



## Concentraciones séricas de vitaminas antioxidantes y vitaminas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína durante la posmenopausia\*

Mardya López Alarcón,\*\* Lyset P. Carmona Nava,\*\*\* Irene Montalvo Velarde,\*\*\*\* José López Domínguez,<sup>1</sup> Victor Saúl Vital Reyes<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** describir el estado nutricional y las concentraciones de homocisteína y vitaminas antioxidantes del complejo B en una cohorte de mujeres posmenopáusicas.

**Pacientes y métodos:** estudio clínico transversal en el que se analizaron 125 mujeres en los primeros cinco años de posmenopausia. Las mujeres seleccionadas se dividieron de manera espontánea en dos grupos: las que no habían recibido tratamiento de reemplazo hormonal ( $n = 66$ ) y las que sí lo habían recibido ( $n = 59$ ). Se realizó antropometría y se obtuvo una muestra de sangre periférica para la determinación de homocisteína, vitaminas A, E, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, y ácido fólico. Por lo que se refiere al análisis estadístico, se utilizó la prueba de la  $t$  de Student para comparaciones entre los grupos, y el análisis de regresión logística a fin de determinar el riesgo para hiperhomocisteinemia con el ajuste de algunas variables de confusión.

**Resultados:** las mujeres que no recibieron tratamiento hormonal tuvieron mayor índice de masa corporal e índice cintura-cadera que las que sí lo recibieron; Sin embargo, en estas últimas la prevalencia de deficiencia de ácido fólico e hiperhomocisteinemia fue mayor, a pesar de que consumían más ácido fólico en la dieta. El riesgo de hiperhomocisteinemia fue independiente de las concentraciones séricas de vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> y del nivel de actividad física (RM = 15.1, IC<sub>95</sub> = 1.60, 141.9).

**Conclusiones:** los resultados señalan que las mujeres posmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo hormonal tienen menor riesgo para sobrepeso y distribución central de grasa; sin embargo, aumenta el riesgo para hiperhomocisteinemia.

**Palabras clave:** posmenopausia, homocisteína, vitaminas antioxidantes, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe nutritional status, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, and antioxidant vitamins, as well as homocysteine concentrations in postmenopausal women.

**Patients and methods:** A cross-sectional study was conducted in Mexico City. One hundred twenty-five women were selected if they were healthy and were in their first five years after menopause onset. Women were spontaneously divided in two groups: women who did not receive any hormonal treatment for at least six months before the study ( $n = 66$ ), and those who received hormonal treatment at the moment of the study ( $n = 59$ ). Anthropometry was measured and a fasting blood sample from a peripheral vein was obtained to determine homocysteine, vitamins A, C, E, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, and folic acid. Results were compared with Student  $t$ -test, and a logistic regression model was used to calculate the risk of hyperhomocystinemia after adjusting by some potential confounders.

**Results:** Women who did not receive hormone replacement therapy presented higher body mass index and waist-hip ratio than those who received such treatment. In contrast, this group presented higher prevalence of folic acid deficiency and hyperhomocystinemia, despite they consumed higher amounts of folic acid in the diet. This high risk of hyperhomocystinemia was independent of vitamin serum concentrations and the level of physical activity (OR = 15.1, IC<sub>95</sub> = 1.60, 141.9).

**Conclusions:** These results suggest that hormone replacement therapy may protect against overweight and central fat distribution that occur after menopause, but increases the risk of hyperhomocystinemia.

**Key words:** postmenopause, homocysteine, antioxidant vitamins, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, folic acid.

### RÉSUMÉ

**Objectif :** décrire l'état nutritionnel et les concentrations d'homocystéine et vitamines antioxydantes du complexe B dans une cohorte de femmes postménopausiques.

**Matériel et méthodes :** étude clinique transversale dans lequel on a analysé 125 femmes dans les 5 premières années de s'être établie la ménopause. Les femmes sélectionnées se sont divisées de manière spontanée dans deux groupes : celles qui n'avaient pas reçu de

tratamiento de remplazamiento hormonal (n=66) et celles qui l'avaient reçu (n=59). On a réalisé anthropométrie et on a obtenu un échantillon du sang périphérique pour la détermination d'homocystéine, vitamines A, E, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> et acide folique. En ce qui concerne l'analyse statistique, on a employé le test de la t de Student pour des comparaisons entre les groupes, et l'analyse de régression logistique afin de déterminer le risque pour hyperhomocystéine avec le réglage de quelques variables de confusion.

