

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/26019>

Please be advised that this information was generated on 2019-03-25 and may be subject to change.

# Hyperhomocysteinemie

DR. G.H.J. BOERS

*Internist, Academisch Ziekenhuis  
Nijmegen*

## Samenvatting

*De laatste 15 jaar is overtuigend aangetoond dat een verhoogde homocysteïnespiegel in het bloed een risicofactor is voor vaatziekte, zelfs indien deze veel geringer verhoogd is dan bij de stofwisselingsstoornis homocystinurie. Een dergelijke milde hyperhomocysteinemie wordt bij ongeveer 20 à 30% van vroegtijdig arteriosclerotische patiënten aangetoond. Deze risicofactor oefent onafhankelijk van de conventionele factoren zijn effect uit en lijkt een even groot excessief risico van vaatziekte op te leveren als hypercholesterolemie en roken. Recent werd ook een synergistische interactie ervan met hypertensie en roken aanmerkelijk gemaakt. Dit zou homocysteïne verlagende interventie vooral veelbelovend maken bij die personen bij wie milde hyperhomocysteinemie in combinatie met deze conventionele risicofactoren voorkomt.*

## Inleiding

Homocystinurie is een aangeboren stofwisselingsstoornis, waarbij de verwerking in het lichaam van het essentiële zwavelhoudende aminozuur methionine geblokkeerd is. De klassieke vorm berust op een cystathioninesynthasedeficiëntie (afbeelding 1, enzym 1). In het bloed en in het weefsel treedt een aanzienlijke ophoping op van homocysteïne en methionine; cysteïne daarentegen wordt onvoldoende gevormd. Het defect erft autosomaal-recessief over. De prevalentie is zeer laag, in Nederland wellicht 1 : 100 000. Nog zeldzamer zijn andere vormen van homocystinurie die berusten op een ernstige deficiëntie van methyleentetrahydrofolaatreductase (afbeelding 1, enzym 4), een

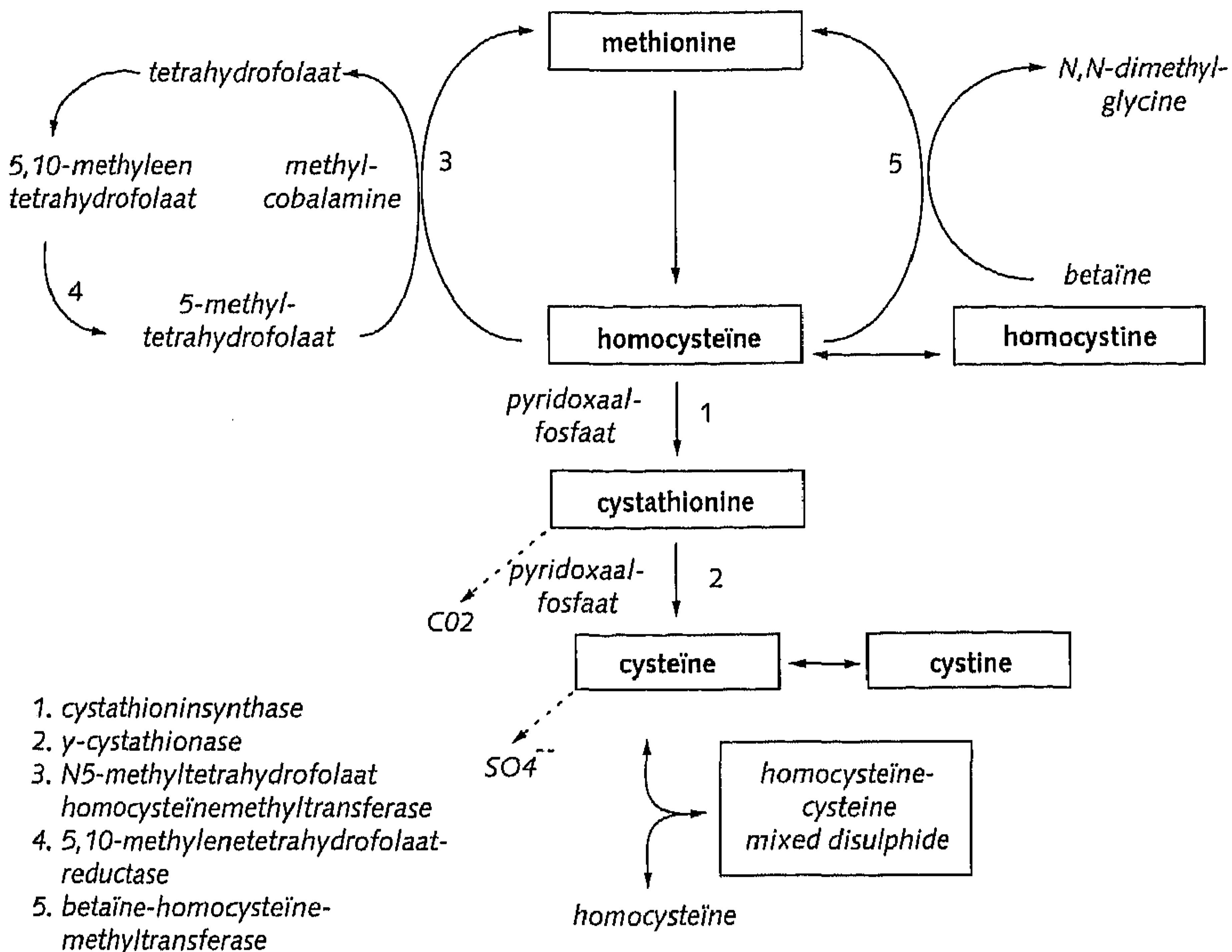
enzym dat het cosubstraat in de remethylering van homocysteïne naar methionine aanmaakt. Ook zijn er vormen van homocystinurie die behoren bij de zogenaamde cobalamineziekten, waarbij methylcobalamine, de cofactor bij de remethylering zelf (afbeelding 1, enzym 3), niet kan worden gesynthetiseerd. Van dergelijke vormen van homocystinurie zijn in de literatuur slechts zo'n 50 gevallen beschreven. Door hun zeer ernstige hyperhomocysteinemie zijn ze doorgaans op kinderleeftijd al fataal.

