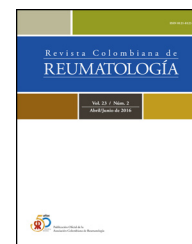




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Rol de la homocisteína y vitamina B en el metabolismo óseo



Jemina Narváez^a, Genessis Maldonado^{a,*}, María Intriago^a, Jenny Cárdenas^a,
Roberto Guerrero^a, José Luis Neyro^b y Carlos Ríos^c

^a Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Samborombón, Ecuador

^b Servicio de Obstetricia y Ginecología-Hospital Universitario Cruces, Universidad del País Vasco EHU-UPV, Baracaldo, Vizcaya, España

^c Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de mayo de 2019

Aceptado el 19 de diciembre de 2019

On-line el 18 de marzo de 2020

Palabras clave:

Osteoporosis
Homocisteína
Vitamina B

R E S U M E N

Se han propuesto varios estudios que sugieren que el grupo de vitaminas B posee un rol en la fisiología ósea. Se realizó una revisión bibliográfica sobre la interacción de este con la homocisteína y la relación de ambos con el metabolismo óseo y la osteoporosis. Algunos estudios han sugerido que los niveles de vitamina B, sobre todo las vitaminas B₁₂ y B₉, se han asociado a una baja densitometría ósea y a un aumentado riesgo a fractura, y que estos, a su vez, intervienen en el metabolismo de la homocisteína, por lo que su déficit puede ocasionar un estado de hiperhomocisteinemia. Publicaciones recientes proponen que la hiperhomocisteinemia se encuentra asociada a desmineralización ósea, baja calidad de masa ósea y aumento de biomarcadores de recambio óseo, dado que influye en la actividad osteoclástica y en los enlaces cruzados de colágeno. Por lo tanto, la hiperhomocisteinemia puede ser un factor que reduce la densidad y la calidad ósea. Se necesita más información para determinar el papel que tiene cada vitamina directamente en la salud ósea, o si estas solo influyen a través de las concentraciones séricas de homocisteína.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

Role of homocysteine and vitamin B in bone metabolism

A B S T R A C T

Several studies have suggested a role for B-vitamins in bone physiology. A systematic review is presented on the interaction of B-vitamins with homocysteine and the relationship of both in bone metabolism and osteoporosis. The levels of vitamin-B, particularly B₁₂ and B₉, have been associated with a low bone mineral density and an increased risk of fracture. At the same time, its deficit affects the metabolism of homocysteine, which can then result in a

Keywords:

Osteoporosis
Homocysteine
Vitamin B

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: genesismaldonadovelez92@gmail.com (G. Maldonado).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.12.004>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

high serum homocysteine. Recent findings have proposed that high serum homocysteine is linked to bone demineralisation, low quality of bone mass, and an increase in bone turnover biomarkers, given the influence over the osteoclastic activity and the cross-linking of collagen molecules. Therefore, high serum homocysteine could be a factor that reduces bone density and quality. More information is needed to determine whether there is a direct role of each vitamin in bone health, or if they are just influenced by homocysteine serum concentrations.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, que se caracteriza por desmineralización ósea progresiva y deterioro de la microarquitectura que originan un mayor riesgo de fractura¹. Su diagnóstico se basa en el T-score para densitometría mineral ósea (DMO) valorada por DXA en el cuello femoral y la columna, y se define por un valor de DMO igual o inferior a 2,5 desviaciones estándar de la media de una joven adulta. Diversos factores de riesgo contribuyen significativamente al riesgo de fractura, como la edad, el sexo, índice de masa corporal (IMC), las fracturas previas por fragilidad, el tratamiento con glucocorticoides, el tabaco y el consumo de alcohol², y al acompañarse de factores de riesgo modificables como el peso, la actividad física, el consumo de fármacos y la deficiencia de nutrientes puede acelerarse la pérdida de hueso y aumentar la fragilidad ósea^{1,3}. Los biomarcadores como el péptido N-terminal del procolágeno tipo I (s-PINP) y telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX) funcionan como marcadores de formación ósea y de resorción ósea, y han tenido significación pronóstica para fractura².

El FRAX[®] específico por país utiliza muchos de estos factores de riesgo, junto con la DMO medida por absorciometría de rayos-X de energía doble para calcular la probabilidad de fractura en 10 años. Cuando la DMO no está disponible se puede utilizar FRAX[®] sin el valor de la DMO².

El calcio y la vitamina D han sido ampliamente estudiados como los nutrientes esenciales en la fisiología ósea; sin embargo, varias revisiones han informado de que otras sustancias pueden también desempeñar importantes funciones fisiológicas en la promoción de la salud ósea, tales como la vitamina B y la homocisteína^{4,5}. Se ha establecido que la hiperhomocisteinemia incrementa el riesgo de fracturas, pero sus efectos son menos significativos en la DMO; muchos datos fundamentan sus efectos adversos en la calidad del hueso por resorción ósea y alteración de los enlaces cruzados del colágeno^{5,6}.

Cada vez hay más publicaciones que relacionan los altos niveles de homocisteína a bajas concentraciones de vitamina B en adultos con osteoporosis. La investigación de los mecanismos que intervienen en la salud ósea es indispensable para proponer nuevas alternativas de prevención para dicha enfermedad. Esta revisión bibliográfica busca proveer una visión en conjunto de la información científica al respecto para esclarecer la relación de estos factores.

Metodología

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane y Google Scholar. El objetivo era identificar la mayor cantidad de estudios publicados acerca de la relación entre vitamina B₁₂ y niveles de homocisteína en el metabolismo óseo. Los términos *Medical Subject Headings* fueron: Folato, Vitamina B₉, Cobalamina, Vitamina B₁₂, Vitamina B, Riboflavina, Vitamina B₆, Osteoporosis, Salud ósea, Homocisteína en humanos y estudios in vitro. Como técnica de búsqueda avanzada se utilizó PubMed para identificar los artículos más recientes y, a su vez, los más citados. La última revisión sistematizada se realizó en octubre de 2018. La selección de los artículos fue realizada en 2 pasos, el primero basado en el título y contenido del resumen, y el segundo por selección de texto completo del artículo, sin límite de tiempo.