**Résultats :** les femmes qui n'ont pas reçu de traitement hormonal ont eu un majeur indice de masse corporelle et indice ceinture-hanche que celles qui l'ont reçu. Cependant, chez ces dernières la prévalence de déficience d'acide folique et hyperhomocystéine a été supérieure, même si elles consommaient plus d'acide folique dans le régime. Le risque pour homocystéine a été indépendant des concentrations sériques de vitamines B<sub>6</sub> et B<sub>12</sub> et du niveau d'activité physique (RC = 15.1, IC<sub>95</sub>=1.60, 141.9).

**Conclusions :** les résultats montrent que les femmes ménopausiques qui reçoivent thérapie de remplazamiento hormonal risquent moins du surpoids et distribution centrale de graisse ; toutefois, augmente le risque pour hyperhomocystéine.

**Mots-clé :** postménopausie, homocystéine, vitamines antioxydantes, vitamine B<sub>6</sub>, vitamine B<sub>12</sub>, acide folique.

## RESUMO

**Objetivo:** descrever o estado nutricional e as concentrações de homocisteína e vitaminas antioxidantes do complexo B num grupo de mulheres pós-menopáusicas.

**Material e métodos:** estudo clínico transversal no qual analisaram-se 125 mulheres nos primeiros 5 anos após estabelecida a menopausa. As mulheres selecionadas foram divididas de maneira espontânea em dois grupos: Aquelas que não tinham recebido tratamento de substituição hormonal (n = 66) e aquelas que sim receberam-o (n = 59). Se realizou antropometria e obteve-se uma mostra de sangue periférico para a determinação de homocisteína, vitaminas A, E, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, e ácido fólico. No que tem a ver com o análise estatístico, utilizou-se o teste do t de Student para comparações entre grupos, e o análise de regressão logística para determinar o risco para hiperhomocistinemia com o ajustamento de algumas variáveis de confusão.

**Resultados:** as mulheres que não receberam tratamento hormonal apresentaram um maior índice de massa corpórea e índice cintura-quadril comparadas com aquelas que sim receberam o tratamento. Porém, neste último grupo a prevalência de deficiência de ácido fólico e hiperhomocistinemia foi maior, mesmo que elas consumiam maiores quantidades de ácido fólico na sua dieta. O risco para hiperhomocistinemia foi independente das concentrações séricas de vitaminas B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> e do nível de atividade física (RM = 15.1, IC<sub>95</sub> =1.60, 141.9).

**Conclusões:** os resultados indicam que as mulheres pós-menopáusicas que recebem tratamento de substituição hormonal apresentam um menor risco de sobrepeso e distribuição central da gordura, todavia, acrescenta o risco da hiperhomocistinemia.

**Palavras chave:** pós-menopausa, homocisteína, vitaminas antioxidantes, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico.

**L**a mala nutrición en el adulto, particularmente en la mujer, es un problema importante de salud en todo el mundo. En México, la Encuesta Nacional de Nutrición reportó que las mujeres en edad fértil tienen una alta prevalencia de sobrepeso y

obesidad, así como deficiencias significativas de hierro, ácido fólico y vitaminas A y C, secundarias al insuficiente aporte dietario de estos nutrientes.<sup>1</sup> Estos hallazgos son relevantes, ya que la obesidad y las deficiencias de ácido fólico y vitaminas antioxidantes se relacionan directamente con riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).<sup>2</sup> En este sentido, se acepta que el riesgo de ECV aumenta considerablemente después de la menopausia; sin embargo, aún no se establece si las alteraciones del estado nutricional en la mujer posmenopáusica son secundarias al déficit estrogénico.

