

Sánchez, C.; Planells, E.; Aranda, P.; Pérez de la Cruz, A.; Asensio, C.; Mataix, J.; Llopis, J.
Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica
Nutrición Hospitalaria, vol. 22, núm. 6, noviembre-diciembre, 2007, pp. 661-667
Grupo Aula Médica, S. L.

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309226720003>



Nutrición Hospitalaria,
ISSN (Versión impresa): 0212-1611
info@nutricionhospitalaria.com
Grupo Aula Médica, S. L.
España

Original

Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica

C. Sánchez¹, E. Planells¹, P. Aranda¹, A. Pérez de la Cruz², C. Asensio³, J. Mataix¹ y J. Llopis¹

¹Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos. Departamento de Fisiología. Universidad de Granada.

²Servicio de Nutrición y Dietética. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

³Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Resumen

Durante la insuficiencia renal crónica ocurren cambios metabólicos, bioquímicos y hormonales que suelen ir acompañados frecuentemente de estados de malnutrición. En pacientes en prediálisis, conocer el estado nutricional en vitaminas hidrosolubles como la tiamina, riboflavina, piridoxina, cianocobalamina y ácido fólico cobra cada vez más importancia ya que algunas de las manifestaciones de la insuficiencia renal crónica podrían deberse a la deficiencia de algunas de estas vitaminas hidrosolubles. Las rutas metabólicas en las que participan la mayoría de ellas se encuentran interrelacionadas y resulta complejo comprender de qué manera afecta individualmente la deficiencia de cada vitamina a la patología renal. Este trabajo trata de revisar no sólo este aspecto, sino también el estatus en estas vitaminas hidrosolubles que diferentes autores han encontrado en grupos de pacientes en prediálisis. Por otra parte se aborda la problemática de la elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia en la insuficiencia renal crónica como principal factor de riesgo de mortalidad por patologías cardiovasculares, así como la implicación de las vitaminas objeto de esta revisión en el metabolismo de la homocisteína y por consiguiente en los niveles plasmáticos de dicho metabolito en pacientes en prediálisis.

(Nutr Hosp. 2007;22:661-71)

Palabras clave: *Insuficiencia renal crónica. Prediálisis. Vitaminas. Tiamina. Riboflavina. Piridoxina. Folatos. Cianocobalamina. Homocisteína.*

Vitaminas B

En la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) es frecuente encontrar deficiencias o alteraciones en el metabolismo de vitaminas debido al efecto de las toxinas

VITAMIN B COMPLEX AND HOMOCYSTEINE IN CHRONIC RENAL FAILURE

Abstract

Metabolic, biochemical, and hormonal changes occur in chronic renal failure usually associated with hyponutrition states. In predialysis patients, knowing the nutritional state about water-soluble vitamins such as thiamine, riboflavin, pyridoxine, cyanocobalamine, and folic acid is becoming more and more important since some of the manifestations of chronic renal failure may be due to the deficiency of some of these water-soluble vitamins. The metabolic pathways in which most of these vitamins participate are interrelated and it is difficult to understand how the individual deficits of each vitamin affect renal pathology. This work aims at reviewing not only this issue but also the status of these water-soluble vitamins that different authors have found in groups of predialysis patients. On the other hand, the issue on the high prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic renal failure as the main mortality risk factor due to cardiovascular pathologies as well as the implication of these vitamins in the metabolism of homocysteine, and consequently in plasma levels of this metabolite in predialysis patients is reviewed.

(Nutr Hosp. 2007;22:661-71)

Key words: *Chronic renal failure. Predialysis. Vitamins. Thiamine. Riboflavin. Pyridoxine. Foliates. Cyanocobalamine. Homocysteine.*

urémicas, restricciones dietéticas, procesos catabólicos, pérdidas durante el tratamiento de diálisis e interacciones farmacológicas.

Tiamina

La tiamina es un coenzima para la descarboxilación oxidativa de α -cetoácidos y está implicada en el metabolismo de carbohidratos. También es un coenzima para la transketolasa y forma parte de la vía de las pentosas-fosfato. Esta enzima es abundante en estructuras nerviosas mielinizadas y la reducción de su actividad puede ocasionar neuropatías periféricas como el

Correspondencia: Cristina Sánchez González.
Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos.
Universidad de Granada.
C/Ramón y Cajal, 4.
18071 Granada.
E-mail: crissg@ugr.es

Recibido: 16-XI-2006.
Aceptado: 17-VII-2007.

beriberi. Independientemente de este efecto, se ha sugerido que la tiamina puede desempeñar un papel en la transmisión del impulso nervioso interactuando con los canales de sodio¹.

La tiamina en la IRC

En pacientes con IRC, una dieta inadecuada pobre en proteínas^{2,3} y la presencia de alteraciones metabólicas pueden contribuir a la deficiencia de tiamina y al deterioro de la actividad transketolasa eritrocitaria (ETKA).

En estudios realizados sobre el coeficiente de actividad de la transketolasa eritrocitaria en distintos grupos de pacientes con IRC², se encontró que en pacientes en prediálisis fue de $1,18 \pm 0,19$, comparado con los pacientes en diálisis, cuyo coeficiente de activación de la ETK (α -ETK) fue de $1,13 \pm 0,14$ y los pacientes con trasplante renal, con α -ETK de $1,22 \pm 0,16$. (Valores de referencia Food and Nutrition Board 1998: 1,20-1,25; deficiencia $> 1,25$).

Lonergan y cols.⁴ descubrieron un compuesto dializable en suero urémico que inhibía la actividad de la transketolasa eritrocitaria y sugirieron que sería el ácido guanidosuccínico de manera que este efecto inhibitorio sería aliviado por la diálisis. Sin embargo Kopple y cols.⁵, no encontraron relación entre la ETKA o el índice de estimulación de la ETKA y el grado de función renal, es más, encontraron en pacientes con insuficiencia renal crónica en prediálisis, índices de activación de la transketolasa eritrocitaria normales cuando las cantidades de proteína ingeridas eran normales. Por el contrario, otros autores^{3,6,7} encontraron que entre el 6 y el 10% de los pacientes con IRC en prediálisis que mantienen una ingesta proteica insuficiente presentan deficiencia de tiamina. Otros estudios realizados por Mydlik y Derzsiova⁸ en pacientes con síndrome nefrótico pero sin insuficiencia renal crónica pusieron de manifiesto la presencia de valores eritrocitarios normales de TPP.

Raramente se han descrito manifestaciones clínicas de la deficiencia de tiamina en la IRC. El beriberi no suele manifestarse en pacientes en prediálisis. La encefalopatía de Wernicke es más frecuente en pacientes hemodializados o en diálisis peritoneal, aunque suele presentarse solo en caso de otras complicaciones de la IRC^{9,10}. Las infecciones, intervenciones quirúrgicas y la hiperglucemia pueden aumentar las necesidades de tiamina y precipitar las manifestaciones clínicas del déficit de tiamina¹.

Estudios realizados por Frank y cols., en 1999¹¹ pusieron de manifiesto los beneficios del aporte farmacológico de tiamina en este tipo de pacientes. No obstante, la ingesta recomendada de tiamina en pacientes con IRC es de 0,6-1,5 mg/día¹.

Riboflavina

Tras su entrada en la célula, la riboflavina es transformada por la acción de la flavokinasa y la

FAD sintetasa en flavin mononucleótido (FMN) y flavin adenin dinucleótido (FAD), los cofactores necesarios para muchas reacciones metabólicas de óxido-reducción, incluida la producción de energía¹.

