

Original

## Homocisteína, vitaminas relacionadas y estilos de vida en personas de edad avanzada: estudio SÉNECA

G. Varela-Moreiras, J. M.<sup>a</sup> Escudero y E. Alonso-Aperte

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad CEU San Pablo. Madrid. España.

### Resumen

El Estudio SÉNECA es un estudio longitudinal prospectivo, con un seguimiento de diez años, en personas de edad avanzada europeas (19 ciudades, 2.100 hombres y mujeres, nacidos entre 1913 y 1918). Se han evaluado en el presente trabajo la homocisteinemia en los diferentes países participantes, su relación con las vitaminas ácido fólico, B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>, así como otros factores y estilos de vida que potencialmente pueden modificar la concentración de tHcy: alcohol y tabaco. La homocisteinemia media de todos los centros participantes es de 15,98 µmol/l, aunque con importantes diferencias geográficas: se observa un marcado patrón norte-sur en el que las concentraciones más bajas corresponden a los países mediterráneos, obteniéndose diferencias por encima de 4 µmol/l al comparar con países del centro y norte europeo. Los hombres presentan generalmente valores más elevados de tHcy que las mujeres, aunque esta diferencia no se observa en los países donde la homocisteinemia media es más elevada. Para estudiar el efecto del envejecimiento *per se*, se compararon los resultados de tHcy con los obtenidos diez años antes, encontrándose diferencias significativas para los mismos individuos. Los valores sanguíneos de folato y vitamina B<sub>12</sub> también difieren significativamente según los centros, mostrando el mismo patrón norte sur y se correlacionan de forma inversa con los valores de homocisteinemia. Tanto la concentración plasmática de folato como la de vitamina B<sub>12</sub>, pero no la de vitamina B<sub>6</sub>, se comportan como predictores potentes de la tHcy. La ingesta absoluta de alcohol se correlaciona positiva y significativamente con la tHcy: los no bebedores presentan la homocisteinemia más baja mientras

### HOMOCYSTEINE RELATED VITAMINS AND LIFESTYLES IN THE ELDERLY PEOPLE: SENECA STUDIO

#### Abstract

The SENECA study started in 1988 and consisted of a random age- and sex-stratified sample of inhabitants of 19 European towns. A total of 2,100 elderly people were finally able to be included in the study. The present study includes results for total plasma homocysteine (tHcy) and the related vitamins folate, B<sub>12</sub> and B<sub>6</sub>. Other style factors as alcohol consumption or smoking have been also evaluated. The lowest values for tHcy corresponded to Mediterranean countries (Portugal, Spain, and Greece), compared to central or northern european countries (Netherland or Belgium (differences higher than 4 µmol/l). In addition, an interesting north-south gradient is observed, with the lowest values for tHcy corresponding to Betanzos (Spain), 12.38 µmol/l followed by both centers in Portugal, whereas the highest concentrations are found in Maki (Poland), 21.92 µmol/l and Culemborg (Netherlands), 20.41 µmol/l. The mean tHcy concentration for all the European centers was 15.98 µmol/l. Effect of sex has been also evaluated: those countries with the lowest tHcy concentration (i.e. Spain or Portugal) show significant ( $p < 0.01$ ) higher tHcy concentration in men *vs* women, whereas these differences by sex are not observed in countries with the highest tHcy values. The effect of "aging" within the same individuals after ten years of follow up was also evaluated: a significant difference was observed for the same individuals in the 10-years period. Plasma folic acid was compared to tHcy values, resulting also in marked differences between north and southern countries. Plasma vitamin B<sub>12</sub> also shows a close pattern. Either plasma folate or vitamin B<sub>12</sub> were shown as strong predictors of tHcy. This effect was not observed for plasma vitamin B<sub>6</sub>. Total alcohol intake was positively and significantly ( $p < 0.01$ ) correlated with tHcy ("no" intake corresponded with the lowest tHcy, 14.3 µmol/l *vs* "high" intake-over 30 g/d-with the highest tHcy, 17 µmol/l). The type of alcoholic bevera-

Correspondencia: Gregorio Varela-Moreiras.  
Dpto. de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos.  
Facultad de Farmacia.  
Universidad CEU San Pablo.  
Urb. Montepríncipe. Ctra. Boadilla, km. 5,3.  
28668 Boadilla del Monte (Madrid).  
E-mail: gvarela@ceu.es  
gvarela@fen.org.es

Recibido: 5-II-2007.  
Aceptado: 20-II-2007.

que los consumidores habituales de más de 30 g diarios de etanol presentan la homocisteinemia más elevada, encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos. No obstante, el efecto difiere según el tipo de bebida más frecuente: el consumo de vino y bebidas de alta graduación alcohólica se correlaciona positivamente con los valores de Hcy, mientras que no se observa asociación en el caso de la cerveza. El tabaquismo influye en la tHcy. Así, los fumadores, pero también los ex fumadores, presentan concentraciones más elevadas que los no fumadores.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:363-70)

Palabras clave: *Homocisteína. Edad avanzada. Folatos. Vitamina B<sub>12</sub>. Vitamina B<sub>6</sub>. Alcohol. Tabaco.*

## Introducción

En los últimos años se ha prestado una especial y creciente atención a la elevación de los niveles del aminoácido homocisteína (Hcy) en sangre, hiperhomocisteinemia, como uno de los factores de riesgo de enfermedad arterioesclerótica precoz<sup>1,2</sup>. La hiperhomocisteinemia está en directa asociación con el estatus en ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> o cianocobalamina y vitamina B<sub>6</sub> o piridoxina, vitaminas que intervienen como coenzimas o cofactores enzimáticos en el metabolismo de la homocisteína<sup>3</sup>.

