

# Plasma homocystein, en risikofaktor for prematur karsykdom

## Plasmanivåer hos friske personer, under patologiske tilstander og legemiddelterapi

Homocystein er en forgreningsmetabolitt som dannes fra metionin. Den videre omsetningen er knyttet til metabolismen av vitamin B<sub>12</sub>, folater, vitamin B<sub>6</sub> og svovelaminsyrer. Medfødte enzymdefekter i homocysteinmetabolismen gir opphav til sykdomsgruppen homocystinuri, som oftest skyldes mangel på enzymet cystationin β-syntase. Disse pasientene utvikler prematur arteriosklerose. Det kliniske bildet forbedres ved tilførsel av stoffer som fungerer som kofaktorer i homocysteinmetabolismen, og en slik behandling reduserer plasma homocystein, men også forekomsten av hjerte—karsykdom.

Det finnes solid eksperimentell evidens for at homocystein er en aterogen agens og er mer effektiv i så måte i noen eksperimentelle systemer enn kolesterol.

I humant plasma finnes homocystein overveiende bundet til albumin (70 prosent) og cystein via en disulfidbro. Nyere metoder tillater bestemmelse av total plasma homocystein som inkluderer alle disse former. Normalnivåene varierer innen snevre grenser og er lavere hos premenopausale kvinner enn hos menn og postmenopausale kvinner. Undersøkelser de siste to årene viser at en moderat økning i plasma homocystein er sterkt korrelert til prematur arteriosklerose. Forstyrrelser i homocysteinmetabolismen synes å være tilstede hos 15—30 prosent av pasientene med prematur arteriosklerotisk sykdom. Moderat homocysteinemi er således en risikofaktor for hjerte—karsykdom, uavhengig av de etablerte risikofaktorer.

Homocystein er en svovelaminsyre som dannes fra metionin. Den ble beskrevet av *De Vigneaud* (1) allerede i 1932. Interessen for denne substansen øket betydelig da *Carson & Neill* (2) i 1962 under en screening av mentalt retarderte barn påviste homocystein i urinen fra to av disse pasientene. Omtrent samtidig gjorde *Gerritsen* og medarbeidere (3) et lignende funn ved undersøkelse av urinen fra et barn med multiple medfødte misdannelser. I de kommende 15 år ble det enzymologiske grunnlaget for homocystinuri klarlagt, og det ble påvist at den hyppigste metabolske defekt hos denne gruppe pasienter var mangel på enzymet cystationin β-syntase (4). En sentral person i dette arbeidet var dr *Harvey Mudd* ved NIH.

### Forfattere

**Per Magne Ueland**  
Professor, overlege,

**Helga Refsum**  
Forskningsstipendiat,  
NAVF, Seksjon for klinisk farmakologi,  
Institutt for farmakologi og toksikologi,  
Universitetet i Bergen, N-5021 Bergen.

Nord Med 1989; 104: 293-8.

Pasienter med den medfødte sykdommen homocystinuri har en rekke symptomer, innebefattet prematur karsykdom og mental retardasjon (5). Dette har inspirert til en økende forskningsaktivitet omkring homocysteins mulige betydning for arterioskleroseutvikling og sentralnervesystemets funksjon. I de senere år er det i tillegg blitt avdekket at de fleste kreftceller har defekter når det gjelder bruk og omsetning av homocystein (6).

Analyse av homocystein i biologisk materiale krever spesielle teknikker, og det er først i de siste årene man har hatt muligheten til å bestemme homocystein i blod fra et stort antall pasienter. Dette har åpnet for bruk av homocysteinbestemmelser i klinisk medisin. Denne artikkelen beskriver nytten av plasma homocysteinmålinger i klinikk og forskning og hvordan plasmanivået forandrer seg under forskjellige sykdommer og etter bruk av noen legemidler (7).

### Homocysteinmetabolismen

Homocystein er et produkt av S-adenosylmetioninavhengig transmetylering. Dette er den eneste kilden til homocystein i mammalske celler (8). Den videre omsetning er knyttet til viktige substanser som reduserte folater, vitamin B<sub>12</sub> og svovelaminsyrer

### Plasma homocysteine, a risk factor for premature vascular disease.

Homocysteine is a branch-point metabolite, the biological fate of which is linked to vitamin B<sub>12</sub>, reduced folates and vitamin B<sub>6</sub>. Various inborn defects in homocysteine metabolism, among which cystathionine β-synthase deficiency is most common, lead to the clinical condition homocystinuria. A central feature of this clinical state is premature arteriosclerosis. These patients benefit from agents serving as cofactors in homocysteine metabolism which both reduce the homocysteine levels in plasma and the incidence of vascular episodes.

Experimental data point to homocysteine as an arteriosclerotic agent.

Homocysteine in human plasma exists mainly as mixed disulfides with albumin (70 per cent) and cysteine. New methods determine total plasma homocysteine which includes all these species. Normal values for plasma homocysteine are lower in premenopausal women than in men and postmenopausal women. Impaired homocysteine metabolism seems to exist in 15—30 per cent of patients with premature cardiovascular disease. Moderate homocysteinemia is as a risk factor for cardiovascular disease, independent of conventional risk factors.

Apart from homocystinuria, vitamin B<sub>12</sub> deficiency causes the most extreme elevations of plasma homocysteine, and it has been established that plasma homocysteine is a more responsive parameter to impaired vitamin B<sub>12</sub> function than serum cobalamin. Massive increase in plasma homocysteine level is also observed in folate deficiency, whereas renal failure, some malignant states and psoriasis cause a moderate homocysteinemia.

