

# RELACIÓN ENTRE HOMOCISTEÍNA Y MASA ÓSEA EN PACIENTES ALCOHÓLICOS

E. GARCÍA-VALDECASAS CAMPELO<sup>a</sup>, E. GONZÁLEZ REIMERS<sup>a</sup>,  
F. SANTOLARIA FERNÁNDEZ<sup>a</sup>, M.J. DE LA VEGA PÉREZ<sup>b</sup>,  
J. ALVISA NEGRÍN<sup>a</sup>, J. VIÑA RODRÍGUEZ<sup>a</sup>  
Y E. RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>MEDICINA INTERNA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS.  
LA LAGUNA. SANTA CRUZ DE TENERIFE. ESPAÑA.  
<sup>b</sup>LABORATORIO. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS.  
LA LAGUNA. SANTA CRUZ DE TENERIFE. ESPAÑA.

**Introducción.** En el paciente alcohólico se observa la presencia de osteopatía. La homocisteína puede interferir con la formación del colágeno, la mineralización ósea y aumentar el riesgo de fracturas osteoporóticas. Algunos autores han encontrado relación entre la homocisteína y las fracturas óseas pero no se ha estudiado en pacientes alcohólicos.

**Pacientes y métodos.** Estudiar en 43 pacientes alcohólicos la relación entre la densidad mineral ósea, hormonas, osteocalcina, N-Telopéptido terminal y la homocisteína. Grupo control de 63 individuos.

**Resultados.** Los niveles séricos de homocisteína estaban ligeramente más elevados en los pacientes respecto a los controles (más en cirróticos que en no cirróticos) pero no de forma significativa. Un 38,5% de los pacientes presentaba osteoporosis. Aunque en los pacientes con osteoporosis los niveles de homocisteína estaban más aumentados no hallamos relación entre la homocisteína y la densidad mineral ósea en ninguna de las localizaciones analizadas ni en los valores hormonales ni en los marcadores óseos.

**Conclusiones.** No hemos encontrado relación entre el aumento de la homocisteína y la osteoporosis de los pacientes alcohólicos.

**PALABRAS CLAVE:** osteoporosis, homocisteína, alcoholismo.

**Introduction.** Alcoholism leads to osteoporosis. Homocysteine (tHcys) may weaken bone by interfering with collagen cross-linking. Some authors have found a relation between tHcys and bone fracture in clinical settings different from alcoholism.

**Methods.** We studied the relationship between bone mineral density, hormones, bone metabolism markers and homocysteine in 43 alcoholics patients. Data were compared with those obtained on 63 controls.

**Results.** Serum homocysteine were slightly non-significantly higher among patients than controls and among cirrhotic than non-cirrhotic patients. A total of 38.5% patients had osteoporosis. Although homocysteine levels were slightly high in patients with osteoporosis, no relationships were observed between homocysteine and bone mineral density at any of the bone sites analyzed or in hormones or serum markers of bone metabolism.

**Conclusion.** We found no relationship between the number of homocysteine and osteoporosis of alcoholic patients.

**KEYS WORDS:** osteoporosis, homocysteine, alcoholism.

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por una baja masa ósea para la edad y el sexo del individuo, con alteración de la microarquitectura de los huesos, lo que le confiere una mayor fragilidad ósea y una mayor facilidad para la aparición de fracturas<sup>1</sup>. Es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y una de las primeras causas de morbimortalidad en el anciano<sup>2</sup>.

El consumo de bebidas alcohólicas es uno de los principales factores relacionados con el estado de salud de los individuos y de las poblaciones. Constituye un enorme pro-

blema de salud pública en la mayoría de los países desarrollados por los efectos nocivos que produce. Sus consecuencias de orden físico, social y mental tienen un gran impacto socio-sanitario, a lo que hay que unir los enormes costes sociales y económicos derivados tanto de la utilización de los servicios sanitarios como de los problemas laborales que ocasiona por los accidentes, el absentismo y el bajo rendimiento.

