

Efecto de la suplementación con las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico en los niveles de homocisteína y lípidos plasmáticos en pacientes con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV

Alba Rosa Morón de Salim y Antonio Garcés Pasamontes

Departamento de Bioquímica. Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.
Valencia. Estado Carabobo. Venezuela

RESUMEN. Los casos de hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV se manifiestan por una marcada elevación de triglicéridos, colesterol normal o elevado y homocisteína ligeramente elevada. Se investigó el efecto del suplemento de las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico, sobre los niveles de homocisteína y lípidos plasmáticos, en 24 pacientes masculinos, edad de 35-68 años inclusive, con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV e isquemia del miocardio, sin previo tratamiento con hipolipemiente. Los pacientes fueron suplementados con dosis terapéuticas en tabletas de vitamina B₁₂, (500 µg/día), B₆, (600 mg/día) y ácido fólico (20 mg/día), durante 120 días. Se determinó homocisteína, triglicéridos, colesterol total y fraccionado, a (basal), 30, 60, 90 y 120 días. Se aplicaron análisis estadísticos descriptivos, coeficiente de correlación de Pearson, prueba de "t", grado de confianza p<0.005; con programa estadístico SPSS versión 8.0. Los resultados mostraron disminución de homocisteína (basal) de 17,1±0,7 µmol/L a 13,18±0,83 µmol/L. Los triglicéridos (TG), colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) disminuyeron (21,8 mg/dl; 8,5 mg/dl; 5,87 mg/dl; respectivamente) por µmol/L de homocisteína reducido, con (p<.001) para los triglicéridos, al final del período experimental. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) incrementaron 1,1 mg/dl y el riesgo coronario disminuyó en un 24%. Se concluye, que dosis terapéuticas de las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico, pueden ser efectivas para reducir las concentraciones de homocisteína y lípidos en plasma, con una disminución del riesgo coronario, en este tipo de pacientes, sin que ocurran efectos colaterales de neuropatías.

Palabras clave: Hiperlipoproteinemia, homocisteína, vitamina B₁₂, vitamina B₆, ácido fólico, triglicéridos, riesgo coronario

INTRODUCCION

Reducir los lípidos plasmáticos ha sido uno de los objetivos principales de los clínicos médicos e investigaciones clínicas. La mayoría de las alteraciones lipídicas son tratadas con hipolipemiantes farmacológicos, inhibidores competitivos de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) que interrumpe la biosíntesis del colesterol en

SUMMARY. Effect of the supplementation of vitamins B₁₂, B₆ and folic acid on homocysteine and plasmatic lipids in patients with hyperlipoproteinemic secondary type IV. The cases of hyperlipoproteinemic secondary type IV are manifested by elevation of triglycerides, with normal or high cholesterol and lightly high homocysteine. The effect of vitamins B₁₂, B₆ and folic acid, on homocysteine and lipids, in 24 male patients, 35-68 years, with hyperlipoproteinemia secondary type IV with myocardial ischemic, and without previous treatment of hypolipemiant, was investigated. The patients were supplemented with therapeutic doses tablets of vitamin B₁₂, 500 (µg/day); B₆, (600 mg/day) and folic acid (20 mg/day), during 120 days. Homocysteine, triglycerides, total and fractional cholesterol, at (basal), 30, 60, 90 and 120 days, were determined. Descriptive statistical analyses were applied, coefficient of correlation of Pearson and proves of "t", with a p <0.005; the data were processed by statistical program SPSS version 8.0. The results showed a decrease in the levels of homocysteine from basal 17,1±0,7 µmol/L to 13,18±0,83 µmol/L, at the end of experimental period. The triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL) showed a reduction of (21,8 mg/dl; 8,5 mg/dl; 5,87 mg/dl; respectively) for every µmol/L of reduced homocysteine, with (p <0,001) for triglycerides. High density lipoprotein (HDL) increased 1,1 mg/dl and coronary risk descent in 24%. We concluded that therapeutic doses of vitamins B₁₂, B₆ and folic acid, may is effective in decreased plasmatic homocysteine levels and lipids, mainly triglycerides, with a reduction of coronary risk, to these type of patients, with not collateral effects of neuropathy

Key words: Hiperlipoproteinemia, homocysteine, vitamin B₁₂, vitamin B₆, folic acid, triglycerides, coronary risk.

células hepáticas y periféricas (1). Se ha sugerido que los hipolipemiantes farmacológicos pueden provocar un incremento en los niveles plasmáticos de homocisteína aminoácido éste proveniente del catabolismo de la metionina (2).

