

CARDIOVASCULAR

HIPERHOMOCISTEINEMIA Y ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Alejandra Quesada Araya*
Albert Bolaños Cubillo**

SUMMARY

Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of vascular disease in observational studies and in case-control studies. Elevations in Homocysteine (Hcy) induce pathological changes in the arterial wall, endothelium, oxidative stress, inflammation and clotting that leads to atherosclerosis, a common manifestation of cerebrovascular events, cardiovascular and peripheral vascular disease. Because of this, there have been many studies aimed at determining whether the decrease in plasma Hcy levels with folic acid or vitamin B complex may be useful

to prevent coronary artery disease. Although, these studies showed an effective reduction of hyperhomocysteinemia, they couldn't find a reduction in cardiovascular risk that calls into question whether hyperhomocysteinemia is a risk factor, a consequence or a marker of cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la enfermedad cardiovascular (ECV) forma

parte de las principales causas de morbimortalidad en los países del mundo, lo cual ha llevado al estudio de los factores de riesgo asociados con síndrome coronario agudo,⁽⁷⁾ por ejemplo hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, sedentarismo, obesidad central, aumento de LDL-c, disminución de HDL-c y edad avanzada se han determinado con alta prevalencia en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) y se han relacionado significativamente con dicho padecimiento.⁽⁷⁾ Hasta un 25% de los pacientes con

* Médico Asistente General, Área de Salud de Turrialba-Jiménez, CCSS.

** Médico Asistente General, Área de Salud de Curridabat, Convenio UCR-CCSS.

Correspondencia: ale_quesadacr@hotmail.com, albertbolanosmd@gmail.com.

Palabras clave: Hiperhomocisteinemia, Factor riesgo cardiovascular, Enfermedad arterial coronaria
Abreviaturas: ECV: enfermedad cardiovascular, EAC: enfermedad arterial coronaria, HHcy: hiperhomocisteinemia, Hcy: homocisteína, tHcy: Homocisteína sérica total, IAM: Infarto agudo de miocardio, MTHFR: Metilentetrahidrofolato reductasa.

ECV no presentan ningún factor de riesgo clásico establecido. (17) Secundario a esto, ha cobrado gran importancia la determinación de nuevos marcadores de EAC diferentes a los llamados “clásicos” que jueguen un rol mayor en su fisiopatología, entre los que se mencionan la proteína C reactiva, el péptido natriurético tipo B, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción endotelial, stress oxidativo, hiperfibrinogenemia, hipertrigliceridemia y la hiperhomocisteinemia (HHcy). (7,17) En 1969, McCully, mediante la observación de pacientes con homocisteinuria, asoció la HHcy con el desarrollo de arteriosclerosis y postuló la teoría de que elevaciones moderadas de homocisteína sérica total (tHcy) en la población general podían llevar a un aumento en el riesgo de ECV. (32) Este artículo busca realizar una revisión de la literatura publicada actual sobre la relación de la HHcy y la EAC.

son muy variables, se considera normal un nivel de tHcy en ayunas de 5 a 15µmol/L. (9,24,27) Los niveles de tHcy aumentan con el envejecimiento, los hombres manejan niveles más elevados que las mujeres, y entre estas, las postmenopáusicas tienen una tHcy mayor que las mujeres jóvenes. (9) La hiperhomocisteinemia (HHcy) se puede clasificar como leve (15-30µmol/L), moderada (31-100µmol/L) y severa (>100µmol/L). (24,25,27) Aunque los estados de HHcy severa ocurren raramente, la HHcy leve se puede observar de 5 a 10% en la población general y puede llegar hasta un 30% en adultos mayores (9).

