



Infarto cerebral en lactante de un año secundario a homocistinuria

Irene Botas Soto,* Gerardo Villareal López Guerra,*
Héctor Manuel Barragán Campos,** Rubén García Linaje***

RESUMEN

La homocistinuria es un error innato del metabolismo poco frecuente, pero conocido como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y cerebrovascular. Diversos estudios han mencionado que la elevación sérica de homocisteína por arriba de 30 µmol/L, representa un factor de riesgo importante. Los pacientes con esta enfermedad suelen tener concentraciones séricas de homocisteína mayores a 100 µmol/L. Se han identificado tres formas principales de homocistinuria: la homocistinuria clásica, la secundaria a defectos en la formación de metilcobalamina y la causada por deficiencia de metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Presentamos el caso de un lactante de 23 meses de edad, aparentemente sano, con un infarto cerebral temporoparietal izquierdo.

Palabras clave: Homocistinuria, MTHFR, enfermedad vascular cerebral, niños.

ABSTRACT

Homocystinuria refers to a group of rare inborn errors in metabolism resulting in severe hyperhomocysteinemia and has been associated with increased risk of cardiovascular disease such as myocardial infarction and stroke. It has been mentioned that homocysteine levels above 30 mmol/L represent an important risk factor; patients with homocystinuria usually have hyperhomocysteinemia > 100 mmol/L. There are 3 major causes for homocystinuria: cystathione synthase deficiency, homozygous defects encoding methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and alterations involving the transport or metabolism of cobalamin. This is a case report of a one year old infant that came to this hospital with a temporoparietal ischemic stroke whose only factor found was MTHFR mutation.

Key words: Homocystinuria, MTHFR, stroke, children.

INTRODUCCIÓN

La homocistinuria es un defecto innato del metabolismo muy poco frecuente que afecta a una de 250-300,000 personas, ocasionada por una concentración elevada de homocisteína en plasma, generalmente mayor a 100 µmol/L y su excreción aumentada en orina.¹ Existen tres tipos de homocistinuria: a) la clásica o deficiencia de cistationina

sintetasa, b) por defectos en la formación de metilcobalamina y c) la producida por deficiencia de metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

La enfermedad se presenta con un gran espectro de manifestaciones clínicas como: dislocación del cristalino, desproporción esquelética, retraso en el crecimiento, retraso mental, osteoporosis, trombosis vascular, ateroesclerosis prematura y disfunción del sistema nervioso central, entre otras.² Diversos estudios han demostrado que la homocisteína es un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular periférica, coronaria y cerebrovascular.³⁻⁷

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante femenino de 23 meses de edad que ingresa a nuestro hospital por claudicación de seis días de evolución, sin otra sintomatología agregada.

* Servicio de Pediatría, Centro Médico ABC.

** Departamento de Neurorradiología. División de Radiología eImagen, Centro Médico ABC.

*** Universidad Anáhuac.

Recibido para publicación: 16/06/09. Aceptado: 26/05/10.

Correspondencia: Irene Botas Soto

Centro Médico ABC Santa Fe. Centro de Gineco-Obstetricia. Consultorio 1B. Av. Carlos Graef Fernández # 154, Col. Tlaxala. Santa Fe 05300, México, D.F. Tel: 1664-7227. E-mail: irenebs@prodigy.net.mx

