Bo Norberg, docent, medicinkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Homocystein – inte riskfaktor men väl bristmarkör och riskmarkör

Under det senaste året har debatten stått het om homocysteinets rätta natur – om det är en bristmarkör och/eller en riskmarkör. För att bredda och fördjupa synen på homocystein hade de kliniska kemisterna ordnat ett minisymposium vid riksstämman i Göteborg 2000 [1]. Förutom föredragen, som hölls av Johan Hultdin, Anders Isaksson, Jan-Håkan Jansson, Johan Lökk och Björn Hultberg, hördes flera viktiga inlägg från den sakkunniga publiken.

SAMMANFATTAT

Homocystein är det prov som säkrast utesluter brist på B_{12}, folat och pyridoxin samtidigt som det reagerar snabbast för uppseglande brist på dessa B-vitaminer.

Homocysteinökning är inte specifik för vitaminbrist utan kan bero på nedsatt njurfunktion, rubbningar i sköldkörtelfunktionen eller medfödda rubbningar i ämnesomsättningen.

Vid demenstillstånd samvarierar homocysteinvärdet med de kognitiva funktionerna. Behandling av bakomliggande vitaminbrist både förbättrar de kognitiva funktionerna och sänker homocysteinvärdet.

Homocystein är en riskmarkör för vaskulär sjukdom. Det samvarierar med sjukdomsrisken, men sambandet är sannolikt inte kausalt och det är osäkert om homocysteinsänkning leder till motsvarande sänkning av vaskulär sjuklighet och dödlighet. Därför kvalificerar homocystein sig inte som riskfaktor i strikt mening.

Homocystein som bristmarkör

Vid brist på vitamin B_{12} stiger homocysteinvärdet i plasma, eftersom homocystein inte kan remetyleras till metionin (Figur 1). B_{12} är koenzym vid remetyleringen av homocystein till metionin. En brist på B_{12} kan inte kompenseras genom ett överskott på folat. Homocysteinvärdet förblir förhöjt. Också vid brist på folat (B_9) stiger homocysteinvärdet (Figur 1), eftersom metyltetrahydrofolat är substrat (metyldonator) vid remetyleringen av homocystein till metionin. En brist på folat kan inte kompenseras med ett överskott på B_{12}. Homocysteinvärdet förblir förhöjt. Vid brist på pyridoxin (B_6) hämmas nedbrytningen av homocystein till cystein. En pyridoxinbrist tros leda till att homocysteinvärdet blir patologiskt högt efter metioninbelastning. Höga doser pyridoxin kan i sig ge neuropati, eftersom homocysteinutsöndringen är kopplad till en förlust av metylgrupper [jfr 2].

Det förtjänar också att framhållas att höga homocysteinvärden (30–200 µmol/l) hos äldre personer i regel är uttryck för brist på ett eller flera B-vitaminer. Några av våra vanliga mediciner – trimetoprim, metotrexat, protonpumpshämmare – kan interferera med omsättningen av dessa vitaminer, vilket leder till homocysteinstegring, eftersom homocystein är den snabbaste och känsligaste markören för uppseglande brist.

Olika sätt att mäta folat

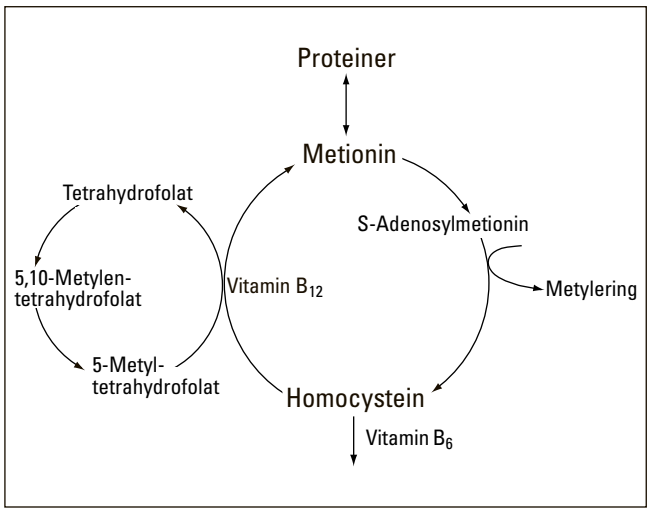
Folat har en central roll i »enkolsmetabolismen«. Det är lättare och billigare att mäta folat i serum än i blodkroppar. S-folat är ett aktuellare uttryck för kroppens folattillgångar än B-folat, eftersom B-folat utgör ett slags medelvärde för kroppens folatstatus under de sista tre månaderna; den röda blodkroppen har en överlevnadstid på 120 dagar och dess folathalt avspeglar kroppens folatförråd när den bildades.