METABOLISMO

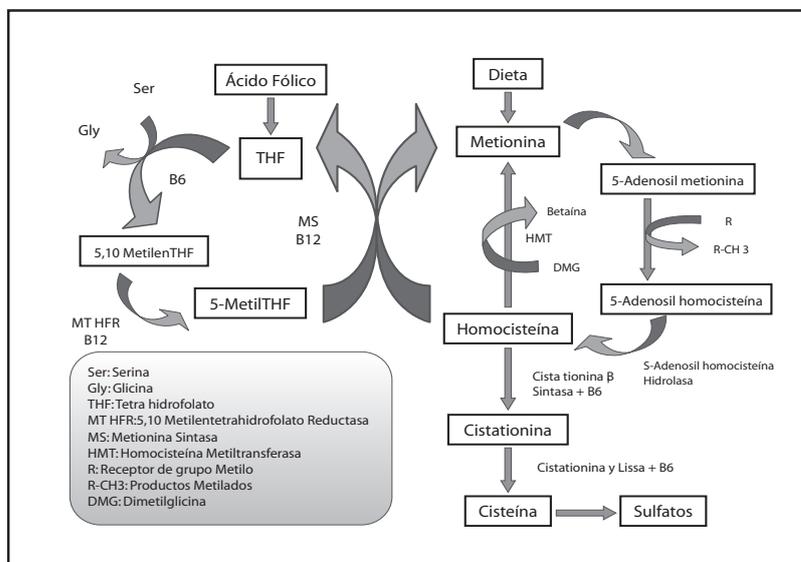
La Hcy es altamente reactiva y participa en diversas vías metabólicas: (Figura #1)

1. Desmetilación: La Metionina, es convertida a S-Adenosil-Metionina (SAM) que es transformada en S-Adenosil-Hcy, un donador universal de grupos metilo. (15,36)
2. Transulfuración: La Hcy es degradada a Cistationina por medio de la Cistationina-β-Sintasa (CBS), la cual es dependiente del cofactor vitamina B6. (36)
3. Remetilación: La Hcy pasa a Metionina por dos vías metabólicas. A nivel hepático y renal por la Betaína-Homocisteína metiltransferasa (11,15) y en los demás tejidos, la Metionina Sintasa y 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) como donador de grupo metilo. El 5-MTHF es sintetizado por una enzima dependiente de Vitamina B12 llamada Metileno tetrahidrofolato

Figura 1. Resumen de las Vías Metabólicas de la Homocisteína (9, 19, 24, 25, 36)

DISCUSIÓN

La Hcy es una sustancia sintetizada a partir de la metionina, un aminoácido esencial abundante en proteínas de origen animal. (24,25) El término tHcy es usado para definir la combinación de Hcy ligada a proteínas (80%), homocistina, cistina, Hcy-tiolactona y Hcy libre. (9) Aunque los niveles de homocisteinemia



Reductasa (MTHFR).^(15,36)

4. Síntesis patológica de Hcy-Tiolactona: Llevada a cabo por la metionil-ARNt-sintetasa, en casos donde la Hcy es reconocida de forma errónea como metionina.⁽¹¹⁾

Basado en lo anterior, el metabolismo de la Hcy depende del aporte vitamínico nutricional (cofactores) en las diversas reacciones enzimáticas lo cual explica la relación inversa entre la tHcy y los niveles en plasma de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12.^(22,36)

ETIOLOGÍA

Los determinantes biológicos más importantes de los niveles de Hcy se muestran en el Cuadro #1.

De forma fisiológica las edades avanzadas, el sexo masculino y la menopausia provocan un aumento leve de los niveles de tHcy, muy relacionado con los esteroides sexuales.⁽¹⁵⁾ Las causas más severas de HHcy están relacionadas con mutaciones de enzimas que participan en su metabolismo como la homocisteinuria hereditaria, defectos en la CBS, polimorfismos en la MTHFR, defectos hereditarios en la utilización de la vitamina B12 o deficiencia severa de la misma. Algunas patologías pueden producir estados de HHcy de moderada a leve severidad como la insuficiencia renal (directamente proporcional al nivel de creatinina), el hipotiroidismo, cardiopatía isquémica, algunas neoplasias (mama, ovario,

páncreas) y medicamentos, entre otras.^(25,27)

FISIOPATOLOGÍA

Existen diversos mecanismos fisiopatológicos que explican la relación de HHcy y EAC (cuadro #2). En estudios *in vitro*, la HHcy aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias, como la IL-8 en monocitos y células endoteliales, relacionadas con lesiones ateroscleróticas y en la mediación de citoquinas asociadas con inflamación vascular y aterogénesis.⁽⁸⁾ La Hcy-tiolactona reacciona con grupos amino libres de las proteínas para producir complejos proteicos, proceso llamado tiolación, debido a la formación de un grupo sulfhidrilo libre.⁽²²⁾

