsivas y en control con difenhilhidantoína o carbamazepina, enfermedad pulmonar en control con teofilina, diagnóstico o sospecha de enfermedades neoplásicas (principalmente a nivel de mama, ovarios y páncreas) y/o control con metotrexate por alguna otra patología, exposición a óxido nítrico dentro de los 3 meses previos a su selección, antecedentes de ingesta de suplementos vitamínicos 6 meses previos a su inclusión al estudio, control con ácido nicotínico, colestipol o diuréticos tiazídicos.

Se consideraron criterios de exclusión la gravedad del paciente que impidiera la recolección de datos, fallecimiento antes de completar la recolección de datos, comprobación de algún punto de los criterios de no inclusión después de su selección o el deseo del paciente de salir del protocolo de estudio.

El tamaño de la muestra se calculó mediante el paquete computacional EPI 6.0 para un estudio transversal, con un poder del 80%, un nivel de significancia de 0.05 y para una diferencia de proporción de sujetos con elevación de homocisteína del 10%, resultando 2 grupos de 92 pacientes cada uno para un total de 184 sujetos a estudio.

Se escogieron sujetos de la cohorte de pacientes con SRI que al menos cumplieran 2 de las características clínicas establecidas y que tuvieran una muestra en el banco de sueros de la Unidad de Investigación Metabólica del Hospital de Cardiología del Centro Médico Siglo XXI, guardados a ultracongelación entre  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y que además no presentaran en su historia clínica los criterios de no inclusión. Se verificó la realización de la determinación por paciente de sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal, índice cadera cintura, mediciones de TA de pie y en decúbito, curva de tolerancia oral a la glucosa, determinación de insulina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, antecedente familiar de diabetes mellitus e hipertensión arterial y antecedente personal de tabaquismo. Una vez corroborado que no presentaban criterios de no inclusión se procedió a seleccionar los sueros y se transportaron en hielo seco al Laboratorio de Inmunología del Hospital General del Centro Médico "la Raza" donde se mantuvieron en ultracongelación hasta su procesamiento. Se utilizó el Sistema IMx (Abbott) para la determinación de homocisteína mediante la técnica de inmunoensayo de polarización de la fluorescencia.

El análisis estadístico se realizó de la siguiente manera. Análisis univariado, se realizaron medidas de resumen incluyéndose distribuciones de frecuencias, media, mediana, desviación estándar y amplitud, de acuerdo a las escalas de medición de las diferentes variables. Análisis bivariado, se compararon las distribuciones de las diferentes variables mediante la prueba de T de Student para grupos independientes y la prueba de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) dependiendo de las escalas de medición y los tipos de distribución de las variables analizadas. La comparación de los niveles de homocisteína se realizó mediante la U de Mann-Whitney para grupos independientes debido a que la distribución de los niveles de homocisteína no fueron normales. Todos los análisis se realizaron mediante el paquete computacional SPSS versión 8.0 para Windows, tomando en cuenta un nivel de alfa  $< 0.05$  y un poder del 80% para un análisis de dos colas.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado a su ingreso al estudio. Se contemplaron las normas éticas sugeridas en la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "la Raza".

## RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis un total de 82 sujetos, 49 se incluyeron en el grupo portador de SRI y 33 en el grupo control. 34 (69.4%) sujetos del Grupo con SRI fueron mujeres contra 25 (75.8%) en el Grupo Control, mientras que se presentaron 15 (30.6%) y 8 (24.2%) hombres en ambos grupos respectivamente, sin encontrar una diferencia significativa al comparar los grupos ( $P = 0.529$ ). Sin embargo si se presentó una diferencia con significancia estadística en cuanto a los rangos de edad ya que la edad media fue de  $48 \pm 7.87$  años para el Grupo con SRI contra  $41 \pm 8.88$  años en el Grupo control ( $t = 3.855$ ; IC 95% 3.48 a 10.90;  $P < 0.0005$ ). También se presentó en el Grupo con SRI rangos de peso más altos con una media de  $78.03 \pm 17.7$  kg mientras que en el Grupo control fue de  $69.08 \pm 14.9$  kg ( $t = 2.386$ ; IC 95% 1.48 a 16.41;  $P < 0.02$ ).

Al analizar el IMC se encontró una media de  $31.03 \pm 5.3$  kg/m<sup>2</sup> en el Grupo con SRI mientras que en el Grupo control fue de  $26.76 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup> ( $t = 3.715$ ; IC 95% 1.98 a 6.54;  $P < 0.0005$ ); al categorizar el IMC para sobrepeso ( $> 27$  kg/m<sup>2</sup>) y compararlo por sexo encontramos que su distribución fue similar entre ambos grupos con un 57.1% mujeres en el Grupo con SRI contra 39.4% en el Grupo control y 26.5% de hombres en el Grupo con SRI y 12.1% en el Grupo control, sin encontrar una diferencia estadística al comparar su distribución entre grupos ( $P = 0.114$  y  $P = 0.115$  respectivamente).

El ICC no representó una diferencia significativa estadística al momento de valorar su relación con el Grupo con SRI, su media fue de  $0.90 \pm 0.15$  en el Grupo con SRI vs.  $0.84 \pm 0.10$  en el Grupo control sin encontrar tampoco una diferencia significativa, y al momento de analizar la distribución entre los grupos al categorizar las cifras compatibles con obesidad central tampoco encontramos una diferencia, por lo que consideramos se distribuyeron de manera similar entre ambos grupos (ICC  $> 0.9$  en hombres,  $P = 0.283$ ; ICC  $> 0.8$  en mujeres,  $P = 0.191$ ).

La tensión arterial (TA) sistólica tuvo una media de  $139 \pm 19$  mmHg en el Grupo con SRI vs.  $110 \pm 16$  mmHg en el Grupo control ( $t = 7.160$ ; IC 95% 21.05 a 37.26;  $P < 0.0005$ ) y la TA diastólica fue de  $94 \pm 10$  mmHg en el Grupo de SRI vs.  $76 \pm 10$  mmHg ( $t = 7.89$ ; IC 95% 21.36 a 36.95;  $P < 0.0005$ ). Al categorizar la TA de acuerdo a los Grados de hipertensión encontramos que había una mayor significancia estadística en el Grado 1 ( $P < 0.0005$ ) al momento de comparar su distribución entre los grupos, encontrándose un mayor porcentaje de pacientes hipertensos en el Grupo con SRI que en el Grupo control, siendo este grado de hipertensión el que presentó la relación mas fuerte, aunque se mantenía la diferencia significativa importante al comparar la distribución de los Grados 2 y 3 ( $P = 0.001$  y  $P = 0.023$  respectivamente).

