



ALIMENTACIÓN FUNCIONAL Y HáBITOS DE VIDA CARDIOSALUDABLES

Jesús Román Martínez Álvarez Pedro Mata Emili Ros Xavier Pintó

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de las enfermedades cardiovasculares está aumentando en todo el mundo; no sólo en los países desarrollados sino también, y de forma más importante, en los países en vías de desarrollo.

Para poder prevenir su aparición y sus consecuencias, es necesario abordar de forma decidida los factores de riesgo que se han demostrado directamente relacionados con estas enfermedades, como son el tabaquismo, la dislipemia, la obesidad, la diabetes, la hipertensión y, más recientemente, la hiperhomocisteinemia.

Asimismo, es muy importante educar a la población para que adquiera hábitos de vida saludables: desde la realización de un ejercicio físico adaptado a las necesidades individuales hasta el cumplimiento de unos hábitos dietéticos que no sólo no perjudiquen su estado de salud, sino que ayuden a mejorarlo.

En este contexto, cabe destacar la aparición en los últimos años de los denominados alimentos funcionales: alimentos que además de su capacidad nutritiva pueden aportar beneficios sobre la salud de quienes los consumen y que están cada vez más avalados por la evidencia científica.

En la presente publicación abordaremos los conocimientos actuales sobre algunos de los ingredientes funcionales más importantes y su papel en la prevención del riesgo cardiovascular.

SALUD CARDIOVASCULAR E INGREDIENTES FUNCIONALES DE LA DIETA

Jesús Román Martínez Álvarez





SALUD CARDIOVASCULAR E INGREDIENTES FUNCIONALES DE LA DIETA

Jesús Román Martínez Álvarez

Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

Presidente de la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA)

En los países desarrollados, e incluso en aquellos en vías de desarrollo, la preocupación de las autoridades sanitarias es creciente en lo que se refiere a las principales causas de mortalidad. La verdadera novedad en este ámbito durante los últimos años es la tendencia a considerar las patologías más frecuentes (obesidad, cardiopatía isquémica, hipertensión, diabetes, osteoporosis...) no como sucesos aislados e independientes, sino más bien como distintas caras de una moneda demasiado frecuente: un estilo de vida inadecuado que se extiende durante gran parte de la vida del paciente e, incluso, desde su infancia o la época perinatal. En este estilo de vida, que propiciaría la aparición y el aumento de la mortalidad y morbilidad por las patologías citadas, serían determinantes la composición del conjunto de la dieta (incluyendo la presencia o no de determinados elementos no nutritivos) y el grado de actividad física.

Esta visión conlleva un modo específico de intervenir para mejorar la salud de la población: favorecer estilos de vida saludables incorporando dietas más adecuadas a las necesidades individuales, junto con la recomendación de practicar ejercicio de forma regular e implantar la pertinente educación para la salud desde la escuela en edades tempranas.

Hay que tener en cuenta que la OMS y la FAO estimaron que en el año 2001 las enfermedades crónicas representaron aproximadamente el 59% de los 56,5 millones de defunciones comunicadas en todo el mundo y el 46% de la carga de morbilidad mundial¹. Además, recalcan, la carga que suponen las enfermedades crónicas (entre ellas las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y la obesidad) aumenta rápidamente en todo el mundo.

En el mismo informe figuraban sugerencias concretas para modificar la dieta cotidiana y aumentar el gasto de energía mediante:

- Reducción de los alimentos muy energéticos ricos en grasas saturadas y azúcar.
- Disminución de la cantidad de sal en la dieta.
- Aumento de la ingestión de frutas y hortalizas frescas.
- Práctica de actividad física moderada durante, por lo menos, una hora al día.

El informe destacaba que las enfermedades crónicas no son sólo consecuencia de una ingestión excesiva de alimentos, sino también del desequilibrio del conjunto de la dieta.

La difusión de esta manera de enfocar la prevención de las patologías más relevantes supone un refuerzo a la, a menudo, insuficientemente valorada propuesta de dietas equilibradas, variadas, razonables y adaptadas a las características de las personas y su medio. De este modo, recomendar el consumo diario de frutas y de hortalizas, el consumo regular y frecuente de pescado y de legumbres, etc., en cantidades y preparaciones culinarias adecuadas, debe ser un factor decisivo en la promoción de la salud (en su sentido más amplio, entendido como ausencia de enfermedad y bienestar físico y psíquico).



Inevitablemente, la investigación científica, que ha revalorizado el papel sobre la salud del conjunto de la dieta a lo largo de la vida del individuo, ha tenido que profundizar en la presencia de ciertos elementos y sustancias que parecían especialmente importantes cuando se encontraban presentes. Estas sustancias (fibra alimentaria, fitoquímicos, ciertos tipos de ácidos grasos) pueden tener, en efecto, un papel destacado para la salud, siempre en el contexto de esa dieta variada y equilibrada.

Siendo la enfermedad cardiovascular una de las causas más importantes de mortalidad en las sociedades modernas, estos elementos de la dieta que acabamos de citar cobran un especial significado por sí mismos o tras su incorporación a otros alimentos como ingredientes funcionales, como detallamos a continuación.

FIBRA ALIMENTARIA

Tal vez sea uno de los elementos de origen vegetal más conocidos e investigados, a pesar de que aún desconocemos mucho sobre ella. A partir de la década de los cincuenta, se ha trabajado en torno a su posible papel sobre la fisiología intestinal. Precisamente, un producto rico en fibra fue el primero en ser autorizado en EE.UU. al incluir en su etiquetado una declaración de efectos sobre la salud. En efecto, el camino a lo que hoy llamamos «alimentos funcionales» lo había abierto en 1984 la empresa Kellogg's, quien usó una declaración no autorizada sobre el efecto de la fibra sobre la salud en el etiquetado de sus productos. En 1997, solicitó a la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. autorización para utilizar una declaración de efectos sobre la salud según la ley sobre etiquetado nutricional².

Las primeras definiciones de fibra alimentaria la caracterizaban según su digestión en el aparato gastrointestinal e incluían a la celulosa, hemicelulosa, pectina, lignina, gomas y mucílagos³. Con los años, esta

definición ha ido modificándose para incorporar otros elementos como la cutina, las ceras, el almidón resistente... En cualquier caso, lo que sí está claro es que su actividad fisiológica va más allá de lo que indicarían⁴ sus componentes aislados (fibra aislada o purificada).

Propiedades físicas y efectos fisiológicos

Los efectos fisiológicos de la fibra tienen, en definitiva, poco que ver con su composición química. De hecho, su conocimiento ha avanzado más gracias a la comprensión de sus propiedades físicas:

1. Capacidad de retención de agua. Indica la potencial capacidad de retener agua en su matriz y, en consecuencia, de aumentar el peso de las heces. La fermentación en el colon puede modificar esta capacidad medida *in vitro*, además de contribuir al aumento de la masa bacteriana intestinal. Retienen más agua⁵ las fibras de tipo soluble (pectina y gomas) que las insolubles (celulosa).



2. Viscosidad. Ciertas fibras pueden formar soluciones de elevada viscosidad, como en el caso de las pectinas, gomas y mucílagos.
3. Sensibilidad a la fermentación. El grado y la velocidad de fermentación en el intestino grueso dependen del tipo de fibra, de la flora existente y de su forma de llegada al intestino (aislada o en el conjunto de un alimento). En general, la fibra insoluble es la más resistente, y la más fermentable es la soluble. Una de las consecuencias de la fermentación es la liberación al medio de ácidos grasos de cadena corta: butirato, acetato, propionato.
4. Unión a los ácidos biliares. Depende de factores como la solubilidad de la fibra y el pH del medio.
5. Capacidad de intercambio catiónico. Variable según el tipo de fibra.

Como consecuencia de estas propiedades, se producen unos efectos fisiológicos de gran relevancia:

1. Reducción del colesterol en el plasma. Los estudios al respecto han propiciado que esta capacidad sea actualmente muy conocida y que podamos resumirla como sigue: la fibra hidrosoluble reduce el colesterol plasmático, por lo que el consumo de alimentos ricos en ella, como el salvado de avena y de cebada, las legumbres y las hortalizas, puede ser eficaz al conseguir reducciones de colesterol en plasma del 5%-25%⁶ que afectan sobre todo a las lipoproteínas de baja densidad, con escasos cambios en las de alta densidad. La fibra no hidrosoluble apenas tiene efecto. El mecanismo por el que esto sucede no es conocido en profundidad, aunque puede relacionarse con la interferencia provocada en el ciclo enterohepático de los ácidos biliares, interferencia por la que se aumenta la excreción de colesterol y disminuye su reabsorción⁷. Otros autores señalan el freno en la absorción del colesterol exógeno⁸, en la modificación provocada por la fibra en la síntesis de colesterol⁹ o por el efecto de los ácidos grasos liberados en la fermentación colónica, inhibiendo la síntesis de ácidos biliares.
2. Modificación de la respuesta glucémica. Es un hecho suficientemente demostrado que la administración de ciertas fibras hidrosolubles reduce las respuestas glucémica e insulinémica posprandiales¹⁰.
3. Cambios en la funcionalidad del intestino grueso. La ingestión de fibra puede repercutir en la fisiología intestinal de diferentes modos: disminuyendo el tiempo de tránsito, aumentando el peso total de las heces y modificando el sustrato disponible para la flora intestinal. Esto último nos puede dar una idea de la complejidad de los efectos de la fibra, al implicar aspectos como la ecología microbiana y los distintos metabolitos producidos. Actualmente, sabemos que la inmunidad general del organismo y la defensa ante ciertos tipos de cáncer pueden tener mucho que ver con este delicado equilibrio

de la microflora intestinal, muy influida por el sustrato de que dispone (la fibra).

La ingestión de fibra puede repercutir en la fisiología intestinal de diferentes modos: disminuyendo el tiempo de tránsito, aumentando el peso total de las heces y modificando el sustrato disponible para la flora intestinal

4. Cambios en la disponibilidad de nutrientes. La fibra puede afectar a la actividad enzimática presente en la luz del intestino y, por lo tanto, modificarse la digestión y absorción de proteínas, carbohidratos y grasas. Así, se ha descrito la inhibición de la lipasa pancreática, de la amilasa y de la proteasa. Sobre las vitaminas y su absorción no parece que la fibra ejerza ningún efecto¹¹. La fibra hidrosoluble, especialmente la de tipo más viscoso, puede retrasar la velocidad de digestión y la de absorción, de ciertos nutrientes sin afectar a la cantidad total finalmente absorbida. Esto puede afectar de un modo no del todo conocido a la disponibilidad de nutrientes para ciertos órganos e incluso a la liberación de hormonas como respuesta a la dieta¹². Asimismo, la presencia prolongada de fibra en la dieta modifica la morfología del intestino delgado¹³.

Actualmente, ciertos carbohidratos, algunos de ellos considerados como fibra, han adquirido una gran

relevancia al relacionarse con la prevención de diferentes patologías y al haber sido introducidos como ingredientes funcionales en numerosos productos alimenticios por los fabricantes. Se trata de los denominados *prebióticos*: sustancias de origen vegetal que, incorporadas a la dieta, llegan al intestino y pueden servir de sustrato y, por lo tanto, como promotores de su crecimiento, a las bacterias allí presentes. En este caso, las bacterias que denominamos probióticas ven claramente favorecido su desarrollo y crecimiento con la presencia de ciertos hidratos de carbono y de otras sustancias como la lactosa¹⁴ que, en conjunto, hemos llamado prebióticos. En efecto, la relación entre dieta, metabolismo de colon y salud está aún lejos de ser clara, pero la administración



de prebióticos parece prometedora en relación con su capacidad de modular la composición de la flora intestinal, motivo por el cual los prebióticos podrían beneficiar el metabolismo del colon. El que estos cambios, además, puedan afectar a la salud está por confirmar en la mayoría de los casos¹⁵.

La administración de fructoligosacáridos (fructanos) parece disminuir el colesterol y los triglicéridos a nivel sérico o hepático

Como recurso nutritivo (prebiótico) más adecuado para los probióticos, la mayor parte de los estudios se decanta por los fructoligosacáridos (FOS), seguidos de la oligofructosa y la maltodextrina. También poseen propiedades fisiológicas el almidón resistente y la polidextrosa. Todos estos carbohidratos se encuentran naturalmente presentes en alimentos como trigo, cebollas, plátanos, miel, ajo, achicoria... Su fermentación conlleva el aumento de bifidobacterias en el colon¹⁶, aumento de la absorción de calcio y del peso de las heces, acortamiento del tiempo de tránsito intestinal y, posiblemente, una disminución del nivel de lípidos sanguíneos. Así, la administración de fructoligosacáridos (fructanos) parece disminuir el colesterol y los triglicéridos a nivel sérico o hepático¹⁷; este efecto puede deberse a la modulación de la insulina y de la glucemia mediada por las incretinas intestinales¹⁸. En cualquier caso, no está muy claro el posible efecto positivo sobre el colesterol en

humanos, ya que se requieren dosis muy elevadas para que se produzca un efecto significativo¹⁹.

