

Carina
Sosa
Alvarez

Homocisteína y su relación con la concentración
de vitamina B12 y folato, en mujeres queretanas
de comunidades rurales

2009



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales



Homocisteína y su relación con la concentración de
vitamina B12 y folato, en mujeres queretanas de
comunidades rurales

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Maestro en

Nutrición Humana

Presenta

Carina Sosa Alvarez

Querétaro, Qro a 30 de Septiembre del 2009



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Nutrición Humana



Homocisteína y su relación con la concentración de vitamina B12 y folato, en mujeres queretanas de comunidades rurales

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestro en Nutrición Humana

Presenta:
Carina Sosa Alvarez

Dirigido por:
Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola

Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola
Presidente

Firma

Dr. Jorge Luis Rosado Loria
Secretario

Firma

Dra. Ofelia Mora Izaguirre
Vocal

Firma

M. en C. Ma del Rocío Arellano Jiménez
Suplente

Firma

Dra. Olga Patricia García Obregón
Suplente

Firma

Biol. Jaime Ángeles Ángeles
Director de la Facultad de Ciencias Naturales

Dr. Luis Gerardo Hernandez Sandoval
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
30 de septiembre del 2009

Homocisteína y su relación con la concentración de vitamina B12 y folato, en mujeres queretanas de comunidades rurales

RESUMEN

La mala nutrición es la causa más común de la deficiencia de ácido fólico y cobalamina. El ácido fólico y la vitamina B12 son vitaminas con una estrecha relación metabólica en la síntesis de nucleótidos purínicos y pirimidínicos y en la metilación de la homocisteína. La concentración elevada de homocisteína en plasma es un factor de riesgo independiente de obesidad, hipertensión e hipercolesterolemia, para infarto al miocardio, enfermedad coronaria y enfermedad periférica arterial. El objetivo de este estudio transversal descriptivo observacional fue evaluar el impacto de la dieta en la relación existente entre las concentraciones sanguíneas de homocisteína, vitamina B12 y folato, en mujeres de áreas rurales del estado de Querétaro. A las participantes del estudio se les recolectaron datos de edad, peso, estatura y se calculó el índice de masa corporal. Se aplicó un cuestionario de frecuencia de alimentos para evaluar las aportaciones dietarias de vitamina B12 y folato. Se tomó una muestra de sangre en ayunas para evaluar las concentraciones sanguíneas de homocisteína (HPLC), y vitamina B12 y folato (RIA). Se presentó sobrepeso en el 33% de las mujeres y obesidad en el 45.5% de las mismas. Las prevalencias de hiperhomocisteinemia, deficiencia de vitamina B12 y folato fueron de 32.6%, 33.6% y 11.4%, respectivamente. Las mujeres deficientes en vitamina B12 tuvieron ingestas dietarias inadecuadas en un 50% y esto se encontró asociada a la elevación de homocisteína en sangre. El folato dietario no se asoció a concentraciones elevadas de homocisteína. Presentar deficiencia de vitamina B12 aumenta 2.8 veces el riesgo de tener concentraciones elevadas de homocisteína en sangre. La deficiencia de vitamina B12 (principalmente dietaria) fue el factor relacionado directamente con las concentraciones altas de homocisteína.

(PALABRAS CLAVE: Homocisteína, vitamina B12, folato, deficiencia).

SUMMARY

Malnutrition is the most common cause for presenting vitamin B12 and folate deficiency. Folate and vitamin B12 are interrelated to homocysteine metabolism. High homocysteine concentrations in blood are an independent factor for cardiovascular diseases. The objective of this cross-sectional study was to evaluate the impact of diet on the association of homocysteine, vitamin B12 and folate in women living in Queretaro (central Mexico). Data collected included, age, weight, height, body mass index and dietary information. A fasting blood draw was collected to evaluate homocysteine, vitamin B12 and folate concentrations. Overweight was observed in 33% of the participants, and obesity in 45.5%. Prevalences of hyperhomocysteine, vitamin B12 and folate deficiency were 32.6%, 33.6% y 11.4%, respectively. B12 deficient women had inadequate intakes of vitamin B12 in about 50%, which were associated to an increase in homocysteine in blood. Dietary folate was not related to homocysteine. Being vitamin B12 deficient increase 2.8 times the risk of presenting hyperhomocysteinemia. Vitamin B12 deficiency was the most important factor associated to high homocysteine concentrations in blood.

(KEY WORDS: Homocysteine, vitamin B12, folate, deficiency).

DEDICATORIA

A Sofía.

*Y a quienes luchan por cumplir un objetivo, y
en ocasiones creen que no lo lograrán.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la vida y todas las bendiciones que me ha dado.

A Oscar por su apoyo, amor y comprensión.

A Aracely por su amistad, su invaluable ayuda, su disposición, su tiempo dedicado y por preocuparse por que esto quedará terminado.

A mis Padres por la formación que me han dado y su gran apoyo.

A mis hermanas y hermanos por su optimismo y alegría.

A mis compañeras por todos esos buenos momentos, su solidaridad y estima; en especial a la "Sobrína" por su apoyo en el traslado.

A mis profesores y asesores, por compartir sus conocimientos y sus muestras de cariño con el grupo.

A Pueblito por facilitarnos los trámites y darnos ánimo.

A la Dra. Alcalá por su apoyo y confianza.

INDICE

RESUMEN	i
SUMMARY	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
INDICE	v
INDICE DE FIGURAS	vii
INDICE DE TABLAS	viii
INDICE DE GRAFICAS	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	
2.1 Homocisteína	2
2.2 Vitamina B12	4
2.3 Folato	7
2.4 Relación de la homocisteína con vitamina B12 y folato	8
2.4.1 Metabolismo de un carbono	8
2.4.2 Relación de homocisteína, B12 y folato	13
2.5 Aspectos clínicos relacionados con homocisteína	14
2.5.1 Enfermedad cardiovascular	14
2.5.2 Osteoporosis	15
2.5.3 Enfermedad cerebrovascular	15
III. HIPÓTESIS	17
IV. OBJETIVOS	17
4.1 OBJETIVO GENERAL	17
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
V. MATERIALES Y MÉTODOS	18
5.1 Tipo de estudio y localización	18
5.2 Tamaño de la muestra	18

5.2.1 Criterios de inclusión	18
5.2.2. Criterios de exclusión	18
5.3 Reclutamiento	19
5.4 Recolección de información	20
5.4.1 Datos antropométricos	20
5.4.2 Datos bioquímicos	21
5.4.3 Datos dietarios	24
5.5 Valores de referencia de variables bioquímicas	24
5.6 Análisis estadístico	24
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
6.1 Datos antropométricos y demográficos	28
6.2 Datos bioquímicos	31
6.2.1 Deficiencia de vitamina B12 y folato	31
6.2.2 Homocisteína sérica	33
6.3 Datos dietarios	34
6.4 Homocisteína sérica y consumo dietario de vitamina B12	39
6.5 Hiperhomocisteinemia y deficiencias de vitamina B12 y folato	39
6.6 Homocisteína elevada e ingestión dietaria de vitamina B12 y folato	40
VII. CONCLUSIONES	42
VIII. LITERATURA CITADA	43

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Estructura de la homocisteína	3
Figura 2	Metabolismo de homocisteína	4
Figura 3	Vitamina B12 y forma coenzima	6
Figura 4	Estructura del Ácido Fólico	8
Figura 5	Metabolismo de un carbono	11
Figura 6	Ruta crítica para la deteminación de vitamina B12 y folato por radioinmunoensayo	26

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Valores corte para el índice de masa corporal	22
Tabla 2	Valores de referencia para los marcadores bioquímicos evaluados	25
Tabla 3	Características antropométricas y demográficas de las mujeres rurales participantes (n=132)	29
Tabla 4	Clasificación de las participantes de acuerdo a su índice de masa corporal (IMC).	30
Tabla 5	Datos bioquímicos de folato, vitamina B12 y homocisteína	32
Tabla 6	Tabla de correlaciones de las variables bioquímicas	35
Tabla 7	Datos dietarios expresados como consumo diario	38
Tabla 8	Datos de consumo dietario de vitamina B12 y folato	41

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica 1	Análisis de regresión para la homocisteína y la vitamina B12	36
Gráfica 2	Análisis de regresión para la homocisteína y el folato	37

I. INTRODUCCIÓN

El ácido fólico y la vitamina B12 son vitaminas con una estrecha relación metabólica en la síntesis de nucleótidos purínicos y pirimidínicos y en la metilación de la homocisteína donde se obtiene metionina, éstas dos vitaminas participan en el metabolismo de un carbono. Se ha observado una relación inversa entre la concentración de vitamina B12 y folato con homocisteína. En la Encuesta Nacional de Nutrición 1999 (ENN-1999) la prevalencia de deficiencia severa (<140 mcg/dL) de folato fue de aproximadamente 5% a nivel nacional, sin diferencia significativa entre mujeres urbanas y rurales, la deficiencia de hierro puede enmascarar la deficiencia de folatos. La ENN-1999 muestra consumos dietéticos deficientes de folato, hierro, zinc, vitamina A y C y encontró que la ingestión diaria promedio de ácido fólico fue de 215 mcg/día, casi la mitad de la ingestión recomendada.

La homocisteína es un factor de riesgo independiente de obesidad, para presentar enfermedad cardiovascular (ECV), la alta prevalencia de deficiencia de vitamina B12, así como de sobrepeso y obesidad reportada en la ENSANUT-2006 aumenta el riesgo de ECV. La prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 y folato en México no han sido suficientemente estudiadas; además que la concentración de homocisteína, folato y vitamina B12 en sangre pudieran considerarse como marcador temprano para la prevención y tratamiento de ECV.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido que fue descubierto en los años treinta por DeVigneaud. La homocisteína es un derivado del aminoácido esencial metionina y juega un papel vital en la homeostasis celular del humano. El control del metabolismo de la homocisteína se encuentra relacionado con reacciones de remetilación en las que intervienen la vitamina B12 y folato como cofactores.

Defectos en las enzimas involucradas en su metabolismo así como la deficiencia de vitamina B12 y folato ocasionan que las concentraciones de homocisteína en sangre se eleven, dando lugar a la presencia de hiperhomocisteinemia, la cual también puede deberse a hábitos dietéticos, genética, estilos de vida, problemas renales, desencadenando finalmente en enfermedades cardiovasculares (Fowler 2005, Henríquez et al, 2007).

La hiperhomocisteinemia ha sido asociada con defectos en la remetilación de homocisteína o metionina, así como con deficiencia de Vitamina B12 y ácido fólico, o por deficiencia severa de tetrahidrofolato metileno reductasa (Rosenberg 1996).

