

Homocisteína, Folato e Vitamina B12 em Pacientes Colombianos Portadores de Coronariopatia

Homocysteine, Folate and Vitamin B12 in Colombian Patients with Coronary Disease

Gilberto Garcia, Juanita Trejos, Beatriz Restrepo, Patricia Landázuri

Facultad de Ciencias de La Salud - Universidad Del Quindío - Colômbia

Resumo

Objetivo: Determinar a existência de associação entre os níveis plasmáticos de homocisteína, folato ou vitamina B12 e síndrome coronariana aguda em pacientes colombianos.

Métodos: Estudo caso-controle: foram 50 pacientes portadores de síndrome coronariana aguda e 50 pacientes ambulatoriais sem síndrome coronariana. Foram medidos os níveis de homocisteína, folato e vitamina B12 por meio de imunoensaio por quimioluminescência. Foram também medidos os níveis de colesterol e frações, triglicérides, uréia, creatinina, hemoglobina e hematócrito.

Resultados: As concentrações plasmáticas médias de homocisteína foram significativamente diferentes entre os casos ($12,4 \mu\text{mol/l} \pm 6,0$) e os controles ($9,7 \mu\text{mol/l} \pm 2,4$), $p=0,01$. Os níveis de ácido fólico dos casos foram menores que os dos controles (respectivamente $10,5 \text{ ng/ml} \pm 3,5$ x $12,6 \text{ ng/ml} \pm 3,6$; $p=0,01$). Foi observada relação inversa entre os níveis de folato e os de homocisteína. Não houve relação entre os níveis de vitamina B12 e os de homocisteína. Houve diferença significativa nos níveis de triglicérides entre os grupos caso e controle (respectivamente $136,91 \pm 67,27$ x $174,3 \pm 77,6$; $p=0,01$). A razão das chances para hiper-homocisteinemia na síndrome coronariana aguda foi de 4,45 (intervalo de confiança de 95%: 1,5 – 13,3).

Conclusão: O presente estudo demonstrou associação significativa entre os níveis de homocisteína e síndrome coronariana aguda em pacientes colombianos semelhante à encontrada em populações européias e norte-americanas. Houve correlação negativa entre os níveis plasmáticos de homocisteína e os de folato. Não houve associação entre os níveis plasmáticos de homocisteína e os de vitamina B12. (Arq Bras Cardiol 2007;89(2):79-85)

Palavras-chave: Homocisteína, folato, vitamina B12, coronariopatia, lípides, ácidos pteroilpoliglutâmicos.

Summary

Objective: To determine the occurrence of association between homocysteine, folate, or vitamin B12 plasma levels and acute coronary syndrome in Colombian patients.

Methods: Case control study: cases were 50 patients with acute coronary syndrome and controls were 50 outpatients without coronary syndrome. Homocysteine, folate and vitamin B12 levels were determined by means of chemiluminescence immunoassay. Cholesterol and lipoproteins, triglycerides, BUN, creatinine, hemoglobin and hematocrit were also measured.

Results: Mean homocysteine plasma concentrations were significantly different between cases ($12.4 \mu\text{mol/l} \pm 6.0$) and controls ($9.7 \mu\text{mol/l} \pm 2.4$), $p=0.01$. The folic acid levels of the cases were lower than those of the control patients ($10.5 \text{ ng/ml} \pm 3.5$ vs $12.6 \text{ ng/ml} \pm 3.6$, respectively, $p=0.01$). An inverse relationship was found between folate and homocysteine levels. No relationship was observed between vitamin B12 levels and homocysteine levels. There was a significant difference in triglyceride levels between case and control groups (136.91 ± 67.27 vs 174.3 ± 77.6 , respectively, $p=0.01$). The odds ratio for hyperhomocysteinemia in acute coronary syndrome was 4.45 (95% confidence interval: 1.5 - 13.3).

Conclusion: The present study found a significant association between homocysteine levels and acute coronary syndrome in Colombian patients, similarly to the European and North American populations. There was a negative correlation between homocysteine plasma levels and folate levels. No association between plasmatic levels of homocysteine and those of vitamin B12 was observed. (Arq Bras Cardiol 2007;89(2):71-76)

Key words: Homocysteine, folate, vitamin B12, coronary disease, lipids, pteroylpolyglutamic acids.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de

morbimortalidade no mundo, e a segunda na Colômbia¹. Obesidade, hipercolesterolemia, tabagismo e hipertensão têm sido reconhecidos como os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, entretanto não explicam completamente sua patogênese e causalidade. Uma nova classe de fatores de risco emergentes para doenças cardiovasculares é o nível plasmático de homocisteína², que é um aminoácido sulfurado que resulta como um produto

