

HOMOCISTEÍNA, VITAMINAS Y MASA ÓSEA

J. A. RIANCHO

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL
UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA. UNIVERSIDAD DE
CANTABRIA. SANTANDER. ESPAÑA.

La homocistinuria es un trastorno infrecuente del metabolismo de los aminoácidos en el que aumenta de manera notable la concentración de homocisteína. Entre sus consecuencias clínicas se encuentra la osteoporosis.

En la población general la concentración sérica de homocisteína varía entre 5 y 15 micromoles/litro. En la última década se ha comprobado claramente la existencia de una asociación entre los niveles de homocisteína y la incidencia de eventos cardiovasculares¹.

En los últimos años varios investigadores han encontrado también una relación entre homocisteína y osteoporosis, pero se discute si se trata de una relación causal o de una asociación mediada por otros factores que puedan influir de manera paralela tanto sobre la homocisteinemia como sobre la masa ósea.

METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA

La homocisteína deriva de la metionina (fig. 1). La mayor parte de la metionina se utiliza para la síntesis de proteínas. Sin embargo, alrededor de un 20% se convierte en homocisteína, previo paso por otros metabolitos intermedios. En esas reacciones se liberan grupos CH₃, que son utilizados en diversas reacciones de metilación. La homocisteína se metaboliza posteriormente por dos vías alternativas: trans-sulfuración o remetilación.

TRANS-SULFURACIÓN

Por un lado, la homocisteína puede convertirse en cistationina y posteriormente

en cisteína. En la reacción interviene la enzima cistationina-sintasa, que utiliza vitamina B6 como cofactor.

REMETILACIÓN

Alternativamente, la homocisteína puede metilarse de nuevo para regenerar metionina. El donador de los grupos metilo es el metil-tetrahidrofolato, en una reacción catalizada por la metionina-sintasa, que utiliza vitamina B12 como cofactor.

Por su parte, el metil-tetrahidrofolato es sintetizado a partir del ácido fólico, en una vía en la que participa la metilentetrahidrofolato-reductasa (MTHFR), que utiliza FAD (flavin-adenin-dinucleótido), derivado de la riboflavina, como cofactor.

Así pues, cuatro vitaminas (ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12 y riboflavina) participan en reacciones metabólicas que tienden a reducir los niveles de homocisteína. Por ello, no es de extrañar que las deficiencias de dichas vitaminas incrementen la homocisteinemia.

HOMOCISTEÍNA, VITAMINAS Y RIESGO DE OSTEOPOROSIS

En dos estudios de cohortes, uno norteamericano y otro holandés, cada uno de los cuales incluyó más de 2.000 individuos, se observó un aumento en la incidencia de fracturas en los subgrupos cuyos niveles de homocisteína se encontraban en el cuartil superior^{2,3}. Sin embargo, no se encontró relación entre la homocisteína sérica y la densidad mineral ósea (DMO)³.

En otros estudios, se ha observado que la deficiencia de vitamina B12 se asocia a una disminución de la DMO⁴⁻⁶ y un aumento en la incidencia de fracturas⁷.

Los niveles bajos de ácido fólico también parecen asociarse a una menor DMO^{8,9}. Pero puesto que estos factores, ácido fólico, vitamina B12 y homocisteína, están

relacionados entre sí, resulta difícil determinar la influencia independiente de cada uno de ellos sobre la homeostasis esquelética. En algunos estudios que los han analizado conjuntamente, se ha comprobado una asociación estadísticamente significativa de los niveles de ácido fólico y vitamina B12 con la DMO, mientras que la concentración de homocisteína no parece tener una influencia significativa cuando los resultados se corrigen por la biodisponibilidad de esas vitaminas^{8,9}. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con la DMO, en otros estudios sí se ha observado una asociación independiente y estadísticamente significativa entre niveles de homocisteína y riesgo de fracturas¹⁰.

FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

Existe un polimorfismo de la MTHFR (C677T) que provoca una sustitución de una alanina por una valina. Ese cambio en la secuencia de aminoácidos reduce ligeramente la actividad enzimática, de manera que los individuos homocigotos TT tienen unos niveles séricos de homocisteína algo mayores que los individuos con alelos CC o CT. En un estudio japonés se observó que las mujeres postmenopáusicas con esa variante TT tenían una DMO más baja, lo que resulta concordante con los datos previos que tienden a relacionar los aumentos de la homocisteína con un mayor riesgo de osteoporosis¹¹. Sin embargo, esos resultados no se han podido confirmar en otros estudios¹².

Probablemente, esas discrepancias se deben, al menos en parte, a la interacción entre los factores genéticos y ambientales. De hecho, en algunos estudios recientes que han analizado conjuntamente la biodisponibilidad de vitaminas y el genotipo de la MTHFR, se ha visto que éste último se asocia a una menor masa ósea

Correspondencia: J. A. Riancho.
Dpto. de Medicina Interna.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander
Correo electrónico: rianchoj@unican.es

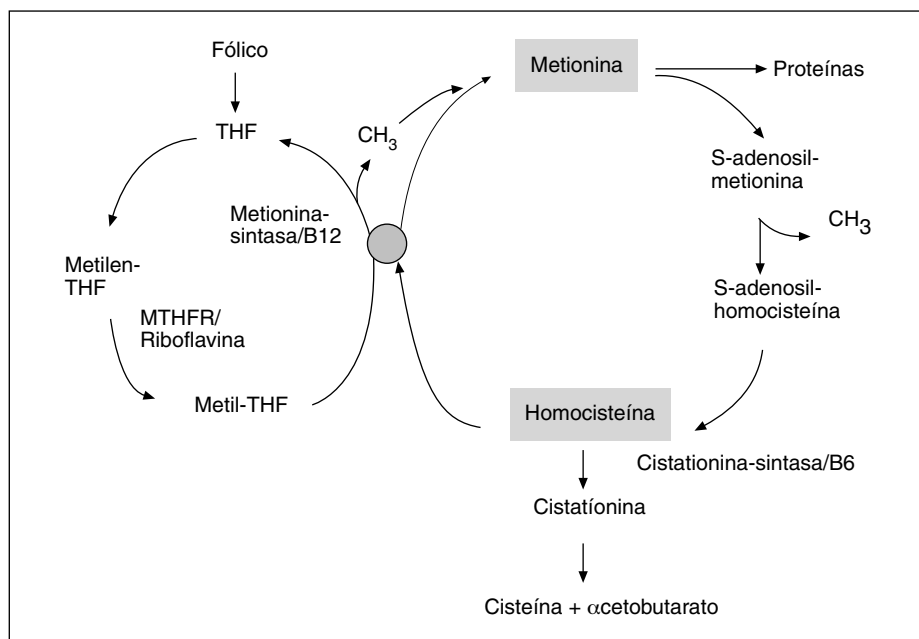


Fig. 1. Metabolismo de la homocisteína. THF: tetrahidrofolato; MTHFR: metilen-tetrahidrofolato-reductasa.

únicamente en los individuos con niveles bajos de ácido fólico o con una baja ingesta de riboflavina^{13,14}.

MECANISMOS DE ACTUACIÓN

Los mecanismos implicados en esas asociaciones no son bien conocidos. No obstante, en algunos modelos experimentales se ha comprobado que el aumento de la concentración de homocisteína disminuye la síntesis de osteocalcina y favorece la apoptosis de los osteoblastos^{15,16}. Además, la homocisteína puede interferir con la formación de puentes de colágeno y con la función de diversas proteínas de la matriz^{16,17} y quizás aumentar la osteoclastogénesis¹⁸. Por otro lado, es evidente que un aporte adecuado de vitaminas, incluyendo ácido fólico y vitamina B12, resulta necesario para el metabolismo normal de las células óseas¹⁹.

