

## Niveles de homocisteína como marcador de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico

### Homocysteine as a risk marker cardiovascular in patients with metabolic syndrome

Lizardo María<sup>1</sup>, López B. Mariela<sup>2</sup>, López Andry<sup>1</sup>, Rodríguez Yusneidy<sup>1</sup>, Camacho Marqjuly<sup>3</sup>, Vicci Hember<sup>1</sup>, Navarro María<sup>1</sup>, González Gregoria<sup>1</sup>, Cabello Roman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Lípidos y Lipoproteínas (INLIP), Departamento Clínico Integral de la Escuela de Bioanálisis sede Aragua. <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Morfológicas y Forenses de la Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. <sup>3</sup>Departamento de Salud Pública, Facultad Ciencias de la Salud.

Universidad de Carabobo.  
marielalopezb@hotmail.com

Recibido: 17/10/2014

Aceptado: 15/12/2014

## Resumen

Las enfermedades cardiovasculares, son la principal causa de muerte en la población adulta del país. Un factor de riesgo que contribuye a su desarrollo es el Síndrome Metabólico (SM). No obstante, los factores de riesgo convencionales de estas enfermedades, no explican totalmente esta asociación, por ello se han reconocido factores de riesgo emergentes como la homocisteína, que también contribuye al proceso aterosclerótico de manera directa o en asociación a estos factores. Por tal motivo, se establecieron los niveles séricos de homocisteína en individuos con SM con edades comprendidas entre 20-60 años de la comunidad La Morita I, municipio Linares Alcántara, edo. Aragua. El estudio fue de tipo descriptivo, de corte transversal y correlacional. La muestra estuvo conformada por 60 individuos de sexo femenino y masculino, diagnosticados con SM según criterios de la ATP III y 60 individuos aparentemente sanos. Los resultados reflejaron niveles aumentados de homocisteína en individuos con síndrome metabólico, siendo el sexo femenino el más afectado. No se encontró relación estadísticamente significativa entre homocisteína y los criterios utilizados en el síndrome metabólico.

**Palabras clave:** Síndrome metabólico, homocisteína, enfermedad cardiovascular

## Summary. Homocysteine as a risk marker cardiovascular in patients with metabolic syndrome

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the adult population. A risk factor contributes to its development is the metabolic syndrome (MS). However the conventional risk factors for these diseases, do not fully explain this association, why are recognized emerging risk factors such as homocysteine which also contributes to atherosclerotic process directly or in association with these factors. Therefore, serum homocysteine levels were established in individuals with MS aged 20-60 years community Morita I, municipality Linares Alcántara, Aragua state. The study was descriptive, correlational and cross-cutting. The sample consisted of 60 individuals of female and male, diagnosed with MS according to the ATP III criteria and 60 apparently healthy individuals. The results reflected the increased levels of homocysteine in individuals with metabolic syndrome, the most affected being women. No statistically significant relationship between homocysteine and the criteria used in the metabolic syndrome was found.

**Key words:** Metabolic syndrome, homocysteine, cardiovascular disease

## Introducción

El síndrome metabólico (SM) representa un conjunto de alteraciones que pueden aparecer de manera simultánea o secuencial en un mismo individuo, causados por la combinación de factores genéticos, endógenos, ambientales o adquiridos según el estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física, que promueven a su vez el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y otras patologías como la diabetes, enfermedad coronaria y cerebro vascular.<sup>1,2</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó para el 2008, 25% de la población con SM, aumentando su prevalencia con la edad; asimismo, este síndrome ha sido asociado también a un incremento de cinco veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de dos a tres veces en enfermedades cardiovasculares, ocupando estas últimas la primera causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados y en muchos de los países en vía de desarrollo.<sup>3</sup>

Los factores de riesgo que están relacionados al SM, pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, todos implicados como factores contribuyentes en la aparición y desarrollo de eventos tromboticos y enfermedades cardiovasculares<sup>4</sup>. Así, las personas que padecen SM, exhiben una triada en el perfil lipídico, caracterizada por: triglicéridos elevados, disminución de HDLc y aumento de LDLc, lo que se asocia fuertemente a la obesidad e hipertensión y ocurre comúnmente en personas que presentan también resistencia a la insulina (RI).<sup>5,6</sup>

De esta manera, en la fisiopatología del SM, la obesidad es el principal factor patogénico y más del 80% de los obesos son insulino-resistentes. La expansión de los adipocitos viscerales modifica su actividad endocrino-metabólica, con aumento de secreción y niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL), del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), otras citoquinas pro-inflamatorias y disminución de la adiponectina<sup>7</sup>. Estos son múltiples y complejos, pero en conjunto producen un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico que explicarían el incremento en el riesgo cardiovascular.