La metionina (Met) es un aminoácido esencial que se encuentra presente en cantidades importantes en los alimentos de origen animal. La Met se transforma en Hcy mediante dos reacciones sucesivas<sup>4</sup>. En la primera, la Met se transforma en S-adenosilmetionina (SAM), la cual se considera como el donante universal de grupos metilo, ya que participa en más de cien reacciones conocidas de metilación: proteínas, fosfolípidos, colina, creatina, ADN/ARN, etc. Una vez que se ha cedido el grupo metilo para estas diferentes reacciones, la SAM se transforma en S-adenosilhomocisteína, que es posteriormente hidrolizada a tHcy y adenosina, siendo esta la única fuente de tHcy en vertebrados. La Hcy no es un aminoácido esencial y no se encuentra presente en la dieta<sup>5</sup>. Debido a que la tHcy es potencialmente tóxica para la célula, existen unos mecanismos precisos para exportar el exceso a sangre. Para ello, una vez formada, puede seguir dos rutas: transulfuración y remetilación. Así, en la transulfuración, la Hcy se transforma en cisteína mediante dos reacciones dependientes de la vitamina B<sub>6</sub>. En la ruta de la remetilación, la tHcy se metila para formar metionina mediante dos rutas metabólicas independientes: la primera requiere del ácido 5-metiltetrahidrofólico como cosubstrato y de metilcobalamina como coenzima. La segunda, mucho más específica, emplea a la betaína como fuente de grupos metilo<sup>6,7</sup>.

Las personas mayores son susceptibles a la desnutrición favorecida por una serie de factores: tabaquismo, escaso contacto social, capacidad de masticación disminuida, medicación crónica, pérdida de peso in-

ge was also evaluated: wine and spirits drinkers showed positively significant ( $p < 0.005$ ) correlation whereas beer intake was not significantly associated. Smoking was also analysed: "never" smokers had the lowest tHcy concentration ( $13.82 \pm 0.20 \mu\text{mol/l}$ ) vs "current" smokers ( $16.64 \pm 0.35 \mu\text{mol/l}$ ), a significant difference ( $p < 0.05$ ).

(*Nutr Hosp.* 2007;22:363-70)

Key words: *Homocysteine. Elderly. Foliates. Vitamin B<sub>12</sub>. Vitamin B<sub>6</sub>. Alcohol. Tobacco.*

voluntaria, necesidad de ayuda, alimentación desequilibrada, nivel de instrucción bajo, tener más de 85 años, economía precaria y sedentarismo, entre otros factores<sup>8,9</sup>. La concentración sanguínea de tHcy parece incrementarse a medida que envejecemos<sup>10-12</sup>. Los rangos más habitualmente encontrados en diferentes estudios son los siguientes: recién nacidos e infancia, 3-6  $\mu\text{mol/l}$ ; adolescentes, 5-8  $\mu\text{mol/l}$ ; adultos, 5-13  $\mu\text{mol/l}$ ; personas de edad, >10  $\mu\text{mol/l}$ <sup>12,13</sup>. En un estudio muy interesante realizado en Francia, se encontró en población centenaria unas concentraciones plasmáticas de Hcy entre 25 y 27  $\mu\text{mol/l}$ <sup>14</sup>. La concentración de Hcy aumenta progresivamente con la edad en ambos sexos<sup>15</sup>. Dicho incremento podría relacionarse con la disminución de las concentraciones de las vitaminas necesarias para el metabolismo de la Hcy<sup>16</sup>. De hecho, la elevación de Hcy se puede considerar como un hecho prácticamente universal, debida en gran medida a estados deficitarios en vitaminas<sup>17</sup>. Especial relevancia tiene el hecho del interés actual en conocer la influencia que tienen elevaciones moderadas en la concentración de Hcy sobre diferentes situaciones neurodegenerativas, especialmente en aquellas asociadas con una menor capacidad cognitiva. Entre estas últimas, demencia vascular y no vascular, esquizofrenia, depresión, y Alzheimer<sup>18-21</sup>.

También el estilo de vida tiene influencia en la regulación de la Hcy<sup>13,22</sup>: así, el tabaquismo, la falta de ejercicio, y el consumo elevado de alcohol y de café tienen un efecto moderado, aumentando la concentración de Hcy<sup>22-25</sup>. Dicho efecto parece potenciarse cuando coincide con un estado deficitario de las vitaminas reguladoras del ciclo metionina/metilación, principalmente ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub><sup>26-28</sup>. Igualmente, numerosos fármacos pueden potencialmente modificar la concentración de Hcy<sup>29</sup>.

El SÉNECA (*Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action*) fue el primer estudio realizado en Europa que comparó poblaciones de diferentes países con el fin de evaluar la repercusión de los diferentes patrones alimentarios en el estado nutricional y, especialmente, en el estado de salud de las personas de edad avanzada<sup>8,9,30</sup>. Nosotros hemos tenido

la oportunidad de determinar la concentración de Hcy en el SÉNECA BASAL y en el SÉNECA FINALE (1989 vs 1999), y para todos los países participantes. Además, se han determinado las concentraciones de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, para así correlacionarlas con la concentración de Hcy. Otros factores que pueden influir en la concentración de Hcy como vitamina B<sub>6</sub>, tabaquismo o consumo de alcohol total y tipo de bebida alcohólica, se han evaluado igualmente. Se presentan y discuten los resultados más significativos de este estudio.