Selección de estudios y recolección de la información

Todos los artículos acerca del rol de la vitamina B y homocisteína fueron revisados en texto completo (*full text*). Los idiomas de selección fueron español, inglés y portugués. La recolección de los datos fue hecha por un investigador y revisada por otros 2 especialistas e incluyó: primer autor, revista, año de publicación, país de origen, tipo y diseño del estudio, número de pacientes incluidos, criterios de inclusión y exclusión, datos demográficos, asociaciones y resultados.

Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un aminosulfuro, producto del metabolismo de metionina. Su eliminación se puede dar a través de 2 vías (fig. 1):

Vía de la remetilación de la metionina: esta reacción es catalizada en el hígado por metionina sintetasa, la cual requiere vitamina B₉, donante del grupo metilo metiltetrahidrofolato (MTHF), forma activa y circulante del ácido fólico, que depende de la vitamina B₁₂ como cofactor. Existe una vía alterna a esta reacción a través de la betaína, que dona un grupo metilo para la metilación de la homocisteína, reacción que es catalizada por la betaína homocisteína metiltransferasa⁵.

Vía de transulfuración: la homocisteína es convertida a cistationina y posteriormente a cisteína por la enzima cistationina

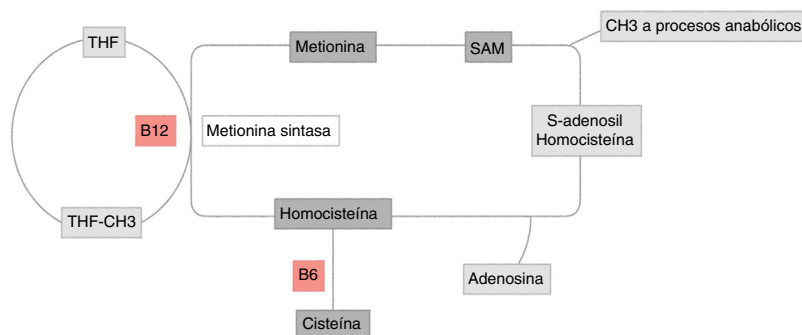


Figura 1 – Metabolismo de la homocisteína. Vía de la remetilación de la metionina: aminoácido esencial obtenido a través de la alimentación. Su reacción es catalizada por la metionina sintetasa, dependiente de vitamina B₁₂ y donde la vitamina B₉ es donante del grupo metilo. Esta reacción está regulada por S-adenosilmetionina (SAM) como inhibidor alostérico. La segunda vía de la transulfuración de la homocisteína es regulada por la activación SAM y depende de la vitamina B₆ para obtener como resultado final cisteína.

THF: tetrahidrofolato.

Figura original realizada por Maldonado.

b-sintetasa, que requiere piridoxal-5'-fosfato, una de las formas activas de la vitamina B₆⁵.

Estas 2 vías se encuentran coordinadas por S-adenosilmetionina (SAM), la cual actúa como inhibidor alostérico de la reacción metilendetrahidrofolato reductasa y como activador de la cistationina beta-sintetasa^{5,6} (fig. 1).

El folato (vitamina B₉), y las vitaminas B₁₂ (cobalamina), B₆ (piridoxina) y B₂ (riboflavina) desempeñan un papel importante en el metabolismo de la homocisteína^{7,8}; como resultado, la homocisteína plasmática se eleva con bajos niveles de vitamina B.

Por lo tanto, esta puede ser utilizada como un biomarcador funcional, aunque inespecífico, de los niveles de vitamina B.

La definición de hiperhomocisteinemia varía entre estudios⁷, sin embargo, se ha llegado a un consenso en el cual se define como una condición médica a niveles plasmáticos por encima de los 15 µmol/l⁸. La concentración normal de homocisteína en plasma se clasifica de la siguiente manera:

- Normal: 0-15 µmol/l medida por cromatografía líquida de alto rendimiento, o 5-12 µmol/l por inmunohistoquímica.
- Moderado: 16-30 µmol/l.
- Intermedio: 31-100 µmol/l.
- Síndrome o hiperhomocisteinemia severa: ≥ 100 µmol/l.

Existen 2 tipos de hiperhomocisteinemia:

- Causas comunes: factores ambientales, deficiencias nutricionales (folato, vitamina B₆ y B₁₂), disfunción tiroidea, cáncer, psoriasis, diabetes mellitus, ingestas elevadas de alcohol, drogas, café y niveles elevados de creatinina⁷⁻⁹.
- Causas genéticas: polimorfismo en la metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima que regula el metabolismo de la homocisteína^{6,10,11} o por el déficit de cistationina b-sintetasa, entidad poco común, asociada a discapacidad intelectual, infarto cerebral aterosclerótico y osteoporosis⁶.

Se ha demostrado que la homocisteína plasmática >15 µmol/l puede doblar el riesgo de padecer demencia,

enfermedad de Alzheimer, enfermedades crónicas no transmisibles y riesgo cardiocerebrovascular^{10,11}. La relación de la homocisteína y el riesgo cardiovascular ha sido estudiado en profundidad en los últimos años, demostrando que niveles elevados de homocisteína genera daño endotelial, disminuye la flexibilidad de los vasos sanguíneos y altera el proceso de homeostasis, generando así un factor de riesgo para infarto agudo de miocardio y accidentes cerebrovasculares.

