

Homocisteína y trastornos neurocognitivos. ¿Una luz al final del túnel?

Homocysteine and neurocognitive disorders. A light at the end of the tunnel?

Gilberto J. Vizcaíno-Salazar¹

Resumen. El deterioro cognitivo es uno de los procesos que acompañan al envejecimiento y puede depender de factores nutricionales, genéticos o ambientales. La identificación de factores de riesgo modificables proporciona un enfoque esencial para la prevención de dicho deterioro y de los trastornos neurocognitivos. Uno de los factores de riesgo involucrados es la elevada concentración de homocisteína plasmática, la cual se ha relacionado con hallazgos histopatológicos en demencia senil y enfermedad de Alzheimer. Los diferentes estudios sobre esta asociación revelan inconsistencia o contradicción en los resultados. El propósito de esta revisión es relacionar la posible interacción de tres factores en la instalación y progresión del deterioro neurocognitivo: a) factores de tipo nutricional (homocisteína, ácido fólico y vitamina B12), b) la utilización de pruebas para el diagnóstico de disfunción o deterioro cognitivo como el Mini Examen del Estado Mental, y c) la presencia de variantes genéticas polimórficas de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa. Una consecuencia directa de esta triple relación es que el tratamiento con ácido fólico y vitamina B12 logra disminuir las elevadas concentraciones de homocisteína plasmática, asumiendo que una mejoría en los síntomas clínicos de deterioro cognitivo puede retrasar los cambios relacionados con progresión a estados demenciales. La intervención temprana mediante políticas de promoción y prevención de la salud mental puede ser efectiva si se comienza con la administración de ácido fólico y vitamina B12 en los estadios iniciales de la alteración cognitiva, logrando así reducir sus funestas consecuencias. Las políticas de salud pública centradas en la salud mental de ancianos pueden identificar a las personas con disfunción cognitiva inicial a través de la promoción de la salud y medidas preventivas; en esta etapa puede ser posible la administración de vitaminas B para reducir o minimizar la pro-

¹ Médico, Especialista en Hematología, PhD en Ciencias Médicas. Profesor Titular, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí. Portoviejo, Ecuador. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. E-mail: gilvizcaino@gmail.com.

Conflicto de interés: el autor declara que no tiene conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2020;24:111-129. <https://doi.org/10.36384/01232576.210>

Recibido el 23 de abril de 2019; aceptado el 25 de agosto de 2019. Editora Médica Colombiana S.A., 2020®.

gresión del deterioro cognitivo, que podría conducir a trastornos neurocognitivos como la demencia y la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: homocisteína, metilentetrahidrofolato reductasa, ácido fólico, vitamina B12, vitamina B6, disfunción cognitiva, demencia, enfermedad de Alzheimer.

Abstract. Cognitive impairment is one of the processes that accompany aging and may depend on nutritional, genetic or environmental factors. The identification of modifiable risk factors provides a crucial approach for the prevention of cognitive decline and neurocognitive disorders. One of the risk factors is the high concentration of plasma homocysteine and it has been associated to histopathological changes in senile dementia and Alzheimer's disease. Clinical trials about this association has shown inconsistent and contradictory results. The purpose of this review is to describe the possible interaction of three factors related with cognitive impairment: a) nutritional factors (homocysteine, folic acid and vitamin B12), b) the use of mental tests such as the Mini Mental State Examination for the diagnosis of cognitive dysfunction, and c) the presence of polymorphic genetic variants of the methylenetetrahydrofolate reductase enzyme. A direct consequence of this triple relationship is the treatment with folic acid and vitamin B12, which decrease high concentrations of plasma homocysteine, with a potential for improvement of the clinical symptoms of cognitive decline, and possibly a delay in the progression towards neurocognitive disorder. Public health policies focused on mental health of older adults can identify people with initial cognitive dysfunction through health promotion and preventive measures, where it can be possible to administer B vitamins in order to reduce or minimize the progression of cognitive decline, that could lead to mental disturbances such as neurocognitive disorders.

Keywords: Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folic acid, vitamin B12, vitamin B6, cognitive dysfunction, dementia, Alzheimer's disease.

Introducción

Los primeros estudios transversales que relacionaron la hiperhomocisteinemia y los niveles bajos de ácido fólico (vitamina B9) o vitamina B12 con el deterioro cognitivo [1-3], generaron la hipótesis de la existencia de un vínculo causal entre estos, el cual fue mejor evidenciado gracias a los datos generados por estudios prospectivos. A partir de estos se estableció la asociación de la hiperhomocisteinemia con los siguientes posibles resultados: a) deterioro cognitivo en el envejecimiento, b) conversión del deterioro cognitivo a trastorno neurocognitivo, c) incidencia

de trastorno neurocognitivo y enfermedad de Alzheimer en los ancianos, d) mayor tasa de deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, e) cambios histopatológicos en el cerebro, como aumento del daño de la materia blanca, y f) aumento de la densidad de los nudos neurofibrilares en el cerebro; además, se relacionó con la tasa de atrofia cerebral total y regional [4].

En 1998 se reportaron los primeros estudios de casos y controles, donde se asoció la homocisteína total elevada en plasma o suero (hiperhomocisteinemia) y el bajo nivel de ácido fólico sérico o de vitamina B12, con el diagnóstico de la

enfermedad de Alzheimer mediante criterios clínicos [5] e histopatológicos [6]. Se sabe que metabólicamente la vitamina B6, el ácido fólico y la vitamina B12 son los principales determinantes de la hiperhomocisteinemia [7] y, a su vez, que la misma está relacionada con la enfermedad cerebrovascular y los trastornos neurocognitivos de tipo vascular, lo que llevó a que se planteara en un editorial de la revista *Archives of Neurology*, en 1998, que la hiperhomocisteinemia podría ser un nuevo factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer [8].

El propósito de esta revisión es analizar la posible interacción de tres factores en la instalación y progresión del deterioro cognitivo: factores de tipo nutricional (homocisteína, ácido fólico y vitamina B12), la implementación de pruebas mentales como el Mini Examen del Estado Mental (MMSE, del inglés, *Mini Mental State Examination*) para el diagnóstico de disfunción o deterioro cognitivo, y la presencia de variantes genéticas polimórficas de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Esta triple relación se beneficia del tratamiento con ácido fólico y vitamina B12, el cual logra la disminución de las concentraciones elevadas de homocisteína plasmática provocadas por deficiencias nutricionales, o por el hallazgo de variantes polimórficas de la MTHFR; con esto se puede demostrar una mejoría en los síntomas clínicos del deterioro cognitivo y posiblemente retrasar los cambios relacionados con la progresión a estados demenciales o trastornos neurocognitivos.

Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un aminoácido azufrado, caracterizado por la presencia de un grupo tiol libre altamente reactivo,

que es formado durante el metabolismo del aminoácido esencial metionina en el ciclo de la metilación que, a través de reacciones de transmetilación, remetilación y transulfuración, constituye un mecanismo regulatorio para la donación de grupos metilos en el metabolismo de las proteínas celulares, y que depende de cofactores vitamínicos como la vitamina B12 y la vitamina B6, y del folato como sustrato de enzimas importantes, en el equilibrio de la metilación del ADN, ARN, fosfolípidos, catecolaminas y otras proteínas [9].