## Material/pacientes y métodos

### Tipo de estudio y muestra

Longitudinal, considerando la edad, cohorte (año de nacimiento) y periodo de realización del estudio, siendo la edad el factor de interés, mientras que la cohorte y el periodo fueron considerados como factores de confusión. En la primera parte del Proyecto SÉNECA (*Survey in Europe on Nutrition in the Elderly: a Concerted Action*), entre 1988 y 1989, participaron 2.100 personas nacidas entre 1913 y 1918 residentes en 19 ciudades de 12 países europeos (SÉNECA BASAL). En 1993 se llevó a cabo el estudio de seguimiento (n = 1193) y en 1988 se finalizó el proyecto, tras diez años de seguimiento de la población (n = 1072), SENECA FINAL. Los centros participantes han sido de Dinamarca, Polonia, Suiza francófona e italiana, Bélgica, Portugal, Norte y Sur de Francia. En España participó Betanzos, una población de Galicia. Todos estos centros cumplían una serie de condiciones, como no ser muy industriales, ni ciudades dormitorio, tener una población entre 10.000 y 20.000 habitantes, así como hábitos dietéticos enraizados. La tabla I refleja algunas características generales y estilos de vida de interés en la población estudiada, en el periodo inicial basal.

Se realizaron varios tipos de pruebas: un cuestionario general que recogía información sobre datos personales (edad y sexo), situación demográfica, situación

socioeconómica y diversos aspectos del estilo de vida como actividad física, tabaquismo, etc., un estudio dietético, y parámetros antropométricos y bioquímicos.

### Parámetros bioquímicos

#### Determinación de homocisteína

La concentración de tHcy en suero se determinó mediante inmunoanálisis de polarización de fluorescencia utilizando un analizador IMx (Abbott División Diagnósticos, España), con un kit específico para la determinación de este aminoácido. El ensayo se basa en la tecnología de inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia (FPIA), de modo que la homocisteína unida se reduce a homocisteína libre mediante ditioneol (DTT). El DTT se encuentra mezclado con adenosina en exceso, y esta adenosina se une inmediatamente a la forma libre de la homocisteína convirtiéndose en S-adenosilhomocisteína (SAH) en presencia de SAH hidrolasa bovina.

#### Determinación de ácido fólico plasmático y vitamina B<sub>12</sub>

Se realizó mediante inmunoquimioluminiscencia (Abbott División Diagnósticos, España).

#### Determinación de vitamina B<sub>6</sub> plasmática

Se ha determinado mediante cuantificación del piridoxal fosfato plasmático (PLP), forma circulante principal de la vitamina. Se ha determinado por HPLC, con detección fluorimétrica y derivatización precolumna, mediante kit (Chromsystems, Munich, Alemania).

### Estadística

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante paquete estadístico SPSS 11.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). A las variables estudiadas se les aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para normalidad. Los parámetros tHcy, folato plasmático, vitamina B<sub>12</sub> plasmática y vitamina B<sub>6</sub> plasmática requirieron una transformación logarítmica para así obtener una distribución de normalidad. Los resultados se muestran como medias geométricas e intervalos de confianza al 95%. Las diferencias entre hombres y mujeres se analizaron mediante test *t* de Student. Se aplicaron coeficientes de correlación Pearson para conocer las asociaciones entre variables continuas. La distribución de frecuencias para la categorización de variables se hizo mediante test no paramétrico  $\chi^2$ . Se ha realizado análisis de varianza (ANOVA) para conocer la asociación entre tHcy y el resto de parámetros estudiados. El nivel de significación estadística para los valores P se ha establecido en  $p < 0,05$ .

Tabla I		
Características generales en el período basal de la población estudiada		
Variables	Mujeres (n = 1093)	Hombres (n = 1007)
Edad (años, media $\pm$ DS)	73 $\pm$ 1,8	73 $\pm$ 1,8
Educación (años, media $\pm$ DS)	7 $\pm$ 3,5	8,5 $\pm$ 4,0
No fumadores o ex fumadores $\geq$ 15 años (%)	88	43
Fumadores o ex fumadores $\leq$ 15 años (%)	12	57
Consumo de alcohol (%)	47	80
Actividad física habitual (%)	67	75
Índice de Masa Corporal (IMC) (%)		
$\leq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	39	39
$\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	61	61

## Resultados

En el Estudio SÉNECA, que incluye sujetos de 80-85 años de edad, los centros donde se han encontrado menores niveles de homocisteína total (tHcy) plasmática media han sido los correspondientes a la población española (Betanzos) y los de población portuguesa de edad (Vila Franca de Xira y Coimbra), ambos en el orden de 10-12  $\mu\text{mol/l}$ . En Dinamarca (Roskilde), Francia (Romans), Holanda (Culemborg) y Polonia (Marki), los valores medios de homocisteinemia han sido mucho más elevados e incluso en los dos últimos centros se han detectado cifras superiores a 20  $\mu\text{mol/l}$ . La concentración media de tHcy en los países europeos participantes ha sido de 15,98, valor que supera el considerado como de riesgo y asociado con problemas cardiovasculares o enfermedades neurodegenerativas (14,0  $\mu\text{mol/l}$ )<sup>15-17</sup>.

En la tabla II se observa que la concentración de tHcy aumenta de manera significativa (1,39  $\mu\text{mol/l}$ ) después de diez años de seguimiento de la población ajustada por sexo. Sin embargo, para las vitaminas reguladoras analizadas (folato, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina B<sub>6</sub>), no se han encontrado diferencias significativas debidas al proceso de envejecimiento de la muestra europea estudiada.

