

Homocisteína: ¿Nuevo factor de riesgo para complicaciones crónicas de diabetes mellitus tipo 2?.

Sandra Rivera M, Claudio Liberman G.

Resumen

Un nivel elevado de homocisteína se considera actualmente un factor de riesgo para la enfermedad vascular aterotrombótica en sujetos normales. Estudios recientes demuestran un importante papel de la homocisteína en pacientes portadores de diabetes de tipo 2 por aumento de la disfunción endotelial y trombosis. En asociación con otras condiciones, tales como la deficiencia de vitamina B12 y folato, disfunción renal y mal control, metabólico, aumentan significativamente las complicaciones vasculares especialmente en mujeres diabéticas. Este artículo analiza los elementos más importantes relacionados con hiperhomocisteinemia y complicaciones vasculares en diabetes mellitus.

Summary

A high serum level of homocysteine is presently considered a risk factor for atherothrombotic disease in normal subjects. Recent evidence support an important role of homocysteine in type 2 diabetic patients by increasing endothelial dysfunction and thrombosis. Associated with other conditions such as vitamin B12, folate deficiency, nephropathy or poor metabolic control significantly increase vascular complications particularly in diabetic women. This article review the most

Sección Endocrinología
Departamento de Medicina
Interna.

important data concerning hyperhomocysteinemia and vascular complications in diabetes mellitus.
 (Key Words: hyperhomocysteinemia; type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; diabetic retinopathy; diabetic neuropathy).

Introducción

La diabetes mellitus se asocia frecuentemente a morbilidad y muerte a través de sus complicaciones crónicas. Muchas de estas complicaciones ocurren por un proceso de aterosclerosis acelerada el que no es explicado completamente por los factores tradicionales de riesgo cardiovascular.

Varias evidencias epidemiológicas apuntan a la homocisteína como un importante factor de riesgo de enfermedad vascular aterotrombótica. Así se han reportado niveles consistentemente altos en el plasma de pacientes con enfermedad coronaria⁽¹⁾, vascular periférica⁽²⁾, cerebrovascular⁽³⁾ y diabetes mellitus⁽⁴⁾.

Una de las primeras publicaciones al respecto fue la de Mc Cully et al. quienes encontraron en estudios post-mortem extensa enfermedad arterial oclusiva en dos niños que te-

nían concentraciones elevadas de homocisteína en el plasma y en orina⁽²⁾. Desde entonces se han publicado numerosos trabajos que demuestran una clara relación entre homocisteína y daño endotelial^(3,5,6,7).

La homocisteína es un aminoácido que contiene sulfuro y sus valores normales se encuentran entre 5 a 15 $\mu\text{mol/L}$. Se forma durante el ciclo de la metionina cuyo metabolismo se puede efectuar por dos vías (remetilación y transulfuración). Cuando la metionina se encuentra en exceso, la homocisteína entra al ciclo de la transulfuración con enzimas como la cistationina B sintetasa y la cistationinasa, requiriendo cofactores como la vitamina B6 y el folato. Si por el contrario, la metionina entra en balance negativo la homocisteína será metabolizada por la vía de la remetilación, interviniendo como catalizadores la metilnitetrahidrofolato reductasa y la metionina sintetasa, actuando como cofactor la rivo flavina y la vitamina B12 (Figura 1).

Una amplia gama de factores genéticos, fisiológicos, patológicos, y nutricionales (Tabla