ÁCIDOS GRASOS

En la actualidad conocemos su papel en la fisiología humana, que desde luego va más allá de su carácter meramente energético y que está estrechamente relacionado con las membranas celulares y el metabolismo de sustancias activas (prostanoides, leucotrienos, etc.). Sin duda, una de sus propiedades más estudiadas son los posibles efectos de algunos ácidos grasos sobre el metabolismo de los lípidos. Podemos, de este modo, hacer una distinción entre los efectos sobre los lípidos sanguíneos de los diferentes ácidos grasos:

- *Omega-9*. En la actualidad, sabemos que una dieta rica en este tipo de ácidos tiene un efecto protector frente a las enfermedades cardiovasculares, ya que produce un aumento de las lipoproteínas de alta densidad y disminuye las de baja densidad. El efecto se muestra también, como consecuencia, sobre el colesterol total, que disminuye en aquellas dietas²⁰ con alimentos ricos en ácidos grasos omega 9. Asimismo, dietas ricas en ácido oleico –en comparación con otras ricas en polinsaturados– dan lugar a una menor tendencia a la modificación oxidativa, que marca en gran medida la capacidad aterogénica de las LDL.
- *Omega-6*. Los más destacados son el ácido linoleico y el ácido araquidónico. Los efectos

fisiológicos que se han descrito son de menor importancia que para los omega-3. Es muy importante señalar la adecuada proporción que debiera existir en nuestra dieta en la ingestión de ácidos grasos omega-6 y omega-3: entre 5/1 y 10/1. En España, la ingestión de estos ácidos grasos está poco compensada, obteniendo un 0,5% de la energía total ingerida a través de los ácidos grasos omega-3 y un 4% merced a los ácidos grasos omega-6.

- *Omega-3.* Destacan entre ellos el ácido linoléico, el eicosapentanoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA). Es sobradamente conocido el hecho de que fue estudiando a la población esquimal y su salud cardiovascular como se empezó a conocer su efecto.

Una dieta rica en ácidos omega-9 tiene un efecto protector frente a las enfermedades cardiovasculares

Los últimos estudios sobre su fisiología han demostrado un efecto positivo sobre el riesgo de padecer ciertas enfermedades, entre las que podemos destacar las cardiovasculares²⁰, inflamatorias, dérmicas y ciertos tipos de cáncer²¹. Asimismo, la ingestión de cantidades adecuadas de ácidos grasos omega 3 se ha revelado esencial en etapas de la vida como el embarazo, la lactancia y el desarrollo y crecimiento infantil en todas sus etapas²².

FITOQUÍMICOS

La presencia de sustancias biológicamente activas en los alimentos de origen vegetal es conocida desde antiguo (por ejemplo, las plantas de uso medicinal), pero su interés ha crecido enormemente en los últimos años a raíz de las numerosas investigaciones realizadas sobre su posible papel como ingredientes funcionales de los alimentos, papel que permitiría a los fabricantes dotar a sus productos de un efecto beneficioso para la fisiología del consumidor que los ingiriese.

Entre las sustancias de este tipo más interesantes, destacaremos los antioxidantes (polifenoles, figura 1) y los esteroides. Pese a todo, el conocimiento de estos elementos es aún bastante incompleto habida cuenta de su cantidad, así como de la dificultad de aislamiento e identificación. La complejidad de los fitoquímicos aumenta si tenemos en cuenta que, a menudo, estas sustancias están presentes en número de decenas o centenas en los alimentos, frecuentemente mezcladas con otros fitoquímicos, con fibra alimentaria, con distintos ácidos grasos, etc., por lo que es muy complicado deducir a cuál de ellas (o sus combinaciones) se debe el posible efecto fisiológico detectado.

En consecuencia, es muy difícil identificar cuál es el «principio activo» que tiene una actividad fisiológica en el organismo humano más allá de su valor nutricional, dificultad que se extiende a su aislamiento y a la misma posibilidad de incor-

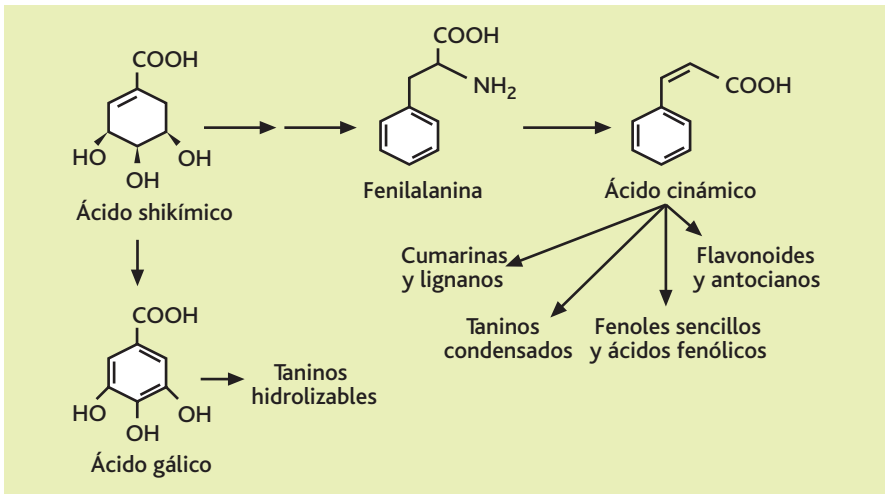


Figura 1. Polifenoles: estructura química

porarlo purificado y activo como ingrediente funcional a otros alimentos. Actualmente, hay una reducida serie de fitoquímicos cuyo efecto sobre la fisiología humana en las dosis y frecuencia de consumo adecuadas es reconocido (tabla 1); por el contrario, para muchos otros elementos tradicionalmente presentes en la dieta, en particular en la mediterránea, no existe consenso sobre su eficacia ni posibles efectos (tabla 2), tal vez porque en los países anglosajones, y especialmente en EE.UU., su importancia sea menor.

Proteína de soja

La declaración de reconocimiento de las propiedades saludables de la proteína de soja es, tal vez, una de las más conocidas por el público en general de diferentes países. En efecto, la FDA permite a los fabricantes que incorporan este ingrediente en

Tabla 1. Declaraciones de propiedades saludables autorizadas por la FDA de EE.UU. bajo la regulación de la Ley sobre etiquetado y educación nutricional

Calcio y osteoporosis
Grasa alimentaria y cáncer
Sodio e hipertensión
Grasa saturada, colesterol y enfermedad coronaria
Productos a base de cereales con fibra, frutas y hortalizas y cáncer
Productos a base de cereales con fibra, particularmente fibra soluble, frutas y hortalizas y enfermedad coronaria
Alimentos con fibra de <i>Plantago psyllium</i> y enfermedad coronaria
Alimentos con fibra de productos de avena integral y enfermedad coronaria
Frutas y hortalizas y cáncer
Folato y defectos del tubo neural
Azúcar y caries dental
Proteína de soja y enfermedad coronaria
Esteroles vegetales o ésteres de estanol y enfermedad coronaria



Tabla 2. Algunos alimentos fisiológicamente activos que carecen de «declaraciones de propiedades saludables» aprobadas por la FDA de EE.UU.

Alimento	Componente bioactivo	Reducción del riesgo; posible beneficio fisiológico
Uvas	Resveratrol	Mejora de la salud cardiaca, cáncer
Ajo, cebolla	Compuestos sulfurados	Lipidemia, riesgo de cáncer, presión arterial
Brecol y crucíferas	Indoles, isotiocianatos	Cáncer
Tomates	Licopeno	Cáncer
Chocolate	Polifenoles	Antioxidante
Arándanos	Proantocianidinas	Infecciones urinarias
Almendras	Vitamina E, arginina	Cardiopatías
Té	Catequinas	Cáncer, cardiopatía
Soja	Isoflavonas	Síntomas posmenopáusicos, osteoporosis
Cítricos	Limonoides	Cáncer
Alcachofas	Fructoligosacáridos	Enfermedades de origen gastrointestinal
Semillas de lino	Lignanós	Cáncer
Carne de vacuno, lácteos	Ácido linoleico conjugado	Cáncer
Lácteos fermentados	Probióticos	Cáncer, patologías gastrointestinales, mejora de la función inmune

sus productos indicar que «las dietas pobres en grasa saturada y colesterol que incluyen 25 g/día de proteína de soja pueden reducir el riesgo de cardiopatía», y son numerosas y actualizadas las referencias científicas en torno a sus efectos sobre los lípidos sanguíneos²³, incluso adicionada la proteína de soja a diferentes alimentos²⁴.

Polifenoles

La actividad antioxidante de los polifenoles es también conocida desde hace tiempo, así como sus posibles efectos sobre la salud. Destacan en la biblio-

grafía su efecto protector frente a la aparición de diferentes tipos de cáncer y, especialmente, su capacidad de reducción del riesgo cardiovascular²⁵. Esta acción parece demostrada tanto si los polifenoles son ingeridos en su forma natural (sólo como flavonoides se han descrito más de 4.000 especies químicas), presente en una gran diversidad de alimentos vegetales²⁶, como en forma de bebidas no destiladas: cerveza, vino y sidra²⁷. El estudio epidemiológico de Zutphen²⁸ resulta lo suficientemente ilustrativo al respecto tras haber estudiado el consumo de flavonoides presentes en la dieta de más de 800 va-

rones de entre 65 y 84 años de edad, habiéndose encontrado una disminución de cerca del 70% en la mortalidad por enfermedad cardiovascular entre los percentiles más altos (>29 mg/día) de consumo y los más bajos (<19 mg/día).

Esteroles vegetales o fitosteroles

Quizá sean los fitoquímicos más estudiados en los últimos años, dado su interés industrial y sanitario (figura 2). En efecto, desde hace más de 40 años es conocida su capacidad para reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol²⁹, efecto que hemos ido conociendo mejor a medida que nuevos estudios se han ido sumando a las primeras investigaciones.

Los esteroides son componentes esenciales de las membranas celulares animales y vegetales. Los de

origen vegetal (fitosteroles) son químicamente similares al colesterol, del que difieren únicamente en un grupo metilo o etilo en su cadena lateral. Su mecanismo de acción parece radicar en la competencia con el colesterol de la dieta y el biliar para su absorción intestinal. Para su adición a productos alimenticios, los esteroides vegetales son esterificados a menudo con ácidos grasos para, de este modo, mejorar su solubilidad en las grasas de los alimentos y aumentar su eficacia.

En la dieta occidental los esteroides vegetales están presentes en cantidades que oscilan entre los 160 y 360 mg/día. Entre los esteroides vegetales destacan como más importantes el campesterol, el beta-sitosterol y el estigmasterol. Cuando los esteroides se saturan por hidrogenación obtenemos estanoles

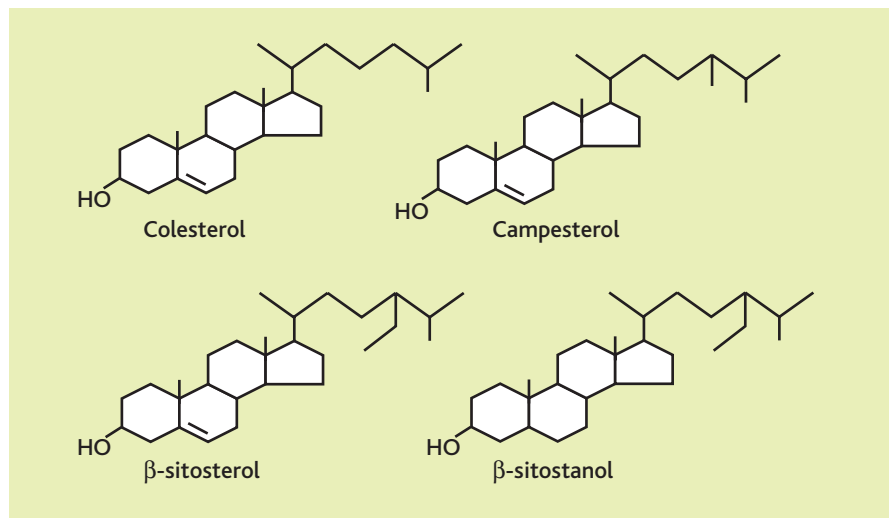


Figura 2. Fitosteroles: estructura química



como el campestanol y el sitostanol³⁰, naturalmente presentes en la madera de pino. Los estanoles son menos frecuentes en las plantas que los esteroides. Todos ellos deben ser ingeridos en la dieta, ya que el organismo humano no puede sintetizarlos.