La riboflavina en la IRC

Los estudios realizados por Mydlik y Derzsiova⁸ en pacientes con síndrome nefrótico sin insuficiencia renal, demostraron que la actividad de la EGR (glutathión reductasa eritrocitaria, parámetro utilizado habitualmente para determinar el status en riboflavina) era normal en este tipo de pacientes. Marumo y cols.¹², tampoco detectaron bajos niveles de riboflavina en pacientes con IRC en prediálisis, ni siquiera en pacientes que seguían una dieta pobre en proteínas. Sin embargo, Porrini y cols.³, sí encontraron elevados índices de activación de la EGR (α -EGR) en el 8%-25% de los pacientes con IRC en prediálisis objeto de su estudio. Del mismo modo observaron, al igual que otros autores¹³⁻¹⁵, que el porcentaje de pacientes con deficiencia de riboflavina aumentaba cuando la dieta era pobre en proteínas, poniendo de manifiesto el contenido inadecuado de riboflavina en dietas pobres en proteínas.

La deficiencia de riboflavina en humanos causa vascularización corneal y dermatitis⁶. Sin embargo, no suelen aparecer manifestaciones clínicas de deficiencia de riboflavina en pacientes con IRC¹.

Hoy en día no está clara la necesidad de aportar un suplemento farmacológico de riboflavina¹², sin embargo, ya que este tratamiento es seguro, algunos autores recomiendan aportar una cantidad de riboflavina equivalente a la ingesta diaria recomendada¹.

Piridoxina

El piridoxal-5'-fosfato (PLP) y la piridoxamina-5'-fosfato son las formas activas de coenzima. El PLP es sintetizado por la acción de la FMN oxidasa (flavín mononucleótido oxidasa) y es transportado unido a albúmina en plasma y a hemoglobina en eritrocitos.

Hay factores que influyen sobre los niveles de PLP plasmáticos, como la edad (los ancianos presentan niveles inferiores de plasma) y el sexo (los hombres presentan niveles superiores), el consumo de tabaco y de algunos medicamentos de uso frecuente en la IRC. La masa muscular podría justificar estas diferencias. El nivel plasmático de PLP es inversamente proporcional a la ingesta dietética de proteínas.

El PLP es coenzima de al menos cien reacciones enzimáticas, especialmente las implicadas en el metabolismo de aminoácidos y algunos lípidos. La vitamina B₆ es esencial en la gluconeogénesis, facilitando la transaminación y la fosforilación de glucógeno. Participa en la transformación de triptófano en niacina. En el metabolismo eritrocitario normal, actúa como

coenzima de la transaminasa e influye en la afinidad del O₂ por la hemoglobina. La vitamina B₆ facilita la síntesis de varios neurotransmisores y modula la acción de ciertas hormonas a través de la unión de PLP a receptores esteroides.

La piridoxina en la IRC

La IRC y la deficiencia de vitamina B₆ comparten varios rasgos comunes como la neuropatía periférica¹⁶, la anemia normocrómica, la depresión de la respuesta inmune, el aumento de riesgo de infecciones, alteraciones del sistema nervioso central, y el aumento de los niveles corporales de oxalato^{17,18}. Esto puede llevar a pensar que la deficiencia de vitamina B₆ contribuye a alguna de estas manifestaciones de la IRC. Wolfson y cols.¹⁹ investigaron en este sentido encontrando en ratas, que tras una extirpación subtotal de tejido renal para causar IRC, el grupo de ratas B₆-deficiente no mostró el mismo incremento compensatorio en la FG (filtración glomerular) que las ratas no deficientes en vitamina B₆. Esto puede argumentarse como un defecto en la hipertrofia renal adaptativa. Puesto que el PLP es un cofactor de enzimas implicados en el metabolismo de aminoácidos, es posible que la deficiencia en la vitamina B₆ contribuyera a algunas de las alteraciones en los aminoácidos descritas en la uremia. En un estudio realizado por Okada y cols.¹⁶, se demostró que en pacientes sometidos a hemodiálisis, los síntomas de neuropatía periférica mejoraban tras la administración de vitamina B₆.

En pacientes con glomerulonefritis se han encontrado bajos niveles plasmáticos de PLP, tanto en aquellos que presentaban síndrome nefrótico como en los que no, además, no parece haber correlación entre los niveles plasmáticos de PLP y de albúmina^{20,8}. La mayoría de los estudios que se han realizado en pacientes con IRC han puesto de manifiesto una deficiencia de piridoxina tanto en adultos como en niños^{14,17,21,22}.

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE VITAMINA B₆ EN LA IRC

La causa de la deficiencia es multifactorial. La ingesta de vitamina B₆ normalmente es insuficiente debido al seguimiento de dietas hipoproteicas³.

En 1977 Spannuth y cols.²³, describieron un aumento del aclaramiento metabólico de PLP en pacientes con IRC. Este hallazgo puede deberse a que la deficiencia de vitamina B₆ puede aumentar la velocidad de movilización de PLP plasmático debido a la elevación de los niveles de fosfatasa alcalina ocasionado por el hiperparatiroidismo secundario.

El tratamiento con eritropoyetina (EPO) influye en las dosis de suplemento de vitaminas, especialmente en aquellas que participan en la eritropoyesis. Los niveles de vitamina B₆ eritrocitaria y ácido

fólico parecen disminuir significativamente debido al tratamiento con EPO²⁴. Este efecto se debe al consumo de vitamina B₆ en la síntesis de hemoglobina, mucho más intensa durante el tratamiento con EPO^{25,26}, ya que esta vitamina está implicada en la síntesis e incorporación del hierro en el grupo hemo y es un importante cofactor en la eritropoyesis.

Se recomienda monitorizar cuidadosamente el suplemento con piridoxina ya que podría acumularse en exceso¹. En algunos pacientes en hemodiálisis, las dosis elevadas de piridoxina se han visto asociadas a un aumento en los niveles de colesterol⁶.

RELEVANCIA CLÍNICA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B₆ EN LA IRC

Sobre la respuesta inmune: La deficiencia de vitamina B₆ en animales de experimentación y en humanos se asocia con alteraciones en la función inmune. Estas alteraciones incluyen la reducción del número de linfocitos y granulocitos sanguíneos, el descenso en la maduración de linfocitos, la reducción de la respuesta blastogénica de los linfocitos a los estímulos mitogénicos, hipersensibilidad cutánea retardada y reducción de la producción de anticuerpos. Estos hallazgos sugieren que algunas alteraciones de la respuesta inmune en la IRC, pueden ser causadas por la deficiencia de vitamina B₆. Varios autores han demostrado que algunos de estos efectos de la deficiencia de vitamina B₆ mejoran con la administración de piridoxina HCl. Sin embargo ninguno ha demostrado que éste suplemento cause elevación de la concentración plasmática de aminoácidos¹.