La glucosa en ayunas media en el Grupo de SRI fue de  $96.22 \pm 14.13$  mg/dl vs.  $88.42 \pm 13.30$  mg/dl ( $t = 2.50$ ; IC 1.61 a 13.99;  $P < 0.014$ ). Las cifras de colesterol fueron de  $222 \pm 42$  mg/dl en el Grupo de SRI vs.  $198 \pm 42$  mg/dl en el Grupo control ( $t = 2.517$ ; IC 95%

5.02 a 42.92;  $P < 0.014$ ). Los triglicéridos se encontraron en  $209 \pm 100$  mg/dl en el Grupo de SRI vs.  $168 \pm 133$  mg/dl, sin diferencia significativa.

No encontramos una diferencia significativa al comparar los valores insulina entre los grupos. Se encontraron valores de  $33 \pm 45$   $\mu$ UI/ml en el Grupo de SRI vs.  $23 \pm 13$   $\mu$ UI/ml en el Grupo control ( $t = 1.211$ ; IC 95% -6.27 a 25.75;  $P = 0.230$ ); cuando se comparó la distribución de hiperinsulinemia (insulina  $> 20$   $\mu$ UI/ml) entre ambos grupos encontramos que fue muy similar pese a que no había marcadores establecidos del síndrome clínico en el grupo caracterizado como control, con un 65.3% de sujetos en el Grupo con SRI contra 54.5% en el Grupo control,  $P = 0.327$ . Al realizar la relación glucosa insulina se encontró una media de  $4.25 \pm 1.99$  para el Grupo de SRI vs.  $5.43 \pm 3.99$  que no representó una diferencia significativa ( $P = 0.80$ ).

En cuanto a la intolerancia a carbohidratos se encontró que había una diferencia significativa entre ambos grupos, encontrando que el 24.5% de los sujetos del Grupo de SRI presentaban intolerancia vs. 6.1% del Grupo control ( $P < 0.03$ ).

En cuanto a los antecedentes familiares de DM, no encontramos una diferencia significativa entre ambos grupos, presentándose un 53.1% de sujetos con positividad para el antecedente en el Grupo de SRI vs. 60.6% en el Grupo control ( $P = 0.5$ ). Sin embargo el antecedente de hipertensión arterial sí tuvo una significancia estadística, encontrando que el 75% de los sujetos del Grupo de SRI lo tenían positivo vs. El 51.5% del Grupo control ( $P < 0.025$ ). En cuanto al hábito del tabaquismo se encontró una diferencia significativa ya que el Grupo control presentó un 48.5% de positividad vs. 18.4% del Grupo de SRI ( $P < 0.004$ ).

En cuanto a la homocisteína se encontraron medias de  $13.9 \pm 4.78$   $\mu$ mol/L en el Grupo de SRI y de  $11.8 \pm 5.24$   $\mu$ mol/L, sin encontrar significancia estadísticamente significativa al realizar la  $t$  de Student ( $t = 1.868$ ; IC 95% -0.136 a 4.319;  $P = 0.65$ ), sin embargo la distribución de la curva no fue normal, por lo que se decidió realizar el análisis no paramétrico mediante la  $U$  de Mann-Whitney encontrándose con una significancia estadística con  $P < 0.029$ .



## DISCUSION

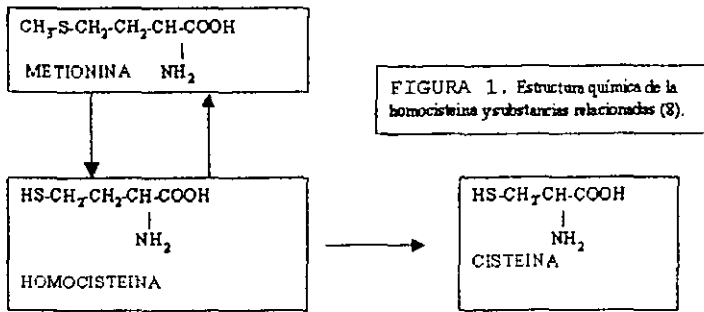
La elevación en los niveles de homocisteína plasmática se ha identificado como factor de riesgo independiente para la progresión de aterosclerosis en múltiples estudios en la literatura <sup>(7-16)</sup> aunque los mecanismos por los cuales la homocisteína acelera la progresión de la aterosclerosis aún no se encuentran claros.

La incidencia de la hiperhomocisteinemia severa es rara, reportándose únicamente un 5 al 7% de homocisteinemia moderada en la población general <sup>(7)</sup>, sin embargo éste porcentaje aumenta cuando se estudia la prevalencia en subgrupos específicos, reportándose una 30% en pacientes con enfermedad arterial coronaria, 42% en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica y un 28% en pacientes con enfermedad vascular periférica <sup>(13, 14)</sup>.

La alteración en el metabolismo de la homocisteína ha sido implicada como factor desencadenante en un gran número de condiciones, incluyéndose la aterosclerosis, la trombosis venosa, neoplasias y defectos del tubo neural. En 1962, Carson y Nelly encontraron una excreción aumentada de homocisteína en la orina de un paciente con retraso mental que además presentaba manifestaciones oculares (ectopia lentis), esqueléticas (osteoporosis) y complicaciones vasculares (trombosis venosas y arteriales) y dos años después, Mud y col., reportaron un defecto en la actividad de la enzima cistationina b-sintetasa (CBS) como factor desencadenante de la homocistinuria. En 1969 McCully hizo la observación clínica de concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con enfermedad vascular <sup>(1)</sup>. En 1995 se encontró una mutación de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) como la alteración congénita más frecuente en el metabolismo del folato, la cual ha sido ligada con la elevación de las concentraciones plasmáticas de la homocisteína. Como consecuencia de ésta alteración genética, la MTHFR se presenta como una enzima termolábil condicionando alteraciones funcionales, habiéndose demostrado que dicha alteración se presenta en pacientes con enfermedad arterial coronaria como predictor independiente de otros factores de riesgo coronario <sup>(14)</sup>.

Los pacientes con hiperhomocisteinemia moderada no presentan signos clínicos de hiperhomocisteinemia severa u homocistinuria hasta la tercera o cuarta década de la vida, cuando desarrollan enfermedad arterial coronaria prematura o bien trombosis venosas y arteriales recurrentes <sup>(7)</sup>. El riesgo para desarrollar enfermedad arterial coronaria se ha encontrado entre 1.3% y 1.6% (OR) en pacientes hombres contra un 1.4% y 1.8% en pacientes mujeres <sup>(13, 15)</sup>.