High doses of folic acid reduce plasma homocysteine, and this innocuous mean should be considered as an intervention in patients with increased plasma level. Drugs like methotrexate, some anticonvulsants and 6-azauridine triacetate induce moderate elevation of plasma homocysteine, whereas a reduction is observed after penicillamine administration. Notably, nitrous oxide, known to inactivate vitamin B<sub>12</sub>, may induce high plasma homocysteine levels within hours, comparable to those observed during chronic vitamin B<sub>12</sub> deficiency. Thus, plasma homocysteine may reveal this iatrogenic state within hours, which otherwise may be diagnosed after weeks or months by means of established clinical or laboratory procedures.

(4). Homocystein fremstår således som en typisk forgreningsmetabolitt, hvilket i seg selv indikerer en sentral rolle i metabolsk regulering.

Homocystein kan enten omdannes til metionin for gjenbruk (salvage) eller nedbrytes. Førstnevnte reaksjon katalyseres i de fleste vev av enzymet metionin syntase (MH, *Figur 1*). Viktig er det at metionin syntase er et av de to enzymer som bruker vitamin B<sub>12</sub> som kofaktor. Det reduserte folatet, 5-metyltetrahydrofolat (5-metyl-THF), er metyldonor i denne reaksjonen. Denne reaksjonen har således en dobbeltfunksjon ved at den også omdanner transportformen 5-metyl-THF til tetrahydrofolat (THF). THF er i metabolsk likevekt med reduserte folater som inngår i syntesen av en rekke biologisk viktige stoffer, innbefattet tymidylat, en byggsten i DNA (4).

Metionin syntasereaksjonen forklarer den klinisk veldokumenterte relasjonen mellom vitamin B<sub>12</sub> og folater. Både folat- og vitamin B<sub>12</sub>-mangel gir megaloblastose, og folattilskudd kan delvis reversere benmargsforandringene forårsaket av vitamin B<sub>12</sub>-mangel. Disse relasjonene ble for 15 år siden belyst av den såkalte "methyl-folate trap"-hypotesen som sier at vitamin B<sub>12</sub>-mangel vil blokkere metionin syntase og derved vil de reduserte folater hopes opp som 5-metyl-THF (9).

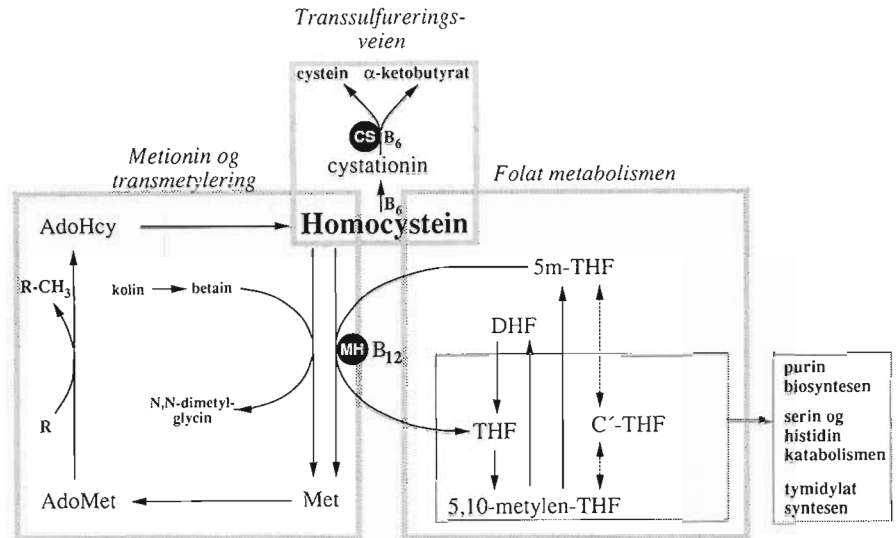
I lever og nyre finnes det en alternativ vei for gjenbruk av homocystein. Denne katalyseres av et enzym som bruker betain som metyldonor (4).

Den delen av homocystein som ikke omdannes til metionin kan enten eksporteres ut av cellen (til plasma) eller nedbrytes via den såkalte transsulfureringsveien ("transsulfuration pathway"). Første steg i denne nedbrytning katalyseres av cystationin β-syntase (CS, *Figur 1*), som bruker vitamin B<sub>6</sub> som kofaktor. Homocysteinmetabolismen er på denne måten også knyttet til vitamin B<sub>6</sub>(4).

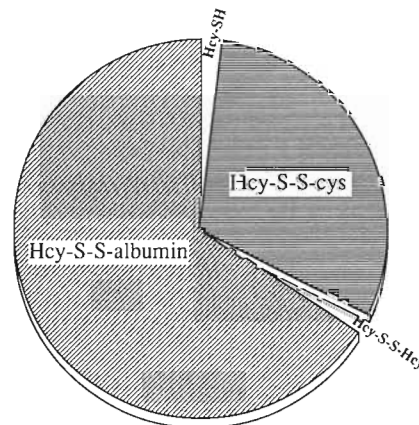
*Figur 1* oppsummerer endel sentrale reaksjonsveier.

### Homocystein i plasma fra friske personer

Homocystein er et meget reaktivt tiol som dannes disulfid med substanser i plasma. Dette er årsaken til at homocystein i plasma finnes i forskjellige former, hvorav homocystein-cysteinblandet disulfid utgjør mesteparten av den fraksjon som ikke er proteinbundet (10,11) (= fri fraksjon = syreløslig) mens albumin binder den resterende fraksjon (ca 70 prosent), trolig via en disulfidbinding (12). Den frie fraksjon inneholder også små mengder av homocystein (disulfidet) (11) og muligens det reduserte tiotet, homocystein (13) (*Figur 2*). Ved lagring av blod skjer det en gradvis forskyvning i retning mot bundet homocystein, og den frie fraksjon forsvinner (12). Disse forhold samt de lave meng-