Sobre el metabolismo del oxalato: La concentración plasmática de oxalato casi siempre aumenta en pacientes con IRC dializados y en prediálisis. Este aumento puede ser varias veces superior al valor normal, cercano a los niveles encontrados en la hiperoxaluria primaria. Los depósitos de oxalato cálcico son más evidentes en riñón, corazón, vasos sanguíneos, tiroides y piel. Hay una mayor incidencia en la aparición de estos depósitos en pacientes en prediálisis y en diálisis peritoneal, comparado con los pacientes hemodializados. Mydlik y Derzsiova²⁴ demostraron que en sujetos sanos y en pacientes con IRC en prediálisis la excreción de vitamina B₆, vitamina C y oxalato aumenta con la diuresis de agua y la administración de furosemida. Las causas del aumento de las concentraciones de oxalato son tres: la reducción del aclaramiento de oxalato debido al deterioro de la función renal, el aumento de la ingesta de vitamina C, y la deficiencia de vitamina B₆. También se ha observado un aumento de la síntesis de oxalato en la IRC. Sin embargo, la absorción gastrointestinal de oxalato parece ser normal en ratas con IRC. La vitamina B₆ es el coenzima para la transaminación de glioxilato en glicina, que se

trata de una reacción reversible. La deficiencia de vitamina B₆ parece contribuir al aumento de los niveles plasmáticos de oxalato. La administración de altas dosis de piridoxina HCl parece paliar la deficiencia de vitamina B₆, y con ello reducir los niveles de oxalato. Sin embargo, ningún autor ha conseguido demostrar que en la IRC, el suplemento de vitamina B₆ reduzca los niveles de oxalato hasta valores normales¹.

Sobre los valores de homocisteína: La formación de cisteína a partir de metionina requiere la presencia de vitamina B₆. El PLP es un coenzima para la cistationina sintetasa, que transforma la metionina en cistationina, y para la cistationasa, que transforma la cistationina en cisteína. La homocisteína (Hcy) es un intermediario en este proceso. La deficiencia de PLP podría contribuir a la patogénesis de la hiperhomocisteinemia en pacientes IRC. Sin embargo, Chauveau y cols.²⁷, no encontraron ningún efecto beneficioso de la administración de piridoxina HCl en pacientes con IRC en prediálisis respecto a los niveles de Hcy. Es más, Arnadottir y cols.²⁸, describieron un ligero aumento de los niveles plasmáticos de Hcy tras 4 meses de tratamiento con piridoxina HCl 300 mg/día. En otro estudio realizado en pacientes sometidos a hemodiálisis sí se obtuvieron resultados que confirmaban el efecto beneficioso de la administración de vitamina B₆ y ácido fólico sobre los niveles plasmáticos de Hcy. La mayoría de los estudios en los que se administran altas dosis de vitamina B₆, también incluyen un suplemento de ácido fólico, lo que dificulta la interpretación de la influencia de la vitamina B₆ en los niveles plasmáticos de Hcy en pacientes IRC.

Ácido fólico

El ácido fólico es necesario para la síntesis de ADN. Su defecto en este proceso conduce a megaloblastosis, que ocurre en todas las células que se replican en el organismo pero es más acusado en las células de la médula ósea. El ácido fólico está implicado en el metabolismo de los aminoácidos, en especial en los que son donantes de grupos metilo y algunas de las reacciones de aminoácidos que cataliza el fólico, ceden grupos metilo que después participan en otros procesos bioquímicos. Ejemplos de estas reacciones son la interconversión de glicina y serina, la transformación de Hcy en metionina y la conversión de histidina en ácido glutámico. Además, el ácido fólico se requiere en la síntesis de purina en la metilación de RNAt. A diferencia de la vitamina B₁₂, el folato no está implicado en la síntesis de mielina, por lo que su deficiencia no causa patologías neurológicas¹. La vitamina B₁₂ está implicada en reacciones de transmetilación y es necesaria para el transporte celular y el almacenamiento del folato.

El folato en la IRC

El metabolismo del folato parece estar desequilibrado en la uremia. Durante la IRC podría disminuir la absorción intestinal de THF (tetrahidrofolato). Said y cols.²⁹, confirmaron este hecho *in vivo* en ratas azotémicas. Jennette y Goldman³⁰ observaron que los aniones retenidos en la uremia podían inhibir el transporte de folato a través de las membranas celulares. Livan y cols.³¹, observaron que la actividad de las conjugasas plasmáticas estaba reducida en pacientes con IRC debido posiblemente a la presencia en el plasma de compuestos como los sulfatos que podrían inhibir su actividad. Paine y cols.³², describieron un aumento en el suero de proteínas de unión al ácido fólico en pacientes en prediálisis. La presencia de estas proteínas podría falsear en el sentido de reducir la concentración sérica de folatos medidos por radioinmunoensayo cuando esa deficiencia de folatos no es real.

En pacientes con IRC no dializados, tradicionalmente se encuentran en la bibliografía estudios que confirman la alta incidencia de deficiencia de folato, hecho evidenciado por los cambios megacarioblásticos en la médula ósea³³ y por la presencia de leucocitos polimorfonucleares hipersegmentados³⁴, que podrían corregirse con suplementos de ácido fólico. Sin embargo, Paine y cols.³², describieron niveles normales de folato en pacientes con IRC, aunque se desconoce si esos pacientes estaban recibiendo suplementos de ácido fólico. Más recientemente, en 1986, Marumo y cols.¹², observaron que en pacientes con IRC que no recibían suplementos de folato, los niveles de ácido fólico sérico eran normales en casos de IRC moderada y que aumentaban hasta valores por encima de lo normal en pacientes con IRC avanzada no sometidos a hemodiálisis. Litwin y cols.³⁵, encontraron valores de folato sérico normales en 18 niños con IRC moderada-avanzada. Así las recomendaciones dietéticas para pacientes con IRC no dializados parecen contener cantidades de fólico inferiores a las IR (400 µg/día)¹.

En el tratamiento con EPO, temporalmente pueden aumentar las necesidades de ácido fólico durante el tiempo en que la hemoglobina aumenta rápidamente³⁶. Se ha sugerido que un suplemento insuficiente de fólico en pacientes con escasas reservas del mismo, puede perjudicar la respuesta a la EPO. Mydlik y Derzsiova²⁴ observaron un descenso significativo de los niveles de ácido fólico eritrocitario después de un año de de terapia con EPO en 15 pacientes sometidos a hemodiálisis. Por otra parte Ono e Hisasue³⁷ demostraron que si los pacientes recibían elevadas dosis de folato, éstas permanecían en el organismo y aseguraban una adecuada respuesta hematológica a la EPO al menos por un periodo de 12 meses aunque durante este periodo no continuara la suplementación con ácido fólico. Así, los valores de fólico descenderían desde niveles elevados a niveles normales.