La tabla III analiza el factor sexo en la concentración de homocisteína, y tanto a nivel transversal como longitudinal del estudio. Así, se observa una concentración significativamente mayor de tHcy en hombres que en mujeres, tanto en el periodo basal como en el final, aunque las diferencias tienden a reducirse tras diez años de seguimiento de la población. Las diferencias por sexo en la determinación basal son de 2,2  $\mu\text{mol/l}$  y en la determinación final se cuantifica en 1,7  $\mu\text{mol/l}$ .

En relación a las concentraciones plasmáticas de las vitaminas que regulan a la tHcy (tabla IV), al considerar el factor género, se observan mayores concentraciones para el folato y vitamina B<sub>12</sub> en hombres vs mujeres en el periodo basal, sin que se aprecien dichas diferencias al final del estudio. Recordemos que la concentración de tHcy se incrementa en las mujeres después de diez años de seguimiento, lo que se explicaría parcialmente por el empeoramiento en el estatus de las vitaminas reguladoras, que se aprecia en las

**Tabla II**  
Comparación de las concentraciones plasmáticas totales de homocisteína (tHcy) en hombres y mujeres en los periodos basal y final del estudio SÉNECA

tHcy	n	Hombres	n	Mujeres	p (sexo)
Basal ( $\mu\text{mol/l}$ )	661	16,1 (15,6, 16,6)	645	13,9 (13,6, 14,3)	<0,0001
Final ( $\mu\text{mol/l}$ )	130	16,9 (15,8, 17,9)	172	15,2 (14,2, 16,3)	0,03

Los resultados se expresan como media e intervalos de confianza al 95%.

**Tabla III**  
Concentración plasmática de las vitaminas reguladoras del metabolismo de la homocisteína de la población del estudio SÉNECA. Diferencias entre sexos y por proceso de envejecimiento

		n	Hombres	n	Mujeres	p (sexo)
Folato	Basal ( $\mu\text{g/l}$ )	372	6,4 (6,1, 6,7)	347	7,2 (6,8, 7,6)	0,0013
	Final ( $\mu\text{g/l}$ )	132	6,3 (5,7, 6,9)	165	6,8 (6,2, 7,4)	ns
Vitamina B <sub>12</sub>	Basal (ng/l)	372	396,4 (373,2, 419,7)	347	517,0 (475,4, 558,6)	<0,0001
	Final (ng/l)	132	417,0 (351,6-482,3)	165	448,7 (382,5, 514,9)	ns
Vitamina B <sub>6</sub>	Basal (nmol/l)	227	39,6 (34,7-44,4)	204	48,7 (40,1, 57,3)	0,0620
	Final (nmol/l)	130	61,3 (49,8, 72,8)	171	52,9 (43,8, 62,1)	ns

Los resultados se expresan como media e intervalos de confianza al 95%.

**Tabla IV**  
Concentración plasmática de homocisteína total (tHcy), folato, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina B<sub>6</sub> en la población participante en el estudio SENECA. Cambios entre los periodos basal y final

	tHcy ( $\mu\text{mol/l}$ )	Folato ( $\mu\text{g/l}$ )	Vitamina B <sub>12</sub> (ng/l)	Vitamina B <sub>6</sub> (nmol/l)
Final - Basal	1,39 (2,14, 0,63)	-0,58 (-1,38, 0,21)	-9,80 (-104,22, 84,61)	14,00 (-1,42, 29,42)
n	146	57	57	57
p (tiempo)	0,0003	ns	ns	ns

Los resultados se expresan como media de las diferencias observadas en el periodo final vs. periodo basal. Se expresan entre paréntesis los intervalos de confianza al 95%.

mujeres del SÉNECA Final. También hay diferencias geográficas en los niveles de los factores vitamínicos. Así, los centros pertenecientes al sur de Europa tienen concentraciones plasmáticas superiores de vitamina B<sub>12</sub> respecto a los del norte y este de Europa. Y el mismo patrón se observa con el ácido fólico, aunque no para la vitamina B<sub>6</sub>. En definitiva, los resultados encontrados para el ácido fólico plasmático y la vitamina B<sub>12</sub> plasmática muestran un patrón de gradiente nort-sur equivalente al ya descrito para la tHcy, correspondiendo los valores más bajos a Polonia, y los más elevados al sur de Europa, especialmente Portugal. Al mismo tiempo, se observan unas correlaciones inversas y significativas ( $p < 0,05$ ) entre la concentración de tHcy y las vitaminas ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

De acuerdo con los resultados que se presentan en la tabla V, tanto la concentración plasmática de folato como de vitamina B<sub>12</sub>, se comportan como predictores potentes de la concentración plasmática de homocisteína



**Tabla V**  
Coeficientes de regresión para la predicción de la homocisteína total en los individuos participantes en el estudio SÉNECA

VARIABLES DE PREDICCIÓN	$\beta$ ( $\mu\text{mol/l}$ )	p
Folato plasmático ( $\mu\text{g/l}$ )	-0,3544	< 0,001
vitamina B <sub>12</sub> plasmática (ng/l)	-0,0043	< 0,001
vitamina B <sub>6</sub> plasmática (nmol/l)		ns

$t\text{Hcy}$  ( $\mu\text{mol/l}$ ) = 19,5315 - 0,3544 Folato ( $\mu\text{g/l}$ ) - 0,0043 Vitamina B<sub>12</sub> (ng/l). Se han incluido las tres variables para análisis simple. R<sup>2</sup> observado (%) = 11,91 (p < 0,00001).

na, no observándose esta capacidad para la vitamina B<sub>6</sub>. De hecho, hemos estimado que los cambios a nivel plasmático de folato o vitamina B<sub>12</sub> pueden explicar hasta el 12% de la variación observada en la concentración plasmática de tHcy.