Los tipos de homocisteína, como el tiol contiene homocisteína, es un intermediario del metabolismo intracelular de la metionina, éste es exportado a la sangre donde está presente de forma reducida (homocisteína) y en estado oxidado, como por ejemplo la homocisteína disulfuro y cisteína-homocisteína.

Todas estas formas libres o unidas a proteínas, son llamadas homocisteína total o simplemente homocisteína; sólo una pequeña fracción de homocisteína está unida a una no proteína, y es homocisteína reducida (Malinow 1996).

La Homocisteína es un aminoácido que contiene sulfuro, que es metabolizado por transulfuración a cisteína, vía cistationina o por remetilación a metionina (Herzlich, Lichstein et al. 1996).

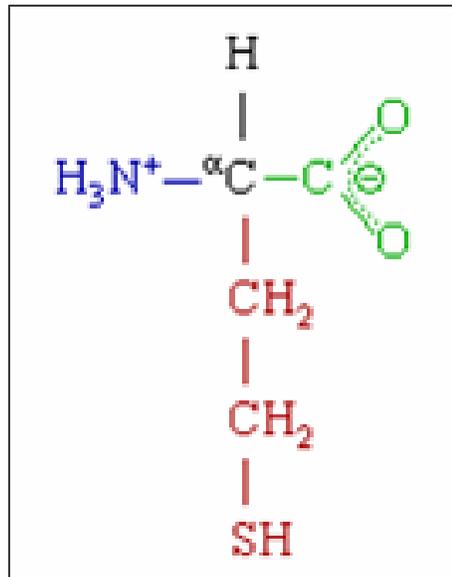


Figura 1. Estructura de la homocisteína.

En la remetilación la homocisteína puede ser remetilada por dos rutas, una incluye 5-metiltetrahydrofolato y la otra betaina, la primer reacción es catalizada por 5-metiltetrahydrofolato metil transferasa dependiente de Vitamina B12 y la segunda por betain-homocistein metiltransferasa; la trans-sulfuración es catalizada por cistationina B-sintasa dependiente de piridoxal 5-fosfato.

Los defectos genéticos de algunas enzimas en el metabolismo de homocisteína o deficiencias nutrimentales de folato y vitaminas B6 y B12 llevan a aumentar la concentración de homocisteína total, esto es asociado al incremento en el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular.

Existe evidencia de la asociación de la concentración de homocisteína total con la predisposición genética de mantener ciertos niveles en sangre independientemente de los estilos de vida, sin embargo la dieta, estrógenos,

enfermedad renal, el tabaquismo y el consumo de café pueden modificar la concentración de este aminoácido (Tovar, Torres et al. 2003, Henríquez et al, 2007).

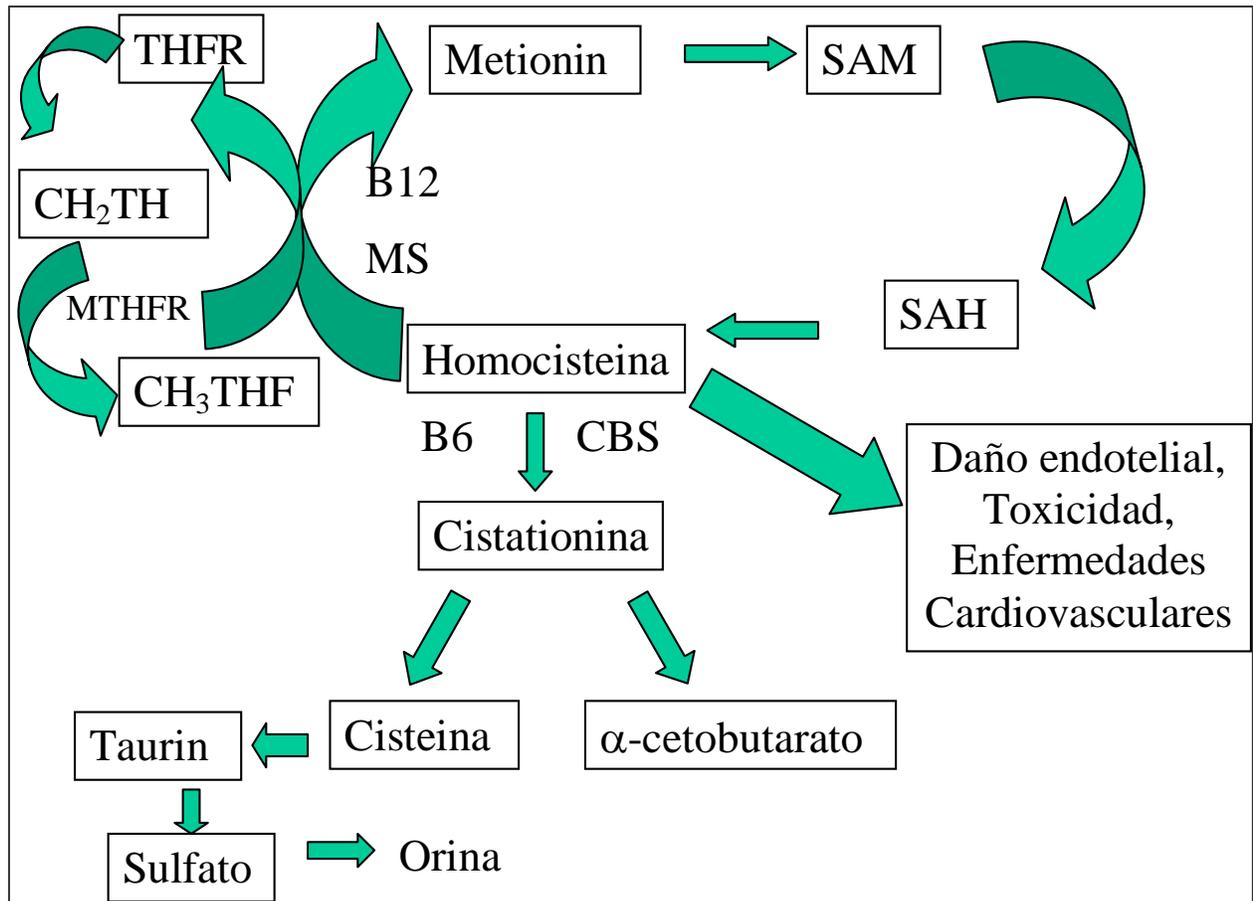


Figura 2. Metabolismo de la Homocisteína

2.2 Vitamina B12

La vitamina B12 es miembro de una familia de moléculas relacionadas conocidas como corrinoideas, término usado para todos los compuestos que contienen un núcleo corrina formado por una estructura anular tetrapirrólica. El centro del tetrapirrol contiene un ión de cobalto que puede establecer diversas uniones con grupos metilo, desoxiadenosilo, hidroxilo o ciano.

La forma metilo se une a la sintetasa de metionina y la forma adenosilo con la mutasa de metilmalonil-CoA. La hidroxicobalamina y la cianocobalamina (Vitamina B12) son formas no fisiológicas de la cobalamina; en el organismo se transforman de forma espontánea en metil y 5'desoxiadenosil que son las formas fisiológicamente activas o coenzimas de la vitamina B12.

La cianocobalamina por exposición a la luz y a los agentes reductores pasa rápidamente a la forma de hidroxicobalamina. La mayor parte de la vitamina B12 de las células se encuentra en las mitocondrias, mientras que la metilcobalamina es la principal forma de cobalamina en el plasma, aunque pequeñas cantidades de esta coenzima se pueden encontrar en las células.

La vitamina B12 sólo es sintetizada por los microorganismos y se adquiere por la ingestión de productos de origen animal, ya que las frutas y verduras carecen de B12, a menos que estén contaminadas con bacterias. Aunque la vitamina B12 es sintetizada activamente por un gran número de bacterias intestinales que se encuentran de modo habitual en el organismo humano, el aprovechamiento de ésta es mínimo, ya que la síntesis ocurre en sitios muy distales del lugar de absorción fisiológica de la vitamina, lo que determina que prácticamente en su totalidad sea eliminada por las heces.

Bajo condiciones fisiológicas hay tres tipos de proteínas que se unen a la vitamina B12 para su absorción: la haptocorrina, el factor intrínseco y la transcobalamina. La absorción consta de 5 pasos: liberación de las cobalaminas de los alimentos, por la acción de los ácidos y pepsina del estómago, unión de las cobalaminas por las haptocorrinas del estómago, en el duodeno la haptocorrina se hidroliza por las proteasas pancreáticas con transferencia solamente de las cobalaminas al factor Intrínseco, adhesión del complejo vitamina B12-FI al receptor específico del íleon y endocitosis y unión intracelular a la transcobalamina II (TCII) (Pita 1998, Forrellat et al., 1999, Weir y Scott 2002).

Las dos enzimas para las cuales esta vitamina actúa como coenzima en las células de los mamíferos son la mutasa de metilmalonil-CoA y la sintetasa de metionina, la primera es un paso en el catabolismo del propionato, la conversión del metilmalonil CoA a succinil CoA, la segunda es la síntesis del aminoácido de metionina a partir de la homocisteína, reacción de especial interés, pues no sólo requiere cobalamina, sino también folato como coenzima (Forrellat et al., 1999, Weir y Scott 2002). La ingestión diaria recomendada de vitamina B12 para adultos en la población mexicana es de 2.4 a 3.6 microgramos (Bourges et al., 2004).

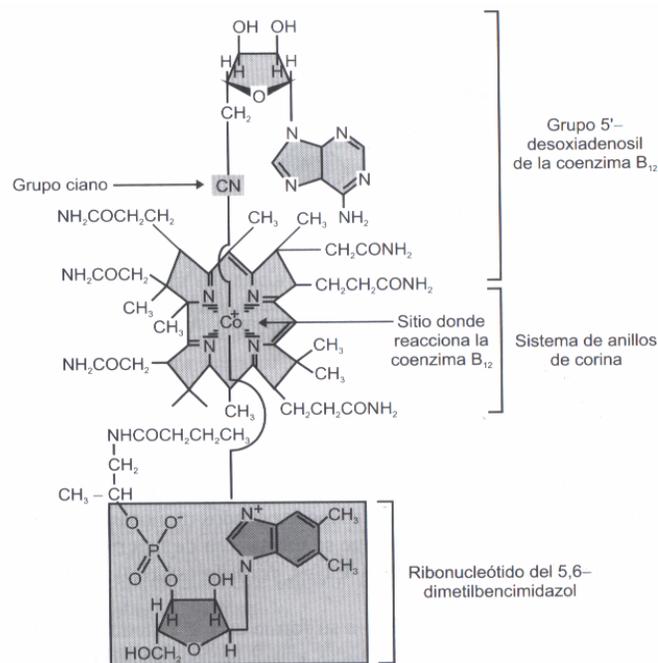


Figura 3 . Vitamina B12 y su forma coenzima

Fuente: Gibson, 1999

2.3 Folato

El folato es una vitamina hidrosoluble, en la estructura química del ácido fólico están involucradas la 2 amino-4 hidroxil-6 metil pteridina, el ácido paraaminobenzoico y el ácido glutámico. Los folatos son transportados dentro de la célula como monoglutamatos, El monoglutamato se obtiene mediante la hidrólisis del poliglutamato de la dieta por la folato hidrolasa, en la superficie del borde ciliado de las células de la mucosa yeyunal. El ácido pteroilglutámico (ATG) es la forma farmacéutica usual del ácido fólico. Los folatos se encuentran en varias formas reducidas como: dihidrofolato, tetrahydrofolato (THF), etc. Varios radicales de un carbono se pueden unir al tetrahydrofolato en las posiciones N-5, N-10 o N-5,10, lo que confiere a los folatos su papel como transportadores de radicales de un carbono (Silencio, 2004).

