

# Polimorfismo C677T de la enzima 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y enfermedad cardiovascular

## C677T polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and cardiovascular disease

MGTR. VICTORIA CAROLINA GONZÁLEZ, DRA. NILDA RAQUEL PEROVIC,  
DRA. MARÍA DANIELA DEFAGÓ

Centro de Investigaciones en Nutrición Humana (CenINH), Escuela de Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba-Argentina

**Correspondencia:** Dra. M. Daniela Defagó - danieladefago@hotmail.com

**Recibido:** 05/04/2016. **Envío de revisiones al autor:** 01/08/2016. **Aceptado en su versión corregida:** 07/11/2016

### Resumen

**Introducción:** existe evidencia sobre la relación entre niveles elevados de homocisteína (Hcy) en plasma y riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). El polimorfismo C677T del gen que codifica la enzima 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es considerado un determinante genético para la concentración de homocisteína. Vitaminas como el ácido fólico, B12, B2 y B6 participan en el metabolismo de este aminoácido.

**Objetivo:** explorar la evidencia bibliográfica sobre el polimorfismo C677T, el riesgo de enfermedad cardiovascular y aquellos nutrientes que puedan prevenirla.

**Materiales y Método:** se realizó una búsqueda de publicaciones en bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE y Google académico. Se incluyeron aquellos artículos que contenían las palabras claves o una combinación de ellas, durante 1994-2015.

**Resultados:** 15 artículos fueron incluidos. Se evidenció un aumento del riesgo de ECV en portadores del polimorfismo C677T. El ácido fólico es un importante determinante de la concentración de Hcy en plasma. Portadores homocigotos TT mostraron una disminución del nivel de Hcy en respuesta a la suplementación con vitaminas B12, B2 y B6.

**Conclusión:** los trabajos analizados mostraron la relación entre la menor actividad de la enzima MTHFR, el incremento de Hcy y el riesgo de ECV. Los valores de Hcy en plasma se vieron influenciados por deficiencias de vitaminas del grupo B, siendo éstas un importante determinante de su concentración plasmática en el genotipo TT.

**Palabras clave:** polimorfismo MTHFR C677T, homocisteína, enfermedad cardiovascular, nutrigenómica, vitaminas.

### Abstract

**Introduction:** Evidence about the relationship between high levels of homocysteine (Hcy) in plasma and risk of cardiovascular disease (CVD) exists. Polymorphism (single nucleotide polymorphism, SNP) C677T of the gene encoding 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is considered a genetic determinant for Hcy concentration. Vitamins as folic acid, B12, B2 and B6 participate in the metabolism of this amino acid.

**Objective:** To explore literature evidence upon C677T SNP, the risk of cardiovascular disease and nutrients that can prevent it.

**Materials and Method:** A search of publications listed in the electronic databases MEDLINE, EMBASE and Google Scholar, between 1994 and 2015, was performed. Articles containing keywords or a combination of them were included.

**Results:** 15 articles were included. An increased CVD risk in carriers of C677T SNP was noticed. Folic acid is an important determinant of Hcy concentration in plasma. TT homozygous carriers also showed a decreased level of Hcy in response to supplementation with B12, B2 and B6 vitamins.

**Conclusion:** The analyzed studies showed the relationship between a lower activity of MTHFR enzyme, increased Hcy and CVD risk. Plasma Hcy values were influenced by deficiencies of vitamins B, an important determinant in TT genotype.

**Keywords:** MTHFR C677T polymorphism, homocysteine, cardiovascular disease, nutrigenomics, vitamins.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo y representan un 30% de todas las muertes registradas. En la actualidad, más del 80% de las defunciones por ECV se producen en países de ingresos económicos medios y bajos. Esta cifra crece cada año y se asocia al envejecimiento de la población, lo que representa un importante costo socio-sanitario (1). La ECV es compleja y resulta de la interacción entre la susceptibilidad genética del individuo y los factores ambientales a los que se ha expuesto. En 1969, McCully informó sobre la severidad de la patología vascular, heredada de la elevación de la homocisteína (Hcy) total en plasma (tHcy) y desde entonces, se ha convertido en un factor de riesgo independiente para ECV (2,3).