Además de las vitaminas antioxidantes, la homocisteína es un factor importante que debe considerarse cuando se evalúa el estado nutricional en la posmenopausia. Se reporta que las concentraciones elevadas de homocisteína se relacionan con mayor riesgo para enfermedad cardiovascular y que ésta se encuentra elevada después de la menopausia.<sup>3</sup> Sin embargo, tampoco se ha establecido si la hiperhomocistinemia es un episodio concomitante con el envejecimiento

\* Estudio realizado con apoyo financiero del Centro de Investigación de la Universidad La Salle.

\*\* Doctora en ciencias.

\*\*\* Licenciada en nutrición.

Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\*\*\* Química, Centro de Investigación, Universidad La Salle.

<sup>1</sup> Ginecoobstetra, Clínica del Climaterio, Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud.

<sup>2</sup> Biología de la reproducción, Hospital de Ginecoobstetricia núm. 3, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Víctor Saúl Vital Reyes, Apartado Postal C-029, Coahuila 5, Col. Roma, 06703, México, DF. Tel./fax: 5627-6944. E-mail: vitalito23@hotmail.com

Recibido: agosto, 2004. Aceptado: enero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

celular o tiene alguna relación con la deficiencia estrogénica. Las concentraciones de homocisteína dependen directamente del estado adecuado de ácido fólico y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, ya que éstas actúan como cofactores e intermediarias del metabolismo de la homocisteína. De tal manera que la deficiencia de alguna de las vitaminas resulta en una acumulación de homocisteína y el incremento probable de riesgo para enfermedad cardiovascular.

La información del estado nutricional de vitaminas antioxidantes, vitaminas del complejo B y homocisteína después de la menopausia es insuficiente en nuestra población. El objetivo de este trabajo fue describir el estado nutricional en relación con las vitaminas antioxidantes y el complejo B, así como de homocisteína en una cohorte de mujeres posmenopáusicas atendidas en un hospital urbano, a fin de contar con las bases necesarias y establecer acciones preventivas tempranas que puedan influir en la evolución natural de la enfermedad cardiovascular, la cual se incrementa de manera gradual en la etapa reproductiva de la mujer.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico transversal en una muestra obtenida de mujeres posmenopáusicas, las cuales acudieron a la consulta externa de la Clínica de Climaterio del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud, en la Ciudad de México, durante el periodo comprendido entre el 1 de septiembre del 2002 al 31 de marzo del 2003. Se incluyeron mujeres con menos de cinco años de posmenopausia y que aceptaron participar de manera voluntaria a través del consentimiento informado. Se excluyeron las pacientes con afección sistémica, las que recibieron administración complementaria de alimentos o vitaminas y las que siguieron algún régimen especial de alimentación (vegetariana). Las mujeres seleccionadas se dividieron de manera espontánea en dos grupos: las que no habían recibido tratamiento de reemplazo hormonal y las que sí lo habían recibido. El protocolo lo aprobaron los comités de ética del Hospital de la Mujer y el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se realizó una historia clínica completa de cada paciente, incluida la determinación de algunos

indicadores del estado nutricional como: índice de masa corporal e índice cintura-cadera. Se recolectó información acerca del tiempo que las pacientes invertían en alguna actividad física formal por semana y se aplicó una encuesta de frecuencia de alimentos previamente validada en poblaciones mexicanas.<sup>4</sup> Para las determinaciones séricas de vitaminas y homocisteína, se obtuvo una muestra de sangre periférica después de ocho horas de ayuno y en condiciones basales. Las muestras hemáticas se separaron por centrifugación a 5000 rpm en la primera media hora, bajo luz ámbar, y el plasma se almacenó en alícuotas a -70 °C hasta su análisis.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición del Instituto Mexicano del Seguro Social. El ácido fólico se determinó en gotas de sangre total, mediante el método microbiológico; la homocisteína y las vitaminas A, E y B<sub>6</sub> mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC); la vitamina C con el método colorimétrico; la vitamina B<sub>12</sub> mediante radioinmunoanálisis con un estuche comercial (ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa Ca, USA).