Sin embargo, existen también factores de riesgo independientes del SM, que agravan la predisposición a eventos cardiovasculares, como el tabaquismo, el alcoholismo, la inactividad física, la edad, factores endocrinos, trastornos genéticos, estrés oxidativo sistémico, microalbuminuria y otros de orden particular, entre ellos la homocisteína.<sup>8</sup>

La homocisteína (hcys), es un aminoácido no esencial producto del metabolismo de la metionina; este aa que no circula en grandes cantidades, puede ser reciclado a través de la vía de recuperación de la metionina o de la vía para la formación de cisteína: la vía de la remetilación y de la vía de la transsulfuración, respectivamente.<sup>9</sup> La relación de la hcys como factor de riesgo cardiovascular independiente, ha sido determinada en diversas investigaciones clínicas, epidemiológicas y de laboratorio<sup>10</sup>, que evidencian el efecto tóxico de la hcys.<sup>11</sup>

Dentro de los factores más comunes que producen un aumento en los niveles de este aminoácido, se encuentran: edad avanzada, menopausia, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, bajos niveles en plasma de vitaminas-cofactores (B6, B12, y ácido fólico), trasplante cardíaco y ciertos medicamentos como el metrotexate. Según estudios poblacionales, se ha demostrado que por cada 5  $\mu\text{mol/L}$  de aumento en la concentración de homocisteína, se incrementa el riesgo cardiovascular sobre 20- 30%.<sup>9,12,13</sup>

Por tanto, la hiperhomocisteinemia ha sido reconocida como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, por producir cambios multifactoriales que incluyen disfunción aguda y crónica endotelial debido a la autoxidación de dicha sustancia, generando potentes radicales de oxígeno como son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el anión hidroxilo, lo que va a provocar: 1.- disfunción endotelial, con el consiguiente daño de la pared vascular y sus graves consecuencias, como alteración de la regulación vasomotora, cambio del fenotipo antitrombótico, activación y agregación plaquetaria, aumento del depósito de calcio en la íntima arterial; 2.- peroxidación de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas

fundamentalmente de las LDL, con la formación de hidroxicolessteroles altamente aterogénicos y 3.- la degradación de ácidos grasos polinsaturados y la formación de lisolecitina, con los consiguientes efectos citotóxicos y aterogénicos.<sup>14,15</sup>

Aunque la patogénesis exacta del incremento de la homocisteína, en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares y la aceleración de la aterosclerosis en pacientes con síndrome metabólico no está clara del todo, existen investigaciones que avalan la sinergia entre hiperhomocisteinemia y el síndrome metabólico, (Cankurtaran y cols., 2006<sup>16</sup>) y otras que rechazan tal asociación (Nabipour y cols., en el 2009<sup>18</sup>).

Por tales motivos y en virtud de la controversia existente en cuanto a la asociación entre estos factores, involucrados en la aparición y desarrollo de la enfermedad cardiovascular, fue necesario conocer los niveles de homocisteína y su relación con el síndrome metabólico en individuos entre 20 a 60 años de la comunidad La Morita I, municipio Linares Alcántara, Edo. Aragua.

## Materiales y métodos

La investigación fue de tipo descriptiva, correlacional y de corte transversal.

**Población y muestra:** Se estudiaron 244 individuos con edades comprendidas entre 20 y 60 años de edad, de la comunidad La Morita I, Municipio Linares Alcántara, Edo. Aragua, utilizando como criterios diagnósticos para el síndrome metabólico, los establecidos por el panel del ATP III. La muestra estuvo conformada por 60 individuos con síndrome metabólico, que cumplieron con los criterios de inclusión (grupo A) y 60 individuos aparentemente sanos (grupo B o grupo control).

## Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión de la muestra fueron: individuos del género femenino y masculino con edades comprendidas entre 20 a 60 años, diagnosticados con síndrome metabólico según el criterio del Panel de la ATP III<sup>8</sup>, el cual se describe a continuación:

Obesidad Abdominal	Circunferencia de la cintura
Hombres*	> 102 cm
Mujeres*	> 88 cm
-Triglicéridos	≥ 150 mg/dL
-HDL colesterol	
Hombres	< 40 mg/dL
Mujeres	< 50 mg/dL
-Presión Sanguínea	≥ 130/85 mmHg
-Glucosa en ayunas**	≥ 110 mg/dL

\* Se empleó el criterio establecido para la población latinoamericana  
Mujeres ≥ 80 cm Hombres ≥ 90 cm

\*\* La Federación Internacional de Diabetes redefine este límite a ≥ 100 mg/dL

Por su parte, los criterios de exclusión fueron los siguientes: Individuos con enfermedad renal, hepática, pacientes recibiendo esteroides, ciclosporina, metotrexate, pacientes con artritis reumatoide, cáncer, lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo, anemia perniciosa y pacientes embarazadas.

La participación en el estudio fue autorizada por cada paciente, firmando un consentimiento informado. Asimismo, se les aplicó una encuesta a fin de obtener información relevante, tal como su estilo de vida, dieta, hábitos alimenticios, dedicación u ocupación y antecedentes familiares de eventos cardiovasculares.

**Medición de variables antropométricas:** Para la determinación del índice de masa corporal (IMC), se determinó el peso con una balanza Health-Meter, previamente calibrada, con el paciente descalzo y con ropa ligera; los valores obtenidos se expresaron en Kg. Para la talla se utilizó el tallímetro y las medidas obtenidas se expresaron en metros. Se calculó el IMC a través de la fórmula peso/talla<sup>2</sup> (Kg/ m<sup>2</sup>), considerándose déficit <18,5 Kg/m<sup>2</sup>, normal de 18,5 a 24,9 Kg/ m<sup>2</sup>, sobrepeso de 25 a 29,9 Kg/m<sup>2</sup> y obesidad ≥ 30 Kg/m<sup>2</sup>.

**Determinación de presión arterial:** La presión arterial fue medida utilizando un tensiómetro de mercurio, marca ALPK2 y modelo 501V.

**Obtención de la muestra:** A cada paciente se le realizó una extracción de 10 mL de sangre venosa después de un ayuno de 12 horas. Las muestras se distribuyeron de la siguiente manera: una parte de la misma se añadió en un tubo de ensayo seco, para obtener suero para la realización de las determinaciones de perfil lipídico y glicemia y una segunda alícuota para la determinación de homocisteína, la cual almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta la determinación de todos los parámetros.

**Determinación del perfil lipídico:** La determinación del colesterol total (CT) se logró por el método colesterol-esterasa, colesterol oxidasa (CHOD-PAP, Bioscience) con un valor de referencia de  $\leq 180$  mg/dL, HDL colesterol a través de la precipitación diferencial de las lipoproteínas de polianiones, con valor referencial  $>65$  mg/dL. El LDL colesterol y VLDL colesterol, se obtuvieron mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald (valor de referencia  $\leq 150$  mg/dL y  $\leq 30$  mg/dL, respectivamente), la cual es utilizada para las muestras que no presentan quilomicrones y las concentraciones de triglicéridos sean inferiores a 400 mg/dL. La técnica de triglicéridos, fue realizada por el método G.P.O TRINDER, siendo su valor de referencia de 36-165 mg/dL.

**Determinación de glucosa sérica:** Se realizó por el método GOD-PAP 900 Bioscience, (determinación enzimática cuantitativa de glucosa) VR: 70-110mg/dL, la cual es medida a 510nm.

**Determinación de Homocisteína:** Se realizó a través del método de Inmunoensayo Competitivo Quimioluminiscente, INMULITE HOMOCISTEINA16, el cual requiere un pre-tratamiento manual de la muestra. Para ello, la homocisteína presente en el plasma o suero del paciente, es liberada de sus proteínas de unión y convertida en S-adenosil-homocisteína (SAH), durante una incubación de 30 minutos a  $37^{\circ}\text{C}$  en presencia de la S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa y ditiotriol (DTT). La muestra tratada y anticuerpos anti-SAH marcados con Fosfatasa Alcalina, son introducidos simultáneamente en la unidad de reacción que contiene una bola de

poliestireno recubierta con SAH. Durante 30 minutos de incubación, la SAH obtenida de la muestra del paciente, compete con la inmovilizada por la unión anticuerpo anti-SAH unido a fosfatasa alcalina. Valores de referencia: 2-15  $\mu\text{mol/L}$ .