Homocisteína y metabolismo óseo

Estudios *in vitro* han mostrado que la hiperhomocisteinemia puede modular el proceso de remodelado óseo, principalmente al incrementar la actividad de los osteoclastos y su diferenciación¹²⁻¹⁴, induciendo la apoptosis de células madre mesenquimales en la médula ósea¹⁵⁻¹⁷, los osteocitos¹⁸ y los osteoblastos¹⁹, y en menor medida al inhibir la diferenciación de los osteoblastos²⁰, efectos que se proponen como consecuencia del aumento intracelular de especies reactivas al oxígeno y que contribuyen a la resorción ósea^{13,14,21}. Además, se ha asociado a la alteración de la irrigación ósea afectando directamente a la matriz extracelular; igualmente, la homocisteína se une directamente a la matriz extracelular, desorganizando los enlaces cruzados de colágeno, perjudicando la fuerza ósea^{14,22-24}.

Herrmann et al. analizaron el efecto de niveles elevados de homocisteína en la actividad de los osteoclastos. Utilizaron como referencia 4 niveles de homocisteína (0, 10, 50 y 100 µmol/l) después de 20 días de cultivo de los osteoclastos. Los autores observaron un aumento de la función de la fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP) en un 20% en el grupo de 10 µmol/l, 15% en el grupo de 50 µmol/l y 42% en el grupo de 100 µmol/l, además de un incremento en la actividad resorptiva en niveles entre 50-100 µmol/l de homocisteína¹³.

Hiperhomocisteinemia y densitometría ósea

Los datos sobre la relación entre los niveles de homocisteína plasmática y la DMO son dispersos. En un estudio con mujeres

croatas entre 45 y 65 años no se encontró ninguna correlación significativa entre la homocisteína, el folato o la vitamina B₁₂ y la DMO de los sitios esqueléticos medidos⁵, datos que fueron replicados por otros autores²⁵⁻²⁸. Cagnacci et al., en su estudio, observaron que los niveles de homocisteína no tuvieron relación con la DMO y solamente el folato se relacionó independientemente con la DMO ($r=0,254$, $p<0,011$). Sin embargo, cuando estratificaron la DMO por cuartiles de folato sérico se mostró incremento progresivo de la DMO desde el menor al más alto cuartil ($1,025 \pm 0,03 \text{ g/cm}^2$ vs. $1,15 \pm 0,03 \text{ g/cm}^2$, $p<0,01$); como también a mayor nivel de folato, mayor nivel de vitamina B₁₂ y menor homocisteinemia²⁶.

Varios estudios han encontrado una correlación significativa y negativa entre la homocisteinemia y la DMO. Gram Gjesdal et al. concluyeron que la hiperhomocisteinemia y los bajos niveles de folato se asocian significativamente a la reducción de la DMO en mujeres ($p<0,001$) pero no en hombres, sugiriendo que estos podrían ser factores de riesgo modificables para osteoporosis²⁹. Ouzzif et al. también demostraron que los valores de homocisteinemia eran significativamente mayores en el grupo osteoporótico ($p=0,017$) y que estaban inversamente relacionados con la DMO en la columna lumbar y cadera total³⁰. Estos datos han sido validados en otras poblaciones³¹⁻³⁶, confirmando la hiperhomocisteinemia como un factor de riesgo independiente para osteoporosis.

Hiperhomocisteinemia y riesgo de fracturas

La hiperhomocisteinemia ha sido propuesta como un factor de riesgo tratable para las fracturas osteoporóticas. En 2 estudios de cohorte se ha calculado el riesgo relativo de los niveles de homocisteína ajustado a la edad e IMC para fractura de cadera; y se ha reportado que la homocisteinemia está asociada a un incremento del 1,9 en el riesgo de fractura (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 1,4-2,6)^{25,37}. Otro estudio prospectivo indicó una asociación positiva entre homocisteína plasmática y el riesgo de fractura en ambos sexos, aumentándolo en 2,42 en mujeres (IC 95%: 1,43-4,09) y 1,37 en hombres (IC 95%: 0,63-2,98); como también una asociación negativa entre folato sérico y riesgo de fractura solamente en mujeres³⁸. Por otra parte, Kuroda et al. en 2013 analizaron factores de riesgo para fractura vertebral severa, observando por regresión múltiple que los niveles de homocisteína son un riesgo significativo (OR=1,27, IC 95% 1,04-1,58, $p=0,021$) para fracturas moderadas a severas, al comparar las fracturas de grado 0 con las de grado 3²⁷.

La asociación constante de la hiperhomocisteinemia con el riesgo a fractura, que no se ve con la DMO, puede indicar el efecto de esta sobre la estructura y la calidad ósea, sugiriendo esto último la base del impacto de la homocisteína plasmática sobre el riesgo de fractura. Pocos estudios han indagado en la relación de los niveles de homocisteína y los marcadores de recambio óseo. El Estudio longitudinal de envejecimiento en Ámsterdam observó una asociación significativa entre niveles elevados de homocisteína sérica ($>15 \mu\text{mol/l}$) y niveles bajos de vitamina B₁₂ ($<200 \text{ pg/ml}$) con concentraciones elevadas de marcadores de recambio óseo como la desoxipiridolina urinaria (DPD) y la osteocalcina sérica (OC) en mujeres de edad avanzada, y que el riesgo relativo para fracturas

en estos pacientes es 3,8 (IC 95%: 1,2-11,6)³⁹. Los resultados de Herrmann et al. mostraron una correlación significativa entre homocisteína y DPD ($p=0,022$), pero no entre homocisteína y OC, u osteoprotegerina (OPG) en mujeres peri y posmenopáusicas⁴⁰.

