

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen
Volume 9

Número
Number 4

Octubre-Diciembre
October-December 2001

Artículo:

Homocisteína y enfermedad vascular en diabetes mellitus tipo 2

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com



Artículo original

Homocisteína y enfermedad vascular en diabetes mellitus tipo 2

Víctor Hernández López, * Ivor Toledo Benítez, ** Francisco Sánchez Ávila, ***
Gloria López López, **** Manuel Vadillo Buenfil *****

- * Endocrinólogo, Depto. de Medicina Interna, HG "Dr. Rafael Barba Ocampo", ISSSTE, Cuautla, Mor.
- ** Alumno de la Maestría en Ciencias de la Salud, Área de Concentración en Nutrición, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mor.
- *** Gastroenterólogo, CIF-BIOTEC, Fundación Médica Sur, México, D.F.
- **** Enfermera Especialista, Depto. de Medicina Interna, HG "Dr. Rafael Barba Ocampo", ISSSTE, Cuautla, Mor.
- ***** Endocrinólogo, Investigador, Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza", IMSS, México, D.F.

Correspondencia:

Dr. Víctor Hernández López
Depto. de Medicina Interna. HG "Dr. Rafael Barba Ocampo"-ISSSTE. Asturias y Loberas S/N, Col. Centro, CP 62740, Cuautla, Morelos; México.
Teléfono: (01-7) 352-08-68.
E-mail: victor.hdez@excite.com

Fecha de recepción: 29-Septiembre-2001
Fecha de aceptación: 30-Octubre-2001

Resumen

La homocisteína es producto del metabolismo intermediario para la producción de cisteína; se forma por demetilación de metionina y se elimina por remetilación y transulfuración, ambas reacciones dependientes de vitamina B12 y B6, además contiene un grupo tiol que le permite reaccionar con moléculas biológicamente importantes. La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo para enfermedad vascular, está relacionada con la secreción de insulina, especialmente en pacientes diabéticos y es potencialmente modificable con sustitución vitamínica. No se ha demostrado el mecanismo preciso para el daño vascular que origina; sin embargo, la exposición de células endoteliales, aun a concentraciones mínimas de homocisteína, disminuye la respuesta de vasodilatación endotelial, produce una cascada inflamatoria y aumenta la expresión de receptores para los productos finales de la glucosilación enzimática, estas reacciones pueden alterar la función de enzimas, receptores, factores de crecimiento y proteínas estructurales.

Palabras clave: Diabetes mellitus, homocisteína, enfermedad vascular.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2001;9(4)Octubre-Diciembre. 170-175.

Abstract

Homocysteine is an intermediate product of cysteine metabolism; it forms by demethylation of methionine and eliminated by remethylation and transsulfuration pathway, both reactions dependent of B12 and B6 vitamin. It contains a thiol group that it is capable of reacting with other biologically important molecules. Hyperhomocysteinemia is a risk factor to vascular disease and is related with insulin secretion in diabetic type 2 patients. The mechanisms by which homocysteine may exert vascular injury are unclear but, even a minimal concentration, reduces endothelial vasodilator response, produces a cascade of inflammatory mediators and increases the expression of the final products of the enzymatic glycation receptors; all of these reaction could lead to loss the function of enzyme, receptors, growth factors and structural proteins.

Key words: Diabetes mellitus, homocysteine, vascular disease.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2001;9(4)Octubre-Diciembre. 170-175.

INTRODUCCIÓN

Los cambios en el panorama epidemiológico colocan a las enfermedades crónico-degenerativas dentro de las principales causas de mortalidad. No obstante que la diabetes mellitus (DM) tipo 2 es la segunda causa de muerte, su importancia para la salud pública radica en la frecuencia de sus complicaciones crónicas de origen micro y macrovascular, que la transforman en la primera causa de invalidez y muerte en el país.¹⁻⁷

Factores intrínsecos y extrínsecos se asocian al desarrollo de la enfermedad y en la actualidad, el metabolismo de la homocisteína (HC) se ubica como uno de los principales focos de atención. Estudios realizados en los últimos años demuestran una asociación entre hiperhomocisteinemia (HHC), enfermedad vascular y diabetes mellitus, debido al supuesto potencial aterogénico capaz de prevenirse con sustitución vitamínica, así como por la alta frecuencia de la HHC en la población general, la cual varía del 5 al 10% y aumenta en los adultos mayores hasta el 40%.⁸⁻²² Por ello,

el objetivo de esta revisión es analizar la interacción documentada entre enfermedad vascular, diabetes mellitus y HC.

