

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DE DOCTORADO PARA OPTAR  
AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES



# LA HOMOCISTEINA EN LA HEMODIÁLISIS CRÓNICA

AUTOR: HERNÁN TRIMARCHI

DIRECTOR: ALBERTO MONSERRAT

AÑO 2010

## 1. INTRODUCCIÓN

## 2. HOMOCISTEINA

## 3. LA VARIANTE TERMOLÁBIL C677T DE LA ENZIMA METILENETETRAHIDROFOLATO REDUCTASA Y LA HOMOCISTEÍNA, EL FOLATO Y LA VITAMINA B12 EN LA HEMODIÁLISIS CRÓNICA

## 4. LOS EFECTOS DE LA METILCOBALAMINA Y EL FOLATO EN LA HOMOCISTEINEMIA, LA ALBUMINEMIA Y EL HEMATOCRITO EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA

5. EVENTOS TROMBÓTICOS DE LAS FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS EN RELACIÓN A LA VARIANTE TERMOLÁBIL C677T DE LA ENZIMA METILENETETRAHIDROFOLATO REDUCTASA

6. INFLAMACIÓN, MALNUTRICIÓN Y BIOMARCADORES CARDÍACOS.  
UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA VALORAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA

7. APÉNDICE

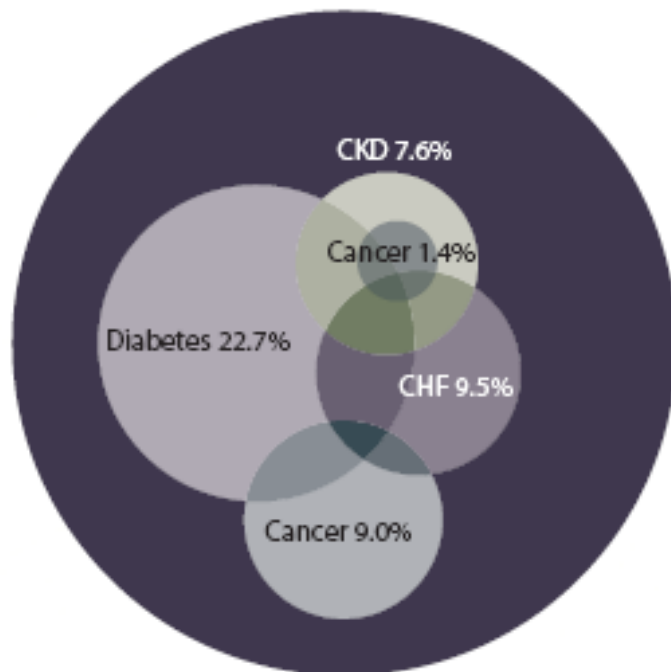
*When shall we three meet again?  
Macbeth*

# 1. INTRODUCCIÓN

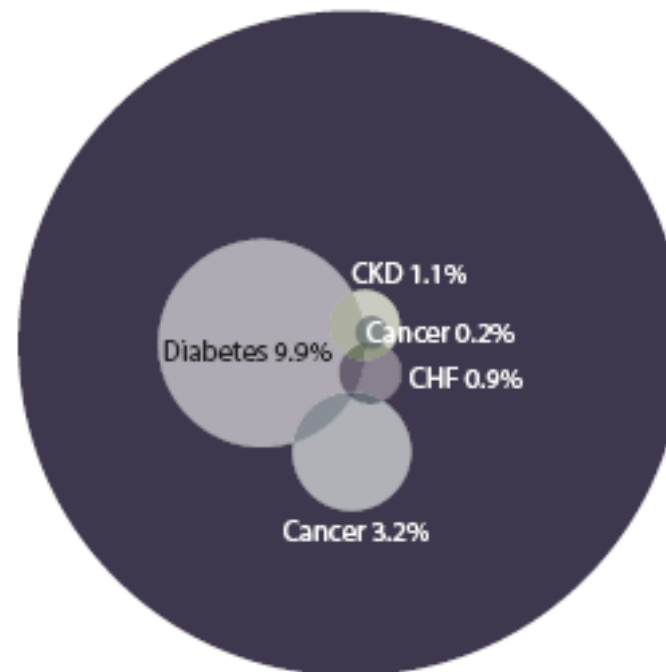
21

**Distribution of period prevalent general Medicare (age 65+) & MarketScan (age 50–64) patients with diagnosed CKD, CHF, cancer, & diabetes, 2008**

General Medicare, age 65+: 2008  
(n = 23,943,000; mean age 76.2)



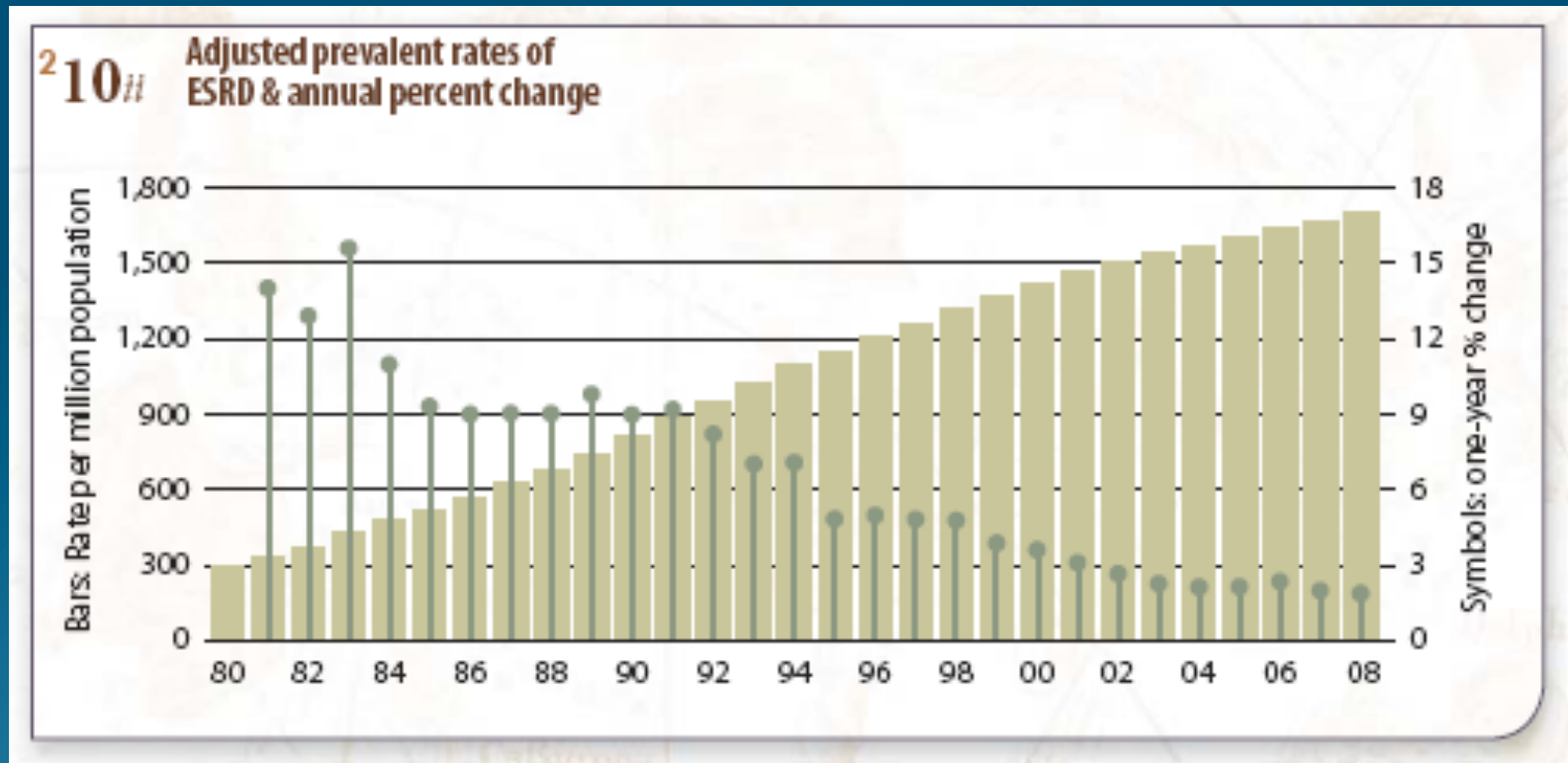
MarketScan, age 50-64: 2008  
(n = 5,911,869; mean age 56.7)



En el año 2008, La incidencia de la enfermedad renal crónica en sujetos > 65 años alcanzó 4.3%, 3.7 veces más a la reportada en 1995.

En el año 2008, la prevalencia de la enfermedad renal crónica en sujetos > 65 años alcanzó un 7.6 %, 4.6 veces mayor al alcanzado en 1995.

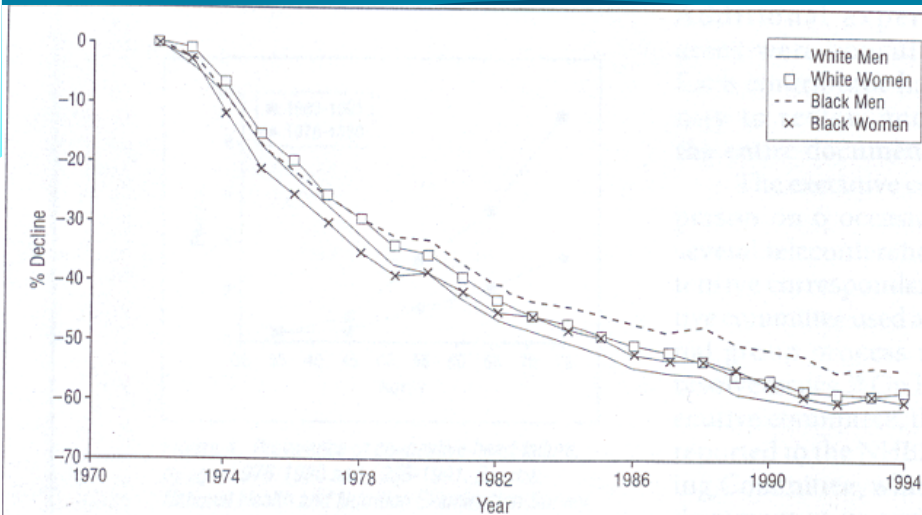
La tasa ajustada de prevalencia de la enfermedad renal crónica terminal aumentó 1.9% en el año 2008: 1.699 casos por millón.



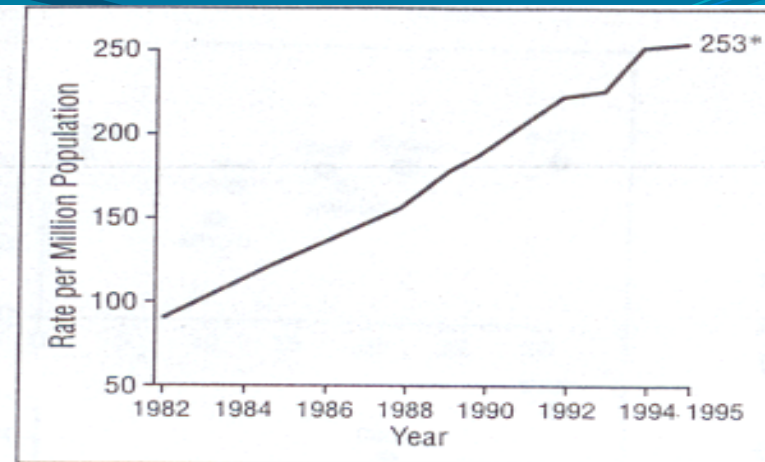
Esta tasa de crecimiento es un 20% mayor a la vista en el año 2000.

La tasa anual de aumento ha permanecido entre el 1.9 y el 2.3% desde el año 2003.

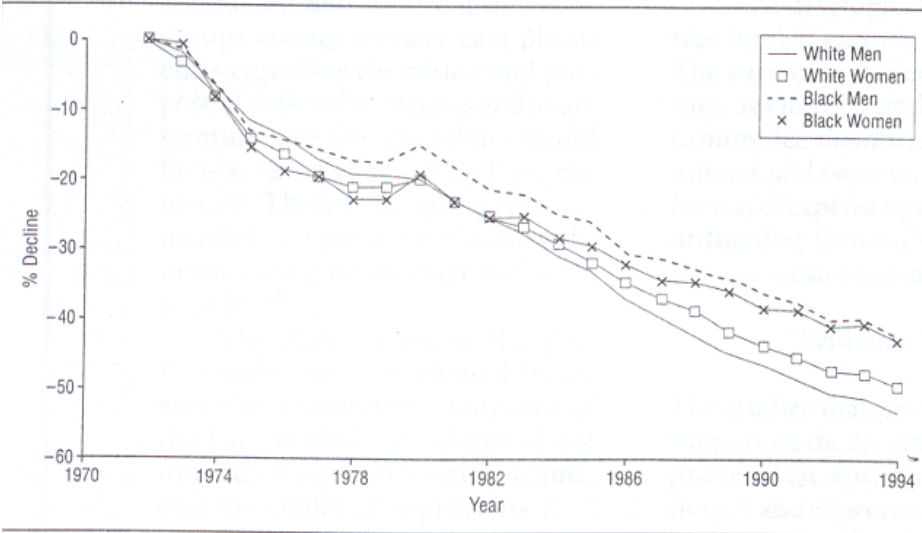




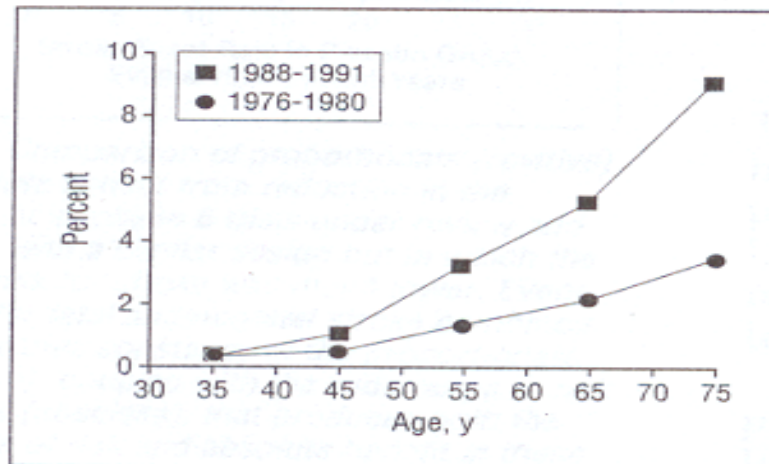
DISMINUCIÓN PORCENTUAL DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR



INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

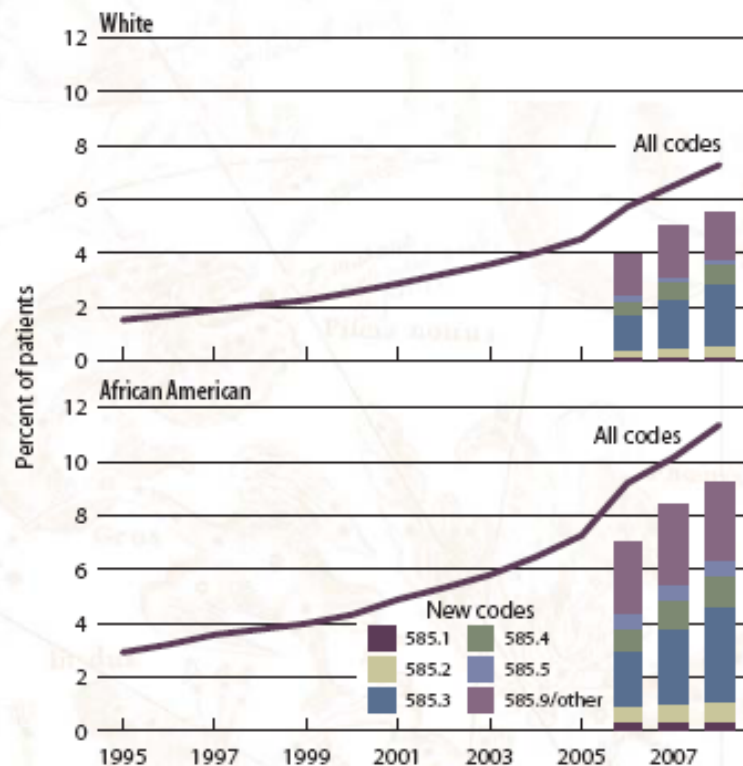


DISMINUCIÓN PORCENTUAL DE LA CORONARIOPATÍA

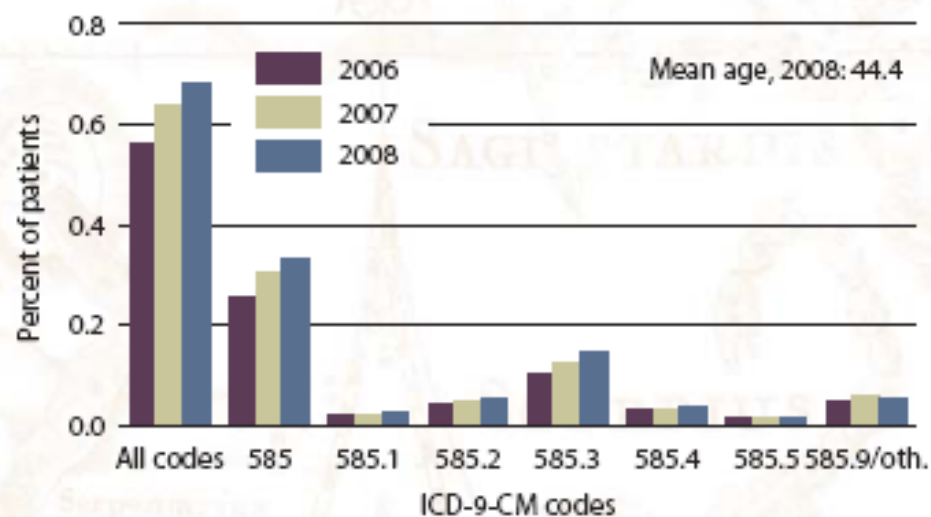


PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

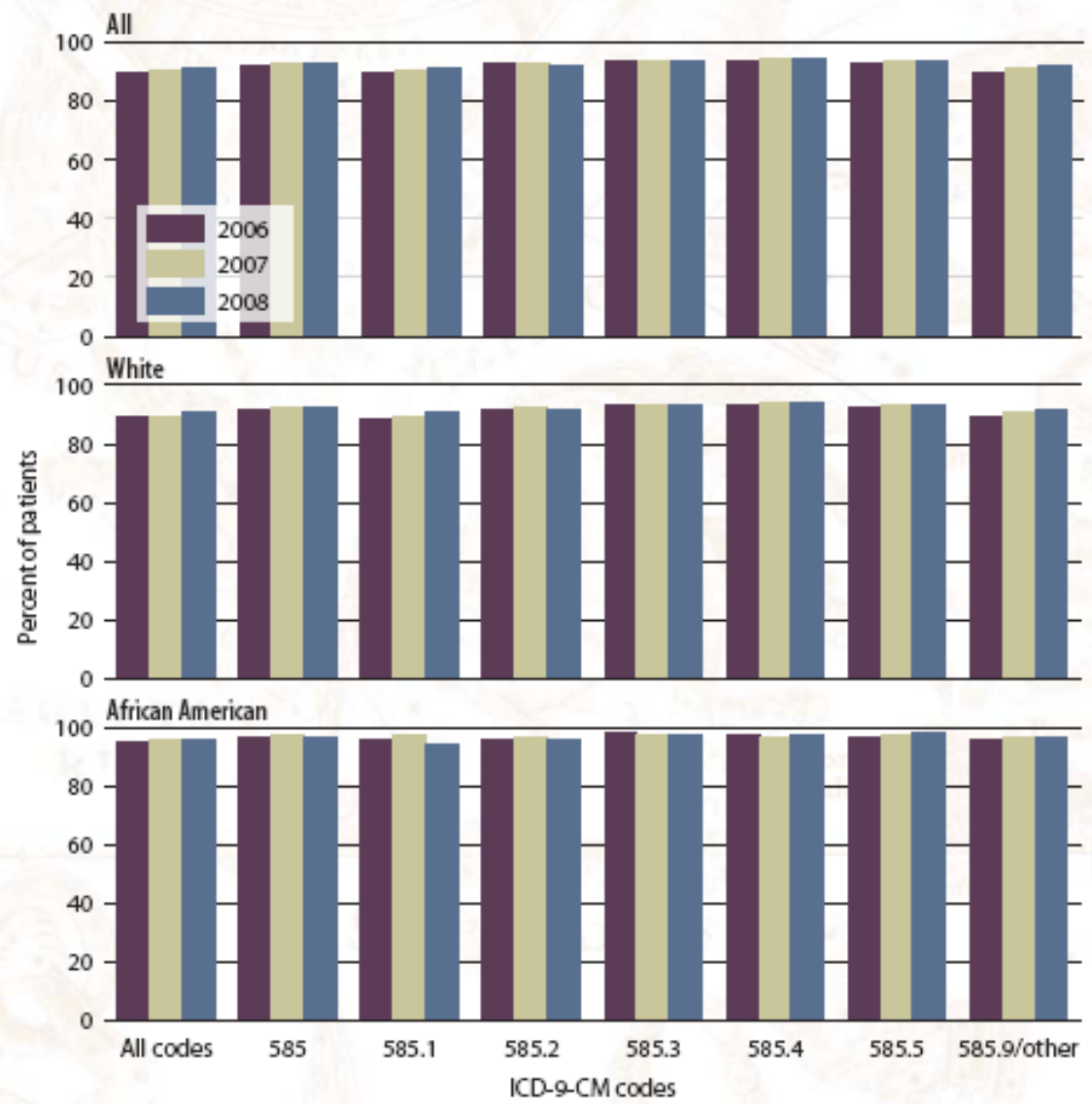
**215i** Trends in CKD prevalence: Medicare patients age 65 & older, by race



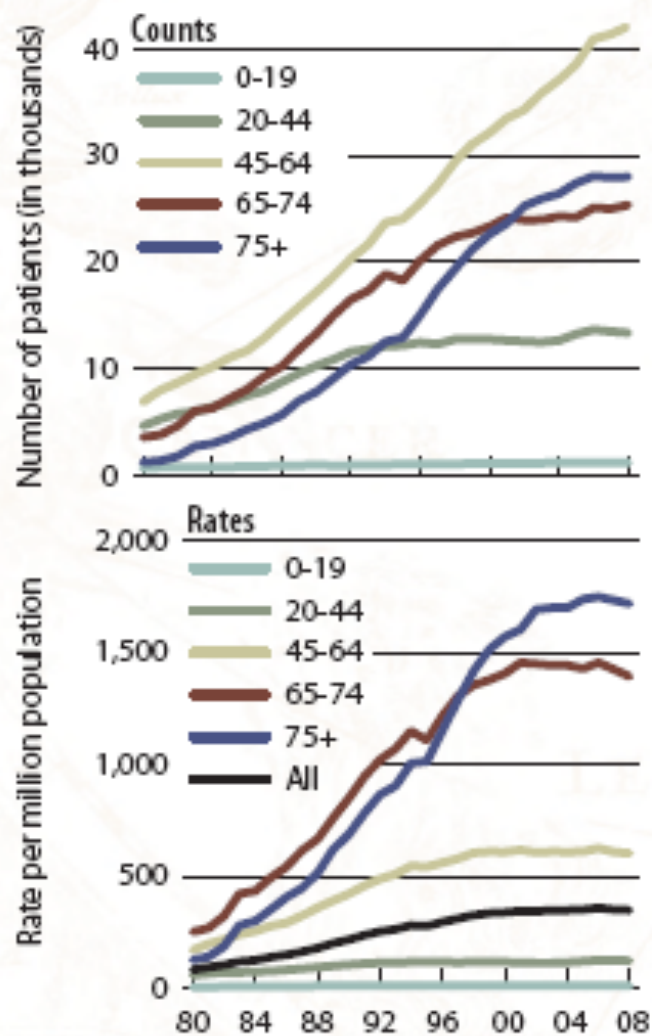
**216i** Stages of prevalent CKD as defined by the new diagnosis codes: MarketScan patients age 20–64



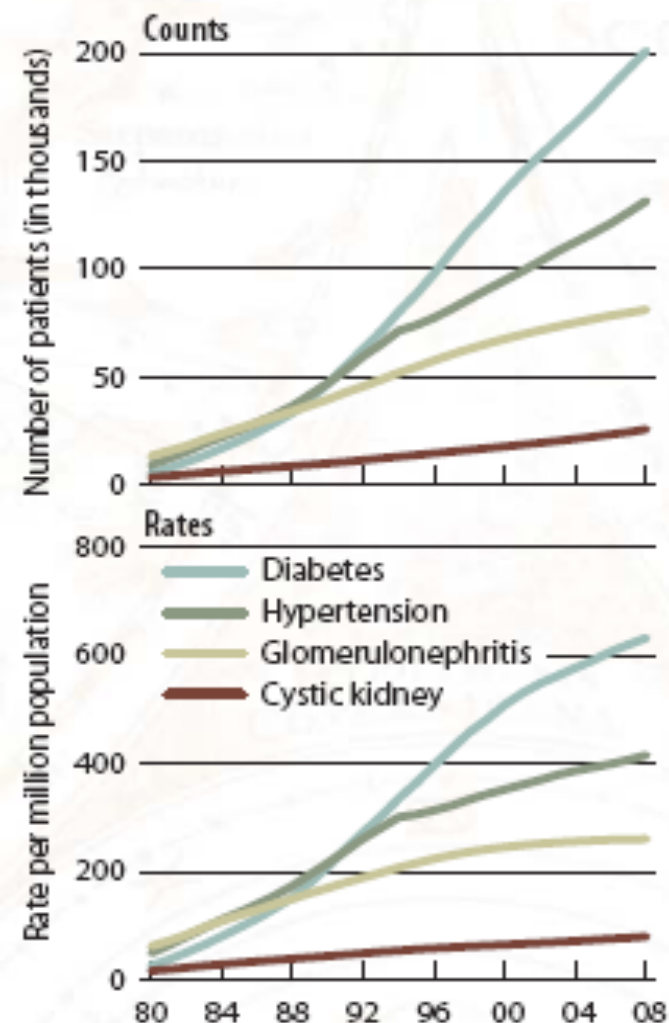
**219** Prevalence of hypertension, by CKD diagnosis code, race, & year



**24<sup>th</sup>** Incident counts & adjusted rates of ESRD, by age



**215<sup>th</sup>** Prevalent counts & adjusted rates of ESRD, by primary diagnosis



Desde el año 2000, la tasa ajustada de incidencia de la enfermedad renal terminal ha aumentado un 9.4% para sujetos >75 años, a 1.718 por millón en el año 2008.