Como consecuencia del aporte de ácido fólico, existe un descenso del volumen celular medio y un

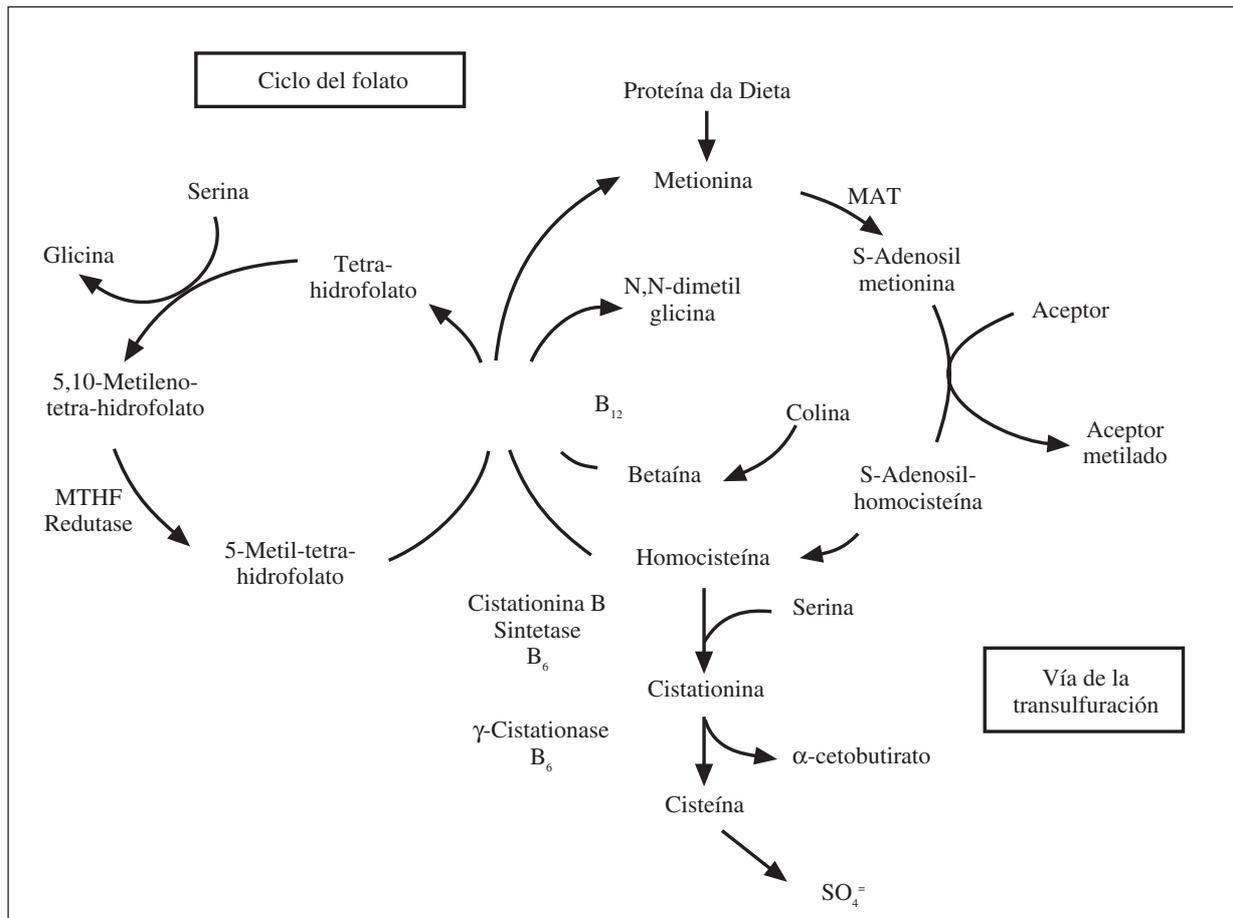


Fig. 1.—Rutas metabólicas de la homocisteína.

aumento de la respuesta a la epoetina. Las dosis necesarias para mantener el buen status de ácido fólico en pacientes con IRC tratados con EPO son inferiores a las requeridas para mejorar la hiperhomocisteinemia²⁵.

Vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ tiene una función clave en el metabolismo del ácido fólico. Su función esencial es la desmetilación del metiltetrahidrofolato y la metilación de la Hcy. Este paso es esencial para la regulación del THF, que está implicado en la síntesis de DNA. En ausencia de la desmetilación, ocurren signos de deficiencia de folato. Es más, la vitamina B₁₂ es necesaria para la síntesis de mielina, como se demuestra por las alteraciones neuronales severas experimentadas en la anemia perniciosa. Varios miligramos de vitamina B pueden almacenarse en el organismo y prevenir la deficiencia por varios años.

La vitamina B₁₂ en la IRC

Existen estudios contradictorios en lo referente al estado de vitamina B₁₂ en pacientes con IRC. Los valo-

res plasmáticos de vitamina B₁₂ normalmente se han encontrado dentro de los límites normales en pacientes con IRC, pacientes hemodializados, pacientes en diálisis peritoneal y pacientes trasplantados. Es raro encontrar una deficiencia debido a que los requerimientos de esta vitamina son mínimos. Tampoco parece que la terapia con EPO afecte al estado de la vitamina B₁₂. Además, la vitamina B₁₂ se transporta unida a proteínas de gran tamaño y el complejo es difícil de filtrar o dializar, por lo que sus pérdidas son mínimas. A esto se suma el hecho de que la microbiota del intestino delgado fabrica pequeñas cantidades de vitamina B₁₂, aumentando así la ingesta de la misma⁶.

La dieta del paciente con IRC puede suplementarse con 2,4 µg/día de vitamina B₁₂¹.

La homocisteína

La homocisteína es un sulfuraminoácido cuya única importancia radica en el papel crucial que desempeña en una interesante y complicada vía metabólica, al comienzo de la cual se encuentra la metionina, un aminoácido esencial derivado de la proteína ingerida

en la dieta e implicado en la biosíntesis de novo de proteínas.

La homocisteína puede ser metabolizada mediante dos vías: la transulfuración y la remetilación. La transulfuración convierte la homocisteína en cisteína gracias a la acción de la enzima cistationina β -sintetasa (dependiente del piridoxal-5'-fosfato (PLP), una de las formas activas de la vitamina B₆) pasando por intermediarios como la cistationina y otros compuestos azufrados como la taurina y el glutatión. La remetilación consiste en una vía que implica a la metionina y es especialmente importante cuando existe deficiencia de metionina. En esta vía está implicada la enzima metionina sintetasa. En este caso el grupo metilo es donado por el metiltetrahidrofolato (MTHF) la forma activa y circulante del ácido fólico (mediante una reacción catalizada por la metionina sintetasa, dependiente de la vitamina B₁₂), que puede ser considerado como cosustrato, y que es producido por la enzima metilentetrahidrofoloreductasa (MTHFR). Existe una vía alternativa que usa la betaína como donador del grupo metilo, la cual pasa a dimetilglicina (DMG), reacción catalizada por la betaina-homocisteína metiltransferasa (BHMT). Los principales cofactores implicados en el metabolismo de la homocisteína son la vitamina B₆ en la transulfuración (para la cistationina β -sintetasa) y la B₁₂ en la remetilación (para la metionina sintetasa)³⁸.

Los niveles plasmáticos normales de homocisteína se encuentran entre 8-10 μm en mujeres y 10-12 μm en hombres. Se considera hiperhomocisteinemia moderada la comprendida entre 16-30 μm , intermedia entre 31-100 μm y severa cuando los niveles son superiores a 100 μm . La hiperhomocisteinemia se asocia a oclusiones vasculares arterioscleróticas en pacientes en prediálisis³⁸. También parece aumentar el riesgo de aparición de patologías coronarias, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares³⁹. La arteriosclerosis es una forma de inflamación crónica que ocasiona la aparición de cicatrices en la pared vascular. La Hcy puede actuar como toxina sobre las células endoteliales, programando la muerte celular⁴⁰, puede aumentar la proliferación de células musculares lisas vasculares, favorecer la agregación plaquetaria y actuar sobre la cascada de la coagulación y la fibrinólisis, induciéndola directamente o actuando de manera sinérgica con otros factores⁴¹. La hiperhomocisteinemia también parece inducir del desarrollo y una deposición anormal de lípidos en la aorta.