*Figur 1. Homocysteinmetabolismen. Figuren viser homocysteins posisjon som forgreningsmetabolitt med tilknytning til metionin, reduserte folater og dets funksjoner, vitamin B<sub>12</sub> og vitamin B<sub>6</sub> samt nedbrytning via transsulfureringsveien. AdoHcy = S-adenosylhomocystein; AdoMet = S-adenosylmetionin; CS = cystationin β-syntase; C'-THF = redusert(e)folat(er) med en-karbon enhet; DHF = dihydrofolat; Met = metionin; MH = 5-metyl-THF-homocystein metyltransferase = metionin syntase; THF = tetrahydrofolat.*



*Figur 2. Forekomsten av forskjellige former av homocystein i humant plasma. Homocystein som blandet disulfid med albumin (Hcy-S-S-albumin) utgjør ca 70 prosent under normale forhold. Det meste som er igjen etter at plasmaproteinene er felt med syre (syreløslig), er det blandede disulfid mellom homocystein og cystein (Hcy-S-S-cys). Det finnes trolig kun små mengder av den reduserte formen (Hcy-SH) og disulfidet (Hcy-S-S-Hcy).*

der i plasma, er nok årsaken til at homocystein helt frem til midt på 1970-tallet ble oppfattet som ikke-eksisterende i blod fra friske personer (14).

De første rapporter om homocystein fra normalt blod var basert på måling av homocystein-cystein blandet disulfid ved hjelp av siste generasjons aminosyreanalyser. Nivået var 2–4 μmol/l, og signifikant høyere hos menn enn hos kvinner (10,15). Hos kvinner stiger nivået ved menopausen slik at postmenopausale kvinner har omlag samme nivå som menn (11).

Siden er analysene forbedret, og i 1985 introduserte vi et assay som bestemte alle de nevnte former av homocystein (fritt og proteinbundet), og summen betegnes total plasma homocystein (12). Dette assay og

andre nyere metoder som bestemmer total plasma homocystein (13, 16–20) bekrefter stort sett de tidligere undersøkelsene: Konsentrasjonen i plasma fra premenopausale kvinner er ca 7–10 μmol/l og 9–12 μmol/l hos menn. I 40–50 årsalderen stiger konsentrasjonen hos kvinner opp mot verdier man finner hos menn.

Etter peroral inntak av aminosyren metionin sees en midlertidig stigning i plasma homocystein. Dette er grunnlaget for den såkalte metioninbelastningstesten, hvor en standardisert dose metionin (vanligvis 0,1 g/kg) gies per os, og plasma homocystein bestemmes, vanligvis etter 4–8 timer (11, 20–25). En økning over det normale i plasma homocystein etter belastning oppfattes som ett tegn på nedsatt evne til å omsette homocystein; spesielt synes redusert katabolsk kapasitet å slå ut ved denne testen.

### Homocystinuri

Homocystinuri er en gruppe medfødte sykdommer som har som fellestrekk høye konsentrasjoner (ca 200 μM) av homocystein i blod og økt utskillelse av homocystein i urinen. Den vanligste formen skyldes mangel på enzymet cystationin β-syntase (CS, *Figur 1*), som arves autosomt resesivt. Insidensen av denne typen er 1:200 000, men med en betydelig opphopning i Irland og New South Wales. Omkring 700 pasienter er beskrevet til nå. Andre sjeldnere former som skyldes forskjellige defekter i remetyleringen av homocystein, er også beskrevet (4, 5, 26).

Pasienter med cystationin β-syntasemangel har en rekke defekter innbefattet linsedislokasjon, skjelettanomali, mental retardasjon og prematur hjerte-karsykdom (5).

Arteriosklerose og tromboembolisme i ung alder hos homocystinurikerne er en si-

tuasjon med besnærende likhet med den man ser hos pasienter med visse former for familær hyperkolesterolemi. Det var også disse kliniske funn som først pekte på homocystein som et arteriosklerotisk agens.

Karsykdom hos disse pasienter oppstår i arteriene og de store vener, og er hovedårsaken til at 20—75 prosent dør før oppnådd 30 år. Tromboembolisme kan imidlertid oppstå i alle aldre, til og med hos barn (5).

Alle former for homocystinuri, uansett tilgrunnliggende enzymdefekt, har en svær overhyppighet av karsykdom. Dette er et viktig argument for at homocystein er det aterogene agens. Den alternative forklaring at forskjellige enzymdefekter skulle forårsake arteriosklerose via forskjellige eller en annen felles mediator, er langt mindre sannsynlig (27).

Omkring 50 prosent av homocystinurikerne av typen cystationin  $\beta$ -syntasemangel viser bedring og nesten normalisering av homocysteinemien etter behandling med store doser pyridoksin (vitamin  $B_6$ ). Viktig er det at slik behandling også reduserer insidensen av kardiovaskulær sykdom. De responsive pasientene har en viss restaktivitet av cystationin  $\beta$ -syntase (5), og man antar at vitamin  $B_6$  utøver sin effekt ved å stimulere homocystein-katabolismen via dette enzymet. Noen av disse pasientene responderer også på folinsyre eller betain som antas å øke graden av homocysteinremetylering (4). Pasienter med defekt vitamin  $B_{12}$ -metabolisme og derigjennom metionin syntasesvikt, er blitt behandlet med kobalaminderivater (26).

### **Homocystein og arteriosklerose Eksperimentelle og epidemiologiske studier**

#### **Vitamin $B_6$ -mangel**

Vitamin  $B_6$  har en sentral funksjon i nedbrytningen av homocystein (Figur 1), og allerede i 1948 fremkalte *Rinehart & Greenberg* arteriosklerose på aper ved å gi en diett som manglet vitamin  $B_6$  (28). Vitamin  $B_6$ -mangel kan fremkalle homocystinemi hos forsøksdyr (29, 30) og hos mennesker (31) hvilket er forenlig med at karskaden medieres via homocystein.