De markörer som reagerar tidigast vid folatbrist är P-homocystein och S-folat. Homocystein har dessutom förtjänsten att det reagerar även för »funktionell folatbrist«, tillstånd då kroppen inte klarar sig trots »normala« halter av folat i serum och blod. Det mest kända exemplet på ökat folatbehov är genetiska variationer (polymorfism) i anlagen för enzymet metylentetrahydrofolatreduktas. Förändringar i de arvsanlagen är vanliga. Av statistiska skäl kan man räkna med att bara 10–15 av de 100 personer som kunde tränga sig in i symposiesalen saknade sådana förändringar. Dock är inte alla varianter förenade med funktionell folatbrist. Bara tio av åhörarna kan beräknas ha sådan brist, om de går utan folatbehandling.

Ett högt homocysteinvärde kan utvärderas med mer specifika men mindre känsliga test för kobalaminer, folater och metylmalonsyra i serum. Den kanske vanligaste orsaken till lätt förhöjt homocysteinvärde är en begynnande njurskada, vanligen med fortfarande normalt kreatininvärde. Enkla men känsligare njurfunktionsprov är på väg in i klinisk rutin. Även störningar i sköldkörtelfunktionen och föregående antibiotikabehandling kan trassla till en bristutredning.

Homocystein som riskmarkör

Nomenklaturförvirringen på området är allmän i den engelska litteraturen. Man skriver »risk factor without proved causal



Figur 1. *Förenklad bild av metioninmetabolismen.*

significance« och »risk factor« om vartannat. Jan-Håkan Jansson [1] utgick i sitt föredrag från den stringenta definition som refererats av Gisela Dahlquist i LT 4/2000 [3]:

1. Riskmarkör – associerad med sjukdomsrisk utan att kausalsamband föreligger.
2. Riskdeterminant – associerad med sjukdomsrisk, kausalsamband kan föreligga men är inte bevisat.
3. Riskfaktor – associerad med sjukdomsrisk, kausalsamband troligt, intervention modifierar sjukdomsförloppet.

Den aktuella ställningen för homocystein som riskmarkör är att 8 av 20 prospektiva undersökningar på personer utan tidigare etablerad kärlsjukdom visade ett samband med kärlhändelser. Tolv av dessa 20 undersökningar kunde inte påvisa något sådant samband.

I dagsläget platsar homocystein inte som riskfaktor. Möjligen kan det vara en riskmarkör eller riskdeterminant för blodproppssjukdom hos personer med etablerad kärlsjukdom, men detta är osäkert då publicerade studier är få och små [jfr 4].

Eftersom resultaten av intervention mot högt homocysteinvärde inte är entydiga finns det behov av fler studier, där man undersöker tillräckligt stora populationer och korrigerar för andra relevanta variabler, särskilt nedsatt njurfunktion.

Kliniska aspekter på bristutveckling

Brist på B_{12}, folat och/eller pyridoxin kan bero på för dåligt intag, matsmältnings- och/eller ämnesomsättningsdefekter hos den enskilde patienten och ökat behov av ett visst vitamin.