Los folatos metabólicamente activos son poliglutamatos. Una vez transportado dentro de la célula es transformado a tetrahydrofolato. Los folatos se distribuyen casi en toda la naturaleza, casi todos los alimentos naturales los contienen, los alimentos con mayor contenido de folato por unidad de peso seco incluyen la levadura, hígado y otras carnes, vegetales frescos y también algunas frutas frescas, el folato es muy susceptible a la destrucción oxidativa del 50 al 95 % del folato de los alimentos se destruye con el cocimiento prolongado u otra forma de elaboración, como el enlatado.

El folato se requiere para la síntesis de purina y timidilato, y por consiguiente del DNA, también participa en la síntesis de metionina (Herbert 2002; Stover 2004). La ingestión diaria recomendada de ácido fólico para adultos en la población mexicana es de 460 microgramos (Bourges et al., 2004).

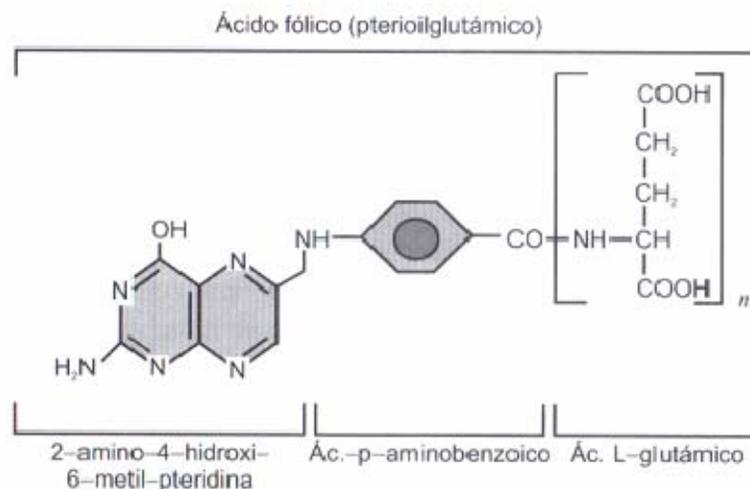


Figura 4. Estructura del ácido fólico

Fuente: Gibson, 1999

2.4. Relación de la Homocisteína con Vitamina B12 y Folato

2.4.1 Metabolismo de un carbono

El ácido fólico y la vitamina B12 son vitaminas con una estrecha relación metabólica en la síntesis de nucleótidos purínicos y pirimidínicos y en la metilación de la homocisteína donde se obtiene metionina, estas dos vitaminas participan en el metabolismo de un carbono (Pita 1998).

El metabolismo de un carbono es una red de reacciones bioquímicas interrelacionadas que incluye la transferencia de un carbono de un sitio a otro, el carbono puede ser donado en forma de metileno, [formil](#) y metil. Los componentes dietarios de interés son del complejo B: el folato y la vitamina B12, así como la colina y la metionina, estos nutrimentos son llamados lipotrópicos dietarios, este término surge de la observación que una dieta deficiente sólo en colina o de colina en combinación con otro lipotrópico lleva a una excesiva acumulación de

triglicéridos en el hígado. La vitamina B6 no es lipotrópico, sin embargo esta integralmente incluida en el metabolismo de un carbono (Mason, 2003)

El término metabolismo de un carbono mediado por folato, se refiere al sistema metabólico que consta de varias rutas metabólicas interdependientes que usan como cofactor el tetrahidrofolato para activar químicamente un carbono en la reacción de biosíntesis celular. El metabolismo de folato se lleva a cabo en el citoplasma y la mitocondria, cada compartimiento contiene la misma concentración de cofactores de folato.

En el citoplasma el tetrahidrofolato transporta un carbono para la síntesis de tres productos: 1) 10-formiltetrahidrofolato es requerido para la síntesis de purina, 2) metilentetrahidrofolato es requerido para la conversión de deoxiuridina monofosfato a deoxitimidina monofosfato (dTMP) y 3) 5-metiltetrahidrofolato se requiere para la remetilación de homocisteína a metionina. La metionina puede ser transformada a S-adenosilmetionina (SAM), el cual es cofactor de numerosas reacciones de metilación, incluyendo la del DNA, proteínas de RNA y neurotransmisores, entre mucho otros productos.

El metabolismo de un carbono puede ser deteriorado en ausencia o la deficiencia de folato; la eficiencia del metabolismo de un carbono mediado por folato depende de la disponibilidad de varios nutrientes. La deficiencia de vitamina B12, hierro y riboflavina puede presentarse como deficiencia de folato y/o exacerbar la deficiencia primaria de folato. La enzima metionina sintetasa es dependiente de la vitamina B12 para la conversión de homocisteína y 5-metiltetrahidrofolato a metionina y tetrahidrofolato.

La acumulación de tetrametilhidrofolato reduce la concentración de otras formas de folato y de este modo inhibe la biosíntesis de purina y timidilato resultando una anemia megaloblástica, sensible a B12.

La deficiencia de folato y vitamina B6 y B12 provoca un aumento de la concentración de homocisteína sérica, la deficiencia de vitamina B12 eleva la concentración de ácido metilmalónico (MMA) en suero, se ha sugerido que concentraciones elevadas de MMA indican deficiencia de B12, mientras concentración elevada de homocisteína indica deficiencia de B12 y/o folato (Clarke, et al. 2003; Mason 2003, Stover 2004).

La deficiencia de subclínica de cobalamina es asintomática, en la cual la insuficiencia metabólica es demostrable en pacientes y en individuos aparentemente sanos, quienes no presentan anemia megaloblástica, signos neurológicos u otras manifestaciones clínicas de deficiencia de cobalamina.

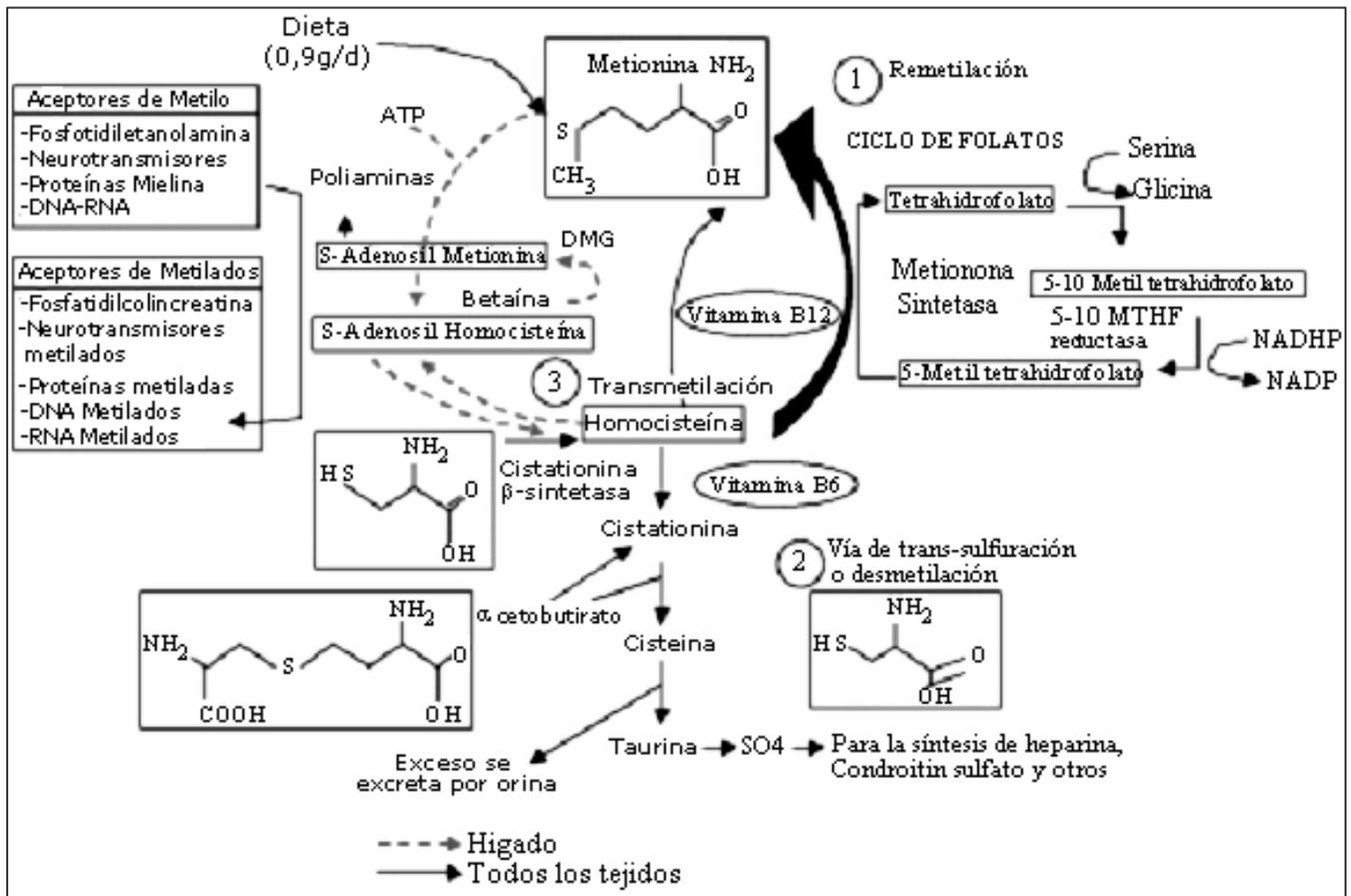


Figura 5. Metabolismo de un carbono

La deficiencia de vitamina B12 es común en poblaciones vegetarianas, ya que las principales fuentes de ésta vitamina son productos de origen animal, como carnes, lácteos, mariscos. La mala absorción es también una causa de deficiencia de vitamina B12, si no es tratada la deficiencia de vitamina B12 causa daños irreversibles en la función cognitiva y en la memoria (Stover 2004).