Correspondência: Patricia Landázuri •

Av. Bolívar 12 N - Armenia (Quindío) - Colômbia - América do Sul
E-mail: plandazu@uniquindio.edu.co

Artigo recebido em 19/09/06; revisado recebido em 30/01/07; aceito em 01/03/07.

intermediário da via de degradação da metionina. O estilo de vida e defeitos genéticos, tais como deficiência nos níveis de ácido fólico, vitamina B12 ou B6 podem desempenhar o papel de cofatores que aumentam os níveis de homocisteína. Alguns estudos têm mostrado que até 10% dos eventos coronários podem ser atribuídos ao aumento dos níveis de homocisteína³. Outros estudos têm mostrado uma correlação negativa entre os níveis de homocisteína e os níveis plasmáticos de ácido fólico, vitamina B12 e B6⁴⁻⁵. Assim, a hiper-homocisteinemia é um novo fator de risco cardiovascular que pode ser modificado pela redução da ingestão de homocisteína ou pela suplementação alimentar com vitaminas B12 e B6⁶. A hiper-homocisteinemia pode ou não estar presente como fator de risco cardiovascular, dependendo da população geográfica estudada, de forma que o risco aumentado em decorrência da hiper-homocisteinemia parece ser diferente em indianos em comparação com europeus⁷. Há poucos estudos sobre essa relação em populações latino-americanas, portanto o objetivo deste estudo é o de determinar se existe uma associação entre homocisteinemia e síndrome coronariana aguda em pacientes colombianos.

Métodos

Desenho geral do estudo - Foram comparados 50 pacientes portadores de síndrome coronariana aguda (casos), sendo 31 do sexo masculino e 19 do sexo feminino, e 50 indivíduos (controles), sendo 25 do sexo masculino e 25 do sexo feminino, com idade (entre 18 e 60 anos) e índice de massa corpórea (IMC) semelhantes. A proporção caso-controle foi de 1:1. Para o cálculo do tamanho da amostra, o estudo baseou-se na estimativa de que seriam necessários 50 pacientes para um nível de significância de 5%, com poder de 80% e uma diferença de razão das chances estimada em 1,5. A comparação abrangeu os níveis plasmáticos de homocisteína, ácido fólico e vitamina B12 de todos os 100 participantes. Os casos foram recrutados dentre os pacientes atendidos no pronto socorro do Hospital Universitário San Juan de Dios, na cidade de Armenia, por angina instável ou estável ou sintomas de infarto agudo do miocárdio com ou sem sinais eletrocardiográficos de elevação do segmento ST. Foram excluídos os pacientes fora da faixa etária ou com antecedente de coronariopatia conseqüente ao uso de medicamentos como carbamazepina, anfetamina, estrógeno ou ao uso de cocaína, ou que estivessem sob tratamento atual ou crônico com determinadas drogas que influenciam os níveis de homocisteína, como o metotrexato, trimetopina, colestiramina e ciclosporina. Foram também excluídos os pacientes portadores de insuficiência renal aguda ou crônica, diabetes mellitus, hipotireoidismo e outras formas de aterosclerose ou insuficiência cardíaca crônica. Os controles eram indivíduos atendidos no ambulatório do Hospital, sem doenças cardiovasculares ou outras doenças crônicas, como insuficiência renal. Os mesmos critérios de exclusão para os casos foram utilizados para os controles. Todos os participantes eram provenientes da Colômbia, cuja população é, em sua maior parte, oriunda de uma mistura de europeus (brancos), africanos (negros) e ameríndios (mongolóides)⁸. A cidade de Armenia está geograficamente localizada entre as ramificações central e oriental da Cordilheira dos Andes, e sua população (600.000 habitantes) pertence à auto-denominada

“comunidade Paisa”⁸. Documenta-se, que nesta população, a mistura de negros e ameríndios é baixa⁸⁻¹¹. Jimenez e cols.¹² estimaram os componentes raciais ancestrais na “comunidade paisa” em 85% de brancos e 15% de ameríndios.

Exames laboratoriais - Foram coletadas amostras de sangue venoso dos casos à admissão, entre oito e 12 horas após o início dos sintomas e antes do início da trombólise ou tratamento com anticoagulantes, e transferidas para tubos com EDTA (Becton Dickinson). O plasma foi imediatamente obtido por centrifugação a 4°C, por 15 minutos a 3000 rpm. Foram armazenadas alíquotas de plasma para análise por lote a 20°C, dentro da primeira hora após a coleta. Nos controles, as amostras foram obtidas após 12 horas de jejum noturno.