La cantidad de alcohol ingerida influye en la concentración de tHcy (tabla VI). Así, ingestas elevadas (> 30 g/día) causan una concentración significativamente superior en comparación a la población de personas de edad avanzada *No bebedoras*. La tabla VII muestra los resultados obtenidos en relación al tipo de bebida alcohólica más frecuentemente consumida y su relación con la concentración de tHcy. Los bebedores habituales de vino y/o destilados presentan una asociación marcada y positiva con la concentración de tHcy, efecto que no se observa en los individuos cuya bebida alcohólica de elección es la cerveza. En el Estudio SÉNECA se ha encontrado una asociación muy marcada entre tabaquismo y homocisteinemia (tabla VIII). Así, las diferencias encontradas en tHcy son muy significativas entre las personas de edad fumadores y los no fumadores (2,83  $\mu\text{mol/l}$ , p < 0,05). Es muy relevante también el resultado encontrado para los exfumadores ( $\leq$  15 años antes del periodo basal) vs fumadores: los valores de tHcy son prácticamente iguales en ambos grupos estudiados, manteniéndose además una diferencia significativa en la homocisteinemia entre no fumadores y ex fumadores (13,81  $\pm$  0,21  $\mu\text{mol/l}$  vs 16,21  $\pm$  0,28  $\mu\text{mol/l}$ , p < 0,05).

**Tabla VI**  
Efecto de la cantidad total de alcohol ingerido sobre la concentración de homocisteína plasmática total (tHcy) en los sujetos participantes del Estudio SÉNECA

g/día	n	Homocisteína total ( $\mu\text{mol/l}$ )
No	425	14,5 $\pm$ 0,18
Ligero (1-10 g/día)	331	15,0 $\pm$ 0,27
Moderado (11-30 g/día)	304	15,2 $\pm$ 0,33
Elevado (> 30 g/día)	200	17,0 $\pm$ 0,29*

Los resultados se expresan como media  $\pm$  error standard \* p < 0,05 comparativamente con grupo de no bebedores.

**Tabla VII**  
Efecto del tipo de bebida alcohólica sobre la concentración de homocisteína en sujetos participantes en el Estudio SÉNECA

	r	p
Total alcohol	+ 0,16	< 0,005
Vino	+ 0,15	< 0,005
Destilados	+ 0,07	< 0,05
Cerveza	+ 0,02	ns

**Tabla VIII**  
Efecto del tabaquismo sobre la concentración de homocisteína (tHcy) en sujetos participantes en el Estudio SÉNECA

	n	tHcy ( $\mu\text{mol/l}$ )
No fumadores	689	13,81 $\pm$ 0,21
Ex fumadores	393	16,21 $\pm$ 0,28 *
Fumadores activos	256	16,64 $\pm$ 0,35 *

Los resultados se expresan como media  $\pm$  error standard.  
\* p < 0,05 comparativamente con grupo de no fumadores.

## Discusión

Se ha encontrado un marcado gradiente norte-sur entre los países europeos participantes. En definitiva, si se comparan las poblaciones del Sur Europeo con el Norte o Este de Europa se hallan diferencias en los niveles de tHcy de 8-10  $\mu\text{mol/l}$ . En relación con la edad, los determinantes genéticos y nutricionales parecen ser las más importantes causas de hiperhomocisteinemia en el periodo neonatal e infantil, mientras que los determinantes relacionados con el estilo de vida lo serían en la edad adulta<sup>2</sup>. En el anciano, sin embargo, parece producirse una importante interacción de factores nutricionales (p.ej.: deficiencia generalizada en vitamina B<sub>12</sub>), un estilo de vida sedentario, el deterioro renal, así como la interacción de uno o varios fármacos con vitaminas reguladoras del amino-ácido, siendo especialmente significativas las numerosas interacciones descritas con el ácido fólico<sup>12,18,27,29</sup>. También es necesario tener en cuenta que la homocisteína es un indicador funcional del estado en ácido fólico y en vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>, por lo que la elevación podría atribuirse a una situación inadecuada en estos nutrientes, fenómeno universal que ocurre a medida que envejecemos<sup>19,20</sup>.

Las variaciones con respecto al sexo se asocian fundamentalmente a las diferencias hormonales esteroideas<sup>13</sup>. En este sentido, también es importante la observación de la disminución de la tHcy en varones tratados con estrógenos. Es significativo igualmente el hecho de que en la infancia, aún cuando no se

encuentran diferencias significativas por sexo, sí hay diferencias entre menores de 10 años, de 11-15 años y de 16-18. A partir de esta edad, aproximadamente, comienzan a diferenciarse dependiendo del sexo, observándose como hecho universal valores más elevados en varones que en mujeres (entre 1-2  $\mu\text{mol/l}$ )<sup>2,14,31</sup>. Otro factor fisiológico que se ha asociado a las diferencias de acuerdo con el sexo es la masa muscular, en relación a la síntesis creatina-creatinina. Ésta necesita S-adenosilmetionina que, como ya se ha indicado, genera homocisteína en dicha reacción<sup>32</sup>.