Bij patiënten met klassieke homocystinurie, die dus ook gekenmerkt wordt door ernstige hyperhomocysteinemie, komen opvallend veel occluderende arteriële ziekten op jonge leeftijd en ook trombo-embolieën voor. Voor een onbehandelde patiënt onder de leeftijd van 30 jaar is de kans hierop al 50%<sup>1</sup>. Dit heeft de aandacht gevestigd op ernstige hyperhomocysteinemie als een zwaarwegende risicofactor voor vaatziekte. De invloed hiervan op de volksgezondheid is echter te verwaarlozen, gezien de zeer lage prevalentie van deze 'inborn error'.

## Milde hyperhomocysteinemie

Indien ook een lichte verhoging van homocysteïnebloedspiegels, een zogenaamde milde hyperhomocysteinemie, een risicofactor zou zijn voor vaatziekte, zou dit wél betekenis hebben voor de volksgezondheid op grond van een veelvuldiger voorkomen hiervan in de populatie. Wanneer een dergelijke milde hyperhomocysteinemie echter alleen zou kunnen bestaan op basis van dragerschap voor de klassieke homocystinurie zoals vroeger is verondersteld<sup>2,3</sup>, maakt de betrekkelijk lage prevalentie van dit dragerschap de relevantie ervan als potentiële risicofactor voor vaatziekte weer twijfelachtig.

Tegenwoordig wordt echter steeds duidelijker dat dragerschap voor klassieke



Afbeelding 1. Metabolisme van het essentiële aminozuur methionine bij de mens.

homocystinurie slechts sporadisch de basis is van milde hyperhomocysteinemie zoals die bij vasculaire patiënten kan worden gevonden<sup>4</sup>. Een matig verminderde activiteit van methyleentetrahydrofolatreductase (afbeelding 1, enzym 4), berustend op homozygotie voor een thermolabiele mutant, is recent beschreven als een veel frequentere oorzaak<sup>4,5</sup>. De prevalentie van heterozygotie voor een dergelijk gemuteerd allel kan in sommige populaties wel 50% bedragen<sup>4</sup>.

Onderzoek naar andere mutaties in remethyleringsenzymen, zoals in methyltetrahydrofolaathomocysteinemethyltransferase (afbeelding 1, enzym 3), die via een matige vermindering van enzymatische activiteit tot milde hyperhomocysteinemie aanleiding kunnen geven, wordt momenteel ondernomen. Naast deze erfelijk bepaalde defecten in het methionine/homocysteïnemetabolisme, zijn inmiddels ook niet-genetische factoren aangetoond als mogelijke oorzaken van milde hyperhomocysteinemie, zoals vitamine B-deficiënties, verminderde nierfunctie en gebruik van

bepaalde geneesmiddelen (methotrexaat, theofylline, nicotinezuur enzovoort).

### Milde hyperhomocysteinemie als risicofactor voor arteriële vaatziekte

Ten einde een mogelijke rol van milde hyperhomocysteinemie als risicofactor voor vaatziekten te onderzoeken was het logischerwijze nodig om vasculaire patiënten op aanwezigheid hiervan te screenen. Een dergelijke screening leek echter niet eenvoudig vanwege de al in 1972 gepubliceerde bevinding dat de milde hyperhomocysteinemie bij obligate dragers voor klassieke homocystinurie slechts te ontmaskeren was na een methioninebelasting<sup>6</sup>. Wilcken en Wilcken (1976) waren de eersten die een methioninebelastingstest uitvoerden bij vasculaire patiënten, namelijk bij 25 jonge patiënten met coronaire hartziekte. Van hen bleek 28%, gemeten 4 uur na het innemen van 0,1 gram methionine per kg lichaamsgewicht, homocysteïnebloedspiegels te hebben die