El ciclo del metabolismo de la homocisteína (**figura 1**) comienza con la metionina proveniente de la ingesta dietaria de proteínas, que por acción de la enzima metionina adenosiltransferasa (MAT), mediada por la adenosina trifosfato (ATP), se convierte en S-adenosilmetionina (SAM), el principal donante de grupos metilo en el organismo, en un proceso conocido como transmetilación. Luego, las enzimas metiltransferasas catalizan la reacción de desmetilación de la S-adenosilmetionina (SAM), proceso crucial en el que el grupo metilo es transferido a diversas moléculas ($R \rightarrow RCH_3$), incluyendo el ADN, el ARN y las proteínas, para formar S-adenosilhomocisteína (SAH). Esta última corresponde al precursor de toda la homocisteína en el cuerpo, la cual es producida mediante una reacción hidrolítica catalizada por la enzima S-adenosilhomocisteína hidrolasa (SAHH) [9,10].

La homocisteína puede ser remetilada a metionina (50%) o transulfurada a cisteína (50%). La remetilación se produce a través de dos vías enzimáticas; la primera catalizada por la enzima metionina sintasa (MS), que depende de la vitamina B12 y que utiliza como sustrato al 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), formado a partir de

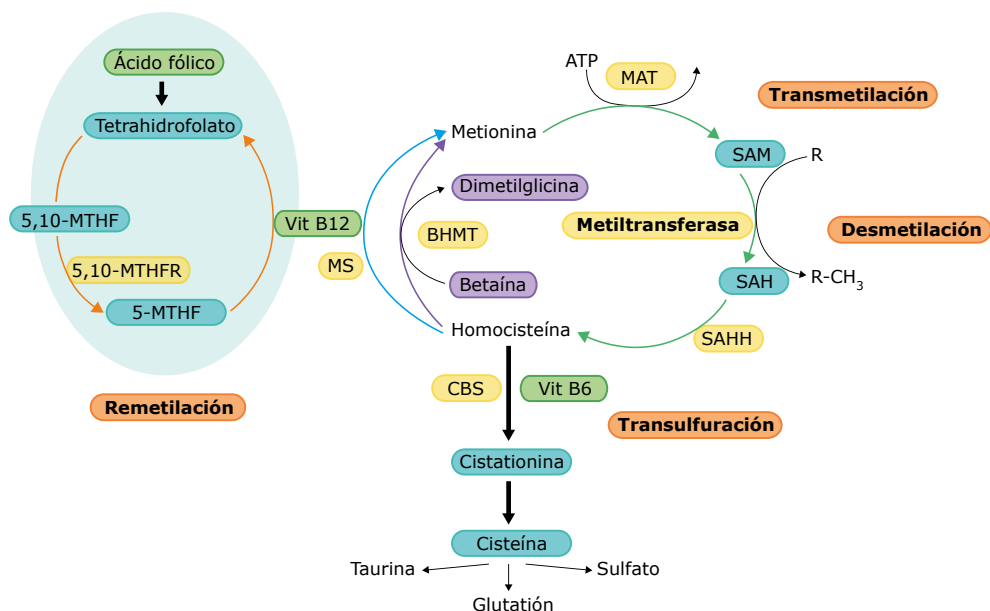


Figura 1. Metabolismo de la homocisteína. MAT: metionina adenosiltransferasa; SAM: S-adenosilmetionina; SAH: S-adenosilhomocisteína; SAHH: S-adenosilhomocisteína hidrolasa; CBS: cistationina β -sintasa; MS: metionina sintasa; BHMT: betaína-homocisteína metiltransferasa; 5,10-MTHF: 5,10-metilentetrahidrofolato; 5-MTHF: 5-metiltetrahidrofolato; 5,10-MTHFR: 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa.

una reacción catalizada por la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en la vía del metabolismo del ácido fólico, y la segunda catalizada por la betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT), activa solo en el hígado y el riñón, que requiere de la betaína como donante del grupo metilo [9,10].

La vía de transulfuración de la homocisteína es iniciada por la enzima cistationina β -sintasa (CBS), que depende de la vitamina B6 para formar cistationina. Esta vía, que tiene una distribución limitada en tejidos, conduce a la formación final de cisteína y, posteriormente, a la del glutatión, la principal molécula antioxidante del organismo, o a la eliminación de la homocisteína del cuerpo como taurina o sulfato inorgánico [9,10].

El equilibrio homocisteína-metionina influye en reacciones de proliferación celular, síntesis proteica, síntesis de ARN y reacciones de transaminación. Cuando este se rompe bajo condiciones patológicas, la consecuencia es el incremento de los niveles plasmáticos de homocisteína, conocida como hiperhomocisteinemia, la cual lleva a alteraciones en la proliferación celular, formación de trombos, incremento del estrés oxidativo y apoptosis celular [11].

Valores normales de homocisteína

La mayoría de los estudios clínicos realizados sobre la homocisteína y su relación con diferentes condiciones patológicas se han basado en la medición de la homocisteína plasmática total,

que abarca todas sus formas: a) unida a proteínas, principalmente a la albúmina, que corresponde al disulfuro mixto proteína-homocisteína y representa del 70% al 90% del total, b) libre en plasma (formas oxidadas), que incluye a la homocistina (disulfuro simétrico de homocisteína) y al disulfuro mixto homocisteína-cisteína, que representan entre el 10% al 30%, y c) libre en plasma (forma reducida), que corresponde al tiol de homocisteína y representa solo del 1% al 2% [12] (**figura 2**).

Las concentraciones plasmáticas normales de homocisteína están entre 5 $\mu\text{mol/L}$ y 15 $\mu\text{mol/L}$ en ayunas [13,14]. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos niveles aumentan con la edad y que existen ciertas variacio-

nes de acuerdo con la raza y el sexo, que pueden ser consecuencia de variaciones fisiológicas, de una deficiencia nutricional o de la combinación con otros factores como los genéticos [5,6].

Inicialmente, Kang y colaboradores [15], en 1992, clasificaron la hiperhomocisteinemia como moderadamente elevada cuando la concentración de homocisteína plasmática total, medida durante el ayuno, se encontraba entre 15 $\mu\text{mol/L}$ y 30 $\mu\text{mol/L}$; intermedia entre 30 $\mu\text{mol/L}$ hasta 100 $\mu\text{mol/L}$, y severa cuando era mayor de 100 $\mu\text{mol/L}$. No obstante, recientemente se vienen utilizando otros términos para su clasificación [13,14], como se observa en la **tabla 1**. Es importante tener en cuenta que los niveles de