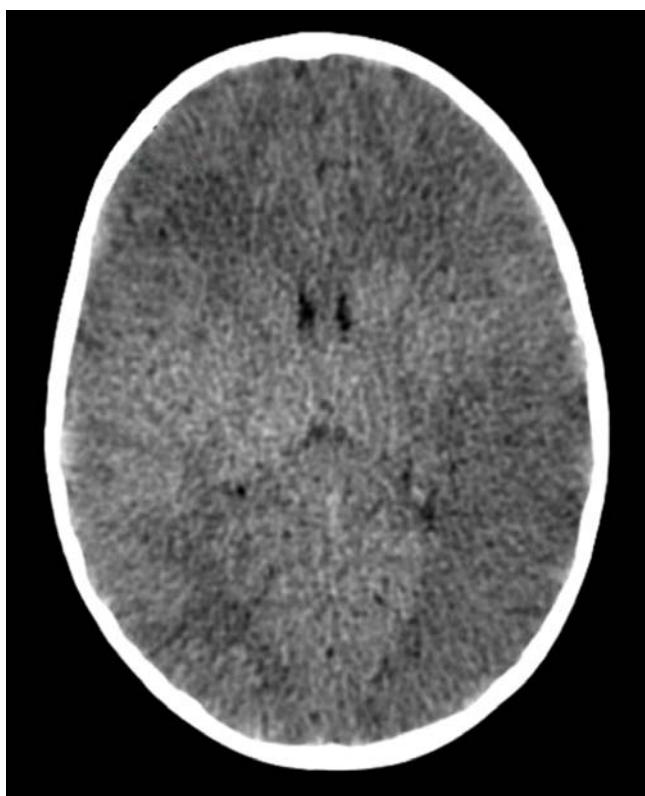


Figura 1. Tomografía computada simple de cráneo que demuestra adecuada diferenciación entre las sustancias blanca y gris, densidad adecuada de los núcleos caudados y talámicos. Las estructuras óseas y partes blandas sin alteraciones.

Como antecedentes de importancia: padres de 36 años de edad ambos, aparentemente sanos, abuelo materno finado a los 53 años por neoplasia en sistema nervioso central no especificada, abuela paterna viva de 79 años con antecedentes de infarto agudo del miocardio (IAM) a los 75 años, abuelo paterno finado a los 84 años por insuficiencia renal terminal, con antecedente de IAM a los 62 años. Hermana de cuatro años, aparentemente sana. Producto de gesta 4 (dos abortos previos), embarazo normoevolutivo, a término, nacido mediante parto eutóxico, con peso y talla adecuada para edad gestacional, tamiz metabólico normal, Apgar 9/9. Crecimiento y desarrollo adecuado, bipedestación a los 12 meses, deambulación a los 15 meses.

Nueve días previos a esta hospitalización, presentó lesiones secundarias a la caída de una puerta de metal sobre su cabeza y cuerpo, sin pérdida del estado de alerta, pero presenta dos episodios de vómito en proyectil y otorragia. Acudió a urgencias donde se encontró equimosis en hemicara izquierda, laceración del conducto auditivo izquierdo, sin hemotímpano. La exploración neurológica fue normal. Se realizó tomografía computada (TC) de cráneo la cual se reportó normal (*Figura 1*). Fue hospitalizada durante tres días, para vigilancia

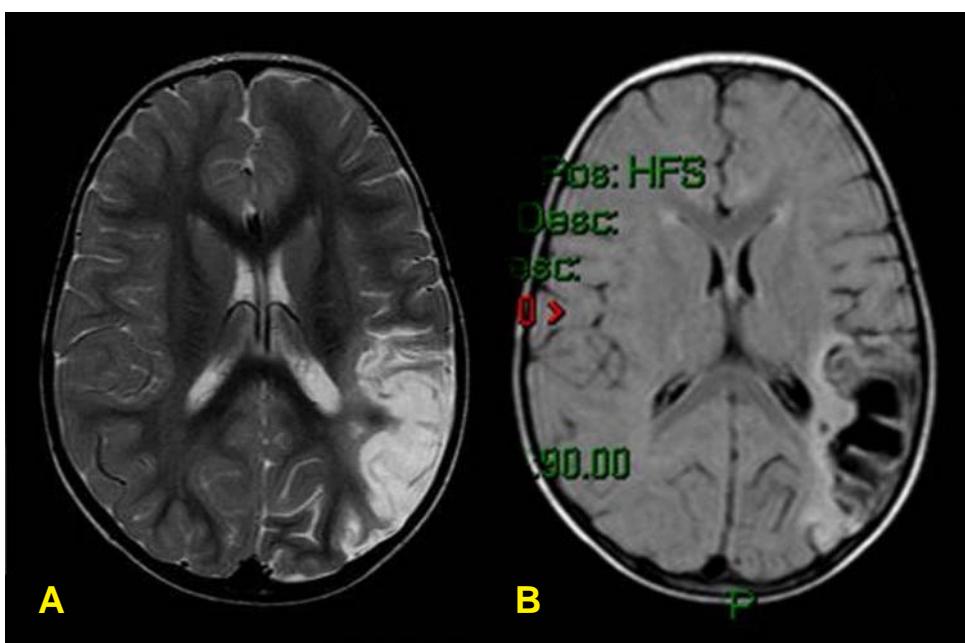


Figura 2.