La Hcy desde el punto de vista químico es un aminoácido pero no forma parte de las proteínas de la dieta sino, es producido por el organismo humano a partir de la desmetilación de la metionina y su regulación ocurre por las vías metabólicas de re-metilación y transulfuración (Figura 1). El ciclo es iniciado con la conversión de la metionina a S-adenosil metionina (SAM), finalizando en Hcy. Éste entra en la ruta metabólica de la transulfuración, que es regulada por la cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS), que tiene como grupo prostético al fosfato de piridoxal (PLP). En dicha ruta, la Hcy se convierte en cisteína por una cistationasa que requiere vitamina B6. Eventualmente, la cisteína puede convertirse a glutatión, taurina y otros metabolitos sulfurados. Si los niveles de metionina son bajos, la Hcy es re-metilada a través de la vía de re-metilación. En los tejidos extra-hepáticos, esta reacción acontece por acción catalítica de la enzima metionina sintasa (MS) que utiliza la vitamina B12 como cofactor catalizando la donación de grupos metilo del 5-metilenetetrahidrofolato (5-MTHF), generado mediante la acción enzimática de la 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y necesitando como co-factor Flavín Adenín Dinucleótido (FAD). En el hígado, riñón y glándulas suprarrenales, una ruta alternativa catalizada por la betaína-homocisteína-metiltransferasa (BHMT) utiliza la betaína como donante de grupos metilo en esta reacción. De tal forma, la deficiencia de estas vitaminas o la falla de

estas enzimas ocasionarían una elevación de Hcy en plasma como en los casos de errores congénitos del metabolismo (5).

Los SNPs (*single nucleotide polymorphisms* o polimorfismos de nucleótido simple) son el cambio de un nucleótido por otro en la secuencia de ADN y representan el 90% de todos los polimorfismos humanos. Los SNPs que alteran la función de genes involucrados en el mantenimiento básico de la célula pueden aumentar el riesgo de desarrollar enfermedad a través de su interacción con factores dietéticos. Un ejemplo es el polimorfismo de la enzima 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa C677T (MTHFR C677T).

El gen de la enzima MTHFR ubicado en el cromosoma 1p36.3 consta de 11 exones. En el exón 4, en la posición 677, existe un SNP que involucra una variación de la base C por T (C677T). Esta modificación en el ADN se traduce en un cambio de alanina por valina en el aminoácido 222 de la proteína correspondiente. La alteración produce una versión termolábil de esta enzima que regula el metabolismo de la Hcy y de la síntesis de purinas para el ADN y ARN. Dentro de este SNP están los heterocigotos (CT) y los homocigotos (TT) que poseen el 71% y 33%, respectivamente, de la actividad enzimática en comparación con el genotipo salvaje (CC) (6). El genotipo TT afecta alrededor del 10% de la población mundial con una variación que va en Europa desde el 20-26% en las zonas de Sicilia y Campania de Italia, al 10-12% en España, Francia y Hungría. En América del Norte la frecuencia es del 32% en México, 11% en raza blanca en Atlanta, Estados Unidos y 6% en Alberta Canadá. En el continente australiano, es sólo del 7.5% en la etnia blanca. Estudios en raza negra de Estados Unidos, hallaron una baja prevalencia, al igual que en africanos subsaharianos, África del Sur y Zimbawe (7).

El estudio GWAS (*genome-wide investigation* o estudio de asociación del genoma completo) confirmó la influencia de este SNP sobre la concentración de Hcy (8). Su menor actividad en homocigotos TT causa una leve hiperhomocisteinemia (HHcy), siendo así este genotipo un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis a través de la elevación de los valores de Hcy (9). También se ha evidenciado una relación entre el genotipo homocigoto TT y la enfermedad arterial periférica (10).

## Hiperhomocisteinemia y disfunción endotelial

La HHcy induce disfunción endotelial por deterioro de la vasodilatación mediada por el óxido nítrico (ON) derivado del endotelio al acelerar su inactivación (11-13). Estudios *ex vivo* en tejido vascular han implicado a la HHcy en la respuesta anormal en la relajación vascular por inducción de la producción intracelular de superóxido (14,15). Células endoteliales vasculares tratadas con Hcy mostraron que la HHcy puede afectar su potencial antioxidante, inhibiendo la expresión y actividad de la enzima glutatión peroxidasa (16). En controversia, un estudio demostró que los niveles vasculares de 5-MTHF son mejores determinantes de la función endotelial y estrés oxidativo vascular que los niveles de Hcy (17). Esto sugiere que la Hcy plasmática es un marcador secundario del estado de folato vascular y que el efecto biológico del SNP MTHFR C677T en la fisiopatología vascular, sería su mediación sobre la disponibilidad de 5-MTHF. Éste, es un potencial "barredor" de radicales peroxinitritos que protege a la célula de la degradación oxidativa, por lo tanto, la suplementación con ácido fólico (AF) normalizaría la función endotelial (18). La Hcy tiene otras propiedades que pueden afectar al endotelio:

- 1 **Inflamación:** acción pro-inflamatoria induciendo la expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), la molécula de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1), E-selectina e interleuquina 8 (IL8), sugiriendo que la HHcy contribuye a la iniciación y progresión de la enfermedad vascular (19).
- 2 **Trombogénica:** afectaría la propiedad antitrombótica de la pared vascular, por aumento de la actividad procoagulante y activación plaquetaria (20).
- 3 **Estrés del retículo endoplasmático (RE) y respuesta a proteínas desplegadas (UPR, *Unfolded Protein Response*):** para asistir al correcto plegado de proteínas el RE tiene numerosas chaperonas moleculares que actúan como control de calidad del plegado y procesado proteico. Las condiciones que interfieran con este proceso activan UPR que atenúa la traducción e incrementa la degradación de proteínas mal plega-

das mejorando la supervivencia celular (21). La falla en UPR, como así el estrés prolongado o severo inducido por la HHcy puede producir inflamación y apoptosis celular, lo que contribuye a la progresión de la aterosclerosis y a la desregulación del metabolismo de lípidos (22,13).

## Homocisteína y desregulación de la biosíntesis de triglicéridos y colesterol

Como se mencionó anteriormente, el estrés del RE inducido por la Hcy causa desregulación en la biosíntesis de lípidos y en las proteínas implicadas en el metabolismo lipídico. Esta hipótesis es apoyada por un estudio (23) llevado a cabo en cultivos celulares tratados con Hcy donde la inducción de estrés al RE por Hcy aumentó la expresión de los factores de transcripción SREBPs 1 y 2 (*Sterol Regulatory Element Binding Proteins 1 y 2*) y la expresión de genes que codifican enzimas para la síntesis de colesterol, triglicéridos y de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoproteins*). Bajo circunstancias normales la expresión de SREBPs y su actividad son reguladas por el requerimiento de lípidos de la célula, la Hcy parece eludir este mecanismo de *feedback* manteniendo las células en un estado de "hambre" de esteroides a pesar de su acumulación. Recientemente se ha demostrado que el estrés del RE elimina el requerimiento de SACP (*Scavenger-activating protein*) para la activación de SREBPs (24). La HHcy produce: a) activación de UPR con aumento de la expresión de genes en respuesta al estrés y de factores proapoptóticos; b) induce la escisión proteolítica de SREBP 1 y 2; c) aumenta la expresión de genes responsables de la biosíntesis de colesterol y triglicéridos; d) incrementa el colesterol total sin disminuir la captación de LDL en hepatocitos y células musculares lisas cultivadas.

A partir de los antecedentes expuestos, el objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión bibliográfica a fin de explorar la evidencia sobre el SNP MTHFR C677T y el riesgo de enfermedad cardiovascular, así como la relación con el incremento de los niveles de homocisteína y la modulación por el aporte de las vitaminas que participan en su metabolismo.

## Materiales y Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas con foco en la asociación entre el SNP MTHFR C677T, ECV, riesgo de ECV y la evidencia sobre el efecto de las vitaminas del grupo B en humanos. Para la búsqueda se utilizaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE y Google académico.

Se incluyeron estudios en adultos, ambos sexos, con o sin intervención nutricional, sin restricción de lenguaje, publicados entre los años 1993-2015. Los metaanálisis, estudios duplicados, aquellos realizados en animales o cultivos celulares o con resultados no correspondientes al objetivo de este trabajo fueron excluidos. Luego de una primera selección a través de la lectura de títulos y resúmenes de los trabajos identificados, se obtuvieron los textos completos de los artículos elegidos en la primera ronda de revisores. Posteriormente tras la lectura de todos los artículos completos y considerados potencialmente pertinentes, se llegó a un consenso respecto a aquellos que finalmente fueron incluidos en esta revisión bibliográfica.

## Resultados

La estrategia de búsqueda identificó 127 artículos. A partir de la lectura de los trabajos identificados, se incluyeron finalmente 15 artículos. Todos los estudios pertinentes incluidos fueron publicados en el idioma inglés, 9 fueron estudios observacionales y 6 experimentales en humanos.

La Tabla 1 presenta los principales resultados obtenidos en la revisión, de la relación entre el SNP C677T y riesgo de ECV.

Zhou et al. reportaron una asociación positiva entre el riesgo de accidente cerebro vascular y el SNP C677T con niveles aumentados de tHcy (25). En el estudio de Chen et al. se observó que portadores homocigotos TT presentaron mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria que los otros genotipos (26). Zittan et al. comprobaron que los niveles de Hcy en plasma resultaban alterados por deficiencias nutricionales de vitaminas del grupo B y que los homocigotos TT tuvieron mayor probabilidad de padecer disfunción endotelial (27).