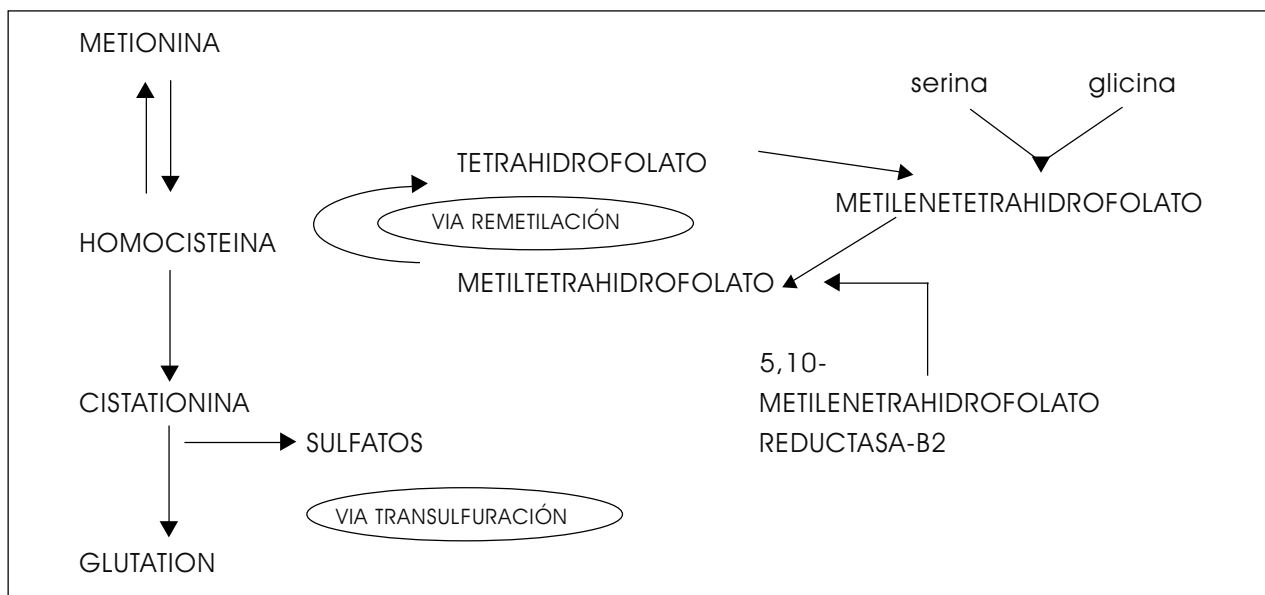


Figura 1: Ciclo de la Metionina.

Tabla 1

Causas de Hiperhomocisteinemia.

- Edad avanzada
- Tabaquismo
- Menopausia
- Defectos genéticos en el metabolismo de la homocisteína
- Desórdenes nutricionales:

Deficiencia de Acido Fólico, Vitamina B12, Vitamina B6

- Enfermedades crónicas:

Anemia perniciosa, síndrome de malabsorción, falla renal, hipotiroidismo, psoriasis.

- Medicamentos:

Carbamazepina, fenitoina, niacina, teofilina, sulfazalazina, metotrexate.

1) solos o en combinación puede causar elevaciones en los niveles plasmáticos de homocisteína y homocistinuria ⁽⁵⁾.

En pacientes en quienes se sospeche hiperhomocisteinemia, como estados de trombosis con estudio de hipercoagulabilidad negativo o pacientes con infarto del miocardio, sin factores de riesgo conocidos y tengan niveles de homocisteína normales en ayunas se puede administrar una dosis oral de metionina (100mg/kg) y realizar determinaciones plas-

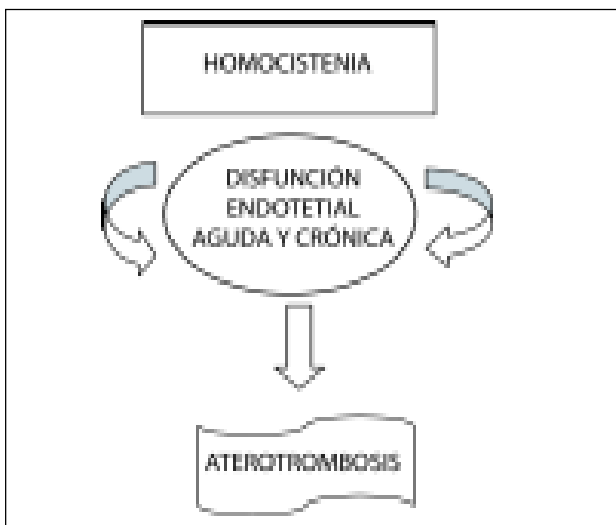


Figura 2: El nivel de homocisteína puede desencadenar Aterotrombosis.

máticas a las cuatro y a las ocho horas; estableciendo hiperhomocisteinemia cuando se encuentra por encima de dos desviaciones estándar del promedio normal.

Existen muchas teorías sobre los posibles mecanismos moleculares por los cuales la homocisteína puede desencadenar disfunción endotelial aguda y crónica (Figura 2). Aumento en la actividad procoagulante, incremento en la producción de radicales libres de oxígeno y en la adhesión plaquetaria, disminución de la síntesis y liberación de óxido nítrico y estimulación de la proliferación de células musculares lisas ^(8,9). También se demostró que la homocisteína interfiere con las propiedades fibrinolíticas de la superficie endotelial e induce expresión del factor tisular por monocitos ⁽¹¹⁾.