Resonancia magnética de cráneo.

A: Secuencia T2 que demuestra hiperintensidad corticosubcortical en región temporoparietal izquierda.

B: Secuencia de inversión recuperación con atenuación de agua (FLAIR por sus siglas en inglés), que demuestra pérdida de parénquima corticosubcortical en región temporoparietal izquierda. Estos hallazgos permiten establecer el diagnóstico de infarto cerebral isquémico en estadio subagudo-crónico.

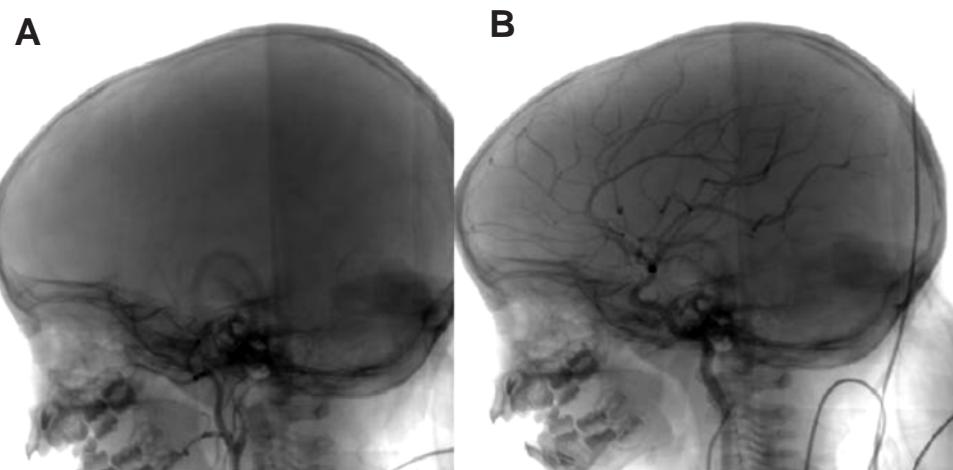


Figura 3.

Panangiografía cerebral.

A: Angiografía del eje carotídeo izquierdo que demuestra patrón oclusivo por encima del bulbo.

B: Angiografía del eje carotídeo derecho que documenta permeabilidad de los segmentos anterior y medio con paredes vasculares regulares.

neurológica y se inició tratamiento con dexametasona a 0.6 mg/kg/dosis cada ocho horas; 48 horas después del traumatismo, los padres refieren dismetrías y ataxia, por lo que se decide realizar TC cráneo de control, donde no hay cambios significativos con respecto a la TC de cráneo previa. Se da de alta a las 72 horas; sin embargo, la madre refiere claudicación poco después. En días posteriores, la claudicación mejoró parcialmente, pero debido a que no presenta recuperación total, acudió a consulta seis días después, encontrándose a la exploración lactante de 23 meses con signos vitales dentro de las percentilas para la edad, peso p35%, talla p17%, despierta, reactiva, cooperadora, obedece órdenes sencillas, reflejo cocleopalpebral y de amenaza presente, seguimiento visual normal, interactúa con el explorador. Ojos: movimientos oculares conservados, muscular, fotomotor y consensual normal. Tono y trofismo adecuado, fuerza 5/5, REM's presentes, respuesta plantar flexora bilateral sin clonus. Cordones posteriores sin alteraciones. Cerebelo no valorable por falta de cooperación de la paciente. Sensibilidad conservada. Marcha en cegador de pie derecho alternante. Resto de exploración física sin alteraciones. Se hospitaliza nuevamente y se realizan pruebas de laboratorio que demuestran leve leucocitosis, química sanguínea (QS) normal, TTP 11.1 (T11.4), porcentaje de actividad del TP 105%, INR 0.97, tiempo de tromboplastina parcial activada 24, tiempo de trombina 17, fibrinógeno 473 mg/dL. Se realizó resonancia magnética (RM) de cráneo, encontrán-

do infarto subagudo crónico en región temporoparietal izquierdo (*Figura 2*).