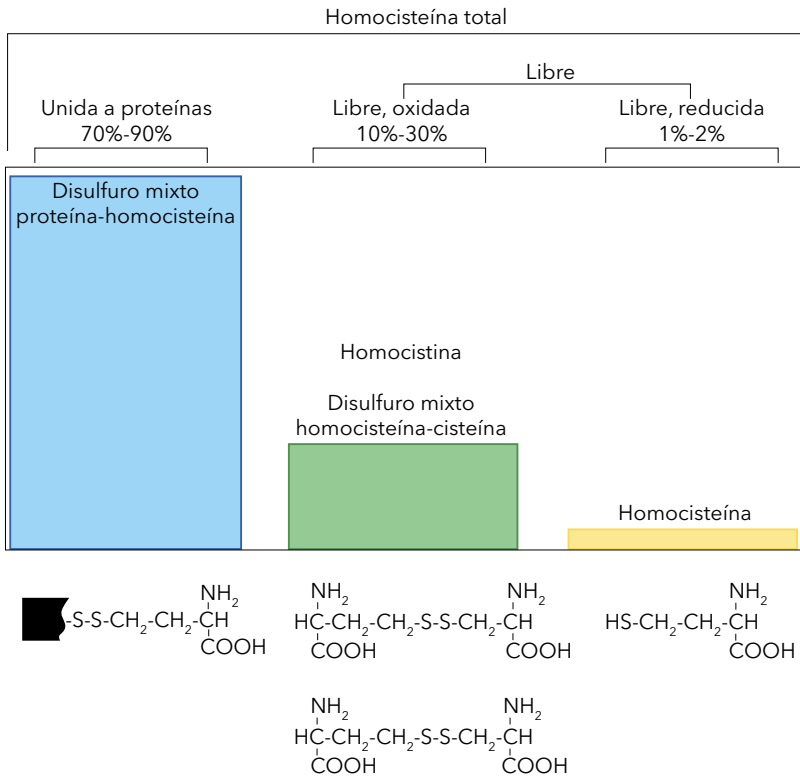


Figura 2. Estructura y distribución de las diferentes formas de la homocisteína.

Tabla 1. Clasificación de la homocisteinemia

Normal	5 $\mu\text{mol/L}$ a 15 $\mu\text{mol/L}$
Leve (antes, moderadamente elevada)	15 $\mu\text{mol/L}$ a 30 $\mu\text{mol/L}$
Moderada (antes, intermedia)	30 $\mu\text{mol/L}$ a 100 $\mu\text{mol/L}$
Severa	>100 $\mu\text{mol/L}$

homocisteína total que están entre 10 $\mu\text{mol/L}$ y 13 $\mu\text{mol/L}$ pueden ser indicadores de riesgo cardiovascular [7] o daño neurológico [6,16], especialmente en poblaciones vulnerables, como los ancianos, quienes ameritan ser monitoreados.

A partir de las distribuciones percentiles, se ha detectado que aproximadamente el 30% de los adultos mayores de 60 años, en Estados Unidos, tiene concentraciones de homocisteína total mayor de 10 $\mu\text{mol/L}$ [17]; con la estimación que se tiene para el año 2050, la población de adultos mayores de 60 años aumentará a 1.250 millones (22% de la población mundial), lo cual hace imperativo comprender a fondo los trastornos neurocognitivos y desarrollar tratamientos preventivos [18].

La Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES, del inglés, *National Health and Nutrition Examination Survey*) de Estados Unidos, mostró que la fortificación de la harina con ácido fólico reduce marcadamente la prevalencia de individuos ancianos con homocisteína total mayor de 13 $\mu\text{mol/L}$ (20% a 30% prefortificación, frente a 5% a 15% posfortificación), pero reduce ligeramente la de los que tienen una concentración media ≤ 9 $\mu\text{mol/L}$ de homocisteína (25% a 50% prefortificación, frente a 25% a 70% posfortificación) [19]; debido a estos datos, la homocisteína plasmática se evaluó como un indicador "funcional" no específico del estado de folato [20].

En los países en los que no se ha implementado la fortificación con ácido fólico, la proporción de la población anciana con homocisteína total con niveles aumentados es mayor. Por ejemplo, en la ciudad de Oxford, Reino Unido, una zona relativamente rica y saludable, la media geométrica de homocisteína total fue de 11,3 $\mu\text{mol/L}$ [16], mientras que en Banbury, una localidad al norte de Oxford, cercana a una zona de escasos recursos donde no se recibe suplementación vitamínica, la media fue de 15,5 $\mu\text{mol/L}$ y el 75% de la población anciana analizada tenía niveles de más de 11 $\mu\text{mol/L}$ [21]. De manera similar, en Irlanda, donde tienen una política de fortificación con ácido fólico, se observó en la población total con edades entre 18 y 91, que el grupo que consumía alimentos fortificados con ácido fólico y lo asociaban con suplementos vitamínicos, presentó un valor promedio de homocisteína de 10,3 $\mu\text{mol/L}$; pero cuando se discriminó por edad y sexo, el valor de la homocisteína total fue de 13,2 $\mu\text{mol/L}$ en las personas mayores de 65 años [22], a pesar de tener un buen nivel de folato. Este hallazgo no fue explicado en la discusión final de la investigación.

Polimorfismo del gen *MTHFR*

El metabolismo de la homocisteína posee una relación intrínseca con la actividad de la enzima MTHFR, enzima codificada por el gen *MTHFR*, con secuencia normal C677C. Una alteración común de la MTHFR es la generada

por la sustitución de la alanina-223 por una valina en la molécula enzimática (A223V), codificada por una mutación puntual en el gen, que genera el cambio de una citosina por una timina en la posición 677 del nucleótido (C677T) [23]. El polimorfismo del gen *MTHFR* se manifiesta por variantes heterocigotas (C677T) u homocigotas (T677T), que causan una reducción de la actividad enzimática de aproximadamente 35% y 70%, respectivamente [24].

Bajo estas condiciones, la enzima *MTHFR* es incapaz de catalizar la conversión del 5,10-MTHF a 5-MTHF, el cual es particularmente importante para la generación de metionina a partir de homocisteína, ya que funciona como sustrato para la enzima metionina sintasa, encargada de esta función. Así, la disminución de la actividad de la *MTHFR* conduce indirectamente a la modesta elevación de la homocisteína en plasma [9], y está asociada directamente a niveles de folato circulante bajos [12,22,23].

El polimorfismo del gen *MTHFR* se ha encontrado con una alta prevalencia en indígenas de Centro y Suramérica, y en otros grupos étnicos, asociado al incremento de la homocisteína plasmática, aunque, en estos casos, sin alteración en los niveles de folato o vitamina B12, probablemente debido al aporte nutricional que poseen estas tribus, ya que son principalmente agricultoras y su dieta es alta en frutas y verduras [25-27].

En el estudio clínico conocido como VITACOG [28], sobre la homocisteína y las vitaminas B en las alteraciones cognitivas, se encontró una asociación, no significativa, entre el polimorfismo C677T y la atrofia cerebral, la cual aumentó con el número de alelos en el gen *MTHFR* con la mutación [16]. Ade-

más, se han realizado varios estudios sobre este polimorfismo y su relación con el declive cognitivo y la demencia [29], aunque los resultados han sido inconsistentes y con poco poder estadístico [30].

No obstante, recientemente, Peng y colaboradores [31] realizaron un gran metaanálisis en el que investigaron la asociación del polimorfismo C677T con la demencia, el cual incluyó un total de 4.503 casos con enfermedad de Alzheimer y 5.767 controles sanos a partir de 40 estudios de casos y controles. En este trabajo los autores encontraron un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer en los sujetos portadores de los genotipos CT (heterocigotos) o TT (homocigotos) para el polimorfismo, en comparación con aquellos con el genotipo CC (homocigoto, de secuencia normal). Lo anterior se podría atribuir al incremento moderado de la homocisteína plasmática en los sujetos que poseen el polimorfismo C677T, que acompañada de un folato plasmático bajo, se relaciona causalmente con la enfermedad de Alzheimer [23]. La hiperhomocisteinemia también se ha identificado como un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas [32,33].