La Tabla 2 presenta los resultados más relevantes hallados en la revisión sobre la relación entre vitaminas del complejo B, concentración de Hcy y SNP C677P.

**Ácido fólico (AF):** los portadores homocigotos del genotipo TT responden a altas ingestas de AF a diferencia de los genotipos CT y CC, indicando la importancia de la Hcy como un biomarcador. Todos los trabajos analizados presentaron alguna asociación entre dosis de AF y reducción de los niveles de Hcy. Wald et al. analizaron la relación entre la dosis de AF asociada a mayor reducción de los niveles de Hcy en suero (28). Con respecto al riesgo cardiovascular, Voutilainen et al. observaron una disminución significativa entre los eventos coronarios agudos y las altas y prolongadas dosis de AF (29).

**Vitamina B12 (cianocobalamina):** el déficit de folato y vitamina B12 en portadores TT o CT incrementa el riesgo de HHcy, por lo que sus niveles

Tabla 1. Polimorfismo C677T y riesgo de enfermedad cardiovascular en humanos

Estudios Autor y año	Objetivo	Principales resultados
Zhou et al., 2014 Estudio caso-control (25).	Examinar la asociación entre las variantes de la enzima MTHFR, nivel de tHcy y susceptibilidad de ACV isquémico.	La mutación C677T de la enzima MTHFR fue significativamente asociada con mayor riesgo de ACV isquémico [OR= 1.82, 95% IC: 1.27–2.61, p=0.004] y con mayor nivel de tHcy.
Chen et al., 2014 Estudio caso-control (26).	Analizar las variaciones genéticas de SNPs con relación al desarrollo de EAC en una cohorte de 435 pacientes con EAC vs. 480 controles, de la población China.	En la población con EAC, el genotipo homocigoto TT vs. CC presentó un OR=1.47 [95% IC: 1.01-2.14, p=0.046]. Al analizar conjuntamente los genotipos TT y CT vs. CC, el OR fue 1.39 [95% IC: 1.02-1.89, p=0.003].
Zittan et al., 2007 Estudio experimental (27).	Examinar asociación entre homocigotos TT, déficit de vitamina B12 y función endotelial.	Los homocigotos TT tuvieron 4,2 veces más probabilidad de tener déficit de vitamina B12. La disfunción endotelial se asoció a homocigotos TT y fue mayor en presencia de déficit de B12. La suplementación con AF y B12 normalizó la función endotelial.

Abreviaturas: 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR), Homocisteína total en plasma (tHcy), Accidente Cerebrovascular (ACV), Ácido Fólico (AF), polimorfismos de un nucleótido (SNPs), polimorfismo de un nucleótido (SNP), enfermedad arterial coronaria (EAC).

Tabla 2. Ácido fólico, vitaminas del complejo B, concentración de homocisteína y SNP C677P