Con base en este hallazgo se inicia el protocolo diagnóstico de infarto cerebral en niños. Se realiza ecocardiograma para descartar trombos intracardiacos, el cual reporta: FE 65%, FA 32%, septum atrial intacto, insuficiencia tricuspídea ligera funcional, septum interventricular intacto, sin trombos intracardiacos, arco izquierdo no obstructivo, carótidas en su porción proximal con flujo anterogrado al Doppler color con velocidad de 0.67 m/s (normal), presión pulmonar sistólica 30 mm Hg, coronarias normales. Además se realiza arteriografía cerebral y panangiografía abdominal, encontrándose patrón oclusivo de la arteria carótida interna izquierda, con vasos de pared regular, eje carotídeo derecho, externo bilateral y sistema vertebrobasilar permeables, angiografía abdominal dentro de parámetros normales, con vasos de pared regular (*Figura 3*).

Se solicita interconsulta con el Servicio de Hematología Pediátrica y se practican los estudios de laboratorio enumerados en el *cuadro I*. Como hallazgo sobresaliente se encontraron dos copias para la mutación C677T de la MTHFR.

DISCUSIÓN

Esta paciente al año de edad presentó una trombosis de la carótida interna secundaria a homocistinuria, la cual se diagnosticó al realizarse un análisis de ADN que demostró que era homocigoto

para la mutación C677T, lo que causa termolabilidad y la disminución del 50% de la actividad específica de la enzima metilenotetrahidrofolato reduc-tasa (MTHFR).⁸

Otras alteraciones de laboratorio encontradas fueron valores del complemento elevados al 50%, que explican el fenómeno inflamatorio que presentaba la paciente. Al mes, se repitieron los exámenes de laboratorio que en un principio mostraron alteraciones como el anticoagulante lúpico, dímero D, fibrinógeno, los cuales se encontraron dentro de parámetros normales.

Se estudió a los padres y hermana. Se encontró que la madre también era homocigoto para la misma mutación y el padre y hermana heterocigotos.

Metabolismo de homocisteína. La homocisteína es un aminoácido que no obtenemos de la dieta, sintetizado a partir de metionina, metabolizado a

través de dos vías y convertido nuevamente a metionina a través de metilación (en presencia de folato) o a cisteína posterior a un proceso de transulfuración en el cual es necesaria la vitamina B₆ (*Figura 4*).⁹ La elevación de homocisteína sérica puede ser secundaria no sólo a esta enfermedad, sino a deficiencia de vitamina B₆ (piridoxina)/B₁₂ (cianocobalamina) y folato; entre otros, se presenta en enfermedad renal, hipotiroidismo, ingesta de medicamentos (antiepilepticos y metotrexato), psoriasis, lupus eritematoso sistémico, fumadores.^{2,10}

La hiperhomocistinemia se considera moderada cuando las concentraciones plasmáticas se encuentran > 30 µmol/L y severa a concentraciones > 100 µmol/L.¹¹ Se cree que concentraciones elevadas de homocisteína sérica son capaces de causar trombosis por varios mecanismos, como: 1) disminución de la activación de la proteína C, 2) incre-

Cuadro I. Estudios de laboratorio practicados a la paciente.

Estudio realizado	Resultado	Valores de referencia
Complemento hemolítico al 50%	94 U/mL	31-66 U/mL
Tiempo de trombina	17"	10-18"
Fibrinógeno	473 mg/dL	200-450 mg/dL
Anticuerpos antitiroideos	Menor a 2 UI/mL	Menor a 2 UI/mL
Dímero D	567 ng/mL	0-500 ng/mL
Proteína C coagulométrica	128%	70-140%
Proteína S coagulométrica	86%,	70-140%
Anticoagulante lúpico	Positivo	Negativo
Hierro	14 µg/dL	35-150 µg/dL
Captación total fijación Fe	239 µg/dL	260-445 µg/dL
Captación fijación libre Fe	225 µg/dL	225-350 µg/dL
Porcentaje de saturación	5.9%	11-46 %
Transferrina	39 mg/dL	160-360 mg/dL
C3	119 mg/dL	76-181 mg/dL
C4	36.2 mg/dL	12-52 mg/dL
Factor reumatoide	Negativo	Negativo
Proteína C reactiva ultrasensible	0.78 mg/dL	0-0.3 mg/dL
Anticuerpos antinucleares	Negativos	Negativos
Anticuerpos antineutrófilos	Negativos	Negativos
Anticuerpos anticardiolipinas	Negativos	Negativos
Anticuerpos antieta2-glicoproteína I	Negativos	Negativos
Autoanticuerpos antiprotrombina	Negativos	Negativos
Proteína C	2.7 UA	2-5 UA
Factor V Leyden	Negativo para la mutación R506	
Mutación del factor II	Negativo para la mutación G20210A	

mento en la actividad del factor V, 3) activación del factor tisular en las células endoteliales, 4) inhibición de la expresión y activación de la trombo-modulina, 5) disminución en la actividad de la antitrombina y 6) aumento en la afinidad de lipoproteínas y fibrina.^{3,12}