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico Minitab (versión 14). El análisis inferencial incluyó la prueba de la t de Student para la comparación de las variables entre los dos grupos de tratamiento. Se utilizó el análisis de regresión logística para determinar los riesgos para hiperhomocisteinemia con el ajuste de algunas variables de confusión, como: edad de la paciente, tiempo transcurrido después de la menopausia, concentraciones séricas de vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y ácido fólico, y tiempo que la paciente invierte a la semana en alguna actividad física (ejercicio aeróbico, bicicleta, caminata y correr). Se estableció un nivel alfa ≤ 0.05.

## RESULTADOS

### Características generales

Se estudiaron 125 mujeres. El promedio global de edad fue de 49.4 ± 4.9 años y la edad al momento de la menopausia fue de 46.9 ± 4.9 años. El índice de masa corporal promedio se encontró en el rango de sobrepeso, según los criterios de la OMS (28.4 ± 4.3 kg/m<sup>2</sup>); dicho índice denotó una distribución central

de la grasa ( $0.85 \pm 0.06$ , normal  $<0.80$ ). De la muestra estudiada, 66 mujeres no recibieron ningún tipo de tratamiento hormonal (no-TRH) y 59 recibieron terapia de reemplazo hormonal (sí-TRH). El 74.6% se trató con una combinación oral de estrógenos y progesterona, y 25.4% recibió tratamiento hormonal por vía transdérmica (parches). Debido a que no se encontraron diferencias significativas con respecto al tipo de tratamiento recibido, este grupo de mujeres se analizó como un solo grupo (sí-TRH).

El análisis estratificado no mostró diferencias grupales en relación con la edad y el momento en que

se estableció la menopausia. El grupo de mujeres sin tratamiento hormonal tuvo, en promedio, mayor índice de masa corporal y mayor índice cintura-cadera (cuadro 1).

#### Análisis de la dieta

Aunque las mujeres sin terapia de reemplazo hormonal consumieron menos energía y macronutrientes que las mujeres tratadas con hormonas, el consumo fue mayor al recomendado por los estándares internacionales (RDA) en ambos grupos. Por el contrario, el consumo de micronutrientes en

**Cuadro 1.** Características generales de las pacientes estratificadas por grupo de estudio

Variables	Sí-TRH n = 59	No-TRH n = 66	Valor p*
Edad, años	50.1 $\pm$ 4.9	48.6 $\pm$ 4.7	0.13
Edad a la menopausia, años	47.6 $\pm$ 4.8	46.6 $\pm$ 4.3	0.16
Años posmenopausia, años	2.5 $\pm$ 1.4	2.4 $\pm$ 1.4	0.72
Índice de masa corporal	27.2 $\pm$ 4.2	29.6 $\pm$ 4.6	0.01
Índice cintura-cadera	0.83 $\pm$ 0.06	0.86 $\pm$ 0.06	0.02

Los datos se muestran como media  $\pm$  desviación estándar. \* Prueba de la t de Student.

**Cuadro 2.** Consumo diario de macro y micronutrientes estratificado por grupo de estudio

Variables	Sí-TRH	No-TRH	p*	Recomendaciones**
Energía, kcal	2459 $\pm$ 1584	2062 $\pm$ 920	0.05	1900
Proteínas, g	87.4 $\pm$ 55	71.3 $\pm$ 32	0.02	50
Lípidos, g	76.5 $\pm$ 49	60.7 $\pm$ 27	0.02	-
Hidratos de carbono, g	374 $\pm$ 260	322 $\pm$ 165	0.09	250
Vitamina B <sub>6</sub> , mg	2.12 $\pm$ 1.8	1.50 $\pm$ 1.0	0.01	1.6
Vitamina B <sub>12</sub> , µg	6.28 $\pm$ 5.6	5.06 $\pm$ 5.3	0.11	2
Ácido fólico, µg	207 $\pm$ 191	155 $\pm$ 129	0.05	180
Retinol, µg RE	2,165 $\pm$ 1824	1933 $\pm$ 243	0.25	800
Vitamina C, mg	297 $\pm$ 262	213 $\pm$ 177	0.02	60
Vitamina E, mg TE	9.3 $\pm$ 11.3	8.0 $\pm$ 7.0	0.25	8

Los datos se muestran como media  $\pm$  desviación estándar. \* Prueba de la t de Student, \*\* RDA para mujeres de 50 años. RE: equivalentes de retinol; TE: equivalentes de tocoferol.