Der finnes en omfattende litteratur som knytter vitamin  $B_6$ -mangel til arteriosklerose. Lavt vitamin  $B_6$  i serum er påvist hos røkere, og forbrenningsprodukter (fra sigaretter) som karbonmonoksyd og karbondisulfid induserer vitamin  $B_6$ -mangel. Hos kvinner som bruker perorale antikonseptiva sees lavt serum vitamin  $B_6$  (32). Dette er som kjent veldokumenterte risikofaktorer for arteriosklerose.

Antimetabolitten 6-azauridine triacetat som synes å ha vitamin  $B_6$  antagonistiske egenskaper, gir homocysteinemi. Stoffet ble tatt ut av klinisk bruk for 12 år siden som følge av overhyppighet av tromboemboli hos brukerne. Vitamin  $B_6$ -tilførsel motvirket homocysteinemien hos kanin

eksponert for 6-azauridin triacetat (33).

Et ti-talls epidemiologiske studier viser en sammenheng mellom vitamin  $B_6$ -mangel og hjerte-kar sykdom (27, 32, 34).

Flere befolkningsgrupper med lav forekomst av hjerte-kar sykdommer spiser store mengder frukt og grønnsaker som inneholder mye vitamin  $B_6$  mens kokt kjøtt og melkeprodukter har lite vitamin  $B_6$  relativt til protein og metionin. Koking medfører dekomponering av vitamin  $B_6$ . Eskimoenes kolesterolrike diett består av ukokt kjøtt som har høyt innhold av vitamin  $B_6$  (31).

#### **Mangel på andre faktorer**

Eksperimentelt påført kolinmangel hos rotter (35) og vitamin  $B_{12}$ -mangel hos sauer (36) fremkaller arteriosklerose. Begge disse tilstander øker plasma homocystein (37).

#### **Homocysteininfusjon**

Parenteral administrering av homocystein fremkaller arteriosklerose hos en rekke dyrearter innbefattet aper (27). Homocystein er faktisk mer effektiv enn kolesterol, selv om sistnevnte gies i så store doser at det utgjør en næringsmessig hovedbestanddel (31). Kort tid etter injeksjon av homocystein i forsøksdyr observeres flekkvis endotelskade, forkorting av platenes levetid og trombosedens. Ved langvarig administrering sees prearteriosklerotiske lesjoner (27).

#### **In vitro eksperimenter med isolerte celler**

Homocystein har mange effekter in vitro med direkte relevans til arteriosklerose. I dyrkede (odlade) celler som mangler cystationin  $\beta$ -syntase fremkaller homocystein aggregering av proteoglykan matrix (27). Homocystein øker prostaglandinproduksjonen i blodplater (38) og aktiverer koagulasjonsfaktorene XII (27) og V (39). Det er også påvist en direkte toksisk effekt på endotelceller som muligens kan forklares ved kobberkatalysert dannelse av hydrogenperoksyd som igjen virker cytotoxisk (40). Homocystinurikere har faktisk forhøyet serum kobber (41), og endotelceller fra slike pasienter er mer sensitive overfor homocystein enn celler fra friske personer (42). I cellekultur er det observert at homocystein senker adhesjonen mellom endotelceller, som fører til at disse løsner fra underlaget (43).

#### **Lipoproteiner og homocystein**

Homocystein oksyderer LDL, og det er holdepunkter for at LDL modifisert på denne måten ikke bindes til LDL-reseptoren, men interagerer med "scavenger"receptorer på makrofagene. På denne måten kan det tenkes at homocystein også påvirker opptak og metabolisme av serum lipider og fremmer dannelsen av skumceller. (44, 45).

### **Moderat homocysteinemi som risikofaktor for arteriosklerose**

Premenopausale kvinner har lavt plasma homocystein under faste. Etter menopausen stiger dette nivået, og konsentrasjon etter metioninbelastning stiger ofte over det nivå man ser etter belastning av menn (10, 11, 17, 20). *Boers* og medarbeidere fremsatte hypotesen at effektiv metioninmetabolisme beskytter premenopausale kvinner mot karsykdom (11).

Personer som er heterozygote med hensyn til cystationin  $\beta$ -syntasemangel har en enzymaktivitet i vev som er under halvparten av den man finner hos normale. Plasma homocysteinnivået hos disse personer er kun moderat forhøyet mens nivået etter metioninbelastning er signifikant over kontrollpersoners (21, 46—50). *Mudd* og medarbeidere sendte spørreskjema til obligate heterozygote, med spørsmål om hjerte-karsykdom, men kunne ikke påvise noen overhyppighet (51). Denne studien er blitt sterk kritisert, og det er faktisk blitt hevdet at dette materialet viser en overhyppighet hos heterozygote (52). *Boers* og medarbeidere (24) beskrev en opphopning av heterozygote personer blant pasienter med prematur arteriosklerose i perifere og cerebrale kar, men ikke blant hjerteinfarkt-pasienter. Homozygote pasienter har samme predileksjonsted for de arteriosklerotiske lesjoner.

De første undersøkelser på relasjonen mellom moderat homocysteinemi og hjerte-karsykdom tyder sterkt på at moderat homocysteinemi øker forekomsten av hjerte-karsykdom (14, 23, 24), men reservasjoner ble senere publisert (46). Disse undersøkelsene innbefattet kun et fåtall pasienter og var basert på måling (måning) av kun fritt homocystin-cystein blandet disulfid. En rekke nyere undersøkelser (17, 20, 25, 53—55) som inkluderer inntil 250 pasienter har påvist en klart signifikant relasjon mellom total plasma homocystein og prematur arteriosklerose i koronarkarene såvel som cerebrale og perifere kar. I dette arbeidet har den svenske nevrologen *Lars Brattström* i Lund stått meget sentralt (56).

Forstyrrelser i homocysteinmetabolismen, målt som forhøyet homocystein under faste eller etter metioninbelastning, synes å være tilstede hos mellom 15 og 30 prosent av pasientene med prematur arteriosklerotisk sykdom. Andelen er trolig høyest for lesjoner i cerebrale og perifere kar kontra koronarkar (23—25, 54, 55). Forhøyet plasma homocystein er sannsynligvis en uavhengig risikofaktor for hjerte-karsykdom (54, 55).