Diversos estudios han concluido que la homocistinemia causa incremento en el riesgo de enfermedad coronaria, trombosis venosa profunda, enfermedad vascular cerebral (EVC) y tromboembolia pulmonar.¹³⁻¹⁶ En un estudio prospectivo en el cual incluyó a 5,661 hombres entre 40 y 59 años de edad, Perry concluyó que la elevación sérica de homocisteína es un factor de riesgo fuerte e independiente para EVC.¹⁷

Homocistinuria. La homocistinuria constituye un grupo raro de errores innatos del metabolismo que resultan en homocistinemia severa ($> 100 \mu\text{mol/L}$) y excreción urinaria elevada de homocisteína. Los homocigotos para esta rara enfermedad genética presentan concentraciones de homocisteína cinco veces por encima del promedio de sujetos sanos y un 50% de riesgo de presentar un evento vascular antes de los 30 años.¹⁸

Existen tres tipos de homocistinuria como se mencionó anteriormente; la deficiencia de metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es la mutación más comúnmente encontrada, en quienes se presenta la enfermedad con retraso en el crecimiento (signo más común), aterosclerosis prematura, trombosis y problemas neurológicos.² La segunda causa más frecuente es la mutación en la enzima cistationina sintetasa, donde los individuos afectados presentan enfermedad vascular prematura, tromboembolismos venosos, retraso mental, ectopia lentis y anomalías esqueléticas.¹⁹

El fenotipo de las personas con homocistinuria puede ser discordante incluso dentro de una misma familia, con diferencias en el metabolismo y en la expresión clínica, las cuales dependen del genotipo y el tratamiento adecuado y oportuno.²⁰

La homocistinuria fue descrita por primera vez en 1962 y su papel como causante de aterosclerosis en 1969 por McCully, quien encontró placas vasculares fibrosas en dos niños, cada uno con diferentes alteraciones enzimáticas que dieron lugar a una hiperhomocistinemia severa.²¹ A través del

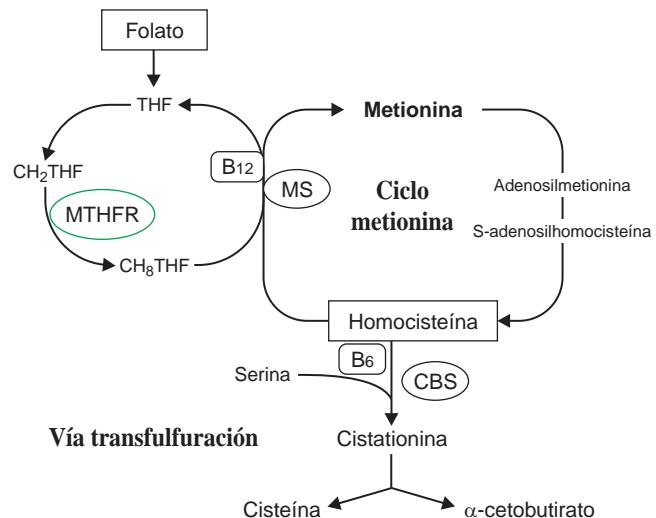


Figura 4. Metabolismo homocisteína. La homocisteína se forma a través de la metionina y ésta se elimina por remetilación a través de la enzima metatión sintetasa (MS), enzima dependiente de vitamina B12. En esta reacción el metiltetrahidrofolato (CH_2THF) sirve como un donador de un grupo metilo. La formación de CH_2THF sucede a través de la formación de CH_2THF por la enzima metilenotetrahidrofolato reducasa (MTHFR). CH_2THF es formado por tetrahidrofolato (THF), un derivado de folato. También la homocisteína puede participar en transulfuración, en la cual se une a serina por la enzima cistation-β-sintetasa (CBS) dependiente de vitamina B6. Posteriormente la cistationina se separa en cisteína y α -acetobutirato.⁹

tiempo se ha observado una alta frecuencia de enfermedad vascular oclusiva prematura en niños o personas jóvenes con homocistinuria, lo que ha llevado a pensar que los niveles de homocisteína moderadamente elevados puedan ser un factor de riesgo para enfermedad coronaria y EVC en la población general.²²