No parece necesario consumir los esteroides vegetales durante las comidas ni junto con alimentos ricos en colesterol para obtener sus beneficios

En comparación con el colesterol, esteroides y estanoles se absorben menos (alrededor de un 5% de media) y son eliminados con mayor rapidez por la bilis, por lo que su concentración sanguínea es menor (100 veces menos que el colesterol circulante). Así, del colesterol ingerido³¹ se absorbe alrededor de un 33%, del campestanol un 13%, del campesterol un 10%, del estigmasterol un 5% y del sitosterol un 4%. El sitostanol apenas se absorbería. Sin embargo, los esteroides y estanoles tienen mayor afinidad por las micelas que el colesterol, debido a su gran hidrofobicidad. En consecuencia, pueden desplazar fácilmente al colesterol de las micelas³² en la luz intestinal, reduciéndose entonces la absorción de éste³³. La consecuencia es un aumento en la síntesis endógena del colesterol con un resultado neto final que significa la reducción del colesterol LDL circulante. Otros mecanismos adicionales de actuación de los esteroides vegetales podrían ser la limitación de la solubilidad intestinal del colesterol

y la disminución de la hidrólisis de los ésteres de colesterol en el intestino delgado³⁴.

Esteroides vegetales y colesterolemia

Existen numerosos ensayos clínicos en los que se demuestra la capacidad hipocolesterolemizante de estas sustancias en poblaciones adultas moderadamente hipercolesterolémicas. La acción es dosis dependiente: aproximadamente 2 g diarios producen una reducción de las LDL de 15-20 mg³⁵, y su acción es más eficaz en personas adultas que en jóvenes. No se encuentra efecto sobre las HDL ni sobre los triglicéridos. Esta actuación, además, parece ser independiente de la cantidad de grasa saturada y total de la dieta ingerida. En cualquier caso, para que la disminución del colesterol sea significativa en la mayor parte de los pacientes, es necesario aumentar la dosis ingerida de esteroides vegetales. Por este motivo, se han incorporado los esteroides vegetales a una margarina y a una bebida láctea. En consecuencia, la ingestión diaria de 1,5-3 g de esteroides vegetales puede producir una disminución del colesterol LDL del 10%-15%, siempre en el marco de una alimentación variada y equilibrada donde las frutas y hortalizas tengan una especial relevancia.

También es necesario señalar que dosis superiores a 3 g diarios no producen disminuciones adicionales de colesterol. Según el Reglamento CE258/97 de nuevos alimentos e ingredientes alimentarios, los productos citados (al aportar a la dieta de sus consumidores más esteroides vegetales de los que

ingerirían habitualmente) han debido solicitar autorización previa a su comercialización en Europa.

Asimismo, se ha demostrado su eficacia en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota³⁶, incluidos los pacientes infantiles³⁷. El efecto hipocolesterolemiante de los esteroles vegetales añadidos a una base grasa (margarina) se ha comprobado también en pacientes diabéticos no insulino dependientes, así como en pacientes de alto riesgo por haber padecido previamente infarto agudo³⁸.

El exceso de homocisteína plasmática se asocia, en efecto, con mayor riesgo de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica

Otros estudios aportan algunas observaciones de particular interés. Así, no parece necesario consumir los esteroles vegetales durante las comidas ni junto con alimentos ricos en colesterol para obtener sus beneficios³⁹. Su efecto, asimismo, se extiende incluso a dietas pobres en grasa y en colesterol⁴⁰ y es eficaz no sólo cuando se añaden los esteroles vegetales como ingredientes funcionales a ciertos alimentos, sino también cuando forman parte de manera natural de la dieta⁴¹.

Actualmente, el estudio de los esteroles vegetales se extiende a otras áreas de gran interés, como también su posible efecto preventivo ante ciertos



tipos de cáncer⁴² y su posible papel en la prevención del crecimiento de la placa de ateroma al disminuir la producción de prostaglandinas (PGE₂ y PGI₂) en macrófagos cuando éstos incorporan los esteroles vegetales en su membrana celular.

Señalaremos al respecto que, al margen de sus efectos beneficiosos, se puede obtener una reducción de la concentración plasmática de carotenos cercana al 10%, un efecto poco deseable que se puede compensar con una mayor ingestión de frutas y verduras frescas (una ración diaria de hortalizas guisadas, además de una ensalada y de varias piezas de

fruta o sus zumos). Esta disminución se produce por cuanto ciertos nutrientes (los citados carotenos y también los tocoferoles) se transportan en el plasma merced a las lipoproteínas. Al disminuir las partículas circulantes de LDL, puede reducirse también la presencia en plasma de carotenoides y tocoferoles. No se observan, sin embargo, cambios en las concentraciones plasmáticas de retinol, vitamina D y K. En cualquier caso, es necesario avanzar más en el conocimiento de estos efectos para poder recomendar dosis eficazmente hipocolesterolemiantes sin que se afecten las concentraciones plasmáticas de carotenoides y tocoferoles en el caso de mujeres grávidas, en la lactancia y en niños⁴³.

También es recomendable realizar más estudios sobre la eficacia del efecto de los fitosteroles cuando se incorporan a diferentes bases o productos alimenticios. Así, sabemos que su capacidad de



disminuir el colesterol sanguíneo es mayor cuando los fitosteroles se añaden a productos lácteos que cuando están presentes en cereales o panes⁴⁴. Esto es particularmente interesante ante la reciente aparición de nuevos productos que incorporan fitosteroles, algunos como los ya citados y otros como zumos de frutas, que también presentan acción reductora del colesterol sanguíneo⁴⁵.

Vitaminas B₆, B₉ y B₁₂

Desde finales de los años sesenta conocemos el papel aterogénico de la homocisteína⁴⁶, un producto del metabolismo de la metionina. En los últimos años, numerosos estudios han confirmado que el exceso de homocisteína plasmática se asocia, en efecto, con mayor riesgo de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica⁴⁷, así como su relación con el agravamiento del deterioro cognitivo de pacientes aquejados de Alzheimer⁴⁸. Se ha comprobado que una dieta rica en folatos y cobalamina es eficaz para prevenir el exceso de homocisteína⁴⁹, ya que los factores nutricionales parecen tener sobre ella una mayor relación que los genéticos. Actualmente, ciertos autores estiman que es oportuno favorecer la educación alimentaria de la población (sobre todo la de más riesgo), estimulando el consumo de alimentos ricos en vitaminas del grupo B (entre ellos las vitaminas B₆, B₉ y B₁₂) e incluso recomendando el enriquecimiento con estas vitaminas de alimentos de consumo común (lácteos, cereales, zumos). Todo ello con el objetivo de reducir el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

FITOSTEROLES

Dr. Pedro Mata





FITOSTEROLES

Dr. Pedro Mata

Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Las enfermedades cardiovasculares representan el mayor problema de salud en nuestro medio. La enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica (CI) es la complicación clínica principal de la aterosclerosis, lesión vascular que se produce por la interacción entre el colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las células sanguíneas y de la pared vascular. La evidencia epidemiológica de que el colesterol plasmático y particularmente el cLDL

tiene un papel causal en el desarrollo de la aterosclerosis se ha establecido en tres estudios históricos. El primero, el estudio de los Siete Países, demostró que la mortalidad por cardiopatía isquémica puede predecirse con el conocimiento de las concentraciones plasmáticas de colesterol en un determinado país. Además, se observó que las diferencias entre el consumo de grasas saturadas se correlacionaban con las concentraciones de colesterol y con el riesgo de cardiopatía isquémica en diferentes países¹. El segundo estudio demostró que la relación entre el colesterol plasmático y la cardiopatía isquémica es gradual y continua, especialmente con concentraciones de colesterol superiores a 200 mg/dL². El tercer estudio de investigación, el estudio del corazón de Framingham, se inició antes que los otros dos. Su objetivo fue identificar los factores comunes que contribuyen al desarrollo de la enfermedad coronaria en un grupo de más de 5.000 hombres y mujeres. Después de un largo periodo de observación se demostró un mayor riesgo de cardiopatía isquémica en las personas con concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol³.



Por lo tanto, la hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables. Numerosos estudios observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación causal entre la hipercolesterolemia y la CI. Esta relación se ha observado en diferentes poblaciones, independientemente de la edad, del sexo y de la situación sociocultural y racial. Además, la reducción de la hipercolesterolemia disminuye la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en general. Un reciente metanálisis ha demostrado que por cada 10% de reducción en las concentraciones plasmáticas del colesterol total con tratamiento farmacológico activo, se disminuye un 15% la mortalidad coronaria cuando se compara con los individuos no tratados, y también disminuye un 11% la mortalidad total⁴.

Con estos datos, es evidente que disminuir las concentraciones de colesterol sérico es beneficioso. Sin embargo, ¿cómo se alcanzan los objetivos deseables en las concentraciones plasmáticas de colesterol? Inicialmente se debe hacer una modificación de la dieta y de los hábitos de vida antes de usar fármacos hipolipemiantes^{5,6}. Los componentes mayores de la dieta que aumentan las concentraciones de colesterol total y cLDL son los ácidos grasos saturados, los ácidos grasos trans y, en menor grado, el colesterol de la dieta. Por otra parte, los factores dietéticos que reducen el cLDL incluyen los ácidos grasos monoinsaturados y polinsaturados, y en menor grado el uso de fibra soluble. Actualmente

se pueden utilizar los esteroides vegetales, de los que hablaremos más adelante (tablas 1 y 2).

El sobrepeso y la inactividad física pueden aumentar el riesgo de enfermedad coronaria debido en parte a su asociación con concentraciones bajas

Tabla 1. Efecto de los nutrientes de la dieta sobre el perfil lipídico

Nutriente	Colesterol	Triglicéridos	LDL	HDL
COLESTEROL	↑	—	↑	↑
ÁCIDOS GRASOS SATURADOS				
Ácido palmítico	↑↑	↑	↑↑	↑
Ácido mirístico	↑↑	↑	↑↑	
Ácido láurico	↑	↑	↑	—
Ácido esteárico	—	—	—	—
Ácidos grasos de cadena media	↑	↑	↑	—
MONOINSATURADOS				
Ácido oleico	↓	—	↓	↑
POLINSATURADOS				
N-6	↓	↓	↓	↓
N-3	↓	↓↓	—↓	—
ÁCIDOS GRASOS trans	↑	—	↑	↓
ESTEROLES VEGETALES	↓	—	↓	—

Tabla 2. Estrategias dietéticas para reducir el colesterol

Dieta baja en grasa saturada y colesterol	≈ 10 - 15%
Suplemento dietético:	
Fibra soluble (con 100 g/d de avena)	≈ 2 - 5%
Esteroides vegetales (fitosteroides)	≈ 10 %



de colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), mientras que la sustitución de hidratos de carbono por grasa, especialmente ácidos grasos monoinsaturados, aumenta las concentraciones de cHDL. Los experimentos realizados en unidades metabólicas y en estudios bien controlados durante cortos periodos han demostrado que las dietas bajas en grasa saturada y colesterol reducen las concentraciones de colesterol de un 10% a un 15%. Sin embargo, en la mayoría de la población los consejos dietéticos reducen los niveles de colesterol sólo un 5%⁷. Estas diferencias se deben principalmente a un pobre cumplimiento de los consejos dietéticos debido a la dificultad, la mayoría de las veces, en hacer los necesarios cambios en la dieta y en mantener una buena adherencia durante periodos prolongados.

Los alimentos funcionales son productos alimentarios, naturales o elaborados, que incorporan en el interior de un alimento habitual un ingrediente que proporciona un beneficio médico o fisiológico específico, más allá del efecto puramente nutritivo⁸.

Los alimentos funcionales pueden tener un papel importante en la reducción de las concentraciones plasmáticas del colesterol, debido a que pueden ayudar a la población a cambiar su dieta sin grandes esfuerzos, ya que no requieren cambios en los hábitos de alimentación. Recientemente se han introducido margarinas enriquecidas con esteroides y estanoles vegetales, que actúan como un alimento funcional y reducen las concentraciones de colesterol total y cLDL, por lo que pueden tener un importante papel en el manejo de la hipercolesterolemia⁹.

ESTEROLES VEGETALES

Desde hace más de 40 años se sabe que ciertos tipos de esteroides naturales, procedentes de las plantas y aceites vegetales y conocidos como fitosteroides, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol^{10,11}. Los esteroides son componentes esenciales de las membranas celulares, tanto en las plantas como en los animales. Los esteroides vegetales (fitosteroides) se encuentran de forma natural tanto en la forma libre como esterificada. Los esteroides vegetales son estructuralmente similares al colesterol, y únicamente difieren por un grupo metilo o etilo en su cadena lateral (figura 1). A diferencia del colesterol, no son sintetizados en

el organismo humano y se absorben mínimamente en el intestino. El mecanismo exacto de acción y sus propiedades reductoras del colesterol no se conocen con exactitud, pero los esteroides vegetales parecen inhibir la captación por el intestino delgado distal del colesterol procedente de la dieta y de la bilis, compitiendo con el colesterol por la incorporación en el interior de las micelas. Los esteroides vegetales no pueden añadirse a los alimentos con facilidad. En cambio, si se procede a su esterificación mediante ácidos grasos¹², se pueden incorporar a los alimentos (especialmente a la parte grasa, como las margarinas).