Cuadro 1. Determinantes de Hiperhomocisteinemia (25,27)

| Fisiológicas | Genéticas | Drogas | Estilos de Vida | Condiciones Clínicas |
|--|--|---|--|--|
| Sexo Masculino Edad Avanzada Postmenopausia ↑ Masa muscular | Homocisteinuria hereditaria Deficiencia Cistationina β Sintasa Deficiencia de MTHFR Deficiencia de Metionina Sintasa | Metotrexate, Fenitoína Carbamazepina, Antagonistas de Vitamina B12 y B6: Nitratos, teofilina Antiepilépticos, Isoniazida, Levodopa | Sedentarismo Fumado Alcoholismo Cafeína | Insuficiencia renal Hipotiroidismo, DM-2 Hipertensión, Psoriasis Neoplasias Infarto Miocardio Deficiencia de VitB12, B6 o folatos |

En concentraciones altas, puede reaccionar con el LDL provocando una homocisteinilación del mismo, el cual, *in vitro*, tiende a agregarse y precipitar. Estos agregados pueden ser fagocitados por macrófagos formando células espumosas con alto contenido

de colesterol, las cuales son consideradas uno de los factores iniciales en la formación de placas ateroscleróticas, ruptura de placas vulnerables y trombosis.^(22,31) Una de las consecuencias celulares más interesantes es el daño sobre el retículo endoplásmico. Cuando

las concentraciones intracelulares de Hcy son altas, esta puede provocar reacciones disulfuro de intercambio con proteínas del retículo endoplásmico causando malplegamiento de las proteínas nuevas formadas como la trombomodulina y el factor de von

Cuadro 2. Fisiopatología de Enfermedad Cardiovascular mediada por Hiperhomocisteinemia (19, 26, 8, 11,31)

| Inflamación | Coagulación | Endotelio | Stress Oxidativo | Hiperplasia Intimal | Tiolación de proteínas y lípidos |
|--|---|--|--|---|---|
| ↑ Proteína quimiotáctica de monocitos en células endoteliales ↑ IL-8 ↑ NF-κβ ↑ IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, ↑ PCR ↑ Selectinas P y E, ↑ TNF-α ↑ Metaloproteinasas | Trombopoyesis ↑ Factor Tisular ↑ Factor V ↓ Heparán Sulfato ↓ Proteína C ↓ Prostaciclina ↑ Tiolación del fibrinógeno ↑ Agregación plaquetaria ↑ Tromboxano A2 ↑ Resistencia de los coágulos a la lisis | ↑ Disfunción endotelial Alteración en la vasodilatación mediada por NO ↓ disponibilidad de NO Apoptosis de células endoteliales ↓ del desarrollo de las células endoteliales | ↑ Superóxido O ²⁻ ↑ Peroxinitritos ↑ Peróxido de Hidrógeno Oxidación de LDL y ácidos grasos Stress sobre Retículo Endoplásmico Malplegamiento de proteínas del retículo endoplásmico | Estimulación de factores de transcripción ↑ Proliferación de células de músculo liso ↑ Colágeno del músculo liso vascular Engrosamiento fibroso de la pared vascular | Tiolación del PON1 ligada al HDL ↓ efecto antiaterogénico del HDL ↓ ApoA1 ↓ Producción del HDL ↑ metabolismo del HDL ↑ ApoB100 ↑ agregación del LDL |

Willebrand, regulación anómala del metabolismo de lípidos, activación de vías inflamatorias, alteración en la señalización de insulina y apoptosis celular.⁽²⁶⁾ La HHcy produce daño directo y disminución de la proliferación endotelial,⁽¹¹⁾ lo cual lleva a trombopoyesis, responsable de la alta incidencia de trombosis arterial y periférica en pacientes con HHcy severa^(11,19) y lleva a activación de plaquetas, promoviendo su agregación por aumento del tromboxano A2.^(19,31) La disfunción endotelial, definida como una alteración de la relajación dependiente de endotelio de los vasos sanguíneos, es característica de múltiples factores de EAC como HTA, hipercolesterolemia y DM2. En modelos experimentales en animales se ha observado una alteración de la función vasomotora con HHcy, reproducible en humanos en estudios con cargas orales de metionina.⁽²⁶⁾ El grupo