Las complicaciones orgánicas son múltiples. Entre ellas destaca una osteopatía, caracterizada sobre todo por osteoporosis, aunque hemos de señalar que esta relación no se observa en mujeres posmenopáusicas<sup>3-6</sup>. Los pacientes alcohólicos, dada su forma de vida, presentan una mayor propensión a las caídas y traumatismos, hecho que se conoce desde hace unos cuarenta años. Con las salvedades indicadas<sup>5</sup> el paciente alcohólico es propenso a las fracturas óseas<sup>7,8</sup>. A lo largo de estas últimas décadas se ha caracterizado la patología ósea de estos pacientes que consiste fundamentalmente en una osteoporosis de bajo recambio<sup>9</sup> donde juega un papel

esencial la malnutrición concomitante propia del alcohólico. Diversas variables pueden influir en la osteopatía de estos pacientes; se incluyen factores dietéticos (escasa ingesta de proteínas, calcio y vitamina D), malabsortivos (insuficiencia pancreática y malabsorción ligada al efecto tóxico del etanol), tipo de vida (paro, marginación y escaso ejercicio), hepatopatía (síntesis de vitamina D, hormonas tiroideas e insulina tipo 1 [IGF-1] y catabolismo de estrógenos) y miopatía crónica caracterizada por atrofia muscular, o alteraciones del metabolismo calcio/fosfórico entre otros. Así pues, son múltiples los factores que se alteran en el paciente alcohólico crónico pero aún no se ha estudiado en este tipo de pacientes el papel que podría estar jugando la homocisteína (tHcys).

La hipótesis de que la tHcys puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis se basa en las observaciones realizadas en pacientes con homocistinuria, una rara enfermedad autosómica recesiva, que se caracteriza por niveles elevados de tHcys en plasma y diversas manifestaciones clí-

Todos los autores reseñados aceptan el envío de esta publicación, que no ha sido publicada anteriormente ni enviada simultáneamente a otra publicación.

Correspondencia: E. García-Valdecasas Campelo. Hospital Universitario de Canarias. Servicio de Medicina Interna.  
Ofra s/n. La Cuesta.  
38320 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.  
Correo electrónico: h\_helene@hotmail.com

nicas. Estos pacientes también presentan una alta incidencia de osteoporosis prematura y fracturas<sup>10,11</sup>.

La tHcys es un aminoácido intermedio formado en el metabolismo de la metionina que puede interferir con la formación de colágeno, la mineralización ósea y por ende aumentar el riesgo de fracturas osteoporóticas<sup>12</sup>. Estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro* apoyan el hecho de que los trastornos del metabolismo de la tHcys alteran el colágeno del hueso<sup>13-17</sup>.

Dado este relevante papel no es de extrañar que haya estudios que encuentran una relación positiva entre la tHcys y las fracturas osteoporóticas<sup>18,19</sup>, aunque no se encuentra relación con la densidad mineral ósea (DMO)<sup>19</sup>. Por otro lado el estudio de Gjesdal encuentra que los niveles elevados de tHcys se relacionan con una menor DMO en mujeres pero no en hombres<sup>20</sup>. Nilsson no encuentra relación entre DMO y tHcys en un grupo de pacientes psiquiátricos<sup>21</sup>.

Hemos realizado este estudio con el objetivo de analizar si existe relación entre los niveles de tHcys en pacientes alcohólicos y la alteración del metabolismo óseo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos estudiado 43 pacientes alcohólicos (34 varones), todos ellos bebedores de más de 80 g/día durante los últimos 5 años. La edad media de los pacientes era de  $48,88 \pm 10,66$  años (rango 23-68), 24 no cirróticos y 19 cirróticos. El diagnóstico de cirrosis se basó en criterios clínicos y analíticos así como por anatomía patológica en 10 casos. No había diferencias entre las edades de ambos grupos (cirróticos  $49,42 \pm 8,9$  años y en los no cirróticos  $48,41 \pm 11,15$  años,  $p = 0,54$ ) ni en la proporción entre hombres y mujeres ( $p = 0,64$ ). Las muestras sanguíneas se extrajeron a las ocho de la mañana tras el ayuno nocturno y tras la estabilización del cuadro clínico que motivó el ingreso. Dicha extracción se realizaba lo más cercanamente posible a la medición de la composición corporal. A los pacientes se les realizó análisis rutinario con hemograma, coagulación, bioquímica completa, orina de 24 horas con creatinina, calcio, fósforo y magnesio. Del

suero extraído examinamos posteriormente la parathormona (PTH) intacta, la 1,25 dihidroxivitamina D, estradiol, testosterona, T4 libre, cortisol basal, osteocalcina, N-telopéptido Terminal y tHcys.