**Cuadro 3.** Características bioquímicas estratificadas por grupo de estudio

Variables	Sí-TRH	No-TRH	Referencia	p*
Retinol, µg/dL	53 $\pm$ 11	48 $\pm$ 12	15-60	0.004
Tocoferol, mg/dL	1.37 $\pm$ 0.34	1.33 $\pm$ 0.32	0.5-1.8	0.3
Ácido ascórbico, nmol/mL	1.17 $\pm$ 0.42	1.14 $\pm$ 0.37	0.6-1.6	0.35
Piridoxina, nmol/L	68 $\pm$ 51	63 $\pm$ 74	20-120	0.66
Cianocobalamina, pmol/L	774 $\pm$ 265	768 $\pm$ 292	118 - 703	0.46
Ácido fólico, ng/mL	175 $\pm$ 64	196 $\pm$ 65	160-640	0.04
Homocisteína, µmol/L	9.71 $\pm$ 3.10	9.29 $\pm$ 1.83	< 12	0.12

Los datos se muestran como media  $\pm$  desviación estándar. \* Prueba de la t de Student.

las mujeres sin tratamiento hormonal no sólo fue menor al del otro grupo, sino que el consumo de vitamina B<sub>6</sub> y ácido fólico estuvo por debajo de las recomendaciones para mujeres en este grupo de edad (cuadro 2).

#### Concentraciones séricas de ácido fólico, vitaminas antioxidantes y homocisteína

En el cuadro 3 se muestran las concentraciones plasmáticas de vitaminas y homocisteína. Las mujeres sin terapia de reemplazo hormonal tuvieron concentraciones plasmáticas de retinol menores que las que recibieron tratamiento; sin embargo, el promedio de estas concentraciones, al igual que las de tocoferol y ácido ascórbico, se encontraron dentro de los límites normales en ambos grupos.

El grupo con tratamiento hormonal tuvo concentraciones menores de ácido fólico ( $p = 0.04$ ) y las de homocisteína tendieron a ser mayores ( $p = 0.12$ ). Una gran proporción de mujeres en este grupo tuvo valores de homocisteína mayores de los 12  $\mu\text{mol/L}$  (14 vs 3%,  $p = 0.03$ ) (cuadro 4). Sin embargo, no se encontraron deficiencias de vitamina B<sub>12</sub>; sólo se observaron en tres mujeres que pertenecían al grupo sin terapia de reemplazo hormonal.

**Cuadro 4.** Distribución de sujetos con hiperhomocisteinemia\*

	Sí-TRH		No-TRH	
	Hiperhomocisteinemia**			
	Sí	No	Sí	No
Número de sujetos	8	49	2	60
Porcentaje	14	86	3	97

\*Prueba de la ji al cuadrado,  $p = 0.03$ . \*\*Hiperhomocisteinemia: concentraciones séricas de homocisteína > 12  $\mu\text{mol/L}$

#### Relación entre hiperhomocisteinemia y posibles factores de predicción

El análisis de asociación reveló que después de ajustar por edad, edad a la menopausia, nivel de actividad física y concentraciones plasmáticas de ácido fólico y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, las mujeres tratadas con hormonas tuvieron mayor riesgo para hiperhomocisteinemia que las que no recibieron terapia de reemplazo hormonal (OR = 15.1, IC = 1.60,141.9) (cuadro 5).

#### DISCUSIÓN

Al parecer, éste es uno de los primeros trabajos que describe el estado nutricional de una cohorte de mujeres mexicanas posmenopáusicas, el cual hace referencia a las concentraciones de las vitaminas antioxidantes y las vitaminas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína. Las pacientes evaluadas en este estudio tuvieron un índice de masa corporal promedio mayor de 25 kg/m<sup>2</sup>, que es el que la OMS sugiere como punto de corte para diagnosticar sobrepeso y mayor riesgo para enfermedad cardiovascular. Tanto el índice de masa corporal como el de cintura-cadera fueron menores en las mujeres que recibieron terapia de reemplazo hormonal, a pesar de que en promedio consumían mayor cantidad de energía en la dieta. Por ende, estos datos apoyan el posible efecto protector del tratamiento hormonal en la ganancia de peso y distribución central de la grasa reportados por otros autores.<sup>5</sup>