Os níveis plasmáticos de homocisteína, vitamina B12 e ácido fólico foram determinados pelo Immulite (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, Califórnia), que é um analisador de imunoensaio de bancada com recursos de acesso aleatório contínuo, que emprega ensaio de quimioiluminescência amplificada por enzima para detecção de anticorpos ou antígenos. A análise foi feita de acordo com os protocolos dos fabricantes. A variação normal dos níveis de homocisteína era de 5-15 $\mu\text{mol/l}$, a hiper-homocisteinemia era considerada leve se os valores estivessem entre 15,1 e 30 $\mu\text{mol/l}$, moderada entre 30,1 e 100 $\mu\text{mol/l}$ e grave se > 100 $\mu\text{mol/l}$. Foram considerados níveis normais de ácido fólico entre seis a 17 ngr/ml, e entre 187 a 900 pgr/ml para vitamina B12¹³. Foram também realizadas glicemia e lipidemia.

Definição das variáveis - Definiu-se hipertensão como pressão sistólica acima de 140 mm Hg, e pressão diastólica acima de 90 mmHg. Definiu-se sedentarismo como menos de três dias de exercícios por semana, e tabagismo como pelo menos um cigarro por mês. Definiu-se hipercolesterolemia como colesterol > 200 mg/dl.

Análise estatística - Foi utilizada análise univariada para análise dos fatores de risco para síndrome coronariana aguda (casos). Foram calculadas as médias, os desvios-padrão (DP) e as medianas dos níveis de homocisteína, perfil lipídico, ácido fólico e vitamina B12 dos diferentes grupos. Quando adequado, foi realizada análise multivariada controlada para confundidores potenciais (tabagismo atual diário ou na maioria dos dias, idade e consumo de café, chá e álcool). Para as variáveis com distribuição normal, utilizou-se o teste *t* de Student para valores não pareados para comparar as variáveis contínuas entre os grupos. Para as variáveis com distribuição não normal utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Para o cálculo das diferenças em variáveis discretas entre os grupos utilizou-se o teste do qui-quadrado, sendo também calculada a razão das chances com intervalos de confiança de 95%. A análise da correlação entre as variáveis contínuas foi feita por análise de regressão, com o programa SPSS versão 1.2.

Considerações éticas - O estudo foi revisado e aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional (Comitê de Ética) da Universidade de Quindío, sendo assinado um termo de consentimento livre e esclarecido pelos indivíduos que concordaram em participar do estudo.

Resultados

Características iniciais dos participantes do estudo - A Tabela

Artigo Original

Tabela 1 - Características iniciais da população estudada e prevalência de fatores de risco cardiovasculares

Variável	Casos n = 50	Controles n = 50	p	
Idade (anos)	Total	52,2 ± 6,9	49,6 ± 9,8	0,739
	Homens	50,86 ± 7,03	48,12 ± 10,2	0,116
	Mulheres	54 ± 6,57	51,16 ± 9,28	0,276
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	25,1 ± 4,5	25,5 ± 4,6	0,322	
Glicemia (mg/dl)	87 ± 34,6	76 ± 35,8	0,1	
Creatinina (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,2	
Fator de risco				
Hipertensão (%)	60	4,0	0,001	
Hipercolesterolemia (%)	26	6,0	0,006	
Sedentarismo (%)	36	16	0,02	
AFDC (%)	66	30	0,002	
AFH (%)	56	30	0,045	

p - nível de significância estatística; AFDC - antecedente familiar de doença coronariana; AFH - antecedente familiar de hipertensão.

1 mostra as características gerais da população estudada. Idade, sexo e IMC não foram significativamente diferentes entre os grupos ($p > 0,05$ para todos). O diagnóstico etiológico da síndrome coronariana aguda para os casos mostra que a maioria deles apresentou angina instável. Os fatores de risco cardiovasculares mais importantes, como hipertensão, tabagismo, sedentarismo e antecedente familiar positivo para hipertensão ou doença cardiovascular, foram mais prevalentes nos casos do que nos controles, sendo $p < 0,05$ para todos os fatores de risco.

Marcadores bioquímicos - A Figura 1 mostra os resultados dos níveis de lipídeos, glicemia e creatinina nos dois grupos. Os níveis médios de colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) foram maiores nos casos do que nos controles, porém sem diferença estatisticamente significativa. Os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) foram menores nos casos em comparação aos controles, mas esta diferença também não foi estatisticamente significativa. Vale notar que os níveis de triglicérides foram significativamente maiores nos controles ($p = 0,02$). Os níveis de outros marcadores, como as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), glicemia e creatinina não foram significativamente diferentes entre os casos e controles. Não houve correlação positiva entre os níveis de colesterol e homocisteína no grupo de casos nem no de controles. Foram obtidos achados semelhantes quando correlacionados os níveis de LDL, HDL, VLDL e triglicérides.