Hvis en moderat homocysteinemi spiller en rolle for utvikling av arteriosklerose skulle tilstander karakterisert ved et plasma homocysteinnivå under det normale ha en lav forekomst av hjerte-kar sykdommer. Downs syndrom er en slik tilstand

(57), som på grunn av sin trisomi av kromosom 21 kan ha økt gendose av enzymer som kodes på dette kromosomet. Cystationin  $\beta$ -syntase er lokalisert til kromosom 21 og pasienter med Downs syndrom er vist å ha økt nivå av cystationin  $\beta$ -syntase (166 prosent) (58) og følgelig lavt plasma homocystein (59). *Murdoch* og medarbeidere undersøkte allerede i 1977 fem Down pasienter mellom 40 og 66 år gamle, og påpekte det påfallende fravær av arteriosklerotiske lesjoner hos disse pasienter, som de fremsatte som en "atheroma free model" (60).

### **Plasma homocystein ved forskjellige patologiske tilstander**

#### **Vitamin B<sub>12</sub>- og folatmangel**

I løpet av de siste to årene er det publisert en rekke rapporter som viser at plasma homocystein er markert forhøyet ved vitamin B<sub>12</sub>-mangel (61–64). Det er en negativ korrelasjon mellom serum vitamin B<sub>12</sub> og plasma homocystein, og hos enkeltpasienter med vitamin B<sub>12</sub>-mangel er det målt ekstremt høye nivåer (opp mot 500  $\mu$ M) tilsvarende dem man ser hos homocystinurikere (63). Hos de fleste pasienter er det en god relasjon mellom plasma homocystein og de hematologiske funn (63). Plasma homocystein normaliseres 14 dager etter administrasjon av hydroksykobalamin (62). *Stabler* og medarbeidere konkluderer med at plasma homocystein (og substratet for det andre vitamin B<sub>12</sub>-avhengige enzymet) er en bedre parameter for diagnose og kontroll av vitamin B<sub>12</sub>-mangel enn serum kobalamin selv (64, 65).

Plasma homocystein er spesielt nyttig ved diagnose og oppfølging av vitamin B<sub>12</sub>-mangel når denne ikke ledsages av de typiske hematologiske funn (66). Nyere undersøkelse viser at dette ikke er sjelden forekommende. I en undersøkelse av 141 pasienter med nevropsykiatriske symptomer og vitamin B<sub>12</sub>-mangel hadde 20 prosent et normal blodbilde, mens plasma homocystein var betydelig forhøyet (64). Disse pasienter hadde god effekt av vitamin B<sub>12</sub>-behandling, som også normaliserte plasma homocystein (64). Det er videre beskrevet kongenitale defekter i kobalaminstoffskiftet der plasma homocystein vil kunne spille en avgjørende rolle for diagnose og terapi. Hos pasienter med såkalt cbl G-mutasjon er der defekt syntese av metylkobalamin og betydelig forhøyet plasma homocystein men serum kobalamin er normalt (16, 67). Det er nylig beskrevet en 21 år gammel kvinne med en slik defekt. Hun utviklet megaloblastiske forandringer sent i forløpet, og tilstanden ble oppfattet som multipel sklerose. Tilstanden forbedret seg ved vitamin B<sub>12</sub>-tilførsel. Forfatterne foreslår at vitamin B<sub>12</sub>-funksjonsforstyrrelser bør vurderes hos unge voksne med neurologiske eller psykiske symptomer av ukjent årsak (67). Bestemmelse av plasma homocystein vil

kunne avsløre en slik defekt, selv ved fravær av lavt serum kobalamin og makrocytose.

Sammen med vitamin B<sub>12</sub>-mangel er trolig folatmangel den tilstand som hyppigst vil være årsak til en markert økning i plasma homocystein. Flere undersøkelser har vist at plasma homocystein er nøye korrelert med serum folat (54, 63, 68). Spesielt interessant er det at plasma homocystein også er forhøyet hos personer med serum folat i nedre delen av normalområdet (68) hvilket kan tyde på at folatinntaket hos disse faktisk er for lite til å dekke behovet. Ved uttalt mangel (< 2ng/ml) er det påvist nivåer i området 100–200  $\mu$ M (63, 68). Analogt med vitamin B<sub>12</sub>-mangel, er trolig plasma homocystein en bedre parameter på den intracellulære folatstatus enn serum folat ettersom det er observert forhøyet plasma homocystein sammen med høy serum folat kort tid etter tilførsel av folinsyre. En slik tilsynelatende diskrepans kan forklares ved et lavt vevsfolat som ikke korrigeres umiddelbart etter tilførsel av folinsyre (68).

Mekanismen bak forhøyet plasma homocystein ved vitamin B<sub>12</sub>- og folatmangel er åpenbar. Enzymet metionin syntase benytter vitamin B<sub>12</sub> som kofaktor og 5-metyl-THF som metyldonor (*Figur 1*). Derfor vil begge mangeltilstander føre til hemming av gjenbruk (salvage) av homocystein til metionin.

Ved de svære økninger i sirkulerende homocystein som forekommer ved vitamin B<sub>12</sub>- og folatmangel, skulle en forventet økt forekomst av karsykdom. Når det gjelder vitamin B<sub>12</sub>-mangel er det som nevnt fremkalt karlesjoner eksperimentelt hos sau (får) (36). Hos mennesker er overhyppighet av lav serum vitamin B<sub>12</sub> påvist hos pasienter med prematur arteriosklerose (20, 46), men vitamin B<sub>12</sub>-mangel som isolert risikofaktor kan det bli vanskelig å dokumentere, fordi denne tilstand vanligvis forekommer ved høy alder. Videre er det rimelig å tro at forandringer i blodplattene (63) vil motvirke en trombosetendens. Det er påvist økt forekomst av folatmangel hos pasienter med koronarsykdom (54). Det kan tyde på at langvarig folatmangel har en aterogen effekt.