**Análisis estadístico:** Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo por medio del paquete estadístico SPSS versión 17, los datos se presentan como la media  $\pm$  DS. Para establecer las diferencias de las medias de los grupos con y sin SM, de las variables sexo, edad, circunferencia abdominal, triglicéridos, HDL colesterol, presión sanguínea, glucosa en ayunas y homocisteína, se utilizó la prueba T de Student. La correlación de los niveles séricos de homocisteína, con los factores de riesgo cardiovasculares clásicos en ambos grupos de estudio, se realizó a través de la correlación de Pearson. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

En la muestra estudiada predominó el género femenino, con 73% y 78% para los grupos A y B respectivamente. El promedio en edad  $\pm$  DE, del grupo A fue de  $42 \pm 10$  con valor mínimo de 21 años y valor máximo de 59 años, mientras que para el grupo B, fue de  $37 \pm 11$  con valor mínimo de 18 años y valor máximo de 58 años, no existiendo diferencias estadísticamente significativas para estas variables en los grupos en estudio (genero  $P=0,567$ , edad  $P=0,01$ ).

Para clasificar a los individuos de acuerdo al diagnóstico de síndrome metabólico, se utilizaron los criterios de la ATP III, resultando que 95% de la muestra estudiada, presentaron alterados por lo menos tres o cuatros de los parámetros utilizados: circunferencia abdominal, triglicéridos, HDL colesterol, presión sanguínea, glucosa en ayunas, mientras que el restante 5%, presentó todos los criterios alterados de ATP III.

Al comparar las medias de los parámetros del síndrome metabólico, con la finalidad de evaluar clínica y metabólicamente a los individuos con y sin SM, se observó diferencias estadísticamente

significativas para todas las variables en estudio, destacando que los parámetros más alterados fueron: circunferencia abdominal, glicemia, colesterol HDL y triglicéridos (Tabla 1).

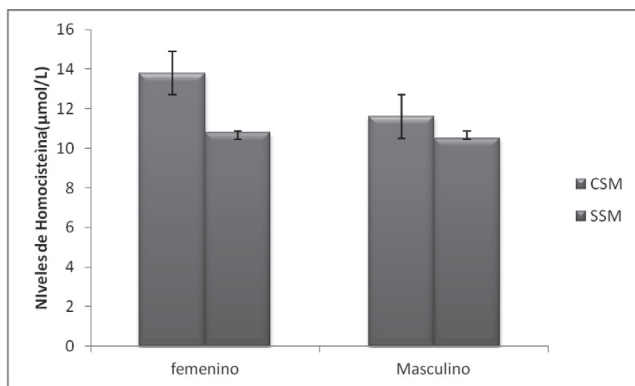
**Tabla 1.** Parámetros clínicos y bioquímicos en los individuos con y sin síndrome metabólico.

	Grupo A (n=60) (X± DE)	Grupo B (n=60) (X±DE)	(P valor)
CA Femenino (cm)	97±13	82±11	0,0001***
CA Masculina (cm)	106±12	90±14	0,0001***
PA Sistólica (mmHg)	125±22	110±12	0,00001***
PA Diastólica (mmHg)	80±16	72±13	0,0012**
Glicemia (mg/dL)	114±70	80±16	0,00001***
Colesterol HDL (mg/dL)	33±7	44±8	0,0001***
Triglicéridos(mg/dL)	178±61	109±36	0,00001***

CA: circunferencia abdominal, PA: presión arterial.

Los valores séricos de homocisteína obtenidos en individuos con síndrome metabólico, fueron  $12,8 \pm 2,7 \mu\text{mol/L}$ , con un valor mínimo de  $8,4 \mu\text{mol/L}$  y un valor máximo de  $18,4 \mu\text{mol/L}$ , y para el grupo sin síndrome metabólico fue  $10,7 \pm 2,9 \mu\text{mol/L}$ , con un valor mínimo de  $5,6 \mu\text{mol/L}$  y un valor máximo de  $14,8 \mu\text{mol/L}$ , encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $P=0,0001$  al 95% de confianza), entre ambos grupos en estudio.