Estudios Autor y año	Objetivo	Principales resultados
<b>Wald et al., 2001</b> <i>Estudio experimental</i> <b>[28].</b>	Evaluar la concentración de Hcy en sangre en 151 pacientes con ECI después de 3 meses de suplementación con distintas dosis de AF vs. placebo.	Una dosis de 0.8 mg/d de AF fue la que logró la máxima reducción del nivel de Hcy en suero.
<b>Voutilainen et al., 2001</b> <i>Estudio prospectivo observacional</i> <b>[29].</b>	Analizar la asociación entre alta ingesta de folato y disminución de riesgo de ECA, en 1980 sujetos seguidos durante 10 años.	La proporción de sujetos que sufrió ECA fue del 12% entre aquellos con bajo consumo de AF y 8.1% en aquellos con alta ingesta. La alta ingesta de folato tuvo un riesgo relativo para ECA 0.45 [95% IC: 0.25-0.81, p=0.008]. Analizaron también vitamina B6 sin hallar asociación significativa y vitamina B12, la cual redujo significativamente el riesgo en aquellos con mayor consumo.
<b>Yakub et al., 2012</b> <i>Estudio transversal observacional</i> <b>[30].</b>	Analizar 6 SNPs de enzimas involucradas en el metabolismo de la Hcy y su relación con el nivel plasmático de Hcy en 872 adultos Pakistaniés sanos; y estudiar la interacción de estos SNPs con factores nutricionales y ambientales.	En portadores del SNP MTHFR C677T, la media de Hcy en homocigotos TT fue mayor en comparación con CC (29.32 $\mu$ mol/L vs. 13.97 $\mu$ mol/L, p=0.001). El OR para HHcy en TT fue 10.17 [95% IC: 3.6-28.67, p=0.001]. La media de folato en TT fue menor en comparación con CC (4.68 ng/ml vs. 6.90 ng/ml, p=0.004). El OR de HHcy en CT o TT con déficit de folato fue 4.84 [95% IC: 2.80-8.37, p=0.001] y en aquellos con déficit de B12 fue 4.33 [95% IC: 1.7-10.86, p<0.05].
<b>Shiran et al., 2015</b> <i>Estudio experimental</i> <b>[31].</b>	Analizar la asociación entre el déficit de vitamina B12 y el genotipo MTHFR C677T en 100 individuos con déficit de B12.	El 28% de los participantes presentó el genotipo homocigoto TT y una media de Hcy plasmática de 21,2 $\pm$ 1,6 $\mu$ M (vs. 12,3 $\pm$ 5,6 $\mu$ M de CT y CC en conjunto, p=0.008). La suplementación por 6 semanas con vitamina B12 más AF redujo significativamente el nivel de Hcy en TT (9,1 $\pm$ 2,8 $\mu$ M, p=0.005).
<b>Ubbink et al., 1994</b> <i>Estudio experimental</i> <b>[32].</b>	Evaluar las concentraciones de Hcy en 100 hombres con HHcy randomizados en 5 grupos según placebo vs. suplementación con diferentes vitaminas.	Grupo AF: mostró una reducción del nivel plasmático de Hcy del 41.7% (p<0.001). Grupo vitamina B6: disminución 4.5%, no significativa. Grupo vitamina B12: reducción del 14.8% (p<0.001). Grupo AF, B6, B12: reducción del 49.8% (p<0.001), similar a la reducción lograda con AF únicamente (p=0.48).
<b>Ubbink et al., 1993</b> <i>Estudio experimental</i> <b>[33].</b>	Evaluar la prevalencia de déficit de vitaminas B6, B12 y AF, en 44 hombres con HHcy moderada vs. 274 hombres con valores plasmáticos de Hcy [control]; y evaluar el nivel de Hcy tras suplementación con las vitaminas en estudio.	La prevalencia de niveles subóptimos en vitaminas en hombres con HHcy vs. nivel de Hcy normal, fue: 25% para vitamina B6 (p=0.0657), 56.8% para vitamina B12 (p<0.001) y 59.1% para AF (p=0.0217). La suplementación diaria disminuyó significativamente los niveles de Hcy en 6 semanas (p<0.001).
<b>Jacques et al., 2001</b> <i>Estudio prospectivo, observacional</i> <b>[34,35].</b>	Evaluar la influencia de factores conocidos y no conocidos en la concentración plasmática de tHcy en 1960 adultos de la cohorte del estudio Framingham Offspring, previo a la implementación de fortificación con AF.	El estatus de AF fue el mayor determinante del nivel de tHcy. Las observaciones obtenidas de otros factores dietarios como vitamina B12, B6 y riboflavina sugirieron su influencia en la concentración de tHcy.
<b>McNulty et al., 2002</b> <i>Estudio observacional</i> <b>[36].</b>	Examinar el efecto del nivel de riboflavina en eritrocitos sobre la interrelación entre el genotipo MTHFR y concentración de tHcy en 286 sujetos sanos.	En aquellos sujetos con menor nivel de riboflavina, la concentración de tHcy fue aproximadamente el doble en los portadores del genotipo TT vs. CC (p=0.0002).
<b>Midttun et al., 2007</b> <i>Estudio observacional</i> <b>[37].</b>	Analizar la interrelación de la vitamina B6 con tHcy plasmática y el posible efecto del genotipo MTHFR C677T, en 10.601 adultos sanos.	La baja concentración de PLP fue relacionada con el genotipo TT (p=0.002). El incremento de tHcy plasmática fue pronunciado en el genotipo TT mostrando una interacción significativa entre MTHFR y PLP (p<0.001).
<b>Franken et al., 1994</b> <i>Estudio experimental</i> <b>[12].</b>	Analizar la variación de la concentración de Hcy con suplementación de vitamina B6, AF y/o betaína, en 421 pacientes con oclusión arterial cerebral o periférica.	El 82% de los pacientes normalizó la HHcy en 6 semanas con el tratamiento con vitamina B6. El aporte de AF o betaína condujo a la disminución de los niveles de Hcy, en aquellos pacientes sin respuesta o de respuesta leve al tratamiento con vitamina B6.
<b>Ye et al., 2010</b> <i>Estudio transversal, observacional</i> <b>[38].</b>	Evaluar la asociación entre ingesta de vitamina B6, PLP plasmático y nivel de Hcy en 1236 adultos.	La ingesta de vitamina B6 se asoció con disminución de tHcy, con igual tendencia entre el nivel plasmático de PLP y Hcy (p<0.001).