En cuanto al polimorfismo del gen *MTHFR*, en relación con la hiperhomocisteinemia, nuestro grupo de trabajo determinó, previamente, la sensibilidad y la especificidad de la detección de la homocisteína plasmática, para descartar o no la posibilidad de la presencia de variantes del gen *MTHFR*, con base en los hallazgos de un estudio genético realizado en poblaciones indígenas del occidente venezolano. El análisis demostró que la detección de la homocisteinemia tiene una alta sensibilidad (93,3%), lo que indica que el

hallazgo de niveles normales descarta casi con seguridad la presencia de variantes del gen *MTHFR*; además, una especificidad de solo 37%, lo que señala que una prueba positiva no indica necesariamente la presencia de variantes del gen *MTHFR*. De acuerdo con esto, el valor predictivo positivo calculado indica que solo el 25,4% de los sujetos podría presentar variantes hetero u homocigotas para el gen *MTHFR*, mientras que el valor predictivo negativo de 96% asegura casi con absoluta certeza, que los individuos con homocisteína normal no presentan variantes polimórficas de la enzima MTHFR [10].

Hiperhomocisteinemia y daño cerebral

Efectos cerebrovasculares

Smith y Refsum [4] han propuesto un mecanismo metabólico que involucra reacciones de metilación, en los que una elevada homocisteína total conduce, a través de concentraciones elevadas de SAH, a la inhibición de las reacciones de metilación. Como ya fue detallado en un apartado anterior, una proporción considerable de la metionina, que resulta de la remetilación de la homocisteína (proceso que depende del folato y la vitamina B12), se convierte en SAM, que sirve como donante de metilo para la mielina, los neurotransmisores y los fosfolípidos de membrana en el sistema nervioso central.

Una de las hipótesis que puede explicar el daño cerebral, no directamente de la hiperhomocisteinemia sino de una deficiencia de folato y vitamina B12, es que debido a este último factor es posible que no se dé la vía de remetilación de la homocisteína, con poca o ninguna formación de metionina y SAM, que por hipometilación

afectan las estructuras principales del sistema nervioso central, con consecuencias como el deterioro cognitivo y la enfermedad mental [34,35]; otras consecuencias relacionadas solo con la deficiencia de vitamina B12 pueden ser la neuropatía desmielinizante con degeneración combinada de la médula espinal, cuyo mecanismo fisiopatológico todavía se desconoce [36,37], y la neuropatía relacionada con anemia perniciosa o megaloblástica por deficiencia del factor intrínseco de la mucosa gástrica, que dificulta la absorción de la vitamina B12 [36,38].

Por otra parte, el papel de la hiperhomocisteinemia como un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular es ampliamente conocido [37], por lo que es presumible que su asociación con trastornos neurocognitivos sea producto de un daño en la vasculatura cerebral por efecto tóxico de la homocisteína, en lugar de la patología propia de la enfermedad de Alzheimer [39]. Clarke y colaboradores [6] realizaron uno de los primeros estudios, confirmado por autopsias, que demostró que la hiperhomocisteinemia era un factor de riesgo no solo para el trastorno neurocognitivo de origen vascular, definido patológicamente [*odds ratio* ajustada para el tercil superior frente al tercil inferior =4,5 (1,6-12,8)], sino también para la enfermedad de Alzheimer diagnosticada histopatológicamente [*odds ratio* ajustada para el tercil superior frente al tercil inferior =4,5 (2,2-9,2)].

Se han propuesto también mecanismos microvasculares [40], como uno de los factores por los que la homocisteína causa deterioro cognitivo y demencia [41], la cual puede producir pequeñas lesiones al atravesar el endotelio de forma directa, alterando el funcionamiento de los vasos pequeños [42]; por ejemplo, la

hiperhomocisteinemia en la enfermedad de Alzheimer se asocia con disfunción endotelial que afecta la biodisponibilidad del óxido nítrico [43], un potente vasodilatador endotelial [44], por lo que se forman niveles más bajos de óxido nítrico en plasma, lo que puede provocar hipoperfusión cerebral y mayor riesgo de demencia [45].

La enfermedad de los vasos pequeños se refleja en las tomografías computarizadas como daño a la sustancia blanca de baja densidad (leucoaraiosis), y en la resonancia magnética como zonas de hiperintensidad; se asocia con hiperhomocisteinemia, pero puede cursar con un estado de folato normal [40] o un estado de vitamina B12 normal [30]. En los casos en los cuales los pacientes tienen una deficiencia de vitamina B12, la leucoaraiosis puede ser parcialmente reversible con tratamiento [41].

Los modelos animales han sido útiles para el estudio de los efectos de la hiperhomocisteinemia sobre la vasculatura cerebral. Estos estudios se realizaron en cepas de ratones con mutaciones en los genes *CBS* y *MTHFR*, que codifican para las enzimas CBS y la MTHFR, respectivamente. Los ratones fueron sometidos a una dieta deficiente de vitamina B o enriquecidas en metionina, o ambas [42], y se evidenció disfunción endotelial sustancial y deterioro cognitivo.

Otro estudio con modelos animales fue el descrito por Troen y colaboradores [46], donde los ratones se sometieron durante diez semanas a una dieta con déficit de vitamina B12. Se interpretaron juegos en aprendizaje espacial y memoria, que se correlacionaron con la rarefacción de la vasculatura capilar en el hipocampo y las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Los autores no encontraron evidencia de gliosis,

lo que sugiere que la homocisteína debe causar cambios vasculares en lugar de neurodegeneración.

Efecto sobre el metabolismo de ácidos grasos poliinsaturados

La homocisteína total elevada conduce a una SAH elevada, que inhibe la metilación de fosfatidiletanolamina a uno de los fosfolípidos principales, fosfatidilcolina, por la fosfatidiletanolamina N-metiltransferasa (PEMT, del inglés, *Phosphatidylethanolamine N-Methyltransferase*) favoreciendo el envejecimiento celular [47]. Como el cerebro es un órgano rico en ácidos grasos poliinsaturados, tales como los omega-3, estos juegan un papel crucial no solo en la estructura de la membrana celular como componentes de los fosfolípidos, sino también en la función sináptica y las vías de señalización neuronal [48,49]; en la enfermedad de Alzheimer, además, tiene de base un agotamiento relativo de las especies moleculares de fosfatidilcolina que contienen ácido docosahexaenoico (DHA) [50] y ácidos grasos omega-3 en el cerebro [49], eritrocitos [44] y plasma [51]. Por lo tanto, en pacientes cuya causa subyacente sea la hiperhomocisteinemia, su disminución total por las vitaminas B permite que se sintetice la fosfatidilcolina enriquecida en ácidos grasos omega-3 y disminuya el deterioro celular.

También se cree que los niveles de colesterol y la función cognitiva están relacionados con los niveles de homocisteína, lo que sugiere un papel interactivo entre el colesterol y la homocisteína sobre la función cognitiva en la población de edad avanzada, con posibles mecanismos subyacentes a la interacción lípido-homocisteína [52].

