

# Homocystein kan ge ytterligare en bit till demenspusslet

## Tillskott av B-vitamin tycks dämpa progressionen av hjärnatrofi



**JOHAN LÖKK**, adjungerad professor, överläkare, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet, Stockholm  
 johan.lokk@karolinska.se

Äldre personer uppvisar hjärnatrofi som sammanhänger med det naturliga åldrandet [1]. Denna atrofi förekommer även hos kognitivt intakta personer, är mer uttalad hos patienter med lindrig kognitiv störning och mest uttalad hos patienter med Alzheimers sjukdom [2, 3].

Eftersom progressionen av denna hjärnatrofi är snabbar hos patienter med lindrig kognitiv störning som konverterar till Alzheimers sjukdom än vid störning som inte gör det, är det viktigt att hitta markörer som kan bestämma atrofiproggressionen. Det är rimligt att anta att reduktion av progressionen skulle kunna hämma konversionen till Alzheimers sjukdom [2].

### Homocystein – en markör

Förhöjda nivåer av plasmahomocystein tycks vara en markör, som är associerad med både regional och total hjärnatrofi även hos friska äldre [4]. Man har också observerat att måttligt förhöjda homocysteinnivåer har associerats med ökad risk för demens i många såväl tvärsnittsstudier som prospektiva studier [5, 6]. Liknande samvariation har observerats med hjärt-kärlsjukdom [7, 8].

Homocysteinnivåerna bestäms i stor utsträckning av kroppens nivåer av B-vitaminerna folat, B<sub>12</sub> och B<sub>6</sub>, vilka är involverade i metabolismen av metionin, där lägre nivåer av dessa vitaminer ger förhöjda homocysteinnivåer [9].

Det är då naturligtvis intressant att utvärdera om supplementering med dessa B-vitaminer, utöver en sänkning av homocysteinnivåerna, också kan ha kliniskt positiv effekt på kognition och/el-

ler några somatiska symtom såsom insjuknande i hjärt-kärlsjukdom.

### Studier väcker frågor

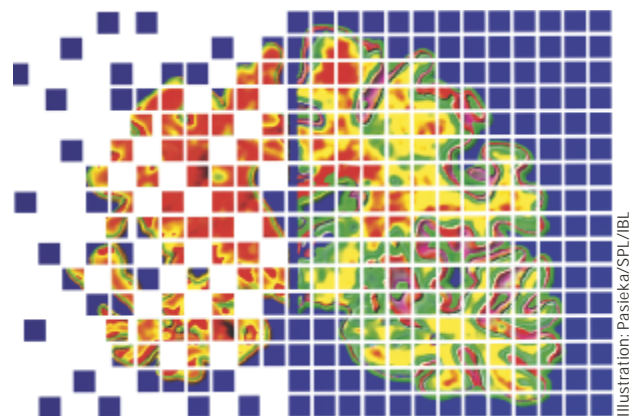
Ett flertal supplementeringsstudier med olika kombinationer och doser av dessa B-vitaminer har inte visat någon riskreduktion vad gäller hjärt-kärlsjukdom med undantag för en möjlig riskreduktion för stroke [10-12]. Vad gäller supplementering vid nedsatt kognition eller demens är konsensus att effekten uteblir [13]. Dock visar enskilda studier att supplementering kan ha viss positiv effekt på specifika psykometriska test [14, 15].

I alla dessa studier som inte visar någon effekt på kliniska parametrar måste man dock fråga sig om det är rätt kombination av vitaminer, rätt doser, rätt duration, rätt definierad patient eller patienter med för låg initial homocysteinnivå, som inte möjliggör mer uttalad sänkning.

### VITACOG-studien visar effekt

Nyligen publicerade OPTIMA-gruppen (Oxford Project to Investigate Memory and Ageing) resultaten av VITACOG-studien, som är en randomiserad, dubbelblindad kontrollerad interventionsstudie med dagliga doser av kombinationen 0,8 mg folat, 0,5 mg B<sub>12</sub> och 20 mg B<sub>6</sub> alternativt placebo till 271 personer över 70 år med diagnosen lindrig kognitiv störning [16].

I den subgrupp på 168 personer som fullföljde studien gjordes hjärn-MR vid starten och i slutet av interventionen, som pågick i 24 månader. Målsättningen var att undersöka om progressionen av hjärnatrofi påverkades av denna substitution.



Progressionen av hjärnatrofi hos äldre med lindrig kognitiv störning kan minskas genom tillskott av homocysteinsänkande B-vitaminer, konkluderas i VITACOG-studien.

Illustration: Pasieka/SPL/IBL

Man fann att hjärnatrofi-hastigheten per år i medeltal var 0,76 procent i behandlingsgruppen mot placebo-gruppens 1,08 procent, dvs en 30-procentig minskning av progressionstakten i behandlingsgruppen. Denna minskning åtföljdes av en signifikant skillnad i förändring av homocysteinnivåerna i behandlingsgrupp respekti-

### Sammanfattat

**Förhöjda nivåer** av homocystein (bristmarkör för B-vitaminerna B<sub>12</sub> och folat) tycks samvariera med såväl hjärt-kärlsjukdom som kognitiv störning men är omdiskuterad som orsak eller konsekvens.