Las concentraciones plasmáticas de las vitaminas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína se encontraron dentro del rango de normalidad, aunque un porcentaje significativo de mujeres tuvo

**Cuadro 5.** Análisis de regresión logística de las variables relacionadas con hiperhomocisteinemia

Variables	Coeficiente	Valor p	RM	IC <sub>95</sub>
Constante	-1.67	0.73		
Edad (años)	-0.33	0.31	0.72	0.38, 1.36
Edad a la menopausia	0.34	0.3	1.4	0.74, 2.66
Actividad física (min)	-0.8	0.34	0.45	0.09, 2.35
Ácido fólico	0.002	0.67	1	0.99, 1.01
Vitamina B <sub>12</sub>	-0.001	0.78	1	1.00, 1.00
Vitamina B <sub>6</sub>	-0.02	0.25	0.99	0.96, 1.01
Sí-TRH*	2.71	0.02	15.1	1.60, 141.9

RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza. \* Comparadas con no-TRH.

deficiencia de ácido fólico (37.8%). La prevalencia de deficiencia de ácido fólico (46 vs 31%,  $p = 0.08$ ) y de hiperhomocisteinemia (14 vs 3%,  $p = 0.03$ ) fue mayor en las mujeres tratadas con hormonas, a pesar de que la cantidad de ácido fólico en la dieta fue mayor a la que consumían las mujeres sin tratamiento. Estos datos son de gran utilidad, ya que sugieren que la terapia de reemplazo hormonal podría constituir un factor de riesgo para deficiencia de ácido fólico y de hiperhomocisteinemia. Además, este hallazgo apoya los datos, recientemente publicados, que señalan que las usuarias de la terapia de reemplazo hormonal tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>6</sup> y que éste podría verse influido por el incremento de la homocisteína.

Estudios previos reportan que después de la menopausia hay un aumento en las concentraciones de homocisteína, lo que sugiere que el déficit hormonal condiciona este incremento.<sup>7,8</sup> El estado nutricional de la homocisteína encontrado en nuestro estudio difiere con lo reportado, debido a que el grupo de mujeres sin tratamiento estrogénico no tuvo hiperhomocisteinemia. En los estudios mencionados se compararon mujeres pre y posmenopáusicas, por lo que es probable que la diferencia reportada en las concentraciones de homocisteína se relacionara aún más con la edad que con el déficit estrogénico. En este sentido, otros estudios apoyan los hallazgos de que las concentraciones séricas de homocisteína se incrementan con la edad y de manera independiente del estado hormonal, lo que ocurre de manera similar en los hombres. Las concentraciones de homocisteína en hombres mayores de 60 años de edad son significativamente más altas que las de hombres de 20 a 30 años.<sup>9</sup>

Christodoulakos y colaboradores reportaron que la homocisteína se encuentra elevada en mujeres posmenopáusicas mayores de 60 años de edad y que no reciben tratamiento hormonal. Asimismo, señalaron que la hiperhomocisteinemia es el resultado de una deficiencia de ácido fólico, secundaria a la disminución en el consumo del mismo.<sup>10</sup> Estos resultados son consistentes con las observaciones de Christodoulakos, ya que en el grupo sin terapia de reemplazo hormonal, en el que ninguna de las mujeres tenía más de 60 años de edad, sólo 3% manifestó hiperhomocisteinemia. No obstante, los resultados

difieren de los reportados en otro estudio, donde se observó que la terapia de reemplazo hormonal no tuvo ningún efecto en las concentraciones de homocisteína.<sup>11</sup> Aun cuando este estudio es un ensayo clínico controlado, los resultados deben valorarse con precaución. Se analizó una muestra muy pequeña de mujeres que recibieron tratamiento hormonal durante tres meses. Es probable que, en caso de que la terapia de reemplazo hormonal tenga algún efecto en las concentraciones de homocisteína, éste no se manifieste tan pronto.