Individuos con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV se caracterizan por presentar una marcada elevación de los triglicéridos plasmáticos, colesterol normal o elevado, una concentración de homocisteína ligeramente elevada, así como

una resistencia de la insulina al metabolismo de la glucosa (3). La homocisteína ha sido relacionada con enfermedades cardiovasculares, y es un factor de riesgo modificable a través de la dieta. Las deficiencias en los cofactores vitamínicos, principalmente ácido fólico, vitamina B₆ y vitamina B₁₂, requeridos en el metabolismo de este aminoácido, son los factores que se han asociado con las concentraciones elevadas de homocisteína, demostrado en estudios retrospectivos, de casos control y de cohorte prospectiva (4 -7). En este mismo orden de ideas, la elevación de los niveles de homocisteína en plasma se ha relacionado con los niveles elevados de colesterol y triglicéridos plasmáticos (8). Esto permite adelantar que, ciertos factores son potencialmente modificables, entre ellos la deficiencias de estas vitaminas, por los que en el presente trabajo, se investigó el efecto de la suplementación de las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico en los lípidos y homocisteína plasmática en un grupo de 24 pacientes con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV, con isquemia al miocardio y sin tratamiento con hipolipemiente.

METODOLOGIA

Con el previo consentimiento informado de cada voluntario que aceptó participar en el estudio, para beneficio de su salud, se logró una muestra de 24 pacientes adultos masculinos, entre 35 y 68 años inclusive, caracterizados por presentar hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV, según estudio previo (9). Todos con isquemia al miocardio, sin tratamiento previo con hipolipemiantes. El tipo de investigación fue clínica, longitudinal y de carácter correlacional.

Procedimiento. Los 24 pacientes recibieron tabletas en dosis terapéutica de: 600 mg de vitamina B₆, 500 µg de vitamina B₁₂ y 20 mg de ácido fólico diarios y durante 120 días, indicados por el médico tratante. Estas dosis vitamínicas permitirían inducir la máxima actividad de las enzimas responsables del catabolismo de la homocisteína que posiblemente pudiesen estar deficientes en estos pacientes. Cantidades de hasta 750 mg/día de piridoxina han sido administradas en individuos homocigotos para el tratamiento de la hiperhomocisteinemia sin que se presentasen problemas de neuropatía, así como la suplementación de elevadas dosis de ácido fólico y vitamina B₁₂ no han producido efectos adversos (10-12). Todos los pacientes mantuvieron restringido el consumo de excesiva cantidad de carbohidratos, controlados mensualmente mediante la Hb-glucosilada, para mantener el valor de glicemia entre 90 y 140 mg/dl; dado que se ha podido demostrar que una modificación del patrón dietético se refleja en la composición del perfil lipídico (13).

El grupo cumplió con los siguientes criterios de inclusión (9): aumento de triglicéridos (>160 mg/dl); aumento del nivel de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL > 30 mg/dl);

normalidad o elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL \pm 150 mg/dl); normalidad o poca elevación del colesterol total \pm 220 mg/dl); tolerancia a la glucosa alterada, infarto al miocardio; Hb-glucosilada inferior a 9.

Se mantuvo en estricta confidencialidad la identificación de los participantes y los datos recolectados durante el estudio fueron utilizados para fines científicos y beneficios de los participantes.

Laboratorio. Se extrajo sangre con un ayuno previo de 12 horas y se obtuvo mediante punción venosa periférica (10 ml), se centrifugó a 3500 rpm durante 15 min; el suero se repartió en dos tubos; uno para la determinación de homocisteína y el otro para cuantificar los lípidos.

Homocisteína total. Se determinó por inmuno-ensayo enzimático (14); se siguieron las instrucciones y procedimientos descritos para el Kit de reactivos producidos por Bio-Rad Laboratories, California USA. (Valor de referencia (V.R.): 6,5 - 14,5 µmol/L).