La homocisteína (Figura 1) es un amino ácido contenedor de sulfato producto del metabolismo de la metionina. Se relaciona con 2 vías metabólicas importantes: la re-metilación y la trans-sulfuración (Figura 2). En el ciclo de re-metilación la homocisteína adquiere un grupo metilo por la participación de la metionina sintetasa, siendo co-factor esencial de dicho proceso la vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina), el N<sup>5</sup>-metilentetrahidrofolato es el donador en ésta reacción del grupo metilo y es catabolizada por la N<sup>5</sup>-N<sup>10</sup>-metilentetrahidrofolato sintetasa. Otra vía requiere de la betain-homocisteína metiltransferasa transformando la dimetilglicina en betaina y la metionina en homocisteína.

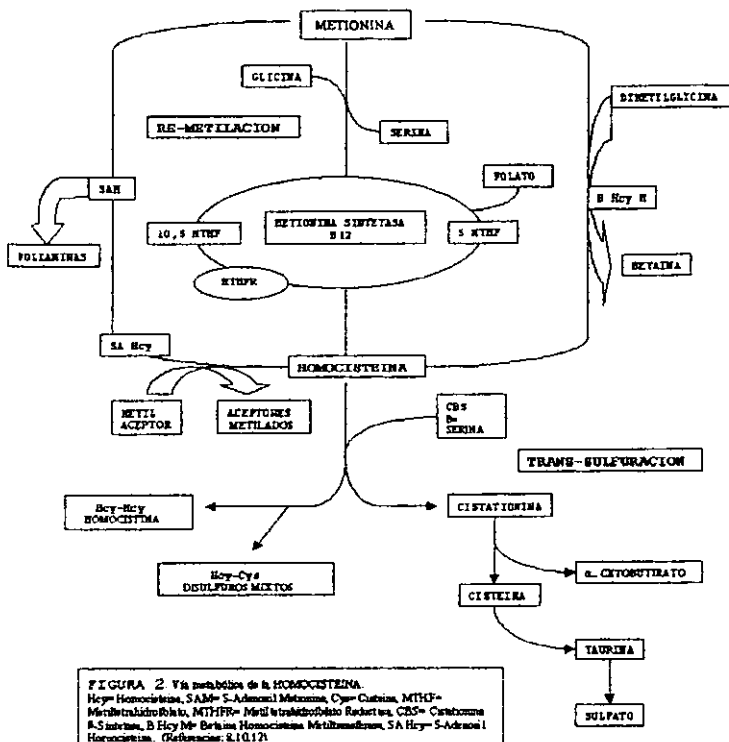


En la situación en donde se encuentra un exceso de metionina o bien se requiere de la síntesis de cisteína, la homocisteína entra a la vía de la trans-sulfuración. En ésta vía la homocisteína se condensa con la serina para la formación de cistationina en una reacción catabolizada por una enzima dependiente de vitamina B<sub>6</sub>, la cistationina β-sintetasa. La cistationina es posteriormente hidrolizada para formar α-cetobutirato y cisteína, ésta última puede regresar a formar parte del glutatión o bien ser metabolizado su radical sulfhidrido y ser excretada por la orina <sup>(7, 32)</sup>.

Otras condiciones causantes de hiperhomocisteinemia son las deficiencias dietéticas en vitaminas que actúan como co-factores en las vías de la homocisteína como son la vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y el ácido fólico <sup>(14, 16)</sup>. Se ha considerado que dichas deficiencias determinan las dos terceras partes de las condiciones que generan hiperhomocisteinemia <sup>(7)</sup>.

Otras condiciones probadas de aumento en las concentraciones de homocisteína son la edad, el sexo femenino, el uso del tabaco, la ingesta de café y los receptores de donación de órganos predominantemente renales. Los pacientes críticamente enfermos también han presentado niveles altos de homocisteína, así como los pacientes con enfermedades crónicas como son la falla renal, el lupus eritematoso sistémico, las neoplasias (principalmente mama, ovarios y páncreas), anemia perniciosa y la psoriasis. También se ha relacionado el uso de algunos fármacos con la elevación plasmática de homocisteína como son el metotrexate, óxido nítrico, agentes anticomiciales (como la fenitoina y la carbamazepina), el ácido nicotínico, el colestipol y los diuréticos tiazídicos <sup>(13)</sup>, teofilina y levo-dopa <sup>(16)</sup>.

Los valores normales de homocisteína se encuentran en el rango de 5 a 15 μmol/L, determinándose rangos de hiperhomocisteinemia que van desde leve (de 15 a 30 μmol/L), moderada o intermedia (de >30 a 100 μmol/L) y severa (>100 μmol/L)<sup>(7)</sup>, sin embargo, el grupo europeo considera hiperhomocisteinemia desde los 12 μmol/L<sup>(15)</sup>. De un 70 a un 80% de la homocisteína total se encuentra unida a proteínas, mientras que el resto se encuentra como homocisteína libre, homocisteína disulfuro mixta y homocisteína tiolactato <sup>(14)</sup>.

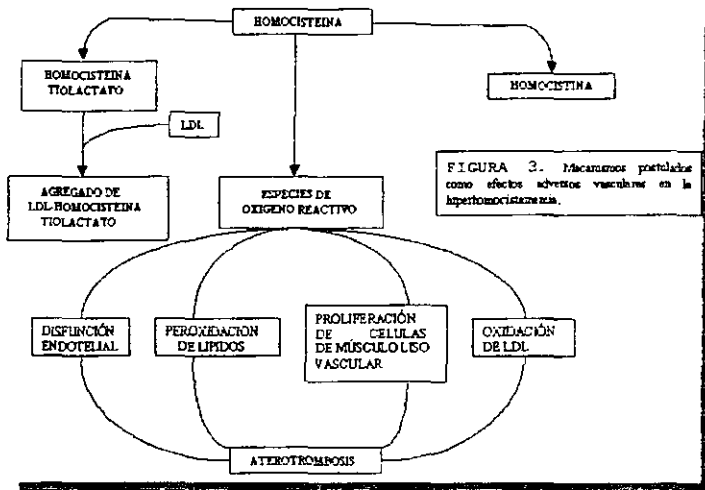


Mediante la prueba con metionina oral (dando 100 mg por kg de peso) se determina la concentración a las 4 a 8 hrs., teniendo una sensibilidad mayor para determinar a pacientes con hiperhomocisteinemia cuando mediante la prueba rápida se tienen valores normales de homocisteinemia<sup>(16)</sup>. El valor para considerar hiperhomocisteinemia con ésta prueba es de  $\geq 38 \mu\text{mol/L}$ <sup>(15)</sup>.