La deficiencia de metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR) sucede por una mutación (C'!T) en el gen (localizado en el brazo corto del cromosoma 1), lo que causa una actividad reducida de la enzima. Esto conlleva a una elevación sérica de homocisteína de aproximadamente 20% al alterarse el metabolismo en la síntesis de la metionina. La función de la enzima es catalizar la reducción de 5,10-metilenotetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, que es uno de los donadores de un grupo metilo para la conversión de homocisteína a metionina. Se ha encontrado que este fenotipo está pre-

sente en aproximadamente 30% de los individuos con concentraciones de homocisteína > 18 $\mu\text{mol/L}$ y 70% de los pacientes con concentraciones mayores a 40 $\mu\text{mol/L}$.²³ Entre 10 y 12% de la población es homocigoto para esta mutación y 43% es heterocigoto. Sin embargo, debido a que el incremento de homocisteína es relativamente pequeño, el impacto de la mutación varía dependiendo de la ingesta de ácido fólico.^{13,23}

Esta enfermedad se ve asociada con eventos trombóticos que afectan más comúnmente venas que arterias.¹⁸

Los infartos cerebrales vistos en esta enfermedad generalmente son secundarios a trombosis venosa intracraneana, lo cual es una causa rara de EVC en la población general.^{15,24} Un metaanálisis realizado en el 2002, encontró una asociación entre la hiperhomocistinemia leve a moderada con EVC isquémica.²⁵

Estudios experimentales en ratones con la mutaciones para homocistinuria han concluido que la hiperhomocistinemia aumenta la susceptibilidad para presentar trombosis carotídea mediante un mecanismo independiente del óxido nítrico derivado del endotelio, pero que puede incluir al estrés oxidativo.²⁶

Un metaanálisis realizado en personas con la mutación MTHFR el cual incluyó 15,000 sujetos, encontró que esta enfermedad se asocia a un aumento en el riesgo de presentar EVC isquémica secundario a aterosclerosis y otros mecanismos (OR 1.5), y que a su vez los homocigotos para la mutación presentan el doble de riesgo de presentarlo que los heterocigotos.²⁷ En otro metaanálisis se encontró que los homocigotos presentaban un OR de 1.65 de EVC comparado con un OR de 1.15 en heterocigotos.¹³

Los niveles de folato (sérico, folato de eritrocitos o la ingesta de folato) se considera uno de los determinantes más importantes para la concentración sérica de homocisteína, así mismo la administración de folato como suplemento alimenticio disminuye la concentración de homocisteína en la mayoría de las personas.^{24,29}

Disminuir la concentraciones de homocisteína 3 $\mu\text{mol/L}$ de los niveles presentados por el paciente, mediante la administración de ácido fólico, reduce el

riesgo de enfermedad isquémica coronaria un 16%, de trombosis venosa un 25% y de EVC un 24%.¹³

El suplemento con ácido fólico (400 $\mu\text{g/d}$) puede disminuir los niveles de homocisteína de 30 a 40%, de B_{12} (100 $\mu\text{g/d}$) un 15% y B_6 (3 $\mu\text{g/d}$) únicamente los disminuye si existe deficiencia preexistente.¹²