Abreviaturas: Homocisteína (Hcy), Hiperhomocisteinemia (HHcy), Ácido Fólico (AF), Enfermedad Cardíaca Isquémica (ECI), Evento Coronario Agudo (ECA), Plasma Piridoxal Fosfato (PLP), Homocisteína total en plasma (tHcy), polimorfismos de un nucleótido (SNPs).

sanguíneos son determinantes de la concentración de Hcy en plasma (30). La suplementación con vitamina B12 no conduce a la reducción de la Hcy plasmática a menos que el déficit esté presente, debido a que esta vitamina actúa como co-enzima. Voutilainen et al. determinaron una reducción en el riesgo de evento coronario agudo asociado a un mayor consumo de B12 (29). Por su parte, Shiran et al. confirmaron la asociación entre el déficit de vitamina B12 y el genotipo MTHFR C677T, justificando la valoración de dicho genotipo en individuos con déficit de vitamina B12. Además, estos autores observaron una disminución del nivel de Hcy tras la suplementación, aunque las 6 semanas de tratamiento propuestas no fueron suficiente para mejorar la disfunción endotelial en estos portadores (31). En otro trabajo experimental realizado por Ubbink et al. se observó que la suplementación con esta vitamina redujo significativamente los valores plasmáticos de Hcy en sujetos con HHcy (32,33). A través del análisis prospectivo en el estudio de Framingham del consumo de B12 y AF y concentraciones de Hcy, Jacques et al. concluyeron que el AF tuvo un rol determinante en la tHcy, pero que otras vitaminas del complejo B como B12, B6 y riboflavina también cumplirían un papel importante en la concentración de tHcy (34).

*Vitamina B2 (riboflavina):* el folato y el precursor de riboflavina, la co-enzima FAD, son necesarios como co-factores de la enzima MTHFR. Fue advertido en el genotipo TT una disminución del nivel de Hcy ante la suplementación con riboflavina. Así, la respuesta específica a riboflavina para el genotipo homocigoto TT representa una nueva interacción gen-nutriente. En la cohorte de Framingham, Jacques et al. demostraron una asociación entre el estatus de riboflavina y nivel de Hcy, sólo en sujetos portadores del genotipo TT (35). En el estudio europeo de McNully et al. observaron que la riboflavina en plasma es un determinante independiente de la tHcy y es esencialmente confinado a sujetos con genotipo TT (36).

*Vitamina B6 (PLP):* el PLP (fosfato de piridoxal), al actuar como co-factor de la enzima cistationina  $\beta$ -sintasa podría explicar la relación inversa entre vitamina B6 y tHcy en plasma. En su trabajo de base poblacional, Midttun et al. encontraron que sólo PLP se relacionó con este SNP y su baja concentra-

ción, al igual que el folato, se vio en el genotipo TT (37). A nivel clínico, Franken et al. observaron que el 82% de pacientes cardiopatas normalizó la HHcy en 6 semanas con el aporte de vitamina B6 (12). Por otro lado, en población no hospitalizada, Ye et al. corroboraron la asociación entre la disminución de los valores de Hcy plasmática y los mayores niveles de LPL (38).

## Discusión

Los trabajos analizados mostraron la relación entre la menor actividad de la enzima MTHFR, el incremento de Hcy y el riesgo de ECV. Los valores de Hcy en plasma se vieron influenciados por deficiencias de vitaminas del grupo B, siendo éstas un importante determinante de su concentración plasmática en el genotipo TT.

Los beneficios de la suplementación con AF han sido demostrados, observando una mayor disminución de la concentración de Hcy especialmente dentro de las primeras semanas de aporte (39,40). Sin embargo, en un ensayo clínico realizado por Venn et al. en el cual se promovió el mayor consumo de alimentos ricos en AF biodisponible, éste se asoció a un mejor estado de folato y disminución en las concentraciones de Hcy, aunque no midieron riesgo cardiovascular dentro de sus resultados (41).