de los pacientes con enfermedad vascular. (8,9) Actualmente, aún no se ha establecido si la Hcy es una causa, consecuencia o un marcador de ECV. Algunos estudios han mostrado que posterior a un evento CV ocurren elevaciones de tHcy más significativas en estudios retrospectivos en comparación con los prospectivos. Por el contrario, la HHcy también se ha relacionado como un factor de riesgo para ECV al ajustar la información de los estudios a otros factores de riesgo ya conocidos (ver cuadro #3). En estudios experimentales, altos niveles de tHcy provocan anomalías vasculares incluyendo disfunción endotelial, hipertrofia vascular y aceleración en el progreso de placas ateroscleróticas. (25) También se ha estudiado la relación de la HHcy con los resultados de terapias de revascularización coronaria en pacientes con EAC, donde la presencia de

HOMOCISTEÍNA Y ENFERMEDAD ATEROTROMBÓTICA CARDIOVASCULAR

de los pacientes con enfermedad vascular. (8,9) Actualmente, aún no se ha establecido si la Hcy es una causa, consecuencia o un marcador de ECV. Algunos estudios han mostrado que posterior a un evento CV ocurren elevaciones de tHcy más significativas en estudios retrospectivos en comparación con los prospectivos. Por el contrario, la HHcy también se ha relacionado como un factor de riesgo para ECV al ajustar la información de los estudios a otros factores de riesgo ya conocidos (ver cuadro #3). En estudios experimentales, altos niveles de tHcy provocan anomalías vasculares incluyendo disfunción endotelial, hipertrofia vascular y aceleración en el progreso de placas ateroscleróticas. (25) También se ha estudiado la relación de la HHcy con los resultados de terapias de revascularización coronaria en pacientes con EAC, donde la presencia de

Cuadro #3 Estudios transversales y caso-control relacionados con Hiperhomocisteinemia y EAC

| Estudio | Población | Conclusiones |
|--|---|---|
| Akalin et al, 2008 ⁽²⁾ | 90 Pacientes con DM2 | La actividad inflamatoria y los niveles de Hcy aumentan en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad vascular aterosclerótica. |
| Arif et al, 2010 ⁽³⁾ | 200 pacientes con IAM | La HHcy es un factor de riesgo para EAC, a través de una interacción con la inactividad física y el aumento de los niveles de colesterol. |
| Baby et al, 2009 ⁽⁴⁾ | 50 pacientes con IAM confirmado. | Fuerte relación entre niveles elevados de homocisteína y enfermedades coronarias independientemente de los niveles de folato. |
| Gader et al, 2009 ⁽¹²⁾ | 50 pacientes con EAM, 26 pacientes con trombosis venosa recurrente. | La media de los niveles totales de homocisteína en plasma fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad coronaria y trombosis venosa recurrente. |
| Ghaedi et al, 2007 ⁽¹³⁾ | 200 pacientes Iranís: 100 controles y 100 con EAC. | Un aumento en la concentración de Hcy plasmática se puede considerar un factor de riesgo para EAC en la población Iraní seleccionada. |
| Gravina-Taddei et al, 2005 ⁽¹⁴⁾ | 172 pacientes edad avanzada: 88 controles sanos y 84 casos. | La HHcy es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria en personas de edad avanzada. |
| Hussain et al, 2009 ⁽²⁰⁾ | 160 pacientes: 110 pacientes con IAM y DM-2 y 50 controles sanos. | Niveles moderadamente elevados de Hcy plasmática se asocian con el riesgo posterior de infarto de miocardio independientemente de otros factores de riesgo coronario. La Hcy puede ser un factor independiente de riesgo modificable. |
| Masoomi et al, 2007 ⁽²⁹⁾ | 166 pacientes: 83 pacientes jóvenes con IAM y 83 controles sanos. | Los resultados mostraron que los niveles de Hcy están elevados en pacientes jóvenes con IAM, y la HHcy se asocia con infarto de miocardio precoz. IAM en sujetos jóvenes deben estudiarse por HHcy |
| Mujawar et al, 2010 ⁽³³⁾ | 60 pacientes: 30 pacientes con IAM y 30 controles sanos. | El IAM aumentó significativamente los niveles de cortisol sérico y Hcy. Se sugiere que al reducir la proporción de los niveles de homocisteína se puede reducir el riesgo de IAM. |
| Khurelbaatar et al, 2010 ⁽²¹⁾ | 79 pacientes sanas Mongolia | La HHcy se asocia significativamente con cambios de aterosclerosis en mujeres adultas de Mongolia. |
| Nusier et al, 2007 ⁽³⁴⁾ | 310 pacientes: 210 con IAM y 100 controles sanos. | La deficiencia de vitamina B12 y folatos en asociación con HHcy puede considerarse un factor de riesgo de desarrollar EAC. |
| Matetzky 2003 ⁽³⁰⁾ | 157 sujetos con IAM | En pacientes con IAM, los niveles elevados de Hcy se asocian con alto riesgo de eventos coronarios recurrentes y muerte, independientemente de otros factores de riesgo y de la extensión de la EAC |
| Keles 2009 ⁽²³⁾ | 60 sujetos con SCA con elevación del ST | Se encontró una relación inversa entre el desarrollo temprano de circulación colateral posterior a un IAM y la concentración de Hcy sérica |