Triglicéridos. (TG) Determinados por el método enzimático, de lectura fotolorimétrica (15); se siguieron las instrucciones y procedimientos descritos para el Kit de reactivos, producido por la Boehringer Mannheim GMBH Diagnostica, Alemania. (V.R: 40 -160 mg/dl).

Colesterol total. (CT) Se determinó por el método enzimático, de lectura fotolorimétrica (16); se siguieron las instrucciones y procedimientos descritos para el Kit, producido por Reagents Applicatios, Inc. USA. (V.R. 150 - 220 mg/dl).

Colesterol fraccionado (LDL, VLDL y lipoproteínas de alta densidad (HDL)). La separación de las diferentes lipoproteínas del plasma se efectuó según el método de Camejo y col (17). Se usó el Kit de Wiener Lab. (V.R en hombres: HDL-C: 38-55 mg/dl; VLDL-C: 11-30 mg/dl; LDL-C: 90-150 mg/dl).

Análisis estadísticos. Los resultados obtenidos son la media aritmética de los valores individuales obtenidos por duplicados. Se aplicaron estadísticos descriptivos, (máximos y mínimos), desviación estándar, prueba de "t", y matriz de correlación de Pearson. Grado de confianza de $p < 0.005$. Todos los datos fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS versión 8.0.

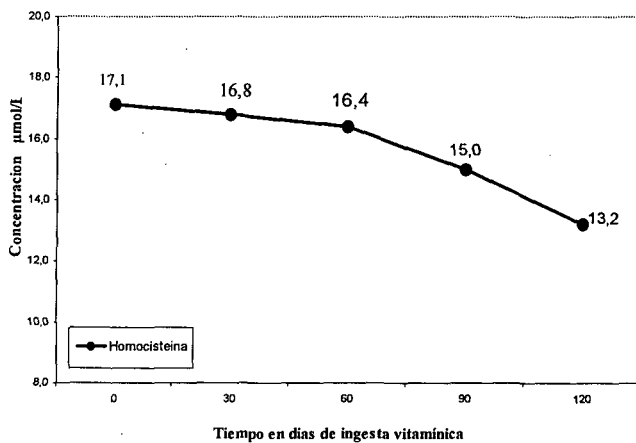
RESULTADOS

La Figura 1 muestra la concentración promedio basal (0 días) de homocisteína de $17,13 \pm 0,70$ µmol/L, antes del inicio de la ingesta vitamínica, para disminuir a $13,18 \pm 0,83$

μmol/L a los 120 días de ingesta vitamínica; se observa que el cambio de concentración de homocisteína fue significativo desde los primeros 30 días ($p < 0,005$) de iniciada la suplementación vitamínica; posterior a los 60 días y hasta los 120 días los cambios fueron mucho mas significativos ($p < 0,001$).

FIGURA 1

Variación en la concentración de homocisteína total plasmática en el grupo de pacientes (n=24) a los 30,60,90 y 120 días posteriores al suplemento en la dieta de las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico



La Figura 2 muestra la variación de concentración de colesterol y triglicéridos durante el período experimental, cuyas variaciones en ambos casos empezaron a ser significativos después de los 30 días de iniciado el suplemento vitamínico. Entre los 30 y 60 días la concentración disminuyó lentamente hasta los sesenta días; posteriormente, los niveles de colesterol declinaron hasta alcanzar valores por debajo de 220 mg/dl. En cuanto a los triglicéridos, la concentración media basal fue de 394 ± 94 mg/dl disminuyendo hasta $289 \pm 47,43$ mg/dl. ($p > 0,005$).