Otros mecanismos de daño neurovascular y cerebral

Se ha encontrado que la homocisteína interactúa con los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), que funciona como regulador de la sinapsis y procesos neuronales, ocasionando disfunción de los mismos. Por otro lado, la oxidación de la homocisteína produce radicales libres que inducen estrés oxidativo [53], lo que provoca apoptosis [11]; también ocasiona disfunción mitocondrial que conduce al daño vascular y, por último, genera la metilación aberrante del ADN, como ya se explicó, por poca formación de metionina y SAM (**figura 3**) [10].

Los niveles elevados de homocisteína también pueden contribuir al deterioro cognitivo que se observa ampliamente entre los pacientes con trastornos afectivos y esquizofrenia; la suplementación de vitaminas B y ácido fólico ha demostrado ser eficaz en la reducción de los niveles de homocisteína y mejoría del deterioro cognitivo [54].

En definitiva, los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales la hiperhomocisteinemia puede dañar funciones

cognitivas cerebrales y conducir a trastorno neurocognitivo, tipo enfermedad de Alzheimer, son múltiples; otros factores involucrados en estas patologías son expuestos en revisiones más exhaustivas [4,55].

Homocisteína y función cognitiva

La función cognitiva y sus dominios, componentes de memoria, velocidad y función ejecutiva, disminuyen gradualmente a lo largo de la vida en la mayoría de las personas; la tasa de disminución de la función cognitiva con el aumento de la edad es más rápida en algunas personas, lo que resulta en síndromes clínicos de deterioro cognitivo leve (DCL) y trastornos neurocognitivos (incluida la enfermedad de Alzheimer) [56]. Varios estudios epidemiológicos reportan que las concentraciones elevadas de homocisteína son un factor de riesgo significativo e independiente para el deterioro de la función cognitiva y el progreso hacia los trastornos neurocognitivos [6,57,58], y han demostrado que es un factor potencialmente modificable para desacelerar el “envejecimiento cognitivo” [6,54,56,59-63].

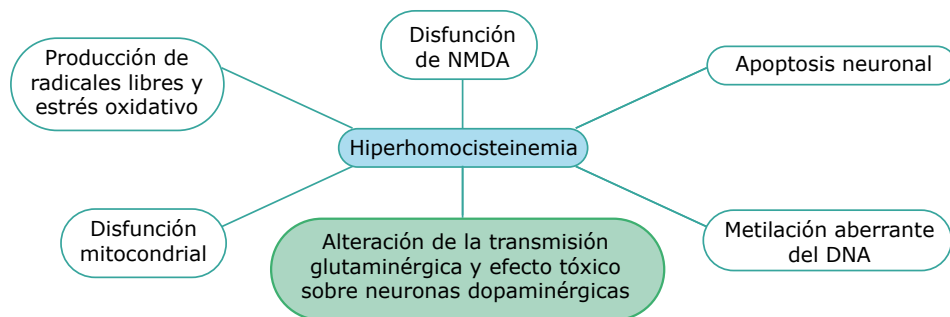


Figura 3. Efectos fisiopatológicos de la hiperhomocisteinemia sobre procesos neurovasculares y cerebrales. NMDA: N-metil-D-aspartato [10].

Se cree que la hiperhomocisteinemia está implicada en el DCL, el cual es un estado de disfunción cognitiva mayor al esperado para la edad y el nivel intelectual de un individuo, pero que no llega a demencia [56]. El DCL se cree que puede estar asociado a un estadio temprano o fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer [64,65], condición que también se identifica como DCL amnésico, que cursa con pérdida de la memoria aislada, pero que no llega a un nivel suficiente como para causar la disminución catastrófica de la función cognitiva [66]. Esta fase, según algunos estudios, puede tener una tasa de progresión de 10% a 15% en un año [16,67,68], y se encontró que disminuyendo las concentraciones de homocisteína, mejora la función cognitiva de pacientes con DCL y enfermedad de Alzheimer [69].

Otros hallazgos están de acuerdo con los datos que muestran la disfunción del hipocampo en individuos con DCL, cuando realizaron actividades de aprendizaje y generalización, asociada con un aumento de los niveles de homocisteína en correlación con un mayor número de errores de generalización [65,70]. Una forma de medir o analizar las capacidades psicológicas y mentales de los individuos en ensayos clínicos fue a través del Mini Mental, que es una prueba breve que evalúa la función cognitiva: orientación, recuerdo inmediato y diferido, atención, concentración, lenguaje y capacidades visoespaciales, con un 20% de peso dado a la memoria; esta prueba mostró, en los casos de deterioro cognitivo, que los que tenían puntuación baja estaban relacionados con altos niveles de homocisteína [71-74].

Otro tipo de pruebas fueron las utilizadas por Teunissen y colaboradores [75], quienes durante un seguimiento

de seis años aplicaron pruebas de velocidad cognitiva (prueba de codificación de dígitos de letra), de atención y procesamiento de la información (test de Stroop), y de aprendizaje verbal y memoria (prueba de aprendizaje de palabras) a una población normal, con edades entre 30 y 80 años. Las concentraciones séricas de homocisteína se correlacionaron negativamente con el rendimiento cognitivo en las pruebas de Stroop y de aprendizaje de palabras. Durante todo el período de seguimiento de seis años, y a pesar de que la relación entre la vitamina B12 o el ácido fólico y la cognición fue casi ausente, las concentraciones elevadas de homocisteína se asociaron con un rendimiento cognitivo menor prolongado en la población de envejecimiento normal.

La relación entre la homocisteína y el riesgo de trastorno neurocognitivo sigue siendo controvertida, ya que la asociación varía entre distintas poblaciones, medio ambiente y subtipos de trastornos neurocognitivos. Esta relación se analizó en estudios retrospectivos donde los casos con diagnóstico clínico o histológicamente confirmado de enfermedad de Alzheimer tenían mayores concentraciones de homocisteína, en comparación con controles pareados por edad y sexo [56,63]. Posteriormente, se investigó en estudios prospectivos de personas mayores sanas, donde se reportó que los individuos con concentraciones de homocisteína mayores de 14 $\mu\text{mol/L}$ tuvieron un riesgo dos veces mayor de enfermedad de Alzheimer, después de ajustar los factores de riesgo conocidos [54,56,63].

Chacón y colaboradores [76] estudiaron una población venezolana que tiene alta prevalencia de homocisteína total elevada y trastorno neurocogniti-

vo, y probaron la hipótesis de que la hiperhomocisteinemia se asocia con un mayor riesgo de trastorno neurocognitivo y de alteraciones de tipo vascular, que de enfermedad de Alzheimer. La historia de accidente cerebrovascular puede explicar en parte esta asociación. En este estudio, 210 participantes (≥ 55 años) se sometieron a evaluaciones neurológicas, neuropsiquiátricas y cardiovasculares estandarizadas. La hiperhomocisteinemia se asoció significativamente con el trastorno neurocognitivo, principalmente de tipo vascular. Cuando se tomaron en cuenta antecedentes de accidente cerebrovascular y otros factores de riesgo, la hiperhomocisteinemia siguió siendo un factor de riesgo significativo en sujetos mayores de 66 años, pero no en sujetos más jóvenes (55-66 años).