Níveis de homocisteína, ácido fólico e vitamina B12 nos casos e controles - Tabela 2 mostra os níveis médios de homocisteína, ácido fólico e vitamina B12 nos casos e nos controles. Os níveis de homocisteína nos controles estavam dentro dos limites normais ($9,7 \mu\text{mol/l} \pm 2,4$), porém mais altos nos casos ($12,4 \mu\text{mol/l} \pm 6,0$). As diferenças nas médias dos níveis de homocisteína entre os casos e os controles foram estatisticamente significativas ($p = 0,004$). Para a distribuição dos níveis de homocisteína, foram encontrados

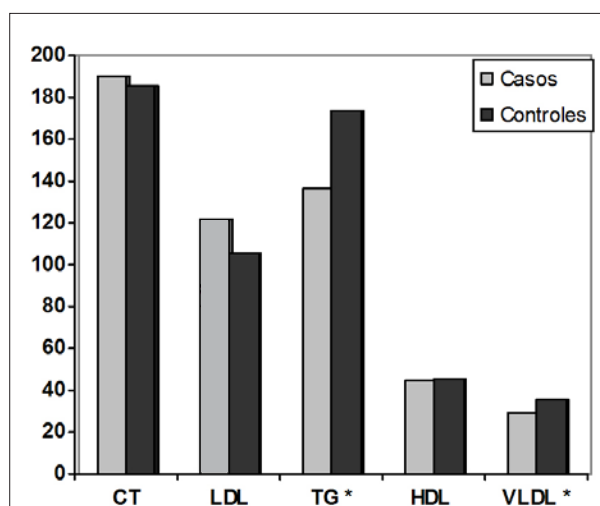


Fig. 1 - Níveis plasmáticos médios de lipídeos nos grupos. CT - colesterol total; TG - triglicérides. Todos os dados estão expressos em mg/dl. * $p < 0,05$ entre casos e controles.

Tabela 2 - Níveis de homocisteína, ácido fólico e vitamina B12

Variável	Casos n = 50	Controles n = 50	p
Homocisteína ($\mu\text{mol/l}$)	12,4 ± 6,0	9,7 ± 2,4	0,01
Ácido fólico (ng/ml)	10,7 ± 3,9	13,1 ± 4,2	0,005
Vitamina B12 (pg/ml)	391,9 ± 229,3	368,3 ± 178,3	0,56

p - nível de significância estatística.

valores normais (1-15 $\mu\text{mol/l}$) em 80% dos casos e 98% dos controles. Níveis aumentados de homocisteína (>15 $\mu\text{mol/l}$) foram encontrados em 20% dos casos e em 2% dos controles. Níveis acima de 20 $\mu\text{mol/l}$ foram encontrados nos casos, mas não nos controles (Fig. 2).

Os pacientes do grupo de casos apresentaram níveis de ácido fólico menores de maneira estatisticamente significativa quando comparados aos níveis dos controles. Apenas 8% dos controles apresentaram níveis baixos de ácido fólico, 20% níveis intermediários e 72% níveis aumentados. Em relação aos casos, 16% apresentaram níveis baixos, 40% níveis intermediários, e apenas 44% níveis aumentados (Fig. 3). Houve uma correlação negativa estatisticamente significativa entre os níveis de homocisteína e os de ácido fólico. Não houve diferenças significativas entre os casos ($381 \pm 197 \text{ pg/ml}$)

e os controles ($368 \pm 178 \text{ pg/ml}$) quanto aos níveis médios de vitamina B12. Doze por cento dos controles, mas 80% dos casos apresentaram níveis de vitamina B12 entre normal e baixo. Níveis aumentados foram mais freqüentes nos casos do que nos controles. Não houve correlação significativa entre os níveis de vitamina B12 e homocisteína nos casos nem nos controles.

Razão das chances para hiper-homocisteinemia na síndrome coronariana aguda - A razão das chances para hiper-homocisteinemia na síndrome coronariana aguda foi de 4,45 (intervalo de confiança de 95%: 1,5-13,3). Foram encontrados níveis anormalmente aumentados de homocisteína em 56% dos pacientes com angina instável, em 34% dos pacientes com elevação do segmento ST, em 5% dos pacientes com angina estável, e em 5% dos pacientes sem elevação do segmento