## Estadío y prevalencia de enfermedad renal crónica

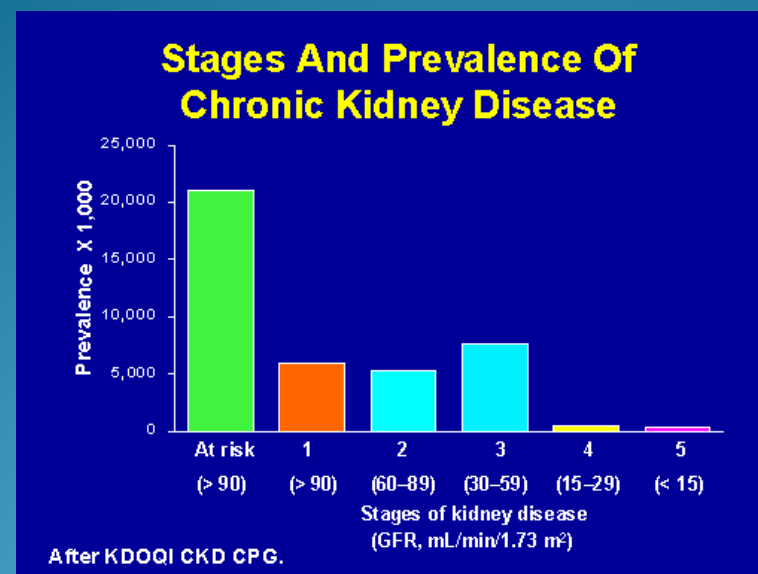
El 90% de los pacientes con estadio 4 van a progresar al estadio 5 y requerir tratamiento de reemplazo renal.

Los 5 estadios comprenden aproximadamente a 20.000.000 de personas en USA.

La mayoría de los casos de estadio 1 y 2 no son detectados.

Se estima que existen otros 20.000.000 de sujetos que tienen algún tipo de factor de riesgo.

Se desconoce cuántas personas de este grupo progresarán al estadio 1, pero una vez ingresados en el estadio 1, en general no hay punto de retorno.



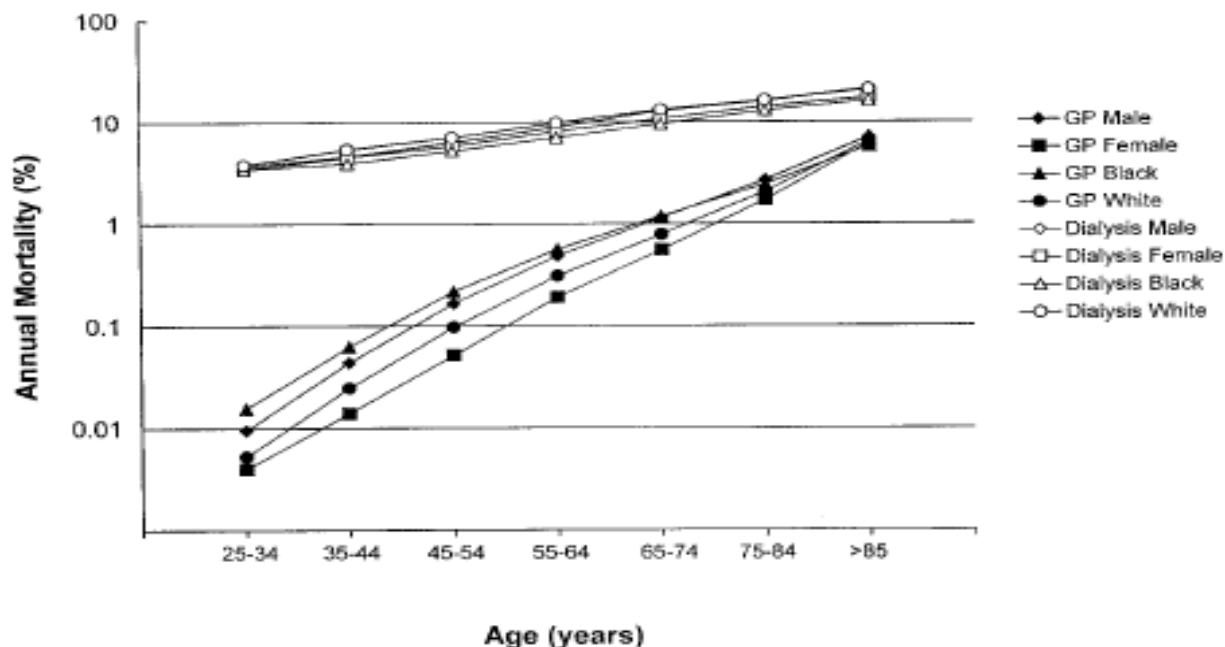


Figure 1. Cardiovascular disease mortality by age, race, and gender in the general population and in dialysis patients. Cardiovascular mortality is defined as death due to arrhythmias, cardiomyopathy, cardiac arrest, myocardial infarction, atherosclerotic heart disease, and pulmonary edema. Data from the general population are from the National Center for Health Statistics multiple cause of mortality files 1993. Data from dialysis patients include hemodialysis and peritoneal dialysis combined from USRDS 1994-1996. Reprinted with permission from *Am J Kidney Dis* 32[Suppl 3]: S115, 1998.

Table 1. Cardiac risk factors in chronic uremia

Traditional Cardiac Risk Factors	Risk Factors Altered by Uremia	Uremia-Related Risk Factors
Hypertension <sup>a</sup>	Dyslipidemia	Hemodynamic overload
Hyperlipidemia <sup>a</sup>	High lipoprotein(a) <sup>a</sup>	Anemia <sup>a</sup>
Diabetes mellitus <sup>a</sup>	Prothrombotic factors	Increased oxidant stress
Tobacco use <sup>a</sup>	Hyperhomocysteinemia	Hypoalbuminemia <sup>a</sup>
Physical inactivity		Inadequate dialysis
		Divalent ion abnormalities
		Metabolic acidosis
		Hypo/hyperkalemia

<sup>a</sup> Evidence available from longitudinal studies that demonstrated a significant risk for future cardiac events in chronic uremia.

*Kidney International, Vol. 62 (2002), pp. 1524–1538*

PERSPECTIVES IN RENAL MEDICINE

The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept  
of cardiovascular disease in uremia

**JONATHAN HIMMELFARB, PETER STENVINKEL, T. ALP IKIZLER, and RAYMOND M. HAKIM**

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Maine Medical Center, Portland, Maine, USA; Department of Renal Medicine, Huddinge University Hospital, Huddinge, Sweden; Division of Nephrology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, and Renal Care Group, Inc., Nashville, Tennessee, USA*

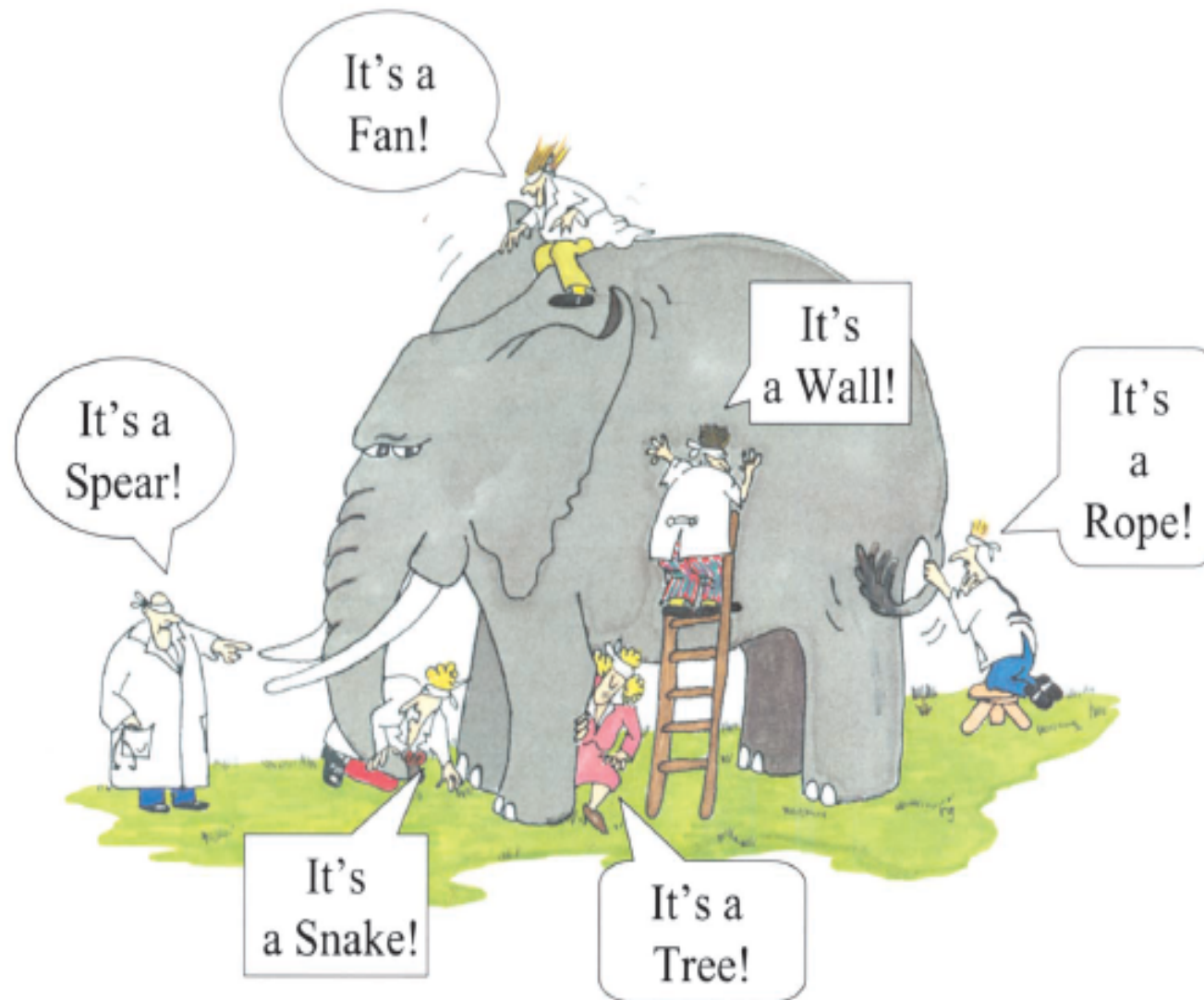


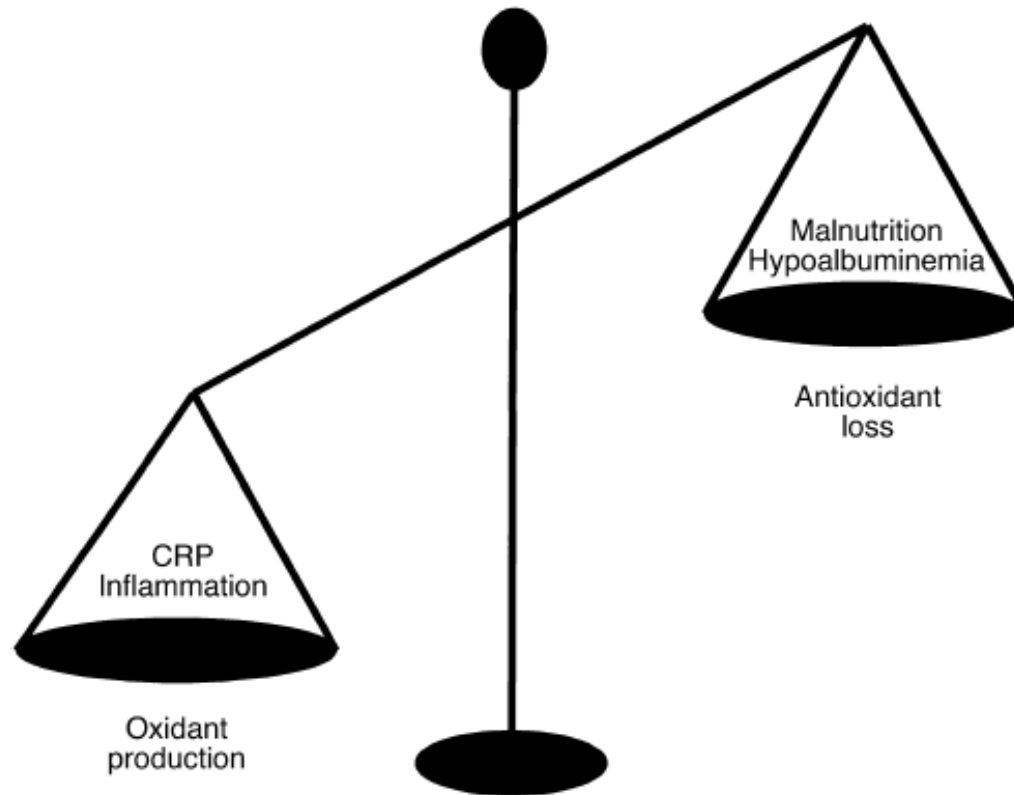
Fig. 1. *The blind men and the elephant*. Poem by John Godfrey Saxe (Cartoon originally copyrighted by the authors; G. Renee Guzlas, artist).



**Table 1.** The elephant in uremia: A conceptual paradigm

Uremia pathogenesis	Additional risk factors	Potential mediators	Substrates	Pathophysiology	Pathology
Increased cytokines	Acute phase reaction	HOCl	Cysteine	Vascular inflammation	Accelerated
Increased complement activation	Malnutrition	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Homocysteine	Endothelial injury	atherogenesis
Retained solutes	RRT characteristics	Superoxide anion	β <sub>2</sub> m	VSMC proliferation and migration	Coronary restenosis
Neutrophil priming	Biocompatibility	Peroxy nitrite	Glucose derivatives	Decreased NO effect	Accelerated venous intimal hyperplasia
	Catheter use	Hydroxyl radical	Proteins:	Vasoconstriction	LVH
	? Fe <sup>+++</sup> exposure		Carbonyls	Platelet activation	β <sub>2</sub> amyloidosis
	Infection		Thiols	Tissue injury	
			Tyrosine		
			Lipids:		
			PUFAs		
			LDL		

Abbreviations are: RRT, renal replacement therapy; HOCl, hypochlorous acid; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hydrogen peroxide; β<sub>2</sub>m, β<sub>2</sub> microglobulin; PUFAs, polyunsaturated fatty acids; LDL, low-density lipoprotein; VSMC, vascular smooth muscle cell; NO, nitric oxide; LVH, left ventricular hypertrophy.



**Fig. 7.** The malnutrition inflammation syndrome tips the redox balance toward oxidative stress and cardiovascular disease.

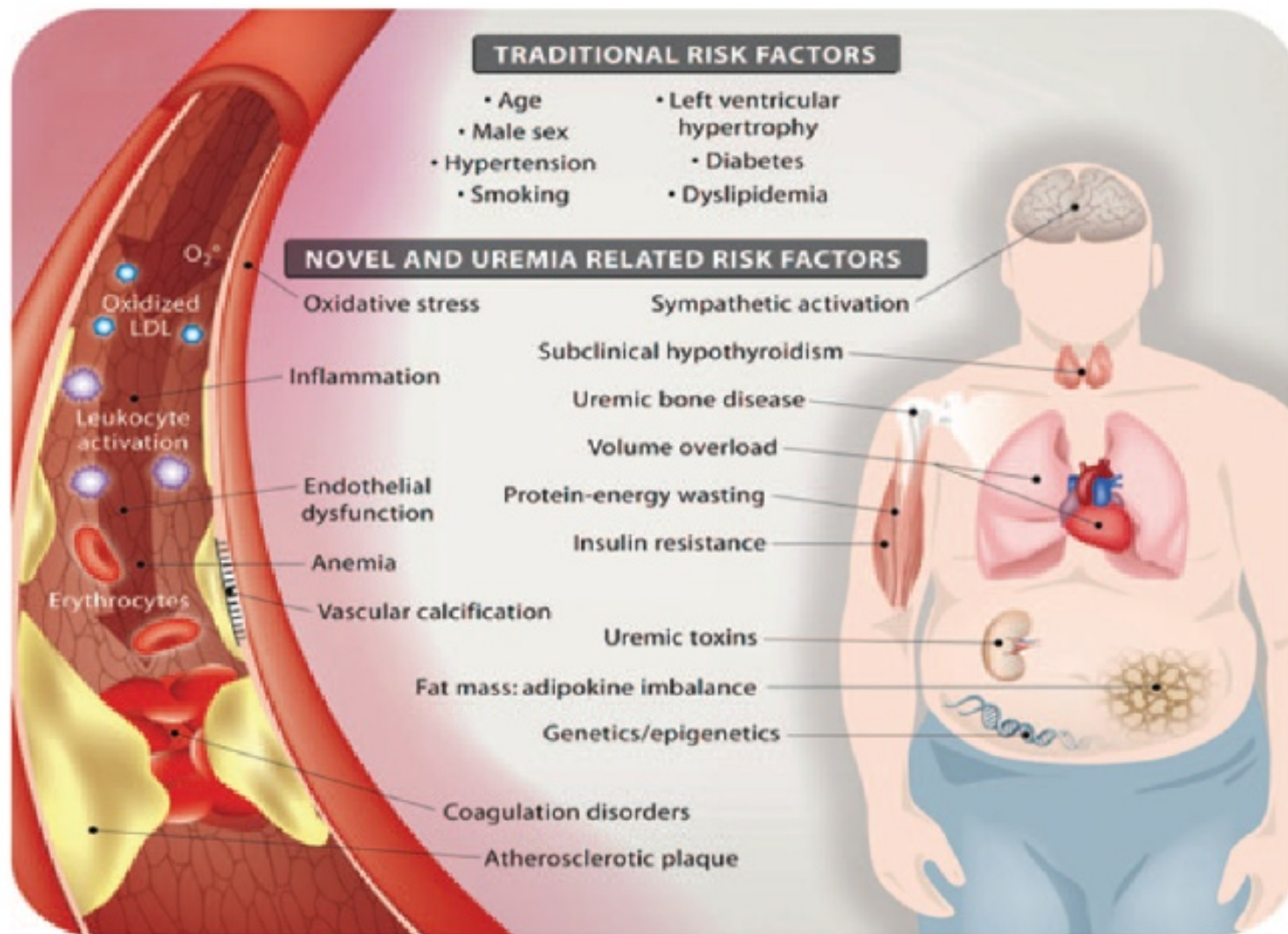


Figure 1. Schematic presentation of traditional and novel (or uremia-specific) cardiovascular risk factors in chronic kidney disease.

# Algunos factores de riesgo en el stress oxidativo y la disfunción endotelial en la uremia

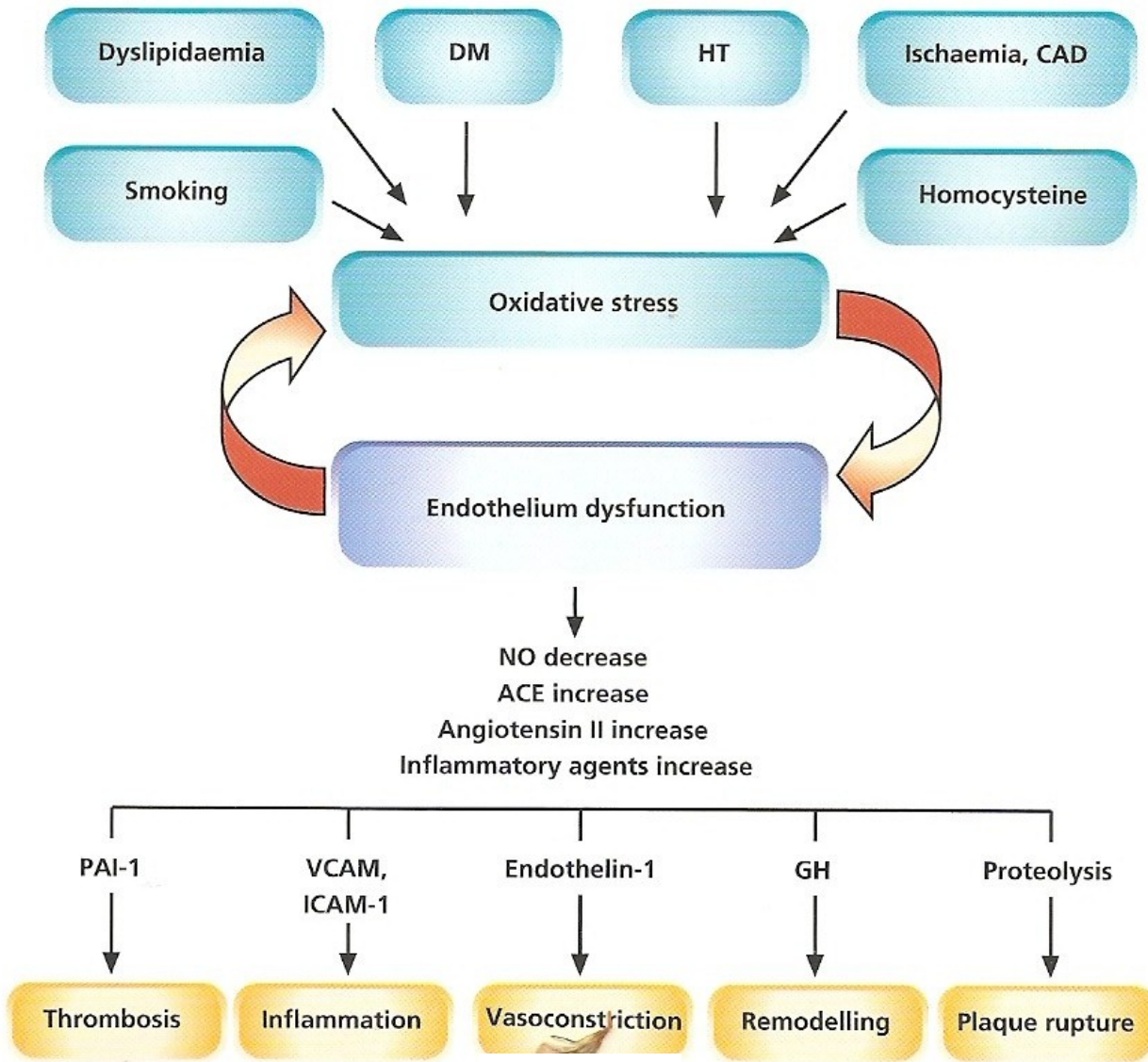


Figure 12

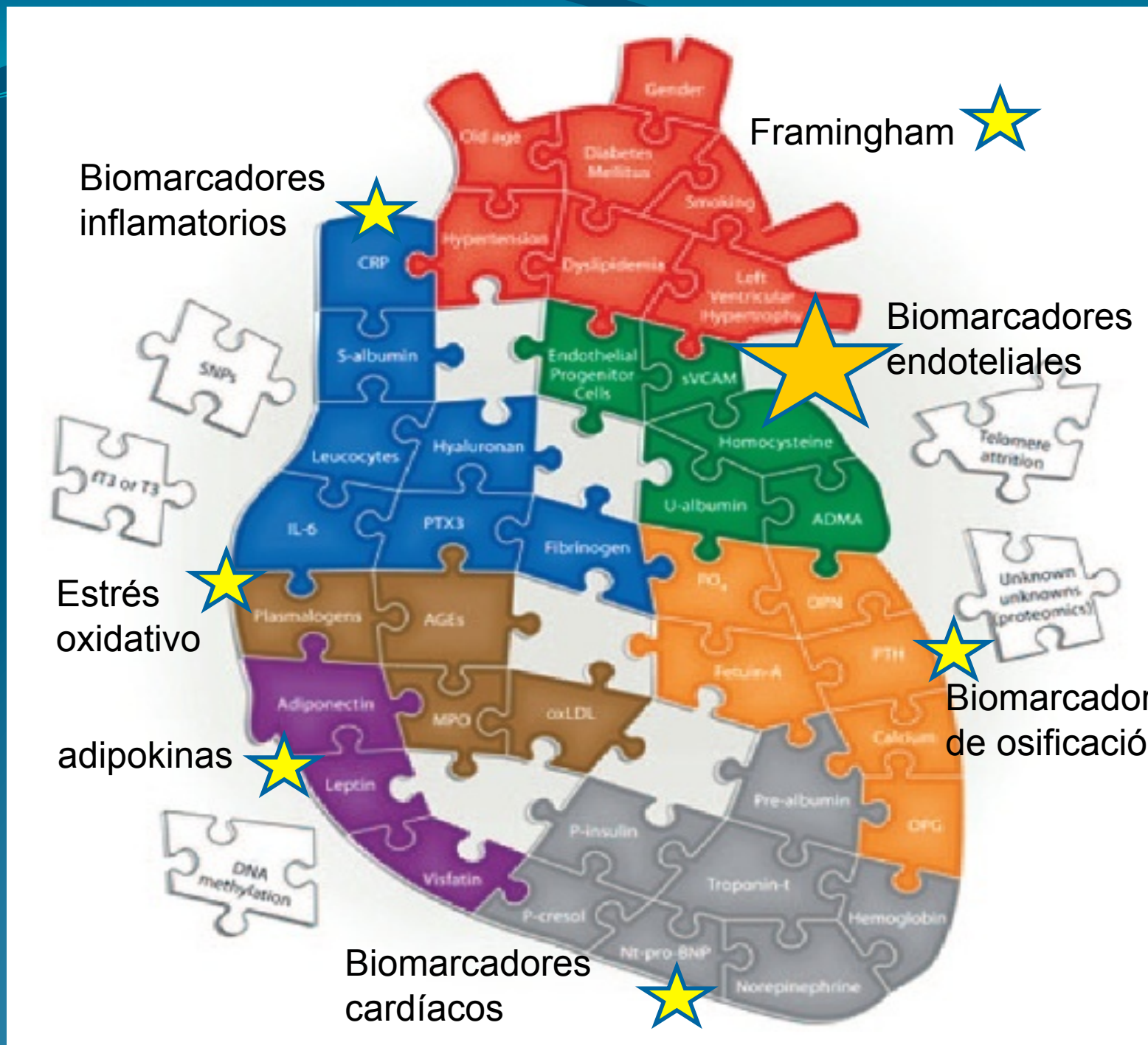
## Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle?