Tratamiento con ácido fólico y vitaminas B

El mundo enfrenta una inminente epidemia de deterioro cognitivo y trastornos neurocognitivos. La estimación de que alrededor del 20% de estos casos pueden estar relacionados con concentraciones elevadas de homocisteína [77], el hecho de que ella es un posible marcador para un estilo de vida precario [78], y que esta situación pueda revertirse rápidamente con la suplementación de ácido fólico y vitaminas B, tiene posibles implicaciones para la salud pública.

Se cree que si la homocisteína es realmente una de las causas del deterioro cognitivo y de los trastornos neurocognitivos, la disminución de las concentraciones de homocisteína total con el tratamiento con vitaminas B debería retrasar el deterioro cognitivo y, eventualmente, prevenir la progresión a trastorno neurocognitivo; pero existe

una variante de error que puede aplicarse para los diferentes estudios que utilizaron tratamiento con ácido fólico y vitaminas B en hiperhomocisteinemia asociada al deterioro cognitivo o trastorno neurocognitivo, y es que aunque la relación entre un estado de nutrientes y un resultado no es idéntica para cada persona, es una práctica común utilizar el promedio de una población en estudio, el cual puede ocultar subgrupos importantes que reflejan condiciones de estudio diferentes, como por ejemplo, grupos relacionados con polimorfismos genéticos comunes [79], raza, sexo, edad, estado de salud, factores de estilo de vida, nutrientes y exposición a medicamentos. Es importante no ignorar los subgrupos en relación con las vitaminas B, ya que, por ejemplo, en algunos ensayos clínicos es poco probable que la intervención con ácido fólico y vitaminas B produzca un efecto beneficioso si el estado nutricional ya se encuentra en niveles óptimos.

Muchos estudios clínicos han investigado la administración conjunta de una o más vitaminas B (ácido fólico, vitaminas B6 y B12) en relación con la presencia de ácidos grasos omega-3, DCL y cambios atróficos cerebrales [28,80,81], demostrando que en presencia de niveles elevados de ácidos grasos omega-3, asociados a homocisteína elevada ($>11\mu\text{mol/L}$), la administración de vitaminas B retarda la atrofia cerebral y mejora el deterioro cognitivo. Aunque algunos estudios confirman el beneficio de esta asociación [82,83], en otros de tipo aleatorio controlados, metaanálisis [54,84-86] y revisiones de tipo narrativo [4,87-90], solo uno muestra conclusiones favorables [91]; el resto de ellos reporta que hay inconsistencia o conflicto en los resultados sobre la triple asociación de homocisteína elevada, deterioro cognitivo y vitaminas B

[85,92-94], y que la administración de estas últimas no previene el trastorno neurocognitivo.

Un metaanálisis de nueve estudios observacionales (casos y controles) [95] encontró que el promedio de la homocisteína total fue mayor, aunque no en forma significativa, entre 631 pacientes con enfermedad de Alzheimer (1,04 $\mu\text{mol/L}$, IC 95%=0,44-1,63), en comparación con 703 controles; no obstante, como estos estudios no ofrecen causalidad por ser no analíticos, crean factores de confusión sobre si la homocisteína es la que interviene en la enfermedad de Alzheimer o al contrario, que la homocisteína elevada es consecuencia de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en un metaanálisis reciente [96], con 28 estudios prospectivos, se encontró que cada incremento de 5 $\mu\text{mol/L}$ en las concentraciones plasmáticas de homocisteína, se asocia en forma lineal con un 15% de aumento en el riesgo relativo de Alzheimer.

En dos ensayos clínicos aleatorizados sobre el efecto de la administración de vitaminas B (ácido fólico, vitamina B12 y vitamina B6) sobre la hiperhomocisteinemia y la respuesta en la función

cognitiva, aunque hubo disminución de los factores de confusión y sesgo, los resultados fueron contradictorios [69,97]. Por otra parte, en el estudio VITACOG [28] se demostró que la disminución de la hiperhomocisteinemia con la administración de vitaminas B logró disminuir la atrofia cerebral regional y, a su vez, frenar la progresión del deterioro de la función cognitiva.

Otro estudio que demuestra las posibles implicaciones del tratamiento con altas dosis de vitamina B, hiperhomocisteinemia y deterioro cognitivo, es el de Aisen y colaboradores [98]. Aunque el estudio en referencia no dejó en claro el beneficio del tratamiento con vitamina B, los pacientes con un Mini Mental de 0,5, diagnosticados como enfermedad de Alzheimer leve, mostraron un enlentecimiento del deterioro cognitivo en comparación con el grupo placebo, lo que sugiere que existe un efecto protector de las vitaminas B y el ácido fólico en estados de trastornos neurocognitivos tempranos, ya que en estados avanzados este efecto es posiblemente nulo, porque el cerebro está extensa e irreversiblemente dañado (**figura 4**).

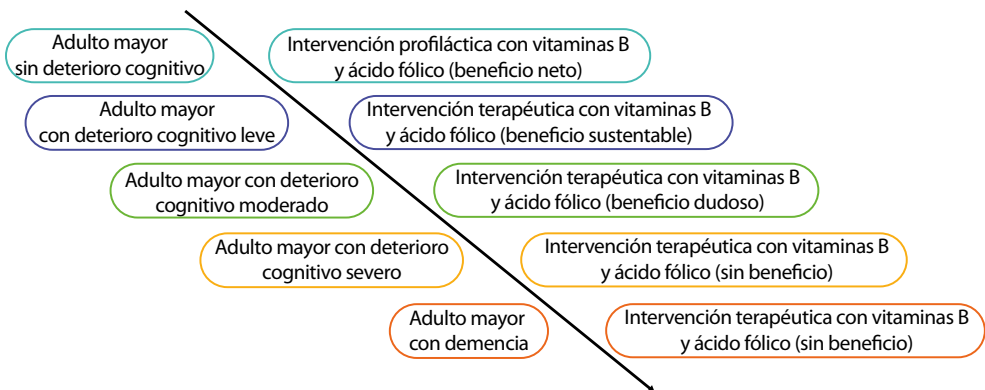


Figura 4. Grados de deterioro cognitivo y efecto de la administración de ácido fólico y vitaminas B12/B6.

Conclusiones

A pesar de que algunos ensayos clínicos pueden tener resultados negativos en una población con niveles nutricionales óptimos, los tratamientos que previenen, detienen o revierten el deterioro cognitivo son necesarios, ya que la población que sí posee un bajo nivel nutricional puede mostrar sus beneficios. Si la homocisteína está proporcionalmente más elevada en los adultos mayores, las condiciones que favorezcan su aumento, como factores de deficiencia nutricional, genéticos o ambientales, pueden influir en el deterioro cognitivo, producir alteraciones histopatológicas y, en un proceso lento, conducir a la instalación de un trastorno neurocognitivo o enfermedad de Alzheimer; por lo tanto, sería interesante producir ensayos clínicos rigurosos de intervención temprana en adultos mayores sin deterioro cognitivo, como estrategia de atención primaria en salud de tipo preventivo, e inclusive para mejorar funciones cognitivas. Así mismo, en aquellas personas con una incipiente declinación de la función cognitiva, sería también de utilidad la administración de los suplementos con ácido fólico, vitamina B12 y B6, porque se ha demostrado que ello desacelera o disminuye el deterioro cognitivo. De este modo, se podría contribuir a reducir las funestas consecuencias que conllevan la carga social y familiar de los pacientes catalogados con trastorno neurocognitivo.

