

El Residente

Homocisteína y metabolismo óseo

Mariana Morales García*

RESUMEN. La homocisteína (Hcy) es un aminoácido sulfurado producto del metabolismo intermedio de la metionina. La prevalencia de la hiperhomocisteinemia en la población general es entre 5 y 10%, sin embargo el porcentaje puede ser hasta de 30% en la población mayor de 65 años. La Hcy puede afectar al hueso obstruyendo la formación del mismo por una inhibición de la formación y diferenciación del osteoblasto (OB) y/o una reducción de la actividad de los OB. Afecta la resorción ósea por una aumentada formación y diferenciación de osteoclastos (OC). Puede causar una perfusión ósea reducida con una alteración subsecuente en la función de OB y OC. Otra posibilidad es que la Hcy interactúe directamente con las proteínas de la matriz extracelular provocando cambios estructurales y una estabilidad reducida. La hiperhomocisteinemia está determinada como un factor de riesgo potencial para osteoporosis. Estos hallazgos pueden atribuirse al factor de que los niveles elevados de homocistinuria interfieren con los enlaces cruzados de colágeno, por lo que pueden llevar a un riesgo elevado de fractura.

Palabras clave: Homocisteína, metabolismo óseo, osteoporosis.

ABSTRACT. Homocysteine (Hcy) is an aminoacid sulphide intermediate product of metabolism of methionine. The prevalence of hyperhomocysteinemia in the general population is between 5 and 10%, but the percentage may be up to 30% in the population over 65 years. Hcy may affect the bone obstructing the formation of a bone by inhibiting the formation and differentiation of osteoblasts (OB) and/or a reduction in the activity of the OB. Affects bone resorption by an increased formation and differentiation of osteoclasts (OC). Infusion can cause a small bone with a subsequent change in the role of OB and OC. Another possibility is that Hcy directly interact with proteins of the extracellular matrix leading to structural changes and a reduced stability. Hyperhomocysteinemia is linked as a potential risk factor for osteoporosis. These findings can be attributed to the factor that elevated levels of homocystinuria may interfere with collagen cross-linked and therefore can lead to an increased risk of fracture.

Key words: Homocysteine, bone metabolism, osteoporosis.

Homocisteína y metabolismo óseo

Existen estudios epidemiológicos que han demostrado una asociación entre los niveles totales plasmáticos elevados de homocisteína (tHcy) y fracturas osteoporóticas en mujeres y hombres ancianos.

La noción de que la homocisteína juega un papel en el metabolismo óseo ha sido respaldada por estudios que examinan la relación entre un polimorfismo en el gen de la metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la densidad mineral ósea (BMD por sus siglas en inglés). Sin embargo, la relación exacta entre tHcy y BMD es incierta.

Naturaleza química de la homocisteína

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido sulfurado generado en casi todos los tejidos humanos. Es pro-

* Instituto Nacional de Rehabilitación.

Abreviaturas

Homocisteína (Hcy)
Osteoblasto (OB)
Osteoclastos (OC).
Homocisteína total (tHcy)

Dirección para correspondencia:

Mariana Morales García
Calzada México-Xochimilco No. 289, 2o piso,
Comunicación Humana. Colonia Arenal de
Guadalupe, Delegación Tlalpan,
C.P. 14389. México, D.F.

Recibido: 13 de Marzo del 2009

Aceptado con modificaciones: 20 de Abril del 2009

ducto del metabolismo intermedio de la metionina. Aproximadamente 80% de la Hcy se encuentra unida a proteínas; el resto se encuentra en tres formas: La forma oxidada o dímero de Hcy, la homocisteína desulfurada mixta y la homocisteína libre. Todas estas formas son colectivamente llamadas homocisteína total (tHcy).

Metabolismo

El metabolismo de la Hcy depende de las concentraciones de metionina, de las enzimas involucradas en las vías metabólicas correspondientes, de sus cofactores (vitamina B6 y B12) y el folato (para la producción de tetrahidrofolato). Una deficiencia en la actividad enzimática o de sus cofactores podría causar el acúmulo de este aminoácido en el organismo, lo que se traduciría en la elevación de la Hcy en plasma.^{1,2,9}

El rango normal de homocisteína en plasma es de 5-15 $\mu\text{mol/L}$ y se define hiperhomocisteinemia como el nivel de homocisteína mayor de 15 $\mu\text{mol/L}$.

La prevalencia de la hiperhomocisteinemia en la población general es entre 5 y 10%; sin embargo, el porcentaje puede ser hasta de 30% en la población mayor de 65 años.