Una terapia simple, segura y económica con vitaminas es efectiva en disminuir los niveles de homocisteína. Acido fólico solo o asociado a vitamina B12 y B6, reduce los niveles de hiperhomocisteinemia entre 4 y 6 semanas después de iniciada la terapia ⁽²⁾.

Asociación entre homocisteína y diabetes

La diabetes mellitus es una compleja enfermedad y su prevalencia aumenta dramáticamente en todo el mundo. Los estudios de prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 realizados en Chile indican una tasa de 5,3 % ⁽¹⁰⁾. Los pacientes diabéticos tienen un riesgo dos a seis veces mayor de enfermedad aterosclerótica en comparación con la población normal. Parte de este incremento es explicado por factores de riesgo tradicionales como hipertensión arterial, trastornos lipídicos y tabaquismo; sin embargo, el manejo de estos factores y el control de la glicemia disminuyen pero no eliminan el proceso aterosclerótico, lo cual refleja su alta complejidad. El descubrimiento de nuevos factores de riesgo y su tratamiento podrían de al-

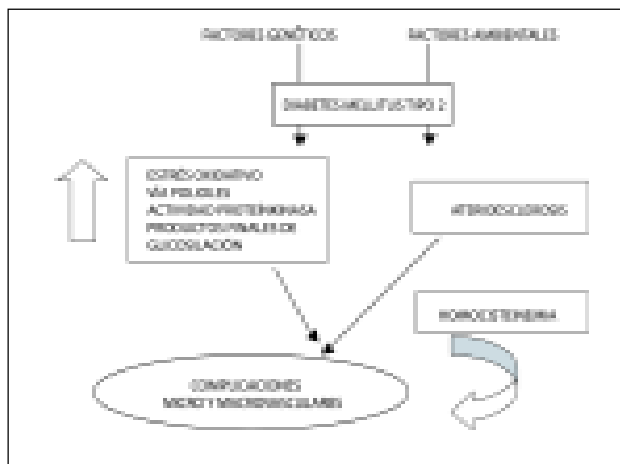


Figura 3: Papel de la homocisteína en Diabetes Mellitus tipo 2.

guna manera ayudar a disminuir la aparición de este evento en pacientes diabéticos. La homocisteína ha surgido como un nuevo factor de riesgo, pero la relación entre diabetes y los mecanismos por los cuales promueve aterosclerosis en estos pacientes no está clara. Estudios de pacientes diabéticos han demostrado daño endotelial por exceso de homocisteína. Este efecto sería secundario a inhibición en la producción de óxido nítrico, aumento en la activación y agregación plaquetaria⁽¹¹⁾ e incremento en la adhesión leucocitaria⁽¹²⁾.

Recientemente Stehouwer y col. demostraron que la concentración plasmática de homocisteína constituye un importante predictor de mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2 con o sin albuminuria⁽¹³⁾.

Varios factores aumentan la concentración de homocisteína en esta enfermedad: niveles bajos de vitamina B12 y folato, condición post menopáusica⁽¹⁴⁾, duración de la enfermedad⁽¹⁵⁾, disfunción renal⁽¹⁶⁾, tabaquismo⁽¹⁷⁾ y mal control metabólico⁽¹⁸⁾.

Aunque la literatura da resultados conflictivos sobre el papel exacto de la homocisteína en la diabetes, existen estudios que demuestran claramente su participación en sus complicaciones macro y microvasculares (Figura 3)⁽¹⁹⁾.

Factores genéticos factores ambientales

1. Homocisteína y complicaciones microvasculares

- Retinopatía

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera en adultos entre el tercero y el sexto decenio de la vida. Alrededor de 5% de los diabéticos progresan a pérdida grave de la agudeza visual de 5/200 o menos. A los 20 años de diabetes tipo 2, el riesgo de tener retinopatía diabética es cercano al 60%⁽²⁰⁾.

Los mecanismos patogénicos por los cuales se desarrolla esta complicación no están totalmente aclarados. Recientemente la hiperhomocisteinemia ha sido relacionada con la presencia de retinopatía en pacientes diabéticos. Hoogeveen y col⁽²¹⁾ estudiaron 625 pacientes entre 50 y 75 años, de los cuales 285 eran sujetos sanos, 169 intolerantes a los hidratos de carbono, 106 diabéticos recién diagnosticados y 65 diabéticos de varios años de evolución. Ellos establecieron que por cada 5 mmol/L de aumento en los niveles de homocisteína el riesgo de retinopatía aumentaba en cerca del 50% en pacientes diabéticos. Estos autores concluyen que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo para retinopatía en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, independiente de los factores habitualmente conocidos, nivel de glicemia, hipertensión y duración de la enfermedad.