Peter Stenvinkel,\* Juan Jesús Carrero,\* Jonas Axelsson,\* Bengt Lindholm,\*  
Olof Heimbürger,\* and Ziad Massy<sup>†</sup>

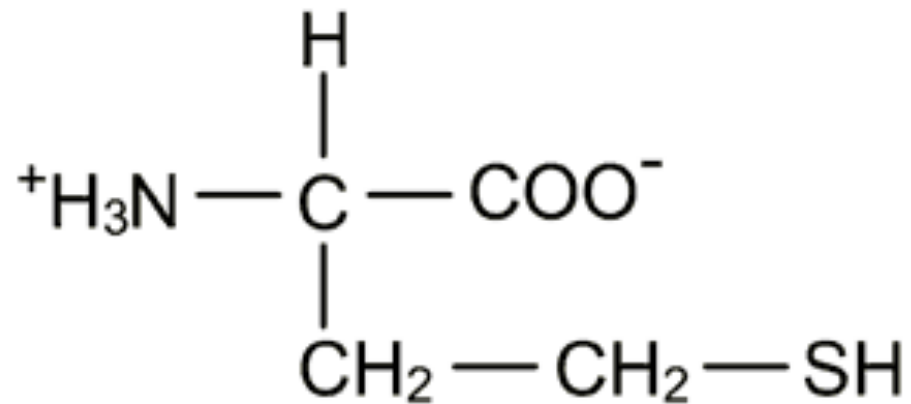
*\*Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; and <sup>†</sup>INSERM, ERI-12, Amiens, France, and Division(s) of Clinical Pharmacology and Nephrology, University of Picardie and Amiens University Hospital, Amiens, France*

Table 1. List of traditional (*i.e.*, Framingham), novel, and uremia-related biochemical risk factors proven (or hypothesized) to predict cardiovascular disease or outcome in patients with chronic kidney disease

Biochemical Risk Markers	
<b>Traditional risk factors</b>	
Age	—
Male gender	—
Hypertension	—
Left ventricular hypertrophy	—
Smoking	—
Diabetes mellitus	HbA1c [52], glucose [53]
Dyslipidemia	Cholesterol [28], Lp(a) [189]
<b>Novel risk and/or uremia-related risk factors</b>	
Inflammation	IL-6 [37], IL-18 [38], S-albumin [39], WBC [40], fibrinogen [41], hyaluronan [42], MPO [43], CRP [44], PTX3 [45]
Oxidative stress	MPO [43], plasmalogens [127], oxLDL [125], AOPP [126]
Endothelial dysfunction	PTX3 [45], ADMA [79], tHcys [47], U-albumin [87], VCAM [97]
Protein-energy wasting	S-albumin [39], S-creatinine [39], prealbumin [50]
Sympathetic activation	Norepinephrine [51]
Coagulation/fibrinolysis disorders	Fibrinogen [41]
Insulin resistance	HOMA [54]
Genetics/epigenetics	SNPs [188], telomere attrition [190], DNA-methylation [198]
Vascular calcification	PO <sub>4</sub> [147], Ca [148], PTH [148], fetuin-A [156], OPG [162], OPN [163]
Classical uremic toxins	S-creatinine [39], P-cresol [76]
New uremic toxins	Proteomics [183]
Volume	NT-pro-BNP [48], troponin-T [49]
Subclinical hypothyroidism	fT3 [172], T3 [174]
Adipokines	Leptin [58], visfatin [59], adiponectin [66]
Anemia	Hemoglobin [55]



# HOMOCISTEÍNA





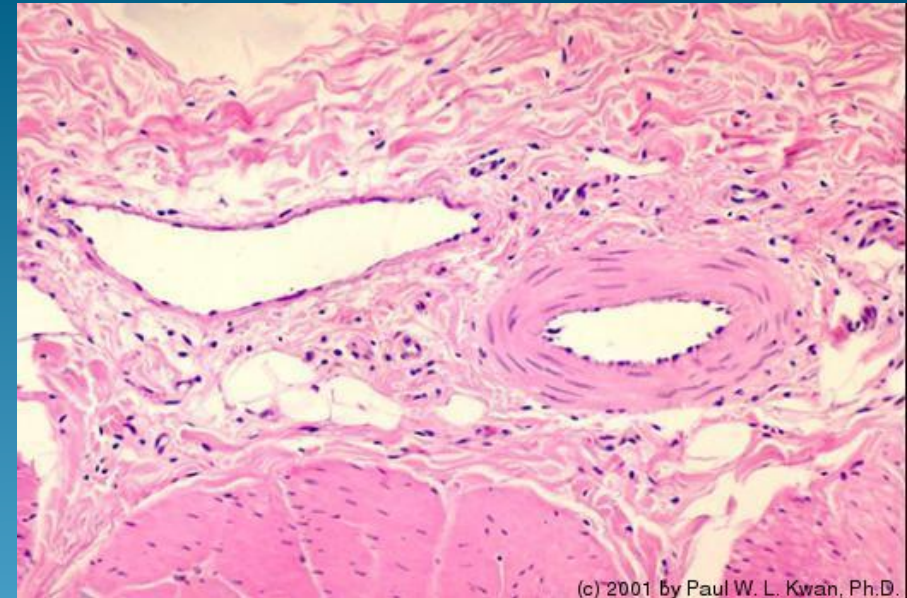
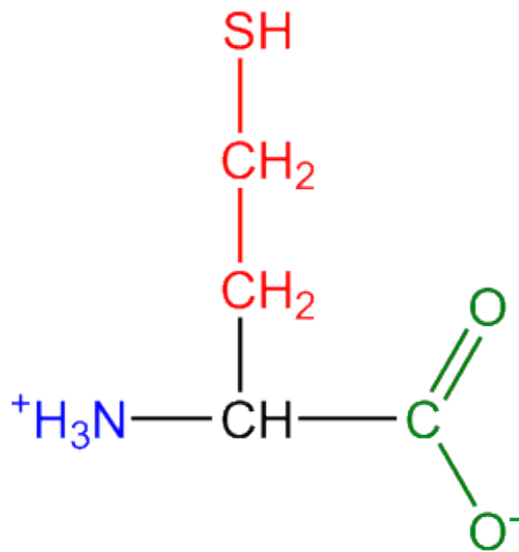
Desde su descubrimiento en 1932 por Butz y du Vigneaud, esta molécula no jugó un rol esencial ni destacado en la fisiopatología hasta que McCully en 1969 reportó en dos autopsias de pacientes pediátricos con errores congénitos del metabolismo la presencia de enfermedad arterial avanzada. Estos pacientes, de 7 semanas y media y 8 años de vida, tenían distintos defectos metabólicos pero presentaban en común severa hiperhomocisteinemia y homocistinuria. Fue entonces cuando McCully propuso la “teoría de la homocisteína (Hcy)”, relacionando al aminoácido sulfurado con daño endotelial y con trombosis.



*Butz L, du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. J Biol Chem 1932; 99: 135-142.*  
*McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56: 111-128.*

Numerosos estudios epidemiológicos postulan que niveles plasmáticos elevados de Hcy constituyen un importante factor de riesgo independiente para la enfermedad aterogénica y trombótica, afectando al sistema vascular arterial coronario, cerebral y periférico así como también al venoso, sobre todo en la insuficiencia renal.

- Satmpfer M, Malinow R, Willett, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infraction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-881.
- Brattstrom L, Lindgren A. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for stroke. *Neurol Res* 1992; 14: 81-84.
- Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, et al. prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989; 79: 1180-1188.
- D'Angelo, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11.



(c) 2001 by Paul W. L. Kwan, Ph.D.

- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56:111-121
- Harker LA, Ross R, Slichter SJ, et al. Homocysteine induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976; 58:731-741
- Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1974; 291:537-543
- Rolland PH, Friggi A, Barlatier A, et al. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipig: Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation* 1995; 91:1161-1174
- Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:6369-6373

En relación a la enfermedad renal crónica, en la cual tanto la aterosclerosis como los fenómenos trombóticos son dos causas muy importantes de morbi-mortalidad, el primer reporte de niveles elevados de homocisteína fue hecho por Wilcken y Gupta en 1979.

*Wicken DE, Gupta VJ. Sulphur containing amino acids in chronic renal failure with particular reference to homocysteine and cystine-homocysteine mixed disulphide. Eur J Clin Invest 1979; 9: 301- 307.*

Las hipótesis que trataron de explicar este fenómeno no han sido pocas:

1.El riñón como órgano principal del clearance de homocisteína y un daño renal disminuiría su depuración aumentando los niveles plasmáticos de homocisteína.

Esta teoría ha sido rebatida por el hecho de que los niveles urinarios de homocisteína son mínimos, además de que la diferencia arteriovenosa de la misma es despreciable.

## 2. La uremia dañaría las enzimas involucradas en el metabolismo extrarenal de la homocisteína.

Nephrol Dial Transplant (1999) 14: 142–146

**Nephrology  
Dialysis  
Transplantation**

*Original Article*

### **Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration**

Margret Arnadottir<sup>1</sup>, Anna-Lena Berg<sup>2</sup>, Jörgen Hegbrant<sup>3</sup> and Björn Hultberg<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, National University Hospital, Reykjavik, Iceland, <sup>2</sup>Department of Nephrology and <sup>4</sup>Department of Clinical Chemistry, University Hospital in Lund, Lund; and <sup>3</sup>Park Dialys, Gambro Group Renal Care, Lund, Sweden

Este grupo sugiere que en la insuficiencia renal crónica, toxinas urémicas retenidas inhibirían la actividad de enzimas que estarían involucradas en el catabolismo de la homocisteína, produciendo hiperhomocisteinemia

- Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of hemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 142-146.
- Arnadottir M, Wingren K, Hultberg B, Hegbrant J. The post dialytic rise in plasma total homocysteine concentration is delayed. *Blood Purif* 2002; 20: 334-337.

Reportaron los efectos de la hemodiálisis en las concentraciones interdialíticas de la homocisteína, que disminuyen significativamente después de una sesión.

A diferencia de la creatinina, que aumenta rápidamente luego de una sesión de diálisis, los niveles de homocisteína no variaron por 8 horas después del tratamiento de reemplazo renal.

Los autores sugirieron que la hemodiálisis remueve también toxinas urémicas con actividades inhibitorias sobre las enzimas de transulfuración y remetilación, pero a un ritmo menor que el de la Hcy.

**Table 1.** Plasma total homocysteine concentrations (tHcy) and serum creatinine concentrations before a mid-week haemodialysis session and at several time-points after this dialysis session in six patients. Data are given as medians (ranges)

	tHcy ( $\mu\text{mol/l}$ )	Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )
Before dialysis	28.4 (17.0–33.4)*	665 (495–855)*
0 h	21.0 (17.6–26.5)	277 (193–393)
0.5 h	21.4 (17.0–26.3)	315 (216–432)*
2 h	21.2 (17.6–26.5)	351 (243–461)*
8 h	21.5 (16.8–27.6)	402 (285–506)*
20 h	23.2 (17.6–31.0)	489 (369–639)*
44 h	27.2 (19.3–41.0)*	609 (809–486)*

\* $P < 0.05$  compared with the concentration at 0 h after dialysis.

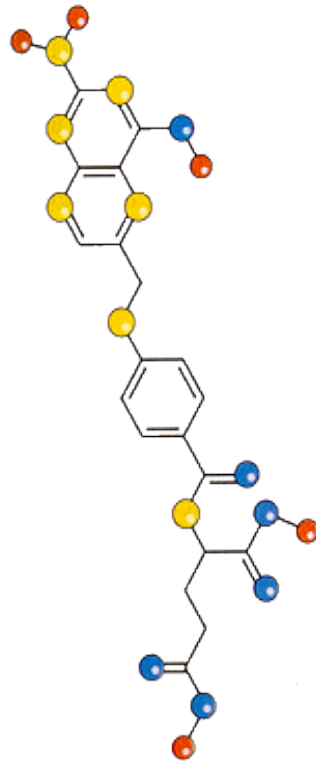
Esto podría explicar el retardo en la elevación plasmática de homocisteína observada después de la diálisis.

Estos resultados fueron confirmados en el año 2002.

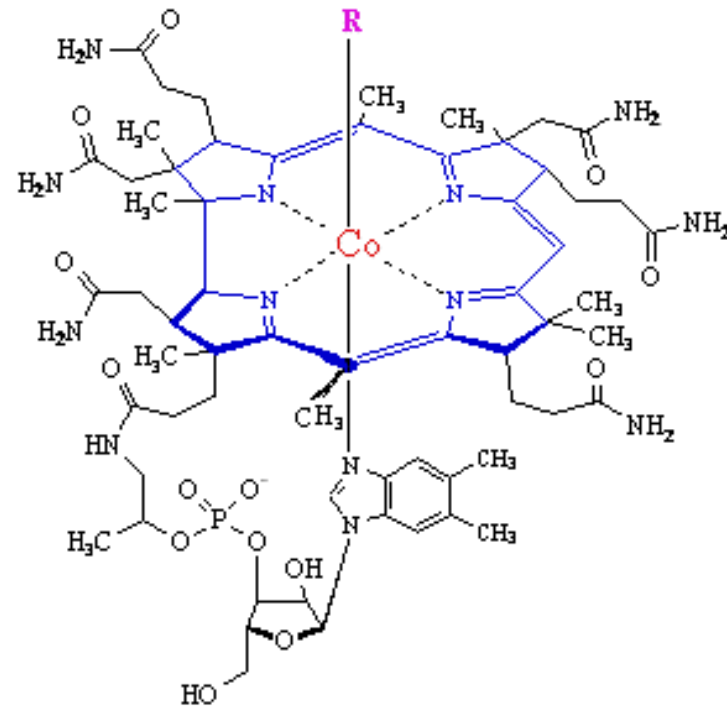
A pesar de estos y otros importantes estudios, la o las causas de la hiperhomocisteinemia en la enfermedad renal terminal aún no están del todo aclaradas.

- Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of hemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 142-146.
- Arnadottir M, Wingren K, Hultberg B, Hegbrant J. The post dialytic rise in plasma total homocysteine concentration is delayed. *Blood Purif* 2002; 20: 334-337.

3. Otra de las causas propuestas, sería la deficiencia de ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub> y/o vitamina B<sub>12</sub>, frecuentes en los pacientes con enfermedad renal. A su vez, estos déficits serían consecuencia de absorción disminuida, inhibición urémica del metabolismo vitamínico y de *clearance* aumentado.



Ácido Fólico



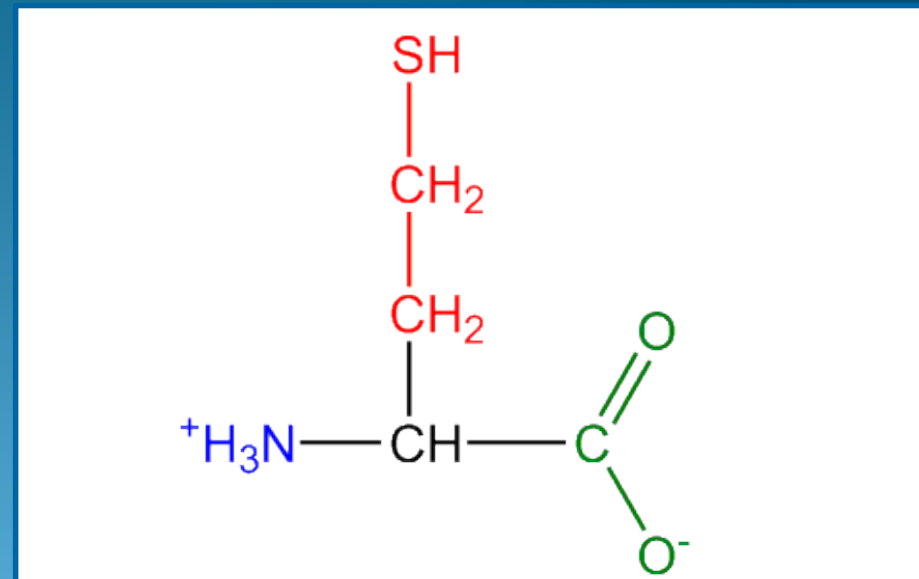
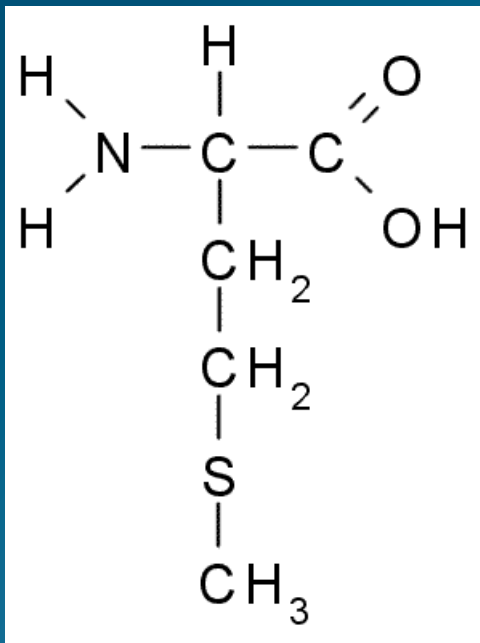
Vitamina B12

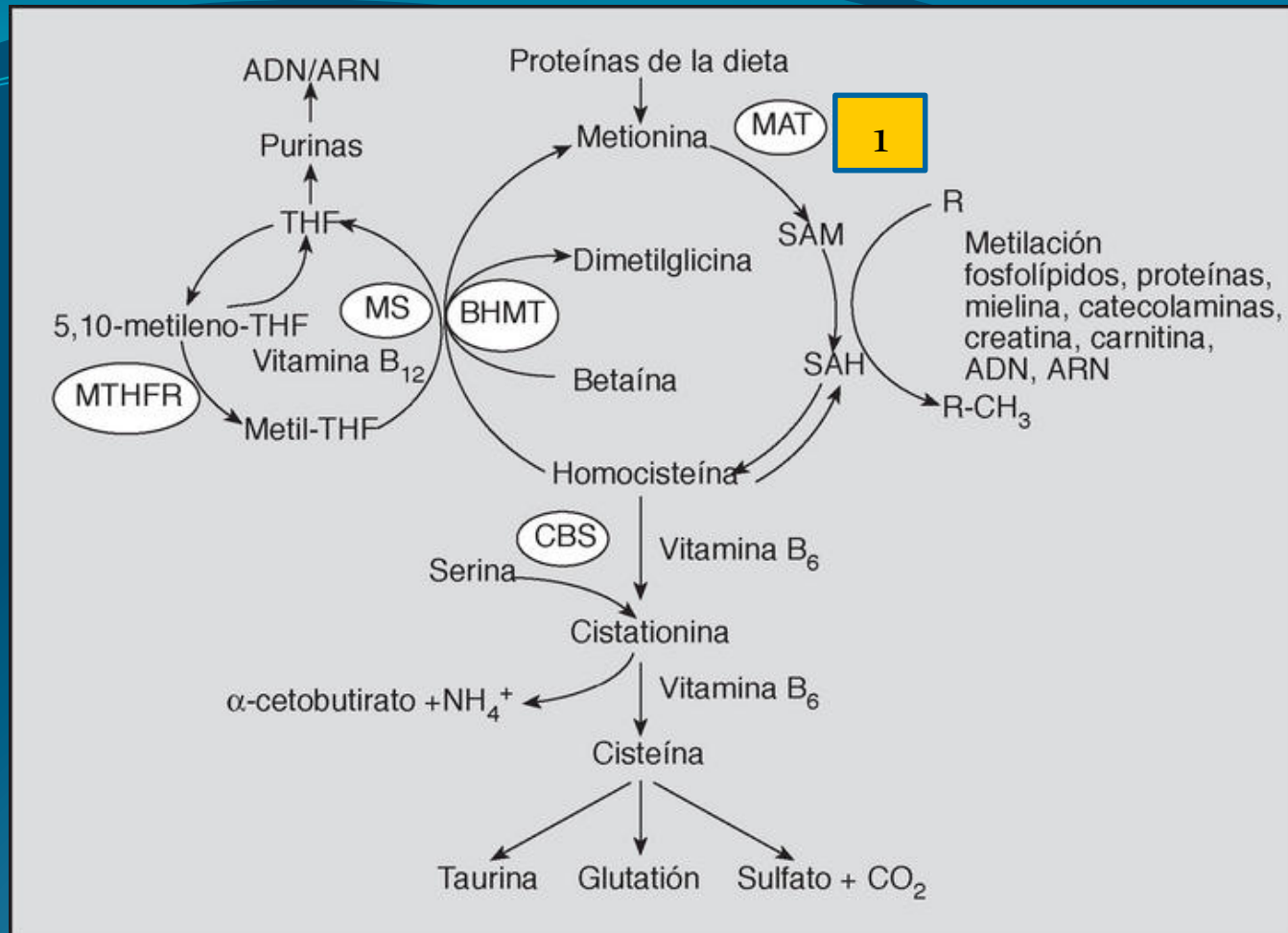
## 2. HOMOCISTEÍNA



La Hcy es un aminoácido de 4 átomos de carbono que contiene un grupo sulfhidrilo o tior en su molécula.

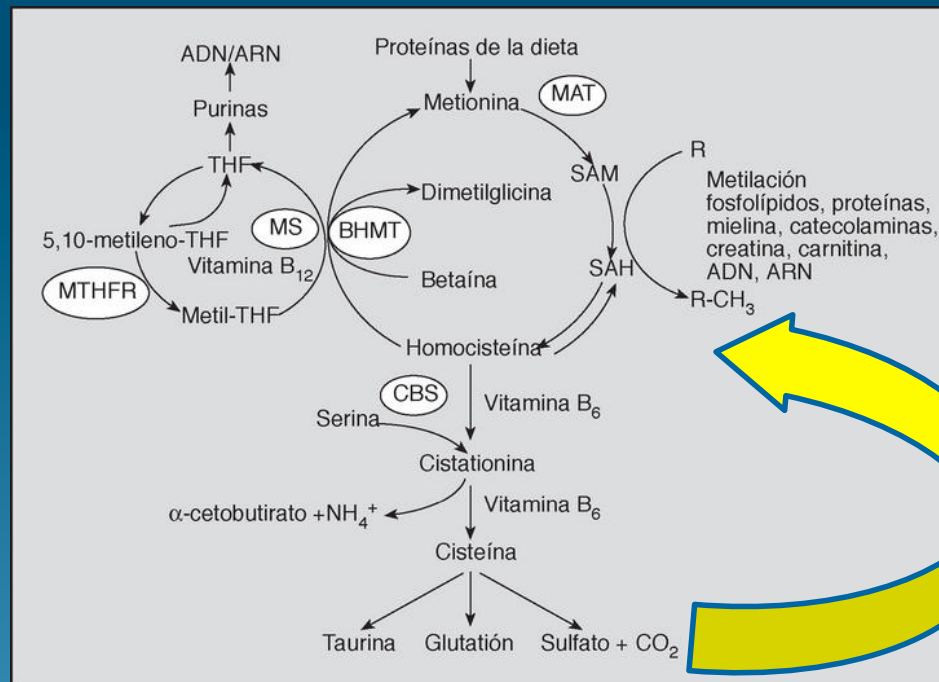
Este aminoácido aparece como producto intermedio en el metabolismo de la metionina, fuente principal de S-adenosilmetionina (SAM), dador de radicales metilos.





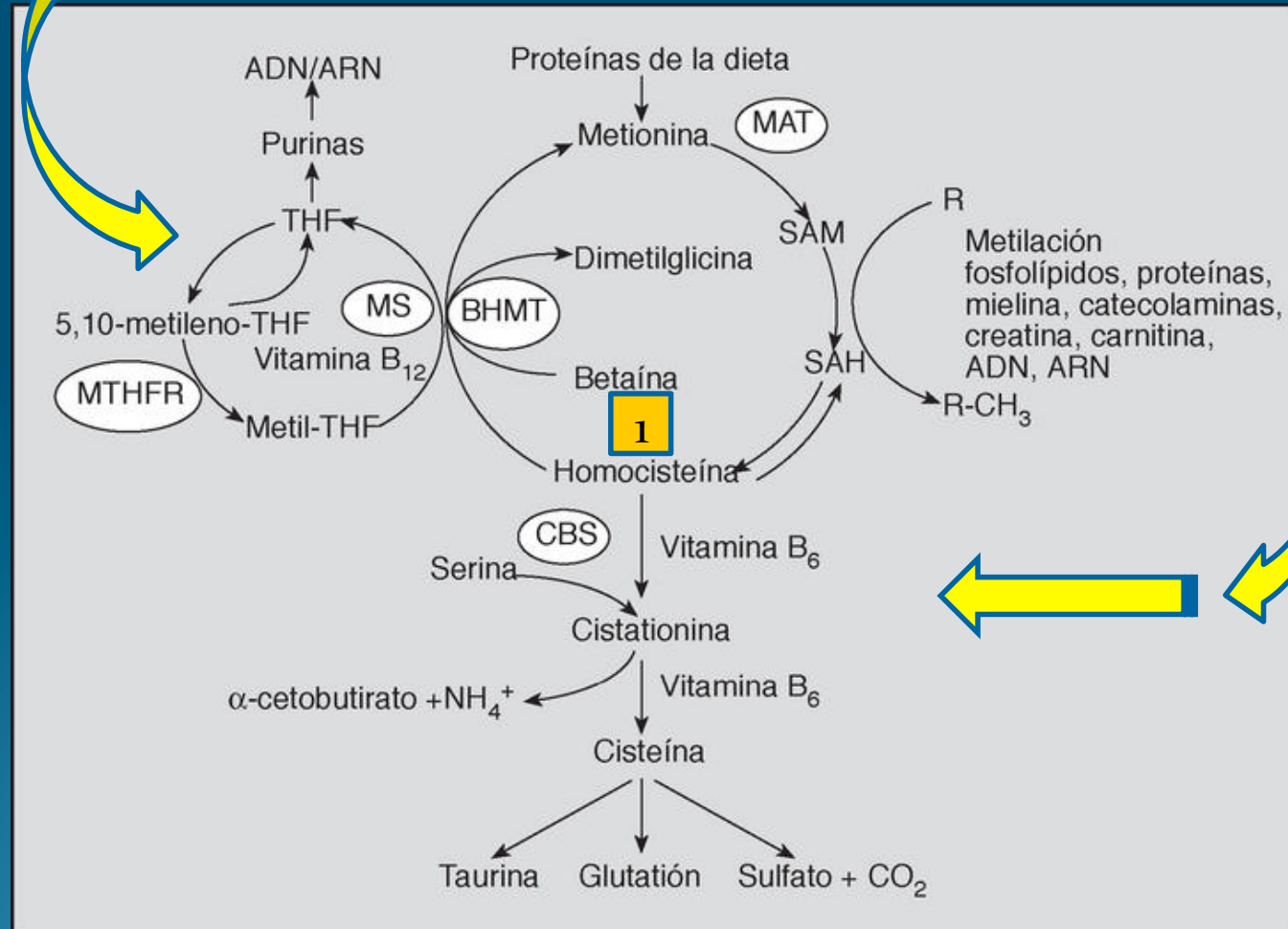
La metionina es un aminoácido esencial que procede del catabolismo de proteínas dietarias y endógenas. Para activar al grupo metilo, la metionina es convertida a SAM mediante la incorporación de adenosina trifosfato (ATP), reacción catalizada por la metionin-adenosil transferasa (MAT) **1** .

En la acción de transferencia de estos grupos metilos, la SAM se transforma en S-adenosilhomocisteína (SAH) y el metilo cedido, altamente reactivo, puede ser aceptado por una gran variedad de sustratos tales como ácidos nucleicos (ADN, ARN), proteínas, fosfolípidos, mielina, polisacáridos, catecolaminas



Estas reacciones de transmetilación son catalizadas por metiltransferasas y debido a que la SAH es un inhibidor competitivo de estos procesos, la actividad enzimática depende de la relación SAM/SAH. Por lo tanto, para mantener la generación de estos productos metilados esenciales, es necesario que los niveles intracelulares de SAH sean mínimos. Esto se logra por la acción de la SAH-hidrolasa que convierte reversiblemente la SAH en homocisteína y adenosina.

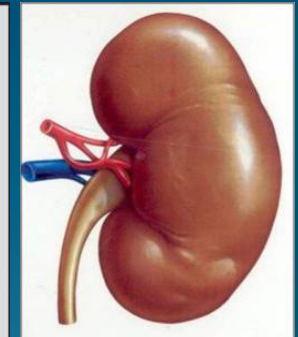
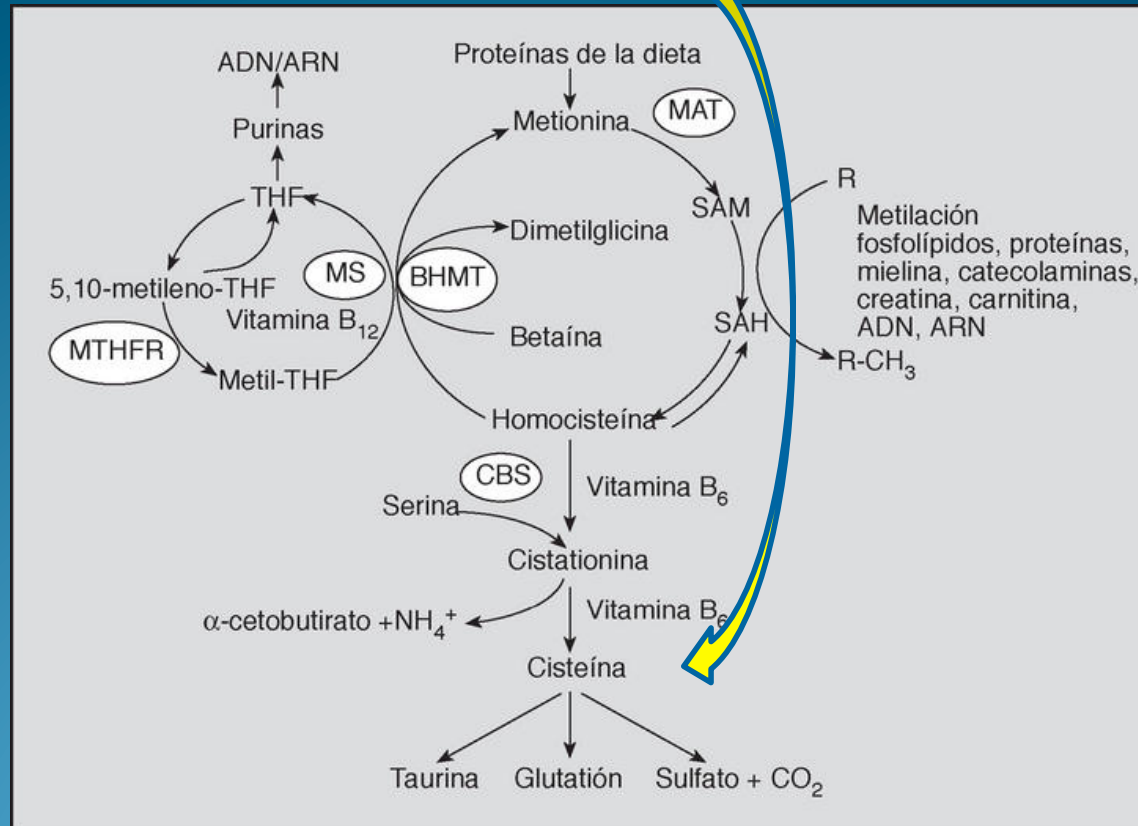
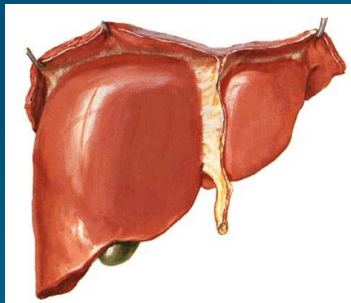
A su vez la Hcy **1** puede metabolizarse por la vía irreversible de la *transulfuración* o por dos vías alternativas de *remetilación*



El camino catabólico o de la *transulfuración* de la Hcy tiene lugar sólo en determinados tejidos, fundamentalmente hígado y riñón.

Mediante esta vía la Hcy se condensa con serina para formar cistationina. Esta reacción es catalizada por la cistationina- $\beta$ -sintetasa, la que a su vez requiere vitamina B<sub>6</sub> como coenzima.

Posteriormente la cistationina es hidrolizada a cisteína y  $\alpha$ -cetobutirato por acción de la  $\gamma$ -cistationasa, y también utiliza vitamina B<sub>6</sub> como cofactor.

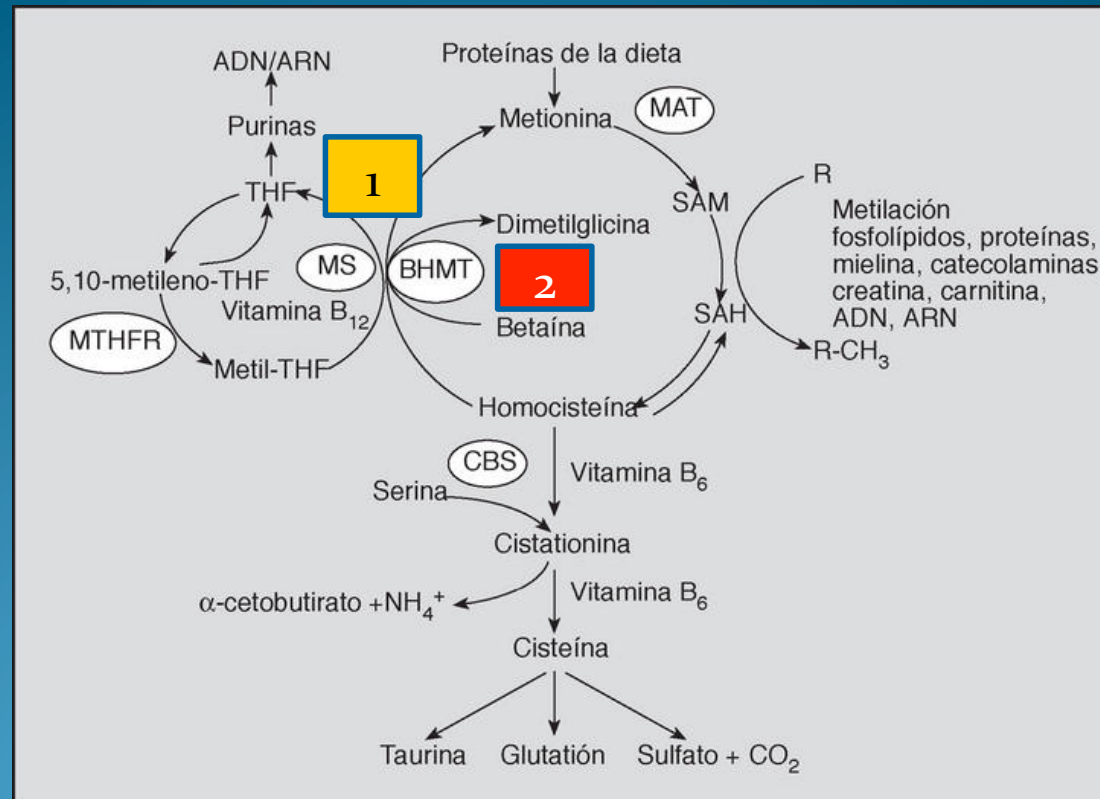


Mediante la *remetilación*, la Hcy se convierte a metionina por ganancia de un grupo metilo. Este proceso puede ocurrir a través de dos rutas alternativas:

(a) la que utiliza 5-metiltetrahidrofolato (5-metilTHF) como donante del metilo, metionina sintasa (MS) y vitamina B12 como coenzima **1**

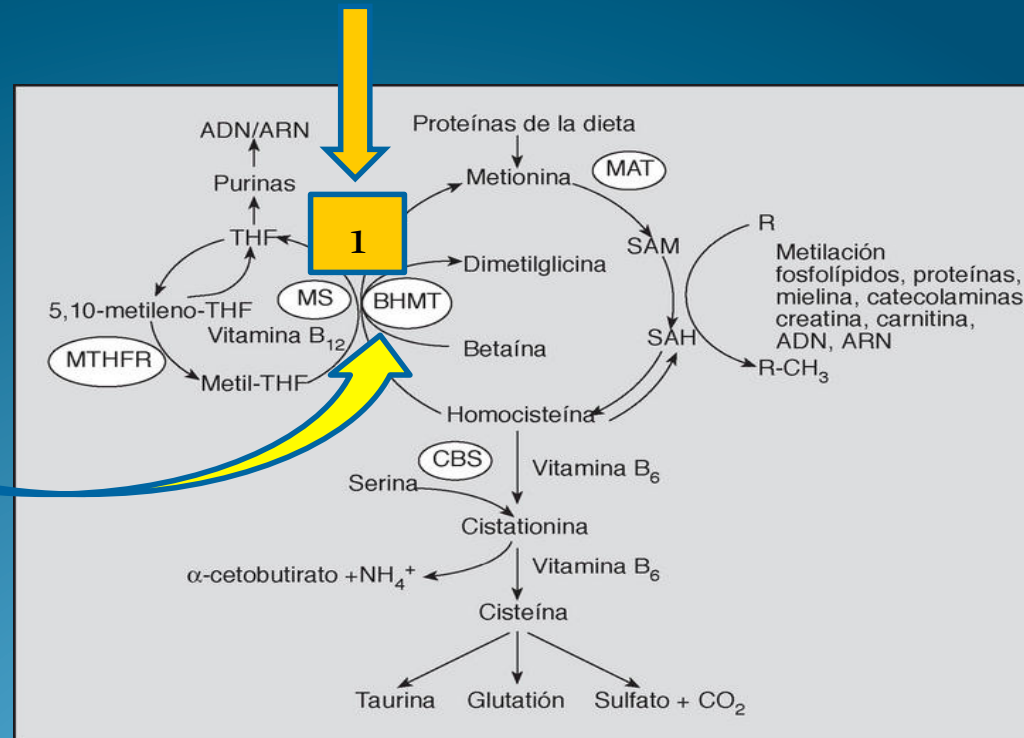
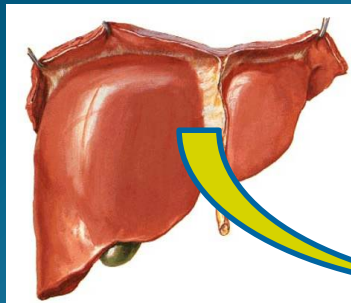
(b) la que ocurre cuando el metilo es cedido por la betaína (producto de la oxidación de la colina), por acción de la betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT). **2**

(c) Si bien el rol de esta vía de metilación en el tratamiento de la hiperhomocisteinemia es incierto y discutido, el mismo no será abordado.



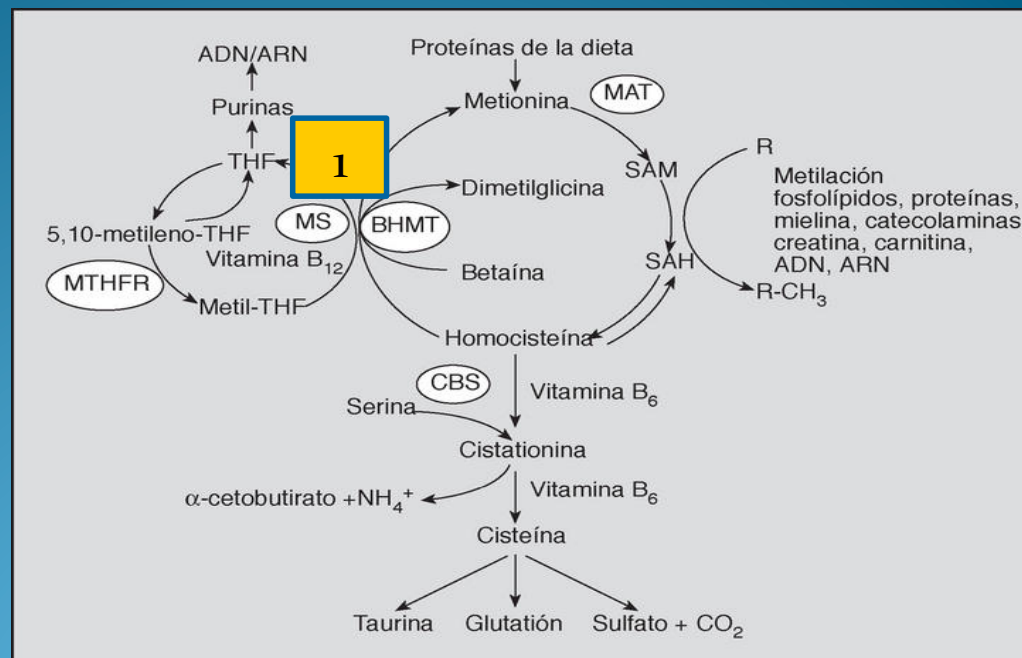
Que ocurra una u otra vía de *remetilación* dependerá de la disponibilidad enzimática. La MS se distribuye en todas las células mientras que la BHMT se encuentra principalmente en el hígado.

Por lo tanto, la conversión de Hcy a metionina catalizada por la MS **1** constituye la vía de *remetilación* predominante y además, representa la intersección del metabolismo de la Hcy con el de la vitamina B12 y el ciclo de los folatos.



Si, por ejemplo, la reacción de remetilación **1** está alterada por deficientes niveles de vitaminas del complejo B o por alteraciones enzimáticas en el proceso de remetilación en sí mismo, las concentraciones de homocisteína intracelular aumentarán, y luego de la extrusión hacia el espacio extracelular, sobrevendrá un aumento plasmático de homocisteína.

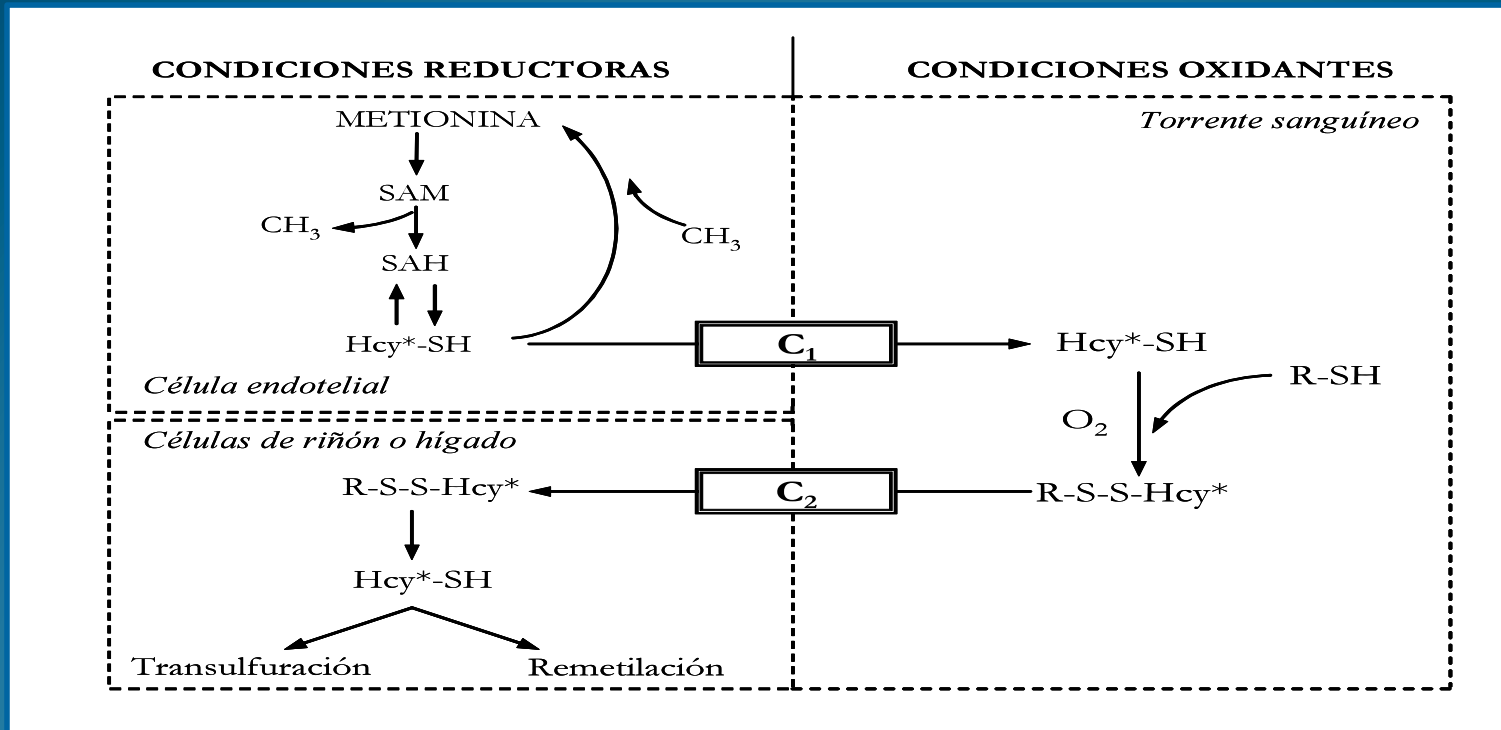
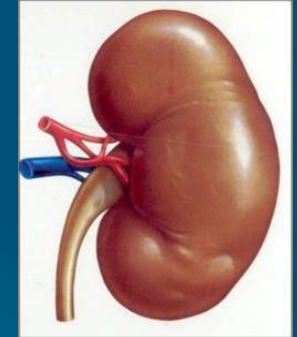
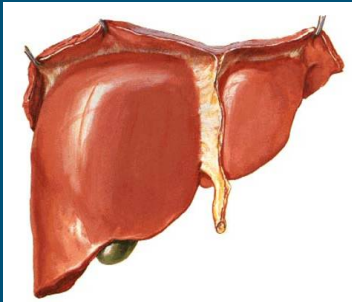
Perna A, Ingrosso D, De Santo N, Galletti P, Zappia V: Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S-adenosylhomocysteine in uremia. *Kidney Int* 1995; 47: 247–253.





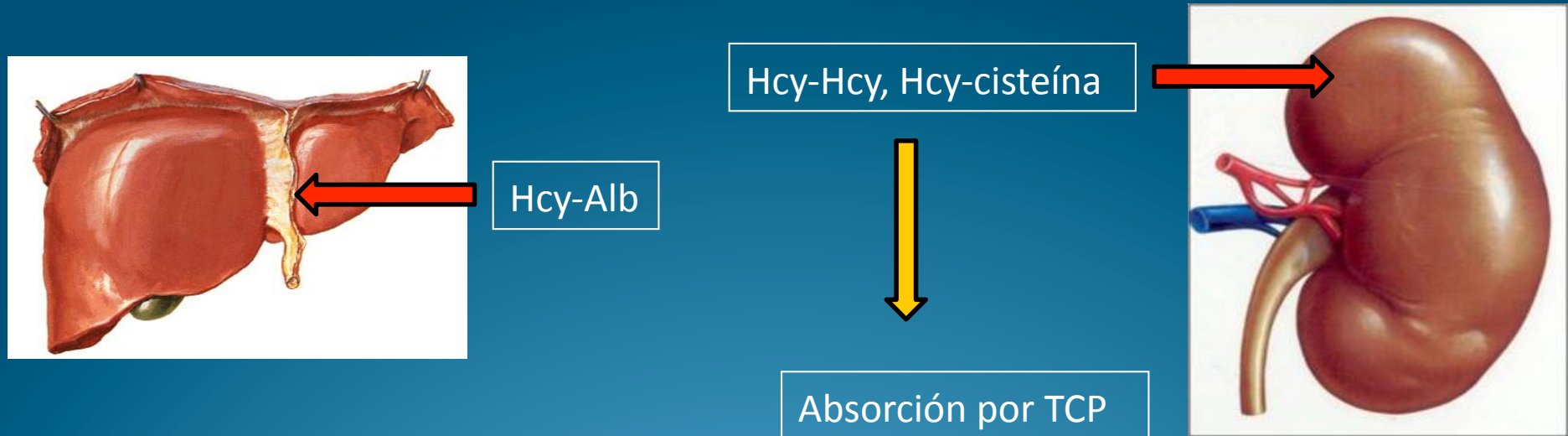
Cuando la concentración intracelular de Hcy alcanza niveles potencialmente tóxicos, el aminoácido es exportado fuera de la célula y pasa a circulación. Finalmente las células hepáticas y renales serían las principales responsables de captar la mayor proporción de Hcy circulante para llevar a cabo su catabolismo y/o remetilación.

•Blom HJ. Consequences of homocysteine export and oxidation in the vascular system. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 227-232



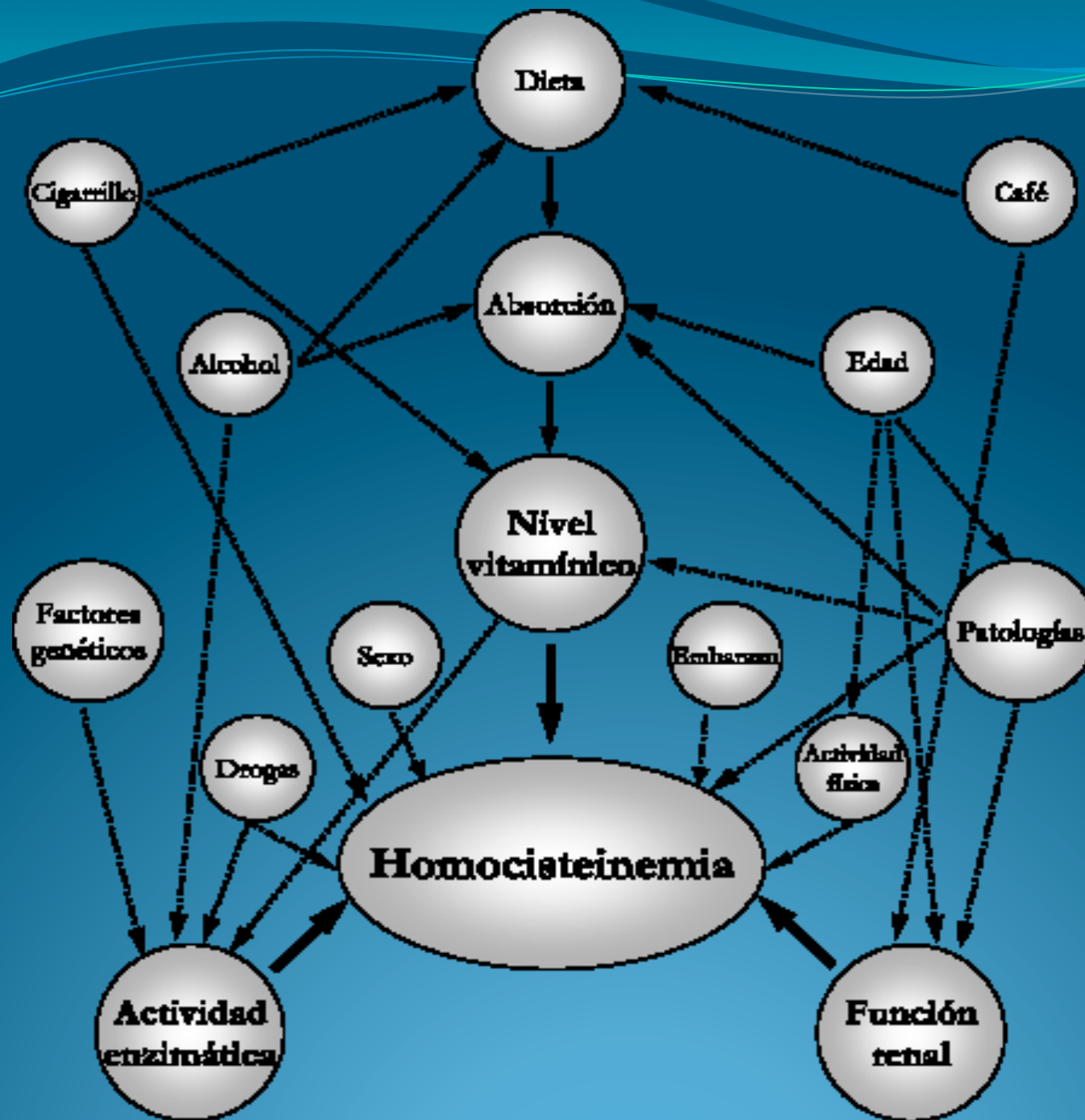
En circulación sólo el 1 %, aproximadamente, de la Hcy total está presente como Hcy reducida.

Alrededor del 80-90%, está unida a proteínas (principalmente a la albúmina)



Para que la Hcy circulante pueda ser metabolizada, la célula captaría a los distintos disulfuros de Hcy a través de receptores específicos o *carriers de Hcy oxidada*.

En el interior de la célula ocurre la reducción y posterior metabolismo.



## CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

La concentración de homocisteína total en sangre, *homocisteinemia*, refleja el nivel intracelular del aminoácido y la integridad de los pasos metabólicos involucrados.

Los niveles plasmáticos de Hcy están determinados por el efecto directo o la interacción de factores genéticos y adquiridos, como así también por el sexo y la edad de los individuos.

El aumento de la concentración de Hcy plasmática se denomina *hiperhomocisteinemia (HHcy)*.

Se han definido tres niveles de hiperhomocisteinemia:

- Leve (10 - 20  $\mu\text{M}$ ).
- Moderada (21 - 100  $\mu\text{M}$ ).
- Severa (> 100  $\mu\text{M}$ ).

## FACTORES GENÉTICOS:

*Cistationina β-sintetasa (CβS)*: Baja prevalencia, cursan con homocistinuria y niveles relativamente altos de homocisteína

*Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)*:

La sustitución nucleotídica C677T en el gen de la MTHFR da como resultado una variante termolábil de la enzima. Los individuos homocigotas T/T presentan una actividad enzimática del 50 % de la molécula normal, que se relaciona con una hiperhomocisteinemia leve o moderada .

La variante termolábil de la MTHFR es altamente frecuente en la mayoría de las poblaciones.

En particular, la prevalencia de este polimorfismo en la Argentina es 15,8 % y 42,8 % para los portadores homocigotas y heterocigotas, respectivamente.

Se han descrito al menos 14 mutaciones muy poco frecuentes en el gen de la MTHFR causantes de una reducción severa de su actividad enzimática.

•Frosst P, Blom H, Milos R et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in MTHFR. *Nat Genet* 1995; 10: 111-113.

•Genoud V, Castañón M, Annichino-Bizzacchi J, et al. Prevalence of three prothrombotic polymorphisms: Factor V G1691A, Factor II G20210A and MTHFR C 677 T in Argentina. *Thromb Res* 2000; 100: 127-131.

•Goyette P, Sumner JS, Milos R, et al. Human MTHFR isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet* 1995; 7: 195-200.

**3. LA VARIANTE TERMOLÁBIL C677T DE LA ENZIMA  
METILENETETRAHIDROFOLATO REDUCTASA Y LA HOMOCISTEÍNA,  
EL FOLATO Y LA VITAMINA B12 EN LA HEMODIÁLISIS CRÓNICA**

## THE C677T THERMOLABILE VARIANT OF METHYLENE TETRAHYDROFOLATE REDUCTASE ON HOMOCYSTEINE, FOLATE AND VITAMIN B12 IN A HEMODIALYSIS CENTER

HERNAN TRIMARCHI<sup>1</sup>, VALERIA GENOUD<sup>2</sup>, AMALIA SCHIEL<sup>3</sup>, MARIA CASTAÑÓN<sup>2</sup>, EMILIO FREIXAS<sup>1</sup>,  
MARIA LUISA DIAZ<sup>3</sup>, JUAN SCHROPP<sup>1</sup>, DIANA MARTINO<sup>3</sup>, HORACIO PEREYRA<sup>1</sup>, LUCIA KORDICH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Servicio de Nefrología y* <sup>3</sup>*Servicio de Medicina Nuclear Hospital Británico;* <sup>2</sup>*Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires*

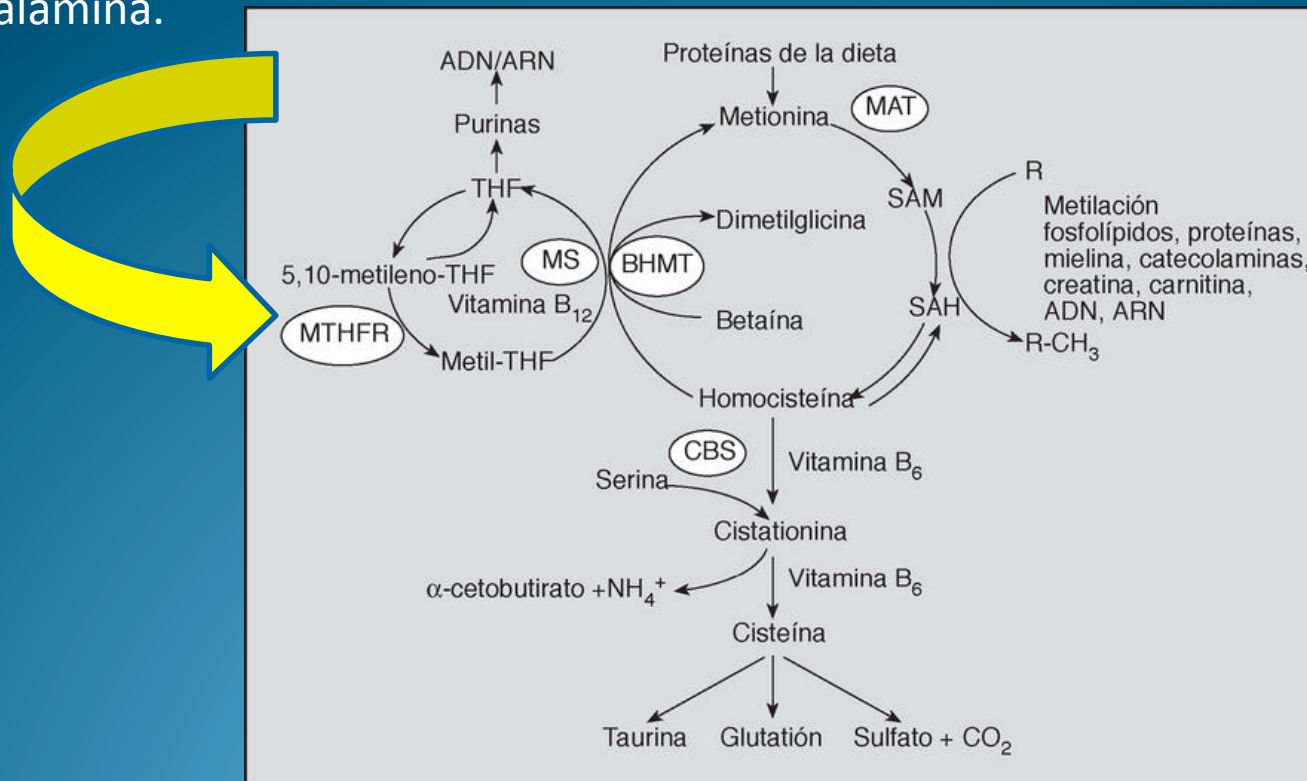
**Abstract** Homocysteine is a risk factor for cardiovascular disease. Mutations in a key enzyme in homocysteine metabolism, methylenetetrahydrofolate reductase, may contribute to hyperhomocysteinemia and alter folate and cobalamin levels. After starting hemodialysis, 10 mg oral folate daily and 500 µg intravenous methylcobalamin once weekly were prescribed to 27 hemodialysis patients (time on hemodialysis  $\geq$  12 months) and two groups were defined: Group A normal; Group B heterozygous. Initial, third and twelfth month measurements of homocysteine, serum folate and vitamin B<sub>12</sub> levels were collected and analyzed. Heterozygous state of methylenetetrahydrofolate reductase prevalence was 48% and homozygosity 4%. Hyperhomocysteinemia was present in both groups. Cobalamin final levels were significantly lower in Group B compared to Group A. Homocysteine, serum folate and cobalamin levels at third and twelfth month were significantly different from baseline levels but non-different between them in both groups. In Group B, vitamin B<sub>12</sub> at third month was significantly higher than initial, but final measurements were not different from baseline determinations. In conclusion, the heterozygous prevalence of the enzyme in hemodialysis patients is similar to that reported in the general population; hyperhomocysteinemia is frequent in hemodialysis patients and final levels in heterozygous patients are significantly higher than in normal patients. Cobalamin levels are lower in the heterozygous group. After one year of treatment, homocysteine tends to increase, suggesting a secondary resistance phenomenon to vitamin supplementation in heterozygous patients.

**Key words:** homocysteine, MTHFR, folate, folic acid, cobalamin, vitamin B<sub>12</sub>, hemodialysis

## Introducción

Como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular, se ha observado que por cada 1  $\mu\text{mol/L}$  de aumento de la homocisteína por encima de sus valores normales ( $10 \pm 5 \mu\text{mol/L}$ ), hay un 3% de incremento en la mortalidad en los pacientes en hemodiálisis crónica.

Mutaciones en una enzima clave en el metabolismo de la homocisteína, la enzima metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR), pueden contribuir a la hiperhomocisteinemia y alterar los niveles séricos de folato y de cobalamina.





## Métodos

Luego del ingreso a hemodiálisis, se prescribió ácido fólico a razón de 10 mg diarios y 500 µg intravenosos de metilcobalamina por semana a 27 pacientes en hemodiálisis (tiempo en hemodiálisis  $\geq$  12 meses) y se definieron dos grupos:

Grupo A (n=13) normal para la enzima MTHFR;

Grupo B (n=13) heterocigota para la enzima.

Se determinó la prevalencia de la mutación de C677T de la MTHFR.

Fueron retrospectivamente recolectadas y analizadas las concentraciones de homocisteína, folato sérico y vitamina B12 tanto basales (prediálisis), como las del tercer y duodécimo mes de iniciada la hemodiálisis.

## Resultados

El estado heterocigota de la enzima MTHFR tuvo una prevalencia del 48% y el homocigota un 4%.

La hiperhomocisteinemia estuvo presente al inicio de la hemodiálisis en ambos grupos (normal y heterocigota).

Grupo	Homocisteína μmol/L	Acido Fólico ng/mL	Vitamina B12
	To	T3	T12
A	21.7±1.5 (95% CI, 18.4-24.9)	12.8±1.1 (95% CI, 10.4-15.2)	12.7±0.9 <sup>a</sup> (95% CI, 10.7-14.7)
B HETERO	23.2±2.9 (95% CI, 16.7-29.6)	16.1±2.0 (95% CI, 11.7-20.5)	16.3±0.9 <sup>a</sup> (95% CI, 14.2-18.4)
C* HOMO	64	11	23

Grupo	Acido Fólico ng/mL	Vitamina B12
	To	T3
A	22.9±6.9 (95% CI, 3.4-42.6)	349.9±93.7 (95% CI, 145.7-554.2)
B HETERO	30.2±16.5 (95% CI, 5.7-66.2)	178.8±39.6 (95% CI, 92.5-265.3)
C* HOMO	2.4	321

Grupo	Vitamina B12
	To
A	1673±495 (95% CI, 594.2-2752.2)
B HETERO	1507±92 (95% CI, 454.8-2561.0)
C* HOMO	481

Grupo	Vitamina B12
	T3
A	2756±569 (95% CI, 1517.0-3994)
B HETERO	2358±587 (95% CI, 1078-3637)
C* HOMO	1094

Grupo	Vitamina B12
	T12
A	3643±846 <sup>b</sup> (95% CI, 1799.1-5487)
B HETERO	1505±293 <sup>b</sup> (95% CI, 866.9-2144.8)
C* HOMO	2316

Abreviaturas: HETERO, heterocigotas; HOMO, homocigotas

Símbolos: To: niveles basales; T3: tres meses postdiálisis; T12: doce meses postdiálisis; \* : excluido

Resultados: Media ± SE; <sup>a</sup> P=0.014 <sup>b</sup> P=0.039

Los niveles de homocisteína iniciales y del tercer mes no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos A y B mientras los niveles finales fueron normales pero significativamente más altos en el grupo B.

Los niveles finales de cobalamina fueron significativamente más bajos en el grupo B comparados con el grupo A.

Grupo	Homocisteína μmol/L			Acido Fólico ng/mL			Vitamina B12 pg/mL		
	To	T3	T12	To	T3	T12	To	T3	T12
<b>A</b>	21.7±1.5 (95% CI, 18.4-24.9)	12.8±1.1 (95% CI, 10.4-15.2)	12.7±0.9 <sup>a</sup> (95% CI, 10.7-14.7)	22.9±6.9 (95% CI, 3.4-42.6)	349.9±93.7 (95% CI, 145.7-554.2)	372.1±93.8 (95% CI, 167.7-576.4)	1673±495 (95% CI, 594.2-2752.2)	2756±569 (95% CI, 1517.0-3994)	3643±846 <sup>b</sup> (95% CI, 1799.1-5487)
<b>B HETERO</b>	23.2±2.9 (95% CI, 16.7-29.6)	16.1±2.0 (95% CI, 11.7-20.5)	16.3±0.9 <sup>a</sup> (95% CI, 14.2-18.4)	30.2±16.5 (95%, CI, 5.7-66.2)	178.8±39.6 (95% CI, 92.5-265.3)	235.8±52.2 (95% CI, 122.0-349.6)	1507±92 (95% CI, 454.8-2561.0)	2358±587 (95% CI, 1078-3637)	1505±293 <sup>b</sup> (95% CI, 866.9-2144.8)

Abreviaturas: HETERO, heterocigotas; HOMO, homocigotas

Símbolos: To: niveles basales; T3: tres meses postdiálisis; T12: doce meses postdiálisis; \* : excluido

Resultados: Media ± SE; <sup>a</sup> P=0.014 <sup>b</sup> P=0.039

Tanto la homocisteína como el folato sérico y la cobalamina al mes tres y al mes doce fueron significativamente diferentes a los iniciales pero no fueron diferentes entre sí en ambos grupos.

En ambos grupos, la vitamina B12 al final fue significativamente más elevada que la inicial, así como la del Grupo A lo fue respecto de la del Grupo heterocigota.

Grupo	Homocisteína μmol/L	Acido Fólico ng/mL	Vitamina B12 pg/mL						
	To	T3	T12	To	T3	T12	To	T3	T12
<b>A</b>	21.7±1.5 (95% CI, 18.4-24.9)	12.8±1.1 (95% CI, 10.4-15.2)	12.7±0.9 <sup>a</sup> (95% CI, 10.7-14.7)	22.9±6.9 (95% CI, 3.4-42.6)	349.9±93.7 (95% CI, 145.7-554.2)	372.1±93.8 (95% CI, 167.7-576.4)	1673±495 (95% CI, 594.2-2752.2)	2756±569 (95% CI, 1517.0-3994)	3643±846 <sup>b</sup> (95% CI, 1799.1-5487)
<b>B HETERO</b>	23.2±2.9 (95% CI, 16.7-29.6)	16.1±2.0 (95% CI, 11.7-20.5)	16.3±0.9 <sup>a</sup> (95% CI, 14.2-18.4)	30.2±16.5 (95% CI, 5.7-66.2)	178.8±39.6 (95% CI, 92.5-265.3)	235.8±52.2 (95% CI, 122.0-349.6)	1507±92 (95% CI, 454.8-2561.0)	2358±587 (95% CI, 1078-3637)	1505±293 <sup>b</sup> (95% CI, 866.9-2144.8)

Abreviaturas: HETERO, heterocigotas; HOMO, homocigotas

Símbolos: To: niveles basales; T3: tres meses postdiálisis; T12: doce meses postdiálisis; \* : excluido

Resultados: Media ± SE; <sup>a</sup> P=0.014 <sup>b</sup> P=0.039

Tabla 3. Diferencias significativas intragrupo

Variable	Período	Grupo A	Grupo B
Homocisteína (µmol/L)	To-T3	21.7±5.3 vs 12.8±3.9; P=0.002	23.1±10.7 vs 16.1±7.3; P=0.009
Homocisteína (µmol/L)	To-T12	21.7±5.3 vs 12.7±3.3; P=0.003	23.1±10.7 vs 16.3±3.5; P=0.039
Acido Fólico (ng/mL)	To-T3	22.9±32.4 vs 349.9±337.9; P=0.001	30.2±59.5 vs 178.8±142.9; P=0.001
Acido Fólico (ng/mL)	To-T12	22.9±32.4 vs 372.1±338.2; P=0.001	30.2±59.5 vs 235.8±188.3; P=0.002
Vitamina B12 (pg/mL)	To-T3	1673±1785 vs 2755±2050; P=0.016	1507±1742 vs 2357±2117; P=0.033
Vitamina B12 (pg/mL)	To-T12	1673±1785 vs 3643±3051; P=0.011	1507±1742 vs 1505±1057; P ns

Los resultados están expresados como la media ± SD

Nuestros resultados demuestran que la prevalencia de la variante heterocigota de la MTHFR en un centro de HD en Buenos Aires fue del 48%, similar al 42.8% reportado en un estudio previo de 418 donantes de sangre en Argentina, demostrando que esta mutación no está asociada a insuficiencia renal y no es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica terminal.

De acuerdo a nuestros conocimientos, no existen datos reportados sobre la prevalencia de la variante termolábil de la enzima MTHFR en un centro de HD en Argentina.

•Genoud V, Castañon M, Annichino-Bizzacchi J, Korin J, Kordich L. Prevalence of three prothrombotic polymorphisms: Factor V G1691A, Factor II G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C 677T in Argentina. *Thromb Res* 2000; 100: 127-131

En nuestro centro, hemos aumentado la dosis de metilcobalamina intravenosa de 500  $\mu\text{g}$  una vez por semana a 500  $\mu\text{g}$  tres veces por semana manteniendo dosis constantes diarias de folato en 10 mg, y no hubo reducciones significativas en los niveles de Hcy luego de seis meses.

Si la población heterocigota para la enzima MTHFR está expuesta a un riesgo más elevado de complicaciones ateroscleróticas (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, etc) o de eventos tromboembólicos está aún por determinarse.

Nosotros tampoco podemos concluir después de analizar nuestros resultados que los niveles en T12 de Hcy en el Grupo B (normales pero significativamente más altos que en el Grupo A) se relacionen con un riesgo adicional de enfermedad cardiovascular o tromboembólica.

Curiosamente, los niveles iniciales de Hcy fueron altos en todos los pacientes a pesar de que los niveles de AFs y de vitB12 eran normales, demostrando que deben conseguirse concentraciones muy elevadas o suprafisiológicas de ambas vitaminas para disminuir la Hcy en forma significativa (los niveles normales de folato y de vitB12 podrían deberse a suplementación multivitamínica previa aún a bajas dosis: promedio 1 mg de folato oral y 200 µg orales de cobalamina).

Variable	Período	Grupo A	Grupo B
Homocisteína (µmol/L)	To-T3	21.7±5.3 vs 12.8±3.9; P=0.002	23.1±10.7 vs 16.1±7.3; P=0.009
Homocisteína (µmol/L)	To-T12	21.7±5.3 vs 12.7±3.3; P=0.003	23.1±10.7 vs 16.3±3.5; P=0.039
Acido Fólico (ng/mL)	To-T3	22.9±32.4 vs <b>349.9±337.9</b> ; P=0.001	30.2±59.5 vs <b>178.8±142.9</b> ; P=0.001
Acido Fólico (ng/mL)	To-T12	22.9±32.4 vs <b>372.1±338.2</b> ; P=0.001	30.2±59.5 vs <b>235.8±188.3</b> ; P=0.002
Vitamina B12 (pg/mL)	To-T3	1673±1785 vs <b>2755±2050</b> ; P=0.016	1507±1742 vs <b>2357±2117</b> ; P=0.033
Vitamina B12 (pg/mL)	To-T12	1673±1785 vs <b>3643±3051</b> ; P=0.011	1507±1742 vs <b>1505±1057</b> ; P ns

Finalmente, los niveles en T12 de vitB12 fueron elevados pero significativamente inferiores en el Grupo B comparados al Grupo A a pesar de la misma dosis de metilcobalamina prescrita, sugiriendo que los pacientes heterocigotas podrían no ser capaces de alcanzar las altas concentraciones de vitB12 que los sujetos normales consiguen.

•D'Angelo A, Coppola A, Madonna P, Fermo I, Pagano A, Mazzola G, Galli L, Cerbone A. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homzygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. A case-control study of patients with early-onset thrombotic events. *Thromb Haemost* 2000; 83: 563-570

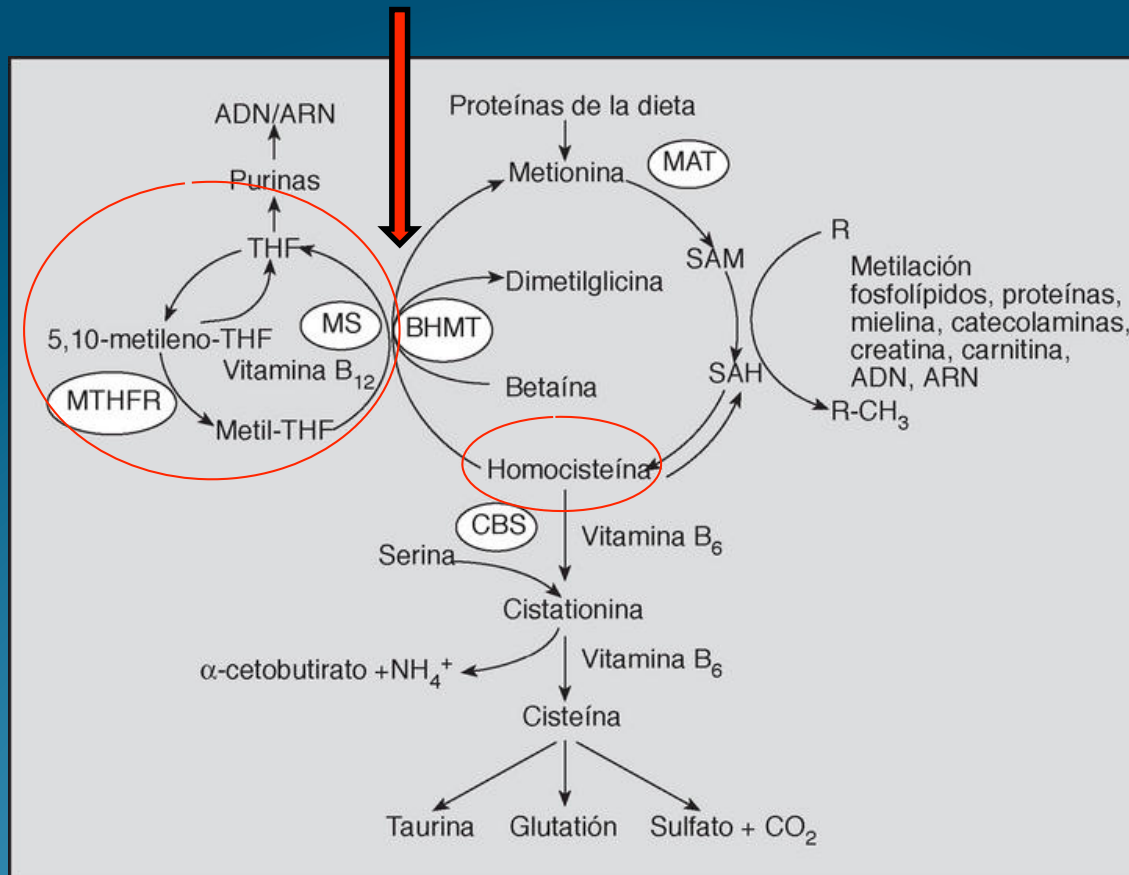


## **4. LOS EFECTOS DE LA METILCOBALAMINA Y EL FOLATO EN LA HOMOCISTEINEMIA, LA ALBUMINEMIA Y EL HEMATOCRITO EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA**

# CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

## FACTORES ADQUIRIDOS

En particular, los déficits de folatos y cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) son las causas más comunes de HHcy moderada a severa detectada en ayunas. La deficiencia aislada de vitamina B<sub>6</sub> no es frecuente y refleja HHcy sólo con el *test* de sobrecarga de metionina



• Matthews RG, Sheppard C, Goulding C. MTHFR and methionine synthase: Biochemistry and molecular biology. *Eur J Pediatr* 1998; 157: S54-S59.

• Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinations of plasma homocysteine. *Sem Thromb Hemost* 2000; 26: 263-279.

• Pietrzik K, Bronstrup A. Vitamins B12, B6 and folate as determinants of homocysteine concentration in the healthy population. *Eur J Pediatr* 1998; 157: S135-S138.

---

# Randomized Trial of Methylcobalamin and Folate Effects on Homocysteine in Hemodialysis Patients

Hernán Trimarchi<sup>a</sup> Amalia Schiel<sup>b</sup> Emilio Freixas<sup>a</sup> Marisa Díaz<sup>b</sup>

Departments of <sup>a</sup>Nephrology and <sup>b</sup>Nuclear Medicine, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

## Introducción:

No existen datos disponibles sobre los efectos de la administración de metilcobalamina intravenosa, la forma coenzimáticamente activa de la vitamina B12 que actúa como cofactor de la metionina sintasa en la conversión de homocisteína a metionina, con o sin el aporte de ácido fólico, en los niveles de homocisteína en los sujetos en hemodiálisis crónica.

## Métodos:

Se llevó a cabo un ensayo prospectivo randomizado en el cual 62 sujetos en hemodiálisis crónica sin el aporte previo de vitaminas fueron divididos en 4 grupos.

El Grupo A recibió metilcobalamina 500 µg intravenosa bisemanalmente más 10 mg de ácido fólico.

El Grupo B recibió 10 mg de ácido fólico.

El Grupo C no recibió aporte vitamínico.

El Grupo D recibió metilcobalamina 500 µg intravenosa dos veces por semana.

Se dosaron pre-tratamiento y a los 4 meses del mismo:

Homocisteína, vitamina B12, ácido fólico sérico y eritrocitario.

**Table 1.** Characteristics of 62 hemodialysis patients divided into 4 groups

Group	Age years	Males	Time on HD months	KTV	Initial albumin, g/l	Initial Hct %
Group A (n = 17)	59.70 ± 18.1 (35–80)	10	28.3 ± 21.4 (7–75)	1.2 ± 0.3	3.6 ± 0.2	32.3 ± 3.6
Group B (n = 16)	62.2 ± 10.6 (38–75)	10	13.6 ± 9.2 (7–30)	1.2 ± 0.3	3.8 ± 0.2	32.3 ± 3.2
Group C (n = 13)	50.7 ± 18.6 (19–70)	7	20.9 ± 15.2 (6–45)	1.2 ± 0.2	3.7 ± 0.1	32.6 ± 2.8
Group D (n = 16)	58.1 ± 21.2 (27–86)	8	12 ± 9.7 (5–28)	1.2 ± 0.3	3.4 ± 0.5	29 ± 6.9

HD = Hemodialysis; Hct = hematocrit.

Note: All differences between groups are nonsignificant.

Grupo A: AF + Vitamina B12

Grupo B: AF

Grupo C: control

Grupo D: Vitamina B12

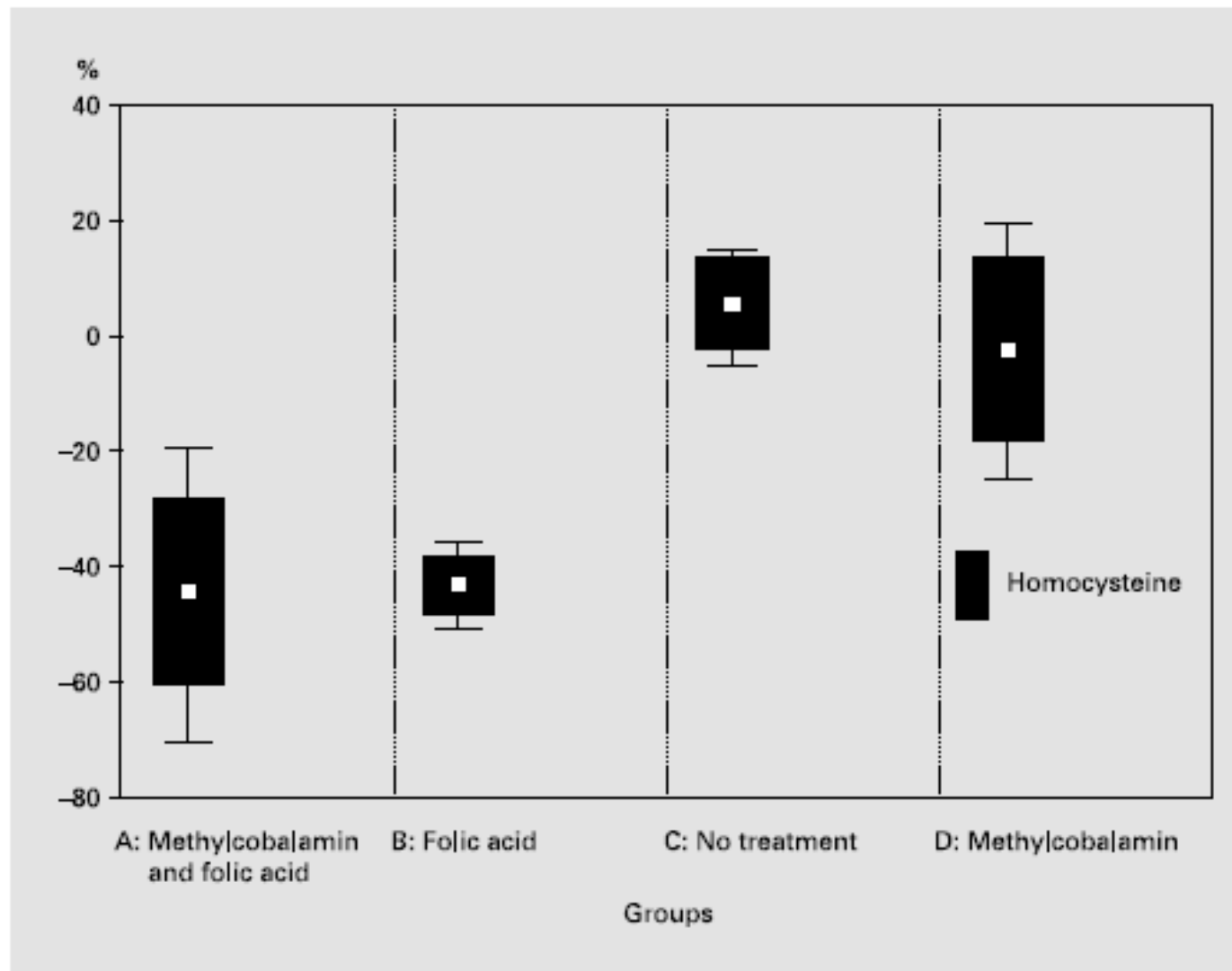
**Table 2.** Initial and final values and percent variations of homocysteine in all groups

Group		Initial Hcy $\mu\text{mol/l}$	Final Hcy $\mu\text{mol/l}$	% Hcy variation
Group A	<b>AF + vB12</b>	$22.5 \pm 15.6$	$10.2 \pm 3.1^{\text{a}}$	-44
Group B	<b>AF</b>	$19.9 \pm 4.0$	$11.2 \pm 1.9^{\text{b}}$	-43
Group C	<b>Control</b>	$25.9 \pm 9.3$	$27.3 \pm 9.7$	5
Group D	<b>vB12</b>	$26.6 \pm 14.3$	$24.3 \pm 11.8$	-2.4

Hcy = Homocysteine; Hct = hematocrit.

<sup>a</sup>  $p = 0.003$ ; <sup>b</sup>  $p = 0.012$ .

Hcy final Grupo A ( $10.2 \pm 3.1 \mu\text{mol/L}$ ) vs Grupo C ( $27.3 \pm 9.7 \mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0.001$ ) y  
Hcy final Grupo A ( $10.2 \pm 3.1 \mu\text{mol/L}$ ) vs Grupo D ( $24.3 \pm 11.8 \mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0.001$ ).



**Fig. 1.** Percent variations of homocysteine in all groups.



**Table 3.** Initial and final levels of vitamin B<sub>12</sub>, serum folic acid and erythrocytic folic acid in all groups

Group	Initial vitamin B <sub>12</sub> , pg/ml	Final vitamin B <sub>12</sub> , pg/ml	Initial sFA ng/ml	Final sFA ng/ml	Initial eFA ng/ml	Final eFA ng/ml
Group A	2,352 ± 1,453	23,553 ± 11,334 <sup>a</sup>	5.7 ± 2.7	407 ± 422 <sup>a</sup>	743 ± 847	5,401 ± 1,926 <sup>a</sup>
Group B	2,489 ± 2,423	6,372 ± 5,378	6.6 ± 2.4	267 ± 182 <sup>b</sup>	485 ± 122	3,259 ± 1,600 <sup>b</sup>
Group C	2,152 ± 1,100	2,205 ± 1,206	7 ± 2.3	6.9 ± 2.2	334 ± 120	316 ± 102
Group D	1,691 ± 1,360	17,422 ± 4,819 <sup>c</sup>	8.6 ± 3.3	9.7 ± 5.5	778 ± 488	700 ± 439

sFA = Serum folic acid; eFA = erythrocytic folic acid.

<sup>a</sup> p = 0.003; <sup>b</sup> p = 0.012; <sup>c</sup> p = 0.003.

Nuestros datos demuestran que la administración oral de 10 mg de ácido fólico es segura y altamente efectiva para normalizar los valores de homocisteína en los sujetos en hemodiálisis crónica, y que la metilcobalamina intravenosa por sí sola no redujo significativamente los niveles de homocisteína.

La metilcobalamina no incrementó la disminución inducida por el ácido fólico sólo, siendo, sin embargo necesario, que la misma esté en niveles normales, para una efectiva acción del ácido fólico. Esto puede deberse al hecho de que deben estar presentes ambos cofactores para una correcta acción de la metionina sintasa.

Una ingesta diaria de 5-10 mg de ácido fólico disminuye los niveles de homocisteína en un 20-30%, siempre que los niveles de vitamina B12 sean normales.

*Tefferi A, Pruthi R: The biochemical basis of cobalamin deficiency. Mayo Clin Proc 1994; 69: 181–186.*

Debido a las alteraciones existentes en la insuficiencia renal crónica, la metilcobalamina puede estar disminuida, y la actividad de la metionina sintasa puede ser anormal. Este impedimento enzimático puede resultar en una síntesis anormal de ADN y en metilaciones defectuosas, alterando consecuentemente la eritropoyesis y la síntesis proteica.

En relación a esta aparente respuesta de folato dependencia para disminuir los niveles de homocisteína, una interesante posibilidad para analizar es que en realidad la homocisteína no sea una causa de enfermedad cardiovascular o de disfunción endotelial, sino un marcador de otro factor de riesgo cardiovascular involucrado en su propio metabolismo, como el ácido fólico sérico disminuido o una disminución fisiológica y funcional de biodisponibilidad del folato en el estado urémico.



ELSEVIER

Nutrition Research 24 (2004) 487–494

---

---

**NUTRITION  
RESEARCH**

---

---

[www.elsevier.com/locate/nutres](http://www.elsevier.com/locate/nutres)

## S-adenosylhomocysteine is a more sensitive indicator of renal insufficiency than homocysteine

Conrad Wagner<sup>a,\*</sup>, William J. Stone<sup>b</sup>, Mark J. Koury<sup>b</sup>,  
William D. Dupont<sup>c</sup>, David M. Kerins<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Department of Biochemistry, Vanderbilt University School of Medicine and the Department of Veterans Affairs Medical Center, 620 Light Hall, Nashville, TN 37232, USA*

<sup>b</sup>*Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine and the Department of Veterans Affairs Medical Center, Nashville, TN 37232, USA*

<sup>c</sup>*Department of Biostatistics, Vanderbilt University School of Medicine and the Department of Veterans Affairs Medical Center, Nashville, TN 37232, USA*

Clinica Chimica Acta 395 (2008) 106–110



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinica Chimica Acta

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/clinchim](http://www.elsevier.com/locate/clinchim)



Elevated serum levels of S-adenosylhomocysteine, but not homocysteine, are associated with cardiovascular disease in stage 5 chronic kidney disease patients

Alessandro Valli <sup>a,b</sup>, Juan J. Carrero <sup>a</sup>, Abdul Rashid Qureshi <sup>a</sup>, Giacomo Garibotto <sup>b</sup>, Peter Bárány <sup>a</sup>, Jonas Axelsson <sup>a</sup>, Bengt Lindholm <sup>a,\*</sup>, Peter Stenvinkel <sup>a</sup>, Björn Anderstam <sup>a</sup>, Mohamed E. Suliman <sup>a</sup>

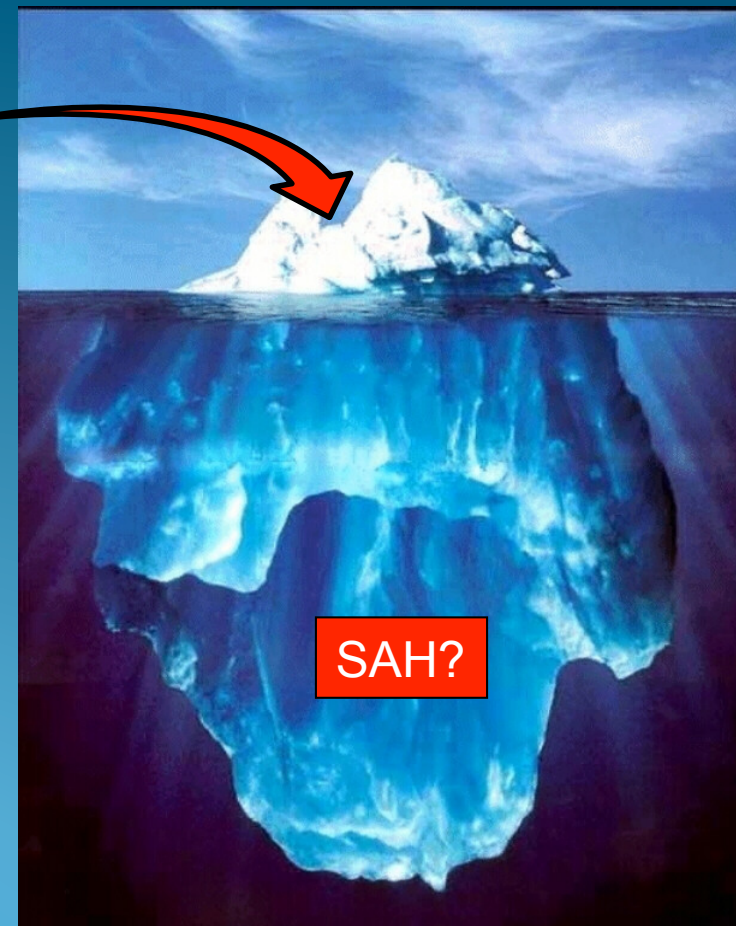
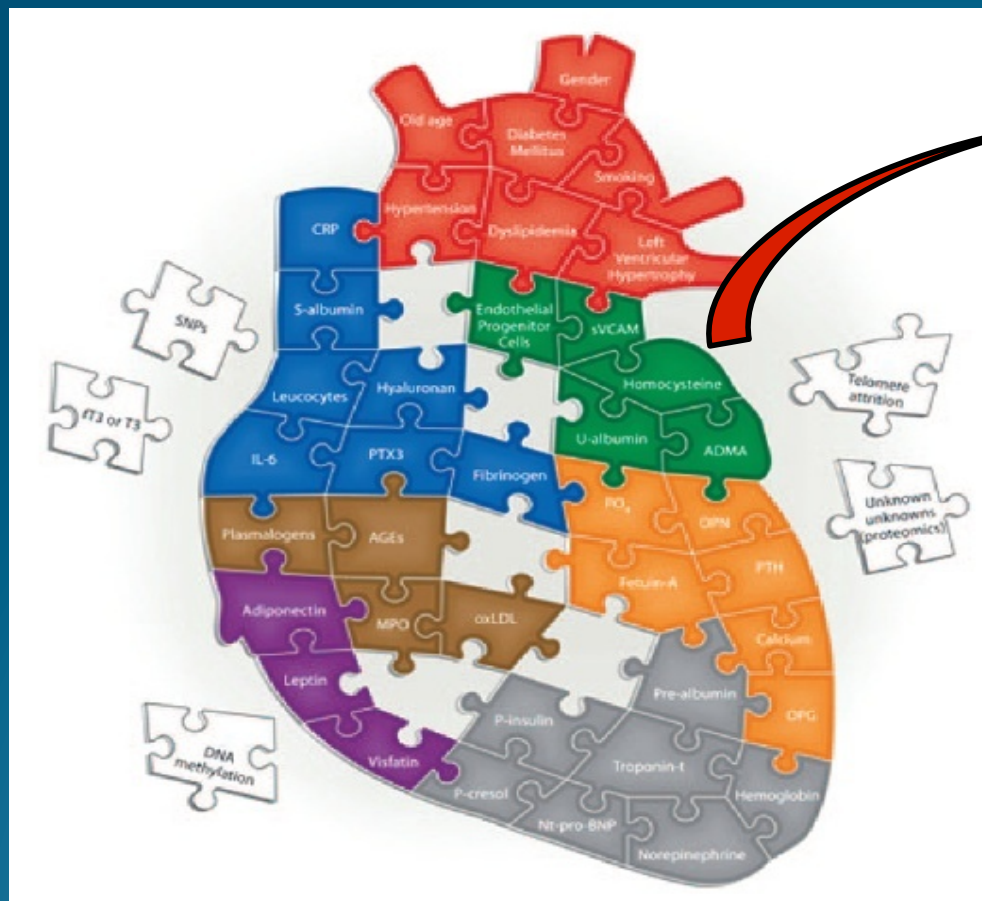
<sup>a</sup> Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

<sup>b</sup> Department of Internal Medicine, Nephrology Division, University of Genoa, Genoa, Italy

# S-Adenosylhomocysteine—a better indicator of vascular disease than homocysteine?<sup>1-3</sup>

Conrad Wagner and Mark J Koury

*Am J Clin Nutr* 2007;86:1581-5.



# LOS EFECTOS DE LA METILCOBALAMINA Y EL FOLATO EN LA HOMOCISTEINEMIA, LA ALBUMINEMIA Y EL HEMATOCRITO EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA

Hernán Trimarchi, Amalia Schiel, Emilio Freixas, Carlos Almeida, Juan Schropp, Horacio Pereyra, y Marisa Díaz  
*Servicios de Nefrología y Medicina Nuclear, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina*

*Trabajo ganador del Premio de Honor al mejor trabajo de Investigación Clínica otorgado por la Asociación de Médicos y Odontólogos del Hospital Británico, año 2000.*

## Métodos

Treinta y tres pacientes en hemodiálisis crónica sin suplemento vitamínico fueron incluidos en cuatro grupos.

El grupo A recibió metilcobalamina intravenosa 500  $\mu\text{g}$  dos veces por semana más ácido fólico 10 mg/día.

El grupo B recibió ácido fólico 10 mg/día.

El grupo C no recibió aporte vitamínico,

El grupo D fue tratado con metilcobalamina intravenosa 500  $\mu\text{g}$  dos veces por semana.

Los niveles basales en ayunas de homocisteína, vitamina B12, ácido fólico sérico, ácido fólico eritrocitario, albúmina sérica y hematocrito fueron determinados en la pre-diálisis antes y después de cuatro meses de tratamiento.



## Resultados

Los valores medios de homocisteína mostraron una disminución significativa en el grupo A de  $22.5 \pm 15.6 \mu\text{mol/L}$  a  $10.2 \pm 3.1 \mu\text{mol/L}$  ( $P = 0.003$ ) y en grupo B de  $19.9 \pm 4.0 \mu\text{mol/L}$  a  $11.2 \pm 1.9 \mu\text{mol/L}$  ( $P = 0.012$ ).

Grupo	Hcy inicial ( $\mu\text{mol/L}$ )	Hcy final ( $\mu\text{mol/L}$ )	% Hcy en variación	Albúmina inicial (g/L)	Albúmina final (g/L)	Hct inicial (%)	Hct final (%)
Grupo A AF + Metcob	$22.5 \pm 15.6$	$10.2 \pm 3.1^a$	-44	$3.6 \pm 0.2$	$3.8 \pm 0.3^b$	$32.3 \pm 3.6$	$35.4 \pm 4.5^c$
Grupo B AF	$19.9 \pm 4.0$	$11.2 \pm 1.9^d$	-43	$3.8 \pm 0.2$	$3.7 \pm 0.5$	$32.3 \pm 3.2$	$33.2 \pm 3.9$
Grupo C No	$25.9 \pm 9.3$	$27.3 \pm 9.7$	5	$3.7 \pm 0.1$	$3.6 \pm 0.2$	$32.6 \pm 2.8$	$31 \pm 2.5$
Grupo D Metcob	$26.6 \pm 14.3$	$24.3 \pm 11.8$	-2.4	$3.4 \pm 0.5$	$3.6 \pm 0.4^e$	$29 \pm 6.9$	$33 \pm 6.3^f$

Abreviaturas son: Hcy, homocisteína; Hct, hematocrito. Símbolo es: %, por ciento

<sup>a</sup>  $P = 0.003$  <sup>d</sup>  $P = 0.012$

Los niveles de albúmina aumentaron significativamente en el grupo A de  $3.6 \pm 0.2$  g/L a  $3.8 \pm 0.3$  g/L ( $P = 0.023$ ).

Los hematocritos finales ( $35.4 \pm 4.5$  %) fueron significativamente más altos comparados a los valores de inicio ( $32.3 \pm 3.6$  %) en el grupo A ( $P = 0.032$ ) y en el grupo D ( $33.0 \pm 6.3$  % vs  $29 \pm 6.9$  %,  $P = 0.026$ ).

Grupo	Hcy inicial ( $\mu\text{mol/L}$ )	Hcy final ( $\mu\text{mol/L}$ )	% Hcy en variación	Albúmina inicial (g/L)	Albúmina final (g/L)	Hct inicial (%)	Hct final (%)
Grupo A AF + Metcob	$22.5 \pm 15.6$	$10.2 \pm 3.1^a$	- 44	$3.6 \pm 0.2$	$3.8 \pm 0.3^b$	$32.3 \pm 3.6$	$35.4 \pm 4.5^c$
Grupo B AF	$19.9 \pm 4.0$	$11.2 \pm 1.9^d$	-43	$3.8 \pm 0.2$	$3.7 \pm 0.5$	$32.3 \pm 3.2$	$33.2 \pm 3.9$
Grupo C No	$25.9 \pm 9.3$	$27.3 \pm 9.7$	5	$3.7 \pm 0.1$	$3.6 \pm 0.2$	$32.6 \pm 2.8$	$31 \pm 2.5$
Grupo D Metcob	$26.6 \pm 14.3$	$24.3 \pm 11.8$	-2.4	$3.4 \pm 0.5$	$3.6 \pm 0.4^e$	$29 \pm 6.9$	$33 \pm 6.3^f$

Debido a las anomalías en los procesos de metilación presentes en la insuficiencia renal crónica, la concentración de metilcobalamina podría estar disminuida, y la actividad de la enzima metionina sintasa podría ser deficiente.

Este impedimento enzimático podría así resultar en una síntesis anormal de ADN y en metilaciones inadecuadas, por lo tanto alterando la eritropoyesis y la síntesis de proteínas, todo lo cual se traduciría después en anemia e hipoalbuminemia, respectivamente.

Concentraciones más altas de albúmina sérica y hematocritos podrían bien deberse a un mejor funcionamiento de la enzima cuando se alcanzan valores farmacológicos de metilcobalamina.

La albúmina está considerada como un determinante independiente de la homocisteinemia, no relacionada con el estado del complejo B de vitaminas .

Es interesante que en el grupo A, mientras los niveles de homocisteína disminuyeron la albúmina sérica en realidad aumentó, demostrando que la reducción en la homocisteína no se debió a un descenso paralelo en la albuminemia, sino a un efecto real de la metilcobalamina y el ácido fólico en la actividad de la metionina sintasa y en la síntesis proteica.

Tanto la hipoalbuminemia como la anemia son factores de riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes en hemodiálisis

•Green R, Kinsella L: *Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. Neurology 1995; 45: 1435-1440.*

•Bostom A, Culeton B: *Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 1991; 10:891-900.*

•Foley R, Parfrey P, Sarnak M: *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32: 112S-119S.*

**5. EVENTOS TROMBÓTICOS DE LAS FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS  
EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS EN RELACIÓN  
A LA VARIANTE TERMOLÁBIL C677T DE LA ENZIMA  
METILENETETRAHIDROFOLATO REDUCTASA**

## Thrombotic events of arteriovenous fistulae in hemodialysis patients related to the C677T thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase

H. TRIMARCHI<sup>1</sup>, V. GENOUD<sup>2</sup>, J. SCHROPP<sup>1</sup>, M. CASTAÑÓN<sup>2</sup>, E. FREIXAS<sup>1</sup>, M. FORRESTER<sup>1</sup>, H. PEREYRA<sup>1</sup>, L. KORDICH<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nephrology Service, Hospital Británico of Buenos Aires

<sup>2</sup> Hemostasis and Thrombosis Laboratory, Department of Biological Chemistry, Faculty of Exact and Natural Sciences, University of Buenos Aires - Argentina

**ABSTRACT:** *Background:* Hyperhomocysteinemia is a risk factor for thrombosis, a frequent complication of vascular access (VA) in hemodialysis (HD). The enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is necessary for the remethylation of homocysteine (Hcy) to methionine. It has been postulated that patients homozygous and, to a lesser extent, heterozygous for the C677T thermolabile variant of this enzyme present a reduced catalytic activity, with secondary increases in plasmatic Hcy levels (normal:  $10 \pm 5 \mu\text{mol/L}$ ) and an elevated risk of vascular thromboses.

*Methods:* Sixty-two patients on chronic HD were divided into two groups: group A (n = 23, 37.1%) was normal for the enzyme (CC); group B (n = 39, 62.9%) was heterozygous (CT). Both groups were not different according to age, sex, time on HD, hematocrits (Hct), baseline levels of Hcy, folic acid and vitamin B<sub>12</sub>. After the 1st HD session patients were started on folic acid 10 mg/day and 500  $\mu\text{g}$ /week of intravenous (i.v.) methylcobalamin.

*Results:* Two years later, thrombotic events were not different between the two groups. Group A = 5 (21.7%) vs. group B = 12 (30.7%), Hcy levels were significantly different between final and baseline measurements (group A  $21.5 \pm 5.2$  vs.  $16.6 \pm 3.9 \mu\text{mol/L}$ , p = 0.02; group B  $22.1 \pm 8.9$  vs.  $16.1 \pm 3.9 \mu\text{mol/L}$ , p = 0.008), folic acid (group A 22.1 vs. 346.9 ng/ml, range (r) = 166-527, p < 0.001; group B 19.2 vs. 218.5 ng/ml, r = 138-298, p < 0.001) and vitamin B<sub>12</sub> (group A 1489 vs. 3192.3 pg/ml, r = 1494-4890, p = 0.01; group B 1086 vs. 1513.8 pg/ml, r = 1092-1934, p = 0.02).

*Conclusions:* HD patients heterozygous for the C677T variant of the enzyme MTHFR can present a similar risk of thrombotic events in arteriovenous fistulae (AVF) compared to patients normal for the enzyme at a 1-yr follow-up. These results could be explained by an adequate control of Hcy levels after folic acid and methylcobalamin replacement therapy. (The Journal of Vascular Access 2004; 5: 83-88)

**KEY WORDS:** Methylenetetrahydrofolate reductase, Homocysteine, Folic acid, Methylcobalamin, Thrombosis, Fistulae

### INTRODUCTION

Homocysteine (Hcy), an intermediate metabolite in the synthesis of methionine, has been implicated, when elevated, in an increased risk of thrombotic events (1). Hyperhomocysteinemia can be due to genetic defects, vitamin deficiencies, renal failure or liver disease, and endocrinopathies or

drugs (2-5). Among the genetic causes, the most common known cause of genetic hyperhomocysteinemia is due to the thermolabile variant C677T of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). This variant has a reduced catalytic activity; therefore, contributing to elevated Hcy levels, which are more severe in homozygous patients and, to a lesser extent, in the heterozygous population

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo conocido de enfermedad trombótica.

Se ha postulado que individuos homocigotas y, en menor grado heterocigotas, con la variante C677T de esta enzima tienen una menor actividad catalítica, con el consiguiente aumento en los niveles de homocisteína (normal  $10 \pm 5 \mu\text{mol/L}$ ) y riesgo aumentado de trombosis arteriales y venosas.

Cerca del 90% de los pacientes en diálisis padecen de hiperhomocisteinemia, y uno de los factores determinantes de una buena calidad de hemodiálisis es poseer un acceso vascular arteriovenoso apropiado, cuya complicación más frecuente es la trombosis.

También es verdad que otros factores pueden contribuir a la trombosis de una fistula arteriovenosa, como la hipotensión, la hipercoagulabilidad, un hematocrito superior a 40%, problemas técnicos, compresiones mecánicas o episodios traumáticos, y oclusiones venosas a la salida del acceso principalmente por hiperplasia miointimal venosa.

Las complicaciones de un acceso derivan en el 30% de los ingresos hospitalarios de los pacientes en hemodiálisis.

La disfunción mecánica del acceso por trombosis tiene un alto impacto en esta morbilidad y en la utilización de recursos y gastos en el sistema de salud; la prevención y el tratamiento de la trombosis es por lo tanto fundamental desde el punto de vista clínico y económico.

- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al.. *The effects of normal versus anemic hematocrit on hemodialysis patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin.* *N Engl J Med* 1998; 339: 584-590.
- Paulson W, Sunanda R, Zibari G. *Vascular access: anatomy, examination, management.* *Seminars in Nephrology* 2002; 22: 183-194.
- Chazen JA, London MR, Pono LM. *Long-term survival of vascular accesses in large chronic hemodialysis population.* *Nephron* 1995; 69: 228-233.