Los mecanismos (Figura 3) por medio de los cuales la homocisteina se asocia al aumento del riesgo coronario aún se encuentran bajo investigación, y no se encuentran bien dilucidados. Se considera que el daño vascular condicionado por las concentraciones anormalmente altas de la homocisteína puedan ser condicionadas por los siguientes mecanismos patogénicos<sup>(14)</sup>:

Se ha encontrado que la adición de homocisteina a los medios de cultivo causan un daño endotelial celular de una manera dosis dependiente. Algunos aspectos de dicho daño

celular han sido aclarados: 1) El daño celular se produce de una manera dosis respuesta, 2) La mayor causa del daño parece ser el grupo sulfhidrilo de la homocisteína, ya que facilita la formación de sustancias reactivas derivadas del oxígeno, 3) Las sustancias reactivas derivadas del oxígeno parecen inhibir la formación de prostraciclina de la célula endotelial, 4) Las vías de producción intactas del óxido nítrico por el endotelio celular parecen tener un papel importante en la protección contra el daño inducido por la homocisteína mediante la formación de S-nitro-homocisteína, y 5) La actividad tisular inducida por la homocisteína ha sido observada en cultivos de células humanas. También se ha encontrado una asociación entre los valores elevados de la homocisteína y elevaciones del factor de von Willebrand y la trombomodulina, considerándose como indicadores de disfunción celular, cabe señalar que éstos indicadores vuelven a la normalidad con la disminución de los niveles de homocisteína. Además se ha encontrado que la homocisteína reduce la cantidad de antitrombina III unida a la superficie de las células de una manera dosis respuesta.



Otro aspecto incluye la afección en los mecanismos de coagulación. Se ha encontrado alteraciones en la función plaquetaria, alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico en plaquetas normales, una sobreproducción de tromboxano A<sub>2</sub> como potencial efecto de un incremento en la actividad de las enzimas plaquetarias en la vía de la ciclooxigenasa. También se ha visto que pacientes con hiperhomocisteinemia tienen reducción en la actividad de la antitrombina sérica, que activa el factor V, aumenta la activación del factor X por la protrombina y aumenta el nivel de fibrinógeno plasmático.

Otro posible efecto aterogénico de la homocisteína es su interacción con las lipoproteínas, particularmente con las lipoproteínas de baja densidad (LDL), mediante la

tiolación de los grupos de amino ácidos libres de la apolipoproteína B, condicionando un aumento del ingreso del colesterol intracelular y una degradación condicionada por los macrófagos. Este proceso también puede condicionar aumento en la producción de radicales libres y oxidación de lípidos subsecuente, condicionando un estado de mayor aterogénesis.

La proliferación de las células de músculo liso vasculares son una de los principales marcadores de aterosclerosis. Se ha encontrado una proliferación aumentada de dichas células en los pacientes con hiperhomocisteinemia, aparentemente secundario al aumento en la producción de interleucina 6 la cual se ha identificado como un potente modulador en la proliferación del músculo liso vascular celular.

También se ha encontrado un aumento significativo en la peroxidación de lípidos, disminución en la actividad de antioxidantes plasmáticos y una sobreproducción de radicales libres de oxígeno (la reacción del grupo sulfhidrilo con iones de hierro y cobre generan peróxido de hidrógeno, radicales de oxígeno y radicales de homocisteína).

Pese a los mecanismos fisiopatológicos establecidos previamente, en el paciente diabético tipo I no se ha establecido una relación significativa entre el daño vascular endotelial como acelerador de la aterosclerosis y la hiperhomocisteinemia<sup>(33)</sup>, particularmente en pacientes de sexo masculino y con enfermedad microvascular temprana y/o neuropatía; pese a que existen estudios que demuestran que existe un aumento de homocisteína plasmática relacionada con una edad menor del paciente y un pobre control metabólico<sup>(21)</sup>.

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se ha encontrado una relación significativa con la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo independiente para presentar aterosclerosis coronaria<sup>(22)</sup> y para la presentación de enfermedad coronaria<sup>(23)</sup>, e inclusive se ha establecido su potencial contribución en la producción del daño endotelial condicionado por la excreción de proteínas, principalmente en paciente con microalbuminuria<sup>(24)</sup>. Se ha establecido una relación directa entre la filtración glomerular y el grado de hiperhomocisteinemia, explicándose asimismo el nivel de hiperhomocisteinemia relacionado con la edad por el deterioro de la función renal. Otro aspecto interesante es el hecho de que en pacientes diabéticos tipo 2 se encuentra una disminución de los niveles de homocisteinemia secundarios a la hiperfiltración presente en algún momento de la progresión del daño renal<sup>(25)</sup>, ligando la nefropatía diabética con el riesgo aumentado de enfermedad coronaria<sup>(26)</sup>.

El síndrome de resistencia a la insulina se ha establecido como un factor independiente para la progresión de la enfermedad coronaria en múltiples estudios, inclusive la hiperinsulinemia presente en éste tipo de pacientes se ha relacionado con un riesgo mayor de presentar enfermedad coronaria<sup>(3)</sup> en pacientes mexicanos en donde además se tienen datos controversiales que consideran la relación racial en el riesgo de presentar homocisteinemia<sup>(27)</sup>.

Se ha establecido una relación racial en la presentación de la hiperhomocisteinemia, e inclusive se tienen datos no significativos de que su prevalencia es mayor en pacientes

México-americanos<sup>(27)</sup>, esto fue demostrado por Wilson durante el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Study) III y el Framingham Heart Study.

Existen múltiples estudios que consideran los potenciales beneficios de la suplementación de las vitaminas que se encuentran involucradas en el metabolismo de la homocisteína, situación que sería de suma importancia epidemiológica por las potenciales medidas de prevención primaria y secundaria para disminuir ésta condición patológica, y con esto abatir el riesgo de enfermedad coronaria secundaria a ésta alteración metabólica<sup>(34,38)</sup>.

## CONCLUSIONES:

En nuestro estudio encontramos algunas asociaciones entre la presentación del SRI y los indicadores clínicos escogidos para la caracterización del síndrome que parecen corresponder a lo esperado de acuerdo a la literatura mundial.