#### **Kronisk nyresvikt**

Plasma homocystein, både cystein-homocystein blandet disulfid (69–72) og protein-bundet homocystein (63, 73), øker opptil flere ganger over det normale nivået hos pasienter med nyresvikt. Økningen er positivt korrelert til serum kreatinin (69, 70), og dette kan tyde på at redusert renal utskillelse av homocystein bidrar til homocysteinemien. Redusert utskillelse er imidlertid vanskelig å godta som forklaring siden homocysteinutskillelsen hos normale er under 1 prosent av kreatinin clearance (18) og ca 0,1 prosent av omsetningen av labile metyl grupper (74).

Plasma homocystein senkes noe ved dialyse men når ikke normal nivå. Proteinbindingen av homocystein i plasma vil kunne motvirke fjerning ved dialyse (73).

Det er fremsatt spekulasjoner om homocysteinemien ved nyresvikt bidrar til den økte forekomst av karsykdom hos disse pasientene (72).

#### **Cancer**

Plasma homocystein er betydelig forhøyet hos noen kreftpasienter. Hos andre er nivået normalt (75, 76). Vi fant normal plasma homocystein hos 6 pasienter med sentvoksende solide tumores (76) men betydelig forhøyet hos 7 barn med akutt lymfatisk leukemi. Andre har også påvist høyt plasma homocystein hos leukemipasienter (75). Etter cytostatikabehandling faller nivået drastisk innen få dager og holder seg lavt inntil eventuelt residiv. Plasma homocystein synes således å være et mål på den totale belastning av hurtigprolifererende leukemiceller (*Refsum et al*, upublisert).

Økt plasma homocystein hos leukemipasienter skyldes trolig massiv eksport av homocystein fra leukemiceller. Det er vist at homocysteineksporten fra murine leukemiceller i kultur øker under celledeling. Dette kan forklares ved økt transmetylelingshastighet under celledeling samt at reduserte folater forbrukes til purin- og pyrimidinsyntesen i hurtigprolifererende celler. Det resulterer i en relativ mangel på 5-metyl-THF til metionin syntasereaksjonen.

#### **Psoriasis**

Pasienter med alvorlig psoriasis har et plasma homocystein nivå som er høyere enn hos normale personer og andre dermatologiske pasienter (77). Det er sannsynlig at mekanismen for homocysteinemien hos psoriatikere er analog til den som er foreslått ved cancer. Pasienter med alvorlig psoriasis har en svær belastning av hurtigprolifererende germinative celler i hudens basallag (78).

Hos psoriatikere er det påvist en økt forekomst av karsykdom (79).

*Figur 3* oppsummerer de omtrentlige nivåer av total plasma homocystein ved forskjellige fysiologiske og patologiske tilstander.

### **Farmakologisk modulering av plasma homocystein**

#### **Folinsyre**

Peroral tilførsel av høye doser folinsyre reduserer innen få dager total plasma homocystein hos pasienter med folatmangel (63). Hos pasienter med nyresvikt og homocysteinemi vil folinsyre redusere plasma homocystein, selv uten påvisbar folatmangel (71, 72).

*Bratstrøm* og medarbeidere var de første til å vise at høye doser folinsyre (5 mg daglig i 14 dager) reduserte plasma homocystein også hos friske personer med nor-



mal folatstatus (80). Reduksjonen var gjennomsnittlig 50 prosent men størst hos personer med høy plasma homocystein. Reduksjonen innbefattet plasmanivået både under faste og etter belastning. Andre kofaktorer som inngår i homocysteinmetabolismen, som vitamin B<sub>12</sub> og B<sub>6</sub>, hadde ingen effekt (81).

Folinsyre virker trolig ved å øke den intracellulære mengden av 5-metyl-THF som igjen fungerer som metyldonor i metionin syntasereaksjonen.

Den slående effekten av høydose folinsyre, som gir få eller ingen bivirkninger, peker mot en mulig terapi av forhøyet plasma homocystein (81).

### Metotrexat

Metotrexat senker mengden av reduserte folater innbefattet 5-metyl-THF (82), og remetylering av homocystein hemmes. Denne mekanismen er forenlig med resultater fra forsøk med celler i kultur. Metotrexat øker homocysteineksporten ut i mediet fra noen celletyper (83).

De observerte *in vitro* effekter av metotrexat på homocysteineksporten har sin parallell ved klinisk bruk av metotrexat. Metotrexat gitt som infusjon (1–13 g) til cancerpasienter forårsaker en kortvarig økning i plasma homocystein. (76). Selv lave doser metotrexat (25 mg) som gies til psoriatikere, forårsaker en moderat økning i plasma homocystein av noen dagers varighet. (77).

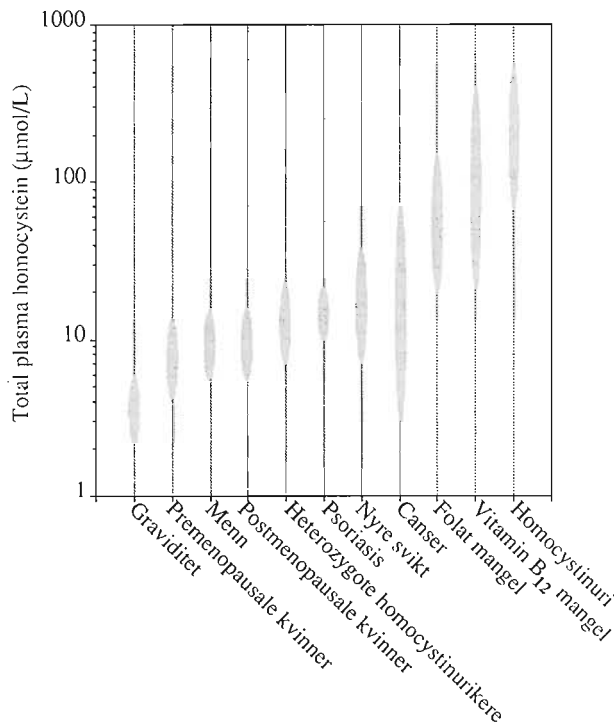
Effekten av lavdose metotrexat er viktige fordi den bekrefter at plasma homocystein er en sensitiv og responsiv parameter på intracellulær antifolat effekt. Videre bør det vurderes om den kortvarige homocysteinemien i seg selv kan representere en økt risiko for karsykdom (84).