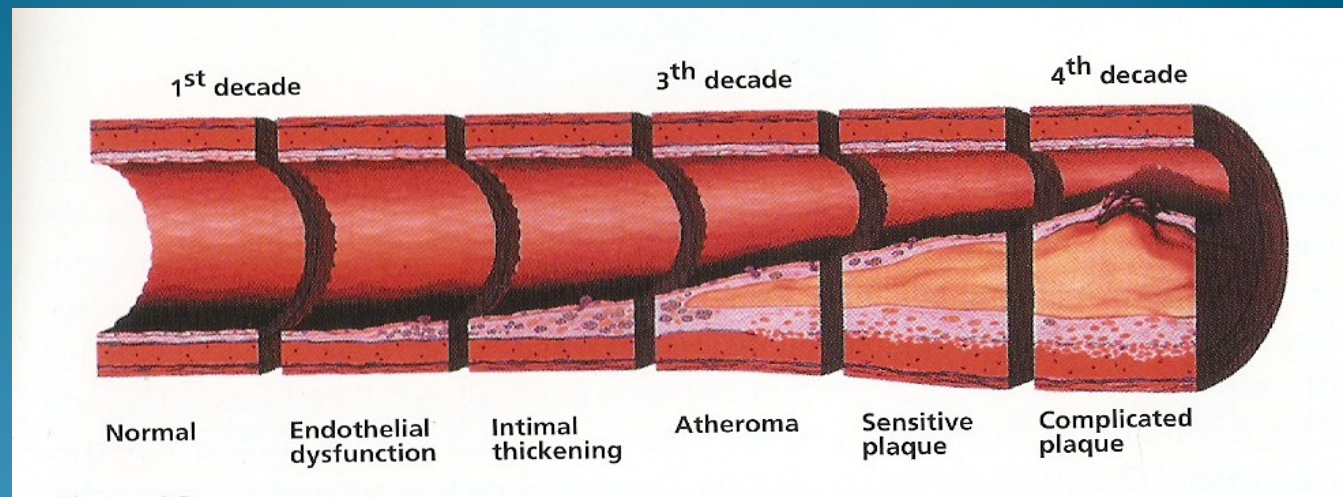


Existen múltiples mecanismos por los cuales la homocisteína puede inducir daño vascular:

La homocisteína promueve el reclutamiento leucocitario al elevar la síntesis de la proteína-1 quimioattractora de monocitos (MCP-1) y de la interleukina-8.

Metabolitos de la homocisteína pueden combinarse con colesterol-LDL y producir agregados que son fagocitados por los macrófagos vasculares en la íntima arterial; estas células espumosas luego liberan el contenido lipídico en la placa aterosclerótica.

La homocisteína estimula la proliferación de músculo liso y favorece la producción de colágeno.



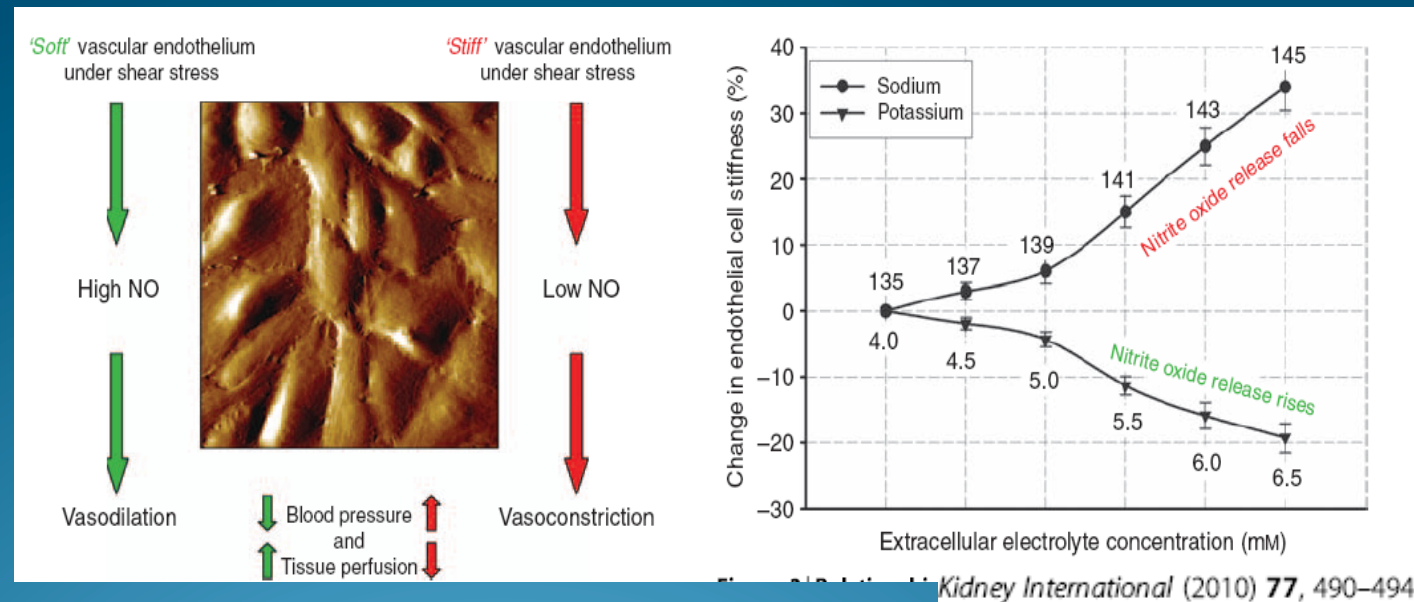
*Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, et al. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. Circulation 2001; 103:2717-2723*

*Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17:2074-2081*

El stress oxidativo generado por radicales libres durante la oxidación de la homocisteína reducida daña directamente al endotelio.

Esto altera la producción de óxido nítrico, y podría contribuir a una vasodilatación alterada endotelio-dependiente.

Por último, el suplemento con ácido fólico disminuye la homocisteinemia y mejora la disfunción endotelial.



Nappo F, De Rosa N, Marfella R, et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999; 281:2113-2118

Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993; 91:2873-2879

Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986; 77:1909-1916

Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88:1906-1914

Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92:1381-1386

Hayashi T, Honda G, Suzuki K. An atherogenic stimulus homocysteine inhibits cofactor activity of thrombomodulin and enhances thrombomodulin expression in human umbilical vein endothelial cells. *Blood* 1992; 79:2930-2936

Nosotros decidimos determinar si los pacientes heterocigotas para la variante termolábil C677T de la enzima MTHFR presentan un riesgo elevado de trombosis de los accesos vasculares comparados con los normales para dicha variante.

Grupo A (n=15, 37.5%) normal para la enzima (CC)

Grupo B (n=25, 62.5%) heterocigota (CT).

Ambos grupos no eran diferentes con respecto a edad, sexo, tiempo en hemodiálisis, homocisteína, ácido fólico sérico ni vitamina B<sub>12</sub>.

Tabla 1. – Características de los pacientes

Grupo	Masc	Edad	Tiempo	Hct	DM	GN	PNF	LIT	LES	NI	N ISQ	PQR	NC
(%)	(%)	(años)	en HD (meses)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
A=15 (37.5)	10 (66.6)	59.6±17.5	29.6±24.4	33.2±0.8	2 (13)	6 (40)	1 (6.6)			1 (6.6)	1 (6.6)	4 (26)	
B= 25 (62.5)	15 (60)	65.4±16.2	17.9±12.6	32.9±0.7	5 (20)	9 (36)		1 (4)	1 (4)		4 (16)	2 (8)	3 (12)

## Tabla 2. Accesos vasculares y eventos tromboticos

Al inicio de la hemodiálisis se les prescribió 10 mg/día de ácido fólico y 500 µg/iv semanales de metilcobalamina.

GRUPO	FISTULAS	FISTULAS	PRÓTESIS	CATÉTERES	EVENTOS	TROMBÓTICOS	TOTALIDAD DE TROMBOSIS
	Radiocefálicas	Braquiocefálicas	radiocefálicas	YUGULARES	Radiocefálicos	Braquiocefálicos	
Grupo A n=15 CC	8	4	1	2	4	1	5
Grupo B n=25 CT	16	5	2	2	9	3	12

Al año de seguimiento, los eventos tromboticos no fueron diferentes en ambos grupos: Grupo A=5 (33.3%) vs Grupo B=12 (48%),

Fueron significativas las diferencias entre los niveles iniciales y finales de

Homocisteína:

Grupo A:  $21.5 \pm 5.2 \mu\text{mol/L}$  vs  $16.6 \pm 3.9 \mu\text{mol/L}$ ,  $P=0.02$

Grupo B:  $22.1 \pm 8.9 \mu\text{mol/L}$  vs  $16.1 \pm 3.9 \mu\text{mol/L}$ ,  $P=0.008$

Ácido fólico

Grupo A:  $22.1 \text{ ng/mL}$  vs  $346.9 \text{ ng/mL}$ ,  $r=166-527$ ,  $P<0.001$

Grupo B:  $19.2 \text{ ng/mL}$  vs  $218.5 \text{ ng/mL}$ ,  $r=138-298$ ,  $P<0.001$

Vitamina B<sub>12</sub>

Grupo A:  $1489 \text{ pg/mL}$  vs  $3192.3 \text{ pg/mL}$ ,  $r=1494-4890$ ,  $P=0.01$

Grupo B:  $1086 \text{ pg/mL}$  vs  $1513.8 \text{ pg/mL}$ ,  $r=1092-1934$ ,  $P=0.02$

De acuerdo a nuestros conocimientos, la búsqueda de alguna relación entre las fístulas arteriovenosas y las variantes de la enzima MTHFR no ha sido reportada previamente en esta población, y la mayor parte de la literatura con respecto a la MTHFR y la trombosis se refiere a la variante homocigota en sujetos con función renal normal.

Más aún, en los pacientes homocigotas los resultados son controvertidos, y mientras los primeros reportes demostraban una predisposición aumentada a las trombosis, los estudios más recientes no han podido confirmar los hallazgos preliminares.

- Salden A, Keeney S, Hay CRM, et al. The C677T MTHFR variant and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 1997; 99: 464-72.
- Nakamura T, Saionji K, Hiejima Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase genotype, vitamin B12, and folate influence plasma homocysteine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1032-9.
- Margaglione M, D'Andrea G, d'Addetta, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase TT677 genotype is associated with venous thrombosis independently of the coexistence of the FV Leiden and the prothrombin A20210 mutation. *Thromb Haemost* 1998; 79: 907-911.
- Tosetto A, Missiaglia E, Frezzato M, et al. The VITA project: C677T mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene and risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 1997; 97: 804-6.
- Couturaud F, Oger E, Abalain JH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and venous thromboembolic disease. *Respiration* 2000; 67: 657-61.

Se ha calculado que por cada 1  $\mu\text{mol/L}$  de aumento en los niveles de Hcy, existe un aumento en el riesgo de trombosis de un acceso de un 4%.

- Harpel P, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: Pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996; 126:1285S-9S.
- Amundsen T, Ueland P, Waage A. Plasma homocysteine levels in patients with deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1321-3.

Se concluye en que los pacientes en hemodiálisis heterocigotas para la variante C677T de la enzima MTHFR poseen un riesgo similar de padecer fenómenos trombóticos de los accesos vasculares a aquellos pacientes normales para dicha enzima luego de un año de seguimiento.

Estos resultados es probable que puedan explicarse por un control adecuado de los niveles de homocisteína por la terapia con ácido fólico y metilcobalamina.

**6. INFLAMACIÓN, MALNUTRICIÓN Y BIOMARCADORES CARDÍACOS.  
UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA VALORAR EL RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CRÓNICA**



## Elevated Pro-Brain Natriuretic Peptide, Troponin T and Malnutrition Inflammatory Score in Chronic Hemodialysis Patients with Overt Cardiovascular Disease

Hernán Trimarchi<sup>a</sup> Alexis Muryan<sup>b</sup> Vicente Campolo-Girard<sup>a</sup>  
Mariana Dicugno<sup>b</sup> Nanci Barucca<sup>c</sup> Fernando Lombi<sup>a</sup> Pablo Young<sup>d</sup>  
Vanessa Pomeranz<sup>a</sup> Mariano Forrester<sup>a</sup> Mirta Alonso<sup>b</sup> Romina Iriarte<sup>a</sup>  
Marisa Luisa Díaz<sup>e</sup> Bengt Lindholm<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Nefrología, <sup>b</sup>Laboratorio Central, <sup>c</sup>Servicio de Alimentación, <sup>d</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>e</sup>Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; <sup>f</sup>Baxter Novum, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

© S. Karger AG, Basel  
**PROOF Copy  
for personal  
use only**  
ANY DISTRIBUTION OF THIS  
ARTICLE WITHOUT WRITTEN  
CONSENT FROM S. KARGER  
AG, BASEL IS A VIOLATION  
OF THE COPYRIGHT.

## Introducción:

Los pacientes en hemodiálisis crónica tienen una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular.

Tanto la existencia de un estado inflamatorio crónico y subclínico como la malnutrición subyacente y muchas veces clínicamente oculta pueden potenciar la enfermedad cardiovascular de esta población.

El objetivo de este trabajo fue el de estudiar ciertos marcadores inflamatorios, parámetros nutricionales, estimar el estado nutricional, y moléculas de daño cardiovascular para luego evaluar su eventual correlación e interacción como factores de comorbilidad en la hemodiálisis crónica, para finalmente proponer una estrategia que pueda eficazmente afrontar este problema.

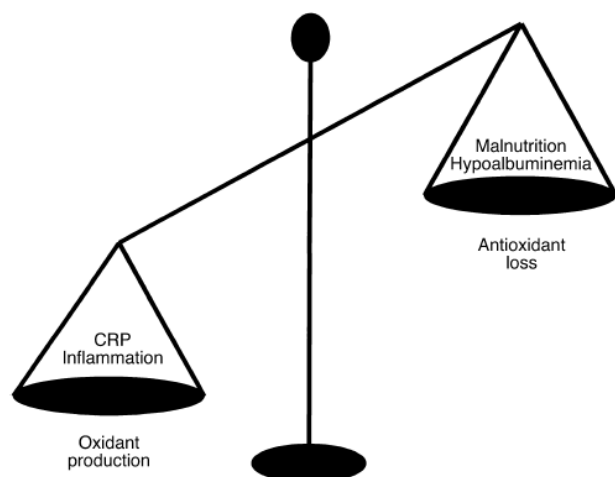


Fig. 7. The malnutrition inflammation syndrome tips the redox balance toward oxidative stress and cardiovascular disease.

### Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure

PETER STENVINKEL, OLOF HEIMBÜRGER, FURCY PAULTRE, ULF DICZFALUSY, TAO WANG, LARS BERGLUND, and TOMAS JOGESTRAND

*Division of Renal Medicine, Department of Clinical Science, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital; Department of Medicine, Columbia University, New York, New York, USA; Department of Clinical Chemistry, Huddinge University Hospital; and Department of Clinical Physiology, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden*

## Métodos:

Se seleccionaron 48 pacientes en hemodiálisis crónica y se los dividió en 2 grupos de 24 pacientes cada uno de acuerdo a la existencia (Grupo A) o no (Grupo B) de enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular se definió como la presencia al momento del estudio de antecedentes de enfermedad isquémica cardíaca, vascular periférica y/o cerebrovascular.

Se estudiaron las siguientes variables:, género, tipos de acceso, hipertensión arterial (HTA), Proteína C-Reactiva de alta sensibilidad (PCR), hematocrito (Hto), creatinina (Creat), colesterol (Col), albúmina (Alb), Score de Malnutrición Inflamación (MIS), el índice de masa corporal (IMC), homocisteína (Hcy), niveles séricos de ácido fólico y vitamina B12, Pro-Péptido natriurético cerebral o tipo B (Pro-BNP), troponina T (TropT) y tasa promedio de ultrafiltración dialítica.

*Nephron Clin Pract 2010; 117: 198-205*

Tabla 1. Edad y Tiempo en hemodiálisis- Descripción y comparación intergrupo

	HC-CVD (Grupo)	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango	Amplitud intercuartil	P (U)
EDAD	GB CVD -	63.50	26	85	59	13.50	<b>.050</b>
(años)	GA CVD +	69.50	42	84	42	17.50	(195)
T en HD	GB CVD -	15.50	5	65	60	22.50	<b>.041</b>
(meses)	GA CVD +	29.00	5	78	73	24.25	(189)

U: U de Mann-Whitney

Abreviaturas: GA, grupo A; GB, grupo B; HC-CVD: Historia de enfermedad cardiovascular; T en HD: tiempo en hemodiálisis

# Causas de insuficiencia renal crónica

			Historia Cardiovascular		Total	OR (IC95%)	p (Chi2)
			Grupo B CVD -	Grupo A CVD +			
<b>Causa</b>	<b>DBT</b>	<b>Recuento</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>1.84</b>	<b>.35*</b>
<b>IRC</b>		<b>% de Causa IRC</b>	<b>37.5%</b>	<b>62.5%</b>	<b>100.0%</b>	<b>(.32 –11.51)</b>	
		<b>% de Grupo</b>	<b>12.5%</b>	<b>20.8%</b>	<b>16.7%</b>		
		<b>% total</b>	<b>6.3%</b>	<b>10.4%</b>	<b>16.7%</b>		
	<b>GN</b>	<b>Recuento</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>.29</b>	<b>.169</b>
		<b>% de Causa IRC</b>	<b>72.7%</b>	<b>27.3%</b>	<b>100.0%</b>	<b>(.05 -1.48)</b>	<b>(1.89)</b>
		<b>% de Grupo</b>	<b>33.3%</b>	<b>12.5%</b>	<b>22.9%</b>		
		<b>% total</b>	<b>16.7%</b>	<b>6.3%</b>	<b>22.9%</b>		
	<b>NEFESCL</b>	<b>Recuento</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>.136</b>
		<b>% de Causa IRC</b>	<b>33.3%</b>	<b>66.7%</b>	<b>100.0%</b>	<b>(.76 –12.31)</b>	<b>(2.22)</b>
		<b>% de Grupo</b>	<b>25.0%</b>	<b>50.0%</b>	<b>37.5%</b>		
		<b>% total</b>	<b>12.5%</b>	<b>25.0%</b>	<b>37.5%</b>		
	<b>NI</b>	<b>Recuento</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>.5*</b>
		<b>% de Causa IRC</b>	<b>100.0%</b>	<b>.0%</b>	<b>100.0%</b>	<b>(0 – 17.9)</b>	
		<b>% de Grupo</b>	<b>4.2%</b>	<b>.0%</b>	<b>2.1%</b>		
		<b>% total</b>	<b>2.1%</b>	<b>.0%</b>	<b>2.1%</b>		
	<b>OBST</b>	<b>Recuento</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>.5*</b>
		<b>% de Causa IRC</b>	<b>100.0%</b>	<b>.0%</b>	<b>100.0%</b>	<b>(0 – 17.9)</b>	
		<b>% de Grupo</b>	<b>4.2%</b>	<b>.0%</b>	<b>2.1%</b>		
		<b>% total</b>	<b>2.1%</b>	<b>.0%</b>	<b>2.1%</b>		
	<b>PQR</b>	<b>Recuento</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>.76</b>	<b>.5*</b>
		<b>% de Causa IRC</b>	<b>55.6%</b>	<b>44.4%</b>	<b>100.0%</b>	<b>(.14 – 3.99)</b>	
		<b>% de Grupo</b>	<b>20.8%</b>	<b>16.7%</b>	<b>18.8%</b>		
		<b>% total</b>	<b>10.4%</b>	<b>8.3%</b>	<b>18.8%</b>		

\*Prueba Exacta de Fisher

Abreviaturas: IRC: Insuficiencia renal crónica; DBT: Diabetes Mellitus; GN: Glomerulonefritis; NEFRESCL: Nefroangioesclerosis; NI: Nefritis intersticial; OBST: Uropatía obstructiva; PQR: Poliquistosis renal.

Nephron Clin Pract 443  
DOI: 10.1159/000XXXXXX

Received: March 8, 2010  
Accepted: May 29, 2010  
Published online: ■■■

## Tipos de acceso- Descripción general

		Historia Cardiovascular		Total	
		Grupo B CVD -	Grupo A CVD +		
<b>Tipo de acceso</b>	<b>CAT</b>	<b>Recuento</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
		<b>% de tipo de acceso</b>	<b>71,4%</b>	<b>28,6%</b>	<b>100,0%</b>
		<b>% de HC-CVD (Grupo)</b>	<b>20,8%</b>	<b>8,3%</b>	<b>14,6%</b>
		<b>% total</b>	<b>10,4%</b>	<b>4,2%</b>	<b>14,6%</b>
	<b>FAV</b>	<b>Recuento</b>	<b>17</b>	<b>12</b>	<b>29</b>
		<b>% de tipo de acceso</b>	<b>58,6%</b>	<b>41,4%</b>	<b>100,0%</b>
		<b>% de HC-CVD (Grupo)</b>	<b>70,8%</b>	<b>50,0%</b>	<b>60,4%</b>
		<b>% total</b>	<b>35,4%</b>	<b>25,0%</b>	<b>60,4%</b>
	<b>PTFE</b>	<b>Recuento</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>12</b>
		<b>% de tipo de acceso</b>	<b>16,7%</b>	<b>83,3%</b>	<b>100,0%</b>
		<b>% de HC-CVD (Grupo)</b>	<b>8,3%</b>	<b>41,7%</b>	<b>25,0%</b>
		<b>% total</b>	<b>4,2%</b>	<b>20,8%</b>	<b>25,0%</b>
<b>Total</b>		<b>Recuento</b>	<b>24</b>	<b>24</b>	<b>48</b>
		<b>% de tipo de acceso</b>	<b>50,0%</b>	<b>50,0%</b>	<b>100,0%</b>
		<b>% de HC-CVD (Grupo)</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>
		<b>% total</b>	<b>50,0%</b>	<b>50,0%</b>	<b>100,0%</b>

Abreviaturas: CAT: Catéter; FAV: Fístula arteriovenosa; PTFE: Prótesis de PoliTetraFluoroEtlieno; HC-CVD: Historia Cardiovascular

## Hipertensión arterial. Descripción y comparación intergrupo.

		Historia cardiovascular		Total	
		Grupo B CVD -	Grupo A CVD +		
HTA	No	Recuento	15	6	21
		% de HTA	71,4%	28,6%	100,0%
	% de HC-CVD (Grupo)	62,5%	25,0%	43,8%	
	% total	31,3%	12,5%	43,8%	
Sí	Sí	Recuento	9	18	27
		% de HTA	33,3%	66,7%	100,0%
	% de HC-CVD (Grupo)	37,5%	75,0%	56,3%	
	% total	18,8%	37,5%	56,3%	
Total		Recuento	24	24	48
		% de HTA	50,0%	50,0%	100,0%
		% de HC-CVD (Grupo)	100,0%	100,0%	100,0%
		% total	50,0%	50,0%	100,0%

Chi<sup>2</sup> =6.857; p =0.009

Abreviaturas: HTA: Hipertensión arterial; HC-CVD: Historia Cardiovascular

# Variables que evalúan el estado inflamatorio, el estado nutricional y la afección cardiovascular

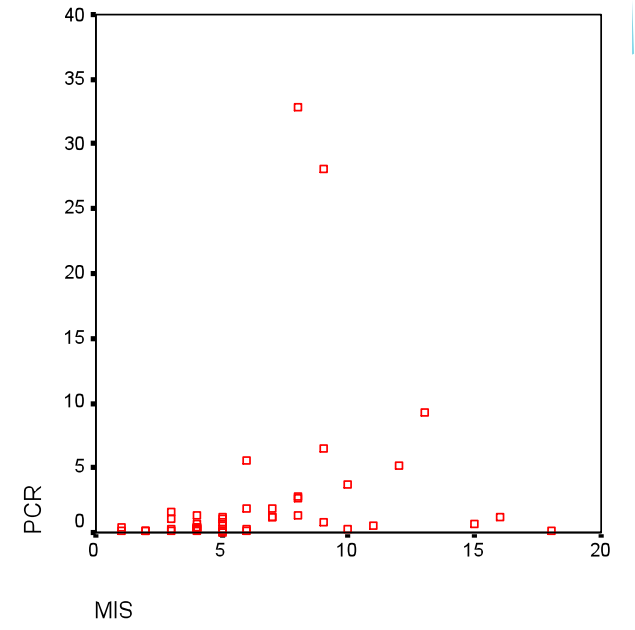
	Grupo	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Rango	Amplitud inter cuartil	P (U)
		Límite inferior	Límite superior							
PCR mg/dl	GB	-,555	4,263	,400	5,7051	,0	28,1	28,1	1,075	<b>.028</b>
	GA	,298	5,986	1,100	6,7349	,1	32,9	32,8	2,525	(182)
Hto %	GB	28,79	32,96	31,00	4,946	20	40	20	6,75	.893
	GA	29,02	33,73	31,00	5,586	14	43	29	5,75	(281.5)
Crea mg/dl	GB	5,1488	8,6004	5,615	4,087	2,45	18,90	16,45	5,3825	.155
	GA	4,2242	6,1483	4,615	2,278	2,16	11,49	9,33	3,1025	(219)
Col mg/dl	GB	161,12	197,97	171,0	43,63	116	285	169	51,75	.599
	GA	154,95	190,89	168,0	42,56	104	289	185	56,50	(262.5)
Alb g/dl	GB	3,35	3,96	3,80	,717	2	5	3	1,15	.352
	GA	3,37	3,80	3,60	,508	2	5	3	,48	(243)
MIS	GB	3,39	6,27	4,00	3,409	1	18	17	2,00	<b>.001</b>
	GA	6,41	9,43	7,50	3,574	3	16	13	5,00	(125.5)
Hcy μmol/l	GB	16,263	20,536	18,95	5,059	11,0	29,9	18,9	7,147	.266
	GA	17,758	22,963	19,52	6,163	9,1	33,7	24,6	7,907	(234)
Fol mg/ml	GB	40,36	64,05	59,00	28,05	10	95	86	52,50	.91
	GA	39,10	62,52	52,00	27,73	6	95	89	44,25	(282.5)
Vit B12 pg/ml	GB	521,33	860,34	585,0	401,4	270	2300	2030	386,50	.190
	GA	465,46	650,79	495,00	219,440	280	1100	820	237,50	(224.5)
UF l/día	GB	1,541	2,443	1,800	1,0681	,5	4,5	4,0	1,550	.373
	GA	1,730	2,295	2,000	,6688	,8	3,4	2,6	,800	(245)
Pro-BNP pg/ml	GB	-1806,58	12943,24	686,0	17465,204	75	83700	83625	1078,75	<b>&lt;.001</b>
	GA	4261,37	22290,38	6760,00	21348,095	601	103200	102599	15362,50	(91)
TropT ng/ml	GB	,00901	,05949	,0100	,05978	,000	,290	,290	,02925	<b>.002</b>
	GA	,02925	,06442	,0365	,04165	,011	,199	,188	,03200	(139.5)





# Análisis de correlación de Spearman sobre 48 casos de pacientes en hemodiálisis

		PRO BNP	TROP T	MIS	Hcyi	FOLI	PCR	HTO	CREAT		ALB
UF		,135	<b>,338</b>	,148	,165	,011	,020	,071	,095	,009	,110
	P	,179	<b>,009</b>	,158	,132	,469	,446	,316	,260	,475	,228
PRO BNP			<b>,539</b>	<b>,502</b>	<b>,321</b>	-,003	,199	-,138	,022	-,074	-,147
	P		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,013</b>	,493	,087	,174	,441	,308	,159
TROP T		<b>,539</b>		<b>,317</b>	<b>,322</b>	-,024	,160	-,028	,075	-,177	-,006
	P	<b>,000</b>		<b>,014</b>	<b>,013</b>	,435	,138	,426	,305	,114	,484
MIS		<b>,502</b>	<b>,317</b>		,145	-,109	<b>,511</b>	<b>-,236</b>	<b>-,358</b>	-,105	<b>-,253</b>
	P	<b>,000</b>	<b>,014</b>		,162	,231	<b>,000</b>	<b>,053</b>	<b>,006</b>	,239	<b>,042</b>
Hcy		<b>,321</b>	<b>,322</b>	,145		<b>-,243</b>	,054	,157	-,007	,101	,128
	P	<b>,013</b>	<b>,013</b>	,162		<b>,048</b>	,358	,143	,480	,248	,192
FÓLICO		-,003	-,024	-,109	<b>-,243</b>		-,158	-,009	,181	,045	,116
	P	,493	,435	,231	<b>,048</b>		,142	,475	,109	,380	,216
PCR		,199	,160	<b>,511</b>	,054	-,158		-,063	-,099	,053	,026
	P	,087	,138	<b>,000</b>	,358	,142		,335	,252	,361	,430
HTO		-,138	-,028	-,236	,157	-,009	-,063		-,188	,217	<b>,240</b>
	P	,174	,426	,053	,143	,475	,335		,100	,069	<b>,050</b>
CREAT		,022	,075	<b>-,358</b>	-,007	,181	-,099	-,188		,015	,154
	P	,441	,305	<b>,006</b>	,480	,109	,252	,100		,460	,148
COL		-,074	-,177	-,105	,101	,045	,053	,217	,015		<b>,252</b>
	P	,308	,114	,239	,248	,380	,361	,069	,460		<b>,042</b>



## Relación Pro-BNP, IMC Y MIS en Grupos A y B

	GRUPO A CVD +	GRUPO B CVD -	GRUPO A CVD +	GRUPO B CVD -	GRUPO A CVD +	GRUPO B CVD -
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Pro-BNP (pg/mL)	Pro-BNP (pg/mL)	MIS	MIS
< 25 (N)	22.9 (8)	23.7 (9)	8840 (8)	451 (9)	11* (8)	4* (9)
25-30 (N)	27.9 (14)	27.5 (6)	4950 (14)	1103 (6)	6 (14)	5 (6)
> 30 (N)	30.9 (2)	32 (9)	9185 (2)	659 (9)	6.5 (2)	4 (9)

\*  $p < 0.001$

Relación PCR, marcadores nutricionales, Pro-BNP y accesos vasculares nativos vs prótesis.