En la Encuesta Nacional de Nutrición, 1999, se encontró que la prevalencia de deficiencia grave fue de 5% y la de forma leve de 3.4% de folato en mujeres no embarazadas. El promedio de las concentraciones de ácido fólico fue de 122.5 ng/mL para embarazadas y de 134.7 ng/mL para no embarazadas, muy por arriba de los valores de corte para identificar casos de deficiencia leve de esta. La prevalencia de forma grave de deficiencia de ácido fólico fue más alta en las mujeres rurales, tanto embarazadas como no embarazadas (6.4% y 6.8%, respectivamente) (Rivera, et.al. 2001).

En otro estudio se menciona que la prevalencia de deficiencia de B12 es del 7% y de folato sérico del 50% en mujeres en edad reproductiva (Villalpando et al. 2003).

En un estudio realizado en México se determinó la concentración de B12 en plasma encontrando deficiencia en el 41% de los preescolares, en el 22% de escolares, 19% en mujeres no embarazadas ni lactando al igual que para embarazadas, 30% en mujeres en período de lactancia y 27% en hombres y concentración marginal del 16%, 25%, 19%, 43%, 25% y 15% respectivamente (Allen et al. 1995) la prevalencia de deficiencia en adultos mayores es de 30% (Ramírez et al., 2006).

2.4.2 Relación de homocisteína, B12 y folato

Un estudio realizado en Bangladesh encontró que el 39% de las mujeres y 57% de los hombres tenían concentraciones bajas de folato en plasma y la prevalencia de deficiencia de cobalamina era de 13% para mujeres y 8% para hombres, también muestran una alta prevalencia de hiperhomocisteinemia 63% para hombres y 26% para mujeres (Gamble, et al. 2005).

En alemanes vegetarianos se encontró que el 28.2% tuvo deficiencias de B12 y 38.1% presentó hiperhomocisteinemia, la duración del período de vegetarianismo se asoció inversamente con la concentración de cobalamina y positivamente con la concentración de homocisteína, así mismo la concentración de cobalamina con homocisteína fue inversamente proporcional (Waldmann, et al. 2004).

Varios estudios muestran asociación inversa entre la concentración de folato y vitamina B12 con la de homocisteína, así como disminución de los niveles de homocisteína al suplementar con ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12, se ha asociado el alcoholismo y tabaquismo con aumento de homocisteína (Gerhard, et al. 1999; Clarke, et al. 2003; van Oort, et al. 2003; Wolters et al. 2003, Robertson, et al. 2005, Garcés, et al. 2006). En un estudio en el cual se suplemento a mujeres en edad reproductiva se observó que tanto el ácido fólico solo, como la combinación de éste con vitamina B12 redujo los niveles de homocisteína en sangre, 11% y 18% respectivamente, por lo cual sugieren que la suplementación de ácido fólico y vitamina B12 tiene un potencial sinérgico, maximiza la disminución de la homocisteína, y por lo tanto reduce el riesgo de presentar enfermedad vascular (Brönstrup et al, 1998).

En un estudio realizado en Singapur encontraron que la concentración de homocisteína en plasma es inversamente asociada con la concentración de folato, vitamina B12 y B6; la concentración de homocisteína disminuye cuando aumenta la concentración de folato, así como asociación inversa entre homocisteína y

vitamina B12 y B6 en plasma. El folato, la vitamina B12 y B6 ejercen efectos independientes en la concentración de homocisteína; el folato muestra un fuerte efecto independiente en la concentración de homocisteína, seguido de la vitamina B12 y la vitamina B6 tiene el efecto más débil. También refieren que la concentración de homocisteína es inversamente relacionada con la ingestión de estas tres vitaminas. Los estilos de vida también influyen en la concentración de homocisteína como el tabaquismo, el consumo de café y el sedentarismo ((Saw, et al. 2001).

2. 5 Aspectos Clínicos relacionados con homocisteína

La homocisteína total en suero o en plasma es un factor de riesgo para una serie de condiciones patológicas, que incluye enfermedad cardiovascular, complicaciones en el embarazo, Alzheimer y disfunción cognitiva; los factores asociados con la concentración de homocisteína son importantes para entender el posible rol patogénico de este aminoácido (Vollset, et al. 2001).

2.5.1 Enfermedad cardiovascular

La concentración elevada de homocisteína en plasma es un factor de riesgo independiente de obesidad, hipertensión e hipercolesterolemia, para infarto al miocardio, enfermedad coronaria y enfermedad periférica arterial; los mecanismos por el cual la homocisteína puede causar enfermedad vascular incluyendo propensión a trombosis, es debido a que la homocisteína al ser transferida a la sangre puede oxidarse y formar radicales libres en forma de iones de superóxido y peróxido de hidrógeno, los cuales a su vez desencadenan la cascada de estrés oxidativo lo que conlleva a la oxidación de lípidos de las membranas celulares endoteliales y de lipoproteínas de baja densidad, alterando la estructura de las glicoproteínas que protegen la pared arterial, altas concentraciones de homocisteína han sido asociadas con formación de placa (Gerhard, Malinow et al. 1999, Brattstrom and Wilcken 2000, Robertson, et al. 2005, Garces, et al. 2006). Existe asociación significativa entre homocisteína y

enfermedad isquémica, trombosis con o sin embolia pulmonar e infarto; la razón de momios por cada $5\mu\text{mol/L}$ que aumenta la homocisteína en suero es de 1.42, 1.60 y 1.65 para cada enfermedad respectivamente (Wald, et al. 2002).

2.5.2 Osteoporosis

En pacientes con homocistinuria hay un aumento de la prevalencia de deformidades óseas, incluyendo la osteoporosis, lo cual es un factor de riesgo para fractura de cadera esto lleva a discapacidad sustancial, altos costos médicos y a la muerte. Las concentraciones elevadas de homocisteína están asociadas con el riesgo de presentar fractura de cadera. La explicación a esto puede ser porque la homocisteína interfiere con la unión de colágeno; es posible que el efecto de la homocistinuria en el riesgo de fractura es mediado a través de otros nutrimentos, además de las vitaminas del complejo B, por lo cual puede tener una importante implicación para el desarrollo de intervenciones que prevengan la fractura de cadera, porque la concentración total de homocisteína puede ser efectiva y fácilmente modificada por la ingestión de ácido fólico, vitamina B12 y B6 (McLean, et al. 2004)

2.5.3 Enfermedad cerebrovascular

La homocisteína es un candidato único porque juega un papel en la neurotoxicidad directa y es asociado con enfermedad cerebrovascular, la cual frecuentemente esta implicada en la etiología del Alzheimer. Las concentraciones elevadas de homocisteína es un indicador de estado inadecuado de folato y vitamina B12 y puede afectar directamente la función cerebral, alterando la reacciones de mutilación; los sujetos con factor de riesgo vascular y cerebrovascular tiene elevado el riesgo de presentar Alzheimer; además la hiperhomocisteinemia ha sido relacionada con macro y microangiopatía cerebral,

disfunción endotelial, deteriora la actividad del óxido nítrico y aumenta el estrés oxidativo.

En células cultivadas la homocisteína puede causar directamente daño cerebral a través de varios mecanismos: aumenta la excitotoxicidad del glutamato vía activación de los receptores de N-metil-D-aspartato, aumenta la generación del péptido beta-amiloide y daña la reparación del DNA y sensibiliza las neuronas al amiloide tóxico. El mecanismo de la deficiencia de folato para presentar demencia incluye el deterioro en las reacciones de metilación en el sistema nervioso central, por lo cual hay un abastecimiento insuficiente del grupo metil, que se requiere para la síntesis de mielina, neurotransmisores, membrana de fosfolípidos y DNA.

La concentración elevada de homocisteína en plasma y concentraciones bajas de folato en suero son predictores independientes del desarrollo de demencia o Alzheimer (Ravaglia, et al. 2005).

III. HIPÓTESIS

- La concentración de homocisteína en plasma aumenta, cuando existe deficiencia de vitamina B12 y/o folato.

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General:

Evaluar el impacto de la dieta en la relación existente entre las concentraciones sanguíneas de homocisteína, vitamina B12 y folato, en mujeres de áreas rurales del estado de Querétaro.

4.2 Objetivos Específicos:

Determinar las concentraciones de homocisteína en plasma de las participantes, así como la concentración sérica de Vitamina B12 y folato.

Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina B12, folato e hiperhomocisteinemia.

Evaluar la relación entre los valores séricos de vitamina B12 y folato con las concentraciones de homocisteína plasmática.

Analizar los factores dietarios relacionados con las concentraciones séricas de homocisteína, vitamina B12 y folato.

Calcular el riesgo de padecer hiperhomocisteinemia cuando se presenta deficiencia de vitamina B12 o folato.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5. 1 Tipo de estudio y localización.

Este estudio transversal, descriptivo y correlacional, se llevó a cabo en las comunidades de Los Cerritos y la Fuente, pertenecientes al municipio de Tequisquiapan en el estado de Querétaro.

5. 2 Tamaño de muestra.

Participaron un total de 132 mujeres, viviendo en las comunidades rurales antes mencionadas. Para su participación en el estudio las mujeres tuvieron que cumplir con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

5. 2. 1 Criterios de inclusión.

- Edad: Mujeres de 20 a 60 años de edad,
- Procedencia: Comunidad de Los Cerritos o La Fuente, del municipio de Tequisquiapan, Qro.
- Estado fisiológico: Aparentemente sanos.
- Otros: Firmar carta consentimiento informado, aceptando su participación en el estudio.

5. 2. 2 Criterios de exclusión.

- Edad: menor a 20 años o mayor a 60 años
- Estado fisiológico: Mujeres que se encuentren en período de embarazo o lactancia o padeciendo enfermedades o complicaciones de enfermedades graves (insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal o hepática, problemas tiroideos), cáncer.
- Otros: Que estuvieran en tratamiento con suplementos y/o complementos de vitaminas y minerales.

5. 3 Reclutamiento.

Para poder comenzar el estudio, fue necesario contar con la aprobación del protocolo por parte del Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Naturales y el Consejo de Investigación y Posgrado de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro. Una vez aprobado el proyecto de investigación se realizaron visitas a las comunidades de la Fuente y Los Cerritos, en el municipio de Tequisquiapan, ubicado en el sur del Estado de Querétaro. Durante estas visitas se explicó al delegado y al médico responsable del Centro de Salud de cada comunidad sobre los objetivos del estudio.

Posterior a esta presentación se citaron a las mujeres de la comunidad y se les explicó en que consistía el estudio a realizar, se resolvieron dudas y a las mujeres interesadas se les aplicaron los cuestionarios de criterios de inclusión y exclusión.