En un estudio pionero llevado a cabo por Selhub y cols.<sup>27</sup> en 1993 en población correspondiente al *Framingham Heart Study*, y una vez ajustada para edad, sexo, y otras vitaminas, la homocisteína plasmática mostró una asociación inversa muy marcada con el folato plasmático. Así, los valores normales de Hcy se encontraron a concentraciones superiores a 10 nmol/l de folato, hallazgo que fue confirmado en estudios posteriores<sup>1</sup>. Esta concentración de folato para "normalizar" la Hcy está por encima de lo que se consideraba como óptimo para las funciones clásicas del ácido fólico, como la anemia megaloblástica. Un patrón similar, aunque más débil, se encontró al analizar la asociación con los niveles plasmáticos de vitamina B<sub>12</sub> y vitamina B<sub>6</sub>. La concentración plasmática de Hcy también mostraba una asociación inversa con las ingesta de folato y de vitamina B<sub>6</sub>, pero no con la ingesta de vitamina B<sub>12</sub>. La población analizada en este estudio Framingham, tenía un rango de edad de 67 a 95 años, y un 30% presentaron valores elevados de Hcy (> 14  $\mu\text{mol/l}$ ). Además, se estimó que 2/3 de la hiperhomocisteinemia eran atribuibles a un estatus inadecuado o a una baja ingesta de vitaminas relacionadas<sup>27</sup>.

En los ancianos, la homocisteína también es un indicador precoz del déficit tisular de vitamina B<sub>12</sub> o de folatos intraeritrocitarios<sup>12,15,19</sup>. Así, en los pacientes con anemia y volumen corpuscular alto, descartadas otras causas como hipotiroidismo, alcoholismo, hepatopatía, y considerando normal la concentración de ácido fólico sérico, podría detectarse una hiperhomocisteinemia, tributaria de tratamiento con ácido fólico. En el anciano probablemente existe una menor ingesta de ácido fólico, una menor absorción intestinal y unas mayores necesidades metabólicas, lo que hace del déficit de folatos un trastorno que puede afectar a más del 30% de los individuos ancianos<sup>1,18,20</sup>. Es difícil establecer una ingesta recomendada de ácido fólico en función de su capacidad para mantener normalizada la concentración de homocisteína. Actualmente, se consideran de no-riesgo concentraciones plasmáticas de homocisteína por debajo de 15  $\mu\text{mol/l}$  (en el adulto) y pacientes hiperhomocisteinémicos aquellos que la presenten por encima. Sobre la base de lo que se conoce hasta el momento, sería necesaria una ingesta de al menos 350  $\mu\text{g/día}$  de ácido fólico para mantener "normal" o "segura" la concentración plasmática de homocisteína y un suplemento de al menos 650  $\mu\text{g/día}$  para reducir concentraciones elevadas de este factor de

riesgo potencial<sup>1</sup>. En un estudio con 368 pacientes entre 65-75 años, se recomienda una ingesta diaria de ácido fólico de 926  $\mu\text{g}$  por día para conseguir que el 95% de la población anciana este libre de déficit de folato<sup>1</sup>. Esta cantidad de ácido fólico es muy difícil de conseguir sólo con dieta, por lo que se deberán administrar suplementos farmacológicos y alimentos enriquecidos/fortificados. Por otro lado, también parece necesario descartar de forma sistemática el déficit de cobalaminas, muy frecuente en los ancianos debido a la disminución de su absorción, y administrar suplementos tanto en los que presenten concentraciones disminuidas, como en los que se sospeche un déficit de esta vitamina<sup>1,3</sup>.

La importancia del valor predictivo es mayor, al haberse demostrado en distintos estudios que existe una asociación entre la homocisteína sérica elevada y el folato bajo en pacientes ancianos con demencia, aunque persiste la duda de si ello es una causa o un efecto<sup>10,18,20</sup>. Una hipótesis sobre el origen de dicha relación, es que el deterioro de las funciones cognitivas se asocia a dietas más pobres, con ingesta baja de folato y que ello causa elevación de las concentraciones plasmáticas de homocisteína. En un interesante y novedoso estudio en pacientes con edades comprendidas entre 70-79 años se ha encontrado que los valores elevados de homocisteína se asocian con un riesgo aumentado de declive funcional a los tres años<sup>20</sup>. Esta asociación no se explicaba por el incremento en la edad de los pacientes, ni por el estado basal funcional, ni las enfermedades cardiovasculares basales o incidentales; tampoco por la albúmina, creatinina, ni los niveles de folatos o vitamina B<sub>12</sub>.

El estilo de vida influye en la regulación de la Hcy: el tabaquismo, la falta de ejercicio, y el consumo elevado de café o alcohol tienen un efecto aumentando la concentración de tHcy. Dicho efecto parece potenciarse cuando coincide con un bajo consumo de ácido fólico<sup>2,13,22</sup>.

En relación al consumo de alcohol y tHcy, los resultados obtenidos en los diferentes estudios resultan conflictivos (relación inversa, no existencia, U, asociación positiva), y difíciles de evaluar<sup>24,25</sup>. Igualmente, en la mayoría de los estudios no se ha considerado el tipo de bebida alcohólica y, cuando se ha hecho, se ha observado que el consumo de cerveza se asocia con menores niveles de homocisteína, atribuyéndose el posible efecto protector al contenido en folatos de la cerveza, y la no presencia de la vitamina reguladora de la tHcy en otras bebidas alcohólicas<sup>33</sup>. De hecho, diversos estudios muestran que el consumo de vino y de destilados se correlaciona positivamente con la tHcy, lo que no ocurre en el caso de la cerveza, que se correlaciona de manera inversa tanto en población general<sup>34,36</sup> y en pacientes diabéticos tipo II<sup>33</sup>. Cuando se analizan en su conjunto los estudios sobre consumo de alcohol y homocisteinemia, se observa en la mayoría de los casos una falta de metodología adecuada no habiéndose evaluado factores confundentes como consu-

mo de café, ingesta de proteína, estatus en piridoxina o betaína, o variaciones genéticas en la MTHFR677.