Neuropatía

Las neuropatías son las más comunes de todas las complicaciones tardías de la diabetes y producen mucho sufrimiento a los pacientes, en particular las dolorosas o sintomáticas. La forma más común es la polineuropatía progresiva difusa, predominantemente sensitiva, la que afecta aproximadamente al 40-50% de todos los pacientes⁽²²⁾.

Debido a que la patogénesis de la neuropatía diabética es multifactorial y considerando el efecto tóxico de la homocisteína sobre el endotelio, se ha sospechado un rol patogénico de este aminoácido en el desarrollo de neuropatía. En un estudio reciente, se tomaron 65 diabéticos tipo 2, con similares características demográficas, control metabólico, función renal y niveles de presión arterial. De ellos, 43 tenían neuropatía diabética diagnosticada por síntomas, examen clínico, test de función autonómica y test sensoriales electrofisiológicos. Se encontró un incremento de la frecuencia de hiperhomocisteinemia ($\geq 15 \text{ mmol/L}$) en el grupo con neuropatía⁽²³⁾. Cohen y col, igualmente encuentran una asociación entre hiperhomocisteinemia y neuropatía autonómica diabética⁽²⁴⁾.

Nefropatía

La nefropatía se presenta en diabéticos en alrededor del 20 a 40 % de los casos⁽²⁰⁾.

Varios estudios han tratado de evaluar la relación entre albuminuria (macro y microalbuminuria) y homocisteína.

Aunque algunos investigadores⁽²⁵⁾ han establecido que no se puede confirmar la asociación entre homocisteína y albuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 independiente de la función renal; varios grupos han demostrado que la concentración de homocisteína se relaciona con la gravedad de la nefropatía diabética y aumenta incluso en sus estados iniciales.

Chico y cols.⁽²⁶⁾ examinaron la relación entre homocisteína plasmática y nefropatía en 90 personas con diabetes tipo 2 comparados con personas no diabéticas. La homocisteína en plasma, se relacionaba significativamente con un aumento en la velocidad de excreción de albúmina en diabéticos tipo 2

($p < 0.001$), después de ajustar para otros factores de riesgo.

En otro estudio, Lanfredini y col.⁽²⁷⁾, examinaron la relación entre homocisteína basal y post carga de metionina en 33 pacientes con diabetes tipo 2, quienes tenían excreción de albúmina normal o microalbuminuria. En el subgrupo de pacientes con microalbuminuria se encontró niveles altos de homocisteína plasmática basal ($p = 0.008$). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre microalbuminuria y normoalbuminuria en los valores de homocisteína post carga ($p = 0.02$). Hultberg y colaboradores demostraron un aumento de los niveles de homocisteína en pacientes diabéticos tipo 1 con aumento en los niveles de creatinina sérica e incremento en la excreción de albúmina⁽²⁸⁾.

Davis y col. estudiaron 260 pacientes diabéticos tipo 2 durante 10 meses⁽²⁵⁾ valorando la relación entre homocisteína y parámetros renales como depuración de creatinina y excreción de albúmina, concluyeron que los niveles de homocisteína son afectados por la presencia de albuminuria solo si esta se acompaña de una disminución de la depuración de creatinina ($< 80 \text{ ml.min}^{-1}/1.73\text{m}^{-2}$) y que la depuración de creatinina es un predictor independiente de hiperhomocisteinemia.

Friedman y cols.⁽²⁹⁾ en 717 pacientes diabéticos tipo 2 entre 29 y 78 años con amplio rango de enfermedad renal y proteinuria, encontraron que la homocisteína no estaba asociada con proteinuria (albuminuria), después de ajustar para otras variables (edad, HbA1c, albúmina sérica, creatinina, sexo, niveles de fólato y vitamina B12).

En el estudio HOORN (Hoogeveen y cols.) se valoró la presencia de microalbuminuria y el nivel de homocisteína sérica total en 653 pa-

cientes entre 50 y 75 años (164 con diabetes tipo 2). Después de ajustar para edad, sexo, intolerancia a los carbohidratos /diabetes Mellitus, hipertensión, tabaquismo y dislipidemia, los autores encontraron que un incremento de 5 $\mu\text{mol/L}$ en el nivel de homocisteína sérica total se asociaba a un incremento en el riesgo de microalbuminuria⁽²¹⁾.