Existen factores relacionados a la hiperhomocisteinemia, como el sexo masculino, tabaquismo, consumo de café, falta de ejercicio y edad adulta. El consumo de alcohol y los niveles de creatinina sérica son dos determinantes adicionales.⁹

Actualmente el rol de la Hcy en el metabolismo óseo es pobremente entendido. En general existen 4 posibles caminos en los que la Hcy puede afectar al hueso. Primero: la Hcy obstruye la formación de hueso por una inhibición de la formación / diferenciación del osteoblasto (OB) y/o una reducción de la actividad de los OB. Segundo: la Hcy puede afectar la resorción ósea por una aumentada formación / diferenciación de osteoclastos (OC). Tercero: los mecanismos vasculares pueden causar una perfusión ósea reducida con una alteración subsecuente en la función de OB y OC. La última posibilidad es que la Hcy interactúe directamente con las proteínas de la matriz extracelular llevando a cambios estructurales y una estabilidad reducida.³

Los estudios realizados por Herrmann y cols.³ demostraron una correlación significativa entre la

Hcy y los enlaces cruzados desoxypyridinolina urinaria (DPD), la cual es usada como marcador de resorción de colágeno I.

La formación y activación de OC y OB está regulada por la osteoprotegerina (OPG) y el activador de receptor del ligando NF-Kb (RANKL) un activador mayor de los OC. El estudio sugiere que la Hcy forma puentes disulfido con grupos SH y modifica la actividad biológica del OPG.

La información clínica sugiere que los niveles elevados de Hcy en ancianos afectan el metabolismo óseo. El aumento en los marcadores de resorción sin cambios en los marcadores de formadores de hueso indican que la Hcy está involucrada en la resorción ósea, la cual es dependiente del sistema OPG/sRankl. Los experimentos en animales y en células cultivadas apoyan la hipótesis de la resorción ósea estimulada por homocisteína.

Los niveles elevados de Hcy en adultos están asociados a deficiencia de folato, vitamina B6 y vitamina B12.³

Existen hipótesis de que, adicionalmente al calcio y a la vitamina D, la vitamina B12 también influye en la BMD y el contenido mineral óseo (BMC). Estudios *in vitro* han demostrado que la vitamina B12 tiene un efecto significativo en la proliferación de osteoblastos. La actividad de la fosfatasa alcalina se traduce en aumento en células osteoclásticas después de la estimulación con vitamina B12. Una concentración mínima de vitamina B12 puede ser necesaria para un efecto positivo en la proliferación de osteoblastos.

El estudio realizado por Dhonukshe y col. (b) investigó la condición de la vitamina B12 en relación a la BMD y BMC en un grupo de pacientes ancianos. Si la vitamina B12 está relacionada con la salud ósea, entonces un decremento en la prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 puede ayudar a prevenir osteoporosis en pacientes ancianos.

Los estudios demostraron una asociación entre la condición de la vitamina B12 con BMC y BMD en mujeres ancianas. Un incremento o decremento en la vitamina B12 puede ser relevante para la BMD, la cual está relacionada a fracturas óseas. Es más, la relación de prevalencia de probabilidad para osteoporosis fue mayor en los grupos con vitamina B12 deficiente y marginal que en los que tuvieron niveles normales de la misma.

Otros estudios sugieren que la deficiencia clínica de vitamina B12 puede estar asociada con maduración funcional deficiente de osteoblastos.⁴

Van Meurs y cols. realizaron una comparación entre dos estudios: El estudio Rotterdam, el cual incluyó 2,406 pacientes de edad mayor o igual a 55 años en periodos de seguimiento promedio de 8.1 años. Y el estudio Amsterdam, el cual tuvo una cohorte de 1,291 pacientes con un seguimiento de 2.7 años. Se utilizaron modelos de regresión de riesgo proporcional multivariado Cox.

El riesgo de fractura fue 1.4 por cada aumento de 1 desviación estándar en los niveles de homocisteína. Un incremento del nivel de la homocisteína al rango más alto por edad específica se asoció con un factor de riesgo de 1.9. Las asociaciones entre los niveles de homocisteína y el riesgo de fractura parecen ser independientes de la densidad ósea y otros factores de riesgo para fractura.⁵

Se analizaron subsecuentemente los niveles de homocisteína, dividiendo en grupos de riesgo con el cuartil más alto y el de riesgo bajo (3 cuartiles más bajos) como grupo de referencia. Los sujetos con niveles de homocisteína altos tuvieron un riesgo de fracturas dos veces mayor que los sujetos con niveles más bajos. De acuerdo a la hipótesis, el mecanismo subyacente a la asociación entre el nivel de homocisteína y el riesgo de fractura debe ser confirmado en otras poblaciones. Otros estudios han mostrado que los suplementos con ácido fólico y vitaminas pueden reducir eficazmente los niveles de homocisteína. El estudio concluye que un nivel elevado de homocisteína parece ser un factor importante e independiente para fracturas osteoporóticas en pacientes ancianos.⁵