Un estudio interesante realizado por Gerdhem et al. analizó la relación de los niveles de homocisteína con biomarcadores de recambio óseo, DMO y riesgo de fractura. Sus resultados evidenciaron que las mujeres con el cuartil más alto de homocisteinemia tenían niveles mayores de CTX ($p<0,001$), DPD corregida para creatinina urinaria, OC y paratohormona (PTH). En cuanto a la DMO se observó una relación inversamente proporcional, que dejó de ser significativa cuando se ajustaron los resultados a factores de riesgo conocidos. Por último, no replicó los resultados de otros estudios^{25,27,37,38} sobre el riesgo de fractura por hiperhomocisteinemia⁴¹. Un estudio similar sí pudo relacionar la hiperhomocisteinemia a fracturas osteoporóticas, como también su correlación positiva con los niveles de CTX, sin encontrar asociación con la DMO⁴². Datos parecidos fueron obtenidos por Álvarez-Sánchez et al., que demostraron que la homocisteinemia tiene una relación independiente y positiva con CTX ($B=0,22$; IC 95%: 0,09-0,34; $p=0,001$), PTH y PINP ($B=0,24$; IC 95%: 0,09-0,39; $p=0,002$)⁴³.

En 2017 Vijayan y Gupta indujeron un estado de hiperhomocisteinemia en ratones para observar la patogenia en el hueso cortical, mostrando que la homocisteína afectó la densidad mineral en los tejidos e indujo mineralización lacunar. El efecto es mediado por osteocitos a través de la expresión anómala de genes de mineralización como DMP1 y SOST que inducen la apoptosis, afectando la estabilidad biomecánica del hueso a largo plazo⁴⁴.

Kuroda et al. analizaron el riesgo de fracturas en pacientes japoneses con deficiencias de vitaminas B, D y K, y demostraron que a pesar de que su población tiene la expectativa de vida más larga del mundo, se cree que la dieta es un factor importante para el riesgo de fracturas. Sin embargo, se cree que existen varios posibles factores de confusión, incluyendo el tratamiento de la osteoporosis. Debido a esto los autores realizaron el ajuste para los posibles confusores y demostraron que el número de deficiencias se asoció significativamente con el riesgo de fractura (cociente de riesgo 1,25; IC 95%: 1,04-1,50; $p=0,018$)⁴⁵.

Tratamiento de la hiperhomocisteinemia: ¿disminuye el riesgo de fracturas?

Los datos de tratamiento de la hiperhomocisteinemia para la reducción del riesgo de fractura son limitados. El estudio más grande relacionado con el tema se llama *Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study*, realizado por Bassk et al., en el que se estudiaron los efectos de la suplementación de ácido fólico (2,5 mg/día), vitamina B₆ (50 mg/día) y vitamina B₁₂ (1 mg/día), y la reducción del riesgo de fracturas en mujeres con enfermedad cardiovascular preexistente o con 3 o más factores de riesgo coronario. El seguimiento de las pacientes fue de 7,3 años, y los autores no encontraron un efecto significativo entre la suplementación y la disminución del riesgo de fractura (cociente de riesgo = 1,08; IC 95%: 0,88-1,34)⁴⁶.

Stone et al. realizaron un estudio auxiliar con base en el *Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study*, y demostraron que no hubo efectos significativos de las vitaminas B₆ y B₁₂ en el riesgo de fractura entre las mujeres con niveles elevados de homocisteína en plasma, o niveles bajos de vitaminas B₁₂ o B₆, o folato al inicio del estudio. Además, el tratamiento con vitaminas B₆ y B₁₂ no tuvo efecto sobre el cambio en los marcadores del recambio óseo. No encontraron evidencia de que la suplementación diaria con vitaminas B reduzca el riesgo de fractura o las tasas de metabolismo óseo en mujeres de mediana edad y mayores con alto riesgo de enfermedad cardiovascular⁴⁷.

López et al., en un metaanálisis, analizaron los datos del estudio de prevención de pólipos con ácido fólico y ácido acetilsalicílico (AFPPS) y un metaanálisis actualizado de ensayos controlados aleatorizados (ECA). El objetivo del trabajo fue demostrar si existe una asociación entre el tratamiento con vitamina B reductora de la homocisteína y el riesgo de fractura. El ensayo AFPPS se realizó entre 1994 y 2004 en 9 centros clínicos en los Estados Unidos, y 1.021 participantes fueron asignados al azar a una dosis diaria de ácido fólico de 1 mg (n=516) o placebo (n=505)⁴⁸. El resultado principal fue fractura de cualquier tipo. Además, analizaron el riesgo de fractura de cadera. En el estudio AFPPS no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con ácido fólico y fracturas de ningún tipo (razón de riesgo [RR]=0,95; IC 95%: 0,61-1,48) o fractura de cadera (RR=0,98; IC 95%: 0,25-3,89). En el metaanálisis se incluyeron 6 ECA con un total de 36.527 participantes. Para las intervenciones que incluyen ácido fólico o vitamina B₁₂ el RR agrupado para el tratamiento fue de 0,97 (IC 95%: 0,87 a 1,09) para fracturas de cualquier tipo (n=1.199) y 1,00 (IC 95%: 0,81 a 1,23) para fracturas de cadera (n=335). En conclusión, no se encontró asociación entre el tratamiento reductor de la homocisteína con vitaminas B (ácido fólico y vitamina B₁₂) y el riesgo de fractura⁴⁹.

Vitamina B

Se ha reconocido que en pacientes con anemia perniciosa existe un aumento significativo del riesgo de fractura y osteoporosis (p<0,05)⁵⁰. El grupo de vitaminas B es un factor importante en el metabolismo de la homocisteína y la suplementación con vitamina B₁₂ y ácido fólico ha demostrado ser efectiva para normalizar los niveles de esta. La deficiencia de cualquiera de estas vitaminas va a resultar en el incremento de homocisteína^{51,52}. También se cree que pueden influir en la actividad osteoblástica y la formación de hueso^{1,50}. Por estas razones varios estudios observacionales y de intervención han examinado la relación que existe entre el grupo de vitaminas B, DMO, riesgo de fractura y marcadores de resorción ósea.