A las mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión se les entregó el consentimiento informado y se procedió a firmar del mismo. Las personas que no sabían leer o escribir fueron apoyados por los responsables del estudio, los cuales procedieron a explicar y leer en ese momento la carta consentimiento, así mismo se les respondieron las dudas y una vez enterados de los objetivos del estudio y quien estuvo de acuerdo con los procedimientos posó su huella digital en la carta consentimiento. A todas las personas que dieron su consentimiento para participar en el estudio se les entregó una copia de la carta consentimiento ya firmada.

A todas las mujeres participantes en la primer cita se les otorgó un citatorio, en el cual se especificaba el día, hora y las condiciones en las que debían presentarse en una segunda cita (ayuno de 10 horas y vistiendo ropa ligera) para llevar a cabo la toma de muestra de sangre y medición de datos antropométricos y recolección de datos dietarios. Se les pidió también que presentaran su credencial de elector para ratificar su edad.

5. 4 Recolección de información.

5. 4. 1 Datos antropométricos.

Todas las mediciones antropométricas se tomaron por duplicado en condiciones de ayuno y se registraron en el formato correspondiente del expediente de cada participante.

Peso. Se pesaron a las mujeres en una báscula electrónica marca Seca erecta modelo 843 (Seca Vogel & Halke, GMBH & Co. Hamburg, Germany). La técnica que se utilizó fue la descrita previamente por El Manual de Antropometría del INNSZ (Aparicio y col, 2004). El peso se tomó en condiciones de ayuno de 8 horas, con un mínimo de ropa, es decir únicamente medidos con playera o blusa y pantalón o falda, el paciente estuvo de pie, en posición erecta y relajada, con la vista fija en plano horizontal, las palmas de las manos extendidas y descansándolas lateralmente en los muslos.

El peso se registró en kilogramos y gramos. Antes de cada medición se calibró la báscula con una pesa de 5 kg y otra de 1 kg, estas previamente certificadas por el Centro Nacional de Metrología (CENAM).

Estatura. La estatura se midió con un estadímetro portátil de pared de 2 m con divisiones de 1 mm marca Seca modelo 206 (Seca Vogel & Halke, GMBH & Co. Hamburg, Germany), de acuerdo a los métodos estandarizados por la Organización Mundial de la Salud, la cual consistió en colocar al paciente descalzo con los talones juntos, las puntas de los pies ligeramente separadas en V, cabeza erguida, hombros, glúteos, talones y cabeza estaban en contacto con el plano vertical, para formar un ángulo de 90°. Para tomar lectura se deslizó la parte superior del estadímetro y cuando este tocara la parte superior más prominente de la cabeza del paciente se tomó la lectura (WHO 1986, Lohman et al. 1988). El valor de la estatura se registró en metros con centímetros.

Índice de masa corporal. Con los valores promedio de peso y estatura se calculó el índice de masa corporal (IMC) o de Quetelet, mediante la expresión matemática:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso en kg}}{(\text{Estatura en m})^2}$$

Los participantes se clasificaron en base a su IMC de acuerdo a los valores corte de la Organización Mundial de la Salud, mostrados en la Tabla 1. (WHO 1986, Hortobagyi T. et.al. 1994).

5.4.2. Datos bioquímicos.

A cada uno de los participantes en el estudio se le tomó una muestra de sangre tras diez horas de ayuno. La muestra sanguínea fue obtenida mediante localización y punción de la vena antecubital y el uso de tubos vacutainer, previa asepsia de la zona con alcohol isopropílico. Los tubos vacutainer se etiquetaron con el nombre y número de caso del participante. Para obtener plasma se utilizó un tubo vacutainer de 5 mL, con tapón lila conteniendo EDTA como anticoagulante (Cat. 366352) y para recolectar el suero se utilizó el tubo con tapón rojo/gris SST con gel y activador de coagulación (Cat. 366511) (BD Vacutainer Systems Preanalytical Soluciones, Franklin Lakes, NJ, USA).

Inmediatamente después de ser obtenida la muestra de sangre, se colocaron los tubos en gradillas en posición vertical y forrados con papel aluminio y posteriormente se introdujeron en hielo, para su conservación y traslado al laboratorio de Fisiología de la Nutrición de la Facultad de Ciencia Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Tabla 1. Valores corte para el índice de masa corporal (IMC).

Diagnóstico	IMC, kg/m ²
Bajo Peso	< 18.5
Normal	18.5 – 25.0
Sobrepeso	25.1 – 29.9
Obesidad Tipo I	≥ 30.0
Obesidad Tipo II	>35.0
Obesidad Tipo III	>40.0

Obtención del suero y plasma y almacenamiento.

La sangre se centrifugó a 2000 rpm por 10 minutos a 4°C, mediante una centrífuga refrigerada (Precision 300R Termo Electron Corporation, Chateau Gontier, Francia). El suero y/o el plasma se separaron del paquete celular, se almacenaron en ultracongelación en un equipo REVCO (Legacy system, Asheville NC, USA) a 70 °C, para el posterior análisis de vitamina B12, folato, y homocisteína.

Determinación de Vitamina B12 y folato.

Las concentraciones séricas de vitamina B12 y folato se determinaron simultáneamente por medio de un ensayo radio inmunológico (ICN, RIA-Simultrac NB-Radioinmunoensayo, Vitamina B₁₂ [⁵⁷Co/I¹²⁵], Orangeburg, New York). El ensayo se basa en la determinación de la vitamina B12 y folato en la muestra de sangre que se intercambian por ⁵⁷Co y I¹²⁵, respectivamente. Y se extrapola la cantidad de radiación gamma emitida por la muestra y su comparación con curvas de calibración (Figura 6).

Análisis de homocisteína sérica.

El análisis de homocisteína se hizo mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando un detector de fluorescencia (Agilent 1200, Santa Clara, CA) mediante derivatización de la muestra con, tris(2-carboxylethyl) phosphine (TCEP) el cual genera un compuesto fluorescente (Gilfix, et.al. 1997) .

5. 4. 3 Datos dietarios.

Para determinar el consumo dietario de vitamina B12 y folato se aplicó un cuestionario de frecuencia de alimentos semicuantitativo con 106 alimentos. La transformación de frecuencia de alimentos a gramos de alimentos se llevó a cabo utilizando la base de datos de composición de alimentos del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA 1999) y una base de datos de alimentos mexicanos y de Guatemala (Muñoz M et al, 1996, Morales J. et al, 2000 ,USDA-ARS, 2008). Se determinó la adecuación de ingesta de vitamina B12 y folato utilizando las recomendaciones dietarias de estos dos nutrimentos (Borrad, 1998, Bourges et al, 2004).

5. 5 Valores de referencia de variables bioquímicas

Las prevalencias de deficiencia de vitamina B 12 y de folato, así como las prevalencias de hiperhomocisteínemia se determinaron usando los valores corte mostrados en la tabla 2 (Boloman Z et al, 2003, Hermann W et al, 2003).

5.6 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó el programa Statview versión 5.0.1 de SAS Inst. Se llevaron a cabo los análisis estadísticos descriptivos reportando la media y desviación estándar, de las características antropométricas (peso, estatura, índice de masa corporal) demográficas (edad), bioquímicas (concentraciones de vitamina B12, folato y homocisteína). Se estimaron las frecuencias para las variables nominales (sexo, categorías de IMC, deficiencias de vitamina B12 y folato, hiperhomocisteinemia) con lo cual se calcularon las prevalencias correspondientes. y la distribución de los participantes.

Tabla 2. Valores de referencia para los marcadores bioquímicos evaluados.

Vitamina B12	Adecuado Marginal Deficiente	> 220 pmol/L 148 a 220 pmol/L < 148 pmol/L
Ácido Fólico	Adecuado Deficiente	≤ 10 umol/L > 10 umol/L
Homocisteína	Adecuada Elevada	< 12 umol/L ≥ 12 umol/L

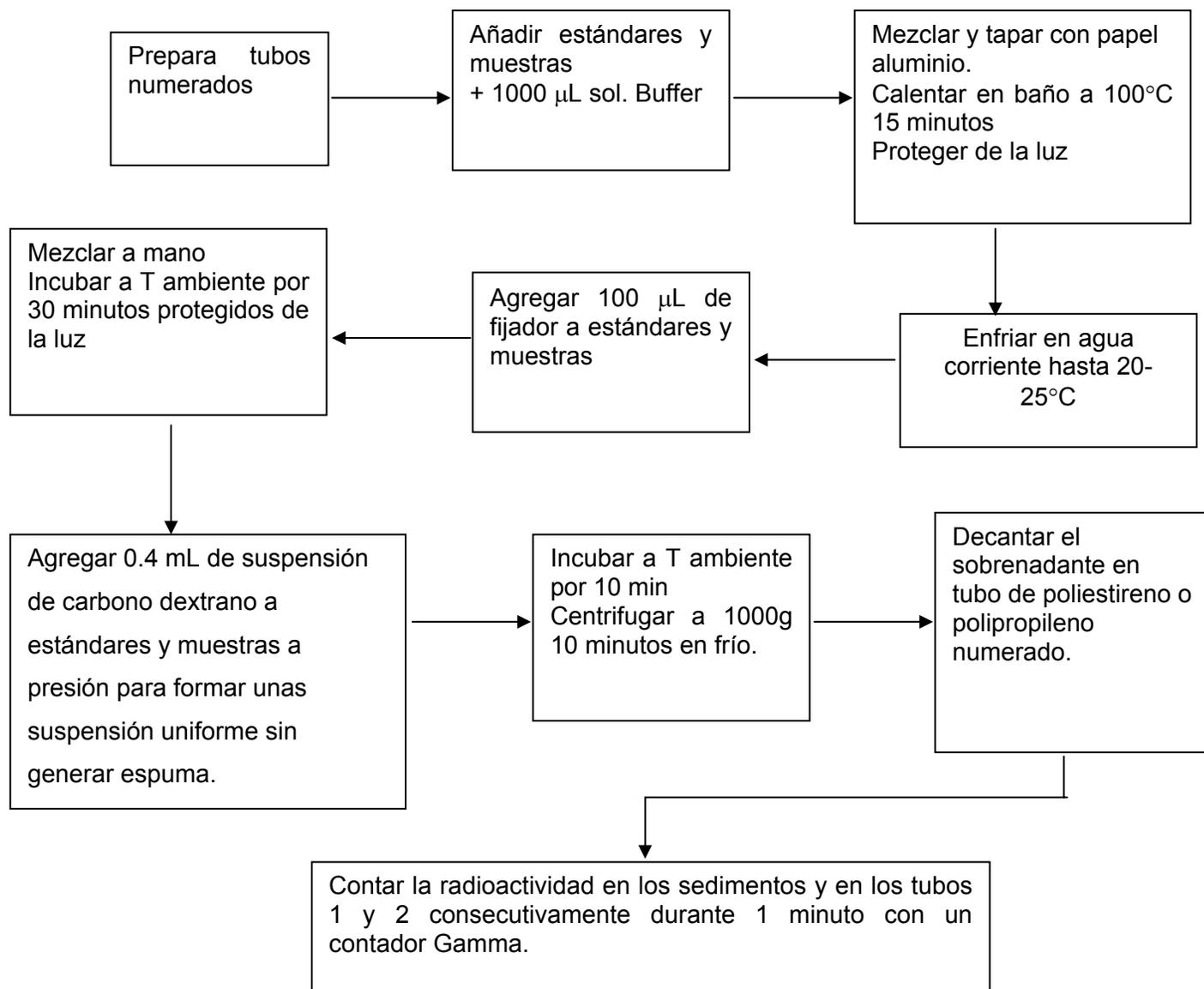


Figura 6. Ruta crítica para la determinación de vitamina B12 y folato por radioinmunoensayo.