Vitamin B_{12} frigörs genom pepsinspjälkning i magsäckens sura miljö från sin bindning till äggviteämnen i födan. Denna fas i matsmältningen kan hämmas av brist på saltsyra, brist på enzym eller behandling med protonpumpshämmare, exempelvis omeprazol. Från magsäckens parietalceller utsöndras också intrinsic factor (IF). Atrofisk gastrit med aklorhydri anses vara den vanligaste orsaken till B_{12}-brist.

I magsäckens normalt sura miljö binds frigjort B_{12} till haptokorrin. I tunntarmens alkaliska miljö har intrinsic factor större affinitet till B_{12}. Komplexet B_{12}–IF binds i nedersta tunntarmen till en specifik receptor, cubilin, och tas upp i tarmväggscellen, enterocyten. Sjukdomar i distala ileum – inflammation, ärftlig receptorbrist, kirurgiska resektioner – leder till B_{12}-brist. I enterocyten löses B_{12} från intrinsic factor och binds i stället till haptokorrin och transkobalamin.

I blodet transporteras B_{12} vidare med haptokorrin (70–80 procent) och transkobalamin (20–30 procent). Bara B_{12} bundet till transkobalamin kan tas upp i kroppens celler. S-kobalaminer (»S-B_{12}«) är ett samlingsbegrepp för alla former av B_{12} i serum. Det är därför ett normalt S-kobalaminvärde aldrig utesluter B_{12}-brist. Däremot är låga S-kobalaminvärden i regel associerade med B_{12}-brist.

Folat tas upp i övre delen av tunntarmen. Upptaget kan störas av mediciner, alkohol och slemhinneskador som vid celiaki. Även pyridoxin tas upp i övre delen av tunntarmen. S-folatvärde ovanför nedre referensgränsen utesluter inte funktionell folatbrist. Det är ännu svårare att korrekt mäta pyridoxin i serum än att mäta folat i serum. Det är rimligt att anta att upptagsrubbningar för folat och pyridoxin i viss utsträckning samvarierar.

Från de redovisade kliniska synpunkterna är det rimligt att föreslå homocystein som första sållningsprov vid misstanke om B-vitaminbrist. Det är det prov som snabbast och känsligast reagerar för uppseglande brist. Omvänt utesluts brist mer pålitligt av ett normalt homocysteinvärde än av något annat rutinprov. Ett högt homocysteinvärde behöver ofta karakteriseras noggrannare med de mer specifika proven, innan beslut om fortsatt handläggning kan fattas.

Gärna skaffa barn men först fullgoda B-vitaminförråd

Högt homocysteinvärde som uttryck för brist på B-vitaminer är associerat med ofrivillig barnlöshet, missfall och fosterskador. Neuralrörsdefekter är en karakteristisk skada som dessvärre ofta leder till livslång förlamning i ben och underkropp. Mot den bakgrunden har man diskuterat att folatberika mjölet i Sverige till ett genomsnittligt kosttillskott på 0,2–0,3 mg. Sådan berikning har skett i USA, Kanada och Ungern. I många andra länder överväger man också att införa folatberikning.

I Sverige saknas i stort sett entusiasm för att berika mjölet med folat. Det är en osäker och drastisk metod, en rallarsving för folkhälsan. Det är troligt att de som behöver berikningen bäst får minst del av den, eftersom deras hälsa och livsstil sannolikt inte är den genomsnittliga. Till det kommer att folat som kosttillskott inte är av karaktären »dagen efter« och inte ens »dagen före«. En kvinna ska gå in i graviditet med fullgoda förråd av B-vitaminer för att minimera risken för missfall och fosterskada.

Med tanke på den diskussion som ägde rum borde man kanske överväga att diskutera med producenterna av kosttillskott. Det förefaller troligt att det går att formulera något kommersiellt erbjudande om kosttillskott som är träffsäkrare och lätthanterligare än folatberikning av mjöl.