En un estudio realizado en pacientes con enfermedad celiaca se demostró que la vitamina B₁₂ es un predictor significativo para la DMO en hombres, pero no en mujeres, dado que solo esta estuvo correlacionada significativamente con la DMO de cuello femoral (p=0,011) y cadera total (p=0,049)⁵³. En 2004 Stone et al. observaron que en su estudio no hubo una tendencia significativa de cambio en la DMO a través de los quintiles de vitamina B₁₂ sérica. Sin embargo, demostraron que las participantes con vitamina B₁₂ sérica <280 pg/ml

experimentaban un descenso anual del 1,6% (IC 95%: -2,4% a -0,8%) en la DMO de cadera total; un descenso más acelerado comparado con el de las participantes con niveles >280 pg/ml de 0,2% (-0,5% a 0,2%) (p=0,003)⁵⁴.

En 3 estudios realizados entre 2009 y 2013 se encontró una correlación positiva entre los niveles de vitamina B₁₂ sérica y la DMO de cuello de fémur y lumbosacra, pero no encontraron la misma correlación con los niveles de folato^{35,36,55}, resultados que han sido corroborados por 3 distintos estudios realizados en diferentes poblaciones^{54,56-58}. Otros trabajos mostraron la asociación negativa del ácido metilmalónico, un indicador funcional de los niveles de vitamina B₁₂, con la DMO en distintas poblaciones (p<0,01)⁵⁸⁻⁶⁰. Dos estudios reportaron la correlación positiva entre el folato sérico y la DMO de columna y fémur, pero no con vitamina B₁₂ (p<0,02)^{26,34}. Mientras que también se ha observado un mayor promedio de pérdida de DMO en el cuello femoral en participantes con concentraciones bajas de piridoxina (p<0,01)⁶¹, y un metaanálisis no observó ninguna correlación entre ninguna de las vitaminas B y la DMO⁵¹. A pesar de que el mecanismo en el que interviene la vitamina B₁₂ en la osteoporosis no es del todo claro, se ha sugerido en varios estudios *in vitro* que la actividad de los osteoclastos es estimulada por la deficiencia de cobalamina^{21,52}.

Yazdanpanah et al. investigaron la influencia de la ingesta dietética de cobalamina, folato, piridoxina y riboflavina sobre la DMO y el riesgo de fractura, observando que la riboflavina y la piridoxina eran predictores fuertes para la DMO de cuello de fémur (p<0,002), y que solo la piridoxina, como variable continua, estaba inversamente asociada al riesgo de fracturas no vertebrales (p=0,005) y fracturas por fragilidad (p=0,0004)⁶². Posteriormente, este mismo autor en un trabajo con caracterización genética del MTHFR homocigoto sugirió que la riboflavina puede modificar el riesgo de fracturas en homocigóticos para el alelo T de MTHFR 677T, ya que las pacientes en el menor cuartil de riboflavina tienen un aumento de 1,8 (IC 95%: 1,1-2,9, p=0,01) veces de riesgo a fracturas osteoporóticas y 2,6 (IC 95%: 1,3-5,1, p=0,01) veces más de riesgo a fracturas por fragilidad, comparando con los pacientes con el genotipo 677-CC (p=0,0002)⁶³.

Un estudio prospectivo publicado en 2013 que también valoró la ingesta dietética de las vitaminas B y su asociación con fractura de cadera durante un seguimiento de 13,8 años, identificó una correlación inversa entre la ingesta de piridoxina y el riesgo de fractura de cadera en mujeres, pero no en hombres (p=0,002), mientras que no se encontró relación con la ingesta de las otras vitaminas B. Comparando a las mujeres en el menor cuartil de ingesta de piridoxina (0,37-0,61 mg/1.000 kcal/día), las mujeres en el mayor cuartil (0,78-1,76 mg/1.000 kcal/día) tienen un 22% de reducción del riesgo de fractura de cadera (HR: 0,78; IC 95%: 0,66-0,93)⁶⁴. Otros estudios han sugerido que la presencia de niveles bajos de vitamina B₁₂ sérica tienen un riesgo relativo 2 veces mayor para fractura en mujeres, y si está asociada a hiperhomocisteinemia el riesgo relativo se vuelve 3 veces mayor para mujeres y hombres^{39,61}. McLean et al. también asociaron el riesgo de fractura de cadera a la deficiencia de piridoxina (p<0,05)⁶¹. Por el contrario, Gjesdal et al. observaron que las mujeres dentro de la categoría más baja de folato tenían mayor riesgo de fractura de cadera, con un HR ajustado de 2,40 para menor

(<2,9 ng/ml) vs. mayor (>6,6 ng/ml) concentración de folato, mientras que no se encontró relación entre riesgo de fractura y vitamina B₁₂³⁸.

En un metaanálisis realizado durante el 2013 por Van Wijngaarden et al., en el que se incluyó gran parte de los artículos citados, se pudo observar que el incremento de vitamina B₁₂ de 50 pg/ml tiende a descender el riesgo de fractura en un 4%, lo cual se encuentra en un límite significativo (RR=0,96; IC 95%: 0,92 a 1,00); por el contrario, la relación entre el folato y el riesgo de fractura se mantuvo heterogénea entre los estudios analizados⁵¹.

Se han realizado varios ECA para probar si la intervención con suplementación diaria de vitaminas B tiene influencia sobre el riesgo de fractura. Se han utilizado dosis de ácido fólico entre 2-2,5 mg/día, vitamina B₆ entre 25-50 mg/día, vitamina B₁₂ 0,5-1 mg/día con un seguimiento entre 3,4 a 7,3 años, sin identificar ningún efecto de las vitaminas B sobre el riesgo de fractura o marcadores de resorción ósea^{65,66}, datos ratificados por el metaanálisis realizado por Chen et al. de los ECA sobre suplementación de vitaminas B en riesgo de fracturas y marcadores de resorción ósea⁶⁷.