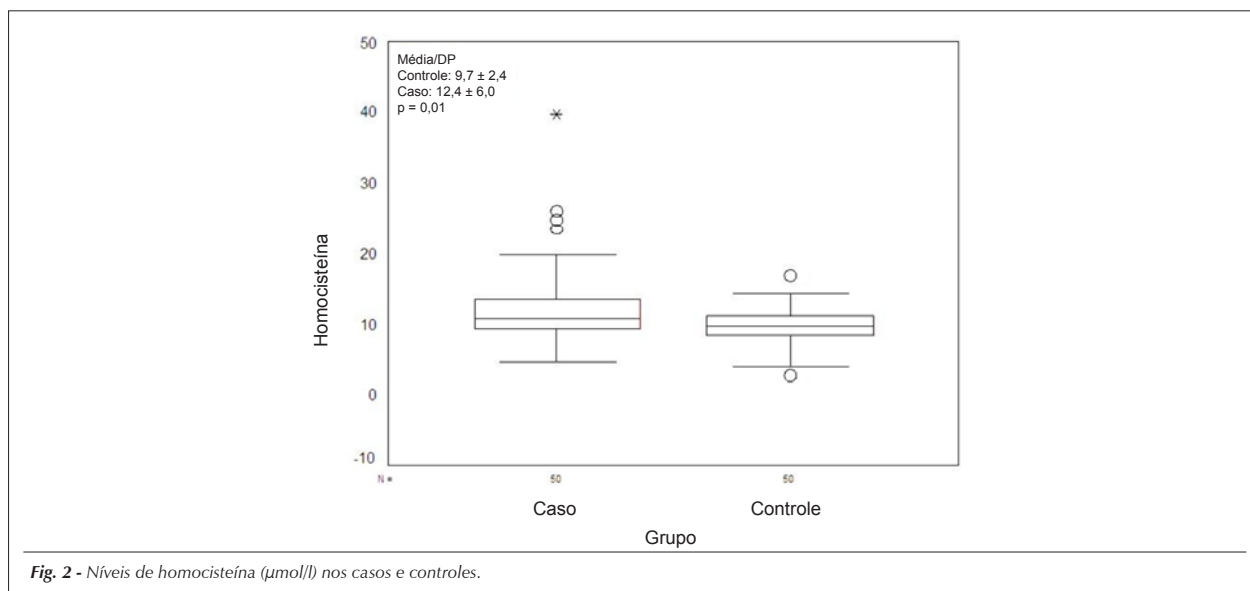


Fig. 2 - Níveis de homocisteína ($\mu\text{mol/l}$) nos casos e controles.

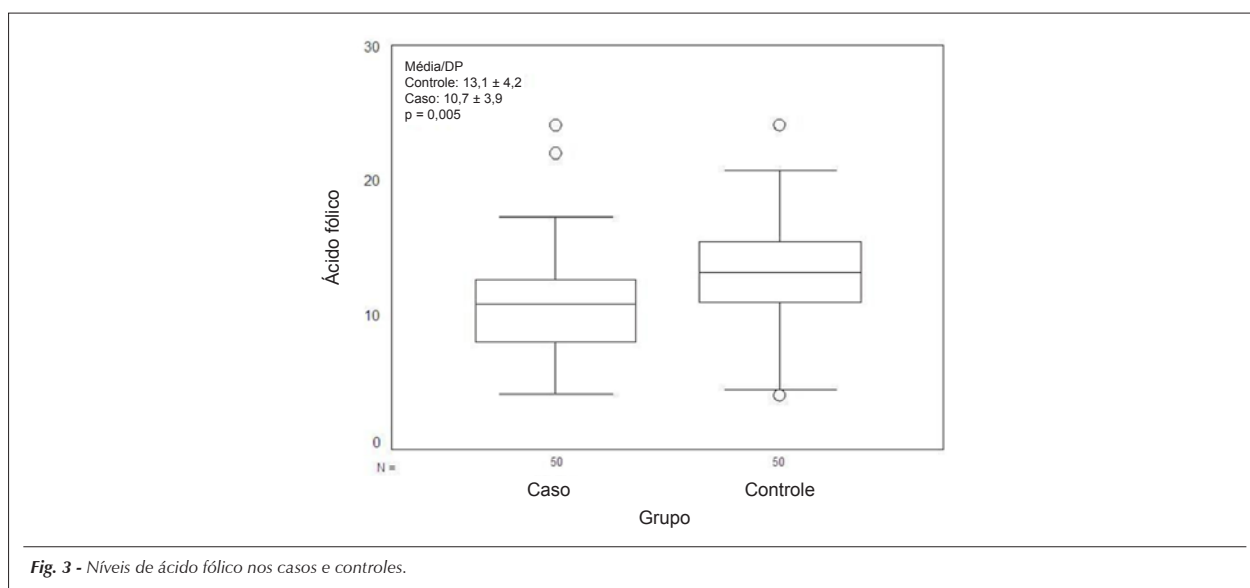


Fig. 3 - Níveis de ácido fólico nos casos e controles.