La hiperhomocisteinemia está determinada como un factor de riesgo potencial para osteoporosis. Estos hallazgos pueden atribuirse al hecho de que los niveles elevados de homocistinuria interfieren con los enlaces cruzados de colágeno, por lo que elevan los riesgos de fractura.¹⁰

En otro estudio realizado por Mac Lean se relaciona la concentración de homocisteína como un factor de riesgo importante para fractura de cadera en pacientes ancianos. Así mismo menciona que es un factor fácilmente modificable por medidas dietéticas.¹

Este estudio incluyó a un total de 1,999 pacientes con edades entre los 59 y 91 años. Se obtuvieron

muestras de homocisteína total en plasma y se mantuvieron en seguimiento desde la toma de la muestra hasta el incidente de fractura de cadera. Se calcularon los niveles de homocisteína por cuartiles de la concentración total de homocisteína. Hallaron que la concentración de la homocisteína en plasma se asociaba con el riesgo de fractura de cadera tanto en hombres como en mujeres. Los participantes que tuvieron niveles más bajos de homocisteína presentaron un riesgo significativamente mayor para fractura de cadera que aquéllos con niveles en el cuartil más bajos.¹

Para explicar la prevalencia aumentada en pacientes con homocistinuria, se ha propuesto que la homocisteína interfiere con los puentes cruzados de colágeno. Otros estudios apoyan esta hipótesis con la evidencia de puentes cruzados de colágeno disminuidos en pacientes con homocistinuria.

Este estudio sugiere que la concentración de homocisteína total está fuertemente asociada con el riesgo de fractura de cadera. Si la relación resulta ser causa-efecto este hallazgo puede tener implicaciones importantes para el desarrollo de intervenciones para prevenir fracturas, ya que las concentraciones totales de homocisteína pueden ser fácilmente modificables con la suplementación alimenticia de ácido fólico y vitaminas B6 y B12.¹

El estudio realizado por Herrmann y cols.⁶ tuvo como propósito analizar la relación entre la homocisteína (Hcy) y los marcadores de metabolismo óseo y la densidad mineral ósea (BMD). La hipótesis relaciona la Hcy en plasma con los marcadores óseos bioquímicos y el sistema sRANKL. Se incluyeron 143 mujeres peri y postmenopáusicas, sin tratamiento previo para osteopenia u osteoporosis. Se clasificaron de acuerdo a la medición de BMD como normales, osteopénicas u osteoporóticas. La Hcy media no difirió entre los individuos osteopénicos u osteoporóticos.

Para los marcadores bioquímicos óseos, las correlaciones entre edad, creatinina, fracturas previas y menopausia revelaron una relación significativa entre la Hcy y los enlaces cruzados desoxipiridinolina (DPD). El calcio sérico también estuvo relacionado con la concentración de Hcy; en cambio, el sistema sRANKL no se asoció con la homocisteína. El modelo de regresión confirmó que la Hcy estaba independientemente relacionada a DPD y calcio.

Este estudio concluye una débil relación entre Hcy y el marcador de resorción ósea DPD, así como entre Hcy y calcio sérico, sugiriendo un mecanismo relacionado entre el metabolismo óseo y la Hcy.⁶

Stansby⁷ menciona estudios nutricionales en pacientes con enfermedad vascular y controles, los cuales han mostrado una relación inversa entre las concentraciones de vitamina B12 y folato con aquéllas de homocisteína. Menciona también que la hiperhomocistinemia puede ser normalizada con suplemento de ácido fólico, ya que aumenta la disponibilidad del co-sustrato, metiltetrahidrofolato y lleva a la vía de remetilación de homocisteína.^{7,9}

Aún no han sido establecidas las dosis efectivas de la suplementación, pero el máximo efecto terapéutico es de 400 mg después de 4 a 6 semanas.

La vitamina B12 normaliza las concentraciones de homocisteína en pacientes con déficit de ésta, mas no en sujetos con concentraciones normales.