Los resultados procedentes del estudio National Health and Nutrition Examination Survey⁴² sobre la asociación entre los niveles de homocisteína y el infarto agudo de miocardio en individuos negros, blancos e hispanos mayores de 40 años, ponen de manifiesto que el riesgo de infarto se multiplica por dos en aquellos individuos con niveles de homocisteína igual o mayor a 15 micromoles/l. Además, el grado de dicha asociación no difiere por cuestión de raza o etnia. Con respecto a las diferencias por sexo, se ha observado que los

valores son un 10% más altos en hombres que en mujeres⁴³. No obstante, en mujeres menopáusicas se produce un aumento considerable de los niveles plasmáticos de homocisteína, posiblemente debido a una disminución en la producción de estrógenos⁴⁴. Tanto en hombres como en mujeres, la concentración de homocisteína aumenta de forma progresiva con la edad⁴⁵⁻⁴⁷. El consumo de café y el tabaquismo parecen estar asociados positivamente a los niveles de Hcy⁴⁸.

La hiperhomocisteinemia en la IRC

La IRC es consecuencia de la pérdida irreversible de un gran número de nefronas funcionantes. Es un proceso dinámico que implica cambios metabólicos, hormonales y bioquímicos y que suele ir acompañado frecuentemente de estados de malnutrición.

En pacientes urémicos la tasa de mortalidad atribuible a patologías cardiovasculares es 30 veces superior a la de la población general. Este riesgo no es atribuible solamente a la presencia de factores de riesgo convencionales como el hiperparatiroidismo o la hipertriglicéridemia. La hiperhomocisteinemia es el factor de riesgo más prevalente de todos⁴⁹.

Durante la IRC, la hiperhomocisteinemia comienza a aparecer cuando la velocidad de filtración glomerular desciende por debajo de 70 ml/min. La mayoría de los pacientes con alteraciones en la función renal presentan niveles plasmáticos elevados de homocisteína total (tHcy)⁵⁰. Existen parámetros que pueden predecir los niveles plasmáticos de tHcy en pacientes renales, como los niveles de albúmina y creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina, el estatus de folato⁵¹, vitamina B₁₂ y vitamina B₆, y variaciones genéticas de enzimas implicadas en el ciclo del folato o en la remetilación de la homocisteína. La elevación de los niveles de tHcy plasmática puede ser indicativa de una deficiencia de folato o vitamina B₁₂⁵⁰ y está asociada a diversas patologías, como la enfermedad vascular⁵²⁻⁵⁴. Los estudios realizados por Hong y cols.⁵⁵, pusieron de manifiesto la existencia de una correlación inversa entre los niveles de homocisteína y los de vitamina B₁₂ y fólico pero no entre la homocisteína y la vitamina B₆. Aunque se ha observado que existen factores genéticos y no genéticos que determinan la concentración de tHcy en pacientes con insuficiencia renal, la causa de la hiperhomocisteinemia en estos pacientes aún se desconoce⁵⁶.

El papel de las vitaminas del grupo B como la vitamina B₆ o la vitamina B₁₂ en la población general y en la población con patología renal no está del todo claro, y debe tenerse en cuenta que la vitamina B₁ (TPP) y la vitamina B₂ (riboflavina) están implicadas en el metabolismo de la metionina y la homocisteína⁵⁰.

Además, la hiperhomocisteinemia en la IRC se ha encontrado asociada a alteraciones en la concentración de otros sulfuraminoácidos y sus metabolitos, como el incremento de los niveles de S-adenosilmetio-

nina, s-adenosilcisteína, cistationina, cisteína, ácido cisteinsulfínico y descenso de los niveles de glutatión; también el descenso de los niveles musculares y plasmáticos de taurina⁵⁷.

Causas de la hiperhomocisteinemia en la uremia

Las posibles causas de hiperhomocisteinemia en la uremia incluyen las siguientes:

- Alteración de la excreción renal.
- Reducción del metabolismo renal.
- Deficiencia de cofactores.
- Inhibición de enzimas relacionados con el metabolismo de la Hcy por retención de toxinas urémicas.
- El genotipo C677T de la enzima MTHFR (metilentetrahidrofolatoreductasa), que está asociado con la patología cardiovascular en la insuficiencia renal crónica y puede ser un indicador más significativo que la tHcy en la patología renal^{48,58}.
- Inhibición de la enzima BHMT causado por la acumulación de DMG que ocurre durante la IRC, que ejerce un efecto feedback inhibitorio sobre esta enzima⁵⁹.

El folato es determinante en la concentración de Hcy plasmática total (tHcy). La deficiencia de folatos que puede estar presente en pacientes urémicos que no reciben suplemento vitamínico puede contribuir a la alta prevalencia de hiperhomocisteinemia. Otras causas de deficiencia de vitaminas hidrosolubles, como el fólido son: la reducción de la ingesta, la aparición de efectos desconocidos de las toxinas urémicas y el uso de fármacos que reducen la absorción o la actividad de vitaminas específicas.

En pacientes sometidos a diálisis peritoneal, se ha visto que el coeficiente de activación enzimática α -EGR está relacionado con los niveles de tHcy, sin embargo no se ha encontrado dicha asociación entre la tHcy y los coeficientes α -ETK y α -EGOT⁵⁰.

La Hcy en plasma está unida a proteínas o en forma libre. Más del 70% de la tHcy se encuentra unida a proteínas, especialmente a la albúmina⁶⁰. Se ha puesto de manifiesto que existe una correlación positiva entre la tHcy y los niveles plasmáticos de creatinina¹ y albúmina sérica en la IRC^{39,61}. También se ha observado una correlación negativa entre la tHcy y la velocidad de filtración glomerular. Así, el síndrome nefrótico parece estar asociado con una reducción de los niveles plasmáticos de Hcy. El mecanismo implicado aun no se conoce pero parece estar causado por el incremento de la pérdida de proteínas plasmáticas en orina, entre ellas, las proteínas de unión a la Hcy¹. Del mismo modo existe una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de tHcy y la valoración subjetiva del estado nutricional global (teniendo en cuenta que una puntuación elevada indica malnutrición), lo que

sugiere que la malnutrición influye en los niveles plasmáticos de tHcy⁶¹: la ingesta de proteína (metionina) es determinante en la concentración plasmática de tHcy. De este modo, estado nutricional y albúmina sérica afectan de manera independiente sobre los niveles de tHcy.

Respecto a la asociación entre la hiperhomocisteinemia y el estrés oxidativo, algunos autores^{62,63} han encontrado una asociación directa entre ambos factores, mientras que otros no han encontrado dicha asociación³⁹.

La hiperhomocisteinemia está presente en la mayoría de los pacientes hemodializados, pero en pacientes con IRC y enfermedades cardiovasculares los niveles de Hcy son inferiores. La asociación entre enfermedad cardiovascular, malnutrición e hipoalbuminemia puede explicar en parte por qué los niveles de Hcy plasmática son inferiores en pacientes con IRC y con enfermedad cardiovascular. Así, casi todos los pacientes pueden tener elevados niveles plasmáticos dentro de un rango que les hace propensos al desarrollo de arteriosclerosis, mientras que otros factores de riesgo cardiovascular como la malnutrición, la hipoalbuminemia, la inflamación y la diabetes mellitus, que disminuyen los niveles de tHcy, pueden confundir la relación entre la enfermedad cardiovascular y los valores absolutos de tHcy. También es posible que la hiperhomocisteinemia no sea excesivamente dañina, pero que interaccione con otros agentes aterogénicos aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular⁶⁴.