Artigo Original

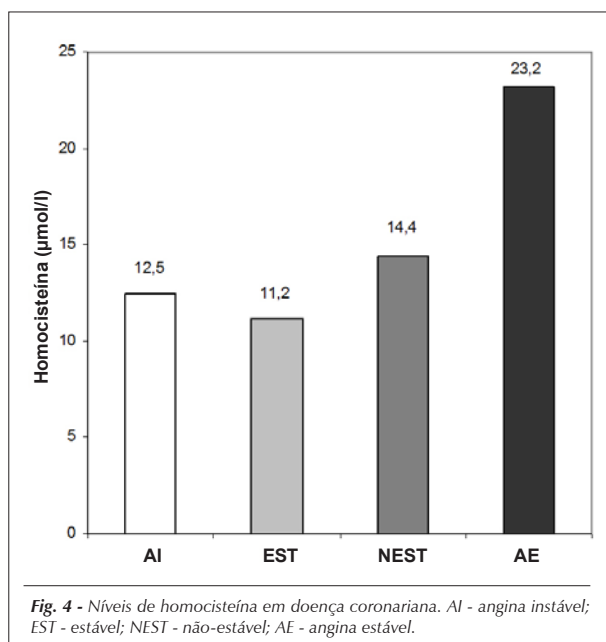
ST (Fig. 4). Após o ajuste de variáveis confundidoras (sexo, idade), apenas os níveis de homocisteína apresentaram uma correlação fortemente positiva com coronariopatia.

Discussão

Foram realizados vários estudos para demonstrar associação entre os níveis de homocisteína e doenças cardiovasculares^{2,3}. Muitos deles mostraram uma associação significativa^{5,14,15}, enquanto outros não conseguiram mostrar tal associação^{4,16,17}. Diferenças nas características da população estudada, como hábitos alimentares, uso de suplementos vitamínicos ou diferenças étnicas, poderiam explicar os resultados contraditórios^{18,19}.

Há alguma evidência de que a concentração média de homocisteína varia entre os países. Diferenças sistemáticas genuínas nas características das populações estudadas podem ser responsáveis pelas diferentes estimativas de efeito dos vários estudos. Testamos a hipótese de que a média dos níveis de homocisteína seria maior no grupo de pacientes colombianos portadores de síndrome coronariana aguda do que nos controles, como ocorre nas populações brancas. Observamos que no grupo de casos houve uma associação significativa entre síndrome coronariana aguda e hiperhomocisteinemia, sendo que a maioria deles apresentava níveis anormalmente elevados de homocisteína. Estudos em populações norte-americanas e européias estimaram que 10% do risco de coronariopatia pode ser atribuído a níveis elevados de homocisteína^{3,17}. Os mecanismos pelos quais a hiperhomocisteinemia poderia induzir coronariopatia são mal compreendidos, mas há evidências de dano oxidativo endotelial²⁰, proliferação de músculo liso endotelial²¹, oxidação de lipoproteínas de baixa densidade²² e redução da produção de óxido nítrico através da inibição da sintetase do óxido nítrico²³.

Níveis sanguíneos aumentados de homocisteína refletem



deficiência de folato, vitamina B6 e B12. A deficiência de folato está ligada a doenças cardiovasculares⁵ e a certos tipos de câncer, particularmente o colorretal²⁴. Essas associações são provavelmente devidas aos efeitos da alteração do metabolismo do folato sobre a remetilização da homocisteína, e síntese e metilação do DNA. A redução na remetilização da homocisteína pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas de homocisteína, o que é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares²⁵. Como em estudos anteriores^{5,15,26-27}, também encontramos níveis baixos de ácido fólico nos casos. Pacientes colombianos de hospitais universitários compõem uma população de homens e mulheres predominantemente da classe trabalhadora que, provavelmente, têm uma dieta mais pobre. Chambers e cols.², Toole e cols.²⁷ verificaram que concentrações plasmáticas elevadas de homocisteína em pacientes indianos, em comparação a controles europeus brancos, eram explicadas por uma baixa concentração de folato e vitamina B12 naqueles pacientes. Em nosso estudo, os casos apresentaram níveis baixos de folato em comparação com os controles, semelhantes aos das populações indianas e a outros resultados de estudos anteriores^{15,19}.