Se han identificado más de 40 esteroides vegetales; los más abundantes son betasitosterol, campesterol y estigmasterol. En los estudios iniciales para reducir el colesterol con esteroides vegetales se utilizaron preparaciones cristalinas. Recientemente, el proceso de esterificación de los esteroides vegetales para formar ésteres de esteroles o estanol les ha hecho más liposolubles, permitiendo su incorporación en margarinas para, así, poder ser comercializados como alimentos funcionales. Los fitosteroides pueden encontrarse en una amplia variedad de concentraciones en las fracciones liposolubles de las semillas, tallos, ramas y hojas. Son constituyentes tanto de plantas comestibles como ornamentales, incluidas las hierbas, arbustos y árboles. Como constituyentes naturales de la dieta humana, los esteroides vegetales se encuentran comúnmente como constituyentes minoritarios de los aceites

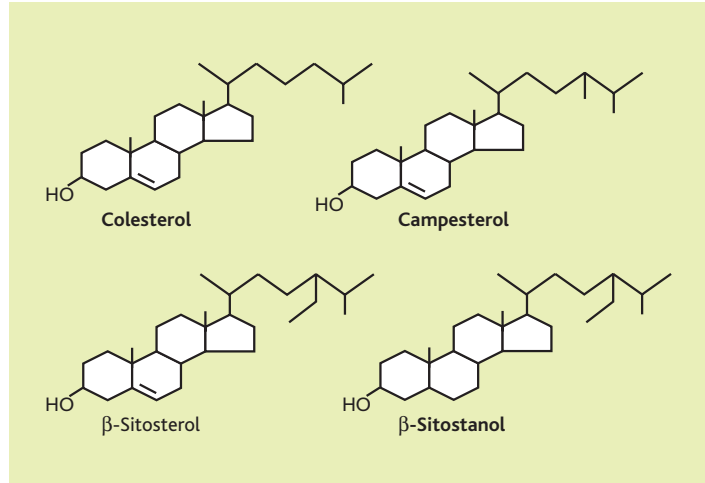


Figura 1. Estructura de los fitosteroides

vegetales comestibles y como productos basados en aceites vegetales como las margarinas. Puesto que las grasas son necesarias para solubilizar los esteroides, las margarinas son un vehículo ideal para los esteroides, aunque el yogur y la crema de queso también pueden usarse.

La ingestión dietética de fitosteroides varía ampliamente entre las diferentes poblaciones, dependiendo del tipo y de la cantidad de alimentos vegetales que comemos. Aunque los aceites para cocinar y las margarinas son el principal origen de los esteroides vegetales en la dieta, los fitosteroides también se consumen en las semillas, frutos secos, cereales, y legumbres. La ingestión habitual de fitosteroides en una dieta normal se ha estimado en aproximadamente 100-300 mg de esteroides vegetales y 20-50



mg de estanoles por día. Sin embargo, en la población japonesa y en los vegetarianos hay una mayor ingestión: de 300 a 500 mg al día (tabla 3).

Tabla 3. Comparación de los aspectos fisiológicos del colesterol y de los esteroides			
	Colesterol	Fitosterol	Fitostano
Ingestión de la dieta (mg/día)	300-500	200-400 (hasta 1.000 en vegetarianos)	<10
Fuente dieta	Mantequilla, lácteos, huevos, carne	Aceites vegetales, frutos secos, cereales	Aceite coco, otros aceites
Síntesis endógena	colesterol biliar 800-1.200 mg/d	no	no
Tasa absorción	40-60%	<5%	0,1-2%
Concentración plasma	140-320 mg/dL	0,3 - 1,7 mg/dL	0,3-0,6 mg/dL
Excreción	40-60%	>95%	>98%

Absorción y metabolismo

Puesto que los fitosteroides no son sintetizados por el organismo humano, el consumo en la dieta es el único origen de los fitosteroides plasmáticos. Cuando se consumen alimentos ricos en fitosteroides, una pequeña fracción es absorbida a través del intestino delgado. Esto produce un aumento de los esteroides en plasma, pero sus concentraciones son siempre mucho más bajas que el colesterol endógeno. Sólo se absorbe alrededor de un 5% de los esteroides vegetales ingeridos y las concentraciones plasmáticas en personas sanas son al menos 100 veces más bajas que el colesterol circulante. Ade-

más, por la baja absorción por el intestino, los fitosteroides se mantienen en concentraciones plasmáticas muy bajas. Una vez absorbidos los esteroides y estanoles de plantas circulan, al igual que lo hace el colesterol, en las partículas de lipoproteínas tanto en su forma esterificada como no esterificada.

Los posibles mecanismos por los que los esteroides y estanoles de plantas reducen la concentración plasmática de colesterol incluyen: 1) la inhibición de la absorción de colesterol en el intestino delgado a través de desplazar al colesterol de las micelas, 2) limitando la solubilidad intestinal del colesterol, y 3) disminuyendo la hidrólisis de los ésteres de colesterol en el intestino delgado¹³. Esta reducción en la absorción del colesterol disminuye el colesterol plasmático a pesar del aumento compensatorio en la síntesis de colesterol que ocurre en el hígado y en otros tejidos.

Cuando se comparan los efectos en la absorción del colesterol de los esteroides y estanoles se encuentra que los esteroides reducen la absorción ligeramente más que los estanoles cuando se comparan con el control (32% frente a 26%). Sin embargo, los ensayos clínicos que comparan entre sí las margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles muestran una eficacia similar en la reducción del cLDL: 8%-13% para las cantidades de 1,8-2,5 g de esteroides o estanoles en las margarinas. Por lo tanto, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas

de colesterol total y cLDL entre las margarinas enriquecidas en esteroides o estanoles cuando se consumen como parte de una dieta con un bajo contenido en grasa. Tampoco hubo diferencias en sus efectos sobre las concentraciones plasmáticas de HDL y triglicéridos¹⁴.

Eficacia de los esteroides en la reducción del colesterol

El uso de margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles como alimentos funcionales puede reducir el riesgo cardiovascular debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol en la mayoría de la población con niveles moderadamente elevados de colesterol. Una revisión sistemática de 14 ensayos aleatorizados, doble ciego,

de estos productos ha demostrado su eficacia en adultos. Entre los grupos controles, las concentraciones plasmáticas medias de cLDL estaban moderadamente elevadas, variando desde 115 a 175 mg/dL. Se encontró una relación en la respuesta dependiente de la dosis hasta alrededor de 2 g de esteroides o estanoles de plantas por día con una reducción del cLDL de 15 a 20 mg¹¹. La reducción en las concentraciones plasmáticas de cLDL para cada dosis es significativamente mayor en las personas mayores que en las más jóvenes (figura 2). Sin embargo, no aumentó la respuesta con dosis de esteroides más altas. Tampoco se ha encontrado efecto sobre las concentraciones de cHDL o triglicéridos. En esta revisión se demostró que las margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles

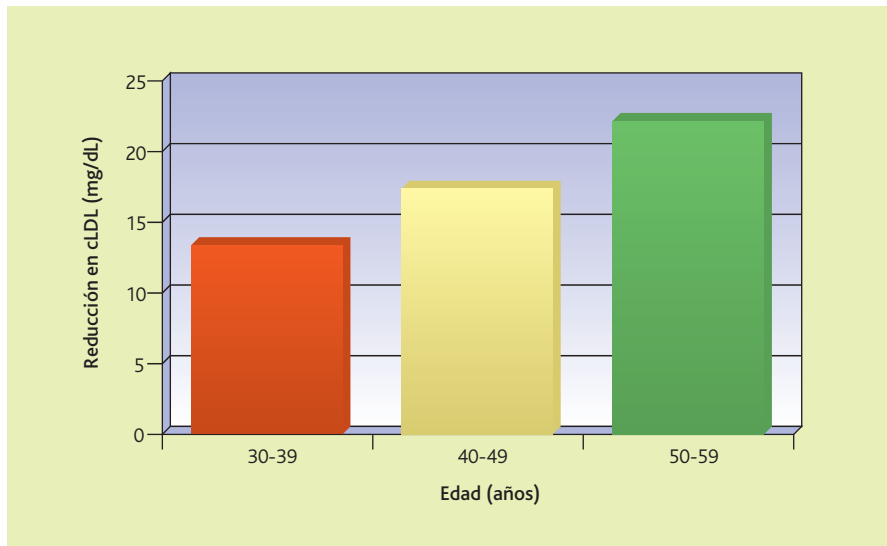


Figura 2. Efecto de los esteroides vegetales (2 g/día) en la reducción del colesterol LDL. Adaptada de Law M. BMJ 2000; 320: 861

reducían consistentemente el cLDL hasta 20 mg en personas con hipercolesterolemia poligénica leve-moderada. Otros ensayos clínicos con margarinas enriquecidas en esteroles y estanoles han demostrado una reducción en las concentraciones plasmáticas de cLDL, independiente de la cantidad de grasa saturada y total de la dieta previa¹⁵⁻¹⁸.

Por lo tanto, la combinación de medidas dietéticas con el uso de esteroles puede evitar el tratamiento farmacológico en algunos pacientes con hipercolesterolemia leve o moderada y en otros, reducir las dosis de fármacos hipolipemiantes. Sin embargo, pocos estudios han examinado el efecto de estas margarinas enriquecidas en esteroles o estanoles en pacientes con hipercolesterolemia más grave o en combinación con un tratamiento farmacológico hipolipemiante.



La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) tiene un elevado riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria. Y sin un tratamiento eficaz hay un riesgo acumulativo de presentar un episodio coronario mortal o no mortal de hasta un 50% en hombres y alrededor de un 30% en mujeres a la edad de 60 años^{19,20}. El uso de margarinas enriquecidas en esteroles también puede tener un efecto aditivo en pacientes con hipercolesterolemia familiar tratados con dieta y fármacos reductores del colesterol como las estatinas. El tratamiento combinado de estatinas y esteroles vegetales inhibe tanto la síntesis como la absorción del colesterol. Un estudio aleatorizado y doble ciego con dos periodos consecutivos de 8 semanas demostró que una dieta con un contenido de grasa total del 33% a la que se añadieron 25 g/día de una margarina que proporcionó 2,5 g de esteroles vegetales, consigue una reducción media de 20 mg (11%) en el cLDL. Esta reducción se produce tanto en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota en tratamiento con estatinas como en pacientes con hipercolesterolemia primaria sin tratamiento farmacológico hipolipemiante. El tratamiento combinado de estatinas y esteroles vegetales puede ser particularmente útil en pacientes con hipercolesterolemia familiar que son pobres respondedores al tratamiento con estatinas. Diversos estudios sugieren que estos pacientes tienen unos bajos niveles de síntesis de colesterol endógeno, lo cual es secundario a un aumento en la absorción del colesterol debido a una excesiva ingestión de colesterol en la dieta o bien a influencias genéticas.

Los niños con hipercolesterolemia familiar, además del tratamiento dietético, pueden también necesitar la administración de resinas (secuestradores de los ácidos biliares). En esta población las margarinas enriquecidas en esteroides o estanoles vegetales pueden ofrecer una alternativa al tratamiento farmacológico y también pueden ser útiles en combinación con dosis bajas de resinas, ya que los mecanismos de acción son diferentes. Así, el uso de una margarina enriquecida con sitostanol (con un aporte de 3 g/día) con una dieta baja en colesterol durante 6 semanas disminuyó el cLDL en un 15%²². En un ensayo más reciente, 38 niños de 7 a 12 años con HF consumieron una margarina enriquecida en esteroides (1,5 g/día). Después de 8 semanas se demostró una reducción de aproximadamente un 10% en las concentraciones plasmáticas de cLDL²³. No se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de cHDL y triglicéridos. Tampoco hubo cambios en las concentraciones plasmáticas de retinol ni alfatocoferol. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de alfa y betacaroteno mostraron una reducción de un 11% y un 8%, respectivamente. Esta ligera reducción en las concentraciones plasmáticas de betacarotenos se puede compensar con una dieta rica en alimentos de origen vegetal, que son una buena fuente de carotenoides²⁴. Otros ensayos clínicos han confirmado la eficacia del tratamiento combinado, usando margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles vegetales y una estatina en pacientes de alto riesgo con infarto agudo de miocardio previo y en

diabéticos no insulino dependientes con hipercolesterolemia²⁵⁻²⁷. También se ha demostrado un efecto aditivo similar en combinación con fibratos²⁸.