CONCLUSIÓN

En los últimos años se han llevado a cabo una serie de estudios que en conjunto señalan la existencia de una relación entre homocisteína, vitaminas y homeostasis esquelética. Así, los niveles elevados de homocisteína y los niveles bajos de vitamina B12 y ácido fólico tienden a aso-

ciarse a un mayor riesgo de osteoporosis. Sin embargo, aún desconocemos si existe una relación etiológica directa entre esos factores (todos o alguno de ellos) y la masa ósea, o si se trata simplemente de una relación casual, reflejo de la influencia negativa de un pobre estado nutricional sobre el esqueleto²⁰. La respuesta definitiva a esa cuestión posiblemente deberá esperar a los resultados de estudios de intervención que demuestren si la corrección de esas deficiencias vitamínicas específicas influye directamente sobre la masa ósea y las fracturas, como parece sugerir alguna publicación reciente²¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325:1202-7.
- McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fractures in older persons. *N Engl J Med*. 2004;350:2042-9.
- Van Meurs JBJ, Dhonukshe-Rutten RAM, Pluijm SMF, Van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med*. 2004;350:2033-41.
- Morris MS, Jacques PF, Selhub J. Relation between homocysteine and B-vitamin status indicators and bone mineral density in older Americans. *Bone*. 2005;37:234-42.

- Tucker KL, Hannan MT, Qiao N, Jacques PF, Selhub J, Cupples LA, et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:152-8.
- Stone KL, Bauer DC, Sellmeyer D, Cummings SR. Low serum vitamin B-12 levels are associated with increased hip bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1217-21.
- Goerss JB, Kim CH, Atkinson EJ, Eastell R, O'Fallon WM, Melton III LJ. Risk of fractures in patients with pernicious anemia. *J Bone Miner Res*. 1996;7:573-9.
- Cagnacci A, Baldassari F, Rivolta G, Arangino S, Volpe A. Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women. *Bone*. 2003;33:956-9.
- Golbahar J, Hamidi A, Aminzadeh MA, Omrani GR. Association of plasma folate, plasma total homocysteine, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, with bone mineral density in postmenopausal Iranian women: a cross-sectional study. *Bone*. 2004;33:760-5.
- Dhonukshe-Rutten RAM, Pluijm SMF, de Groot LCPM, Lips P, Smit JH, van Staveren WA. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res*. 2005;20:921-9.
- Miyao M, Morita H, Hosoi T, Kurihara H, Inoue S, Hoshimo S, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Calcif Tissue Int*. 2000;66:190-4.
- Villadsen MM, Bünger MH, Carstens M, Stenkaer L, Langdahl BL. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism is associated with osteoporotic vertebral fractures, but is a weak predictor of BMD. *Osteoporos Int*. 2005;16:411-6.
- McLean RR, Karasik D, Selhub J, Tucker KL, Ordovas J, Russo GT, et al. Association of a common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with bone phenotypes depends on plasma folate status. *J Bone Miner Res*. 2004;19:410-8.
- MacDonald HM, McGuigan FE, Fraser WD, New SA, Ralston SH, Reid DM. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism interacts with riboflavin intake to influence bone mineral density. *Bone*. 2004;35:957-64.
- Sakamoto W, Isomura H, Fujie K, Deyama Y, Kato A, Nishihira J, et al. Homocysteine attenuates the expression of osteocalcin but enhances osteopontin in MC3T3-E1 preosteoblastic cells. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1740:12-6.
- Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, Blom HJ, Boers GH. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in pa-

- tients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1315:159-62.
17. Hutchinson S, Aplin RT, Webb H, Kettle S, Timmermans J, Boers GH, et al. Molecular effects of homocysteine on cEGF domain structure: insights into the pathogenesis of homocystinuria. *J Mol Biol*. 2005;346: 833-44.
18. Herrmann M, Widmann T, Colaizzi G, Colucci S, Zallone A, Herrmann W. Increased osteoclast activity in the presence of increased homocysteine concentrations. *Clin Chem*. 2005;51 (12):2348-53.
19. Carmel R, Lau KH, Baylink DJ, Saxena S, Singer FR. Cobalamin and osteoblast-specific proteins. *N Engl J Med*. 1988;319:70-5.
20. Raisz LG. Homocysteine and osteoporotic fractures-culprit or bystander? *N Engl J Med*. 2004;350:2089-90.
21. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Satoh K. Effect of folate and methocobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293: 1082-8.