O folato plasmático, em particular, é um forte determinante da concentração de homocisteína, sendo que os níveis de homocisteína estão inversamente relacionados com o consumo de folato, atingindo-se um nível basal estável quando a ingestão de folato ultrapassa 400 µg/dia²⁵. Desta forma, Wald e cols.⁵ realizaram uma meta-análise que demonstrou uma forte evidência de que a associação entre homocisteína e doença cardiovascular é causal, e que a diminuição da concentração de homocisteína em 3 µmol/l através da ingestão de ácido fólico reduziria o risco de doenças cardiovasculares (doença cardíaca isquêmica, trombose venosa profunda e acidente vascular cerebral) em 16% a 38%, de forma análoga a de outros estudos como o HOPE-2 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)²⁶, VISP (*Vitamin Intervention for Stroke Prevention*)²⁷ e WENBIT (*Western Norway B-vitamin Intervention Trial*)²⁸. Em nosso estudo, houve uma correlação significativa entre homocisteína e ácido fólico. Uma ingestão mais baixa de folato, que pode ser suficiente para aumentar os níveis de homocisteína, pode ser relativamente comum na população geral de muitos países e, no caso dos colombianos, não foi diferente. Jimenez e cols.¹² consideraram os componentes raciais ancestrais na "comunidade paisa" como sendo 85% de brancos e 15% de ameríndios; assim, o risco de coronariopatia nesse grupo de pacientes colombianos (RC 4,45, intervalo de confiança de 95%: 1,5-13,3) foi semelhante ao da população branca (norte-americanos e europeus). A esse respeito, Bermudez e cols.²⁹ mostraram que, entre 102 indivíduos colombianos saudáveis, oito apresentaram hiperhomocisteinemia moderada, sendo um deles em condições basais e os outros sete após sobrecarga de metionina, talvez devido à deficiência de vitamina B6 ou ácido fólico. Em contraste com o ácido fólico, não encontramos correlação entre os níveis de vitamina B12 e os de homocisteína. Deve ser notado que há controvérsias sobre essa relação, e que os hábitos alimentares podem influenciar muito os níveis plasmáticos de vitamina B12^{4,19, 26}.

Por outro lado, durante alguns anos, as atenções

estiveram voltadas para o papel de variáveis genéticas para homocistinúria^{17,30} como possível causa das altas concentrações de homocisteína observadas em coronariopatas. Polimorfismos em enzimas críticas das vias bioquímicas do metabolismo da homocisteína (cistationina β -sintetase, metionina sintetase e metilenotetrahydrofolato redutase – MTHFR) também poderiam levar à hiperhomocisteinemia. Deficiências dessas enzimas, embora raras, têm sido descritas e estão associadas a hiperhomocisteinemia e notadamente também a doenças vasculares³¹. Foram descritos dois polimorfismos variantes relativamente comuns na codificação genética da MTHFR³¹. Um deles, a mutação C677T, também pode estar associado a hiperhomocisteinemia, especialmente na presença de concentrações mais baixas de folato. Na Colômbia, Bermudez e cols.²⁹ demonstraram uma associação positiva entre homozigotos do polimorfismo 677 da MTHFR em pacientes hiperhomocisteinêmicos identificados por teste de sobrecarga de metionina; demonstraram também que a frequência desse polimorfismo na Colômbia é a mais alta descrita na literatura.

Além disso, o presente estudo mostrou que os perfis lipídicos estavam moderadamente elevados nos pacientes, mas diferentemente de estudos anteriores, não houve associação entre os níveis de colesterol total, LDL e homocisteína³². Ao contrário do que era de se esperar, apenas os níveis de triglicérides foram maiores nos controles em comparação com os casos. Acreditamos que isso não pode ser explicado

por diferenças na composição étnica, mas nossos achados levantam a possibilidade de que defeitos genéticos e/ou fatores ambientais possam influenciar o metabolismo de homocisteína nesse grupo de pacientes.