CONCLUSIONES

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo modificable para el desarrollo de cardiopatía isquémica. La grasa saturada y el colesterol de la dieta aumentan las concentraciones plasmáticas de colesterol. El aumento en las concentraciones de colesterol puede reducirse con el consumo diario de 1,5-2 g de esteroides vegetales (fitosteroides).

Los estudios clínicos con margarinas enriquecidas en esteroides y estanoles vegetales han demostrado una reducción en el colesterol total y en el cLDL, tanto en personas con concentraciones normales de colesterol como en hipercolesterolemias de leves a moderadas y graves; también en la diabetes mellitus tipo 2 con hipercolesterolemia y en combinación con estatinas (tabla 4). La respuesta es independiente, tanto con respecto a la canti-

Tabla 4. Uso de los esteroides vegetales en la práctica clínica

Hipercolesterolemia leve-moderada
Hipercolesterolemia poligénica grave
Diabetes con hipercolesterolemia
Niños con hipercolesterolemia familiar
Adultos con hipercolesterolemia familiar
Terapia combinada con fármacos hipolipemiantes



dad de grasa total como de grasa saturada en la dieta previa. Y dicha respuesta se ha mantenido en un periodo de hasta 1 año de seguimiento²⁹. La ingestión diaria de aproximadamente 2-2,5 g tanto de ésteres de esteroles como de estanoles disminuye las concentraciones de cLDL de un 10% a un 15%, con buena tolerancia. Utilizada como un alimento funcional, una margarina enriquecida en esteroles vegetales podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular hasta un 25% en la mayoría de la población con concentraciones moderadamente elevadas de colesterol. Para las

personas con hipercolesterolemia moderada, el uso de la mencionada margarina con un adecuado consejo dietético podría reducir el cLDL de un 15% a un 20%. Esto significa que en algunos pacientes el tratamiento farmacológico puede evitarse y en otros permitiría reducir las dosis. En los niños con hipercolesterolemia familiar puede ser una alternativa a la toma de resinas. En los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar, ofrece un tratamiento aditivo y puede ser particularmente útil para las personas que respondan poco al tratamiento con estatinas.

HOMOCISTEÍNA, ÁCIDO FÓLICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Emili Ros Xavier Pintó





HOMOCISTEÍNA, ÁCIDO FÓLICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Emili Ros^a, Xavier Pintó^b

^a *Unidad de Lípidos. Servicio de Nutrición y Dietética. Hospital Clínic. Barcelona.*

^b *Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).*

A pesar de la abundancia de alimentos característica de la sociedad occidental, un alto porcentaje de la población presenta carencias de determinados micronutrientes. Ello puede ser debido a que el contenido de estos micronutrientes en los alimentos es escaso o a que su compleja absorción intestinal determina una biodisponibilidad marginal. El *déficit de ácido fólico* es un ejemplo frecuente de estas carencias; cuando es moderado o subclínico, predispone a la vez a la aparición de defectos del tubo neural en las primeras semanas del desarrollo embrionario y al aumento de las concentraciones plasmáticas de homocisteína, un factor de riesgo cardiovascular. En este trabajo se revisa la relación que existe entre el ácido fólico, la homocisteína y las enfermedades cardiovasculares. El exceso de homocisteína es un factor de riesgo cardiovascular nuevo o no convencional, cuya trascendencia clínica se basa en dos aspectos principales. En primer lugar, en su potencia e independencia como predictor del

riesgo. La capacidad de predecir el riesgo cardiovascular de los factores de riesgo convencionales o clásicos (aumento del colesterol, hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo) es limitada. Por ello, se han buscado nuevos factores que permitan una mejor valoración del riesgo. Los estudios anatomopatológicos y epidemiológicos sugieren que sólo entre la mitad y los dos tercios de la extensión anatómica de la arteriosclerosis pueden explicarse por los factores de riesgo cardiovascular considerados clásicos¹. Tampoco se sabe por qué algunos pacientes presentan enfermedad coronaria en ausencia de los factores de riesgo habituales. En segundo lugar, la trascendencia de la homocisteína se debe a que es un factor de riesgo modificable, ya que su exceso puede tratarse mediante el aumento del consumo de vitaminas del grupo B, en particular ácido fólico. Por tanto, además de su valor como predictor de riesgo, la homocisteína es importante porque constituye una nueva diana terapéutica que puede per-

mitir mejorar la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

El término «homocisteína» fue acuñado por Du Vigneaud y cols. en 1933, cuando descubrieron este compuesto y demostraron que se trataba de un aminoácido sulfurado²; pero no fue hasta el final de la década de los sesenta cuando McKully³ propuso que la homocisteína podía ser una molécula aterogénica. Para ello se basó en sus estudios de pacientes con homocistinuria, un error congénito del metabolismo que cursa con concentraciones muy altas de homocisteína y aparición de isquemia arterial o trombosis venosas en las primeras décadas de la vida. Desde entonces, numerosos estudios han demostrado que la homocisteína es un predictor potente e independiente de enfermedad coronaria, vascular cerebral y de las extremidades inferiores, y también de trombosis venosa. El riesgo cardiovascular es gradual y proporcional a la concentración de homocisteína⁴, de forma similar a la relación que existe entre el colesterol plasmático y la enfermedad coronaria. Así, las personas con concentraciones de homocisteína en el límite superior de lo que podría considerarse normal tienen un aumento apreciable del riesgo cardiovascular con respecto a las que presentan concentraciones más bajas.

METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA

La homocisteína es un producto del metabolismo de la metionina, un aminoácido sulfurado esencial



que es aportado por las proteínas de los alimentos. Los requerimientos nutricionales diarios de metionina son de 0,9 g/día, mientras que el consumo medio en la población es de unos 2 g/día. El exceso de metionina se transforma en homocisteína mediante reacciones enzimáticas de transmetilación (figura 1).

La homocisteína constituye una nueva diana terapéutica que puede permitir mejorar la prevención de las enfermedades cardiovasculares

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína se mantienen dentro de unos estrechos límites gracias a dos vías principales de eliminación. Un 50% de la homocisteína sigue la vía de la transulfuración,

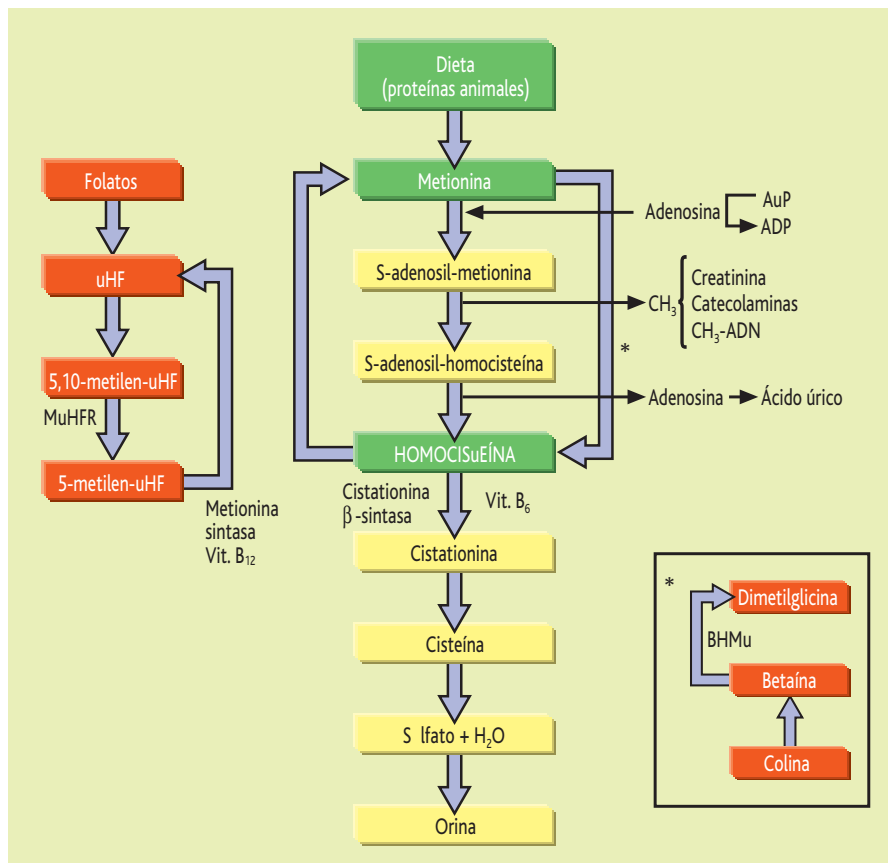


Fig. 1. MTHFR: me-tilentetrahidrofolato reductasa. BHMT: betaína homocisteína metiltransferasa

en la cual se combina de forma irreversible con serina para formar cistationina, a través de una enzima que depende de la vitamina B₆: la cistationina β-sintasa (CBS). La cistationina se transformará en cisteína y finalmente en sulfato, que será excretado por la orina. La segunda vía de eliminación de la homocisteína es su remetilación y reciclaje a metionina, a través de un mecanismo íntimamente

asociado a los folatos en el que participa la enzima 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína-S-metiltransferasa (MTHFR), que es activada por la colamina⁵. La homocisteína también es remetilada mediante la enzima betaína-homocisteína-metiltransferasa. En situaciones de exceso de metionina se activa la CBS y se reprime la vía de la remetilación. Por el contrario, en situaciones de déficit de

metionina se activa la remetilación y aumenta la proporción de homocisteína que es reciclada a metionina. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de homocisteína están influidas por las concentraciones de folato, cobalamina y vitamina B₆ y por la actividad de las enzimas que intervienen en las vías de la remetilación y de la transulfuración⁶.

VALORES DE REFERENCIA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE HOMOCISTEÍNA

Un 80% de la homocisteína presente en el plasma está unida a proteínas. El resto se encuentra en forma oxidada y se combina con otra molécula de homocisteína para formar el dímero homocistina o con cisteína para dar lugar a la forma disulfuro mixta cisteína-homocisteína (figura 2). Únicamente el 1% de la concentración plasmática total de homocisteína se encuentra en forma reducida no unida a proteínas. Cuando se habla de la concentración plasmática de homocisteína se hace referencia al conjunto de todas las moléculas mencionadas⁷. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína en ayunas, que se consideran dentro del intervalo de referencia en adultos, oscilan entre 5 y 15 μmol/L.

Sin embargo, de forma más reciente, y dada la intensidad de la relación entre la homocisteína y el riesgo cardiovascular y su carácter gradual y continuo, se ha sugerido que las concentraciones desea-

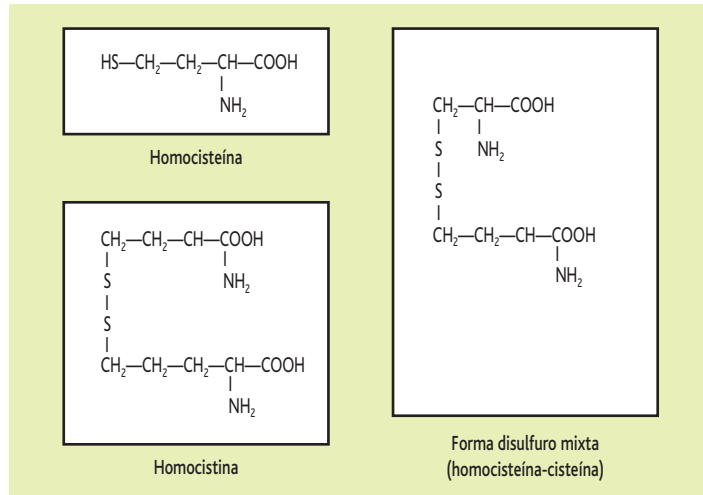


Fig. 2. Moléculas que contienen homocisteína en el plasma

bles no han de superar los 10 μmol/L^{8,9}. Esto es especialmente importante en los individuos que ya han presentado manifestaciones clínicas de arteriosclerosis o trombosis venosas.

Para la determinación de la homocisteína, los tubos con las muestras de sangre extraída deben colocarse en hielo y separar cuanto antes las células del plasma, para evitar que la homocisteína pase del interior de los hematíes al plasma y las concentraciones medidas sean superiores a las reales. La homocisteína también puede determinarse en las horas siguientes a una sobrecarga oral de metionina (0,1 g/kg de peso corporal). Esta prueba diagnóstica podría detectar hasta un 39% de casos de alteraciones del metabolismo de la homocisteí-



na que cursarían con concentraciones normales en ayunas¹⁰. Sin embargo, no está claro que esta prueba, que es compleja tanto para el paciente como para el personal sanitario, sea más efectiva en la predicción del riesgo cardiovascular que la simple determinación en ayunas.