Es importante destacar, el aumento significativo de los valores de homocisteína en el género femenino en los grupos con y sin síndrome metabólico, respectivamente: ( $13,8 \pm 2,7$ ;  $10,8 \pm 2,87 \mu\text{mol/L}$ ,  $p: 0,001$ ) en comparación con los valores del género masculino ( $11,6 \pm 2,6$ ;  $10,5 \pm 2,9 \mu\text{mol/L}$ ,  $p: 0,001$ ) (Figura 1).



**Figura 1.** Niveles de homocisteína sérica en individuos con y sin síndrome metabólico según el género.

Al relacionar los niveles séricos de homocisteína con los parámetros clínicos y bioquímicos del síndrome metabólico, no se encontró correlación significativa entre el SM y la homocisteína (Tabla 2).

**Tabla 2.** Relación de los niveles de homocisteína sérica con parámetros clínicos y bioquímicos en individuos con síndrome metabólico.

Variables	Correlación de Pearson (r)	P valor
CA (cm)	0,0756	0,4202
PA Sistólica (mmHg)	0,0496	0,5966
PA Diastólica (mmHg)	0,1012	0,2595
Glicemia (mg/dL)	0,0342	0,7157
Colesterol HDL (mg/dL)	-0,0998	0,2865
Triglicéridos (mg/dL)	0,0308	0,7430

CA: circunferencia abdominal, PA: presión arterial.

## Discusión

La homocisteína ha sido descrita en los últimos años, como un marcador independiente de enfermedad cardiovascular, por estar involucrada en la patogénesis de la aterosclerosis; asimismo, el SM también ha sido definido como un factor de riesgo predisponente de enfermedad cardiovascular. No obstante, actualmente existe gran controversia en cuanto a la asociación entre estos factores, a pesar que ambos están involucrados en la aparición y desarrollo de la enfermedad cardiovascular.<sup>9,10,12,13</sup>

Con el fin de establecer los niveles séricos de homocisteína en individuos con y sin síndrome metabólico (SM) en la comunidad La Morita I, municipio Linares Alcántara, edo. Aragua, se estudiaron 60 individuos para cada grupo, con edades comprendidas entre 20 y 60 años de edad, utilizando como criterios diagnósticos para el síndrome metabólico, los establecidos por el panel del ATP III.

Los resultados en el presente estudio demuestran, que los valores séricos de la homocisteína en los individuos con síndrome metabólico, estuvieron dentro de los valores de referencia; sin embargo,

existe un aumento estadísticamente significativo en comparación con el grupo sin SM, hallazgo que sustentan las investigaciones realizadas por Garcin y col.<sup>17</sup> y Nabipour y col.<sup>18</sup>, quienes reportaron que las concentraciones de homocisteína, no tenían relación con el síndrome metabólico o con los componentes del mismo, puesto que la homocisteína es un factor de riesgo cardiovascular independiente del síndrome metabólico, y por lo tanto, no guarda relación con sus componentes.

Los parámetros más alterados según los criterios de la ATP III, fueron la circunferencia abdominal, glicemia, colesterol HDL y triglicéridos, coincidiendo estos resultados con los reportados por Cordero y col.<sup>19</sup>, quienes encontraron que el factor más relacionado con la prevalencia del SM, es la obesidad central, medida a través de la circunferencia abdominal. Por otra parte, Jiménez y León en el año 2009<sup>20</sup>, refieren que la obesidad abdominal y los valores disminuidos de HDL, fueron los parámetros más afectados en estos pacientes.

Por otro lado, Cankurtaran y col.<sup>16</sup>, reportaron una alta asociación entre los niveles elevados de homocisteína y el síndrome metabólico; lo cual se podría relacionar con el hecho de que la mayoría de los pacientes con SM, presentan insulinoresistencia, condición que disminuye el efecto de la insulina en los tejidos, dándose lugar a aumentos de glucosa (hiperglicemia) y a una hiperinsulinemia compensadora. Esta condición en los individuos con SM, involucra a su vez el hecho de que la insulina estimula la expresión del gen de la enzima cistationina  $\beta$  sintetasa (enzima que cataliza la conversión de homocisteína a cistationina) y al verse disminuida la acción de esta hormona, no se dará lugar a la conversión de la Hcy, generándose aumentos en la concentración de la misma, en los pacientes con SM.