De acuerdo a lo reportado en la literatura la edad presentó una relación lineal con las cifras de homocisteína, así como al relacionar el peso y dichos valores. Llama la atención que el IMC presentó una mayor fortaleza estadística al categorizar a los pacientes del grupo con Síndrome de Resistencia a la Insulina y que no hayamos encontrado una relación estadística al relacionar el ICC, ya que aunque ambos son factores de riesgo conocidos para aterogénesis y se ha relacionado más fuertemente en la literatura mundial a la obesidad central con el riesgo de presentar complicaciones por enfermedad cardiovascular predominantemente.

La presencia de cifras altas de TA son también indicadores fuertes para determinar la probabilidad de presentar el SRI, encontrándose en el estudio diferencias de medias de hasta 30 mmHg entre un grupo y otro, encontrando también una mayor distribución de pacientes en los distintos grados de hipertensión en el grupo que caracterizamos como portador del SRI. Las cifras altas de glucosa, la categorización de intolerancia a carbohidratos y las cifras altas de colesterol también predicen de manera efectiva la presencia de SRI.

Llama la atención especialmente el hecho de que no encontramos una relación con la hiperinsulinemia y la relación glucosa insulina para predecir el SRI, ya que son indicadores bioquímicos bien establecidos para su categorización, y porque las medias encontradas en nuestro estudio para dichas variables son compatibles con resistencia a insulina.

En cuanto a los antecedentes familiares se encontró una relación importante con la presencia de hipertensión arterial en la familia, así como con el hábito del tabaquismo y paradójicamente no encontramos una relación con el antecedente de diabetes en la familia (situación que cabría esperar).

Probablemente las paradojas que encontramos en el estudio se deban a la presencia de un grupo control menor y el hecho de no haber completado la muestra calculada para alcanzar el poder establecido del estudio, sin embargo, llama la atención que pese a estas condiciones que pueden disminuir la asociación de las variables estudiadas encontramos una relación estadísticamente significativa entre la presencia del Síndrome de Resistencia a la Insulina y la Hiperhomocisteinemia, por lo que podríamos establecer que éste último podría ser parte del mecanismo de daño celular establecido en el proceso de disfunción endotelial acelerada que se encuentra presente en el Síndrome Dismetabólico estudiado.

Al tratar de explicar los fenómenos de "incongruencia" encontrados con algunos marcadores bioquímicos podríamos sospechar que no son lo suficientemente fuertes para explicar estados compatibles con el Síndrome de Resistencia a la Insulina en estadios

tempranos y que habría que buscar indicadores que pudieran establecer el síndrome clínico en su etapa preclínica o en un estadio muy temprano. Mantenemos nuestra sospecha ante la hiperhomocisteinemia y estadios tempranos de disfunción endotelial en pacientes con SRI, sin embargo esta situación deberá ser estudiada en estudios más grandes en donde se valoren estadios tempranos de daño endotelial y/o microvascular. Asimismo esperamos que la asociación encontrada con la hiperhomocisteinemia y el SRI se fortalezca al aumentar el tamaño de la muestra en nuestro estudio.



Descriptive Statistics

Grupos de Estudio	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance	Skewness	Kurtosis			
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Std. Error
Homocisteína plasmática en ayunas	49	17.58	6.99	24.57	13.8927	.6831	4.7820	22.868	.766	.340	-.207	.668
Edad	49	31	29	60	47.92	1.12	1.87	61.868	-.542	.340	-.281	.668
Peso	49	86.60	46.30	132.90	78.0347	2.5248	17.6738	312.361	.673	.340	.904	.668
Talla	49	37	141	178	158.96	123.8E-02	8.663E-02	7.504E-03	.157	.340	-.052	.668
Índice de Masa Corporal	49	25.40	21.20	46.60	31.0322	.7571	5.3000	28.090	.882	.340	1.007	.668
Índice Cintura Cintura	49	1.06	.76	1.82	.9027	2.248E-02	.1574	2.476E-02	4.275	.340	24.251	.668
TA sistólica promedio	49	85	105	190	139.08	2.78	4.44	377.785	.495	.340	-.038	.668
TA diastólica promedio	49	45	75	120	94.15	1.51	10.60	112.335	.506	.340	-.114	.668
GLUC_D	49	71.00	74.00	145.00	96.2245	2.0197	14.081	199.886	1.233	.340	2.357	.668
INS_D	49	320.90	9.10	330.00	32.8329	6.4218	44.8523	2020.712	6.258	.340	41.907	.668
ROD_D	49	9.73	.27	10.00	4.2500	.2852	1.9935	3.986	.828	.340	.840	.668
COLEST	49	190.00	150.00	340.00	222.837	6.0512	42.4145	1798.986	.746	.340	.376	.668
TRIGLIC	49	514.00	54.00	568.00	209.1724	14.3058	100.1404	10028.110	1.557	.340	3.776	.668
AC_LIRICO	45	12.50	.00	12.50	5.5756	.2635	1.7812	3.173	.688	.354	5.627	.695
Valid N (listwise)	40											

	Homocisteína plasmática en ayunas	33	25.23	5.46	30.69	11.8012	.9027	5.2428	27.487	1.719	4.09	4.352	.798
	Edad	33	41	19	60	40.73	154	8.88	78.767	-343	409	.081	.798
	Peso	33	63.00	42.00	105.00	69.0879	2.6104	14.9357	224.872	.478	409	-.121	.798
	Talla	33	.33	1.46	1.79	1.6009	1.427E-02	8.171E-02	6.677E-03	.588	409	.316	.798
	Índice de Masa Corporal	33	17.72	17.38	35.10	26.7673	.8322	4.7807	22.855	.073	409	-.774	.798
	Índice Cintura Cintura	33	56	61	117	.8476	1.874E-02	.1076	1.639E-02	.682	409	1.016	.798
	TA sistólica promedio	33	60	80	140	109.92	2.76	15.84	250.971	-.023	409	-.607	.798
control	TA diastólica promedio	33	45	50	95	75.58	1.78	81.22	104.533	-5.66	409	-.036	.798
	GLUC_0	33	62.00	59.00	121.00	88.4242	2.3168	13.3089	177.127	-.011	409	.821	.798
	INS_0	33	55.20	4.40	59.60	23.0909	2.2113	12.7027	161.358	.852	409	.824	.798
	FGI_0	33	17.75	1.34	81.09	5.4340	.8952	3.8937	15.950	1.978	409	3.954	.798
	COLEST	33	188.00	136.00	324.00	198.211	7.3279	42.0857	1772.047	1.286	409	2.533	.798
	TRIGLIC	33	752.00	36.00	788.00	168.562	23.2067	133.3122	17772.133	3.280	409	14.528	.798
	AC_URICO	31	5.50	2.00	7.50	4.3032	.2614	14.554	2.118	.524	421	-.470	.821
	Valid N (listwise)	26											

Tabla 1. Estadística descriptiva para determinantes clínicos y bioquímicos de resistencia a la insulina

Grupos de Estudio \* Sexo Cross-tabulation  
Count

		Sexo		Total
		F	M	
Grupos de Estudio	case	34	6	40
	control	25	8	33
Total		59	14	73

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.395(b)	1	.529		
Continuity Correction(a)	.144	1	.705		
Likelihood Ratio	.401	1	.527		
Fisher's Exact Test				.570	.355
Linear-by-Linear Association	.392	1	.530		
N of Valid Cases	82				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.26.