Referencias

- Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH.** B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000;71:614S-620S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.2.614s>.
- Smith AD.** The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull* 2008;29:S143-172. <https://doi.org/10.1177/15648265080292S119>.
- McCaddon A.** Homocysteine and cognition: a historical perspective. *J Alzheimers Dis* 2006;9:361-380. <https://doi.org/10.3233/JAD-2006-9402>.
- Smith AD, Refsum H.** Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annu Rev Nutr* 2016;36:211-239. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050947>.
- McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H.** Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:235-239. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199804\)13:4<235::AID-GPS761>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199804)13:4<235::AID-GPS761>3.0.CO;2-8).
- Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM.** Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-1455. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.11.1449>.
- Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al.** Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50:3-32. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.021634>.
- Diaz-Arrastia R.** Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for Alzheimer disease? *Arch Neurol* 1998;55:1407-1408. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.11.1407>.
- Bolander-Gouaille C.** The homocysteine metabolism. Focus on homocysteine and the vitamins involved in its metabolism. 2nd ed. France: Springer; 2002. p. 20-31. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0845-1_3.
- Vizcaíno-Salazar GJ, Vizcaíno-Carruyo JC.** Homocisteína: bases genéticas y sus implicaciones cardiovasculares y cognitivas como factor de riesgo. *Invest Clin* 2017;58:406-436.
- Maron BA, Loscalzo J.** The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med* 2009;60:39-54. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.041807.123308>.
- Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz SR, et al.** Homocys-

- teine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1704-1706. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.7.1704>.
13. **Price BR, Wilcock DM, Weekman EM.** Hyperhomocysteinemia as a risk factor for vascular contributions to cognitive impairment and dementia. *Front Aging Neurosci* 2018;10:350. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00350>.
 14. **Moretti R, Caruso P.** The controversial role of homocysteine in neurology: From labs to clinical practice. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20010231>.
 15. **Kang SS, Wong PW, Malinow MR.** Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992;12:279-298. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.12.070192.001431>.
 16. **Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, et al.** Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLOS ONE* 2010;5:e12244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012244>.
 17. **Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ.** Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Am J Clin Nutr* 2005;82:442-450. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.2.442>.
 18. **Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M.** World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015. Acceso 15 de marzo del 2019. Disponible en <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
 19. **Pfeiffer CM, Osterloh JD, Kennedy-Stephenson J, Picciano MF, Yetley EA, Rader JI, et al.** Trends in circulating concentrations of total homocysteine among US adolescents and adults: Findings from the 1991-1994 and 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin Chem* 2008;54:801-813. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.100214>.
 20. **Centers for Disease Control and Prevention.** Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population. 2012. Acceso 20 de febrero del 2019. Disponible en https://www.cdc.gov/nutritionreport/pdf/Nutrition_Book_complete508_final.pdf.
 21. **Hin H, Clarke R, Sherliker P, Atoyebi W, Emmens K, Birks J, et al.** Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age Ageing* 2006;35:416-422. <https://doi.org/10.1093/ageing/afk033>.
 22. **Hopkins SM, Gibney MJ, Nugent AP, McNulty H, Molloy AM, Scott JM, et al.** Impact of voluntary fortification and supplement use on dietary intakes and biomarker status of folate and vitamin B-12 in Irish adults. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1163-1172. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.107151>.
 23. **Liew SC, Gupta ED.** Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet* 2015;58:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>.
 24. **Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al.** A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113. <https://doi.org/10.1038/ng0595-111>.
 25. **Salazar-Sanchez L, Schuster W, Vizcaino G, Perez-Requejo JL, Jimenez G, Grimm R, et al.** The prevalence of three molecular risk factors (G20210A, C677T, Factor V Leiden) in various ethnic groups in Costa Rica and Venezuela. *Thromb Haemost* 1999;82:275.
 26. **Vizcaino G, Diez-Ewald M, Herrmann FH, Schuster G, Perez-Requejo JL.** Relationships between homocysteine, folate and vitamin B12 levels with the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, in Indians from Western Venezuela. *Thromb Haemost* 2001;85:186-187. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1612928>.
 27. **Vizcaíno G, Diez-Ewald M, Herrmann F, Schuster G, Guerra E, Arteaga-Vizcaíno M.** La homocisteinemia y su relación con el polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa en varios grupos étnicos del occidente de Venezuela. *Invest Clin* 2005;46:347-355.

- 28. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, et al.** Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:9523-9528. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301816110>.
- 29. Roussotte FF, Hua X, Narr KL, Small GW, Thompson PM, the Alzheimer's Disease Neuroimaging I.** The C677T variant in MTHFR modulates associations between brain integrity, mood, and cognitive functioning in old age. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017;2:280-288. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.09.005>.
- 30. de Lau LM, Smith AD, Refsum H, Johnston C, Breteler MM.** Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:149-157. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.149286>.
- 31. Peng Q, Lao X, Huang X, Qin X, Li S, Zeng Z.** The MTHFR C677T polymorphism contributes to increased risk of Alzheimer's disease: evidence based on 40 case-control studies. *Neurosci Lett* 2015;586:36-42. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.11.049>.
- 32. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al.** Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104253241701>.
- 33. Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B, Burack RC, et al.** Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1025-1033. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.028>.
- 34. Rosenberg IH, Miller JW.** Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1237S-1243S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.6.1237S>.
- 35. Hutto BR.** Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry* 1997;38:305-314. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(97\)90925-1](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(97)90925-1).
- 36. Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH.** Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr* 2009;89:702S-706S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26947C>.
- 37. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE.** Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.31>.
- 38. Ekabe CJ, Kehbila J, Abanda MH, Kadia BM, Sama C-B, Monekosso GL.** Vitamin B12 deficiency neuropathy; a rare diagnosis in young adults: a case report. *BMC Research Notes* 2017;10:72. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2393-3>.
- 39. Nilsson K, Gustafson L, Faldt R, Andersson A, Brattstrom L, Lindgren A, et al.** Hyperhomocysteinaemia-a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Invest* 1996;26:853-859. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1996.tb02129.x>.
- 40. de Lau LM, Refsum H, Smith AD, Johnston C, Breteler MM.** Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:728-734. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.3.728>.
- 41. Vry MS, Haerter K, Kastrup O, Gizewski E, Frings M, Maschke M.** Vitamine-B12-deficiency causing isolated and partially reversible leukoencephalopathy. *J Neurol* 2005;252:980-982. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0698-y>.
- 42. Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, Wilcock DM.** Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochim Biophys Acta* 2016;1862:1008-1017. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.11.015>.
- 43. Lai WK, Kan MY.** Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Ann Nutr Metab* 2015;67:1-12. <https://doi.org/10.1159/000437098>.
- 44. Selley ML.** Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:903-907. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00007-1](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00007-1).
- 45. Toda N, Okamura T.** Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012;32:569-578. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120670>.
- 46. Troen AM, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B, Smith DE, Selhub J, Rosenberg IH.** B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proc*