En la actualidad, se observa un mayor consumo de suplementos vitamínicos en detrimento de su incorporación a través de fuentes naturales, aunque existen numerosos alimentos fuente de ácido fólico natural como los vegetales de hojas verdes, tubérculos, cereales, nueces, semillas, productos con levadura, lácteos, legumbres y frutas. Una dieta equilibrada debe promover el aumento en el consumo de fibra, minerales y vitaminas implicadas en el metabolismo de la Hcy. Zappacosta et al. observaron que el incremento del consumo de frutas y verduras reduce la concentración de Hcy a nivel comparable con la suplementación farmacológica (42). De esta manera, intervenciones nutricionales que contemplen el aumento de la ingesta de alimentos ricos en ácido fólico puede ser una alternativa o una estrategia conjunta al suplemento de ácido fólico, en personas con riesgo cardio-

vascular aumentado o con antecedente familiar de disfunción endotelial.

La variante C677T del gen que codifica para la enzima MTHFR es el más importante determinante genético del nivel de Hcy en la población general. Esta enzima, de menor actividad, incrementa la concentración sérica de Hcy, el riesgo de enfermedad cardiovascular y es además un indicador de reducción de metilación del ADN, lo que puede ser un factor de riesgo adicional para algunos tipos de cáncer. Este SNP es un ejemplo de cómo a través del conocimiento de un genotipo específico y mediante el ajuste en la ingesta de nutrientes se puede prevenir una enfermedad.

La genómica nutricional proporciona una explicación de por qué una recomendación nutricional que es óptima para la población general, no podrá beneficiar a ciertos individuos. Esto significa que los polimorfismos genéticos participan en la determinación de respuestas heterogéneas frente al consumo de nutrientes específicos, como en este caso, el ácido fólico. La definición de la concentración óptima de micronutrientes necesarios

para mantener las células en un estado estable genómicamente sigue siendo uno de los principales desafíos para los investigadores en nutrigenómica. Dado que la HHcy se sospecha como un factor de riesgo para otras enfermedades como fisuras orales, síndrome de Down, enfermedades placentarias, neoplasia colorectal, enfermedad de Alzheimer, defectos del tubo neural, entre otras, por lo que la revisión realizada en este trabajo no es solo útil para la prevención de las ECV. Debido a la alta prevalencia del SNP C677T del gen que codifica para la enzima MTHFR en población europea, una de las principales corrientes migratorias en Argentina y otros países sudamericanos, es pertinente considerar su detección en personas que no responden al tratamiento convencional para mejorar la función endotelial y que tienen antecedentes familiares mayores para ECV.

Las innumerables alteraciones ocurridas en el ADN de cada célula humana cotidianamente deben ser reparadas de manera eficiente para la conservación del genoma. La dieta y el estilo de vida son los principales factores de mediación en esta ecuación.

## Referencias bibliográficas

- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. OMS Nota descriptiva 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2015.
- McCully KS, Ragsdale BD. Production of arteriosclerosis by homocysteinemia. *Am J Pathol* 1970; 61:1-11.
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European concerted action project. *JAMA*. 1997; 277:1775-81.
- Gupta SK, Kotwal J, Kotwal A, Dhall A, Garg S. Role of homocysteine & MTHFR C677T gene polymorphism as risk factors for coronary artery disease in young Indians. *Indian J Med Res*. 2012; 35:506-12.
- Josep J, Loscalzo J. Methoxistasis: Integrating the Roles of Homocysteine and Folic Acid in Cardiovascular Pathobiology. *Nutrients*. 2013; 5:3235-56.
- Chiuve SE, Giovannucci EL, Hankinson SE. Alcohol intake and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism modify the relation of folate intake to plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:155-62.
- Wilcken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C->T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas worldwide. *J Med Genet*. 2003; 40:619-625.
- Tanaka T, Scheet P, Giusti B, et al. Genomewide association study of vitamin B6, vitamin B12, folate, and homocysteine blood concentrations. *Am J Hum Genet*. 2009; 84:477-482.
- Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, et al. Effect modification by dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*. 2011; 378:584-594.
- Khandanpour N, Willis G, Meyer FJ, et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: a case-control study and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2009; 49:711-8.
- Moat SJ and McDowell IFW. Homocysteine in health and disease. *Brain*. 2002; 125:682-683.
- Franken DG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Kloppenborg PW. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 465-70.
- Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ*. 2004; 11:556-564.
- Lang D, Kredan MB, Moat SJ, et al. Homocysteine-induced inhibition of endothelium dependent relaxation in rabbit aorta: role for superoxide anions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:422-7.