En conclusión, la Hcy probablemente pueda actuar como toxina urémica tanto induciendo patologías vasculares como actuando como precursor de metabolitos altamente tóxicos como la s-adenosinhomosteína, que quizá tenga efectos sobre la biosíntesis, modificación o regulación de varias vías metabólicas. Sin embargo aun no está probado que la Hcy sea una toxina urémica⁶⁴.

Tratamiento de la hiperhomocisteinemia

El análisis de la hiperhomocisteinemia no suele realizarse salvo en casos de pacientes con antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares prematuras que no presentan los factores de riesgos tradicionales. Esta misma consideración se aplica a pacientes con uremia. Los posibles recursos terapéuticos para reducir la homocisteinemia serían:

- Tratar a los pacientes con cofactores como la vitamina B₆ y la vitamina B₁₂.
- Suplementar folatos, serina y betaína, que pueden ser considerados cosustratos.
- Tratar con sustancias que puedan proporcionar concentraciones altas de homocisteína libre en la circulación, como la N-acetilcisteína.
- Diálisis y el trasplante renal.

Según McGregor y cols.⁶⁵, la vitamina B₆ no es efectiva en pacientes renales. Sin embargo, los estudios

realizados por De Gómez y cols.⁶⁶, obtuvieron resultados favorables en el tratamiento con altas dosis de piridoxina de pacientes con IRC en prediálisis para reducir los niveles de Hcy y mejorar el perfil lipídico.

La N-acetilcisteína y la betaína no parecen ser efectivos. Los folatos pueden reducir los niveles de homocisteína al 30%-40%, aunque no consiguen reestablecer sus niveles normales^{1,67}. Las dosis utilizadas son suprafisiológicas (5-10 mg/día) e incrementar la dosis no resulta efectivo⁶⁸ y además se desconocen los efectos a largo plazo de la terapia con ácido fólico en pacientes en prediálisis⁶⁷. Estudios realizados por Poge y cols.⁶⁹, en pacientes con insuficiencia renal pusieron de manifiesto la eficacia de la administración intravenosa de ácido fólico, piridoxina y cianocobalamina para reducir significativamente la hiperhomocisteinemia en dichos pacientes.

El aporte de un suplemento farmacológico de folato parece reducir la homocisteinemia mediante la activación de la vía de la remetilación de la homocisteína a metionina, que usa al 5-MTHF (del ácido fólico) como donante del grupo metilo y la metilcobalamina (de la vitamina B₁₂) como coenzima⁶⁷. No obstante se debe tener en cuenta que la administración de altas dosis de ácido fólico puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos⁷⁰.

Perna y cols.³⁸, demostraron que las repercusiones metabólicas de la administración de MTHF (15 mg/día durante 2 meses) incrementaban la relación [AdoMet]/[AdoHcy] (adenosil-metionina/adenosil-homocisteína) pero a niveles que no mostraban diferencias significativas con los encontrados en individuos sanos. Así pues, las ventajas del tratamiento con folato son la reducción de la homocisteinemia, cuyas repercusiones sobre el riesgo cardiovascular aún no se conocen, pero también previene alteraciones inducidas a 16 nivel celular, mediante el descenso del cociente [AdoMet]/[AdoHcy], con posibles efectos metabólicos.

La deficiencia de folato muestra un cuadro hematológico semejante a la deficiencia de vitamina B₁₂. Por consiguiente, el tratamiento debe llevarse a cabo con ambas vitaminas ya que la utilización de folatos solamente puede enmascarar la megaloblastosis producida por la anemia perniciosa, que puede manifestarse con déficits neurológicos⁷¹. Sin embargo, se han descrito casos de resistencia a la vitamina B₁₂ y al ácido fólico causada probablemente por alteraciones en el paso de dichas vitaminas al interior de las células mononucleares⁷².

La tiamina y la riboflavina en la hiperhomocisteinemia

Las vitaminas B₁ y B₂ están implicadas en el metabolismo de la metionina y la homocisteína y por lo tanto pueden influir sobre la concentración plasmática de Hcy. La metionina puede ser catabolizada mediante la transaminación por descarboxilación oxi-

dativa a 3-metiltiopropionato. La TPP⁷³, forma activa de la tiamina, es un cofactor en este proceso y puede contribuir a reducir los niveles plasmáticos de tHcy gracias a la reducción de los niveles de metionina⁷⁴.

La riboflavina es un precursor del FAD. Si el aporte de riboflavina es inferior al recomendado, puede aumentar el riesgo de hiperhomocisteinemia. El FAD es un cofactor del enzima 5,10-metiltetrahidrofoloreductasa (MTHFR), que produce la forma activa del folato, el 5-metiltetrahidrofolato, necesario para la remetilación de la homocisteína a metionina. Se ha observado en bacterias, que la mutación de la MTHFR afecta a la cinética de disociación del FAD. Además, se ha observado que la MTHFR es el flavoenzima más sensible a las alteraciones del estatus en riboflavina. Así, la disponibilidad de riboflavina puede ser importante en la insuficiencia renal, donde los niveles plasmáticos de tHcy son sensibles a mutaciones de la MTHFR y los bajos niveles de folatos⁵⁰.

En personas sanas se ha demostrado que la baja ingesta de tiamina y riboflavina está asociada a la elevación de los niveles plasmáticos de tHcy⁷⁵⁻⁷⁷. Esta asociación inversa también se ha demostrado en pacientes con aterosclerosis⁷⁶. Algunos estudios ponen de manifiesto que los niveles plasmáticos de riboflavina están correlacionados con los niveles plasmáticos de tHcy en pacientes sanos con el genotipo MTHFR 677TT⁷⁸. Sin embargo otros trabajos contrastan con los anteriores, ya que no encuentran dicha asociación en pacientes bien nutridos⁷⁹.

En algunos estudios realizados en pacientes con IRC tratados con diálisis peritoneal, se ha observado que el aporte de riboflavina, analizado como actividad de la glutatión reductasa eritrocitaria, es determinante de la concentración plasmática de tHcy. Sin embargo, la disponibilidad de tiamina, analizada como actividad de la transketolasa eritrocitaria, no tiene efectos sobre los niveles de tHcy^{50,74}.

En general, en la mayoría de los pacientes renales se considera normal el suplemento de la dieta con tiamina⁸⁰⁻⁸³ y riboflavina^{12,82-85}. Sin embargo, muchos estudios ponen de manifiesto la presencia de deficiencias de ambas vitaminas^{3,12,86,87} en estos pacientes, lo que hace pensar en una asociación entre los niveles de estas vitaminas y la hiperhomocisteinemia. La ausencia de efecto del aporte de tiamina sobre los niveles de tHcy en la insuficiencia renal puede estar relacionada con las alteraciones de la actividad de la transketolasa del tejido neuronal⁸⁸ o de la transketolasa eritrocitaria⁸⁹, un indicador potencial de la deficiencia de tiamina, atribuida a la acumulación de toxinas urémicas de bajo peso molecular en la IRC.

En estudios realizados en pacientes hemodializados⁸⁴, se han observado alteraciones en la actividad basal de la transketolasa eritrocitaria en presencia de niveles plasmáticos adecuados de tiamina, que no llega a mejorar tras la adición *in vitro* de tiamina. Estos resultados sostienen la teoría de que la inhibi-

ción enzimática es tiamina-independiente. Sin embargo, los pacientes tratados con diálisis peritoneal experimentaron un incremento de la actividad enzimática tras la adición de este cofactor.