PAM: Presión Arterial Media, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, DM-2: Diabetes Mellitus 2, EAC: Enfermedad arterial coronaria, Hcy: Homocisteína, HHcy: Hiperhomocisteinemia.

HHcy se relaciona con peor pronóstico y mayor recurrencia de eventos coronarios. ^(23,30) Debido a que múltiples estudios observacionales han demostrado que la tHcy se asocia con EAC y eventos cerebrovasculares, y como predictor de mortalidad y

pronóstico, es factible pensar que la administración de ácido fólico o vitaminas del complejo B permitan disminuir la Hcy y ayuden a prevenir ECV. ⁽¹⁰⁾ En el cuadro #4 se resumen algunos de los estudios más importantes relacionados con terapia de disminución de

tHcy. Como se puede observar, contrariamente a lo esperado, los grandes estudios con tratamientos vitamínicos disminuyeron los niveles de tHcy pero no redujeron el riesgo cardiovascular asociado ni redujeron los eventos vasculares en prevención secundaria.

Cuadro #4. Estudios relacionados con tratamiento de disminución de homocisteína en ECV

| Estudio | Población | Conclusiones |
|--|---|--|
| Marti-Carvajal et al, 2009 ⁽²⁸⁾ | 24210 pacientes. Meta-análisis 8 estudios clínicos controlados aleatorizados | No evidencia que apoye uso de terapia de disminución de Hcy con B6, B1 y B12 para prevención de ECV |
| WENBIT 2008 | 3096 adultos post angiografía con IAM. Estudio aleatorizado controlado con placebo doble ciego | No se encontró efecto de utilizar ácido fólico más B12 o B6 sola en la mortalidad como prevención secundaria en ECV |
| HOPE-2, 2006 ⁽¹⁸⁾ | 5522 sujetos >55 años con DM-2 o enfermedad vascular: IAM, periférica o cerebrovascular. Estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego. | Suplementos con ácido fólico y vitamina B6 y/o B12 redujo los niveles de tHcy pero no disminuyó el riesgo de ECV en pacientes con enfermedad vascular |
| NORVIT, 2006 ⁽⁶⁾ | 3749 pacientes con IAM en los 7 días previos. Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo por 40 meses | Tratamiento con vitamina B6 con/sin ácido fólico no disminuyó el riesgo de ECV recurrente o muerte después de IAM. El uso de ácido fólico con B12 y B6 aumentó el número de ECV no significativamente. |
| VITATOPS 2010 ⁽³⁸⁾ | 8000 pacientes con evento cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria previa. Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | El uso de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 es seguro pero no es más efectivo que el placebo para reducir la incidencia de eventos vasculares mayores |
| SEARCH, 2010 ⁽³⁵⁾ | 12064 pacientes con IAM previo. Estudio multicéntrico aleatorizado controlado por 6.7 años | Sustanciales reducciones a largo plazo de los niveles de Hcy con ácido fólico y vitamina B12 no produce beneficio en el pronóstico de eventos vasculares |
| VISP, 2004 ⁽³⁷⁾ | 3680 pacientes con infarto cerebral isquémico no discapacitante. Estudio controlado aleatorizado. | Dosis altas y bajas de Vitamina B6, B12 y ácido fólico no tuvo efecto en la recurrencia de enfermedad cardiovascular |
| Bazzano et al, 2006 ⁽⁵⁾ | 16958 pacientes con enfermedad vascular preexistente. Meta-análisis de 12 estudios controlados con placebo aleatorizados | Suplementación con ácido fólico no demostró reducción de riesgo de ECV en pacientes con enfermedad preexistente |
| Guo et al, 2009 ⁽¹⁶⁾ | 52 pacientes con angina inestable y 30 controles sanos. Seguimiento por 8 semanas solamente Pocos casos de estudio | Ácido fólico puede reducir la tHcy en plasma y mejora la función endotelial arterial en pacientes con angina inestable e HHcy |
| WAFACS, 2008 ⁽¹⁾ | 5442 mujeres con ECV conocida o tres factores de riesgo CV. Estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo, seguimiento por 7.3 años | El uso de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 no se relacionó con una disminución en eventos cardiovasculares |

HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation, NORVIT: Norwegian Vitamin Trial, VITATOPS: Vitamins to Prevent Stroke, SEARCH: Study of Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocysteine, WENBIT: Western Norway B Vitamin Intervention Trial, VISP: Vitamin Intervention for Stroke Prevention, WAFACS: Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study.

CONCLUSIONES

Aunque la Hcy puede no estar involucrada en las etapas tempranas de la aterotrombosis, juega un papel importante en su progresión. La evidencia muestra que la Hcy está muy relacionada con enfermedad aterotrombótica predominantemente en pacientes de alto riesgo, lo cual es consistente con la posibilidad que la HHcy se asocia con fases tardías

del proceso de aterosclerosis. Además, la asociación entre HHcy leve, aterosclerosis y EAC en adultos puede ser modulada por otros factores de riesgo cardiovascular como DM2 y fumado. La HHcy aumenta independiente y moderadamente el riesgo de desarrollar ECV de una forma causal o como marcador de riesgo. Aunque los estudios clínicos iniciales mostraron que el tratamiento para disminuir Hcy

con ácido fólico y vitaminas del complejo B provocaba regresión de la placa ateromatosa coronaria, los estudios prospectivos más recientes han fallado en demostrar beneficio en la prevención secundaria.

RESUMEN

La hiperhomocisteinemia se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad vascular en