El análisis de correlaciones de Pearson se utilizó para evaluar la asociación entre la concentración de homocisteína (variable dependiente) y las concentraciones de vitamina B12, folato, edad, peso, estatura e IMC. (como variables independientes).

El análisis de varianza se empleó para ver la diferencia entre la concentración sérica de Homocisteína y la IDR y el RNP de vitamina B12. Se realizó el análisis de regresión logística para evaluar el riesgo de presentar concentraciones elevadas de homocisteína con relación a la ingestión dietaria de la vitamina B12 y folato.

Se utilizó el análisis de Chi – cuadrada para determinar la diferencia entre las prevalencias de homocisteína elevada con relación a IDR y RNP de vitamina B12 y al diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 y folato.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Datos antropométricos y demográficos

En este estudio participaron 132 mujeres adultas jóvenes con edad promedio de 37 años (Tabla 3), las cuales de acuerdo al valor promedio del índice de masa corporal presentaron sobrepeso (33.3%) u obesidad (45.5%) como se puede apreciar por el valor promedio de índice de masa corporal (IMC), el cual fue mayor al rango normal (20 a 25 kg/m²), ninguna de las participantes presentó bajo peso (Tabla 4).

Los hallazgos de este estudio coinciden con los reportados en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México llevada a cabo en el 2006 (ENSANUT 2006), en la cual se reportó que el 70% de las mujeres mexicanas en edad reproductiva en el ámbito nacional presentaron sobrepeso u obesidad (Olaiz-Fernández et al, 2006).

Para el estado de Querétaro se reportó que la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue del 60.6 % en mujeres mayores de 20 años, siendo esta prevalencia del 59.7% en mujeres viviendo en áreas rurales (Instituto Nacional de Salud Pública, 2007).

Al comparar los resultados de este estudio sobre obesidad y sobrepeso con los datos reportados en la Encuesta Nacional de la Nutrición de 1999 (ENN1999) se observó claramente un incremento de aproximadamente 10 puntos porcentuales. Ya que en 1999, el porcentaje de mujeres presentando sobrepeso y obesidad en la zona centro fue del 30.7% y 20.8 %, respectivamente (Rivera-Dommarco J et al, 2001)

Tabla 3. Características antropométricas y demográficas de las mujeres rurales participantes (n=132).

Características	Media \pm DS
Edad, años	37.6 \pm 10.3
Peso, kg	68.4 \pm 14.6
Estatura, cm	151.6 \pm 5.2
IMC, kg/cm ²	29.8 \pm 6.0

Tabla 4. Clasificación de las participantes de acuerdo a su índice de masa corporal (IMC).

	OMS	%, (n)
Bajo Peso	(< 18.5)	0.0 (0)
Normal	(18.5 – 25.0)	21.21 (28)
Sobrepeso	(25.1 – 29.9)	33.33 (44)
Obesidad	(≥ 30.0 IMC)	45.46 (60)

6.2. Datos bioquímicos

Los valores promedio de las concentraciones séricas de vitamina B12, folato y homocisteína se encontraron dentro de los rangos normales de cada uno de estos parámetros (Tabla 5). Sin embargo, la distribución de los mismos mostraron que algunas de las mujeres participantes presentaron concentraciones séricas de vitamina B12 que denotan deficiencia, homocisteína elevada o folato sérico bajo.

6.2.1. Deficiencia de vitamina B12 y folato.

Se encontró que el 11.4% de las mujeres presentaron deficiencia de folato, y 33.6% tuvo concentraciones de vitamina B12 séricas por debajo de lo normal. El 32.6% de las mujeres presentaron concentraciones de homocisteína elevada (hiperhomocisteinemia).

Recientemente se ha reportado que la deficiencia de vitamina B12 afectó al 9% de las mujeres queretanas de área rural de edades entre 20 y 60 años, las cuales también presentaron una prevalencia de hiperhomocisteinemia del 32% y menos del 1% presentaron deficiencia de folato (Shahab-Ferdows S, et al, 2007, 2008).

Datos de la Encuesta Nacional de la Nutrición de 1999, reportaron que el valor promedio de vitamina B12 en suero fue de 223 pmol/L, y mostraron además que 25% de las mujeres en edad reproductiva fueron deficientes en vitamina B12 y un 31% presentó un estado nutricional marginal de la vitamina. Mientras que únicamente el 1% de las mujeres evaluadas fue considerada deficiente en folato (Loyola MAA, et al, 1999).

Tabla 5. Datos bioquímicos de folato, vitamina B12 y homocisteína.

FOLATO		Media ± DE
Sérico, nmol/L		21.1 ± 8.2
Deficiente (< 10 nmol/L)		11.4 % (n = 15)
Normal (≥ 10 nmol/L)		88.6 % (n = 117)
VITAMINA B12		
Sérica, pmol/L		331.5 ± 209.9
Deficiente (≤ 148 pmol/L)		11.4 % (n = 15)
Marginal (> 148 - 220 pmol/L)		21.2 % (n = 28)
Adecuado (> 220 pmol/L)		67.4 % (n = 89)
HOMOCISTEÍNA		
Sérica, nmol/L		10.9 ± 3.2
Normal (< 12 umol/L)		67.4 % (n = 89)
Elevada (> 12 umol/L)		32.6 % (n = 43)

Previos estudios también conducidos en mujeres viviendo en el estado de Querétaro, han reportado deficiencias de vitamina B12 del 28%, mientras que las concentraciones bajas de vitamina B12 (200-300 pg/L), se encontraron en 31% de las mujeres evaluadas (Loyola MAA, et al, 2007).

Por otro lado, en adultos mayores de 60 años institucionalizados en el norte de México se detectó que el 30% presentaron deficiencia de vitamina B12 y ninguno presentó deficiencia de folato. Las concentraciones séricas promedio de vitamina B12 fueron de 292 pmol/L y de folato 20 ng/mL en mujeres y en hombres fueron de 169.8 pmol/L para la vitamina B12 y de 19.5 ng/mL para el folato sérico (Ramírez-Pereda A, et al, 2006).

6.2.3. Homocisteína sérica.

Las concentraciones promedio de homocisteína de mujeres mexicanas de áreas rurales del estado de México se han reportado dentro de los rangos normales, con valores de 8.7 ± 0.17 umol/L vs. 9.3 ± 0.13 umol/L, para área rural y urbana, respectivamente (Tovar AR, et al, 2003)

En otro estudio llevado a cabo en el estado de Morelos con mujeres embarazadas se encontró que el valor promedio de homocisteína en sangre fue de 9.6 umol/L para aquellas que presentaron el genotipo 677C de la Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) contra 11.0 umol/L en aquellas que presentaron el polimorfismo 677T, mientras que los controles presentaron concentraciones de homocisteína entre 10.3 y 10.4 umol/L, lo cual no fue estadísticamente significativo (Rodríguez-Guillén MdR, et al, 2009)

Previamente se ha reportado que la prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes mexicanos con artritis reumatoide (AR) fue del 20%, mientras que en los controles alcanzó sólo un 6%. Las concentraciones, séricas promedio de homocisteína en los adultos con AR fue de 11.3 umol/L y 9.3 umol/L para los controles ($p < 0.001$) (López-Olivo MA, 2006).

Las concentraciones de vitamina B12 se encontraron inversamente asociadas a la concentración de homocisteína, así como también con las concentraciones séricas de folato (Tabla 6; Gráfica 1 y 2). También se observó una correlación positiva entre las concentraciones séricas de folato y de vitamina B12 ($r=0.155$, $P<0.05$), mientras que las concentraciones de vitamina B12 se encontraron directamente asociadas con la edad de las mujeres ($r=0.229$, $P<0.005$), en contraste las concentraciones de folato sérico que se encontraron inversamente asociados a la edad de las mujeres ($r=-0.118$, $p=0.1794$).

6.3 Datos dietarios

El consumo energético promedio de las mujeres queretanas participantes en este estudio fue mayor a 2500 kcal/d, aportando 3.7 ug de vitamina B12 al día y 912 ug de folato dietario (Tabla 7).

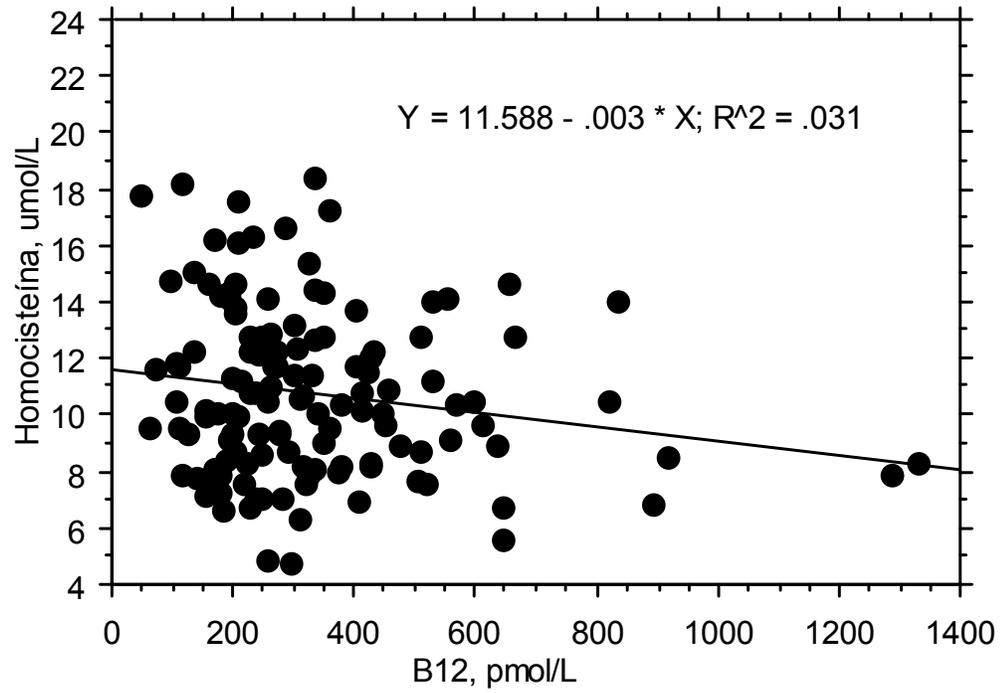
De acuerdo a lo reportado en la Encuesta Nacional de la Nutrición de 1999 (ENN99), las mujeres queretanas consumen aproximadamente 1000 calorías más, ya que la ENN99 reporta un consumo promedio de 1500 kcal/d (Rivera-Dommarco J, et al, 2001).