**En aktuell** kontrollerad interventionsstudie med kombinationen 0,5 mg B<sub>12</sub>, 0,8 mg folat och 20 mg B<sub>6</sub> dagligen alternativt placebo under 2 år till patienter med lindrig kognitiv störning visade signifikant lägre progression av hjärnatrofi i B-vitamingruppen, utöver sänkning av homocysteinnivåer.

**Patienter med de** högsta initiala homocysteinnivåerna halverade progressionen. Patienter med lägst progression av hjärnatrofin uppvisade bättre minnestestresultat.

**Lindrig kognitiv** störning är ett växande problem, där konklusiva behandlingsalternativ i dag saknas.

ve placebogrupp (från 11,25 till 8,72 mmol/l respektive från 11,27 till 12,14 mmol/l).

Behandlingseffekten var störst hos dem som hade högsta initiala homocysteinnivåerna, med en halverad atrofiproggression hos dem i översta kvartilen (>13,0 mmol/l) men ingen effekt hos dem i lägsta kvartilen (<9,5 mmol/l).

Detta ska ses i skenet av tidigare studier, där förhöjda homocysteinnivåer tycks predicera temporallobatrofi hos patienter med alzheimer [17] och progressionen av hjärnatrofi vid lindrig kognitiv störning korrelerar med kognitiv nedsättning i flera test [2].

Trots att studien inte var statistiskt beräknad för den kliniskt intressanta parametern kognition, fann man i en post hoc-analys att de med lägst atrofihastighet hade bättre resultat i minnestestet MMSE (Mini-mental state examination).

## Ännu ingen grund för rekommendation

I VITACOG-studien konkluderar författarna att den ökade progressionen av hjärnatrofi hos äldre med lindrig kognitiv störning kan minskas genom behandling med homocysteinsänkande B-vitaminer.

Detta kan ha implikationer i den kliniska vardagen, eftersom prevalensen av lindrig kognitiv störning är mellan 14 och 18 procent hos personer över 70 år [18] och ungefär hälften av dessa konverterar till alzheimer eller någon annan demensform inom 5 år [19].

Detta innebär att det är av yttersta vikt att identifiera behandlingar, både farmakologiska och icke-farmakologiska, som kan minska eller förebygga denna konvertering.

Men det är långt ifrån detsamma som att rekommendera patienter att profylaktiskt ge tillskott av dessa B-vitaminer i doser med vitamin B<sub>12</sub> hundratals gånger högre än dagsbehovet och folat flera gånger högre än dagsbehovet för att förhindra demensutveckling – dels behövs det fler och större bekräftande studier, dels tycks det inte vara harmlöst med en sådan B-vitaminsuppläggning på grund av bl.a. observerade risker för utveckling av vissa typer av cancer [20].

## Alternativ ur det kliniska perspektivet

Ur ett vetenskapligt perspektiv är en liten, positiv studie egentligen enbart en stimulans till att göra fler och större studier.

Men ur det kliniska perspektivet, där man som läkare har en patient med diagnostiserad lindrig kognitiv störning, som efterfrågar behandling för att reducera risken för försämring, måste man fråga sig om detta är en möjlig pusselbit i brist på och i väntan på alternativ.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Efter denna artikels tillkomst har forskare från Sverige och Finland rapporterat epidemiologiska resultat om vitamin B<sub>12</sub>:s riskreducerande effekt för utveckling av Alzheimers sjukdom. Forskargruppen följde 271 symtomfria äldre personer i Finland under 7 år från 1998. De fann då att den aktiva delen av vitamin B<sub>12</sub> – holotranskobalamin – och även bristmarkören homocystein påverkade risken att utveckla alzheimer.*

*Starkast samband fann de vid högre nivåer av holotranskobalamin, som tycktes ha en*

*skyddande effekt, medan högre nivåer av homocystein tycktes ge ökad risk för alzheimer, trots att man justerat för andra kända riskfaktorer för alzheimer.*

*Redan nu vet vi ju också att äldre personer löper risk att få i sig otillräckligt med vitamin B<sub>12</sub> på grund av dels sämre kosthållning och olämplig matuppvärmning, dels försämrat upptag.*

*Vad man nu önskar är studier om vilken roll vitamin B<sub>12</sub>/holotranskobalamin spelar för utveckling av alzheimer. Dessutom behövs större, bekräftande supplementeringsstudier.*

*Referens: Hooshmand B, Solomon A, Käreholt I, Leiviskä J, Rusanen M, Ahiluoto S, et al. Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2010;75:1408-14.*

## REFERENSER

1. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci*. 2003;23:3295-301.
2. Seshadri S, Wolf PA, Beiser AS, Selhub J, Au R, Jacques PF, et al. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the Framingham Offspring Study. *Arch Neurol*. 2008;65:642-9.
3. McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13:235-9.
4. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B-vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;8(9):e12244. doi: 10.1371/journal.pone.0012244
5. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009;66:1447-55.

## Vill du skriva en medicinsk kommentar?

Välkommen! Men kontakta först Stefan Johansson, medicinsk redaktionschef: stefan.johansson@lakartidningen.se

Utmanande  
saklig

Läkartidningen