- Natl Acad Sci USA 2008;105:12474-12479. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805350105>.
47. **DeLong CJ, Shen YJ, Thomas MJ, Cui Z.** Molecular distinction of phosphatidylcholine synthesis between the CDP-choline pathway and phosphatidylethanolamine methylation pathway. *J Biol Chem* 1999;274:29683-29688. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.42.29683>.
 48. **Liu JJ, Green P, John Mann J, Rapoport SI, Sublette ME.** Pathways of polyunsaturated fatty acid utilization: implications for brain function in neuropsychiatric health and disease. *Brain Res* 2015;1597:220-246. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.11.059>.
 49. **Yuki D, Sugiura Y, Zaima N, Akatsu H, Takei S, Yao I, et al.** DHA-PC and PSD-95 decrease after loss of synaptophysin and before neuronal loss in patients with Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2014;4:7130. <https://doi.org/10.1038/srep07130>.
 50. **Astarita G, Jung KM, Berchtold NC, Nguyen VQ, Gillen DL, Head E, et al.** Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2010;5:e12538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012538>.
 51. **Whiley L, Sen A, Heaton J, Proitsi P, Garcia-Gomez D, Leung R, et al.** Evidence of altered phosphatidylcholine metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014;35:271-278. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.001>.
 52. **Cheng Y, Jin Y, Unverzagt FW, Su L, Yang L, Ma F, et al.** The relationship between cholesterol and cognitive function is homocysteine-dependent. *Clin Interv Aging* 2014;9:1823-1829. <https://doi.org/10.2147/CIA.S64766>.
 53. **Suárez García I, Gómez Cerezo JF, Ríos Blanco JJ, Barbado Hernández FJ, Vázquez Rodríguez JJ.** La homocisteína: ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An Med Interna* 2001;18:53-59. <https://doi.org/10.4321/S0212-71992001000400010>.
 54. **Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJ, et al.** Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr* 2014;100:657-666. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.076349>.
 55. **Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmand B, McCaddon A, et al.** Homocysteine and dementia: an international consensus statement. *J Alzheimers Dis* 2018;62:561-570. <https://doi.org/10.3233/JAD-171042>.
 56. **Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al.** Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1262-1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5).
 57. **Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al.** Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0).
 58. **Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, et al.** Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr* 2004;80:114-122. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.1.114>.
 59. **Clarke R.** B-vitamins and prevention of dementia. *Proc Nutr Soc* 2008;67:75-81. <https://doi.org/10.1017/S0029665108006046>.
 60. **Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, et al.** Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1384-1391. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1384>.
 61. **Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al.** Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011613>.
 62. **Kivipelto M, Annerbo S, Hultdin J, Backman L, Viitanen M, Fratiglioni L, et al.** Homocysteine and holo-transcobalamin and the risk of dementia and Alzheimers disease: a prospective study. *Eur J Neurol* 2009;16:808-813. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02590.x>.
 63. **Flicker C, Ferris SH, Reisberg B.** Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-1009. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.7.1006>.
 64. **Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al.** Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:397-405. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.397>.

- 65. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al.** Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>.
- 66. Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB.** Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349:763-765. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08256-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08256-6).
- 67. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E.** Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>.
- 68. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST.** Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-1142. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.9.1133>.
- 69. de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD.** Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27:592-600. <https://doi.org/10.1002/gps.2758>.
- 70. Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, Myers CE, Sadek HA.** The relationship between associative learning, transfer generalization, and homocysteine levels in mild cognitive impairment. *PLoS One* 2012;7:e46496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046496>.
- 71. Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ.** Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002;75:908-913. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.5.908>.
- 72. Robbins MA, Elias MF, Budge MM, Brennan SL, Elias PK.** Homocysteine, type 2 diabetes mellitus, and cognitive performance: The Maine-Syracuse Study. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1101-1106. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.192>.
- 73. 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. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.3.668>.
- 74. Hooshmand B, Solomon A, Kareholt I, Rusanen M, Hanninen T, Leiviska J, et al.** Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *J Intern Med* 2012;271:204-212. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02484.x>.
- 75. Teunissen CE, Blom AH, Van Boxtel MP, Bosma H, de Bruijn C, Jolles J, et al.** Homocysteine: a marker for cognitive performance? A longitudinal follow-up study. *J Nutr Health Aging* 2003;7:153-159.
- 76. Chacon IJ, Molero AE, Pino-Ramirez G, Luchsinger JA, Lee JH, Maestre GE.** Risk of dementia associated with elevated plasma homocysteine in a latin american population. *Int J Alzheimers Dis* 2009;2009. <https://doi.org/10.4061/2009/632489>.
- 77. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y.** Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014;14:643. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-643>.
- 78. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al.** The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr* 2006;136:1731S-1740S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.6.1731S>.
- 79. Rosenberg IH, Rosenberg LE.** The implications of genetic diversity for nutrient requirements: the case of folate. *Nutrition Reviews* 1998;56:S47-S53. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1998.tb01687.x>.
- 80. Oulhaj A, Jerneren F, Refsum H, Smith AD, de Jager CA.** Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2016;50:547-557. <https://doi.org/10.3233/JAD-150777>.
- 81. Jerneren F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, Smith SM, Refsum H, Smith AD.** Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain omega-3 fatty acids and B vi-

- tamin status in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:215-221. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103283>.
82. **Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al.** Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010;5:e12244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012244>.
 83. **Clarke R, Harrison G, Richards S, Vital Trial Collaborative G.** Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia. *J Intern Med* 2003;254:67-75. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01154.x>.
 84. **Ford AH, Flicker L, Alfonso H, Thomas J, Clarnette R, Martins R, et al.** Vitamins B(12), B(6), and folic acid for cognition in older men. *Neurology* 2010;75:1540-1547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f962c4>.
 85. **Ford AH, Almeida OP.** Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis* 2012;29:133-149. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111739>.
 86. **Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M.** Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2010;123:522-527 e522. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.01.017>.
 87. **Ansari Z.** Homocysteine and mild cognitive impairment: are these the tools for early intervention in the dementia spectrum? *J Nutr Health Aging* 2016;20:155-160. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0576-y>.
 88. **Morris MS.** The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Adv Nutr* 2012;3:801-812. <https://doi.org/10.3945/an.112.002535>.
 89. **Schulz RJ.** Homocysteine as a biomarker for cognitive dysfunction in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:718-723. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3282f0cfe3>.
 90. **Seshadri S.** Elevated plasma homocysteine levels: risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2006;9:393-398. <https://doi.org/10.3233/JAD-2006-9404>.
 91. **Cacciapuoti F.** Lowering homocysteine levels with folic acid and B-vitamins do not reduce early atherosclerosis, but could interfere with cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:258-262. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0856-x>.
 92. **Zhang DM, Ye JX, Mu JS, Cui XP.** Efficacy of vitamin B supplementation on cognition in elderly patients With cognitive-related diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2017;30:50-59. <https://doi.org/10.1177/0891988716673466>.
 93. **Setien-Suero E, Suarez-Pinilla M, Suarez-Pinilla P, Crespo-Facorro B, Ayesa-Arriola R.** Homocysteine and cognition: A systematic review of 111 studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;69:280-298. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.014>.
 94. **Malouf R, Grimley Evans J.** Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004514. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004514.pub2>.
 95. **Van Dam F, Van Gool WA.** Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;48:425-430. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.03.009>.
 96. **Zhou F, Chen S.** Hyperhomocysteinemia and risk of incident cognitive outcomes: An updated dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev* 2019;51:55-66. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.02.006>.
 97. **Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, et al.** Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007;369:208-216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60109-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60109-3).
 98. **Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, et al.** High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:1774-1783. <https://doi.org/10.1001/jama.300.15.1774>.