Por último, el análisis de la composición corporal se realizó mediante DXA (Hologic QDR-2000 software v 5.54) con lo que se determinó la DMO de la columna lumbar (L2, L3, L2-L4), cuello, trocánter, triángulo de Ward, zona intertrocanterea y total de cadera, cabeza, tronco, extremidades, costillas, columna lumbar y pelvis, que son las subregiones de la DXA (Dual  $\square$  absorciometry Hologic QDR-2000 software V 5.54) corporal total.

Se definieron como osteoporóticos aquellos pacientes que presentaban un T-score inferior a  $-2,5$  y osteopénicos entre  $-1$  y  $-2,5$  DE del valor T. Clasificamos a nuestros pacientes en osteoporóticos o no osteoporóticos en columna lumbar y cuello femoral según el T-score, y, posteriormente, los clasificamos en osteoporóticos o no si el T-score era menor de  $2,5$  en alguna de las citadas localizaciones. Dada la alta proporción de varones realizamos también el análisis definiendo osteoporosis en base al Z-score. Solamente en el triángulo de Ward se observaba una distribución diferente de la proporción de osteoporóticos respecto al T-score.

En el análisis estadístico realizamos una comparación entre los pacientes cirróticos y los no cirróticos a partir de los parámetros citados anteriormente mediante una T-student, tras comprobar que se ajustaban a una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Por otro lado analizamos las relaciones de los parámetros cuantitativos antes mencionados con la tHcys mediante una correlación de Pearson.

El grupo control estaba compuesto por 63

individuos (18 mujeres), de 23-80 años de edad, aparentemente sanos y bebedores de menos de 10 g de alcohol al día.

## RESULTADOS

Los valores de tHcys estaban ligeramente más elevados en los pacientes ( $14,82 \pm 12,36$  mg/dl) que en los controles ( $14,21 \pm 0,40$  mg/dl).

En la tabla 2 mostramos los valores de tHcys en los pacientes con y sin osteoporosis en los diferentes lugares en los que este rasgo fue analizado. Como vemos no existen diferencias significativas entre ambos grupos aunque en algunas localizaciones los pacientes con osteoporosis presentan niveles más elevados de tHcys que los no osteoporóticos. Cinco cirróticos y 2 no cirróticos presentaban osteoporosis en la columna, 10 y 6 en el cuello, 7 y 3 en el trocánter, 12 y 7 en la zona intertrocanterea, 11 y 7 en el triángulo de Ward, y 9 y 4 en cualquier localización. No encontramos diferencias significativas en los niveles de tHcys entre los pacientes con osteoporosis y sin ella (tabla 1), ni existió significación estadística entre los valores de tHcys y la DMO. Tampoco encontramos diferencias significativas en los niveles de tHcys entre osteoporóticos y no osteoporóticos definidos en base al Z-score en el triángulo de Ward.

No encontramos relación entre la tHcys y las variables analizadas referentes al metabolismo calcio/fosfórico, a excepción de una correlación positiva entre la tHcys y el cortisol ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,02$ ).

En la tabla 2 se exponen los resultados obtenidos de analizar los diferentes valores de las sustancias involucradas en el metabolismo calcio-fosfórico tanto en pacientes cirróticos como no cirróticos.