El consumo crónico de alcohol está asociado con profundas alteraciones en la absorción y el metabolismo hepático de algunos nutrientes, en especial de folato. Ya en los años 60 y 70 varios estudios encontraron una concentración baja de folato en el suero de entre el 50 y el 80% de los pacientes alcohólicos de diversas áreas de los Estados Unidos y sugirieron que el déficit de folato puede estar relacionado con el desarrollo de hepatopatía crónica. En el déficit de folato se observa un aumento de la concentración plasmática de homocisteína, una disminución de metionina, y una depleción del contenido hepático de folato. Este trastorno es de graves consecuencias para las células hepáticas, ya que inhibe su proliferación, induce hipometilación y, por tanto, desestabilización del ADN<sup>15,24,37</sup>.

En el *Estudio Hordaland*<sup>22</sup> llevado a cabo en Noruega en personas de edad, se observó de hecho un incremento en 0,8  $\mu\text{mol/l}$  en aquellos que dejaron de fumar en el transcurso de los seis años de seguimiento del estudio. En otros estudios se ha encontrado igualmente que el tabaquismo se asocia con concentraciones elevadas de tHcy, observándose además un marcado efecto dosis-respuesta<sup>13,26,37</sup>. En conjunto, y de acuerdo con nuestros propios resultados, se puede afirmar que hay mostrada evidencia de los efectos negativos del tabaquismo sobre la tHcy, lo que supondría además un riesgo incrementado de patologías como las enfermedades cardiovasculares o cáncer de mama.

Cuando se analizan en su conjunto nuestros resultados en relación los factores de estilo de vida y tasas de homocistemia, se observa un rango de diferencias entre 0,5 y 3  $\mu\text{mol/l}$ : Las diferencias son más pequeñas para actividad física, más altas para café y tabaco, siendo las mayores en el caso del empleo de multivitamínicos o alimentos fortificados con ácido fólico como los cereales de desayuno. La comparación de los extremos para estos factores indica unas diferencias de hasta 4-5  $\mu\text{mol/l}$ , lo que sin ningún lugar a dudas tiene una relevancia clínica considerable.

En resumen, los resultados que se describen derivados del principal estudio multicéntrico y con carácter longitudinal realizado en Europa, el Estudio SÉNECA, revelan la importancia del diagnóstico de la condición de homocisteinemia, de las vitaminas reguladoras de su metabolismo y de algunos factores y estilos de vida asociados potencialmente a tHcy en el anciano. En éste se dan una serie de circunstancias que se deben considerar: las concentraciones de homocisteína aumentan con la edad; los posibles déficits nutricionales de vitaminas muy frecuentes en esta franja de edad (menor ingesta, menor absorción intestinal y elevadas necesidades metabólicas); el valor de la homocisteína como indicador precoz del déficit tisular de vitamina B<sub>12</sub> o de folatos intraeritrocitarios, aún existiendo valores normales de ambos en sangre; la utili-

dad de la detección de hiperhomocisteinemia en pacientes de edad avanzada con clínica de arteriosclerosis y escasos factores de riesgo vascular; las interacciones con medicamentos que interfieren con las vitaminas reguladoras de tHcy.

A modo de sumario se pueden extraer de nuestro estudio las siguientes principales conclusiones:

- La concentración media para los principales países europeos de tHcy está muy por encima del valor "cut-off" referencia de 14,0  $\mu\text{mol/l}$ , habitualmente consensuado para la población adulta.
- Se observa un gradiente norte-sur en la hiperhomocisteinemia de personas de edad europeas. Los niveles más moderados corresponden a países mediterráneos (Portugal, España y Grecia), y los más elevados a Holanda, Bélgica y Polonia: las diferencias encontradas entre zonas geográficas europeas son > 4  $\mu\text{mol/l}$ .
- Tras diez años de seguimiento de la población de edad avanzada, la tHcy aumenta significativamente.
- Las vitaminas reguladoras del metabolismo de la tHcy, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> presentan una correlación inversa con el aminoácido. Este efecto no se observa en el caso de la vitamina B<sub>6</sub>.
- El consumo de alcohol y la cantidad ingerida se correlaciona positivamente con la concentración de tHcy. Se observa una asociación positiva y significativa en los bebedores frecuentes de destilados y vino con la tHcy, que no se encuentra en el caso de los bebedores frecuentes de cerveza.
- Los fumadores y ex fumadores presentan valores significativamente más elevados de tHcy que los no fumadores.

### Agradecimientos

Los autores desean mostrar su agradecimiento al Grupo de Investigadores HALE, coordinado por el Prof. Daan Kromhout (Nutrition and Consumer Safety Division, RIVM, Bilthoven, Holanda), por el apoyo técnico y asesoramiento recibidos.

Este estudio ha sido financiado dentro del Proyecto *HALE Healthy Ageing: Longitudinal study in Europe* (5<sup>th</sup> Framework programme EU Quality of Life and Management of Living Resources; Key action "The ageing population and their disabilities"). Grant no.: QRLT-2000-00211.

### Referencias

1. Varela-Moreiras G: Dieta y homocisteína. En: Blanco F, Chacón P, Deulofeu R, Dulin E, editores. Homocisteína. *Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular* 2005. pp. 101-111.
2. Vilaseca M: Causas de hiperhomocisteinemia. En: Blanco F, Chacón P, Deulofeu R, Dulin E, editores. Homocisteína. *Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular* 2005. pp. 29-35.