RELACIÓN ENTRE HOMOCISTEÍNA Y ATEROSCLEROSIS

En 1968, McCully²³ describió la presencia de fibrosis en la íntima y la disrupción de la laminina elástica en diversas arterias de mediano calibre de niños con enfermedad vascular asociada a homocisteinuria. Más tarde, Perry y Glueck^{24,25} describieron que la HHC es común en la población que sufre enfermedad cardiovascular. El estudio Framingham demostró que existe un riesgo significativo para enfermedad cardiovascular con niveles de HC > 14.26 $\mu\text{mol/L}$ OR 1.54 (IC 95%, 1.31-1.82);²⁶ mientras que Nigard O y col,²⁷ encontraron que un nivel de HC > 20.0 $\mu\text{mol/L}$ asigna una razón de mortalidad de 4.5 comparado con valores de 15.0 a 19.9 $\mu\text{mol/L}$ (razón de mortalidad 2.8) ($p = 0.05$). La Conferencia de Bethesda reconoció en 1996 a la HHC como un posible factor de riesgo para enfermedad vascular, sugiriendo que cada incremento de 0.5 $\mu\text{mol/L}$ de HC plasmática basal modifica el riesgo para enfermedad coronaria de 1.6 a 1.8; indicando además, un riesgo relativo ajustado para infarto a miocardio de 3.4 con valores de HC > 15.8 $\mu\text{mol/L}$.^{28,29}

No obstante de la relación evidente entre HC y enfermedad vascular,³⁰⁻⁴⁰ existen algunos estudios que no la confirman; The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT, 1997)⁴¹ mostró que el nivel medio de HC no difiere significativamente entre los casos de infarto a miocardio, enfermedad coronaria y controles durante un seguimiento a 20 años (casos de infarto a miocardio: 12.6 $\mu\text{mol/L}$ vs controles 13.1 $\mu\text{mol/L}$ y muertes por enfermedad coronaria 12.8 $\mu\text{mol/L}$ vs control 12.7 $\mu\text{mol/L}$). Por otra parte, Folsom AR y col (1998)⁴² comprobaron que después de un seguimiento a 3.3 años (5.5 años máximo), la enfermedad coronaria se asoció a HC únicamente en mujeres ($p < 0.05$), sin tener relación con folatos, piridoxal-5-fosfato y suplementación vitamínica; al analizar otros factores de riesgo para enfermedad coronaria, el piridoxal-5-fosfato se asoció con la incidencia de enfermedad coronaria en ambos sexos, mostrando un riesgo relativo de 0.28 (IC 95%, 0.1-0.7). Lo anterior muestra una asociación positiva ajustada por edad y raza con HC y enfermedad coronaria en mujeres y su ajuste con otros factores neutraliza dicha asociación, sugiriendo que la HC no es un factor independiente para enfermedad coronaria. Algunos estudios prospectivos⁴¹⁻⁴⁷ en sujetos que inicialmente libres de enfermedad coronaria no muestran relación entre HC e incidencia de enfermedad coronaria, lo que sugiere que la HHC puede ser una consecuencia y no la causa de la enfermedad vascular,⁴¹ por lo que la HHC en es-

tos pacientes se puede considerar como un factor pronóstico y posiblemente de riesgo de trombosis.⁴⁸ Los resultados inconsistentes y el seguimiento de pacientes por un mayor lapso de tiempo puede modificar la asociación entre HC y enfermedad vascular, por lo que es necesario esperar los resultados de estudios aleatorizados que clarifiquen esta asociación y el efecto de folatos y vitaminas B6 y B12 sobre la misma.

¿Qué es la homocisteína?