Tabla 2. Comparación por sexo entre ambos grupos de estudio.

Crosstab  
Count

		IMC con sobrepeso M		Total
		Negativo	Positivo	
Grupos de Estudio	Caso	36	13	49
	control	29	4	33
Total		65	17	82

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.491(b)	1	.114		
Continuity Correction(a)	1.692	1	.193		
Likelihood Ratio	2.630	1	.105		
Fisher's Exact Test				.166	.095
Linear-by-Linear Association	2.461	1	.117		
N of Valid Cases	82				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.84.

Tabla 3. Comparación de IMC > 27 en hombres entre ambos grupos de estudio.

		Crosstab Count		
		IMC con sobrepeso F		Total
		Negativo	Positivo	
Grupos de Estudio	caso	21	28	49
	control	20	83	33
Total		41	41	82

	Chi-Square Tests				
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.485(b)	1	.115		
Continuity Correction(a)	1.826	1	.177		
Likelihood Ratio	2.500	1	.114		
Fisher's Exact Test				.176	.088
Linear-by-Linear Association	2.455	1	.117		
N of Valid Cases	82				

a. Computed only for a 2x2 table.

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.50.

Tabla 4. Comparación de IMC > 27 en mujeres entre ambos grupos de estudio.

		Crosstab Count		Total
		Masculinos con ICC > 0.9		
		Negativo	Positivo	
Grupos de Estudio	caso	35	14	49
	control	27	6	33
Total		62	20	82

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.54(b)	1	.283		
Continuity Correction(a)	.650	1	.417		
Likelihood Ratio	1.884	1	.276		
Fisher's Exact Test				.309	.240
Linear-by-Linear Association	1.440	1	.286		
N of Valid Cases	82				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.105.

Tabla 5. Comparación de ICC  $\geq$  0.9 en hombres entre ambos grupos.

Grupos de Estudio		Crosstab Count		Total
		Femeninas con ICC > 0.8		
		Negative	Positivo	
Caso	24	25	49	
control	21	12	33	
Total	45	37	82	

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.71(b)	1	.191		
Continuity Correction(a)	1.70	1	.179		
Likelihood Ratio	1.725	1	.189		
Fisher's Exact Test				.258	.140
Linear-by-Linear Association	1.690	1	.194		
N of Valid Cases	82				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.89.

Tabla 6. Comparación de ICC  $\geq 0.8$  en mujeres entre ambos grupos.

Crosstab  
Count

		HTA Grado 1		Total
		Negativo	Positivo	
Grupos de Estudio	Caso	21	28	49
	Control	31	2	33
Total		52	30	82

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	22.759 <sup>(b)</sup>	1	.000		
Continuity Correction <sup>(a)</sup>	20.032	1	.000		
Likelihood Ratio	25.686	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	21.908	1	.000		
N of Valid Cases	82				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12.07.

Tabla 7. Comparación de HTA grado 1 entre ambos grupos.



		HTA Grado 2		Total
		Negative	Positiva	
		Caso	36	
control	33		33	
Total	69	3	82	

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10.405(b)	1	.001		
Continuity Correction(a)	8.511	1	.004		
Likelihood Ratio	5.040	1	.023		
Fisher's Exact Test				.001	.001
Linear-by-Linear Association	10.278	1	.001		
N of Valid Cases	82				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.23

Tabla 8. Comparación de HTA grado 2 entre ambos grupos.

**Crosstab  
Count**

		HTA Grade 3		Total
		Negativo	Positivo	
Grupos de Estudio	Caso	42	7	49
	Control	33		33
Total		75	7	82

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.54(b)	1	.023		
Continuity Correction(a)	3.487	1	.062		
Likelihood Ratio	7.645	1	.006		
Fisher's Exact Test				.038	.023
Linear-by-Linear Association	5.091	1	.024		
N of Valid Cases	82				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (.038) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.82

Tabla 9. Comparación en HTA grado 3 entre ambos grupos.

Grupos de Estudio \* Hiperinsulinemia > 20 Crustabulación  
Cont

		Hiperinsulinemia > 20		Total
		Negativo	Positivo	
Grupos de Estudio	Caso	17	32	49
	Control	15	8	23
Total		32	50	82

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.960(b)	1	.327		
Continuity Correction(a)	.561	1	.454		
Likelihood Ratio	.956	1	.328		
Fisher's Exact Test				.363	.227
Linear-by-Linear Association	.948	1	.330		
N of Valid Cases	82				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.88.

Tabla 10. Comparación en hiperinsulinemia > 20  $\mu$ UI/ml entre ambos grupos.

Grupos de Estudio \* Intolerancia a Carbohidratos Crosstabulation  
Count

		Intolerancia a Carbohidratos		Total
		Negative	Positive	
Grupos de Estudio	case	37	12	49
	control	31	2	33
Total		68	14	82

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.730(b)	1	.030		
Continuity Correction(a)	3.518	1	.061		
Likelihood Ratio	5.313	1	.021		
Fisher's Exact Test				.037	.026
Linear-by-Linear Association	4.673	1	.031		
N of Valid Cases	82				
a. Computed only for a 2x2 table					
b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.63.					

Tabla 11. Comparación en la presencia de intolerancia a carbohidratos entre ambos grupos.

**Crosstab  
Count**

		Antecedentes de DM		Total
		Falso	Verdadero	
Grupos de Estudio	Caso	23	26	49
	Control	13	20	33
Total		36	46	82

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.458(b)	1	.500		
Continuity Correction(a)	.201	1	.654		
Likelihood Ratio	.457	1	.498		
Fisher's Exact Test				.650	.328
Linear-by-Linear Association	.450	1	.502		
N of Valid Cases	82				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.9.

Tabla 12. Comparación del antecedente familiar de Diabetes Mellitus entre ambos grupos.