Por su parte Karmín y col.<sup>21</sup>, en su estudio encontraron que este aminoácido interfiere con la inhibición alostérica de la enzima hidroximetil-glutaril-CoA (HGMCoA) reductasa por las LDL, por lo que un pequeño incremento de la concentración plasmática de hcys, estimula la producción de colesterol, aumentando la citotoxicidad en las células endoteliales<sup>14,22</sup>, proliferación de células musculares lisas y

plaquetas, así como la oxidación y modificación de las partículas de LDL. La alteración de las lipoproteínas plasmáticas, debido al incremento en la concentración de hcys, ha sido observada en más de 30% de los individuos diabéticos no insulino dependientes con enfermedades vasculares; siendo la aterosclerosis la principal causa de muerte en estos pacientes.<sup>23</sup>

Otro hallazgo importante en el presente estudio, fue el aumento significativo de los valores de hcys en el género femenino, en los grupos con y sin síndrome metabólico. Se podría explicar el hecho de que el SM sea más prevalente en el sexo femenino, puesto que 20% de la muestra estudiada (datos no mostrados), se encuentran en edad menopáusica, donde se disminuye la producción de estrógenos y por ende se reduce la protección cardiovascular otorgada por éstos, aumentando así el riesgo cardiovascular.

Estos resultados coinciden con los señalados por Guven e Inanc<sup>24</sup>, quienes encontraron que los sujetos con SM del género femenino, presentaron valores elevados de hcys. Este hecho pudiera estar relacionado con la edad de las mujeres que conformaban el grupo de estudio, las cuales se encontraban en la etapa menopáusica representando 38%. Estudios como el realizado por Noto y col.<sup>25</sup>, señalan que la hcys está relacionada con un mayor riesgo cardiovascular y en etapa menopáusica aumenta más el riesgo, y esto posiblemente pudiera estar relacionado con la disminución progresiva de estrógenos, especialmente de 17- $\beta$ -estradiol.

Por lo anteriormente expuesto, se puede concluir que los parámetros clínicos y bioquímicos alterados con mayor frecuencia en los individuos con el SM, fueron la circunferencia abdominal, glicemia, colesterol HDL y triglicéridos, mientras que los niveles séricos de homocisteína fueron significativamente superiores en el grupo de individuos con síndrome metabólico y en el género femenino.

## Referencias

1. Jaramillo J. Estudio de los niveles séricos de sVCAM-1, sCD40L y sE-selectina en pacientes con síndrome metabólico y grupo