El riesgo cardiovascular es gradual y proporcional a la concentración de homocisteína

Por otra parte, se ha propuesto que las concentraciones de homocisteína se utilicen como un marcador de déficit subclínico, tanto de folatos como de cobalaminas, en particular en aquellos individuos que presenten unas concentraciones de vitaminas próximas al límite inferior de la normalidad¹¹. Ello es de gran interés, ya que la gravedad clínica del déficit de estas vitaminas no se correlaciona con sus concentraciones plasmáticas, y la detección de un exceso de homocisteína ($>15 \mu\text{mol/L}$) puede indicar esta deficiencia antes de la aparición de manifestaciones clínicas graves, incluyendo la anemia y la afectación neurológica.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

En el cuadro clínico de la homocistinuria, una enfermedad autosómica recesiva que cursa con un aumento de las concentraciones plasmáticas de homocisteína de hasta 30 veces los límites máxi-

mos de referencia, hay aterosclerosis y trombosis venosas prematuras, además de retraso mental, luxación del cristalino y alteraciones esqueléticas. Si no se detecta y trata precozmente, el riesgo de trombosis arteriales y venosas es mayor del 50% antes de los 30 años de edad. En el estudio histológico de las arterias se observa un engrosamiento de la íntima, afectación de las células musculares lisas y del colágeno intersticial, alteración de la lámina elástica interna y proliferación del tejido conjuntivo perivascular¹¹. Los estudios clínicos y experimentales sugieren que la homocisteína es la responsable de la predisposición a la arteriosclerosis y trombosis que se observa en los pacientes con concentraciones excesivas de este aminoácido.

Mecanismos patogénicos

Se ha sugerido que la agresión a las células endoteliales provocada por las especies reactivas de oxígeno durante la autooxidación de la homocisteína en el plasma, o bien un efecto citotóxico directo, puede ser el mecanismo inicial por el cual la hiperhomocisteinemia causa arteriosclerosis y trombosis¹². La lesión endotelial da lugar a una disminución de la producción de óxido nítrico y ésta, a su vez, provoca una tendencia al espasmo arterial¹³. Los individuos con hiperhomocisteinemia tienen una menor capacidad de vasodilatación arterial ante estímulos que activan la producción de óxido nítrico endotelial, pero mejora al disminuir la concentración de homocisteína con la administración de ácido fólico¹⁴. Otros mecanismos que

se han implicado son la oxidación de las LDL por los productos de autooxidación de la homocisteína, la inducción de la multiplicación de las células musculares lisas, la disminución de la síntesis de ADN en las células endoteliales, la alteración de la función de distintos factores de la coagulación y el aumento de la agregación plaquetaria^{3, 12}.

LA HOMOCISTEÍNA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Más de 80 estudios, de los cuales una cuarta parte son prospectivos y algunos con más de 10 años de seguimiento, apoyan la hipótesis de que el exceso de homocisteína plasmática se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica^{1, 15-18}. La relación entre la concentración de homocisteína y el riesgo cardiovascular es gradual, continua, y no existe un valor umbral a partir del cual empieza o desaparece el riesgo. Los estudios de base poblacional, de casos y controles anidados han mostrado que por cada 5 $\mu\text{mol/L}$ de aumento en la concentración de homocisteína el riesgo cardiovascular se incrementa un 20-30%¹⁵. La prevalencia de hiperhomocisteinemia, definida como una concentración de homocisteína superior al percentil 90 de la población sana, en los pacientes con enfermedad coronaria prematura de nuestro medio es del 22%¹⁹.

En un reciente estudio prospectivo de base poblacional en el que se incluyeron más de 4.000 in-

dividuos de ambos sexos de más de 65 años, que fueron seguidos durante 4 años, un incremento de 5 $\mu\text{mol/L}$ en la concentración de homocisteína se asoció a un aumento del 50% en la mortalidad cardiovascular²⁰. De modo notable, también la deficiencia de ingesta dietética de folato se asocia con un aumento de la incidencia de episodios clínicos de enfermedad cardíaca coronaria²¹.

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína varían debido a la dieta, los factores genéticos, la edad, el sexo, la menopausia y otras variables fisiológicas y relacionadas con los hábitos de vida

La hiperhomocisteinemia se asocia a un mayor riesgo de enfermedad coronaria, pero también de enfermedad vascular cerebral, arteriopatía de las extremidades inferiores y trombosis venosa. El poder predictivo del riesgo cardiovascular propio de la homocisteína es más acusado en los pacientes que ya han sufrido un episodio isquémico, independientemente del territorio afectado, y en los que tienen patologías preexistentes que predisponen a la trombosis, como la insuficiencia renal, la diabetes mellitus, el lupus eritematoso y el tromboembolismo venoso. En estudios recientes se ha observado que la homocisteína es un potente factor de riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer²², que guarda una relación independiente y gradual con el nivel de deterioro cognitivo²³.

La relación entre la hiperhomocisteinemia y el riesgo cardiovascular es independiente de otros factores de riesgo convencionales²⁴; sin embargo, la homocisteína interactúa de forma muy acusada con otros factores aterogénicos, como la diabetes, el tabaco o la hipertensión, multiplicando sus efectos indeseables²⁵. La hiperhomocisteinemia también aumenta el riesgo asociado a la hipercolesterolemia y a otros factores genéticos que predisponen al tromboembolismo venoso, como el factor V Leiden²⁶.

Polimorfismos genéticos de la MTHFR

En distintos estudios se ha observado que el genotipo *TT* del gen de la MTHFR no se asociaba, o presentaba una asociación débil, con el riesgo de enfermedad cardiovascular, a pesar de ser una causa de hiperhomocisteinemia. Sin embargo, la mayoría de dichos estudios no tenía un tamaño muestral suficiente. En un metanálisis reciente de todos los estudios realizados, se calculó que los individuos *TT* tienen unas concentraciones de homocisteína 2,7 $\mu\text{mol/L}$ mayores que los individuos *CC* y un aumento del riesgo cardiovascular de un 21% (IC 95%, 6-39%)²⁷.

CAUSAS DE EXCESO DE HOMOCISTEÍNA

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína varían debido a la dieta, los factores genéticos, la edad, el sexo, la menopausia y otras variables fisiológicas y relacionadas con los hábitos de vida. Entre

Tabla 1. Valores de referencia para el diagnóstico de la deficiencia de folatos

Concentración de folato en plasma	<3 ng/mL
Concentración de homocisteína en plasma	>8 $\mu\text{mol/L}$
Concentración de folato eritrocitario	<140 ng/mL
Tasa de segmentación de neutrófilos	$\geq 3,5$

³Tomada de González-Gross y cols

todos los factores mencionados, el déficit de folatos en la dieta es la causa principal de esta alteración. En la tabla 1 se expresan los criterios para el diagnóstico de dicho déficit. Alrededor de dos tercios de los casos de hiperhomocisteinemia registrados en un estudio de 8.000 individuos de la población general se relacionaban con concentraciones plasmáticas bajas de folatos¹⁵. Las concentraciones de homocisteína también pueden estar aumentadas si las concentraciones de ácido fólico se encuentran en los límites bajos de la normalidad²⁸. El déficit de vitaminas B₁₂ y B₆ es otra causa de exceso de homocisteína, ya que, como se ha mencionado, ambas vitaminas actúan como cosustratos en su metabolismo.

Los polimorfismos de los genes que codifican para las enzimas que participan en el metabolismo de la homocisteína son otra causa de hiperhomocisteinemia. El más frecuente es la mutación C677T (Ala 222Val) en el gen de la enzima MTHFR. Los individuos homocigotos para la mutación Ala 222Val (Val/Val) tienen unas concentraciones séricas más bajas, unos mayores requerimientos nutricionales de folato y unas concentraciones de homocisteína

que son un 25% más altas que aquellos que tienen un genotipo Ala/Val o Ala/Ala²⁹.

Una dieta rica en folatos y cobalamina es una medida eficaz para prevenir el exceso de homocisteína y las patologías relacionadas

En individuos sanos de nuestro medio se ha observado una prevalencia de la mutación C677T con carácter homocigoto del 14%⁹. Esta prevalencia es superior a la de los países nórdicos y similar a la de otros países mediterráneos. Otro polimorfismo de la MTHFR, el A1298C, también da lugar a una menor actividad de la enzima, pero sólo condiciona un aumento de la homocisteína cuando se asocia al polimorfismo C677T³⁰. Por último, el déficit de CBS causado por defectos heterocigotos se observa en una de cada 70-200 personas de la población general y da lugar a aumentos moderados de la homocisteína.

Debe destacarse que los factores genéticos tienen sobre la homocisteinemia una influencia muy inferior que los factores nutricionales, y que una dieta rica en folatos y cobalaminas es una medida eficaz para prevenir el exceso de homocisteína y las patologías relacionadas, independientemente de los factores genéticos³¹.

Entre otras causas de exceso de homocisteína plasmática se encuentran numerosas patologías y el

consumo de una amplia variedad de fármacos que interfieren en su metabolismo (tabla 2).

Tabla 2. Causas de hiperhomocisteinemia

Déficit nutricionales:

- Folato
- Vitamina B₁₂
- Vitamina B₆

Mutaciones de las enzimas esenciales:

- MTHFR (C677T)
- Cistationina β-sintasa
- Metionina sintasa

Edad/Sexo

Menopausia

Tabaquismo

Inactividad física

Consumo abundante de café

Enfermedades:

- Insuficiencia renal
- Psoriasis grave
- Cáncer, leucemia linfoblástica aguda
- Lupus eritematoso sistémico
- Diabetes mellitus
- Hipotiroidismo
- Trasplante de órganos
- Respuesta de fase aguda

Fármacos:

- Metotrexato
- Teofilina
- Tiacidas
- Antirretrovirales
- Fenitoína
- Carbamazepina
- Levodopa
- Anticonceptivos orales con estrógenos
- Resinas de intercambio aniónico
- Ácido nicotínico
- Ciclosporina
- Azatioprina

REQUERIMIENTOS DIARIOS DE ÁCIDO FÓLICO

La ingesta recomendada de folato dietético en los adultos es de 400 µg/día. En el embarazo y la lactancia se recomienda un aporte de 600 y 500 µg/día, respectivamente, y en la infancia entre 150 y 300 µg/día³². La mayoría de la población de los países desarrollados no alcanza dichas cantidades. En Europa el consumo medio en los adultos varones es de 291 µg (límites 197-326) y de 247 µg (límites 168-320) en las mujeres¹⁶. El modo más razonable de incrementar el aporte de folato es aumentar el consumo de alimentos vegetales ricos en ácido fólico (tabla 3): vegetales de hoja verde, frutas, legumbres, frutos secos y alimentos enriquecidos en ácido fólico¹. El hígado, los patés y las carnes son fuentes importantes de folatos (tabla 3), pero no se puede recomendar su consumo indiscriminado por su alto contenido en grasa saturada y colesterol. En nuestro país, hasta hace poco tiempo los cereales de desayuno eran los únicos alimentos enriquecidos, aportando un promedio de 100 µg de ácido fólico por 40 g de cereales, que es la cantidad consumida en un desayuno habitual. Recientemente se ha introducido en el mercado español un producto lácteo enriquecido en ácido fólico, vitamina B₆ y vitamina B₁₂; el consumo diario de dos vasos de este lácteo (500 mL) aporta casi el 100% de la cantidad diaria recomendada actualmente: 200 µg de ácido fólico sintético, 2 mg de vitamina B₆ y 1 µg de vitamina B₁₂.

Tabla 3. Contenido en ácido fólico de los alimentos

Alimento	Ácido fólico(µg/100 g)
Hígado de pollo*	1.385
Hígado de ternera*	1.057
Hígado de cerdo*	540
Cereales enriquecidos	285
Hamburguesa*	200
Pollo*	200
Paté	147
Almendras	104
Germen de trigo	90
Espinacas**	84
Brócoli**	65
Fresas	65
Coles de Bruselas**	60
Espárragos**	56
Coliflor**	55
Endibias	50
Lechuga	43
Queso Brie	38
Huevo*	33
Pan blanco o integral	25
Kiwi	23
Judías verdes**	22
Arroz blanco**	21
Judías secas**	20
Naranja	18
Cacahuetes	17
Plátano	16
Pomelo	15
Zanahoria	13
Patatas*,**	12
Cebolla	9
Tomate	8
Cerveza	5
Leche	4
Pescado blanco*	4

*Alimentos fritos. **Alimentos cocidos. Datos tomados de Konings EJM y cols. Am J Clin Nutr 2001; 73: 765-776.

Para mejorar el estado nutricional en folatos de la población de Estados Unidos, la Food and Drug Administration estableció en enero de 1998 que las harinas y cereales estuvieran enriquecidos en ácido fólico (140 $\mu\text{g}/100\text{ g}$) para prevenir los defectos del tubo neural. Desde la instauración de esta medida, la incidencia de dichos defectos ha disminuido un 19%³³, y también se ha producido un cambio favorable en la prevalencia de hiperhomocisteinemia. En un estudio de las concentraciones de homocisteína en una amplia población de pacientes coronarios evaluada antes y después de 1998, se observó que el porcentaje de pacientes con concentraciones de homocisteína $>15\text{ }\mu\text{mol/L}$ se redujo en más de un tercio (del 43% al 28%)³⁴.