GRUPO A (ECV +)

GRUPO B (ECV -)

ACCESO	PCR (mg/dL)	MIS	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	PRO-BNP (pg/mL)	PCR (mg/dL)	MIS	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	PRO-BNP (pg/mL)
Fístulas arteriovenosas	1	6	26.75	11220	0.4	4	26.5	659
Prótesis	1.1	8	25.8	2320	1	6	28.3	930
P	0.26	0.50	0.55	0.08	0.06	0.02	0.32	0.48

## Análisis de Correlación sobre los 48 casos

		Hcyi	UF	PRO BNP	TROP T
PCR	rho	,054	,020	,199	,160
	p	,358	,446	,087	,138
Hcyi	rho		,165	<b>,321</b>	<b>,322</b>
	p		,132	<b>,013</b>	<b>,013</b>
UF	rho	,165		,135	<b>,338</b>
	p	,132		,179	<b>,009</b>
PRO BNP	rho	<b>,321</b>	,135		<b>,539</b>
	p	<b>,013</b>	,179		<b>,000</b>
TROP T	rho	<b>,322</b>	<b>,338</b>	<b>,539</b>	
	p	<b>,013</b>	<b>,009</b>	<b>,000</b>	

## Conclusiones:

En el grupo con enfermedad cardiovascular, la edad y el tiempo en hemodiálisis fueron significativamente mayores; hubo una prevalencia mayor de hipertensión arterial, así como de un mayor estado inflamatorio y de malnutrición.

Los biomarcadores cardíacos Pro-BNP y TropT fueron significativamente más elevados en este grupo, siendo independiente el nivel de Pro-BNP de la tasa de ultrafiltración intradialítica.

Los pacientes con índice de masa corporal normal presentaron un estado de malnutrición mayor en el grupo con enfermedad cardiovascular respecto del grupo sin antecedentes.

*Nephron Clin Pract 2010; 117: 198-205*

En el grupo sin enfermedad cardiovascular, el estado nutricional fue peor en aquellos que poseían prótesis y los niveles de Pro-BNP fueron menores en los pacientes obesos.

La homocisteína presentó una correlación positiva y significativa con los biomarcadores cardíacos.

En general, el tipo de acceso vascular no se asoció con un mayor estado inflamatorio o morbilidad cardiovascular.

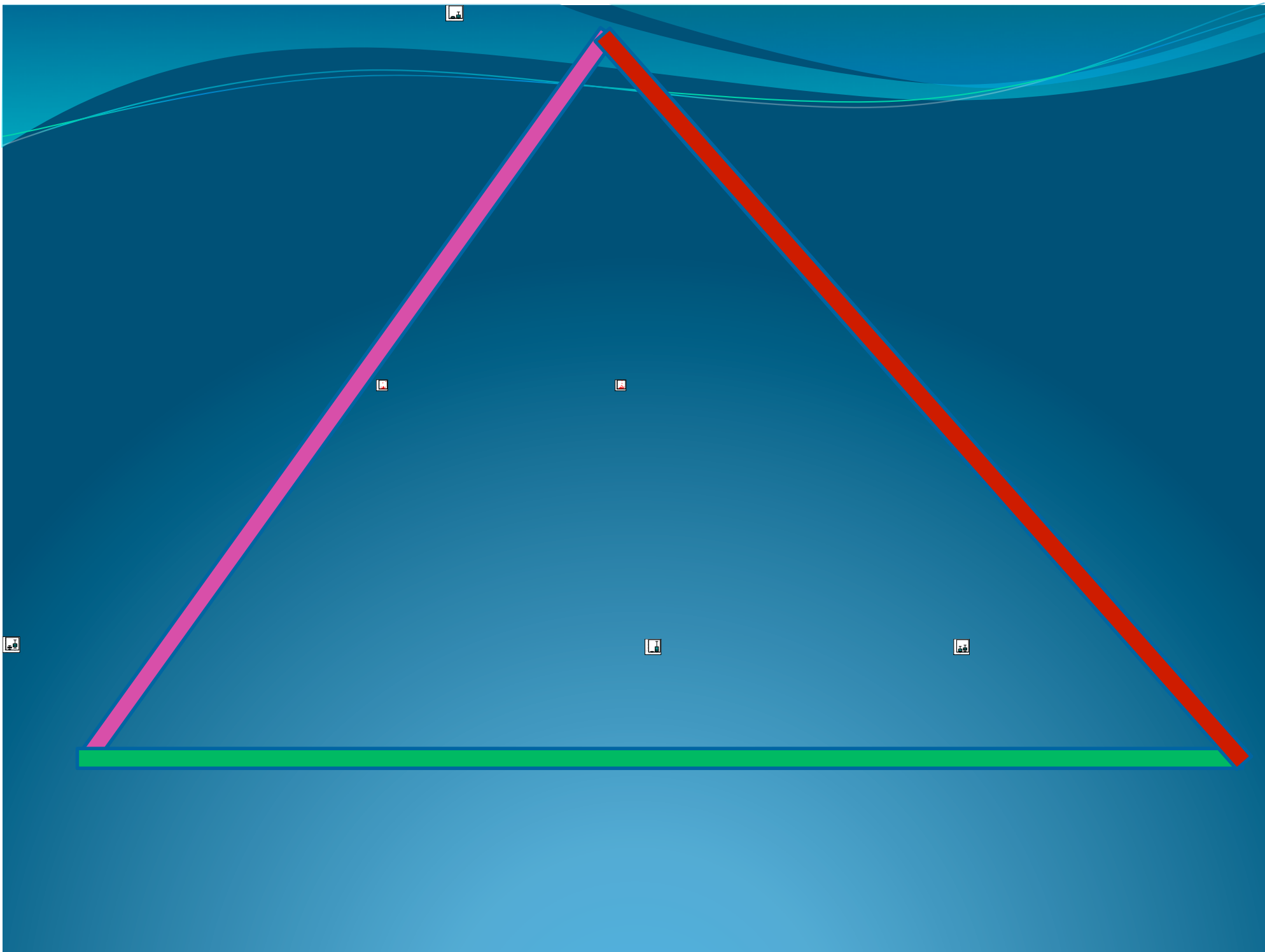
Finalmente, se reportó una correlación negativa significativa entre un mejor estado nutricional y mayor estado inflamatorio, menor hematocrito, hipoalbuminemia, sarcopenia e hipocolesterolemia.

*Nephron Clin Pract 2010; 117: 198-205*



# Análisis de correlación de Spearman sobre 48 casos de pacientes en hemodiálisis

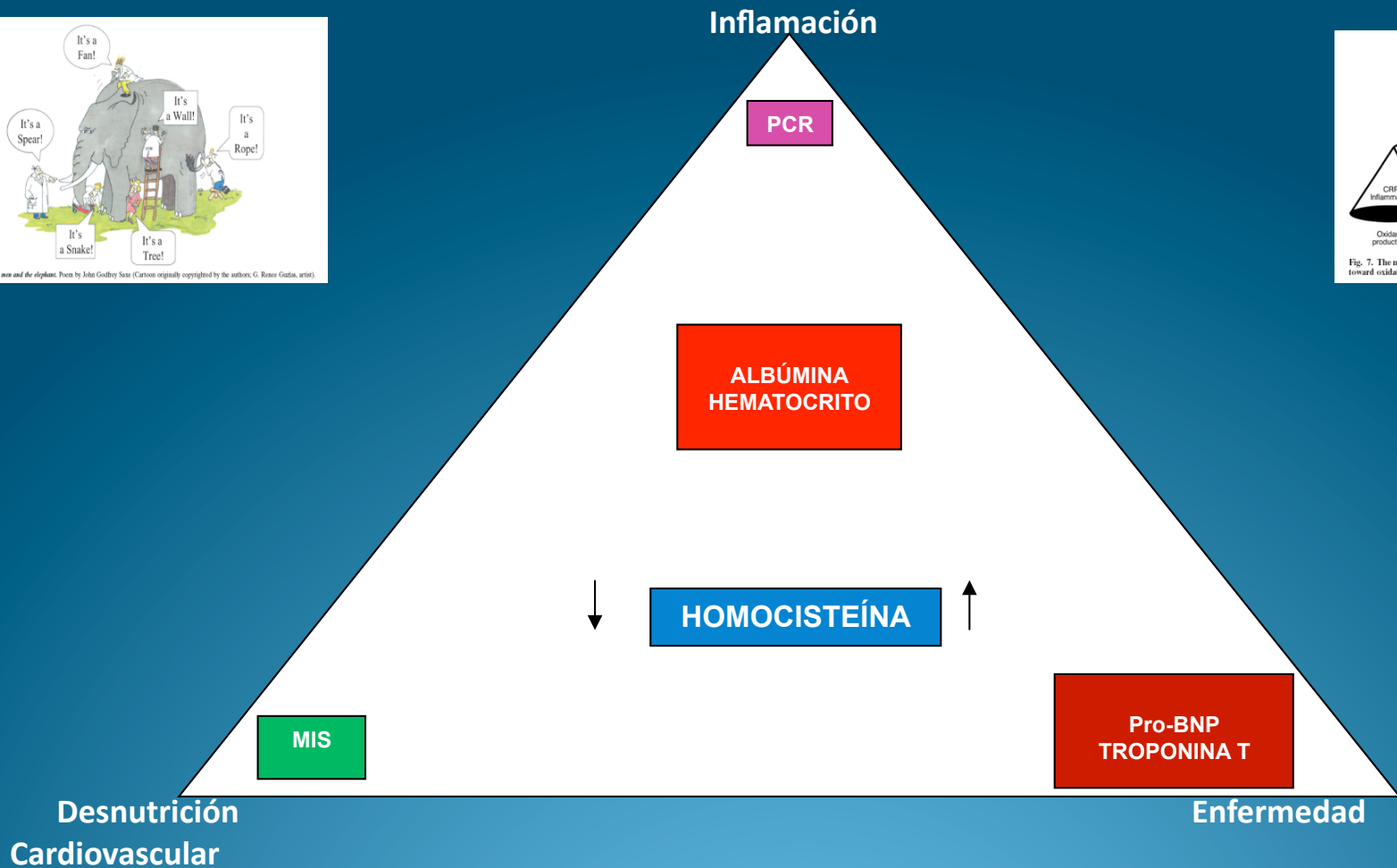
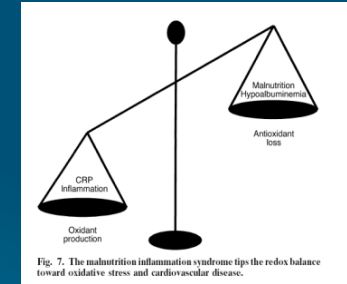
		PRO BNP	TROP T	MIS	Hcyi	FOLI	PCR	HTO	CREAT		ALB
UF		,135	<b>,338</b>	,148	,165	,011	,020	,071	,095	,009	,110
	P	,179	<b>,009</b>	,158	,132	,469	,446	,316	,260	,475	,228
PRO BNP			<b>,539</b>	<b>,502</b>	<b>,321</b>	-,003	,199	-,138	,022	-,074	-,147
	P		<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,013</b>	,493	,087	,174	,441	,308	,159
TROP T		<b>,539</b>		<b>,317</b>	<b>,322</b>	-,024	,160	-,028	,075	-,177	-,006
	P	<b>,000</b>		<b>,014</b>	<b>,013</b>	,435	,138	,426	,305	,114	,484
MIS		<b>,502</b>	<b>,317</b>		,145	-,109	<b>,511</b>	<b>-,236</b>	<b>-,358</b>	-,105	<b>-,253</b>
	P	<b>,000</b>	<b>,014</b>		,162	,231	<b>,000</b>	<b>,053</b>	<b>,006</b>	,239	<b>,042</b>
Hcy		<b>,321</b>	<b>,322</b>	,145		<b>-,243</b>	,054	,157	-,007	,101	,128
	P	<b>,013</b>	<b>,013</b>	,162		<b>,048</b>	,358	,143	,480	,248	,192
FÓLICO		-,003	-,024	-,109	<b>-,243</b>		-,158	-,009	,181	,045	,116
	P	,493	,435	,231	<b>,048</b>		,142	,475	,109	,380	,216
PCR		,199	,160	<b>,511</b>	,054	-,158		-,063	-,099	,053	,026
	P	,087	,138	<b>,000</b>	,358	,142		,335	,252	,361	,430
HTO		-,138	-,028	-,236	,157	-,009	-,063		-,188	,217	<b>,240</b>
	P	,174	,426	,053	,143	,475	,335		,100	,069	<b>,050</b>
CREAT		,022	,075	<b>-,358</b>	-,007	,181	-,099	-,188		,015	,154
	P	,441	,305	<b>,006</b>	,480	,109	,252	,100		,460	,148
		-,074	-,177	-,105	,101	,045	,053	,217	,015		<b>,252</b>
	P	,308	,114	,239	,248	,380	,361	,069	,460		<b>,042</b>

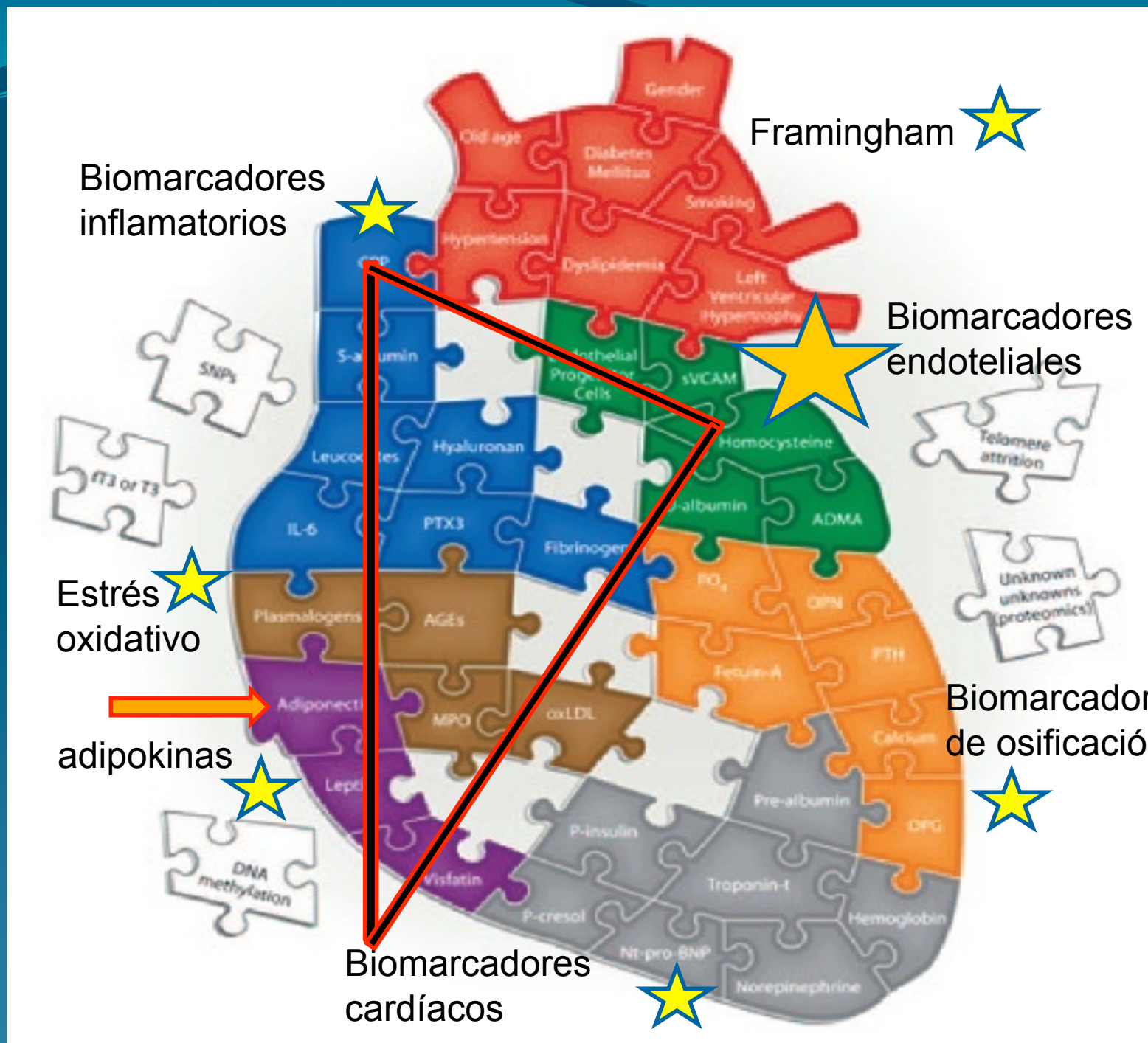


# Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure

PETER STENVINKEL, OLOF HEIMBÜRGER, FURCY PAULTRE, ULF DICZFALUSY, TAO WANG, LARS BERGLUND, and TOMAS JOGESTRAND

Division of Renal Medicine, Department of Clinical Science, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital; Department of Medicine, Columbia University, New York, New York, USA; Department of Clinical Chemistry, Huddinge University Hospital; and Department of Clinical Physiology, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden





Biomarcadores inflamatorios

Framingham

Biomarcadores endoteliales

Estrés oxidativo

adipokinas

Biomarcadores de osificación vascular

Biomarcadores cardíacos

*When shall we three meet again?  
In thunder, lightning, or in rain?  
When the hurlyburly's done  
When the battle's lost and won.  
Macbeth*

## 7. APÉNDICE

## Low Initial Vitamin B<sub>12</sub> Levels in *Helicobacter pylori*-Positive Patients on Chronic Hemodialysis

H. Trimarchi M. Forrester J. Schropp H. Pereyra E.A. Freixas

Nephrology Section, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

### Key Words

Vitamin B<sub>12</sub> · *Helicobacter pylori* · Hemodialysis · Cyanocobalamin · Folic acid · Homocysteine · Macrocytosis

### Abstract

**Background:** *Helicobacter pylori* has been identified as a possible cause of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the general population. We assessed any potential relationship between low cyanocobalamin serum levels and *Helicobacter pylori* status in hemodialysis patients and subsequently correlated these results with the existence of anemia (a common complication in hemodialysis patients), and macrocytosis. **Methods:** In 29 chronic hemodialysis patients, active *H. pylori* infection was diagnosed using two different methods regardless of digestive symptoms: by searching for bacterial antigens in stools and by the detection of urea breakdown through breath testing. If these results were non-coincident, gastroscopy was performed and antral biopsies obtained. Patients were subsequently divided into group A (*H. pylori*-positive, n = 8, 28%) and group B (*H. pylori*-negative, n = 21, 72%). The corresponding initial values of erythrocytic folic acid, vitamin B<sub>12</sub> and homocysteine prior to the first hemodialysis session of each patient were retrospectively collected. **Results:** Vitamin B<sub>12</sub> levels (normal 200–

900 pg/ml) were significantly lower in group A compared to group B (225.4 ± 111.9 vs. 707.9 ± 258.3 pg/ml, p < 0.011). In group A, 5 patients (63%) had vitamin B<sub>12</sub> deficiency (154 ± 24.6 pg/ml). Baseline hematocrits, erythrocyte folic acid and serum homocysteine levels were not different between the groups, but mean corpuscular volumes were significantly higher in group A compared to group B (109.7 ± 14.1 vs. 91.8 ± 8.8 fl, p = 0.002). **Conclusions:** *H. pylori*-positive chronic hemodialysis patients may present with lower vitamin B<sub>12</sub> blood levels and macrocytosis. *H. pylori* infection should be suspected in this population when low or low-normal vitamin B<sub>12</sub> levels or macrocytosis exist.

Copyright © 2004 S. Karger AG, Basel

### Introduction

Vitamin B<sub>12</sub> (vitB12) deficiency is a known cause of megaloblastic anemia and polyneuropathy in the general population [1], two frequent complications encountered in the chronic renal failure community [2, 3]. As anemia in end-stage renal disease is primarily caused by decreased production of erythropoietin by the kidneys, virtually all patients who are started on dialysis are anemic if no treatment has been prescribed before [2]. With respect to neuropathy, subclinical manifestations can be detected

Table 1. List of traditional (*i.e.*, Framingham), novel, and uremia-related biochemical risk factors proven (or hypothesized) to predict cardiovascular disease or outcome in patients with chronic kidney disease

Biochemical Risk Markers	
<b>Traditional risk factors</b>	
Age	—
Male gender	—
Hypertension	—
Left ventricular hypertrophy	—
Smoking	—
Diabetes mellitus	HbA1c [52], glucose [53]
Dyslipidemia	Cholesterol [28], Lp(a) [189]
<b>Novel risk and/or uremia-related risk factors</b>	
Inflammation	IL-6 [37], IL-18 [38], S-albumin [39], WBC [40], fibrinogen [41], hyaluronan [42], MPO [43], CRP [44], PTX3 [45]
Oxidative stress	MPO [43], plasmalogens [127], oxLDL [125], AOPP [126]
Endothelial dysfunction	PTX3 [45], ADMA [79], tHcys [47], U-albumin [87], VCAM [97]
Protein-energy wasting	S-albumin [39], S-creatinine [39], prealbumin [50]
Sympathetic activation	Norepinephrine [51]
Coagulation/fibrinolysis disorders	Fibrinogen [41]
Insulin resistance	HOMA [54]
Genetics/epigenetics	SNPs [188], telomere attrition [190], DNA-methylation [198]
Vascular calcification	PO <sub>4</sub> [147], Ca [148], PTH [148], fetuin-A [156], OPG [162], OPN [163]
Classical uremic toxins	S-creatinine [39], P-cresol [76]
New uremic toxins	Proteomics [183]
Volume	NT-pro-BNP [48], troponin-T [49]
Subclinical hypothyroidism	fT3 [172], T3 [174]
Adipokines	Leptin [58], visfatin [59], adiponectin [66]
Anemia	Hemoglobin [55]



# NEPHROLOGY

## ADIPONECTIN CARDIOVASCULAR CONTROVERSIES IN HEMODIALYSIS MAY BE SUBJECTED TO VARIATIONS IN BODY MASS INDEX

Journal:	<i>Nephrology</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	trimarchi, hernan; hospital britanico, nephrology muryan, alexis; hospital britanico, biochemistry dicugno, mariana; hospital britanico, biochemistry forrester, mariano; hospital britanico, nephrology lombi, fernando; hospital britanico, nephrology young, pablo; hospital britanico, nephrology pomeranz, vanesa; hospital britanico, nephrology iriarte, romina; hospital britanico, nephrology barucca, nanci; hospital britanico, nutrition lindholm, bengt; karolinska institutet, baxter novum
Keywords:	hemodialysis, pro-bnp, adiponectin, cardiovascular disease, insulin, body mass index

## AGRADECIMIENTOS

No puedo dejar de agradecer a todas aquellas personas que me han enseñado, acompañado y guiado desde mi inicio como alumno de colegio y luego como estudiante de medicina, a mis maestros que con su palabra y sus gestos me han hecho crecer como persona.

Entre ellos quisiera nombrar especialmente al:  
Dr Emilio Freixas, al Dr Juan Emery, al Dr Alberto Monserrat, a la Dra María Luisa Díaz y a mis queridos compañeros de trabajo del Equipo de Nefrología del Hospital Británico.

A mis padres, que con su sacrificio y entrega me han guiado por el camino de la búsqueda de la honestidad y del bien común.

A mi familia, en particular a mis hijos Magdalena, Guadalupe y Joaquín, quienes se han visto privados un sinnúmero de veces de mi presencia, abocada al trabajo y al estudio, y a quienes les debo la alegría de vivir y el cariño recibido.

Y a mi esposa y amiga María, sin cuya ayuda, consejos, renunciaciones y apoyo incondicional nada de esto hubiera sido posible.

*A mis abuelos  
A mis padres  
A mi esposa María  
A mis hijos Magdalena, Guadalupe y Joaquín  
A Dios*

MUCHAS GRACIAS