Entre los años 2006 y 2013 se han realizado 3 ECA para determinar si la suplementación de vitaminas B influye en los niveles de biomarcadores de recambio óseo⁶⁸⁻⁷⁰. El primero solo comparó entre dosis de ácido fólico de 0,4 mg, 1 mg, 5 mg y placebo por 2 meses. El segundo suplementó dosis de 2,5 mg de ácido fólico, 0,5 mg de vitamina B₁₂ y 25 mg de B₆ por un año. El último estudio comparó los niveles de biomarcadores de recambio óseo al suplementar 1.200 UI de vitamina D₃, 0,5 mg de ácido fólico, 0,5 mg de B₁₂, 50 mg de B₆ y 456 mg de carbonato de calcio vs. vitamina D₃ vs. carbonato de calcio solo, durante un año. En los 2 primeros ensayos no se observó ninguna modificación en los niveles de marcadores de recambio óseo como DPD, CTX, OC y PINP^{68,69}. En el último estudio disminuyeron los niveles de biomarcadores en ambos grupos, lo que indica que la disminución está dada por la influencia de vitamina D₃ y calcio sobre la PTH⁶¹. Estos resultados van de la mano con lo que han encontrado otros autores en sus ensayos, en los que la suplementación solo logra disminuir los niveles plasmáticos de homocisteína^{65,67,71}.

Holstein et al. realizaron un estudio en ratones para observar el impacto de la deficiencia de vitamina B₁₂ y el folato en la regeneración del hueso posterior a una fractura, proporcionando al primer grupo una dieta pobre en vitamina B₁₂ y folato, y al grupo control una dieta equicalórica. Transcurridas 4 semanas se midieron valores de vitamina B₁₂, B₉, homocisteína y osteocalcina, y se analizó la formación del callo óseo, sin encontrar diferencia de estas medidas entre ambos grupos, o en la composición del tejido y la formación del callo. Sin embargo, se encontró hiperhomocisteinemia en el grupo con la dieta deficiente en vitamina B⁷².

Conclusión

Existe suficiente información que demuestra la correlación entre la hiperhomocisteinemia con el riesgo de fractura y su asociación con una pobre DMO y elevación de biomarcadores de recambio óseo. Sin embargo, aunque parece existir un efecto protector de los niveles altos de vitaminas B sobre el

riesgo de fractura; nulos han sido los intentos de demostrar la utilidad de la suplementación de vitaminas B para disminuir la fragilidad ósea, y aparenta tener el único beneficio de disminuir moderadamente los niveles de homocisteinemia, sin dejar una idea clara de los beneficios óseos que se obtienen de esto.

No existen estudios contundentes que sugieran una relación única entre las vitaminas B y la salud ósea, pero probablemente esta se encuentre en su intervención en el metabolismo de la homocisteína y su repercusión en los niveles plasmáticos, y se sugiere que los elevados niveles de homocisteína plasmática se pueden encontrar asociados a un mayor riesgo de osteoporosis. No se descarta la posibilidad de retrasar la aparición y progresión de la pérdida de minerales óseos si se modifican factores de riesgo como son la deficiencia de vitaminas y los niveles aumentados de homocisteína, factores que deben seguir siendo investigados, ya que pueden ser parte de un manejo integral de la salud ósea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tucker KL. Osteoporosis prevention and nutrition. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7:111-7.
2. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2018;24:23-57.
3. Bailey RL, van Wijngaarden JP. The role of B-vitamins in bone health and disease in older adults. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13:256-61.
4. Ahmadi H, Arabi A. Vitamins and bone health: Beyond calcium and vitamin D. *Nutr Rev.* 2011;69:584-98.
5. Rumbak I, Žižić V, Sokolić L, Cvijetić S, Kajfež R, Barić IC. Bone mineral density is not associated with homocysteine level, folate and vitamin B12 status. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285, 991-000.
6. Saito M, Marumo K. The Effects of Homocysteine on the Skeleton. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16:554-60.
7. Faeh D, Chiolerio A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: Should we (still) worry about it? *Swiss Med Wkly.* 2006;136:745-56.
8. Hankey G, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet.* 1999;354:407-13.
9. Curro M, Gugliandolo A, Gangemi C, Risitano R, Lentile R, Caccamo D. Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells. *Neurochem Res.* 2014;39:1485-95.
10. Ravaglia G, Forti P. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:626-43.
11. Trabetti E. Homocysteine MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet.* 2008;49:267-82.
12. Vaes BLT, Lute C, Blom HJ, Bravenboer N, de Vries TJ, Everts V, et al. Vitamin B12 deficiency stimulates osteoclastogenesis via increased homocysteine and methylmalonic acid. *Calcif Tissue Int.* 2009;84:413-22.
13. Herrmann M, Widmann T, Colaianni G, Colucci S, Zallone A, Herrmann W. Increased osteoclast activity in the presence of increased homocysteine concentrations. *Clin Chem.* 2005;51:2348-53.