En nuestra población podía alcanzarse un aporte de 500 μg de folato al día con una dieta rica en frutas, verduras y legumbres a la que se había añadido una

ración diaria de 100-120 g de cereales de desayuno enriquecidos en ácido fólico, que aportaba 100 μg /día adicionales de esta vitamina. La eficacia de este tratamiento dietético fue similar a la obtenida con la administración de la misma dosis de ácido fólico en forma de suplementos (cápsulas de 500 μg), lográndose una disminución de la homocisteína de un 11% con el primero y de un 8% con el segundo³⁵.

Existen importantes diferencias en la biodisponibilidad del folato natural de los alimentos y el ácido fólico de los alimentos enriquecidos. El folato de los alimentos tiene menor biodisponibilidad que el ácido fólico sintético debido a que posee una cadena de poliglutamato unida a la molécula de ácido fólico, la cual tiene que ser hidrolizada para que el ácido fólico pueda absorberse en forma de monoglutamato en el intestino (figura 3). El áci-

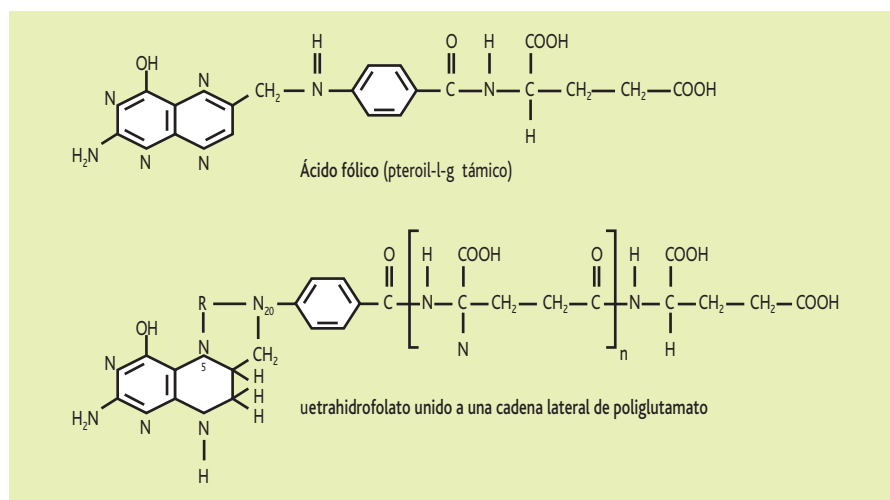


Fig. 3. Estructura química del ácido fólico y de los folatos naturales

do fólico sintético carece de la cadena lateral de poliglutamato y su biodisponibilidad es, por tanto, mayor. Se ha establecido que 1 μg de folato dietético, denominado equivalente dietético de folato, corresponde a 0,5 μg de ácido fólico sintético tomado en forma de suplemento y a 0,6 μg de ácido fólico sintético adquirido a partir de alimentos enriquecidos¹⁷. Los requerimientos diarios de folato se expresan en forma de equivalentes dietéticos; es decir, los adultos requieren 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ de folatos contenidos en los alimentos o 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ de ácido fólico sintético tomado en forma de suplementos, o 240 $\mu\text{g}/\text{día}$ de ácido fólico sintético contenido en alimentos enriquecidos.

En el proceso de hidrólisis de la cadena de poliglutamato interviene la enzima glutamato carboxipeptidasa, y se han descrito polimorfismos del gen de esta enzima que influirían sobre la capacidad de absorción del folato de los alimentos, pero no del ácido fólico sintético³⁶. Por otra parte,

El modo más razonable de incrementar el aporte de folato es aumentar el consumo de alimentos vegetales ricos en el mismo

el procesado de los alimentos es un factor de gran importancia en la biodisponibilidad del ácido fólico, ya que el calor y la ebullición la disminuyen en gran medida. Al ser el ácido fólico una molécula hidrosoluble, una parte importante pasa al agua de

cocción al hervir las verduras, por lo que son recomendables las cocciones con poca agua (al vapor) y aprovechar el caldo restante para su consumo directo o para la elaboración de otros platos (sopas, salsas, guisos, etc.).

CRIBADO DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

Ya que la hiperhomocisteinemia muestra una clara agregación familiar, propia de las alteraciones con herencia dominante, debería determinarse la homocisteína en los familiares de primer grado de los pacientes con este trastorno. En un estudio de familias con enfermedad coronaria prematura de nuestro medio, el 36% de los hijos presentaba una hiperhomocisteinemia, definida como una concentración superior al percentil 90 de la población sana de su grupo de edad y sexo². También estaría indicado estudiar la homocisteína en los pacientes con enfermedad isquémica prematura y en aquellos sin otros factores de riesgo aparentes o con alguna de las causas de hiperhomocisteinemia que constan en la tabla 2.

Además de determinar la homocisteína, hay que medir la concentración de ácido fólico y de cobalaminas. El ácido fólico es la vitamina que más fuertemente se correlaciona con las concentraciones de homocisteína en el plasma, y su relación con el riesgo cardiovascular parece deberse a este hecho³⁷. La necesidad de determinar la vitamina B₁₂ se basa en que su déficit es relativamente frecuente, sobre todo en la tercera edad, y si éste no se

corrige es difícil disminuir la homocisteína. Por otra parte, la administración de ácido fólico a pacientes con déficit de vitamina B₁₂ podría enmascarar las manifestaciones hematológicas de este último y favorecer la aparición de las complicaciones neurológicas propias del déficit de cobalaminas.

TRATAMIENTO DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

Algunos estudios sugieren que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia afecta de forma favorable la evolución de la arteriosclerosis. En un metanálisis reciente²⁷ se ha estimado que con una disminución de la concentración de homocisteína de 3 $\mu\text{mol/L}$, alcanzable con un aporte diario de 0,8 mg de ácido fólico, debería obtenerse una reducción del riesgo de enfermedad coronaria de un 16%, de trombosis venosa de un 25% y de ictus de un 24%.

El consumo diario de dos vasos de leche enriquecida en ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂ aporta casi el 100% de la cantidad diaria recomendada de uno y otras

Existen evidencias del efecto beneficioso del tratamiento de la hiperhomocisteinemia en la prevención de la aterosclerosis subclínica, valorada mediante prueba de esfuerzo³⁸. También se ha demostrado un efecto favorable del tratamiento de la hiperhomocisteinemia en la prevención de la reestenosis postangioplastia^{39, 40}. Por otra parte, en los pacientes



homocistinúricos la suplementación con vitaminas del grupo B ha disminuido enormemente o evitado la aparición de enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, en un estudio irlandés ninguno de 25 pacientes con 366 años paciente de tratamiento sufrió un episodio de enfermedad cardiovascular⁴¹, mientras que sin un tratamiento adecuado el 50% de los pacientes homocistinúricos por déficit de la enzima CBS sufría un episodio de enfermedad vascular grave antes de los 30 años de edad. Actualmente están en curso diversos ensayos clínicos controlados, en los que se han incluido más de 50.000 personas, sobre el efecto de la administración de ácido fólico

solo o asociado a otras vitaminas del grupo B o a otras medidas preventivas en la incidencia de mortalidad y morbilidad cardiovascular⁴².

OBJETIVO TERAPÉUTICO

La concentración de homocisteína a partir de la cual aumenta de forma significativa el riesgo cardiovascular oscila entre 9 y 10,3 $\mu\text{mol/L}$ ^{43, 44}. Por tanto, un objetivo razonable es lograr una concentración de homocisteína basal inferior a 10 $\mu\text{mol/L}$ en los individuos en situación de riesgo.

Dosis de vitaminas

Ya que un porcentaje significativo de la población no cubre los requerimientos diarios de ácido fólico, una estrategia poblacional razonable es recomendar un aumento en el consumo de alimentos vegetales ricos en esta vitamina, principalmente verduras, legumbres, frutas y frutos secos (tabla 3), y de alimentos enriquecidos, como cereales de desayuno o leche fortificados. La alimentación debe aportar 400 μg , 2,4 μg y 1,7 mg diarios de ácido fólico, vitamina B₁₂ y vitamina B₆, respectivamente. Estas necesidades aumentan en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia⁴³ y también en patologías como la insuficiencia renal, enfermedades inflamatorias, hipotiroidismo y entidades que cursan con un recambio celular aumentado, como la psoriasis y las neoplasias malignas. Los fumadores y los pacientes en tratamiento prolongado con los fármacos que se citan en la tabla 2 pueden requerir mayores aportes de ácido fólico.

Las principales fuentes de vitamina B₆ son los alimentos enriquecidos (leche fortificada con folato, vitamina B₆ y vitamina B₁₂), las frutas no cítricas, el pollo, la ternera y algunos vegetales como los espárragos, alcachofas, judías verdes y col; y las de vitamina B₁₂, hígado, ternera, pollo, pescado y también los alimentos enriquecidos.

Si la dieta no es suficiente para normalizar las concentraciones de homocisteína deben administrarse dosis farmacológicas de vitaminas mediante suplementos por vía oral. En el tratamiento de la hiperhomocisteinemia moderada se administran dosis de 1-5 mg/día, efectivas en la gran mayoría de casos y que disminuyen un 25%-50% la concentración de homocisteína. La adición de vitamina B₆ no tiene efecto sobre la concentración basal de homocisteína, pero disminuye la concentración de ésta tras una sobrecarga de metionina. La vitamina B₆ es inocua en dosis bajas (<80 mg/día), pero en dosis altas y en tratamientos prolongados puede precipitar una neuropatía periférica. Las dosis diarias recomendadas de vitamina B₆ y de vitamina B₁₂ para tratar el exceso de homocisteína son de 25 y 0,5 mg/día, respectivamente (tabla 4).

Tabla 4. Dosis diarias de vitaminas recomendadas en el tratamiento de la hiperhomocisteinemia que no se controla con medidas dietéticas

Ácido fólico	1-5 mg
Vitamina B ₆	25 mg
Vitamina B ₁₂	0,5 mg

BIBLIOGRAFÍA





BIBLIOGRAFÍA

SALUD CARDIOVASCULAR E INGREDIENTES FUNCIONALES DE LA DIETA

Jesús Román Martínez Álvarez

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Accedido 1 de junio de 2004]. Disponible en URL: <http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr20/es/print.html>
2. Mazza G. Alimentos funcionales. Zaragoza: Acribia, 2000; 411-413.
3. Spiller GA. Definition of dietary fiber. En: Spiller GA, ed. Dietary fiber in human nutrition. Boca Ratón: CRC Press, 1993; 15-18.
4. Bourquin LD, Titgemeyer EC, Garleb KA, et al. Short chain fatty acid production and fiber degradation by human colonic bacteria: effects of substrate and cell wall fractionation procedures. *J Nutr.* 1992; 122(7): 1.508-1.520.
5. Stephen AM, Cummings JH. Water holding by dietary fiber in vitro and its relationship to faecal output in man. *Gut.* 1979; 20(8): 722-729.
6. Gallaher D, Schneeman B. Fibra alimentaria. En: Ziegler EE, Filer LJ, eds. Conocimientos actuales sobre nutrición. Washington: ILSI, 1997; 95-105.
7. Store JA, Kritchevsky D. Dietary fiber and lipid metabolism. En: Spiller GA, ed. Dietary fiber in human nutrition. Nueva York: Plenum Press, 1976; 171-184.
8. Ebihara K, Schneeman BO. Interaction of bile acids, phospholipids and triglyceride with dietary fibers in the small intestine of rats. *J Nutr.* 1989; 119(8): 1.100- 1.106.
9. Mokady S. Effects of dietary pectin and algin on the biosynthesis of hepatic lipids in growing rats. *Nutr Metab.* 1974; 16(4): 203-207.
10. Wolever TMS, Jenkins DJA. Effect of fiber and foods on carbohydrate metabolism. En: Spiller GA, ed. Dietary fiber in human nutrition. Boca Ratón: CRC Press, 1993; 111-152.
11. Kasper H. Effects of dietary fiber on vitamin metabolism. En: Spiller GA, ed. Dietary fibre in human nutrition. Boca Ratón: CRC Press, 1993; 253-260.
12. Jenkins DJA. Action of dietary fiber in lowering fasting serum cholesterol and reducing postprandial glycemia: gastrointestinal mechanism. En: Carlson LA, ed. International conference on atherosclerosis. Nueva York: Raven Press, 1978; 173-182.
13. Sigleo S, Jackson MJ, Vahouny GV. Effects of dietary fiber constituents on intestinal morphology and nutrient transport. *Am J Physiol.* 1984; 246 (1 Pt 1): G34-39.
14. Szilagyi A. Review article: lactose- a potential prebiotic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(9): 1.591-1.602. Review. Erratum en: *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17(9): 1.205.
15. Priebe MG, Vonk RJ, Sun X, et al. The physiology of colonic metabolism. Possibilities for interventions with pre and probiotics. *Eur J Nutr.* 2002; 41 Supl 1: 12-10.
16. Kolida S, Tuohy K, Gibson GR. Prebiotic effects of inulin and oligofructose. *Br J Nutr.* 2002; 87 Supl 2: S193-7.
17. Delzenne NM, Williams CM. Prebiotics and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2002; 13(1): 61-67.
18. Delzenne NM, Kok N. Effects of fructan-type prebiotics on lipid metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(2 Supl): 456S-458S.
19. Pereira DI, Gibson GR. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2002; 37(4): 259-281.
20. Mata P, Rodrigo A, Mata N. Los omega 3 y omega 9 en la enfermedad cardiovascular. En: Mataix J, Gil A, eds. Libro blanco de los omega 3. Madrid: Instituto Omega 3-Puleva Food, 2002; 49-63.
21. Muriana FJ. Efectos anticancerígenos de los ácidos grasos omega-3 y oleico. En: Mataix J, Gil A, eds. Libro blanco de los omega 3. Madrid: Instituto omega 3- Puleva Food, 2002; 111-125.