La Figura 3 muestra las variaciones de concentración para las lipoproteínas LDL, VLDL y HDL. Para la LDL, la concentración media basal (0 días), fue de $151,27 \pm 28,74$ mg/dl disminuye hasta $129,74 \pm 20,77$ mg/dl a los 120 días; se puede observar que durante los 30 primeros días no hubo variación de la concentración y poco significativa a los 60 días ($p = 0,02$), pero posteriormente se observa una reducción muy significativa hasta los 120 días ($p < 0,001$). Las VLDL de una media basal de $69,57 \pm 9,34$ mg/dl, con el suplemento vitamínico disminuyeron a $55,8 \pm 8,56$ mg/dl; no hubo variación significativa durante los primeros 60 días, sin embargo las variaciones fueron muy significativas entre los 30 y 120 días ($p < 0,001$). Para las HDL, las concentraciones medias fueron $23,32 \pm 2,90$ mg/dl, antes de la fase experimental, y alcanzaron un nivel de $27,78 \pm 3,03$ mg/dl, después de 120 días de la suplementación

vitamínica; se puede observar que los niveles de HDL posteriores a la ingesta vitamínica, a excepción de los primeros 30 días fue significativa en todos los lapsos ($p < 0,005$).

FIGURA 2

Variación en la concentración de colesterol total y triglicéridos en el grupo de pacientes (n=24) a los 30, 60, 90 y 120 días posteriores al suplemento en la dieta de las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico

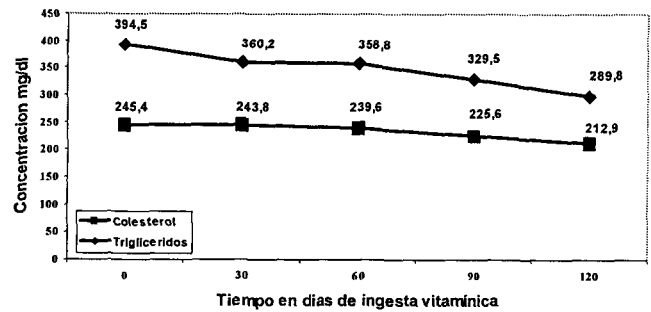
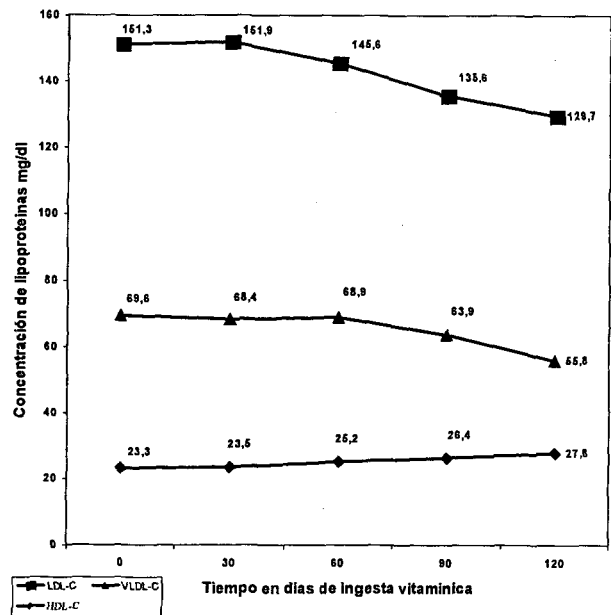


FIGURA 3

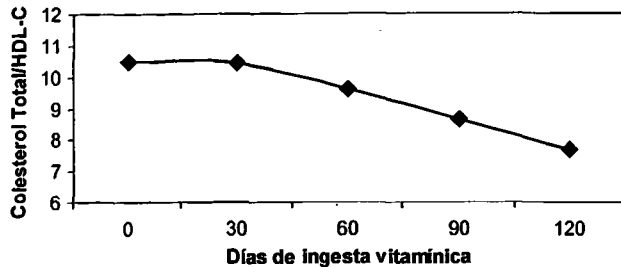
Variación en la concentración de las lipoproteínas plasmáticas LDL, VLDL, y HDL en el grupo de pacientes (n = 24) a los 30, 60, 90 y 120 días, posteriores al suplemento en la dieta de las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico



En la Fugura 4 se presenta la relación Colesterol Total/HDL (Riesgo Coronario), durante el período de ingesta vitamínica, en estos pacientes hay un valor promedio de riesgo coronario de $10,59 \pm 1,30$ hasta un valor promedio de $7,73 \pm 1,02$ a los 120 días.