Gammal är äldst

I dagens svenska samhälle är B_{12}-brist de äldres sjukdom. Omkring 80 procent av dem som utvecklar brist är över 69 år, när bristen upptäcks. Vanligen är det en kombination av allmänna kliniska symtom – trötthet, parestesier, balansrubbningar, nedsatt sensibilitet – och laboratorietest som leder till diagnos. De neuropsykiatriska symtomen dominerar i debuten. Den klassiska blodbristen hinner oftast inte utveckla sig.

Prövning av sensibilitet i fotsulorna och vibrationssinne i de yttre fotknölarna är snabba och känsliga prov. Om klinisk bild och laborationer är oklara kan testbehandling med vitamin B_{12} och folat ges. Då är det tillrådligt att följa upp efter 4–8 veckors behandling. På den tiden hinner homocystein röra sig i riktning mot normalisering, och vibrationssinne och sensibilitet börjar vakna till liv – och ibland även patienten, som ofta under längre tid vant sig vid sitt tillstånd.

Olika behandlingsstrategier

Den klassiska behandlingen vid neuropsykiatriska symtom på B_{12}-brist är injektionsbehandling. Många läkare är vana

vid den behandlingen och litar på den. På senare år har dock oral behandling vid neuropsykiatriska symtom accepterats i ökande utsträckning. Någon enighet på den här punkten kanske inte går att nå under de närmaste åren.

Antingen man väljer injektion eller tablett är normaliseringen av ett mycket högt homocysteinvärde (100–200 µmol/l) en tidskrävande process. Det är klokt att räkna med 2–4 månaders behandling, innan homocysteinvärdet normaliserats. Litteraturens snabba normalisering av homocysteinvärden vid behandling bygger på måttligare stegringar, i stort sett under 30 µmol/l.

Det är också värt att understryka att behandlingsresultatet blockeras, om behandling av en »monobrist« leder till att en »dubbelbrist« demaskeras. I uttalade bristsituationer räcker inte preparat avsedda som kosttillskott eller profylax. Det här är sannolikt en viktigare distinktion än skillnaden mellan spruta och tablett.

Homocystein och kognition

Hos patienter med demenstillstånd korrelerar homocystein och folat med symtom, demensgrad och kognitiv funktion, vilket inte metylmalonat och kobalaminer gör [1].

Vid demenstillstånd med förhöjt homocysteinvärde förbättras kognitiva funktioner snabbt under behandling med vitamin B_{12} och folat. Med »snabbt« menas här veckor eller månader. Motsvarande förbättring saknas hos patienter med demenstillstånd och homocysteinvärde under övre referensgränsen för åldersgruppen [1].

Hur de här observationerna ska tolkas är inte alldeles klart. Kroppens B_{12}-förråd har en långsammare omsättning än kroppens förråd av folater och pyridoxin. Det är tänkbart att troliga samband mellan B_{12} och kognitiva funktioner inte syns under de observationsförhållanden som förelåg i dessa studier.

Och sedan …

Fortfarande är homocystein i klinisk rutin ett nytt och spännande område med betydande skillnader i tänkesätt och tolkningar. Det är önskvärt att de stora kliniska disciplinerna – allmänmedicin, internmedicin och psykiatri – tar tag i de här frågorna och ordnar ett fullständigt symposium till nästa rikstämma.

Referenser

1. Nilsson P, Hultdin J, Isaksson A, Jansson JH, Lökk J, Hultberg B. Homocystein – bristmarkör och riskmarkör? Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea 2000;109(2):228.
2. Hultdin J. Vitamin B6 och polyneuropati [debatt]. Rondellen 2000;4. URL: http://www.rondellen.net
3. Dahlquist G. Fetal virusinfektion en riskfaktor för typ 1-diabetes hos barn. Läkartidningen 2000;97:313-5.
4. Hultdin J. Trials of trials – effects of homocystein-lowering regimes on atherothrombotic disease [editorial]. The Rondel 2000;5. URL: http://www.rondellen.net

Särtryck
Läkartidningen

Kunskaperna om lungcancerns biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter.

Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. De har nu samlats i ett 36-sidigt häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 60 kronor.

Lungcancer

Beställer härmed.....ex av ”Lungcancer”

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker