
Forhøyet plasma-homocysteinnivå som kardiovaskulær risikofaktor

REDAKSJONELT

UELAND PM

Uttrykket risikofaktor i forhold til kardiovaskulær sykdom ble benyttet første gang i 1961 i en artikkel fra Framingham-undersøkelsen (1). Begrepet beskriver biologiske variabler som predikerer økt risiko for sykdom, men sier intet om faktorenes patogenetiske betydning (2).

De siste 50 år er det identifisert en rekke faktorer som er knyttet til forekomst av hjerte- og karsykdommer, hvorav de mest omtalte er forhøyet kolesterolnivå, hypertensjon, røyking og diabetes. Artikkelen av Mohammad Mansoor og medarbeidere i dette nummer av Tidsskriftet omtaler en relativt "ny" kardiovaskulær risikofaktor, forhøyet konsentrasjon av homocystein i plasma (3).

Kjemi, nomenklatur og definisjoner

Homocystein er en svovelaminosyre som i redusert tilstand inneholder en fri sulfhydrylgruppe. Denne gruppen er reaktiv og oksideres lett. Homocystein betegner den reduserte tilstanden, men benyttes som en generell betegnelse for alle former. Homocystin er oksidert homocystein i form av det symmetriske disulfid.

I serum/plasma finnes homocystein i forskjellige former (hovedsakelig som blandet disulfid med albumin, men også som lavmolekylære disulfider, samt som små mengder redusert homocystein). Summen av alle disse former i serum/plasma (etter kvantitativ reduksjon) betegnes totalhomocystein (4), og blir gjerne forkortet tHcy.

Homocysteinemi betyr kun forekomst av homocystein i blod og indikerer ingen sykkelig tilstand. Forhøyet homocysteinnivå i plasma ($> 15 \text{ } \mu\text{mol/l}$) kalles hyperhomocysteinemi, og deles noe vilkårlig inn i moderat ($15\text{--}30 \text{ } \mu\text{mol/l}$), intermediær ($30\text{--}100 \text{ } \mu\text{mol/l}$) og alvorlig ($> 100 \text{ } \mu\text{mol/l}$) (5).

Homocystinuri er betegnelse på en gruppe sjeldne medfødte sykdommer karakterisert ved høye konsentrasjoner avhomocystin i urinen og alvorlig hyperhomocysteinemi. Den hyppigste årsaken er mangel på det katabole enzymetcystationin br-syntase (6).

Homocystein og karskade

Hypotesen om forhøyet homocysteinnivå som kardiovaskulær risikofaktor i den generelle befolkning ble primærtformulert på grunnlag av en meget høy insidens av tidlig hjerte- og karsykdom hos homocystinurikere. Disse pasienterkan ha vaskulære episoder i ungdomsårene og helt ned til barnealderen. Hjerte- og karsykdom forekommer ved alle formerfor homocystinuri og er således ikke relatert til stedet for den metabolske defekten. Den undergruppen av pasienter somresponderer på vitamin B6-behandling med senket homocysteinnivå i plasma, har bedre prognose enn ikke-respondere (6).Disse observasjoner peker på homocystein som den agens som forårsaker karskade.

Resultater fra en del eksperimentelle undersøkelser støtter teorien om at forhøyet homocysteinnivå i blod gir karskade ved å vise at homocystein påvirker en rekke faktorer, så som LDL, lipoprotein(a), koagulasjonsfaktorer, blodplater, endotelceller, den endoteliale tromboseresistens samt vekst av glatte muskelceller i karveggen (7). Det er midlertid vanskelig, enn si umulig, å imitere aterogenesen som skjer over en 10-30-årsperiode ved et in vitro-forsøk av timers til dagers varighet. Noen entydig modell for utvikling av karskade i nærvær av forhøyede nivåer av homocysteiner heller ikke frembrakt.

Moderat hyperhomocysteinemi som risikofaktor

I løpet av de siste 20 år er det foretatt ca. 30 retrospektive og fem prospektive undersøkelser vedrørende homocystein og hjerte- og karsykdom, som innbefatter mer enn 4000 pasienter pluss kontrollpersoner (8-11). Resultatene viser at moderat hyperhomocysteinemi er en uavhengig risikofaktor for arteriell okklusiv sykdom i koronarkar og perifere og cerebrale kar. En nylig utført multisentrisk, europeisk undersøkelse (11) viser at hyperhomocysteinemi er en like sterk risikofaktor som forhøyet kolesterolnivå, røyking og hypertensjon; den er gradert, og viser et sterkt interaksjon med røyking og hypertensjon. Denne interaksjonen er sågar multiplikativ, hvilket betyr at den endelige risikoen er langt høyere enn den som fremkommer ved å addere den økte risikoen for koronarsykdom som kan tilskrives hver enkelt faktor. Dette kommer klart til uttrykk hos kvinner med kombinasjonen forhøyet homocysteinnivå pluss hypertensjon der risikoen for koronarsykdom er økt nesten 40 ganger (11).

Konservative beregninger viser at risikoen for cerebrovaskulær sykdom og koronarsykdom øker med 60-80% ved en økning i plasma-total homocysteinkonsentrasjon på 5 $\mu\text{mol/l}$, og for koronarsykdom tilsvarer

dette den risikoøkning man observerer ved 0,5 mmol/l økning i kolesterolkonsentrasjon (8).

Selv om homocystein er en uavhengig risikofaktor, viser Hordalandsundersøkelsen en fascinerende relasjon mellom total homocystein og etablerte kardiovaskulære risikofaktorer (12): Nivået øker med alderen, er høyere hos menn enn hos kvinner, øker sterkt ved røyking og kaffedrikking, er svakt positivt korrelert til total kolesterolnivået, avtar markant ved mosjon og ved inntak av sunn mat som grønnsaker og frukt samt B-vitaminer. Personer med egenrapportert god helsetilstand har faktisk lavere plasma-totalhomocysteinnivå enn personer som oppfatter sin helse som mindre god (O.Nygård og medarbeidere, upubliserte data).

Årsaker til hyperhomocysteinemi

Årsakene til forhøyet homocysteinnivå kan deles inn i ervervede og genetiske. Innenfor gruppen ervervede årsaker er folat- og kobalaminmangel hyppigst, men hyperhomocysteinemi forekommer ved en rekke sykdommer, så som nyresykdom, diabetes, psoriasis og hypotyreoidisme. Det er verd å merke seg at disse tilstander er forbundet med økt risiko for hjerte- og karsykdom. Noen legemidler som gir forhøyet homocysteinnivå, er samtidig assosiert med forhøyet risiko for hjerte- og karsykdom (5).

En rekke undersøkelser har vist at konsentrasjonen av totalhomocystein i plasma er genetisk bestemt. Allelfrekvensen for cystationin br-syntasemutasjoner er lav, og kan ikke forklare den genetiske komponenten når det gjelder moderat hyperhomocysteinemi i den generelle befolkning (6). En nylig rapport av Frosst og medarbeidere (13) har beskrevet en C677T-mutasjon i det folatmetaboliserende enzymet metylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR) som er assosiert med forhøyet plasma-totalhomocysteinnivå. Denne mutasjonen forekommer i homozygot form hos 7-10% av en frisk befolkning, men er signifikant økt i noen populasjoner med koronarsykdom (8).

Vi har nylig bestemt frekvensen for C677T-mutasjonen hos 67 personer med plasma-totalhomocystein > 40 μ mol/l fremkommet under screening av Hordalandpopulasjonen. Dette er en høyst selektert gruppe (0,3%) med plasma-totalhomocystein fire ganger normalverdien. Når vi ser bort fra sju personer med påvisbar kobalaminmangel og en homocystinuriker, er 83% av de resterende 59 personer homozygote med hensyn til C677T-mutasjonen, mens frekvensen er 10,2% i vår norske referansepopulasjon. Undersøkelsen viser også at homozygote ofte har lavt nivå av serum-folat, og at kombinasjonen lav serum-folatkonsentrasjon og homozygoti med hensyn til C677T er en sterk prediktor for forhøyet plasma-totalhomocysteinnivå (A.B. Guttormsen og medarbeidere, upubliserte data).

Tolkingene og konsekvensene av disse funnene har implikasjoner for sykdom og helse i store befolkningsgrupper: En betydelig fraksjon (7-10%) av den generelle befolkning er homozygote for en genetisk defekt som forårsaker en ugunstighåndtering av de cellulære folater. Disse individer er disponert for økt homocysteinnivå ved en negativ folat-homøostase. De har således en økt risiko

for hjerte- og karsykdom, men er trolig også disponert for andre lidelser hvor negativ folatbalanse spiller en rolle, så som åpen neuralrørsdefekt og coloncancer.

Den økte sykdomsrisiko hos personer med C677T-mutasjonen er sannsynligvis begrenset til individer med samtidig negativ folathomøostase, oftest forårsaket av et lavt inntak av folater i kosten, men hos noen av dårligbiotilgjengelighet, økt folatbehov pga. røyking eller bruk av spesielle legemidler (antiepileptika). Relasjonen folater-homocystein fremstår således som et praktisk eksempel på ernæringsrelatert økogenetikk, og peker mot individuell rådgivning om optimal ernæring for å unngå sykdom, basert på kjennskap til en bestemt genetisk profil (8).

Teleologiske betraktninger

Tanker kan gjøres omkring det utviklingsmessige grunnlaget for en genetisk variant med en frekvens på 10% i den generelle befolkning, ettersom den høye forekomsten sterkt tyder på at disse individer har fortrinn i relasjon til overlevelse under bestemte forhold. Liknende refleksjoner er gjort for Leidenmutasjonen med økt koagulasjonsberedskap, som kan representere en fordel under tilstander med vold og krig og ved blødning etter fødsel. C677T-mutasjonen erkanskje en genetisk variant selektert i perioder med andre ernæringsforhold, karakterisert ved inntak av rikelig med folater fra friske (ukokte) planter, og/eller under lange perioder med liten tilgang på animalsk føde.

Behandling

Hyperhomocysteinemi forårsaket av vitaminmangel korrigeres innen dager til få uker ved tilførsel av det manglende vitamin. Også i tilfeller hvor det ikke er noen åpenbar mangeltilstand, har folsyre vist seg å redusere homocysteinnivået. Doser som er benyttet, varierer fra 0,2 mg (ca. RDA, Recommended Dietary Allowances) til svært høye doser på 40 mg (8). Den optimale dosen av folsyre i behandlingen av hyperhomocysteinemi er ikke fastlagt, men 0,2-1 mg daglig synes å være tilstrekkelig for de aller fleste.

Et nærliggende spørsmål er om individer som er homozygote for C677T-mutasjonen, trenger større doser folsyre. For å undersøke dette har vi behandlet 37 personer med plasma-totalhomocystein > 20 $\mu\text{mol/l}$ med 0,2 mg folsyre daglig. Ca. 60% responderte gradvis over 4-8 måneder med reduksjon i homocysteinnivået til normale nivåer. For de resterende individer falt nivået ved tilførsel av 5 mg folsyre daglig. Dette indikerer at homozygote bør være påpasselige med sitt folatinntak og sikre daglig tilskudd i overkant av anbefalt dose (RDA). Noen homozygote responderer dårlig på lav doser, men homocysteinnivået kan normaliseres ved å ta høyere doser folsyre.

Det gjenstår å vise at folsyre beskytter mot hjerte- og karsykdom, men flere intervensjonsundersøkelser er nå underplanlegging. Konservative beregninger basert på en nylig foretatt metaanalyse (8), tyder imidlertid på at i USA vil ca.9% av dødsfall pga. koronarsykdom hos menn og 5,4% hos kvinner kunne unngås ved folattilskudd.

Per Magne Ueland

LITTERATUR

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factor of risk in the development of coronary heart disease. Six-year follow-up experience. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
2. A WHO Scientific Group. Cardiovascular disease risk factors: new areas for research. WHO Technical Report Series nr. 841. Genève: WHO, 1994.
3. Mansoor AM, Vefring H, Kristensen O. Homocystein - en uavhengig risikofaktor for prematur karsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1663-7.
4. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995; 41: 340-2.
5. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum. Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-79.
6. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorder of transsulfuration. I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle De, red. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1995: 1279-1327.
7. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6369-73.
8. Motulsky AG. Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 17-20.
9. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk for stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395-8.
10. Robinson K, Mayer EL, Miller DP, Green R, van Lente F, Gupta A et al. Hyperhomocysteinemia and low pyrodoxal phosphate: common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825-30.
11. Graham I, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström L, Ueland PM et al. Homocysteine and vascular disease: The European concerted action project. I: Homocysteine metabolism. From Basic Science to Clinical Medicine. Boston, Dordrecht and London: Kluwer Academic Publishers, 1996: under trykking.
12. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland homocysteine study. *JAMA* 1995; 274: 1526-33.
13. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG et al. Identification of a candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation at the methylenetetrahydrofolate reductase locus. *Nature Genetics* 1995; 10: 111-3.

Publisert: 30. mai 1996. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2025. Lastet ned fra tidsskriftet.no 22. desember 2025.