FUGURA 4

Riesgo Coronario en el grupo de pacientes después del suplemento en la dieta por 120 días de las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico



DISCUSION

En el presente estudio se determinaron las concentraciones de plasmáticas de homocisteína total, CT, TG, LDL, VLDL y HDL mediante métodos enzimáticos directos en pacientes con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV e isquemia al miocardio, suplementados con dosis terapéuticas de las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico, durante 120 días. Los resultados mostraron que en estos pacientes los valores de concentración plasmática basal de homocisteína son elevados (17,13 ± 0,70 μmol/L) lo que concuerda con otros investigadores quienes demostraron que la hiperhomocisteinemia es prevalente en pacientes con CAD (7,18). De igual forma nuestros resultados muestran que la concentración plasmática de homocisteína disminuyó significativamente en un 24%, por la suplementación con ácido fólico en combinación con las vitaminas B₁₂ y B₆ en estos pacientes, resultados que concuerdan con los reportados por otros investigadores, quienes utilizaron las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico para disminuir los niveles de homocisteína plasmática en pacientes con enfermedad cardiovascular (20,21); una reducción más elevada (33%) de homocisteína plasmática fue reportada por Julios y col (22) al tratar pacientes con vitaminas e hipolipemiantes; mientras que otros redujeron los niveles de homocisteína en casi un 25% al suministrar de ácido fólico a pacientes con hiperhomocisteinemia sin enfermedad vascular (23). Las dosis usadas por los investigadores citados son relativamente bajas en comparación con la "dosis terapéutica" del presente estudio, usada no sólo para observar la reducción de la concentración de homocisteína sino también para estudiar el efecto de estas vitaminas sobre los lípidos plasmáticos, en este tipo de pacientes.

Dado que, en este trabajo los resultados demuestran que el efecto del suplemento vitamínico sobre la disminución de la concentración plasmática de homocisteína es significativo ($p < 0.001$), es poco probable que una mutación de la cistationina beta sintetasa sea la responsable de la hiperhomocisteinemia moderada presentada en los pacien-

tes, por lo que podemos inferir que la elevación de la homocisteína es de orden nutricional por deficiencia vitamínica y no genético. Una posible explicación ha sido atribuida al rol de la S-adenosilmetionina en la regulación del metabolismo de la homocisteína. La S-adenosilmetionina es un activador para la enzima cistationina β-sintetasa, que favorece la remetilación de homocisteína a metionina, dependiente de ácido fólico y vitamina B12, en estado basal. La vitamina B₆ afecta principalmente a la homocisteína sólo en el estado post-prandial. (19). Los elevados niveles de colesterol basal observados en este estudio pudieran deberse a que la homocisteína estimula la producción y secreción de colesterol en las células hepáticas humanas explicándose así el efecto de la disminución tardía del colesterol observada (24).

Con respecto a los triglicéridos, la franca hipertrigliceridemia basal encontrada en estos pacientes concuerda con lo establecido por Quarfordt y col. (25) quienes describen una hipertrigliceridemia en las hiperlipoproteinemias secundarias tipo IV, debido a un desequilibrio entre la síntesis de VLDL y su catabolismo, al conjugarse una serie de factores que pudieran explicar su incremento, como son la repetición anormal de períodos post-prandiales y la hiperglicemia prolongada debido a un manejo homeostático alterado en el metabolismo de la glucosa (26). Por otro lado, estudios epidemiológicos afirman, que niveles elevados de homocisteína incrementan la concentración de triglicéridos en el plasma, lo que pudiera justificar que no se lograran alcanzar los niveles normales de triglicéridos totales en plasma (40-160 mg/dl) (15,27). La imposibilidad de reducir los niveles de triglicéridos a niveles normales pudiera deberse al carácter insulino-resistente al metabolismo de la glucosa, presentada por estos pacientes (9).

Para las LDL, los valores encontrados concuerdan con lo reportado por Olsewski y col (20), demostrándose que el ácido fólico tiene efectos protectores sobre la oxidación de las LDL, independientemente de los efectos que tiene en la disminución sobre los niveles de homocisteína (28). La concentración basal elevada de VLDL confirma que un incremento de los triglicéridos plasmáticos se traduce en un aumento de las VLDL.