Los carbohidratos aportaron 62% de las calorías consumidas, mientras que las grasas el 26% y las proteínas el 12%. Con lo cual la dieta promedio cumplió con las guías dietarias, que establecen que el consumo de hidratos de carbono no sea mayor al 65% de la ingestión calórica total, las grasas no rebasen el 30% y el consumo de proteína sea del 10 al 15% de las calorías totales (Pública SdS, 1999).

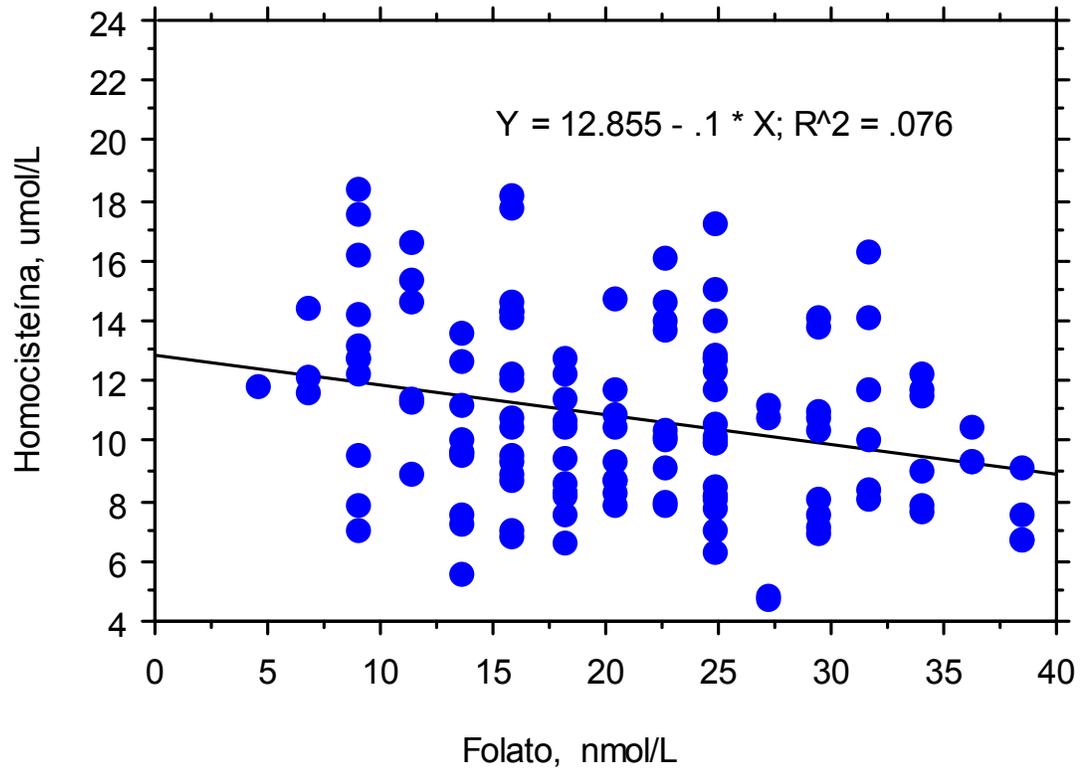
Los alimentos de origen animal aportaron la quinta parte de las calorías de la dieta, el 97% de la vitamina B12 y el 5 % del folato dietario.

Tabla 6. Tabla de correlaciones de las variables bioquímicas.

VARIABLES	Coefficiente de correlación de Pearson (r)	P
Vitamina B12 - Folato	0.155	0.01067
Vitamina B12 - Homocisteína	- 0.194	0.0253
Folato – Homocisteína	- 0.277	0.0012



Gráfica 1. Análisis de regresión para la homocisteína y la vitamina B12 séricas.



Gráfica 2. Análisis de regresión para la homocisteína y el folato sérico.

Tabla 7. Datos dietarios expresados como consumo diario.

Características	Media ± DS
Energía, kcal	2798.9 ± 729.4
Cantidad total consumida, g	2218.0 ± 770.5

Macronutrientos

Proteína, g	85.6 ± 25.7
Grasas, g	79.7 ± 26.4
Hidratos de Carbono, g	427.2 ± 117.9
Fibra, g	54.2 ± 18.1

Micronutrientos

Folato, ug	912.7 ± 292.0
Vitamina B12, ug	3.7 ± 3.4

Alimentos de origen animal

Energía, kcal	429.8 ± 272.3
Cantidad consumida, g	252.9 ± 147.3
Porciones, #	2.4 ± 1.0
Proteínas, g	31.5 ± 16.3
Grasa, g	26.5 ± 15.5
Folato, ug	44.8 ± 38.5
Vitamina B12, ug	3.6 ± 3.3

De acuerdo al requerimiento nutrimental promedio (RNP) para la población mexicana se detectó que el 34% de las mujeres tienen un consumo de vitamina B12 <2.0 ug/d. y al tomar como referencia la ingestión dietaria recomendada (IDR= 2.4 ug/d) casi el 50% de las participantes presentó consumos menores de vitamina B12 (Tabla 8).

El 45.7% de las mujeres que presentaron concentraciones deficientes de vitamina B12 en suero tuvo consumos menores al RNP, mientras que el 33.3% de las mujeres con valores séricos marginales de vitamina B12 también presentó consumos menores al RNP. El 72.6% de las participantes con concentraciones adecuadas de vitamina B12 en suero consumieron a través de la dieta cantidades mayores al RNP de la vitamina.

Similares reportes han sido descritos en población de mujeres queretanas, en donde se ha encontrado que el principal factor relacionado a las concentraciones bajas de vitamina B12 en sangre han sido la baja ingestión dietaria de esta vitamina (Rogers LM, et al, 2003, Loyola MAA, et al, 2007).

6.4 Homocisteína sérica y consumo dietario de vitamina B12.

Los resultados del análisis de regresión logística indicaron que las mujeres que tienen consumos dietarios menor al RPN tienen 2.8 veces más probabilidad de presentar concentraciones elevadas de homocisteína en sangre, mientras que aquellas que consumen cantidades de vitamina B12 por encima del RPN sólo tienen un riesgo de 1.1 de padecer hiperhomocisteinemia ($P=0.277$).

6.5 Hiperhomocisteinemia y deficiencias de vitamina B12 y folato.

La prevalencia de mujeres con hiperhomocisteinemia no fue significativamente diferentes dependiendo de si la mujeres presentaron deficiencia de folato ($X^2=0.007$, $P=0.326$) o vitamina B12 ($X^2=0.705$, $P=0.7029$). Sin embargo si se observó que el 75% de las mujeres con concentraciones

elevadas de homocisteína presentaron concentraciones séricas de vitamina B12 en el rango de deficientes o marginales. Y 66% de las mujeres deficientes en folato presentaron elevada homocisteína sanguínea.

6.6 Homocisteína elevada e ingestión dietaria de vitamina B12 y folato.

Se encontró después de análisis de momios que el 53% de las mujeres que consumen menos del RPN de vitamina B12, presentan concentraciones elevadas de homocisteína ($X^2=5.02$, $P=0.0253$), y el 61% de aquellas consumiendo menos del IDR presentaron hiperhomocisteinemia. La prevalencia de homocisteína elevada en las mujeres queretanas no fue afectada por el consumo dietario de folato ($X^2=0.007$, $P=0.9326$

Los mismos hallazgos se han reportado en mujeres mexicanas del estado de Morelos, en donde se encontró que las mujeres con concentraciones elevadas de homocisteína tuvieron consumos dietarios de vitamina B12 menores, a aquellas que presentaron concentraciones normales de homocisteína sérica (Torres-Sánchez L, et al, 2006).

Tabla 8. Datos de consumo dietario de vitamina B12 y folato.

VITAMINA B12	
<i>Requerimiento Nutrimental Promedio (RNP)</i>	2 ug/d
RNP (< 2 ug/d)	36.7 %
RNP (>2 ug/d)	3.3 %
<i>Ingestión Diaria Recomendada (IDR)</i>	2.4 ug/d
IDR (< 2.4 ug/d)	48.9 %
IDR (> 2.4 ug/d)	51.1 %
FOLATO	
<i>Requerimiento Nutrimental Promedio (RNP)</i>	320 ug/d
RNP (< 320 ug/d)	1.1 %
RNP (> 320 ug/d)	98.9 %
<i>Ingestión Diaria Sugerida (IDS)</i>	460 ug/d
IDS (< 460 ug/d)	3.3 %
IDS (> 460 ug/d)	96.7 %

CONCLUSIONES

Las mujeres que participaron en el estudio presentaron prevalencias de sobrepeso y obesidad ligeramente mayores a las reportadas en el ámbito nacional Mexicano.

Se encontró que las mujeres queretanas de áreas rurales presentaron una alta prevalencia de hiperhomocisteinemia, la cual se relacionó principalmente con la baja ingestión de vitamina B12 dietaria.

Consumos bajos de alimentos de origen animal se observaron en la población de estudio y relacionados con el aporte dietario de vitamina B12.

El 50% de la deficiencia de vitamina B12 observada en las participantes de este estudio estuvo relacionada con ingestión dietaria menores al RPN e IDR.

La deficiencia de folato fue menor a la de vitamina B12, sin embargo, el consumo dietario no fue el principal factor involucrado en este estudio, lo cual podría estar relacionado con problemas en la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) o en el polimorfismo de la misma.

Presentar deficiencia de vitamina B12 aumenta 2.8 veces el riesgo de tener concentraciones elevadas de homocisteína en sangre.