La literatura es controversial respecto a la asociación entre homocisteína y nefropatía, sin embargo la mayoría de los estudios coinciden que la velocidad de filtración glomerular y la depuración de creatinina influyen en una relación inversamente proporcional sobre los niveles de homocisteína lo que ocasionaría daño endotelial al aumentar los niveles de esta última y así contribuir al desarrollo de nefropatía.

Complicaciones macrovasculares

La enfermedad aterosclerótica es uno de los principales factores que aumenta la mortalidad en pacientes diabéticos y su prevalencia es dos a seis veces mayor que en personas sanas^(30,31). El alto riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes Mellitus no es explicado totalmente por factores de riesgo clásicos.

Durante la pasada década se demostró que la proteína C reactiva, la lipoproteína y la homocisteína eran predictores independientes para enfermedad cardiovascular en diabéticos tipo 2.

El estudio Framingham⁽³²⁾ demostró que existe un riesgo significativo para enfermedad cardiovascular con niveles de homocisteína $> 14.26 \mu\text{mol/L}$ OR 1.54 (IC 95%, 1.31-1.82).

Hoogeveen y cols.⁽³⁰⁾ establecieron que la hiperhomocisteinemia era un fuerte factor de riesgo para enfermedad cardiovascular in su-

jetos diabéticos tipo 2 en comparación con sujetos normales o intolerantes a la glucosa.

Araki⁽³³⁾ y Munshi⁽³⁴⁾ demostraron que pacientes diabéticos con enfermedad macrovascular, tienen altos niveles de homocisteína basal y post carga de metionina, comparados con sujetos controles no diabéticos libres de enfermedad cardiovascular, sin embargo, en ninguno de los estudios es claro si estos niveles de homocisteína eran debidos al estado diabético per se.

Es esencial realizar estudios prospectivos para aclarar los efectos de la homocisteína en diabetes y establecer si su normalización puede detener el desarrollo de complicaciones macrovasculares en esta enfermedad.

Discusión

La diabetes tipo 2 es una enfermedad cuya prevalencia e incidencia aumenta dramáticamente en todo el mundo y las alteraciones ateroscleróticas de esta enfermedad no son explicadas en su totalidad por los habituales factores de riesgo. En los últimos años se han ido acumulando evidencias que demuestran que la homocisteína es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de este proceso aterosclerótico, originado a través de múltiples mecanismos por los cuales la hiperhomocisteinemia induciría daño endotelial.

Es necesario realizar estudios prospectivos en pacientes diabéticos que confirmen esta asociación y determinar si el tratamiento de la hiperhomocisteinemia disminuye el riesgo de complicaciones crónicas en esta enfermedad.

Referencias

1. Nurk E, Tell G, Vollset S, Nygard O, Refsum H, Ueland P. Plasma total homocysteine and hospitalizations for cardiovascular disease: The Hordaland Homocysteine Study. Arch Intern Med 2002; 162: 1374-81.

2. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and Atherothrombosis. *NEJM* 1998; 338: 1042-50.
3. Sasaki T, Watanabe M, Nagai Y, Hoshi T, Takasawa M, Nukata M, Taguchi A, Kitagawa K, Kinoshita N, Matsumoto M. Association of plasma homocysteine concentration with atherosclerotic carotid plaques and lacunar infarction. *Stroke* 2002; 33:1493-6.
4. Desouza C, Keebler M, McNamara B, Fonseca V. Drugs Affecting Homocysteine Metabolism. *Drugs* 2002; 62: 605-11.
5. Eikelboom J, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and Cardiovascular Disease: A Critical Review of the Epidemiologic Evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-75.
6. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and Thrombotic Disease. *Blood* 1997; 90: 1-11
7. Mangoni A, Jackson S. Homocysteine and cardiovascular disease: Current evidence and future prospects. *The American Journal of Medicine* 2002; 112: 556-65
8. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75: 895-901.
9. Ratnoff OD. Activation of Hageman factor by L-Homocysteine. *Science* 1968; 162: 1007-1009.
10. García de los Ríos M, Durruty P. En García de Los Ríos M (Ed). *Diabetes Mellitus. Epidemiología de la Diabetes*. Santiago: 2003; 33-41
11. Matus B, Rabini RA, Staffolani R, Ricciotti R, Fumelli P, Moretti N, Martarelli D, Mazzanti L. Homocysteine-induced inhibition of nitric oxide production in platelets: a study on healthy and diabetic subjects. *Diabetologia* 2001; 44: 979-82.
12. Targher G, Zenari L, Bertolini L, Falezza G, Muggeo M, Zoppini G. Plasma total homocysteine levels are associated with Von Willebrand factor, soluble intercellular adhesion molecule 1, and soluble tumor necrosis factor- α receptors in young type 1 diabetic patients without clinical evidence of macrovascular complications. *Diabetes Care* 2001; 24: 1496-8.
13. Stehouwer C, Gall M, Hougaard P, Jakobs C, Parving H. Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin-dependent diabetic patients with and without albuminuria. *Kidney International* 1999; 55: 308-14.
14. Smulders Y, Rakic M, Slaats E, Treskes M, Sijbrands E, Odekerken DA, Stehouwer C, Silberbusch J. Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. *Diabetes Care* 1999; 22: 125-32.
15. Passaro A, D'Elia, Pareschi P, Calzoni F, Carantoni M, Fellin R, Solini A. Factors influencing plasma homocysteine levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 420-1.
16. Bostom A, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10-20.
17. Targher G, Bertolini L, Zenari L, Cacciatori V, Muggeo M, Faccini G, Zoppini G. Cigarette smoking and plasma homocysteine levels in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 524-8
18. Drzewoski J, Czupryniak L, Chwatko G, Bald E. Total plasma homocysteine and insulin levels in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral agents. *Diabetes Care* 1999; 22: 2097-9.
19. Hofmann M, Kohl B, Zumbach M, Borcea V, Bierhaus A, Henkels, Amiral J, Fiehn W, Ziegler R, Wahl P, Nawroth P. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1880-6.
20. Neely KA, Quillen DA, Schachat AP, Gardner TW, Blankenship GW. Prevention and treatment of diabetes and its complications. *The Medical Clinics of North America* 1997; 82: 627-908.
21. Hoogeveen E, Kostense P, Eysink P, Polak B, Beks P, Jacobs C, Dekker J, Niipels G, Heine R, Bouter L, Stehouwer C. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the Hoorn study. *Arch Intern Med* 2000; 23: 2984-90.
22. Donnelly R, Emslie S, Gardner I, Morris A. Vascular complications of diabetes. *BMJ* 2000; 320: 1062-6.
23. Ambroch A, Dierkes J, Lobmann R, Kuhne W, König W, Luley C, Lehnert H. Relation between homocysteinaemia and neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18: 185-92.
24. Cohen JA, Jeffers BW, Stabler S, Schrier RW, Estancio R. Increasing homocysteine levels and diabetic autonomic neuropathy. *Auton Neurosci* 2001; 87: 268-73.
25. Davies L, Wilmschurst E, McElduff A. The Relationship among homocysteine, creatinine clearance, and

albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1805-9.

26. Chico A, Pérez A, Córdoba A, Arcelus R, Carreras G, Leiva AD, González-Sastre F, Blanca - Vaca F: Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes Mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia* 1998; 1: 684-93.

27. Lanfrendini M, Fiorina P, Peca M, Veronelli A, Mello A, Astorri E, Dall'Aglio P and Craveri A. Fasting and post-methionine load homocysteine values are correlated with microalbuminuria and could contribute to worsening vascular damage in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients *Metabolism. Clinical & Experimental* 1998; 47: 915-21

28. Hultberg B Agardh E, Andersson A, Brattstrom L, Isaksson A, Israelsson B, Agardh C. Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1991: 277- 82.

29. Friedman A, Hunsicker L, Selhub J, Bostom A. Proteinuria as a predictor of total plasma homocysteine levels in type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002; 25: 2037-41.

30. Hoogeveen E, Kostense P, Beks P, Mackaay A, Jakcobs C, Bouter L, Heine R Stehouwer C. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, Especially in non-insulin-dependent diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 133-8.

31. Brand FN, Abbot RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events: The Framingham Study. *Diabetes* 1989; 38: 504-9.

32. Arshag D Mooradian. Cardiovascular disease in type 2 Diabetes Mellitus: *Arch Intern Med* 2003; 163: 33-40.

33. Araki A, Sako Y, Ito H. Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methylcobalamin treatment. *Atherosclerosis* 1993; 103: 149-57

34. Munshi MN, Stone A, Fink L, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. *Metabolism* 1996; 45: 133-5.