Piridoxina e hiperhomocisteína

La vitamina B₆ parece no estar asociada a los niveles plasmáticos de tHcy en pacientes tratados con diálisis peritoneal. Tampoco parece haber asociación entre la disponibilidad de vitamina B₆ en eritrocitos y los niveles plasmáticos de dicha vitamina, hecho que puede ser debido a alteraciones en el metabolismo de la vitamina B₆ como consecuencia de la uremia^{50,90}.

Referencias

- Chazot C, Kopple JD. Vitamin Metabolism and Requirements in Renal Disease and Renal Failure. En: Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 315-356.
- Frank T, Czeche K, Bitsch R, Stein G. Assessment of thiamin status in chronic renal failure patients, transplant recipients and hemodialysis patients receiving a multivitamin supplementation. *Int J Vitam Nutr Res* 2000; 70(4):159-66.
- Porrini M, Simionetti P, Ciappellano S y cols. Thiamin, riboflavin and pyridoxine status in chronic renal insufficiency. *Int J Vitam Nutr Res* 1989; 59:304-308.
- Lonerger ET, Semar M, Sterzel RB y cols. Erythrocyte transketolase activity in dialyzed patients. A reversible metabolic lesion of uremia. *N Engl J Med* 1971; 284:1399-1403.
- Kopple JD, Dirige OV, Jacob M y cols. Transketolase activity in red blood cells in chronic uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1972; 18:250-256.
- Gilmour ER, Hartley GH, Goodship THJ. Trace Elements and Vitamins in Renal Disease. En: Mitch WE, Klahr S, eds. *Handbook of Nutrition and the Kidney*. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1998: 107-122.
- Pietrzak I, Baczyk K, Mlynarczyk M, Kaczmarek M. Content of thiamin in plasma and erythrocytes in patients with end stage renal disease. *Przegl Lek* 1996; 53:423-426.
- Mydlik M, Derzsiova K. Erythrocyte vitamin B₁, B₂ and B₆ in nephritic syndrome. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18:293-294.
- Ihara M, Ito T, Yanagihara C y cols. Wernicke's encephalopathy associated with hemodialysis: report of two cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101:118-121.
- Sandoval E, Borja H, Gatica A. Wernicke's encephalopathy as a complication of chronic hemodialysis: report of one case. *Rev Med Chil* 1997; 125:582-585.
- Frank T, Bitsch R, Maiwald J, Stein G. Alteration of thiamine pharmacokinetics by end-stage renal disease (ESRD). *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37(9):449-55.
- Marumo F, Kamata K, Okubo M. Deranged concentrations of water-soluble vitamins in the blood of undialyzed and dialyzed patients with chronic renal failure. *Int J Artif Organs* 1986; 9(1):17-24.
- Gentile MG, Manna GM, D'Amico G y cols. Vitamin nutrition in patients with chronic renal failure and dietary manipulation. *Contrib Nephrol* 1988; 65:43-50.
- Stein G, Sperschneider H, Kopple S. Vitamin levels in chronic renal failure and need for supplementation. *Blood Purif* 1985; 3:52-62.
- Kopple JD, Swendseid ME, Holliday MA y cols. Recommendations for nutritional evaluation of patients on chronic dialysis. *Kidney Int Suppl* 1975; 249-252.
- Okada H, Moriwaki K, Kanno Y, Sugahara S, Nakamoto H, Yoshizawa M, Suzuki H. Vitamin B₆ supplementation can improve peripheral polyneuropathy in patients with chronic renal failure on high-flux haemodialysis and human recombinant erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1410-1413.
- Stone WJ, Warnock LG, Wagner C. Vitamin B₆ deficiency in uremia. *Am J Clin Nutr* 1975; 28:950-957.
- Dobbelstein H, Korner WF, Mempel W y cols. Vitamin B₆ deficiency in uremia and its implications for the depression of immune responses. *Kidney Int* 1974; 5:233-239.
- Wolfson M, Kopple JD. The effect of vitamin B₆ deficiency on food intake, growth, and renal function in chronically azotemic rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:398-402.
- Labadarios D, Shephard GS, Mineur LG y cols. Biochemical vitamin B₆ deficiency in adults with chronic glomerulonephritis with and without the nephritic syndrome. *Int J Vitam Nutr Res* 1984; 54:313-319.
- Ubbink JB, Delpport R, Becker PJ y cols. Evidence of a theophylline-induced vitamin B₆ deficiency caused by noncompetitive inhibition of pyridoxal kinase. *J Lab Clin Med* 1989; 113:15-22.
- Kopple JD, Mercurio K, Blumenkrantz MJ y cols. Daily requirement for pyridoxine supplements in chronic renal failure. *Kidney Int* 1981; 19:694-704.
- Spannuth CL, Warnock LG, Wagner C y cols. Increased plasma clearance of pyridoxal 5'-phosphate in vitamin B₆-deficient uremic man. *J Lab Clin Med* 1977; 90:632-637.
- Mydlik M, Derzsiova K. Vitamin levels in the serum and erythrocytes during erythropoietin therapy in hemodialyzed patients. *Bratisl Lek Listy* 1999; 100:426-431.
- Hörl WH. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:50-60.
- Mydlik M, Derzsiova K, Zemberova E. Metabolism of vitamin B₆ and its requirement in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl*. 1997; 62:S56-59.
- Chauveau P, Chadefaux B, Coude M y cols. Long-term folic acid (but not pyridoxine) supplementation lowers elevated plasma homocysteine level in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22:106-109.
- Arnadottir M, Brattstorm L, Simonsen O y cols. The effect of the high-dose pyridoxine and folic acid supplementation on serum lipid and plasma homocysteine concentrations in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1993; 40:236-240.
- Said HM, Varizi ND, Kariger RK y cols. Intestinal absorption of 5-methyltetrahydrofolate in experimental uremia. *Acta Vitaminol Enzimol* 1984; 6:339-346.
- Jenette JC, Goldman ID. Inhibition of the membrane transport of folates by anions retained in uremia. *J Lab Clin Med* 1975; 86:834-843.
- Livan E, Tamura T, Johnston K y cols. Plasma folate conjugase activities and folate concentrations in patients receiving hemodialysis. *J Nutr Biochem* 1994; 5:504-508.
- Paine CJ, Hargrove MD, Eichner ER. Folic acid binding protein and folate balance in uremia. *Arch Intern Med*. 1976; 136(7):756-60.
- Hampers CL, Streiff R, Nathan DG y cols. Megaloblastic hematopoiesis in uremia and in patients on long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 1967; 276:551-554.
- Siddiqui J, Freeburger R, Freeman RM. Folic acid, hypersegmented polymorphonuclear leukocytes and the uremic syndrome. *Am J Clin Nutr* 1970; 23:11-16.
- Litwin M, Abuaba M, Wawer ZT y cols. Sulphur aminoacids, vitamin B₁₂ and folic acid in children with chronic renal failure. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 8:268-269.
- Pronai W, Riegler-Keil M, Silberbauer K, Stockenhuber F. Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron* 1995; 71:395-400.
- Ono K, Hisasue Y. Is folate supplementation necessary in hemodialysis patients on erythropoietin therapy. *Clin Nephrol* 1992; 38:290-292.
- Perna AF, Santo NG. Homocysteine. En: Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 118-124.