Las vitaminas pueden aportar los cofactores enzimáticos esenciales para mantener el flujo de substratos en el ciclo metionina/homocisteína, pero no aportan el grupo metilo que puede ayudar en la eliminación de homocisteína sérica, por eso se ha sugerido el uso de betaina (6 g/d) como parte del tratamiento para homocistinuria, el cual ayuda a la remetilación de homocisteína. La betaina se encuentra naturalmente en verduras, cereales y mariscos.²⁹⁻³¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinoe MR, Lents SR et al. Homocysteine and its disulfide derivatives: A suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1704-1706.
2. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexo E, Clarke R, McPartlin J et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3-32.
3. Singh H, Selections from current literature: homocysteine: A modifiable risk for cardiovascular disease. *Family practice* 1997; 14 (4): 335-339.
4. Giemmati D, Previati M, Serino ML et al. Low folate levels and thermo labile methylenetetrahydrofolate reductase as primary determinant of mild hyperhomocystinemia in normal and thromboembolic subjects. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1761-1767.
5. Brattström L, Wilken D. Homocysteine and cardiovascular disease: Cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 315-322.
6. Bos G, Den MH, Willems H, Blom H, Gerrits W, Cattaneo M et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A first randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2004; 104: 489.
7. De Ona R, Llamas P, Fernández de Velasco J, Santos AB, Meseguer E, García-Raso A et al. Polymorphisms of Methylenetetrahydrofolate reductase gene and risk of ischemic stroke in Spanish population. *Blood* 2004; 104: 3515.
8. Finkelstein JD. Inborn errors of sulfur-containing aminoacid metabolism. *J Nutr* 2006; 136: 1750S-1754S.
9. Hajjar KA. Homocysteine: A sulphurous fire. *JCI* 2001; 107 (6): 663-664.
10. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, Moll S. Homocysteine and MTHFR mutations relation to thrombosis and coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: e289-e293.
11. Stabler SP, Marcell PD, Podel ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1988; 81: 466-474.

12. Thomas RH. Hypercoagulability syndromes. Arch Intern Med 2001; 161: 2433-2439.
13. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from meta-analysis. BMJ 2002; 325: 1202-1206.
14. Klerk M, Verhoeven P, Clarke R, Blom HJ, Kok F, Schouten EG, MTHFR 677C'T polymorphism and risk of coronary heart disease, a meta-analysis. JAMA 2002; 288: 2023-2032.
15. Wilcken DE, Reddy SG, Gupta VJ. Homocysteinemia, ischemic heart disease, and the carrier state for homocystinuria. Metabolism 1983; 32: 363-370.
16. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. Vascular Medicine 2002; 7: 227-239.
17. Perry IJ, Refsum H, Morris RW et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-age British men. Lancet 1995; 346: 1395-1398.
18. Mudd SH, Skovby F, Levy H, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE et al. The natural history of homocystinuria due to cystathione synthase deficiency. Am J Hum Genet 1985; 37: 1-31.
19. Miles EW, Kraus JP. Cystathione b-synthetase: Structure, function, regulation, and location of homocystinuria-causing mutations. JBC 2004; 279: 29871-29874.
20. Maillot F, Kraus JP, Lee PJ. Environmental influences on familial discordance of phenotype in people with homocystinuria: A case report. J Med Case Rep 2008; 2: 112-114.
21. Feinblom D, Bauer KA. Assessment of haemostatic risk factor in predicting arterial thrombotic events. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 2043-2053.
22. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: Noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. Pediatrics 2006; 4: 1683-1691.
23. Brattström L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L, Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteine but not to vascular disease: The result of a meta-analysis. Circulation 1998; 98: 2520-6.
24. Wilcken DE, Dubman NP, Tyrell PA, Robertson MR. Folic acid lowers elevated plasma homocysteine in chronic renal insufficiency: Possible implications for prevention of vascular disease. Metabolism 1988; 37: 697-701.
25. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveria S, Plomaritoglou A et al. Homocysteine, MTHFR 677C'T polymorphism, and risk of ischemic stroke. Neurology 2002; 59: 529-536.
26. Wilson KM, Dayal S, Bottiglieri T, Lentz SR. Hyperhomocysteinemic mice have increased susceptibility to carotid artery thrombosis. Blood 2004; 104: 2616.
27. Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: Evidence from a cumulative meta-analysis. Stroke 2005; 36: 1581-1587.
28. Drilhub J, Jaques PF, Rosenberg IH et al. Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): Population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. Ann Intern Med 1999; 131: 331-339.
29. Beneyenga NJ. Consideration of betaine and one-carbon sources of N-methyltetrahydrofolate for use in homocystinuria and neural tubes defects. Am J Clin Nutr 2007; 85: 946-949.
30. Shwahn BC, Hafner D, Hohlfeld T, Balkenhol N, Laryea MD, Wende IU. Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria. J Clin Pharmacol 2003; 55: 6-13.
31. Schwab U, Törrönen A, Toppinen L, Alftan G, Saarinen M, Aro A, Uusitupa M. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects. Am J Clin Nutr 2002; 76: 961-7.