14. Behera J, Bala J, Nuru M, Tyagi SC, Tyagi N. Homocysteine as a pathological biomarker for bone disease. *J Cell Physiol*. 2017;232:2704–9.
15. Kim DJ, Koh JM, Lee O, Kim NJ, Lee YS, Kim YS, et al. Homocysteine enhances apoptosis in human bone marrow stromal cells. *Bone*. 2006;39:582–90.
16. Cai B, Li X, Wang Y, Liu Y, Yang F, Chen H, et al. Apoptosis of bone marrow mesenchymal stem cells caused by homocysteine via activating JNK signal. *PLOS ONE*. 2013;8:e63561.
17. Lv H, Ma X, Che T, Chen Y. Methylation of the promoter A of estrogen receptor alpha gene in hBMSC and osteoblasts and its correlation with homocysteine. *Mol Cell Biochem*. 2011;355:35–45.
18. Takeno A, Kanazawa I, Tanaka K-I, Notsu M, Yokomoto M, Yamaguchi T, et al. Activation of AMP-activated protein kinase protects against homocysteine-induced apoptosis of osteocytic MLO-Y4 cells by regulating the expressions of NADPH oxidase 1 (Nox1) and Nox2. *Bone*. 2015;77:135–41.
19. Kanazawa I, Tomita T, Miyazaki S, Ozawa E, Yamamoto LA, Sugimoto T. Bazedoxifene ameliorates homocysteine-induced apoptosis and accumulation of advanced glycation end products by reducing oxidative stress in MC3T3-E1 cells. *Calcif Tissue Int*. 2017;100:286–97.
20. Thaler R, Zwerina J, Rumpler M, Spitzer S, Gamsjaeger S, Paschalis EP, et al. Homocysteine induces serum amyloid A3 in osteoblasts via unlocking RGD-motifs in collagen. *FASEB J*. 2013;27:446–63.
21. Koh JM, Lee YS, Kim YS, Kim DJ, Kim HH, Park JY, et al. Homocysteine enhances bone resorption by stimulation of osteoclast formation and activity through increased intracellular ROS generation. *J Bone Miner Res*. 2006;21:1003–11.
22. Clarke M, Ward M, Strain JJ, Hoey L, Dickey W, McNulty H. B-vitamins and bone in health and disease: The current evidence. *Proc Nutr Soc*. 2014;73:330–9.
23. Morales M. Artemisa, homocisteína y metabolismo óseo. *El Resid*. 2009;IV:13–7.
24. Vacek TP, Kalani A, Voor MJ, Tyagi SC, Tyagi N. The role of homocysteine in bone remodeling. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:579–90.
25. Van Meurs JBJ, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med*. 2004;350:2033–41.
26. Cagnacci A, Baldassari F, Rivolta G, Arangino S, Volpe A. Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women. *Bone*. 2003;33:956–9.
27. Kuroda T, Tanaka S, Saito M, Shiraki Y, Shiraki M. Plasma level of homocysteine associated with severe vertebral fracture in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 2013;93:269–75.
28. Mittal M, Verma R, Mishra A, Singh A, Kumar V, Sawlani KK, et al. Relation of bone mineral density with homocysteine and cathepsin K levels in postmenopausal women. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22:261.
29. Gjesdal CG. Plasma total homocysteine level and bone mineral density. *Arch Intern Med*. 2006;166:88.
30. Ouzzif Z, Oumghar K, Sbai K, Mounach A, Derouiche EM, El Maghraoui A. Relation of plasma total homocysteine, folate and vitamin B12 levels to bone mineral density in Moroccan healthy postmenopausal women. *Rheumatol Int*. 2012;32:123–8.
31. Bahtiri E, Bahtiri E, Islami H, Rexhepi S, Thaçi K, Thaçi S, et al. Relationship of homocysteine levels with lumbar spine and femur neck BMD in postmenopausal women. Relationship of homocysteine levels with lumbar spine and femur neck BMD in postmenopausal women. *Acta Reumatol Port*. 2015;40:355–62.
32. Weber DR, Coughlin C, Brodsky JL, Lindstrom K, Ficicioglu C, Kaplan P, et al. Low bone mineral density is a common finding in patients with homocystinuria. *Mol Genet Metab*. 2016;117:351–4.
33. Brenton DP. Skeletal abnormalities in homocystinuria. *Postgrad Med J*. 1977;53:488–96.
34. Golbahar J, Hamidi A, Aminzadeh MA, Omrani GR. Association of plasma folate, plasma total homocysteine, but not methylenetetrahydrofolate reductase C667T polymorphism, with bone mineral density in postmenopausal Iranian women: A cross-sectional study. *Bone*. 2004;35:760–5.
35. Zhang H, Tao X, Wu J. Association of homocysteine, vitamin B12, and folate with bone mineral density in postmenopausal women: A meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289:1003–9.
36. Bozkurt N, Erdem M, Yılmaz E, Erdem A, Biri A, Kubatova A, et al. The relationship of homocysteine B12 and folic acid with the bone mineral density of the femur and lumbar spine in Turkish postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280:381–7.
37. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med*. 2004;350:2042–9.
38. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Meyer HE, Tell GS. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 and the risk of hip fracture: The hordaland homocysteine study. *J Bone Miner Res*. 2007;22:747–56.
39. Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, de Groot LC, Lips P, Smit JH, van Staveren WA. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res*. 2005;20:921–9.
40. Herrmann M, Kraenzlin M, Pape G, Sand-Hill M, Herrmann W. Relation between homocysteine and biochemical bone turnover markers and bone mineral density in peri- and post-menopausal women. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43:1118–23.
41. Gerdhem P, Ivaska KK, Isaksson A, Pettersson K, Väänänen HK, Obrant KJ, et al. Associations between homocysteine, bone turnover, BMD, mortality, and fracture risk in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2007;22:127–34.
42. Zhu Y, Shen J, Cheng Q, Fan Y, Lin W. Plasma homocysteine level is a risk factor for osteoporotic fractures in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1117–21.
43. Álvarez-Sánchez N, Álvarez-Ríos AI, Guerrero JM, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L, Cruz-Chamorro I, et al. Homocysteine levels are associated with bone resorption in pre-frail and frail Spanish women: The Toledo study for healthy aging. *Exp Gerontol*. 2018;108:201–8.
44. Vijayan V, Gupta S. Role of osteocytes in mediating bone mineralization during hyperhomocysteinemia. *J Endocrinol*. 2017;233:243–55.
45. Kuroda T, Uenishi K, Ohta H, Shiraki M. Multiple vitamin deficiencies additively increase the risk of incident fractures in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:593–9.
46. Bassuk S, Albert C, Cook N, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. The women's antioxidant cardiovascular study: Design and baseline characteristics of participants. *J Womens Heal*. 2004;13:99–117.
47. Stone K, Lui LY, Christen WG, Troen AM, Bauer DC, Kado D, et al. Effect of combination folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 supplementation on fracture risk in women: A randomized, controlled trial. *J Bone Min Res*. 2017;32:2331–8.
48. Fedirko V, Bradshaw P, Figueiredo J, Sandler R, Barry E, Ahnen D, et al. Urinary metabolites of prostanoids and risk of recurrent colorectal adenomas in the Aspirin/folate polyp prevention study (AFPPS). *Cancer Prev Res*. 2015;8:1061–8.