LITERATURA CITADA

- Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, Martinez H, Lopez P, Munoz E, Black AK. 1995. Vitamin B-12 deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. *The American journal of clinical nutrition*. 62:1013-9.
- Aparicio MR, Estrada LA, Fernández C, Hernández RM, Ruiz M, Ramos D, Rosas M, Valverde E, Ángeles E, 2004. *Manual de Antropometría*. INNSZ, Segunda Edición, México DF.
- Board IoMaFaN, editor. 1998. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, D.C.: NATIONAL ACADEMY PRESS.
- Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. 2003. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clinical therapeutics*. Dec;25:3124-34.
- Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. 2004. *Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas I. Vitaminas y nutrimentos inorgánicos*. Editorial Médica Panamericana, México, D.F. pp 372.
- Brattsröm L y Wilcken D. 2000. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr*; 72: 315 – 323.
- Brönstrup A, Hages M, Prinz-Langenohl R y Pietrzik K. 1998. Effects of folic acid and combinations of folic acid and vitamin B-12 on plasma homocysteine concentrations in healthy, young women. *Am J Clin Nutr*; 68: 1104 – 1110.
- Clarke R, Refsum H, Birks J, Grimley EJ, Johnston C, Sherliker P, Ueland PM, Schneede J, McPartlin J, Nexo E, Scott JM. 2003. Screening from vitamin B12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr*; 77: 1241-1247.
- Forrellat, MB, Gómis HI, Gautier DH. 1999. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*;15 (3): 159 - 174.
- Fowler B. Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Seminars in vascular medicine*. 2005 May;5:77-86.

- Gamble MV, Ahsan H, Liu X, Factor-Litvak P, Ilievski V, Slavkovich V, Parvez F, Graciano JH. 2005. Folate and cobalamin deficiencies and hyperhomocysteinemia in Bangladesh. *Am J Clin Nutr*; 81: 1372 – 1377.
- Garcés PA, Morón SA, Garcés A, Garcés A. 2006. Disminución de la homocisteína plasmática con vitaminas B6, B12 y ácido fólico. Su efecto en la concentración de los lípidos en pacientes con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV, con y sin tratamiento con lovastatina. *ALAN*; 56(1)
- Gerhard GT, Malinow MR, DeLoughery TG, Evans AJ, Sexton G, Connor SL, Wander RC, Connor WE. 1999. Higher total homocysteine concentrations and lower folate concentrations in premenopausal black women than in premenopausal white women. *Am J Clin Nutr*; 70: 252 – 260.
- Gibson S R, 1999. *Principles of Nutritional Assessment*. Oxford University Press. New York, 396-397.
- Gilfix BM, Blank DW, Rosenblatt DS. 1997. Novel reductant for determination of total plasma homocysteine. *Clinical chemistry*. 1997 Apr;43:687-8.
- Henríquez P, Doreste J, Deulofeu R, Fiuza MD y Serra-Majem L. 2007. Nutritional determinants of plasma total homocysteine distribution in the Canary Islands. *Eur J Clin Nutr*; 61: 111 – 118.
- Herbert V. 2002. Ácido Fólico. En: Shils, ME, Olson, JA, Shike, M, Ross, AC. *Nutrición en Salud y Enfermedad.. McGraw-Hill Interamericana*, 9ª ed. México; pp.501 - 516.
- Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. 2003. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med*. Nov ;41:1478-88.
- Herzlich BC, Lichstein E, Schulhoff N, Weinstock M, Pagala M, Ravindran K, Namba T, Nieto FJ, Stabler SP, Allen RH, Malinow MR. 1996. Relationship among homocyst(e)ine, vitamin B-12 and cardiac disease in the elderly: association between vitamin B-12 deficiency and decreased left ventricular ejection fraction. *J. Nutr*; 126: 1249S – 1253S.
- Hortobagyi T, Israel RG, O'Brien KF. 1994. Sensitivity and specificity of the Quetelet index to assess obesity in men and women. *European journal of clinical nutrition*. May;48:369-75.

- Instituto Nacional de Salud Pública. 2007. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Resultados por entidad federativa, Querétaro. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública-Secretaría de Salud.
- Lohman T, Roche A, Martorell R. 1988. Anthropometric standarization reference manual. . Champlaign, IL.
- Lopez-Olivo MA, Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Villa-Manzano AI, Cota-Sanchez AR, Salazar-Paramo M, Varon-Villalpando E, Cardona-Munoz EG, Gamez-Nava JI. 2006. Factors associated with hyperhomocysteinaemia in Mexican patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. Mar-Apr;35:112-6.
- Loyola MAA, Hernandez SV, Allen LH. 2007. Vitamin B12 status and predictors in a subsample of children and women from the Mexican National Nutrition Survey 1999. p. A671-b-.
- Loyola MAA, Loria JLR, Allen LH. 2007. Vitamin B12 deficiency is prevalent and associated with serum gastrin in rural Mexican women. p. A121-c-.
- Malinow MR. 1996. Plasma homocyst(e)ine: A risk factor for arterial occlusive diseases. *J. Nutr*; 126: 1238S – 1243S.
- Mason JB. 2003. Biomarkers of nutrient exposure and status in one-carbon (methyl) metabolism. *J Nutr*; 133: 941S – 947S.
- McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. 2004. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *The New England journal of medicine*. 13; 350:2042-9.
- Morales J, Babinsky V, Bourges H, Camacho M. 2000. Tablas de composición de alimentos mexicanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D.F.: INCMF Salvador Zubirán.
- Muñoz M, Chávez A, Pérez-Gil F, Roldan J, Hernández S, Ledesma J. 1996. Tablas de valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en México. . México, D.F.: Editorial Pax.
- Olaiz-Fernandez G, Rivera-Domarco J, Shamah T, Villalpando S, Rojas R, Henández M, Sepulveda Amor J. 2006. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública.

- Olson, JA, Shike, M, Ross, AC. Nutrición en Salud y Enfermedad. McGraw-Hill Interamericana, 9ª ed. México; pp.517-529.
- Pita, GR. 1998. Ácido fólico y vitamina B12 en la nutrición humana. Rev Cubana Aliment Nutr; 12(2): 107 - 119.
- Pública. SdS. 1999. Promoción y Educación para la Salud en Materia Alimentaria. In: Salud. Sd, editor: México.
- Ramírez PA, Pacheco BI, Astiazarán-García H, Esparza-Romero J, Alemán-Mateo H. 2006. Vitamina B12 y folato en adultos mayores urbanos no institucionalizados. Arch Latin Nutr; 56(2): 135 -139.
- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Porcellini E, Licastro F. 2005. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. The American journal of clinical nutrition. 1, 2005;82:636-643.
- Rivera DJ, Shamah LT, Villalpando HS, González T, Hernández PB, Sepúlveda J. 2001. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública.
- Rivera Dommarco J, Shamah T, Villalpando S, Gonzalez de Cossio T, Hernandez B, Sepulveda J. 2001. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado Nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, Morelos. México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Robertson J, Lemolo F, Stabler SP, Allen RH, Spence JD. 2005. Vitamin B12, homocysteine and carotid plaque in the era of folic acid fortification of enriched cereal grain products. CMAJ; 172 (12): 1569 – 1573.
- Rodríguez-Guillén MdR, Torres-Sánchez L, Chen J, Galván-Portillo M, Blanco-Muñoz J, Anaya M 2009. A, Silva-Zolezzi I, Hernández-Valero MA, López-Carrillo L. Maternal MTHFR polymorphisms and risk of spontaneous abortion. Scielosp, p. 19-25.
- Rogers LM, Boy E, Miller JW, Green R, Rodriguez M, Chew F, Allen LH. 2003. Predictors of cobalamin deficiency in Guatemalan school children: diet, Helicobacter pylori, or bacterial overgrowth? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 36:27-36.

- Rosenberg IH. 1996. Homocysteine, vitamins and arterial occlusive Disease: An overview. *J. Nutr*; 126: 1235S – 1237S.
- Saw S-M, Yuan J-M, Ong C-N, Arakawa K, Lee H-P, Coetzee GA, Yu MC. 2001. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *The American journal of clinical nutrition*, 73:232-239.
- Shahab-Ferdows S, Anaya M, Rosado J, Pogribny I, Tryndyak V, Allen LH. 2007. Biochemical, hematological, bone and DNA methylation responses to B12 supplementation in deficient Mexican women. p. A679-b-.
- Shahab-Ferdows S, Anaya MA, Rosado JL, Pogribny I, Allen LH. Randomized controlled trial of vitamin B12 supplementation in Mexican women with a high prevalence of B12 deficiency; predictors of biochemical and hematological response. 2008. p. 296.5-.
- Silencio J.L. 2004. Ácido fólico. *Nutrición Clínica*. 7 (2):135-40.
- Stover PJ. 2004. Physiology of folate and vitamina B12 in health and disease. *Nutrition Reviews*; 62(6): S3- S12.
- Torres-Sanchez L, Chen J, Diaz-Sanchez Y, Palomeque C, Bottiglieri T, Lopez-Cervantes M, Lopez-Carrillo L. 2006. Dietary and genetic determinants of homocysteine levels among Mexican women of reproductive age. *Eur J Clin Nutr* 60:691-7.
- Tovar AR, Torres N, Barrales-Benitez O, Lopez AM, Diaz M, Rosado JL. 2003. Plasma total homocysteine in Mexican rural and urban women fed typical model diets. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif. Oct;19:826-31*.
- U.S. Department of Agriculture ARS. 2008. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 21. Nutrient Data Laboratory Home Page. [cited; Available from: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>
- USDA. 1999. USDA Nutrient Database for Standard Reference. Release 13.
- van Oort FVA, Melse-Boonstra A, Brouwer IA, Clarke R, West CE, Katan MB, Verhoef P. 2003. Folic acid and reduction of plasma homocysteine concentrations in older adults: a dose-response study. *Am J Clin Nutr*, 77:1318-23.

- Villalpando S, Montalvo-Velaverde I, Zambrano N, García-Guerra A, Ramírez-Silva CI, Shamah-Levy T, Rivera JA. 2003. Estado nutricional de las vitaminas A y C y de folato en niños menores de 12 años y mujeres entre 12 y 49 años de edad. Una encuesta probabilística nacional. *Salud Pub Mex*; 45(4): 5508 - 5519.
- Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. 2001. Population determinants of homocysteine. *Am J Clin Nutr*, 3:499-500.
- Wald DS, Law M, Morris JK. 2002. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from meta-analysis. *BMJ*; 325: 1202 – 1209.
- Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, Hahn A. 2003. Homocysteine and cobalamin status in German vegans. *Public Health Nutrition*; 7(3), 467 – 472.
- Weir, DG. Scott, JM. 2002. Vitamina B12 "Cobalamina". En: Shils, ME, Olson, JA, Shike, M, Ross, AC. *Nutrición en Salud y Enfermedad*. McGraw-Hill Interamericana, 9ª ed. México; pp.517-529.
- WHO. 1986. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bulletin of the World Health Organization*, 64:929-4.
- Wolters M, Hermann S, Hahn A. 2003. B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German women. *Am J Clin Nutr*; 78: 765 – 772.