3. Verhoef P, De Groot L: Dietary determinants of plasma homocysteine concentrations. *Seminar in Vascular Medicine* 2005; 5:110-123.
4. Selhub J: Homocysteine Metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:217-246.
5. Finkelstein JD: Homocysteine: a History in Progress. *Nutrition Reviews*.2000; 58:193-204.
6. Varela Moreiras G: Ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Madrid: Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral/Acción Médica 2005. pp. 731-754.
7. Varela-Moreiras G, Alonso Aperte E: Folatos. En: Deulofeu R, Vilaseca MA, Cruz Pastor M, editores. Vitaminas (Vol 1 Hidrosolubles). Barcelona: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2005. pp. 125-148.
8. Carvajal A, Varela-Moreiras G, Ruiz-Roso B, Perea I, Moreiras O: Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa. Euronut-SÉNECA. Estudio en España. 3. Estado nutricional: antropometría, hematología, lípidos y vitaminas. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993; 28:230-42.
9. Beltrán B, Carbajal A, Cuadrado C, Varela-Moreiras G, Ruiz-Roso B, Martín ML y cols.: Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Estudio SENECA's FINALE en España. 2. Estilo de vida. Estado de salud y nutricional. Funcionalidad física y mental. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001; 36:82-93.
10. Smith AD: Homocysteine, B vitamins and cognitive deficit in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:787-786.
11. Varela-Moreiras G, Alonso-Aperte E, Escudero JM: Homocysteine and vitamins in european elderly: the SENECA Study. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(Supl. 1):104.
12. Varela-Moreiras G: Vitaminas, homocisteína y edad avanzada. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2002; 37(3):12-16.
13. Schneede J, Refsum H, Ueland PM: Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:263-279.
14. Lussier-Cacon S, Xhignesse M, Piolot A, Selhub J, Davignon J, Genest J Jr: Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:587-593.
15. Deulofeu R, Blanco-Vaca F, Vilaseca MA, Pintó X, Formiga F, Mascaró J y cols.: Utilidad clínica de la determinación de homocisteína en diferentes patologías. *Rev Clin Esp*. En prensa 2006.
16. De Meer K, Finglas PM, Molloy A, Pietrzik K, Powers, HJ, Jägerstad M y cols.: Research goals for folate and related B vitamins in Europe. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:287-294.
17. Ortega RM, Mena MC, Faci M, Santana JF, Serra L: Situación en vitaminas de la población española: meta-análisis de los estudios realizados en España en el periodo 1990-1999. En: Libro Blanco. Las Vitaminas en la Alimentación de los Españoles. Estudio eVe. Aranceta J, Serra L, Ortega RM, Entrala A, Gil A, editores. Madrid: Panamericana; 2000. pp. 95-142.
18. Ortega Anta RM: Enfermedades neurodegenerativas y homocisteína. En: Blanco F, Chacon P, Deulofeu R, Dulin E, editores. Homocisteína. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2005. pp. 91-96.
19. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J y cols.: Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50:3-32.
20. Troen A, Rosenberg I: Homocysteine and cognitive function. *Seminars in Vascular Medicine* 2005; 5:209-214.
21. Clarke R, Smith D, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM: Folate, vitamin B<sub>12</sub>, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55:1449-55.
22. Vollset SE, Refsum H, Ueland PM: Population determinants of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:499-500.
23. Varela-Moreiras G: Folate deficiency: from the basic to clinic. En: Vaquero P, Carvajal A, García Arias T, Sánchez-Muñiz FJ, editores. Bioavailability of Micronutrients and Minor Dietary Compounds. Metabolic and Technological Aspects. Kerala, India: Research Signpost; 2003. pp. 69-81.
24. Sakuta H, Suzuki T: Alcohol consumption and plasma homocysteine. *Alcohol* 2005; 37:73-77.
25. Belich S, Bleich K, Kropp S, Bittermann HJ, Degner DJ, Sparling W y cols.: Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradictory to the "French Paradox"? *Alcohol* 2001; 36:189-192.
26. Selhub R, Woodhouse P, Ulvik A, Frost C, Scherliker P, Refsum H y cols.: Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population. *Clin Chem* 1998; 44:102-107.
27. Selhub J, Jacques P, Wilson P: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270:2693-2698.
28. Ubbink JB, Vermaak WJH, Van der Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC: Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1994; 124:927-1933.
29. Varela-Moreiras G: Nutritional regulation of Homocysteine: effects of drugs. *Biomed Pharmacother* 2001; 55:448-53.
30. De Groot CPGM, Van Steveren WA, Dirren H, Hautvast JGAJ: SENECA Nutrition and the elderly in Europe. Follow-up study and longitudinal análisis. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50 (Supl. 2).
31. Faure-Delanef L, Quére I, Chasse JF, Guaressimenko O, Lesaulnier M, Bellet H y cols.: Methylentetrahydrofolate reductase thermolabile variant and human longevity. *Am J Hum Genet* 1997; 60:999-1001.
32. Bostom AG, Gohh RY, Tsai MY, Hopkins-García BJ, Nadeau MR, Bianchi LA, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J: Treatment of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients. *Ann Int Med* 1997; 12:1089-1092.
33. De Luis DA, Fernández N, Aller R, De Luis J, Aranz M, Izabela O: Relation between total homocysteine levels and beer intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Ann Nutr Metab* 2003; 47:119-123.
34. Mayer O Jr, Simon J, Rosolova H: A population study of the influence of beer consumption on folate and homocysteine concentrations. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55:605-609.
35. Mennen LI, De Courcy GP, Guillard JC, Ducros V, Zarebska M, Bertrais S y cols.: Relationship between homocysteine concentrations and the consumption of different types of alcoholic beverages: the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:334-338.
36. Van der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, Nikkari S, Hendriks HF: Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *Lancet* 2000; 355:1522.
37. Blom HK: Diseases and drugs associated with hiperhomocysteinemia. En: Carmel R, Jacobsen DW, editores. Homocysteine in Health and Disease. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. pp. 331-340.