La vitamina B6 por sí sola no disminuye las concentraciones de Hcy; sin embargo, si se administra asociada a B12 o ácido fólico reduce las concentraciones de Hcy hasta en un 50%.⁷

El estudio realizado por Brattstrom y cols.⁸ tuvo como objetivo determinar la reducción de concentraciones de homocisteína producida por la suplementación dietética con ácido fólico y vitamina B6 o B12. El estudio fue un metaanálisis de pruebas controladas aleatorizadas que evaluaban los efectos de los suplementos alimenticios con base en el folato en la concentración de Hcy. Se incluyeron 112 pruebas con 1,114 pacientes con una edad media de 52 años; el estudio duró 6 semanas. Todas las pruebas compararon el ácido fólico solo vs ácido fólico con B6 o B12 adicional. Para el grupo de ácido fólico la disminución en la concentración de homocisteína fue de casi un cuarto.

En los grupos con vitamina B12 adicional la Hcy plasmática disminuyó un 7%. La administración de vitamina B6 no disminuyó significativamente las concentraciones de homocisteína.

El resultado sugiere que una dosis diaria de por lo menos 0.5 mg de ácido fólico con una cantidad similar de vitamina B12 podría producir una reducción

proporcional de la concentración sanguínea de homocisteína de un tercio a un cuarto.

La suplementación con ácido fólico es un método efectivo y económico de disminuir las concentraciones plasmáticas de homocisteína.⁸

Los estudios que reportan la asociación entre la homocisteína y el riesgo de fractura no han definido a la homocisteína como factor pronóstico de fracturas en pacientes mayores porque no toman en cuenta el folato ni la vitamina B12. Estos nutrientes son los determinantes más importantes de los niveles de homocisteína en sangre y su déficit en la dieta, aunada a la reducción en la función renal relacionada a la edad, son responsables de la mayoría de los casos de hiperhomocistinemia en pacientes mayores.

Se investigó la contribución independiente de la homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 en suero y la relación con fracturas osteoporóticas en un seguimiento de 4 años.

Ocurrieron fracturas osteoporóticas en 44 participantes de 708.

El estudio muestra que el nivel bajo de folato en suero es responsable por la asociación prospectiva entre la homocisteína y el riesgo de fractura osteoporótica en pacientes mayores.

La asociación entre la Hcy en plasma y el riesgo de fractura se presenta actualmente en modelos que no incluyen el folato sérico y pierden significancia al realizar el ajuste de éste.

Los hallazgos de este estudio muestran una relación inversa entre la densidad mineral ósea y el folato sérico, pero no hiperhomocistinemia o niveles bajos de vitamina B12 en suero y concluye que el nivel bajo de folato, y no la homocisteína está asociado con un aumento en el riesgo de fracturas osteoporóticas en pacientes geriátricos.¹¹

Algunos estudios han concluido que desde que la tHcy elevada y valores bajos de folato se han asociado con baja BMD estas variables deben ser consideradas como factores modificables para osteoporosis en mujeres. Desde que los valores elevados de tHcy pueden ser tratados con folato y vitamina B este acercamiento a la prevención y tratamiento de la osteoporosis merece mayor estudio.

Bibliografía

1. Robert R, McLean MPH, Paul F, Jacques DS, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, Hannan MT, Cupples A, Kiel PD, Malean R. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042-2049.
2. Zacarías-Castillo R, Hernández-Rebollar AE, Zajarías-Rabchinskay A, González-Bárcena D. [Hyperhomocystinemia. A new coronary risk factor]. *Gac Med Mex*. 2001 Jul-Aug;137(4):335-45. Review. Spanish. PubMed PMID: 11519357.
3. Herrmann M, Widmann T, Herrmann W. Homocysteine-a newly recognized risk factor for osteoporosis. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):1111-7. Review. PubMed PMID: 16197307.
4. Dhonukshe F. Vitamin B 12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly woman but not in men. *The Journal of Nutrition*. Jn.nutrition.org
5. Van Meurs J et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350(20): 2033-2043.
6. Herrmann M, Kraenzlin M, Pape G, Sand-Hillet, Herrmann W. Relation between homocysteine and biochemical bone turnover markers and bone mineral density in peri and postmenopausal women. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(10): 1118-1123.
7. Mohan V, Stansby G. Nutritional hyperhomocystinemia. *BMJ* 1999; 318.
8. Homocysteine Lowering Trialists Collaboration: Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1999; 316.
9. Cashman K. Homocysteine and osteoporotic fracture risk: A potential role for B vitamins. *Nutrition Reviews*; Jan 2005; 63: 1.
10. Kuo H, Sorond F, Chen J. The role of homocysteine in multisystem age-related problems: A Systematic Review. *The Journals of Gerontology* 2005; S; 60A, (9): 1190-1201.
11. Ravaglia G, Forti P, Maioli F. Folate, but not homocysteine, predicts the risk of fracture in elderly persons. *The Journals of Gerontology* 2005; 60A, 11: 1458-1462.