En las HDL no se observaron cambios significativos, lo que concuerda con lo observado en otros estudios (20). No se alcanzó el nivel normal de HDL, (38-55 mg/dl) para hombres (17), esto podría explicarse basándonos en las investigaciones que han apuntado que la concentración de HDL es inversamente proporcional a la concentración de triglicéridos plasmáticos, lo cual incide negativamente en la síntesis de HDL (29).

El factor de riesgo coronario (FRC) representa la fracción de colesterol total, que habiendo sido transportado desde el hígado hacia los tejidos extra hepáticos excede la utilización celular y no puede ser regresado hacia el hígado mediante la

utilización de las HDL. Este excedente de colesterol está representado por la relación colesterol total/HDL-C, relación que se encuentra elevada en estos pacientes al inicio del período experimental. Por otro lado, se pudo observar, que habiéndose reducido el FRC en más de un 24%, aún persistió un estado de riesgo alto [>7] (17) condición ésta que pudiera explicarse en base a la lentitud en el incremento de la concentración de HDL probablemente debido al factor patológico (hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV) y condición de infartados, así como a la duración de la fase experimental.

El FRC no representa la condición fisiológica de las arterias del paciente, ya que el FRC puede alcanzar niveles normales al disminuir el colesterol total sin alterar el proceso ateromatoso. El uso de las vitaminas (B_{12} , B_6 y ácido fólico), las cuales consideramos anti-aterogénicas, permite un uso controlado del colesterol para su función específica en las membranas celulares y una utilización del colesterol remanente en la vía de degradación biliar, lo que puede llevar a la reducción del riesgo coronario, con un aumento de las HDLs y una disminución de las LDLs; en consecuencia, el colesterol total plasmático disminuye. Por lo que podemos inferir, que la variabilidad del perfil lipídico es consecuencia del efecto de las vitaminas en la disminución de la concentración de homocisteína durante período experimental. El suplemento vitamínico terapéutico no ejerció efectos secundarios en estos pacientes, lo que concuerda con estudios realizados por otros investigadores (10,30,31).

El número pequeño de pacientes fue la principal limitación en este estudio, nuestros resultados pudieron haber aportado más información sobre lo ya conocido en homocisteína y dislipidemias y el efecto de las vitaminas B sobre éstas.

En conclusión, se pudo demostrar que en las condiciones descritas en el trabajo, el suplemento en la dieta de dosis terapéutica de las vitaminas B_6 , B_{12} y ácido fólico, en individuos con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV, pueden normalizar las concentraciones de homocisteína en plasma, con un descenso significativo de la concentración de CT, TG, LDL y VLDL. No obstante, a pesar de que ocurre un incremento en la concentración de las HDL, no se logran normalizar sus niveles, lo que mantiene el factor riesgo coronario, por encima de los valores normales.