39. Carluccio F, Siems W, Stefanelli G, Sommerburg O, Grune T, Riedel E, Hampl H. Homocysteine in chronic renal failure in relation to renal anemia and to oxidative stress parameters 4-hydroxynonenal and malondialdehyde. *Clinical Nephrology* 2002; 58:26-30.
40. Zhang C, Cai Y, Adachi MT, Oshiro S, Aso T, Kaufman RJ, Kitajima S. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response. *Biol Chem* 2001; 276:35867-35874.
41. Lentz SR. Mechanism of thrombosis in hyperhomocysteinemia. *Curr Opin Hematol* 1998; 5:343-349.
42. Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Association between total homocyst(e)ine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am Heart J* 2000; 139:446-53.
43. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:517-527.
44. Wouters MG, Moorrees MT, Van der Mooren MJ y cols. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 801-805.
45. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2.693-98.
46. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994; 236:633-641.
47. Robinson K, Mayer EL, Miller DP y cols. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92:2825-30.
48. De Bree A, Verschuren WMM, Kromhout D, Kluijtmans AJ, Blom H. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54:599-618.
49. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52(1):10-20.
50. Skoupy S, Födinger M, Veitl M, Perschl A, Puttinger H, Röhrer C, Schindler K, Vyčtyl A, Hörl W, Sunder-Plassmann G. Riboflavin is a determinant of total homocysteine plasma concentrations in end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1331-1337.
51. Robinson K, Gupta A, Dennis VW y cols. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94:2743-2748.
52. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Jr., Hankey G, Yusuf S: Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-375.
53. Hankey GJ, Eikelboom JW: Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-413.
54. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH: Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-434.
55. Hong SY, Yang DH, Chang SK. Plasma homocysteine, vitamin B₆, vitamin B₁₂ and folic acid in end-stage renal disease during low-dose supplementation with folic acid. *Am J Nephrol*. 1998; 18:367-372.
56. Van Guldener C, Stam F, Stehouwer CDA: Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int* 2001; 59:234-237.
57. Ross EA, Koo LC, Moberly JB. Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(4):489-494.
58. Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM, McCann LM, Coplson NS, Fortmann SP. An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60(3):1106-1113.
59. McGregor DO, Dellow WJ, Lever M, George PM, Robson RA, Chambers ST. Dimethylglycine accumulates in uremia and predicts elevated plasma homocysteine concentrations. *Kidney Int* 2001; 59(6):2267-2272.
60. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989; 114(5):473-501.
61. Suliman ME, Lindholm B, Barany P y cols. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to nutritional status and cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(8): 734-738.
62. Mujumdar VS, Aru GM, Tyagi SC. Induction of oxidative stress by homocysteine impairs endothelial function. *J Cell Biochem* 2001; 82:491-500.
63. Fuchs D, Jaeger M, Widner B, Wirleitner B, Artner-Dworzak E, Leblhuber F. Is hyperhomocysteinemia due to the oxidative depletion of folate rather than to insufficient dietary intake? *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:691-694.
64. Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J. Uremic toxicity En: Kopple JD, Massry SG, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 63-98.
65. McGreor DO, Dellow WJ, Robson RA, Lever M, George PM, Chambers ST. Betaine supplementation decreases post-methionine hyperhomocysteinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61(6):1041-6.
66. De Gómez NT, Giammona AM, Touceda LA. Variations in the profile of patients with chronic renal failure treated with pyridoxine. *Lipids in Health and Disease* 2003; 2:7.
67. Jungers P, Joly D, Massy Z, Chauveau P, Nguyen A, Aupetit J, Chadefaux B. Sustained reduction of hyperhomocysteinemia with folic acid supplementation in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2903-2906.
68. Sunder-Plassmann G, Födinger M, Buchmayer H y cols. Effect of High dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: results of the Vienna multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1109-1116.
69. Poge U, Look M, Gerhardt T, Klehr Hu, Sauerbruch T, Woitas RP. Intravenous treatment of hiperhomocisteinemia in patients on chronic hemodialysis. A pilot study. *Ren Fail* 2004; 26(6): 703-8.
70. Hunter R, Barnes J, Oakeley HF, Matthews DM. Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to health volunteers. *Lancet* 1970; i:60-63.
71. Herbert V, Bigauette J. Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B₁₂ to any folate fortification or supplement. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:572-573.
72. Obeid R, Kuhlmann M, Kirsh CM, Herrmann W. Cellular uptake of vitamin B₁₂ in patients with chronic renal failure. *Nephron Clin Pract* 2005; 99:42-48.
73. Mudd SH, Levy HL, Skovby F: Methionine transamination (Disorders of transsulfuration). En: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed., edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, New York, McGraw-Hill, Inc., 1995: 1283-1284.
74. Franken DG, Blom HJ, Boers GH, Tangerman A, Thomas CM, Trijbels FJ: Thiamine (vitamin B₁) supplementation does not reduce fasting blood homocysteine concentration in most homozygotes for homocystinuria. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1317:101-104.
75. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268:877-881.
76. Shimakawa T, Nieto FJ, Malinow MR, Chambless LE, Schreiner PJ, Szklo M: Vitamin intake: a possible determinant of plasma homocyst(e)ine among middle-aged adults. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 285-293.
77. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J: Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 613-621.

78. Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, Zhang Y, Bjorke-Monsen AL, Schneede J: Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem* 2000; 46: 1065-1071.
79. Verhoef P, Rimm EB, Hunter DJ, Chen J, Willett WC, Kelsey K, Stampfer MJ: A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and risk of coronary heart disease: Results among US men. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 353-359.
80. Ramírez G, Chen M, Boyce HW, Fuller SM, Ganguly R, Brueggemeyer CD, Butcher DE: Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation. *Kidney Int* 1986; 30: 99-106.
81. Niwa T, Ito T, Matsui E: Plasma thiamine levels with hemodialysis. *JAMA* 1971; 218:885-886.
82. DeBari VA, Frank O, Baker H, Needle MA: Water soluble vitamins in granulocytes, erythrocytes, and plasma obtained from chronic hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1984; 39:410-415.
83. Mydlik M, Derzsiova K, Valek A, Szabo T, Dandar V, Takac M: Vitamins and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Int Urol Nephrol* 1985; 17:281-286.
84. Descombes E, Hanck AB, Fellay G: Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 1993; 43:1319-1328.
85. Ito T, Niwa T, Matsui E: Vitamin B₂ and vitamin E in long-term hemodialysis. *JAMA* 1971; 217:699.
86. Blumberg A, Hanck A, Sander G: Vitamin nutrition in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Nephrol* 1983; 20:244-250.
87. Boeschoten EW, Schrijver J, Krediet RT, Schreurs WH, Arisz L: Deficiencies of vitamins in CAPD patients: the effect of supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 2:187-193.
88. Sterzel RB, Semar M, Loneragan ET, Treser G, Lange K: Relationship of nervous tissue transketolase to the neuropathy in chronic uremia. *J Clin Invest* 1971; 50:2295-2304.
89. Kuriyama M, Mizuma A, Yokomine R, Igata A, Otuji Y: Erythrocyte transketolase activity in uremia. *Clin Chim Acta* 1980; 108:169-177.
90. Allman MA, Pang E, Yau DF, Stewart PM, Tiller DJ, Truswell AS: Elevated plasma vitamers of vitamin B₆ in patients with chronic renal failure on regular haemodialysis. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46:679-683.