### Nitrogenoksyd (lystgass)

Nitrogenoksyd oksyderer kob(II)alamin til kob(III)alamin. Vitamin B<sub>12</sub> inaktiveres på denne måten og kan ikke lenger fungere som en bærer av metylgruppen i metionin syntasereaksjonen. En rekke symptomer som macrocytær anemi og myelopati fremkalt av vitamin B<sub>12</sub>-mangel er beskrevet hos pasienter utsatt for langvarig nitrogenoksydeksponering (85).

Hos sau er det vist at nitrogenoksyd øker utskillelsen av homocystein i urinen (86), og hos flaggermus, en art som raskt utvikler nevrologiske skader ved nitrogenoksydeksponering, sees en markert økning i plasma homocystein (87). Disse observasjoner hos forsøksdyr er i overensstemmelse med nedsatt homocysteinmetabolisme.

Enzymet metionin syntase inaktiveres hos pasienter utsatt for nitrogenoksyd, og inaktiveringens ledsages av en reduksjon i plasma metionin. Plasma metionin er imidlertid ingen god markør på reduksjon av den vitamin B<sub>12</sub>-avhengig metionin syntasen fordi metioninnivået reduseres



Figur 3. Plasma homocystein ved endel fysiologiske og patologiske tilstander. Angivelsene er omtrentlige (ungefårlige) og basert til dels på preliminære data.

av en rekke anestesimidler og den postoperative anorexi (85).

Sammen med en nederlandsk gruppe har vi nylig vist at nitrogenoksyd gir en markert økning i plasma homocystein innen 3–8 timer; hos noen pasienter øker nivået inntil 5 ganger. Innen så kort tid etter eksponering gir nitrogenoksyd ingen reduksjon av serum kobalamin fordi de anvendte analysemetoder ikke skiller mellom nativt og oksydert kobalamin. Plasma homocystein fremstår således som en mulig unik parameter for tidlig å avsløre tap av funksjonelt vitamin B<sub>12</sub> under nitrogenoksyd anestesi.

### Penicillamin

Penicillamin er en cysteinanalog med anti-reumatisk effekt. Stoffet har dessuten kolerende egenskaper og er derfor virksomt i behandlingen av tungmetallforgiftning og Wilsons sykdom (88).

Penicillamin reduserer betydelig plasma homocystein hos homocystinurikere (89), men senker også nivået (50 prosent) hos pasienter med reumatoid artritt. Siden sistnevnte pasientgruppe ikke har forhøyet plasma homocystein, er det grunn til å anta at penicillamin også reduserer plasma homocystein hos friske personer med normalt eller moderat forhøyet nivå (90). Den mulige terapeutiske gevinst av penicillaminets evne til å redusere moderat forhøyet plasma homocystein er ikke avklart.

Plasma homocystein reduseres under penicillamininterapi trolig som en følge av høy renal clearance av det blandede disulfid mellom homocystein og penicillamin.

### Antiepileptika

De fleste antiepileptika kan indusere folatmangel ved lengre tids bruk, og det har

vært spekulert på om interferens med folatmetabolisme på en eller annen måte er knyttet til den antiepileptiske effekt (91). Blant de funn som er gjort vedrørende antiepileptika og folatmetabolismen, er en reduksjon av enzymet som genererer 5-metyl-THF potensielt viktig når det gjelder metabolismen av homocystein (92, 93). Preliminære data tyder på at både fenytoin og karbamazepin forårsaker en moderat men signifikant økning i plasma homocystein.

### Østrogen og østrogenstatus

Kjønnsforskjeller når det gjelder plasma homocystein tyder på at steroidhormoner virker på homocysteinmetabolismen. Et markert fall i plasma homocystein under graviditet (94), en tilstand karakterisert ved høyt nivå av sirkulerende østrogen, støtter en slik mulighet. Forsøk på å belyse effekten av østrogen ved å tilføre disse til forsøksdyr og friske kvinner har imidlertid ikke gitt entydige resultater. Preliminære data tyder på at noen kvinner som tar antikonsepsjonsmiddel har forhøyet plasma homocystein, men hos de fleste sees en reduksjon av nivået (95).

Forandringer i plasma homocystein under behandling med østrogenantagonisten tamoxifen synes å være avhengig av nivået før behandling. Hos pasienter med høye nivåer førte tamoxifenbehandling til en gradvis reduksjon i nivået over måneder; hos pasienter med lavt nivå ble det observert en gradvis økning i plasma homocystein (Lien og medarbeidere, upubliserte data).

Effekten av steroider og observasjoner med tamoxifen kunne tyde på at plasma homocystein fremviser en polymorf respons etter endring i østrogenstatus. Det er

viktig å undersøke en slik mulighet for om mulig å identifisere personer med økt risiko for tromboemboli ved inntak av østrogenholdige preparater.