- control [Trabajo de grado en Internet]. Chile: Universidad de Talca; 2007. [citado 24 febr 2010]. Disponible en: [http://dspace.utalca.cl/retrieve/12660/jaramillo\\_cordova\\_julio.pdf](http://dspace.utalca.cl/retrieve/12660/jaramillo_cordova_julio.pdf)
2. Sirit Y, Acero C, Bellorín M, Portillo R. Síndrome Metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular en trabajadores de una planta de policloruro de vinilo. *Rev de Salud Pública*. 2008; 10(2):239-249.
  3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Boletín informativo. Prevalencia del Síndrome Metabólico. 2008. [citado 24 febr 2010]. Disponible: <http://www.who.int/es/>
  4. Zimmet P, Alberti G, Serrano M. Una nueva definición mundial del Síndrome Metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamentos y resultados. *Rev Españ de Cardiol*. 2005; 58(12):1371-1376.
  5. Pineda C. Síndrome Metabólico: definición, historia, criterios. *Rev Colombia Médica*. 2009; 39(1):96-106.
  6. Grima A, León M, Ordoñez B. El Síndrome Metabólico como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Españ de Cardiol*. 2005; 5(Suplemento D):16-20.
  7. Maíz A. El síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. Chile: Boletín informativo de la escuela de Medicina de la Universidad de Chile; 2005. [citado 24 febr 2010]. Disponible: <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/20051/articulo4.pdf>.
  8. Quirós L, Solís L, Barquero J. Síndrome metabólico: ¿Un elefante en una caja? *Rev costarricense de cardiología*. 2006; 8(3):19-23.
  9. Menéndez A, Fernández J. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. *Rev Cubana de Investigaciones Biomedicas*. 1998; 18(3):155-168.
  10. Lorenzatti A, Guzman L, Cuneo C. Nuevos factores de riesgo cardiovascular. *Rev de la Federación Argentina de Cardiología*. 1999; (28):539-544.
  11. Salas Z, Cantú P, Berrún L, González B. Polimorfismo de la Metilentetra Hidrofolato Reductasa y su asociación con los defectos del tubo Neural. *Rev de la Facultad de la Salud Pública y Nutrición*. 2001; 2 (3).
  12. Palencia A. La Homocisteína: más allá del colesterol. *Rev española de nutrición comunitaria*. [Internet]. 2003 [citado 24 febr 2010]; 9(4): [p. 190-192]. Disponible en: [http://www.nexusediciones.com/pdf/nutri2003\\_4/n-9-4-006.pdf](http://www.nexusediciones.com/pdf/nutri2003_4/n-9-4-006.pdf)
  13. Zacarías R, Hernández A, Zajarias A, González D. Hiperhomocisteinemia. Un nuevo factor de riesgo coronario. *Gaceta Médica de México*. 2001; 137(4):335-345.
  14. Wang X. A theory for the mechanism of homocysteineinduced vascular pathogenesis. *Med Hypotheses*. 1999; 53(5):386-394.
  15. Padrón M, Colina V, Quero Z. La homocisteína como factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular. *Rev Científica de América Latina y el Caribe, España y Portugal*. 2005; 24:(001).
  16. Cankurtaran M, Halil M, Yavuz B, Dagli N, Oyan B, Ariogul S. Prevalence and correlates of metabolic syndrome (MS) in older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2006; 42(1): 35-45.
- Garcin J, Cremades S, García-Hejl C, Bordier L, Dupuy O, Mayaudon H, et al. Is Hyperhomocysteinemia an additional risk factor of the metabolic syndrome?. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2006; 4(3):185-95.
18. Nabipour I, Ebrahimi A, Jafari S, Vahdat K, Assadi M, Movahed A, et al. The metabolic syndrome is not associated with homocysteinemia: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Journal of endocrinological investigation*. 2009; 32(5):406-410.
  19. Cordero A, Alegría E, León M. Prevalencia del Síndrome Metabólico. *Rev Española de Cardiología*. 2005; 5(Suplemento D):11-15.
  20. Jiménez A, León E. Frecuencia de Síndrome Metabólico en la Comunidad de la Morita I del Municipio Linares Alcántara del estado Aragua. Trabajo de grado. Universidad de Carabobo: sede Aragua; 2009.

21. Karmin O, Lynn E, Chung Y, Siw Y, Man R, Choy P. Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells. *Bioch Biophy Acta*. 1998; 1393:317-32.
22. Stanger O, Weger M. Interactions of homocysteine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged endothelium. *Clin Chem Lab Med*. 2003; 41(11):1444-454.
23. Becker A, Kostense P, Bos G, Heine R, Dekker J, Nijpels G, et al. Hyperhomocysteinaemia is associated with coronary events in type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2003; 253(3):293-300.
24. Guven A, Inanc F. Plasma homocysteine levels in patients with metabolic syndrome. *European Journal of General Medicine*. 2009; 1(2): 38-42.
25. Noto R, Neri S, Molino G, Meli S, Noto P, Mauceri B, et al. Hyperhomocysteinemia in menopausal hypertension: an added risk factor and a dangerous association for organ damage. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2002; (6):81-87.



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA.  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
PROGRAMAS DE ESTUDIOS PARA GRADUADOS**

- *Especialidad en Odontopediatría*
- *Especialidad en Endodoncia*
- *Especialidad en Cirugía Bucal y Maxilofacial*
- *Especialidad en Ortopedia Dentofacial y Ortodoncia*
- *Maestría en Biología Oral*

---

**Información:** Prof. María Elena Labrador, Directora de Estudios para Graduados. Universidad de Carabobo. Facultad de Odontología. Campus Universitario Bárbula, Pabellón 7. Municipio Naguanagua, Apartado Postal 2005.  
Telf.: 0241-867.0074/ 867.3935 / 867.4103.