**Crosstab  
Count**

		Antecedentes de HTA		Total
		Negative	Positive	
Grupos de Estudio	caso	12	37	49
	control	16	17	33
Total		28	54	82

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.049(b)	1	.025		
Continuity Correction <sup>a</sup>	4.038	1	.044		
Likelihood Ratio	5.018	1	.025		
Fisher's Exact Test				.033	.023
Linear-by-Linear Association	4.988	1	.026		
N of Valid Cases	82				

<sup>a</sup> Computed only for a 2x2 table

<sup>b</sup> 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 0.27.

Tabla 13. Comparación del antecedente familiar de Hipertensión Arterial entre ambos grupos.

Crosstab  
Count

		ant_tab		Total
		Falso	Verdadero	
Grupos de Estudio	Casa	40	9	49
	control	17	16	33
Total		57	25	82

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.440(b)	1	.004		
Continuity Correction(a)	7.079	1	.008		
Likelihood Ratio	8.335	1	.004		
Fisher's Exact Test				.007	.004
Linear-by-Linear Association	8.337	1	.004		
N of Valid Cases	82				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 0.06.

Tabla 14. Comparación del antecedente personal de Tabaquismo entre ambos grupos.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Homocisteína plasmática en ayunas	Equal variances assumed	.089	.766	1.858	80	.065	2.0914	1.1955	-.1365	4.3194
	Equal variances not assumed			1.835	84.422	.071	2.0914	1.1400	-.1857	4.3886
Edad	Equal variances assumed	.787	.378	3.855	80	.000	7.49	1.87	3.48	11.90
	Equal variances not assumed			3.764	63.048	.000	7.49	1.91	3.37	11.01
Peso	Equal variances assumed	.537	.477	2.386	80	.019	8.9468	3.7504	1.4833	16.4104
	Equal variances not assumed			2.464	75.707	.016	8.9468	3.6317	1.7333	16.1804
Índice de Masa Corporal	Equal variances assumed	.117	.734	3.715	80	.000	4.2650	1.4482	1.9801	6.5499
	Equal variances not assumed			3.791	73.381	.000	4.2650	1.1251	2.0229	6.5071
Índice Cadera Diestra	Equal variances assumed	.054	.816	1.752	80	.084	5.508E-02	3.144E-02	-7.4900E-03	.1176
	Equal variances not assumed			1.882	79.967	.063	5.508E-02	2.927E-02	-3.4536E-03	.1133
TA sistólica promedio	Equal variances assumed	2.146	.147	7.631	80	.000	29.16	4.177	21.05	37.26



	Equal variances not assumed			7.451	77.007	.000	29.16	3.91	21.36	36.95
TA diastolica promedio	Equal variances assumed	.000	.752	7.894	80	.000	18.58	2.35	13.89	23.26
	Equal variances not assumed			7.950	70.472	.000	18.58	2.34	13.92	23.24
	Equal variances assumed	.167	.684	2.508	80	.014	7.8002	3.104	16.03	13.902
GLUC_0	Equal variances not assumed			2.538	71.566	.013	7.8002	3.0736	16.726	13.9279
	Equal variances assumed	7.900	.006	3.291	80	.001	30.8701	9.3805	12.2024	49.5379
GLUC_120	Equal variances not assumed			3.894	75.563	.000	30.8701	8.3570	14.2242	47.5161
	Equal variances assumed	1.133	.290	1.211	80	.230	9.7419	8.0472	-6.2724	25.7563
INS_0	Equal variances not assumed			1.434	58.817	.157	9.7419	6.7918	-3.8493	23.3332
	Equal variances assumed	2.314	.132	2.173	78	.833	59.1222	27.2004	4.3504	113.2940
INS_120	Equal variances not assumed			2.259	77.434	.021	59.1222	25.0634	9.2229	109.0214
	Equal variances assumed	6.671	.012	-1.775	80	.080	-1.040	.6669	-2.5113	.1433
REG_0	Equal variances not assumed			1.576	42.869	.122	-1.040	.7515	-2.6396	.3316
	Equal variances assumed	1.701	.196	1.409	78	.163	-3.0893	.2621	-8.8906	.5278

	Equal variances not assumed			1.285	48.388	.205	-3089	2871	-9467	2088
COLEST	Equal variances assumed	.130	.79	2.517	80	.014	23.976	9.5227	5.0207	42.9224
	Equal variances not assumed			2.521	69.652	.014	23.976	9.5085	5.0033	42.9388
TRIGLIC	Equal variances assumed	.345	.599	1.574	80	.113	40.6073	25.7956	-0.7356	91.9502
	Equal variances not assumed			1.490	55.590	.142	40.6073	27.2618	-11.0135	95.2281
HDL	Equal variances assumed	.848	.380	-5.98	69	.552	-1.4774	2.4719	-6.4087	3.4538
	Equal variances not assumed			-5.985	58.608	.561	-1.4774	2.5253	-6.5303	3.5765
LDL	Equal variances assumed	.057	.802	1.684	65	.097	16.036	9.5914	-3.0039	35.2670
	Equal variances not assumed			1.687	62.580	.097	16.036	9.5643	-2.9838	35.2468
AC_(PRCO)	Equal variances assumed	.150	.699	3.290	74	.002	1.2723	.3867	.5017	2.0429
	Equal variances not assumed			3.445	71.759	.001	1.2723	.3726	.5255	2.0452

Tabla 15. Prueba de t de Student realizada a variables, se consideran varianzas iguales para determinar la significancia.

Ranks				
	Grupos de Estudio	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Homocisteína plasmática en ayunas	Caso	49	46.21	2264.50
	Control	33	34.50	1138.50
	Total	82		

Test Statistics <sup>a</sup>	
Homocisteína plasmática en ayunas	
Mann-Whitney U	577.500
Wilcoxon W	1138.500
Z	-2.64
Asymp. Sig. (2-tailed)	.029

a. Grouping Variable: Grupos de Estudio

Tabla 16. Correlación entre los niveles de homocisteína entre los casos y los controles mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

## Gráfica de Barras para Porcentajes

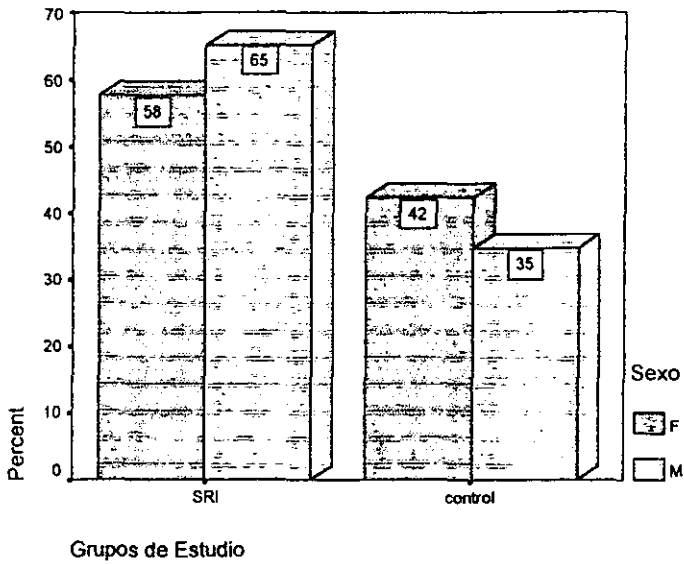
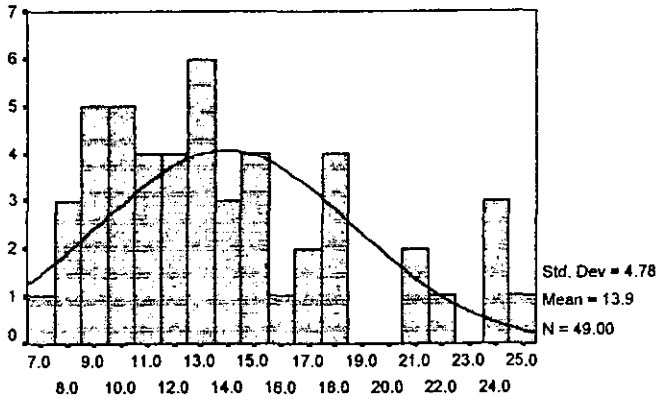


Figura 4. Distribución de sujetos por sexo en ambos grupos estudiados (porcentaje).

## Histograma de Frecuencias

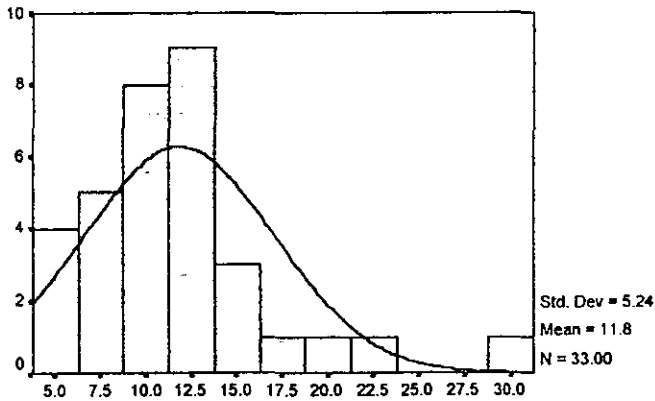
### GRUPO CON SRI



Homocisteína plasmática en ayunas

## Histograma de Frecuencias

### GRUPO CONTROL



Homocisteína plasmática en ayunas

Figura 5. Histogramas de Frecuencia de ambos grupos estudiados para la determinación de homocisteína plasmática en ayunas.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## BIBLIOGRAFÍA.

1. 27th Bethesda Conference. Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. *JACC* 1996; 27(5): 957-1047.
2. Hanefeld M. The metabolic syndrome. Editorial Gustav Fisher Verlag, Alemania, 1997.
3. Ariza CR, et al. Hyperinsulinemia in patients with coronary heart disease in absence of overt risk factors. *Arch Med Res* 1997; 28: 115-119.
4. Yudkin JS. Hyperinsulinemia, insulin resistance, microalbuminuria and the risk of coronary heart disease. *Ann Med* 1996; 28(5): 433-8.
5. Haffner SM y Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103(2): 152-62.
6. Hsueh WA y Law RE. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med* 1998;105(1A):4S-14S.
7. Welch GN y Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338(15): 1042-50.
8. Wald NJ, et al. Homocysteine and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862-867.
9. Boushey CJ, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
10. Genest JJ, et al. Plasma homocyst(e)ine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1114-9.
11. Clarke R, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
12. Nygard O, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.
13. Stein JH y McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1301-06.
14. Moghadasian MH, McManus BM y Frohlich JJ. Homocyst(e)ine and coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2299-2308.

15. Graham IM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
16. Malinow MR, Bostom AG y Krauss RM. Homocys(e)ine, diet and cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 99: 178-182.
17. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary disease. *Am J Cardiol* 1999; 84(1A): 11J-14J.
18. Baillie GM, Sherer JT y Weart CW. Insulin and coronary artery disease: is syndrome X the unifying hypothesis? *Ann Pharmacother* 1998; 32(2): 233-47.
19. Meigs, et al. Elevated plasma homocysteine levels are more prevalent among Framingham Offspring Study subjects with the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes*, Abstract book 1999; Suppl 1: A165.
20. Fonseca VA, et al. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 1998 ; 47(6) :686-9.
21. Hultberg B, et al. Poor metabolic control, early age at onset, and marginal folate deficiency are associated with increasing levels of plasma homocysteine in insulin-dependent diabetes mellitus. A five-year follow-up study. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57(7): 595-600.
22. Okada E, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(3): 484-90.
23. Hoogeveen EK, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus :a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(1): 133-8.
24. Lanfredini M, et al. Fasting and post-methionine load homocyst(e)ine values are correlated with microalbuminuria and could contribute to worsening vascular damage in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Metabolism* 1998; 47(8): 915-35.
25. Wollesen F, et al. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55(3): 1028-35.
26. Chico A, et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease. *Diabetologia* 1998; 41(6): 684-93.

27. Wilson PWF. Epidemiology of hyperhomocysteinemia. *Clinical Insights* 1999; 1(1): 2.
28. Selhub J, et al. Serum total homocysteine concentrations in the Third National and Nutrition Examination Survey (1991-1994): Population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Int Med* 1999;131(5):331-339.
29. Joint National Committee. Prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. 1997.
30. Lerman I. Atención integral del paciente diabético. Segunda edición. McGraw-Hill Interamericana. 1998.
31. Selhub J, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-98.
32. D'angelo A y Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997;90:1-11.
33. Cronin CC, et al. Plasma homocysteine concentrations in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998 ;21(11) :1843-7.
34. Homocysteine lowering trialists' collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1998;316:894-8.
35. Malinow MR, et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998;338(15):1009-15.
36. Tucker KL, et al. Folic acid supplements in alimentation : potential risk and benefits in elderly. *JAMA* 1996;276:1879-85.
37. Jacques PF, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340(19):1449-54.
38. Dalery K, et al. Homocysteine and coronary artery disease in french canadian subjects : relation with vitamins B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, pyridoxal phosphate, and folate. *Am J Cardiol* 1995;75:1107-11.