### Konklusjon

Den intracellulære metabolismen av homocystein er avhengig av vitamin B<sub>12</sub>, folater og vitamin B<sub>6</sub>. Siden forstyrrelser i metabolismen kompenseres ved en cellulær eksportmekanisme, kan plasmanivåene av homocystein gjenspeile en ubalanse i forholdet mellom produksjon og omsetning. Dette er det cellebiologiske grunnlaget for at plasma homocystein avtegner seg som en meget nyttig diagnostisk laboratorietest, spesielt ved vitamin B<sub>12</sub>- og folatmangel, men også ved mer sjeldne tilstander som medfødt homocystinuri. Variasjoner i plasma homocystein vil også gjenspeile andre sykdomstilstander som nyresvikt, cancer og psoriasis, men betydningen av plasma homocystein ved utredningen av disse tilstander er ikke avklart.

Det finnes solide holdepunkter for at homocystein er en aterogen agens, og moderat homocysteinemi er en isolert risikofaktor for prematur arteriosklerotisk sykdom. Dette motiverer undersøkelser rettet mot farmakologisk påvirkning av homocysteinivået i plasma. Høye doser folin-

syre reduserer nivået, selv ved moderat homocysteinemi, og denne intervensjonen er nærmest bivirkningsfri. Andre legemidler (metotrexat, antiepileptika, penicillamin) har vist seg å påvirke homocysteinivået i plasma, og effekten bør vurderes mot deres bivirkningsprofil. Østrogen og forandret østrogenstatus er relatert til forekomst av hjerte-karsykdom, og det er derfor viktig å få avklart hvordan preparater med slik effekt virker på plasmanivået.

Plasma homocystein har et stort potensiale som diagnostisk og mulig prognostisk parameter i klinisk medisin. Produzentene av automatisert analyseutstyr og ferdiglagede kits samt de klinisk biokjemiske laboratorier ved våre større sykehus bør ta konsekvensen av dette og inkludere en slik analyse i sitt repertoar.

### Litteratur

- Mudd SH, Levy HL. Disorders of transsulfuration. I: Stanbury JB (Eds). Metabolic Basis of Inherited Diseases. New York: McGraw-Hill Publications, 1983: 522-59.
- Skovby F. Homocystinuria. Clinical, biochemical and genetic aspects of cystathionine  $\beta$ -synthase and its deficiency in man. Acta Paediatr Scand 1985; 321:1-21.
- Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease. Modulation by pharmacological intervention and pathological states. J Lab Clin Med 1989; (accepted).
- Ueland PM. Pharmacological and biochemical aspects of S-adenosylhomocysteine and S-adenosylhomocysteine hydrolase. Pharmacol Rev 1982; 34:223-53.
- Chanarin I, Deacon R, Lumb M, Muir M, Perry J. Cobalamin-folate interrelations: A critical review. Blood 1985; 66:479-89.
- Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. Clin Chem 1985; 31:624-8.
- McCully KS. Homocysteine theory of arteriosclerosis: Development and current status. Atherosclerosis Rev 1983; 11:157-246.
- Israelsson B, Brattström LE, Hultberg BJ. Homocysteine and myocardial infarction. Atherosclerosis 1988; 71: 227-34.
- Brattström L. Homocysteine in vascular disease. A clinical study of homocysteine metabolism in health and in vascular disease. Thesis, University of Lund, 1989.
- Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988; 318:1720-8.
- Refsum H, Ueland PM, Kvinnsland S. Acute and long-term effects of high-dose methotrexate treatment on homocysteine in plasma and urine. Cancer Res 1986; 46:5385-91.
- Brattström LE, Israelsson B, Jeppson J, Hultberg BL. Folic acid — an innocuous means to reduce plasma homocysteine. Scand J Clin Lab Invest 1988; 48:215-21.

Fullstendig litteraturliste kan fås fra forfatterne.



Blekinge Läns  
Landsting

VÄSTRA SJUKVÅRSDISTRIKTET



LÅNGVÅRDSMEDICINSKA/  
REHABILITERINGSKLINIKEN

Länslasarettet i Karlshamn söker

## ÖVERLÄKARE

med spesialistkompetens i långvårdsmedicin - geriatrik.

Ref nr 08496.

Kliniken förfogar över 43 vårdplatser, dagvårdsavdelning och mottagning. Västra Sjukvårdsdistriktet planerar att öppna en enhet med 16 vårdplatser för psykiatrisk omvårdnad, utredning och diagnostik, tillhörande kliniken.

Lön: Enligt överenskommelse. Ange löneanspråk.

Är Du intresserad, hör av Dig till  
basenhetschef/klinikchef B Max Petersen.  
Facklig företrädare är Sten Jensen.  
Tfn 0454 - 80 000 vx.

Välkommen med Din ansökan till Distriktsstaben,  
Västra Sjukvårdsdistriktet, Länsmansvägen 1,  
374 80 Karlshamn. Sista ansökningsdag är 1989 - 12 - 11.

### Nya överdirektörer i Socialstyrelsen

Den svenska regeringen har förordnat Carl-Anders Ivarsson (socialtjänstfrågor) och doc Olof Edhag (hälso- och sjukvårdsfrågor) till överdirektörer i Socialstyrelsen från 1 januari 1990. Olof Edhag är överläkare och biträdande klinikchef vid Huddinge sjukhus medicinska avdelning.



UMEÅ  
SJUKVÅRSDISTRIKT

REGION- OCH UNIVERSITETS-  
SJUKHUSET I UMEÅ  
ONKOLOGISKA KLINIKEN

## Underläkarvikariat

Onkologiska klinikens allmänna avdelning erbjuder Dig vikariat som underläkare under våren 1990. Stora möjligheter till förlängning finns.

Såväl icke-specialister med intresse för onkologi som specialister inom annan disciplin som önskar en tids sidoutbildning är välkomna.

För närmare upplysningar kontakta snarast doktor Mikael Eriksson, tel 090-10 28 55 eller personalsekretärare Margareta Backman, tel 090-10 10 33. Facklig företrädare SACO Ingrid Granath, tel 090-10 29 10.