Tabla 1  
Valores de homocisteína en las diferentes localizaciones analizadas

Homocisteína	No osteoporosis	Osteoporosis	t	p
Cuello	$12,20 \pm 4,67$	$15,53 \pm 8,22$	1,47	0,15
Columna	$13,26 \pm 5,63$	$13,72 \pm 7,68$	0,20	0,83
Trocánter	$13,42 \pm 6,64$	$13,22 \pm 5,46$	0,09	0,92
Intertrocántereo	$13,63 \pm 7,35$	$12,68 \pm 4,45$	0,45	0,65
Triángulo Ward	$11,06 \pm 3,47$	$14,38 \pm 6,69$	1,2	0,22
Cualquier localización	$14,67 \pm 15,05$	$15,93 \pm 8,91$	0,99	0,32

**Tabla 2**  
Valores de los marcadores del metabolismo Ca/P en los pacientes

	Cirróticos	No cirróticos	t	p
Homocisteína	15,50 ± 7,90	13,63 ± 5,65	0,74	0,46
Vitamina D	33,14 ± 23,53	32,33 ± 14,23	0,09	0,92
T4 libre	1,14 ± 0,34	1,31 ± 0,28	1,24	0,22
PTHi	87,57 ± 85,52	73,57 ± 84,16	0,41	0,68
Cortisol	16,09 ± 5,65	18,24 ± 6,90	0,84	0,40
Estradiol	33,72 ± 8,91	33,79 ± 18,40	0,11	0,99
Testosterona	5,62 ± 4,99	13,90 ± 12,26	2,19	0,03
Osteocalcina	2,78 ± 2,93	3,24 ± 2,33	0,43	0,67
Telopéptido	0,86 ± 0,69	0,59 ± 0,28	1,19	0,24

PTHi: hormona paratiroidea intacta.

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran en general que la relación de la tHcys con la osteopatía del alcohólico es escasa. Los valores de tHcys ligeramente superiores en los pacientes y más aún en los cirróticos, pueden interpretarse en relación con el déficit nutricional de estos pacientes en los que se observa frecuentemente déficit de B12, B6 y ácido fólico. Estos parámetros no han sido analizados en el presente estudio ni tampoco el riesgo vascular que clásicamente se relaciona con la hiperhomocisteinemia<sup>22,23</sup> y que, aunque con alguna controversia<sup>24</sup>, está aumentado en el alcohólico<sup>25</sup>. Diversos autores han analizado los niveles de tHcys en cirróticos y no cirróticos y han descubierto que la tHcys puede estar implicada en la fibrogénesis hepática y que suele aparecer elevada en los pacientes cirróticos<sup>26-28</sup>.

La hiperhomocisteinemia se asocia a mayor riesgo de fracturas<sup>18,19</sup>, en posible relación con la interferencia que ejerce en el metabolismo del colágeno<sup>13-17</sup>. La estructura del colágeno es lo que le confiere la elasticidad al hueso y por lo tanto la resistencia a la fractura. Si bien la definición de osteoporosis incluye una alteración cualitativa del hueso que predispone a la fractura<sup>1</sup> y aunque una menor DMO es factor de riesgo para fractura, la presencia de un T-score bajo para definir la osteoporosis no conlleva necesariamente que dicha fractura exista. Tal vez esta reflexión permita explicar la ausencia de relación que hemos encontrado en nuestro estudio entre tHcys y DMO, y las diferencias con los resultados obtenidos por otros autores<sup>20,21</sup>. Sin

embargo, como señalamos, no hay estudios que relacionen la masa ósea con la tHcys en alcohólicos. Los resultados de nuestro trabajo no muestran relación entre tHcys y osteoporosis. En cuello femoral se observa en general una tendencia a niveles más altos de tHcys en pacientes con osteoporosis. Es posible que las diferencias llegaran a alcanzar el nivel de significación estadística con mayor número de casos aunque esta especulación no se sustenta con los datos presentados.

En conclusión, la tHcys no se relaciona con la masa ósea ni con la presencia de osteoporosis definida según el T-score (o el Z-score en varones) en nuestra población de alcohólicos, aunque por lo general los pacientes con osteoporosis tienen una tendencia no significativa a presentar niveles más elevados de tHcys que los no osteoporóticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- National Institute of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001;285:785-95.
- Wolinsky FD, Flitzgerald JF, Stump TE. The effects of hip fracture on mortality, hospitalization, and functional status: a prospective study. Am J Public Health. 1997;87:398-402.
- Laitinen K, Valimaki M, Keto P. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women. Calcif Tissue Int. 1991;48:224-31.
- Feskanich D, Korrick SA, Greenspan SL, Rosen HN, Colditz GA. Moderate alcohol consumption and bone density among postmenopausal women. J Womens Health. 1999;8:65-73.