22. Gil A, Gil M. Funciones de los ácidos grasos poliinsaturados y oleico durante la gestación, la lactación y la infancia. En: Mataix J, Gil A, eds. Libro blanco de los omega 3. Madrid: Instituto omega-3- Puleva Food, 2002; 81-96.
23. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW, van der Schouw YT. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292(1): 65-74.
24. Puska P, Korpelainen V, Hoie LH, et al. Isolated soya protein with standardised levels of isoflavones, cotyledon soya fibres and soya phospholipids improves plasma lipids in hypercholesterolaemia: a double-blind, placebo-controlled trial of a yoghurt formulation. *Br J Nutr*. 2004; 91(3): 393-401.
25. Jung HA, Jung MJ, Kim JY, et al. Inhibitory activity of flavonoids from *Prunus davidiana* and other flavonoids on total ROS and hydroxyl radical generation. *Arch Pharm Res*. 2003; 26(10): 809-815.
26. Tucker KL. Dietary intake and coronary heart disease: a variety of nutrients and phytochemicals are important. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2004; 6(4): 291-302.
27. Stevens JF, Page JE. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health! *Phytochemistry*. 2004; 65(10): 1.317-1.330.
28. Zarzuelo Zurita A, Gálvez Peralta J, Duarte Pérez J. Avances en antioxidantes flavonoides de la dieta y protección cardiovascular. En: Iglesias Rosado C, Gómez Candela C, eds. Actualización en nutrición. Madrid: Sanitaria 2000, 2004; 389-418.
29. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br Med J*. 2000; 320(7.238): 861-864.
30. Ling WH, Jones PJ. Mini-review of dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci*. 1995; 57(3): 195-206.
31. Heinemann T, Axtmann G, von Bergmann K. Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *Eur J Clin Invest*. 1993; 23(12): 827-831.
32. Melnikov SM, Seijen ten Hoorn JW, Eijkelenboom AP. Effect of phytosterols and phytostanols on the solubilization of cholesterol by dietary mixed micelles: an in vitro study. *Chem Phys Lipids*. 2004; 127(2): 121-141.
33. Plat J, Mensink RP. Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001; 11(1): 31-40.
34. Ling WH, Jones PJ. Enhanced efficacy of sitostanol containing versus sitostanol free phytosterol mixtures in altering lipoprotein cholesterol levels and synthesis in rats. *Atherosclerosis*. 1995; 118(2): 319-331.
35. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H. Comparison of the effects of plant sterols ester and plant stanol ester enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolemic subjects on a low fat diet. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54(9): 767-776.
36. Ketomaki A, Gylling H, Miettinen TA. Effects of plant stanol and sterol esters on serum phytosterols in a family with familial hypercholesterolemia including a homozygous subject. *J Lab Clin Med*. 2004; 143(4): 255-262.
37. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolaemia. *J Lipid Res*. 1995; 36(8): 1.807-1.812.
38. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO. Incremental reduction in total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol*. 2000; 86(1): 46-52.
39. Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, et al. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54(9): 671-677.
40. Jones PJ, Ntanos FY, Raeini-Sarjaz M, et al. Cholesterol-lowering efficacy of a sitostanol- containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(6): 1.144-1.150.
41. Andersson SW, Skinner J, Ellegard L, et al. Intake of dietary plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and women in the EPIC Norfolk population: a cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr*. Epub 2004 Mar 31.
42. Awad AB, Toczek J, Fink CS. Phytosterols decrease prostaglandin release in cultured P388D(1)/MAB macrophages. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 70(6): 511-520.
43. Berger A, Jones PJ, Abumweis SS. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. *Lipids Health Dis*. 2004; 3(1): 5. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=15070410>



44. Clifton PM, Noakes M, Sullivan D, et al. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58(3): 503-509.
45. Devaraj S, Jialal I, Vega-López S. Plant sterol-fortified orange juice effectively lowers cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(3): e25-8. Epub 2004 Feb 05.
46. McKully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969; 56: 111-128.
47. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, et al. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(2): 324-332.
48. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer disease. *N Engl J Med.* 2002; 346(7): 476-483.
49. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, et al. Genetic and nutritional factors contributing hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood.* 2003; 101(7): 2.483-2.488.

BIBLIOGRAFÍA

FITOSTEROLES

Dr. Pedro Mata

1. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ y cols. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903-915.
2. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1.465-1.477.
3. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
4. Gould AL, Rossouw JE, Santanero NC y cols. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1996; 97: 946-952.
5. Control de la colesteroemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2000; 12: 125-12.152.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol en Adults. Executive summary of the third report of the National Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2.486-2.497.
7. Tang JL, Armitage J, Silagy C y cols. Systematic review of dietary intervention trials to lower cholesterol in freelifing individuals. *Br Med J* 1998; 316: 1.215-1.219.
8. Clydesdale FM. A proposal for the establishment of scientific criteria for health claims for functional foods. *Nutr Rev* 1997; 55: 413-422.
9. Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ for the American Heart Association Nutrition Committee. Stanol/sterol estercontaining foods and blood cholesterol levels. A statement for health professionals for the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 1.177-1.179.
10. Ling WH, Jones PJH. Minireview dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci* 1995; 57: 195-206.
11. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br Med J* 2000; 320: 861-864.
12. Mattson FH, Grundy SM, Crouse JR. Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 697-700.
13. Ling WH, Jones PJ. Enhanced efficacy of sitostanol-containing versus sitostanol-free phytosterol mixtures in altering lipoprotein cholesterol levels and synthesis in rats. *Atherosclerosis* 1995; 118: 319-331.
14. Clifton P. Plant sterol and stanol-comparison and contrasts. Sterols versus stanols in cholesterol-lowering: is there a difference? *Atherosclerosis* 2002; Supl 3: 5-9.
15. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Cylling H y cols. Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolemic subjects on a low fat diet. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 767-776.
16. Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY y cols. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res* 2000; 41: 697-705.
17. Hendriks HF, Weststrate JA, Van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 319-327.
18. Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterolenriched margarine and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 334-343.
19. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disorders*, 7.ª ed. Nueva York: McGraw Hill, 1995; 1.981-2.030.
20. Alonso R, Castillo S, Civeira F y cols. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 487-492.
21. Neil HAW, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable



- oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001; 156: 329-337.
22. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolaemia. *J Lipid Res* 1995; 36: 1.807-1.812.
 23. Amundsen AG, Oxe L, Nenseter MS, Ntanios F. Plant sterol-enriched spread lowers plasma total and LDL-cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 338-344.
 24. Noakes M, Clifton PM, Ntanios F y cols. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid levels. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 79-86.
 25. Blari SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO y cols. Incremental reduction in total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 46-52.
 26. Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA. Reduction in serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine. *Circulation* 1997; 96: 4.226-4.231.
 27. Gylling H, Miettinen TA. Effects of inhibiting cholesterol absorption and synthesis on cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic non-insulin-dependent men. *J Lipid Res* 1996; 37: 1.776-1.785.
 28. Nigon F, Serfaty L, Beucler I y cols. Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidaemia subjects with low cholesterol intake: effect of fibrate treatment. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 634-640.
 29. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolaemic population. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.308-1.312.

BIBLIOGRAFÍA

HOMOCISTEÍNA, ÁCIDO FÓLICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Emili Ros, Xavier Pintó

1. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocist(e)ine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-375.
2. Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz, et al. Homocysteine and its disulfide derivatives. A suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1.704-1.706.
3. McKully KS. Vascular pathology of homocyst(e)inemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-128.
4. Gerhard GT, Barton Duell P. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 417-428.
5. Peterschmitt MJ, Simmons JR, Levy HL. Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria. *N Engl J Med* 1999; 341: 1.572-1.576.
6. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *JACC* 1996; 27: 517-527.
7. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995; 41: 340-342.
8. Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ. Homocist(e)ine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Int Med* 1997; 157: 2.299-2.308.
9. Booth GL, Wang EEL with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *J Can Med Assoc* 2000; 163: 21-29.
10. Bostom AG, Jaques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC, Selhub J. Postmethionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1995; 116: 147-151.
11. Clarke R, Refsum H, Birks J, Evans JG, Johnston C, Sherliker P, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1.241-1.247.
12. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1.042-1.050.
13. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening and treatment. *Arch Int Med* 1998; 158: 1.301-1.306.
14. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celemajer DS. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2.002-2.006.
15. Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 324-332.
16. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49: 31-62.
17. Fernández-Miranda C, Aranda JL, Gómez González P, Díaz-Rubio P, Estenoz J, Gómez de la Cámara A. La hiperhomocysteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 407-410.
18. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn 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: 1.049-1.057.
19. Pintó X, Vilaseca MA, García-Giralt N, Ferrer I, Palá M, Meco JF, et al. Homocysteine and the MTHFR 677C_T allele in Spanish patients with premature coronary artery disease. Case control and family studies. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 24-30.



20. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, Nygard O, Nordrehaug JE, Tell GS, Ueland PM. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: The Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 130-136.
21. Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001; 103: 2.674-2.680.
22. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-483.
23. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Muscari A, Sacchetti L, Arnone G, et al. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 668-673.
24. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.149-1.155.
25. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. *JAMA* 1997; 277: 1.775-1.781.
26. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow RM, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 95: 1.777-1.782.
27. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br Med J* 2002; 325: 1.202-1.208.
28. Kang S-S, Wong PWK, Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism* 1987; 36: 458-462.
29. de Bree A, Verschuren WMM, Bjorke-Monsen A-L, van der Put NMJ, Heil SG, Trijbels FJM, Blom HJ. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 687-693.
30. van der Put NMJ, Gabreëls F, Stevens EMB, Smeitink JAM, Trijbels FJM, Eskes TKAB, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural tube defects? *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1.044-1.051.
31. Kluijtmans LAJ, Young IS, Boreham CA, Murray L, MaMaster D, McNulty JJ, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 2003; 101: 2.483-2.488.
32. González-Gross M, Sola R, Castillo MJ. Folato: una vitamina en constante evolución. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 627-635.
33. Honein MA; Paulozzi IJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LYC. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285: 2.981-2.986.
34. Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Habashi J, Hart NI, Jones SK, Muhlestein JB for the Intermountain Heart Collaborative Study Group. Effect of implementation of folic acid fortification of food on homocysteine concentrations in subjects with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 536-539.
35. Meco JF, Sanclemente C, Sarasa I, Vila R, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Efecto de una dieta rica en folatos y de los suplementos de ácido fólico sobre las concentraciones plasmáticas de homocisteína y la función del endotelio arterial. *Clin Invest Arterioscler* 2002; 14(Supl. 2): 5 (resumen).
36. Devlin AM, Ling EH, Peerson JM, Fernando S, Clarke R, Smith AD, Halsted CH. Glutamate carboxypeptidase II: a polymorphism associated with lower levels of serum folate and hyperhomocysteinemia. *Hum Molec Genet* 2000; 9: 2.837-2.844.
37. Loria CM, Ingram DD, Feldman JJ, Wright JD, Madans JH. Serum folate and cardiovascular disease mortality among US men and women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3.258-3.262.
38. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, van der Berg M, de Jong SC, Mackaay AJC, et al. Effect of homocysteinemia-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 517-522.
39. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lanke H, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary reestenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1.593-1.600.
40. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteinemia-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss Heart Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 973-979.

41. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine betasynthase deficiency in Ireland: 25 years experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 738-747.
42. Clarke R, Collins R. Can dietary supplements with folic acid or vitamin B6 reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 249-255.
43. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases. A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 178-182.