REFERENCIAS

- McKenney JM. Pharmacotherapy of dyslipidemia. *Cardiovas Drugs Ther* 2001; 15(5):413-22.
- Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Lacan P and Richard G Lipid-lowering drugs and homocysteine. *The Lancet* 1999; 353(16):209-10.
- Hoogveen y col. 1997(4).
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of fasting plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057
- Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, Reynolds RD, Kok FJ, Hennekens CH, Willet WC. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamin B-6, B-12, and folate. *Am. J. Epidemiol.* 1996; 143:845-859
- Bautista LE, Arenas IA, Panuela A, Martinez LX. Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease: a meta analysis of prospective cohort studies. *J. Clin. Epidemiol.* 2002; 55:882-887
- Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocysteine 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
- Olszewski A, Szostak W, Bialkowska M, Rudnicki S and McCully K Reduction of plasma lipid and homocysteine levels by pyridoxine, folate, cobalamin, riboflavin and troloxerutin in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 75:1-6.
- Garcés A y Gonzalez W Composición de los ácidos grasos de cada una de las fracciones lipoproteicas en pacientes con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV. Trabajo de ascenso para Asociado. Departamento de Bioquímica. Escuela de medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. 1992
- Mpofus C., Alani S., Whitehouse C., Fowler B and Wraith J No sensory neuropathy during pyridoxine treatment in homocystinuria. *Arch Dis Chil* 1991; 66:1081-82.
- Charles J and Glueck M. Detection and treatment of homocysteinemia in patients with hyperlipidemia. *Nutrition & the M.D.* 1995; 21(12):1-8.
- Woo K, Chook P, Lolin Y, Sanderson J, Matrewli C, Celermajer D. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(7):2002-06.
- Connor WE. and Connor SL. The dietary treatment of hyperlipidemic, the medical Clinics of North America 1982; 66(2):485-518.
- Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, Nordhei AK. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998; 44:311-316.
- Fossati P; Principe L. Colorimetric determination of tryglicerides in plasma *Clin Chem* 1982; 28:2077-81.
- Allain CC., Poon LS., Chan CS., Richmond W., and Fu P. Enzymatic method for cholesterol analysis in plasma. *Clin Chem* 1974; 20:470-475.
- Camejo G., Cortez MM., Lópèz C y Mosquera B Photometric measurement of lipoprotein-cholesterol after agarose alectrophoresis: comparison with Single-spin ultracentrifugation analisis. *Clin Chim Acta* 1981; 111:239-43.
- Genest Jr JJ, McNamara JR, Salem DN, Wilson PW, Schafer EJ, Malinow MR. Plasma homocys(e)ine levels in men with premature coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 16:1114-1119
- Lee B-J, Huang M-C, Chung L-J, Cheng C-H, Lin K-L, Su K-H, Huang Y-Ch. Folic acid and vitamin B_{12} are more affective than vitamin B_6 in lowering fasting plasma homocysteine con-

- centration in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Mar;58(3):481-487
20. Olszewski A, Szostak W, Bialkowska M, Rudnicki S and McCully K Reduction of plasma lipid and homocysteine levels by pyridoxine, folate, cobalamin, riboflavin and troxerutin in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989; 75:1-6.
 21. László M, Ferenc E, János M, András K, András K. Effect of treatment with folic acid and vitamin B6 on lipid and homocysteine concentrations in patients with coronary artery disease *Nutrition* 2002; 18 (5): 428-429.
 22. Julius U., Pietzsch J., Gromeier S., Schorr H., Herrmann W. Homocysteine levels in patients treated with lipid apheresis: effect of a vitamin therapy. *Eup J. Clin. Invest.* 2001; 31(8):667-71.
 23. Guo H, Lee JD, Xing Y, Cheng J, Ueda T, Toyoda K, Geshi T. Changes of homocysteine levels and arterial endothelial function in patients with high risk of coronary artery disease after 6-month folic acid supplementation. *Acta Cardiol.* 2004; 59(5):503-06.
 24. Karmin O., Lynn, E., Chung, YH., Soiw, YL., Man RY., Choy PC Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells *Bioch.Biophy. Acta* 1998;1393:317-24.
 25. Quarfordt SH, Frank A, Schames DM, Berman M, Steinberg D. Very low density lipoprotein triglycerides transport in type IV hyperlipoproteinemia and the effects of carbohydrate-rich diets *J Clin Invest* 1970; 49:2281-97.
 26. Bassett DR., Block WD., Dean EN., White AA Recognition of borderline carbohydrate-lipid metabolism disturbance; an incipient form of type IV hyperlipoproteinemia. *J Cardio Vasc. Pharmacol.* 1990; 15 suppl. 5:8-17.
 27. Tonstad S. Correlates of plasma total homocysteine in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest.* 1997; (12):1025-29.
 28. Nakano E., Higgins JA., Powers HJ. Folate protects against oxidative modification of human LDL. *Br. J. Nutr.* 2001; 86(6):637-39.
 29. Mathley RN. The cellular and molecular biology of plasma lipoproteins; altered by dietary fat and cholesterol. *Med Clin of North America* 1982; 68:212-18.
 30. Woo K, Chook P, Lolin Y, Sanderson J, Matrewli C, Celermajer D. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardioil* 1999; 34(7):2002-06.
 31. Bender, DA Non-nutritional uses of vitamin B₆. *Br J Nutr.* 1999; 81(1):7- 20.

Recibido:22-12-2004

Aceptado: 20-04-2005