- Turner RT. Skeletal response to alcohol. Alcohol Clin Exp Res. 2000;24:1693-701.
- Ganry O, Baudouin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: The EPIDOS Study. Epidemiologie de l'Osteoporose. Am J Epidemiol. 2000;151:773-80.
- Saville PD. Changes in bone mass with age and alcoholism. J Bone Joint Surg. 1965;47:492-9.
- Nilsson BE, Westlin NE. Changes in bone mass in alcoholics. Clin Orthop Rel Res. 1973;90:229-32.
- Ricco H, Cabranes JA, Cabello J, Gómez Castresana F, Hernández ER. Low serum osteocalcin in acute alcohol intoxication: a direct toxic effect of alcohol on osteoblast. Bone Mineral. 1987;2:221-5.
- Harpey JP, Rosenblatt DS, Cooper BA, Le Moel G, Roy C, Lafourcade J. Homocystinuria caused by 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: a case in an infant responding to methionine, folic acid, pyridoxine, and vitamin B12 therapy. J Pediatr. 1981;98:275-8.
- Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthetase deficiency. Am J Hum Genet. 1985;37:1-31.
- Miyao MK, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Ouchi Y. Possible involvement of increasing plasma homocysteine level in the age dependent bone loss. J Bone Miner Res. 2000;15 Suppl 1:S459.
- McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. St. Louis: Osteoporosis, 2.<sup>a</sup> ed. Mosby CV, editor. 1966. p. 155.
- Harris ED Jr, Sjoerdsma A. Collagen profile in various clinical conditions. Lancet. 1966;2:707-11.
- Kang AH, Trelstad RL. A collagen defect in homocystinuria. J Clin Invest. 1973;2:2571-8.
- Jackson SH. The reaction of homocysteine with aldehyde: an explanation of the collagen defects in homocystinuria. Clin Chim Acta. 1973;45:215-7.
- Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, Blom HJ, Boers GH. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. Biochim Biophys Acta. 1996;1315:159-62.
- McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. N Engl J Med. 2004;350:2042-9.
- Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, 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.
- Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Drevon CA, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine level and bone mineral density. The Hordaland Homocysteine Study. Arch Intern Med. 2006;166:88-94.
- Nilsson K, Gustafson L, Isaksson A, Hutberg B. Plasma homocysteine and markers of bone metabolism in psychogeriatric patients. Scan L Clin Lab Invest. 2005;65:671-80.

22. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;274:1049-57.
23. Clarke R. Un updated review of the published studies of homocysteine and cardiovascular disease. In *J Epidemiol*. 2002;31:70-1.
24. Bryson CL, Mukamal KJ, Mittleman MA, Fried LP, Hirsch CH, Kitzman DW, et al. The association of alcohol consumption and incident heart failure: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:305-11.
25. Okamura T, Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, Miyamatsu N, Nakamura Y, et al. Alcohol consumption and the coronary artery calcium in middle-aged Japanese men. *Am J Cardiol*. 2006;98:141-4.
26. Bosy-Westphal A, Petersen S, Hirichsen H, Czech N, J Muller M. Increased Plasma homocysteine in liver cirrhosis. *Hepato Res*. 2001;20:28-38.
27. García-Tevijano ER, Berasain C, Rodríguez JA, Corrales FJ, Arias R, Martín-Duce A, et al. Hyperhomocysteinemia in liver cirrhosis: mechanism and role in vascular and hepatic fibrosis. *Hypertension*. 2001;38:1217-21.
28. Ventura P, Rosa MC, Abbati G, Marchini S, Grandone E, Vergura P, et al. Hyperhomocysteinemia in chronic liver diseases: role of disease stage, vitamin status and methyltetrahydrofolate reductase genetics. *Liver Int*. 2005;25:49-56.