La HC es producto del metabolismo intermediario para la producción de cisteína; se forma exclusivamente por demetilación de la metionina y su eliminación ocurre por remetilación de metionina y transulfuración con serina, ambas reacciones son catalizadas por enzimas dependientes de vitamina B12 y B6, respectivamente. La remetilación es una reacción catalizada por la metionina sintetasa, enzima dependiente de la vitamina B12, que convierte a la HC en metionina en presencia de N-5-metiltetrahidrofolato como donador del grupo metilo, alternativamente con la transulfuración, la HC se condensa con serina para formar cistationina, a través de la cistationina- β -sintetasa dependiente del piridoxal-5-fosfato que es un metabolito activo de la vitamina B6. La cistationina se hidroliza a cisteína y a α -cetobutirato por la enzima γ -cistationasa.^{20,21,49-57} Dentro de los factores que posiblemente intervienen en el metabolismo de la HC se encuentran el estado de ayuno que activa la remetilación y por consiguiente el nivel de HC; mientras que la transulfuración se activa después de una carga con metionina similar a la que ocurre después de un alto consumo proteico.²⁰

Posibles mecanismos de aterogénesis mediada por homocisteína

No obstante de contar con una vida media muy corta, la HC es un aminoácido que contiene un grupo tial y pertenece a uno de los grupos químicamente más activos que se encuentran en el organismo,⁵⁸ la presencia del grupo tial le permite reaccionar en forma específica con otros grupos, muchos de los cuales son proteínas y otras moléculas biológicamente importantes.⁵⁹ La evidencia de que la homocisteína causa enfermedad vascular es convincente para homocisteinuria mas no para la HHC moderada que se encuentra en la población general, en este caso, resulta importante considerar que más del 80% de los pacientes con HHC tienen baja actividad de cistationina- β -sintetasa, mientras que una variante termolábil de N-5-metiltetrahidrofolato reductasa con baja actividad enzimática se encuentra en el 5% de la población general, en 17% de pacientes con enfermedad arterial coronaria y en 28% de aquellos con enfermedad vascular prematura.²⁸

La enfermedad vascular en HHC puede ocurrir por una vasodilatación inadecuada de la pared endotelial; el ultrasonido de alta resolución de la arteria braquial, en sujetos sanos sometidos a una carga de metionina oral (0.1 g/kg), muestra la reducción de la respuesta de vasodilatación endotelial al flujo vascular.⁶⁰ Es posible que la exposición de células endoteliales a concentraciones micromolares o milimolares de HC ocasione daño y disfunción endotelial mediada por los radicales libres generados durante la oxidación de HC y estimule la proliferación de células del músculo liso endotelial, promoviendo la trombosis al incrementar la generación de trombina e incrementando la adhesividad de neutrófilos, monocitos y plaquetas al endotelio; otros mecanismos asociados a esta exposición son los siguientes: inhibición de la síntesis de prostaciclina, activación del factor V de la coagulación, falla en la regulación del óxido nítrico, inducción de factores tisulares y aumento en la expresión de receptores para los productos finales de la glucosilación enzimática.^{21,25,29,61} Los mecanismos precisos por los cuales la HC produce estos efectos no son claros, pero se sugiere que la HC inicia una cascada inflamatoria que puede llevar a la pérdida o degradación de la función biológica de múltiples enzimas, receptores, factores de crecimiento y proteínas estructurales al modificar la metilación del DNA y alterar la estructura de proteínas asociadas a la membrana celular²⁹ y puede vislumbrarse según Krumdieck como "un análogo de la glucosilación enzimática de las proteínas".⁵⁹

Homocisteína y diabetes

Con respecto a la relación entre HC y DM tipo 2;imoto y col⁶² evaluaron el impacto de la resistencia a la insulina y la función renal sobre la concentración de HC de 75 pacientes con DM tipo 2; la sensibilidad de la insulina se valoró usando el método de DeFronzo⁶³ para el protocolo de la pinza euglucémica de insulina, encontrando que todos los pacientes con DM tipo 2 mostraban niveles significativamente más altos que el grupo control de sujetos sanos (HC 12.0-0.7 vs 8.7-0.3 $\mu\text{mol/L}$) ($p < 0.0001$), la sensibilidad a la insulina ($r = 0.319$) ($p = 0.005$) y la depuración de creatinina ($r = 0.634$) ($p < 0.0001$) estuvieron relacionados con el nivel de HC de pacientes diabéticos tipo 2. Empleando el mismo método para evaluar la sensibilidad a la insulina, Foncaca y col⁷ demostraron que en el estado posprandial la concentración de HC disminuye en sujetos sanos de 7.2 ± 2.6 a 6.0 ± 2.7 $\mu\text{mol/L}$ pero no se modifica en pacientes diabéticos tipo 2 (6.0 ± 2.7 a 5.9 ± 2.5 $\mu\text{mol/L}$) ($p < 0.01$); sugiriendo así que la insulina regula la concentración de HC en individuos sanos pero no en diabéticos tipo 2 o insulinoresistentes. Otro estudio diseñado para evaluar la relación entre HC e insulina (Sheu y col, 2000)⁶⁴ mos-

tró que la concentración de HC de 90 pacientes hipertensos pareados por edad, sexo e índice de masa corporal, fue más alta que el grupo control (8.0 ± 0.1 vs 6.8 ± 0.2 $\mu\text{mol/L}$) ($p < 0.05$), también se observó una correlación significativa entre la secreción de insulina en respuesta a la curva de tolerancia oral a la glucosa pero no se encontró relación entre el grado de resistencia a la insulina y el nivel de HC en ambos grupos. Según un estudio realizado en ratas por McCarty,⁶⁵ existe la posibilidad que la hiperinsulinemia suprima la expresión de cistationina- β -sintetasa incrementando la concentración de HC; de esta forma, cualquier factor que intervenga en la secreción de insulina, como el índice glucémico, puede incrementar la concentración de HC en plasma.^{18,19,63}

ENFOQUES TERAPÉUTICOS EN HHC PARA LA PREVENCIÓN DE ATROSCLOEROSIS

Los niveles bajos de ácido fólico y vitaminas B6 y B12 se encuentran en todos los casos de HHC; sin embargo se desconoce si la susceptibilidad genética favorece el aumento de HC durante la deficiencia nutricional de estos productos.²⁸ La suplementación con ácido fólico y vitaminas B12 y B6 disminuye la concentración de HC, el primero de ellos es el agente más potente para reducir el nivel de HC aun a dosis de 0.65 mg/día pero una dosis mayor puede requerirse en casos de insuficiencia renal crónica. El ácido fólico es una forma estable de folato que es rápidamente convertida en su forma activa *in vivo*; su administración diaria (dosis 0.5-5 mg/día) disminuye de forma consistente 25% la concentración de HC en sujetos con o sin enfermedad vascular.²² El ácido fólico (5 mg/día v.o.), la vitamina B6 (300 mg/día v.o.) y la vitamina B12 (1,000 $\mu\text{g/día}$ i.m.) durante 8 semanas de tratamiento, disminuyen el complejo trombina-antitrombina III, el fragmento 1+2 de la protrombina y la concentración media de HC (de 20 a 10 $\mu\text{mol/L}$) en sujetos con HC > 16 $\mu\text{mol/L}$ y enfermedad vascular.⁶⁶ El tratamiento combinado de ácido fólico y vitamina B12 (1 mg/día) disminuye un 7% más la concentración media de HC y con ello se evita enmascarar la deficiencia de vitamina B12 en pacientes ancianos;²² la terapia única con vitamina B12 puede ser tan efectiva como el uso de ácido fólico, excepto en la deficiencia nutricional de la misma; mientras que la vitamina B6 disminuye la HC sólo después de una carga de metionina.²⁸ La dosis exacta y la duración mínima de estos productos está por definirse y desde 1997 se lleva a cabo el seguimiento de grandes cohortes con muestras poblacionales entre 2,000 y 12,000 sujetos con la finalidad de evaluar el beneficio del tratamiento con ácido fólico (1-5 mg), vitamina B6 (5-50 mg) y/o vitamina B12 (0.02-1 mg) sobre el nivel de HC y la prevención de la enfermedad cardiovascular.²²

CONCLUSIONES

La homocisteína es un aminoácido de vida media muy corta pero indispensable en el metabolismo de la metionina. Los estudios realizados demuestran que la secreción de insulina participa en la regulación de la concentración de HC, pero el efecto de la resistencia y/o hiperinsulinemia sobre su metabolismo no es concluyente. La participación de la HC en la enfermedad vascular de pacientes con homocisteinuria está demostrada al igual que la falta de respuesta a la vasodilatación endotelial durante una HHC inducida; sin embargo, los mecanismos precisos por los cuales la HC inicia una cascada inflamatoria no están definidos, aunque puede ser evidente que sus características bioquímicas le permiten reaccionar y degradar la función de diversas moléculas biológicamente activas. Por lo anterior, la importancia de la HC no sólo radica en los efectos celulares que produce, sino también, por que representa un posible factor de riesgo para enfermedad vascular potencialmente modificable con una terapia basada en ácido fólico, vitamina B12 o la combinación de los mismos.

Agradecimientos

Damos las gracias a la Srita. Claudia Orozco Huerta por su valiosa contribución secretarial para la culminación de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Encuesta Nacional de las Enfermedades Crónico-degenerativas. S.S.A. México, 1993.
2. Tapia CR, Olaiz G. Los retos de la transición. Hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Cuadernos de Salud. S.S.A. México, 1994.
3. Bronfman M. Un reto más hacia el futuro. La salud de la población de edad avanzada. Cuadernos de Salud. S.S.A. México, 1994.
4. Escobedo-De La Peña J, Rico-Verdín B. Incidencia y letalidad de las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes mellitus en México. Salud Pública Méx 1996; 38: 236-242.
5. Encuesta Nacional de las Enfermedades Crónico-degenerativas. S.S.A. México, 1996.
6. White F. La Diabetes en las Américas. Evaluación inicial de las respuestas nacionales de Organización Panamericana de la Salud, 1997.
7. Fonseca V, Dicker-Brown A, Ranganathan S, Song W, Barnard RJ, Fink L, Kern PA. Effects of a high-fat-sucrose diet on enzymes in homocysteine metabolism in the rat. Metabolism 2000; 49: 736-741.
8. Munshi MN, Stone A, Fink L, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. Metabolism 1996; 45: 133-135.
9. Das S, Reynolds T, Patnaik A, Rais N, Fink LM, Fonseca VA. Plasma homocysteine concentrations in type II diabetic patients in India: relationship to body weight. J Diabetes Complications 1999; 13: 200-203.
10. Chico A, Perez A, Cordoba A, Arcelus R, Carreras G, De Leiva A, Gonzalez-Sastre F, Blanco-Vaca F. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? Diabetología 1998; 41: 684-693.
11. Hajjar KA. The endothelial cell tissue plasminogen activator receptor. Specific interaction with plasminogen. J Biol Chem 1991; 266: 21962-21970.
12. Drzewoski J, Czupryniak L, Chwatko G, Bald E. Hyperhomocysteinemia in poorly controlled type 2 diabetes patients. Diabetes Nutr Metab 2000; 13: 319-324.
13. Brown WV. Risk factors for vascular disease in patients with diabetes. Diabetes Obes Metab 2000; 2(Suppl 2): S11-18.
14. Baliga BS, Reynolds T, Fink LM, Fonseca VA. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular risk factors and effect of treatment with folic acid and pyridoxine. Endocr Pract 2000; 6: 435-441.
15. Salardi S, Cacciari E, Sassi S, Grossi G, Mainetti B, Dalla CC, Pirazzoli P, Cicognani A, Gualandi S. Homocysteinemia, serum folate and vitamin B12 in very young patients with diabetes mellitus type 1. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 1621-1627.
16. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Donker AJ, Stehouwer CD. Serum homocysteine levels are associated with the development of (micro) albuminuria: The Hoorn Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 74-81.
17. Bremner WF, Holmes EW, Kanabrocki EL, Hermida RC, Ayala D, Garbincus J, Third JL, Ryan MD, Johnson M, Foley S, Shirazi P, Nemchauský BA, Scheving LE. Circadian rhythm of serum total homocysteine in men. Am J Cardiol 2000; 15: 1153-1156.
18. Hoogeveen EH, Kostense PJ, Eysink PE, Polak BC, Beks PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: The Hoorn Study. Arch Intern Med 2000; 160(19): 2984-2990.
19. Must A, Spadano J, Cookley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999; 282: 1523-1529.
20. Fonseca V, Guba SC, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. Endocr Rev 1999; 20: 738-759.
21. Hajjar KA. Homocysteine: a sulph'rous fire. J Clin Invest 2001; 107: 663-664.
22. Guillian LB, Elaine EL. Wang with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. CMAJ 2000; 163: 21-29.
23. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56: 111-128.
24. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. Lancet 1995; 346: 1395-1398.

25. Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 1995; 75: 132-136.
26. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and stroke incidence in elderly persons: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 352-355.
27. Nigard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Veland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
28. Harjai KL. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 376-386.
29. Domagala TB, Undas A, Libura M, Szczeklik A. Pathogenesis of vascular disease in hyperhomocysteinemia. *J Cardiovasc Risk* 1998; 4: 239-247 (Abstract).
30. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-881.
31. Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Boers GH, Frosst P, Stevens EM, van Oost BA, den Heijer M, Trijbels FJ, Rozen R, Blom HJ. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 35-41.
32. Motulsky AG. Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 17-20.
33. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862-867.
34. Dalerup K, Lussier-Cacan S, Selhub J, Davignon J, Latour Y, Genest Jr J. Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B12, B6, pyridoxal phosphate, and folate. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1107-1111.
35. Selhub J, Jacques PR, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-291.
36. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
37. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
38. Den HM, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vanderbrucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-762.
39. Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C, Fowler B, Seligsohn U. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden-effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 763-768.
40. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K. The European Concerted Action Project. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
41. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1947-1953.
42. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998; 98: 204-210.
43. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-881.
44. Arnesen E, Refsum H, Bona KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704-709.
45. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, Salonen JT, Ehnholm C. Relation of serum homocysteine and lipoprotein concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106: 9-19.
46. Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH, Malinow R, Terry P, Tishler PV, Willett W, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 136-143.
47. Verhoef P, Hennekens CH, Allen RH, Stabler SP, Willett WC, Stampfer MJ. Plasma total homocysteine and risk of angina pectoris with subsequent coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 1997; 79: 799-801.
48. Nigard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Veland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
49. Fauci A, Harrison RG, Wilson JD, Braunwald E, Harrison KJ. *Principios de Medicina Interna* 13ª Ed. McGraw-Hill. Madrid, España, 1997.
50. Robert KM, Peter AM, Daryl K, Victor WR. *Bioquímica de Harper* 14ª Ed. Manual Moderno. México, DF, 1997.
51. Mathews CK, Van Holde KE. Metabolismo de los compuestos nitrogenados: Principios de la biosíntesis la utilización y el intercambio. En Mathews CK, Van Holde KE eds. *Bioquímica*. 2ª Ed. McGraw-Hill. Madrid, España, 2000; 807-830.
52. Mudd Sh, Levy HL, Skovby F. *Disorders of transsulfuration*. In: Scriver Cr, Beaudet Al, Sly Ws, Valle D. The metabolic basis of inherited diseases, Ed 7. McGraw-Hill, New York, 1995: 1279-1327.
53. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosyl-methionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 131-138.

54. Guba S, Fink L, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia-An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 709-722.
55. Loehrer FMT, Angst CP, Haefeli WE, Jordan PP, Ritz R, Fowler B. Low whole-blood S-adenosylmethionine and correlation between 5-methyltetrahydrofolate and homocysteine in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 727-733.
56. Jencks DA, Matthews AG. Allosteric inhibition of methylenetetra-hydrofolate reductase by adenosylmethionine. Effect of adenosylmethionine and NADPH on the equilibrium between active and inactive forms of the enzyme and on the kinetics of approach to equilibrium. *J Biol Chem* 1987; 262: 2485-2493.
57. Finkelstein JD, Kyle WE, Martin JL, Pick AM. Activation of cystathionine synthase by adenosylmethionine and adenosylethionine. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 66: 81-87.
58. Jocelyn PC. Biochemistry of the SH group. *Academic Press*. 1972. New York, NY.
59. Krumdieck C, Prince C. Mechanisms of homocysteine toxicity on connective tissues: implications for the morbidity of aging. *American Society for Nutritional Sciences* 2000: 365-368 (Suppl).
60. McDowell I, Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular diseases. *American Society for Nutritional Sciences* 2000: 369-72 (Suppl).
61. Ling Q, Hajjar K. Inhibition of endothelial cell thrombo-resistance by homocysteine. *American Society for Nutritional Sciences* 2000: 373-376 (Suppl).
62. Emoto M, Kanda H, Shoji T, Kawagishi T, Komatsu M, Mori K, Tahara H, Ishimura E, Inaba M, Okuno Y, Nishizawa Y. Impact of insulin resistance and nephropathy on homocysteine in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 533-538.
63. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method to quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-223.
64. Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. Plasma homocysteine concentrations and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2000; 13: 14-20.
65. McCarty. Insulin secretion as a potential determinant of homocysteine levels. *Med Hypotheses* 2000; 55: 454-455.
66. Undas A, Domagala TB, Jankowski M, Szczeklik A. Treatment of hyperhomocysteinemia with folic acid and vitamins B12 and B6 attenuates thrombin generation. *Throm Res* 1999; 95: 218-228.