49. Lopez MG, Baron JA, Omsland TK, Sogaard AJ, Meyer HE. Homocysteine-lowering treatment and the risk of fracture?: Secondary analysis of a randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *JBMR Plus*. 2018;2:295–303.
50. Goerss JB, Kim CH, Atkinson EJ, Eastell R, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk of fractures in patients with pernicious anemia. *J Bone Miner Res*. 1992;5:73–9.
51. Van Wijngaarden JP, Doets EL, Szczecińska A, Souverein OW, Duffy ME, Dullemeijer C, et al. Vitamin B12, folate, homocysteine, and bone health in adults and elderly people: A systematic review with meta-analyses. *J Nutr Metab*. 2013;2013.
52. Swart KMA, van Schoor NM, Lips P. Vitamin B12 folic acid, and bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2013;11:213–8.
53. Clarke M, Ward M, Dickey W, Hoey L, Molloy AM, Waldron L, et al. B-vitamin status in relation to bone mineral density in treated celiac disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:975–84.
54. Stone KL, Bauer DC, Sellmeyer D, Cummings SR. Low serum vitamin B-12 levels are associated with increased hip bone loss in older women: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1217–21.
55. Naharci I, Bozoglu E, Karadurmus N, Emer O, Kocak N, Kilic S, et al. Vitamin B12 and folic acid levels as therapeutic target in preserving bone mineral density (BMD) of older men. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54:469–72.
56. Dhonukshe-Rutten RAM, Lips M, de Jong N, Chin A, Paw MJM, Hiddink GJ, et al. Vitamin B12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. *J Nutr*. 2003;133:801–7.
57. Tucker KL, Hannan MT, Qiao N, Jacques PF, Selhub J, Cupples LA, et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2004;20:152–8.
58. Dhonukshe-Rutten RAM, van Dusseldorp M, Schneede J, de Groot LCPGM, van Staveren WA. Low bone mineral density and bone mineral content are associated with low cobalamin status in adolescents. *Eur J Nutr*. 2005;44:341–7.
59. Morris MS, Jacques PF, Selhub J. Relation between homocysteine and B-vitamin status indicators and bone mineral density in older Americans. *Bone*. 2005;37:234–42.
60. Bailey RL, Looker AC, Lu Z, Fan R, Eicher-Miller HA, Fakhouri TH, et al. B-vitamin status and bone mineral density and risk of lumbar osteoporosis in older females in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:687–94.
61. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Fredman L, Tucker KL, Samelson EJ, et al. Plasma, B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2206–12.
62. Yazdanpanah N, Zillikens MC, Rivadeneira F, de Jong R, Lindemans J, Uitterlinden AG, et al. Effect of dietary B vitamins on BMD and risk of fracture in elderly men and women: The Rotterdam Study. *Bone*. 2007;41:987–94.
63. Yazdanpanah N, Uitterlinden AG, Zillikens MC, Jhamai M, Rivadeneira F, Hofman A, et al. Low dietary riboflavin but not folate predicts increased fracture risk in postmenopausal women homozygous for the MTHFR 677 T allele. *J Bone Miner Res*. 2008;23:86–94.
64. Dai Z, Wang R, Ang LW, Yuan JM, Koh WP. Dietary B vitamin intake and risk of hip fracture: The Singapore Chinese Health Study. *Osteoporos Int*. 2013;24:2049–59.
65. Stone KL, Lui LY, Christen WG, Troen AM, Bauer DC, Kado D, et al. Effect of combination folic acid, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ supplementation on fracture risk in women: A randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2017;32:2331–8.
66. Gommans J, Yi Q, Eikelboom JW, Hankey GJ, Chen C, Rodgers H. The effect of homocysteine-lowering with B-vitamins on osteoporotic fractures in patients with cerebrovascular disease: Substudy of VITATOPS, a randomised placebo-controlled trial. *BMC Geriatr*. 2013;13:1.
67. Chen T. Effect of B vitamin (folate B₆, and B12) supplementation on osteoporotic fracture and bone turnover markers: A meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2015;21:875–81.
68. Herrmann M, Stanger O, Paulweber B, Hufnagl C, Herrmann W. Folate supplementation does not affect biochemical markers of bone turnover. 2006;52:131–6.
69. Herrmann M, Umanskaya N, Traber L, Schmidt-Gayk H, Menke W, Lanzer G, et al. The effect of B-vitamins on biochemical bone turnover markers and bone mineral density in osteoporotic patients: A 1-year double blind placebo controlled trial. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:1785–92.
70. Herrmann W, Kirsch SH, Kruse V, Eckert R, Gräber S, Geisel J, et al. One year B and D vitamins supplementation improves metabolic bone markers. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:639–47.
71. Keser I, Ilich JZ, Vrkić N, Giljević Z, Colić Barić I. Folic acid and vitamin B12 supplementation lowers plasma homocysteine but has no effect on serum bone turnover markers in elderly women: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Res*. 2013;33:211–9.
72. Holstein JH, Herrmann M, Schmalenbach J, Obeid R, Ölkü I, Klein M, et al. Deficiencies of folate and vitamin B12 do not affect fracture healing in mice. *Bone*. 2010;47:151–5.