- 15 Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke*. 2004; 35:345-7.
- 16 Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SL, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood*. 1999; 94:959-67.
- 17 Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, et al. MTHFR 677C>T polymorphism reveals functional importance for 5-methyltetrahydrofolate, not homocysteine, in regulation of vascular redox state and endothelial function in human atherosclerosis. *Circulation*. 2009; 119:2507-2515.
- 18 Antoniadou C, Shirodaria C, Warrick N, et al. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and eNOS coupling. *Circulation*. 2006; 114:1193-201.
- 19 Poddar R, Sivasubramain N, DiBello PM, Robinson K, Jacobsen DW. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation*. 2001; 103:2717-23.
- 20 Durand P, Lussier-Cacan S, Blanche D. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. *FASEB J*. 1997; 11:1157-68.
- 21 Ron D. Translational control in the endoplasmic reticulum stress response. *J Clin Invest*. 2002; 110:1383-8.
- 22 Rutkowski DT, Kaufman RJ. A trip to the ER: coping with stress. *Trends Cell Biol*. 2004; 14:20-8.
- 23 Nohturfft A, Yabe D, Goldstein JL, Brown MS, Espenshade PJ. Regulated step in cholesterol feedback localized to budding SCAP from ER membranes. *Cell*. 2000; 102:315-23.
- 24 Ye J, Rawson RB, Komuro R, et al. ER stress induces cleavages of membrane-bound ATF6 by the same proteases that process SREBPs. *Mol Cell*. 2000; 6:1355-64.
- 25 Zhou BS, Bu GY, Li M, Chang BG, Zhou YP. Tagging SNPs in the MTHFR Gene and Risk of Ischemic Stroke in a Chinese Population. *Int J Mol Sci*. 2014; 15:8931-40.
- 26 Chen W, Hua K, Gu H, Zhang J, Wang L. Methylenetetrahydrofolate Reductase C667T Polymorphism is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease in a Chinese Population. *Scand J Immunol*. 2014; 80:346-53.
- 27 Zittan E, Preis M, Asmir I, Cassel A, Lindendel N, et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homozygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293:H860-5.
- 28 Wald DS, Bishop L, Wald NJ, et al. Randomized trial of folic acid supplementation on serum homocysteine levels. *Arch Intern Med*. 2001; 161:695-700.
- 29 Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT, Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation*. 2001;103:2674-80.
- 30 Yakub M, Moti N, Parveen S, Chaudhry B, Azam I, Iqbal MP. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS Genes and Homocysteine Levels in a Pakistani Population. *PLoS One*. 2012; 7:e33222.
- 31 Shiran A, Remer E, Asmer let al. Association of Vitamin B12 Deficiency with Homozygosity of the TT MTHFR C677T Genotype, Hyperhomocysteinemia, and Endothelial Cell Dysfunction. *Isr Med Assoc J* 2015; 17:288-92.
- 32 Ubbink JB, Vermaak WJ, van del Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr*. 1994; 124:1927-33.
- 33 Ubbink JB, Vermaak WJ, van del Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57:47-53.
- 34 Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73:613-21.
- 35 Jacques PF, Kalmback R, Bagley PJ, et al. The relationship between riboflavin and plasma total homocysteine in the Framingham Offspring cohort is influenced by folate status and the C677T transition in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr*. 2002; 132:283-8.
- 36 McNulty H, McKinley MC, Wilson B, et al. Impaired functioning of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase is dependent on riboflavin status: implications for riboflavin requirements. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76:436-41.
- 37 Midttun O, Hustad S, Scheneede J, Vollset SE, Ueland PM. Plasma vitamin B-6 forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86:131-8.
- 38 Ye X, Maras JE, Bakun PJ, Tucker KL. Dietary intake of vitamin B6, plasma pyridoxal 5'-phosphate and homocysteine in Puerto Rican adults. *J Am Diet Assoc*. 2010; 110:1660-8.
- 39 Brouwer IA, van Dusseldorp M, West CE, et al. Dietary folate from vegetables and citrus fruit decreases plasma homocysteine concentrations in human in a dietary controlled trial. *J Nutr*. 1999; 129:1135-9.
- 40 Riddell LJ, Chisholm A, Williams S, Mann JL. Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:1448-54.
- 41 Venn BJ, Mann JL, Williams SM, et al. Dietary counseling to increase natural folate intake: a randomized, placebo-controlled trial in free-living subjects to assess effects on serum folate and plasma total homocysteine. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76:758-65.
- 42 Zappacosta B, Mastroiacovo P, Persichilli S, et al. Homocysteine Lowering by Folate-Rich Diet or Pharmacological Supplementations in Subjects with Moderate Hyperhomocysteinemia. *Nutrients*. 2013; 5:1531-43.