estudios observacionales y en casos-contrroles. Elevaciones en la Homocisteína inducen cambios patológicos en la pared arterial, endotelio, stress oxidativo, inflamación y coagulación que llevan a aterosclerosis, manifestación común de eventos cerebrovasculares, cardiovasculares y vasculares periféricos. Debido a esto, se han hecho múltiples estudios dirigidos a determinar si la disminución de los niveles de Homocisteína plasmáticos con ácido fólico o vitaminas de complejo B pueden ser de utilidad para prevenir la enfermedad arterial coronaria. Aunque dichos estudios mostraron una disminución efectiva de la hiperhomocisteinemia, no lograron encontrar una reducción del riesgo cardiovascular lo que pone en duda si la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo, una consecuencia o un marcador de enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 2027-36.
- Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 2027-36.
- Akalin A, Alatas O, Colak O. Relation of plasma homocysteine levels to atherosclerotic vascular disease and inflammation markers in type 2 diabetic patients. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 47-52.
- Arif S, Lutfullah G, Iftikhar B, et al. Homocysteine and Acute Myocardial Infarction. *J. Med. Sci* 2010 January; 18(1): 54-58.
- Baby B, Saravanan G, Chinnaswamy P. Elevated concentrations of plasma homocysteine in coronary artery disease patients with normal folate level. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2009; 1(2): 51-56.
- Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of Folic Acid Supplementation on Risk of Cardiovascular Diseases. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2006 December; 296(22): 2720-2726.
- Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al; for the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 354
- Cañizares R, Navarro J, García P, et al. Factores de riesgo vascular. *Medicine*. 2009; 10(40): 2668-77
- De Koning L, Werstuck GH, Zhou J, Austin RC. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clinical Biochemistry* 2003; 36: 431-441.
- Djuric D, Jakovljevic V, Rasic-Markovic A, Djuric A, Stanojlovic O. Homocysteine, Folic Acid and Coronary Artery Disease: Possible Impact on Prognosis and Therapy. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2008; 50: 39-48.
- Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, et al. Mortality and Cardiovascular Events in Patients Treated With Homocysteine-Lowering B Vitamins After Coronary Angiography. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008 August; 300(7): 795-804.
- Farbstein D, Levy AP. The Genetics of Vascular Complications in Diabetes Mellitus. *Cardiol Clin* 2010; 28: 477-496.
- Gader A, Abdulla SH, Kordofani AY. Plasma homocysteine levels in cardiovascular disease, malaria and protein-energy malnutrition in Sudan. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2009; 15(6): 1432-1439.
- Ghaedi M, Zeinali H, Boroumand MA, Abbasi SH. Homocysteine level in CAD patients of Iranian population. *Iranian Cardiovascular Research Journal* 2007; 1(2): 92-97.
- Gravina-Taddei CF, Batlouni M, Sarteschi C, et al. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Coronary Atherosclerotic Diseases in the Elderly. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005, September; 85(3): 1-8.
- Guilliams T. Homocysteine – A Risk Factor for Vascular Diseases: Guidelines for the Clinical Practice. *JANA* 2004; 7(1): 10-24.
- Guo H, Chi J, Xing Y, Wang P. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina. *Indian J Med Res* 2009 March; 129: 279-284.
- Harjai KJ. Potential New Cardiovascular Risk Factors: Left Ventricular Hypertrophy, Homocysteine, Lipoprotein(a), Triglycerides, Oxidative Stress, and Fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999 September; 131: 376-386.
- HOPE-2 Heart Outcomes Prevention Evaluation Investigators. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *N Engl J Med* 2006 April; 354: 1567-77.
- Huang T, Yuan G, Zhang Z, Zou Z, Li D. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17(1): 8-16.
- Hussain A, Nawaz A, Mushtaque A, Fasih S, Saleh M. Hyperhomocysteinemia, a Risk Factor for Myocardial Infarction in Patients with Type-2 Diabetes in Southern Sindh, Pakistan. *Pakistan Journal of Nutrition* 2009; 8(11): 1753-1755.
- Khurelbaatar MU, Erdenekhuu N, Altantsetseg P, Zulgerel D, Huang SL. Asymptomatic Mongolian middle-aged women with high homocysteine blood level and atherosclerotic disease. *Heart Vessels* 2010; 25: 7-13.
- Karolczak K, Olas B. Mechanism of Action of Homocysteine and Its Thioloactone in Hemostasis System. *Physio Res* 2009; 58: 623-633.
- Keles T, Durmaz T, Akar N, et al. The Relationship between Plasma Homocysteine and Early Coronary Collateral Vessel Development after Acute Myocardial Infarction. *Turk J Med Sci* 2009 April; 39(2): 167-172.
- Khan S, Chauhan UK, Dwivedi MK, Tripathi AK, Shukla S. Cardiovascular Disease and Risk Factors. *International Journal of Biotechnology and*

- Biochemistry 2009; 6(3): 377-389.
26. Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004 September; 71(9): 729-734.
 27. Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3: 1646-1654.
 28. Marinou K, Antoniadou C, Tousoulis D, et al. Homocysteine: A Risk Factor for Coronary Artery Disease? *Hellenic J Cardiol* 2005; 46: 59-67.
 29. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 4: Art. No.: CD006612. <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab006612.html>.
 30. Masoomi M, Bahrampour A, Mireskandri M, Nematollahi A. Plasma Homocysteine Concentrations in Young Patients with Acute Myocardial Infarction. *ARYA Atherosclerosis Journal* 2007, 2(4): 193-196.
 31. Matetzky S, Freimark D, Ben-Ami S, et al. Association of Elevated Homocysteine Levels With a Higher Risk of Recurrent Coronary Events and Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 2003 September; 163: 1933-1937.
 32. McCully KS. Chemical Pathology of Homocysteine. IV. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Inflammation. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2009; 39(3): 307-320.
 33. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-128.
 34. Mujawar SA, Patil VW, Daver RG. Cortisol: Testosterone ratio and homocysteine levels in patients with acute myocardial infarction. *Biomedical Research* 2010; 21(2): 179-183.
 35. Nusier MK, El-Dwairi QA. Effects of Vitamin B12 and Folic Acid on Hyperhomocysteinemia in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of Health Science* 2007; 53(1): 16-22.
 36. SEARCH Study Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Jun 23;303(24):2486-94.
 37. Selhub J. Homocysteine Metabolism. *Annu. Rev. Nutr* 1999; 19: 217-46.
 38. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(5): 565-575.
 39. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAMINS TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 September; 9(9):855-65.