Conclusão

Em resumo, mostramos que, como em vários estudos realizados em populações européias e norte-americanas, existe uma associação entre o grau de hiperhomocisteinemia e baixos níveis plasmáticos de folato e síndrome coronariana aguda em pacientes colombianos. Estudos futuros deverão ajudar a definir o papel do polimorfismo genético sobre as enzimas do metabolismo da homocisteína e do folato e seu papel na doença coronariana.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação desse estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Defunciones totales por sexo: 20 principales causas. 1996-2001. Bogotá (Colombia); 2001.
2. Gravina-Taddei CF, Batlouni M, Sarteschi C, Baltar VT, Salvarini NAC, Bertolami MC, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for coronary atherosclerotic diseases in the elderly. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 85: 166-73.
3. Boushey CJ, Beresford SA, Ommenn 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 (13): 1049-57.
4. Selhub J, Jaques PF, Wilson P, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993; 270: 2693-8.
5. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002; 325: 1202.
6. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y. Effect of homocysteine – lowering therapy with folic acid, vitamin B(12), and Vitamin B(6) on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Herat study a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 973-9.
7. Sastry BKS, Indira N, Anand B, Kedarnath, Surya Prabha B, Soma Raju B. A case-control study of plasma homocysteine levels in South Indians with and without coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2001; 53: 749-53.
8. Agudelo LE. Genesis del pueblo antioqueño. Bogotá: Era cósmica, 1986.
9. Parson JJ. Antioqueño colonization in western Colombia. Berkeley: University of California Press, 1949.
10. Bravo ML, Valenzuela CY, Blabco R, Arcos OM. Polymorphism and phyletic relationships of the paisa community from Antioquia (Colombia). *Gene Geogr*. 1996; 10: 11-7.
11. Arcos-Burgos M, Bravo ML. Evaluación epidemiológico-genética para labio hendido con o sin paladar hendido en la población de Antioquia. [Máster thesis] Antioquia: Faculty of Exact Sciences. University of Antioquia; 1992.
12. Jimenez I, Mora O, Lopez G, Jimenez ME, Zuluaga L, Isaza R, et al. Idiopathic epilepsy with generalized tonic clonic seizures in Antioquia, Colombia: is the joint Amerindian and Negroid racial admixture the cause of its high prevalence? *Biol Res*. 1996; 29 (3): 297-304.
13. Suárez T, Torrealba M, Villegas N, Osorio C, García-Casal MNO. Deficiencias de hierro, ácido fólico y vitamina B12 en relación a anemia, en adolescentes de una zona con alta incidencia de malformaciones congénitas en Venezuela. *ALAN*. 2005; 55: (2): 118-23.
14. Robinson K, Mayer EL, Miller DP, Green R, Vanlente F, Gupta A, et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: common and independent reversible risk factor for coronary artery disease. *Circulation*. 1995; 92: 2825-30.
15. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as risk factor for vascular disease. The European Concerted Action project. *JAMA*. 1997; 277: 1775-81.
16. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case control studies. *Int J Epidemiol*. 2002; 31: 59-70.
17. Lewis SJ, Ebrahim S, Smith GD. Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate?. *BMJ*. 2005;

Artigo Original

- 331 (7524): 1053.
18. Chambers JC, Kooner JS. Homocysteine: a novel risk factor for coronary heart disease in UK Indian Asians. *Heart*. 2001; 86: 121-2.
 19. Hughes K, Ong CJ. Homocysteine, folate, vitamin B12, and cardiovascular risk in Indians, Malays, and Chinese in Singapore. *J Epidemiol Community Health*. 2000; 54: 31-4.
 20. Zhang C, Cai Y, Adachi MT, Oshiro S, Aso T, Kaufman RJ, et al. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response. *J Biol Chem.*, 2001; 276: 35867-74.
 21. Shinichi N, Tawara J, Toyoda H, Kitamura K, Komurasaki T. A novel homocysteine-responsive gene, *smap8*, modulates mitogenesis in rat vascular smooth muscle cells *Eur J Biochem*. 2003; 270: 2521-31.
 22. Halvorsen B, Brude I, Drevon CA, Nyssom J, Ose L, Christiansen EM, et al. Effect of homocysteine on copper ion-catalyzed, azo compound-initiated and mononuclear cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Lipid Res*. 1996; 37: 1591-600.
 23. Fatini C, Sofi F, Gori AM, Sticchi E, Marcucci R, Lenti M, et al. Endothelial nitric oxide synthase -786T>C, but not 894G>T and 4a4b, polymorphism influences plasma homocysteine concentrations in persons with normal vitamin status. *Clin Chem*. 2005; 51: 1159-64.
 24. Kim Y-I Folate and DNA Methylation: A Mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13: 511-9.
 25. Lucock M. Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ*. 2004; 328: 211-4.
 26. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. The Heart Outcomes Prevention Evaluation HOPE-2 Investigators. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1567-77.
 27. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering plasma total homocysteine to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death in ischemic stroke patients: results of the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized trial. *JAMA*. 2004; 291 (5): 565-75.
 28. Bleie Ø, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE, Guttormsen AB, Nexø E, et al. Changes in basal and postmethionine load concentrations of total homocysteine and cystathionine after B vitamin intervention. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 641-8.
 29. Bermúdez M, Briceño I, Gil F, Bernal J. Homocisteína y polimorfismos de cistationina β sintasa y metilentetrahydrofolato reductasa en población sana de Colombia. *Revista Colombiana Médica*. 2006; 37: 46-52.
 30. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG, and the MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C. T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2002; 288: 2023-31.
 31. Brattström L, Wilcken D, Öhrvick J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the results of a meta-analysis. *Circulation*. 1998; 98: 2520-6.
 32. Qujeb D, Omran TS, Hosini L. Correlation between total homocysteine, low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in the serum of patients with myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2001; 34 (2): 97-101.