La relación encontrada entre la terapia de reemplazo hormonal y la hiperhomocisteinemia fue independiente de las concentraciones sanguíneas de ácido fólico, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, y de su consumo en la dieta. Esto sugiere que la terapia de reemplazo hormonal puede influir de manera directa en las concentraciones de homocisteína y no en las de alguna vitamina.

Aunque las mujeres incluidas en el grupo con tratamiento hormonal eran homogéneas en edad, edad a la menopausia, dieta y nivel de actividad física, no hubo relación con la modalidad de reemplazo hormonal recibida, ya que a pesar de que todas ellas recibieron manejo con estrógenos y progestinas, la vía de administración fue distinta. Debe tomarse en cuenta esta limitación al momento de interpretar los resultados y debe comprobarse esta hipótesis con un diseño adecuado para probar causalidad.

No se encontraron deficiencias de las vitaminas antioxidantes en ninguno de los dos grupos. Sin embargo, para este estudio se eliminaron las mujeres con enfermedad sistémica. Por lo tanto, es posible que al excluir pacientes con enfermedad cardiovascular también se hayan excluido aquellas con alguna deficiencia vitamínica. Esto no significa que las mujeres no requieran complementos vitamínicos antioxidantes después de la menopausia, pues existen reportes que señalan que su administración mejora la función endotelial o disminuye el riesgo para enfermedad cardiovascular cuando hay deficiencia estrogénica; incluso si no existe deficiencia de alguna de estas vitaminas.

En resumen, los resultados señalan que las mujeres posmenopáusicas con tratamiento hormonal tienen menor prevalencia de obesidad y distribución central

de la grasa. Por desgracia, estos resultados también apoyan los datos que reportan que la terapia de reemplazo hormonal podría relacionarse con hiperhomocisteinemia de manera independiente a las concentraciones de ácido fólico. Estos hallazgos precisan establecer el mecanismo implicado en la relación terapia de reemplazo hormonal-hiperhomocisteinemia, mediante diseños clínicos adecuados para causalidad.

Por último, nuestras observaciones señalan que el estado nutricional se ve afectado después de la menopausia ya sea por causa de la edad, malos hábitos alimentarios o efecto directo del déficit hormonal; por ello es importante determinar el papel que desempeñan algunos nutrientes en el equilibrio salud-enfermedad en esta etapa del envejecimiento celular de la mujer para establecer medidas preventivas oportunas. Se recomienda la administración complementaria de ácido fólico después de la menopausia, no sólo para prevenir la deficiencia del mismo, sino para disminuir el riesgo de padecer hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular.

#### REFERENCIAS

1. Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, et al. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2001.
2. Morris CD, Carson S. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the US preventive task force. *Clinical Guidelines. Ann Intern Med* 2003;139:56-70.
3. Mosuthapha A, Robinson K. Homocysteine: an emerging age-related cardiovascular risk factor. *Geriatrics* 1999;54:49-63.
4. Hernández-Ávila M, Romieu I, Parra S, et al. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intakes of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998;40:133-40.
5. Van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996;347:714-8.
6. WHI. Women Health Initiative. Risks and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003;288:321-33.
7. Hak AE, Polderman KH, Westendorp IC, Jakobs C, Hofman A, Witteman JC, et al. Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis* 2000;149:163-8.
8. Fernandez-Miranda C, de la Calle M, Manuel-Bris J, et al. Influence of menopausal status in homocysteine plasma levels. *Med Clin (Barc)* 2001;116:206-8.
9. Strassburg A, Krems C, Luhrmann PM, et al. Effect of age on plasma homocysteine concentrations in young and elderly subjects considering serum vitamin concentrations and different lifestyle factors. *Int J Vitam Nutr Res* 2004;74:129-36.
10. Christodoulakos G, Panoulis C, Rizos D, et al. Homocysteine and folate levels in postmenopausal women. *Maturitas* 2001;39:161-7.
11. Farag NH, Barshop BA, Mills PJ. Effects of estrogen and psychological stress on plasma homocysteine levels. *Fertil Steril* 2003;79:256-60.