hoger waren dan die van controlepersonen en die overeenkwamen met spiegels van obligate dragers voor klassieke homocystinurie<sup>7</sup>. Boers e.a. publiceerden in 1983 en 1985 dat een dergelijke postload milde hyperhomocysteinemie ook gevonden kon worden in 28% van de patiënten met premature perifere arteriële of cerebrovasculaire ziekten<sup>2,8</sup>. Een hoge frequentie van voorkomen van milde hyperhomocysteinemie bij vasculaire patiënten werd ook bevestigd door Clarke e.a. in 1991. Deze laatste auteurs voerden methioninebelastingstests uit ook bij vasculaire patiënten, die bekend waren met andere risicofactoren voor hart- en bloedvaatziekten zoals hypertensie, hypercholesterolemie en roken. Het was daarbij duidelijk dat het effect van milde hyperhomocysteinemie optrad onafhankelijk van al of niet de aanwezigheid van deze conventionele risicofactoren<sup>3</sup>. Sindsdien werden in vele centra methioninebelastingstests uitgevoerd bij vasculaire patiënten. Pooling van de tot 1994 vergaarde gegevens bij in totaal 750 patiënten en 200 controlepersonen laat zien dat milde hyperhomocysteinemie kon worden aangetoond bij 21% van de patiënten met coronair, bij 24% van de patiënten met cerebraal, bij 32% van de patiënten met perifeer vaatlijden en bij 2% van de controlepersonen<sup>9</sup>.

Vanaf de beginjaren negentig werd de 'totale'-homocysteïnebepaling ingevoerd. Deze meet niet alleen de spiegels van 'vrij' homocysteïne, aanwezig in bloed als disulfidhomocystine (= homocysteïne-S-S-homocysteïne) en homocysteïne-S-S-cysteïne, maar ook die van de eiwitgebonden fractie, die onder normale omstandigheden ongeveer 70% van alle in het bloed aanwezige homocysteïne omvat. Daardoor vallen nuchtere 'totale' spiegels in absolute maat hoger uit en is onderscheid tussen normo- en hyperhomocysteinemie wellicht mogelijk op grond van een eenmalige meting. Dergelijke 'basale' homocysteïne spiegels waren tot 1992 al bij ongeveer 1 500 vasculaire patiënten en 1 400 controlepersonen uitgevoerd. Ze bleken verhoogd bij 10 tot 24% van de coronaire patiënten, bij 23 tot 47% van de patiënten met cerebrovasculaire of perifere arte-

riële ziekten en bij 7% van de controlepersonen<sup>10</sup>.

Een recente meta-analyse, gepubliceerd in 1995 door Boushey e.a., omvatte 27 studies van vóór 1994 met in totaal ingesloten 2 500 patiënten met coronair vaatlijden, 900 met cerebrovasculaire en 700 met perifere arteriële ziekte, naast duizenden controlepersonen<sup>11</sup>. De hieruit berekende odds ratio als een schatting van het relatieve risico voor personen met verhoogde homocysteïnespiegels was 1,7 (95%-betrouwbaarheidsinterval (CI) 1,5 tot 1,9) voor coronaire ziekte; 2,5 (95%-CI 2,0 tot 3,0) voor cerebrovasculaire aandoeningen; 6,8 (95%-CI 2,9 tot 15,8) voor perifere arteriële ziekte. Indien voor de berekening alleen de ingesloten data van nuchtere homocysteïnebepalingen werden gebruikt, verschilden de odds ratio's niet wezenlijk van de bovengenoemde, die waren afgeleid van basale (nuchtere of eenmalige) of postload-bepalingen. Dit is een indicatie dat verhoogde nuchtere bloedspiegels een even sterk verhoogd risico van cardiovasculaire ziekten inhouden als verhoogde postload-waarden. Voor een toename van de homocysteïnespiegel van 5  $\mu\text{mol/l}$ , hetgeen ongeveer overeenkomt met één standaarddeviatie van de gemiddelde spiegel in de normale bevolking, kon berekend worden dat dit leidde tot een stijging van 40 tot 60% van het relatieve risico van coronaire aandoeningen, hetgeen vergelijkbaar is met het effect van een toename van de cholesterolbloedspiegel van dezelfde orde. Hieruit werd geconcludeerd dat beide risicofactoren even sterk zijn in hun atherogeen effect.

### Europees onderzoeksproject 'Hyperhomocysteinaemia and vascular disease'

Conclusies uit gepoolde data hebben hun beperking wat betreft hun validiteit. Derhalve is in het begin van de jaren negentig een Europees onderzoeksproject gestart getiteld 'Hyperhomocysteinaemia and vascular disease' als een groot multicentrisch case-control-onderzoek. Het doel was tweeledig: het leveren van definitief bewijs

van de associatie tussen milde hyperhomocysteinemie en arteriële vaatziekte, en het onderzoeken van eventuele interacties tussen deze nieuwe risicofactor en conventionele risicofactoren zoals hypercholesterolemie, hypertensie en roken. Negentien centra uit 11 Europese landen recruteerden 750 vasculaire patiënten en 800 controlepersonen volgens strikt uniforme criteria. Bepalingen van nuchtere en postload-homocysteïnespiegels, concentraties van relevante B-vitaminen, lipidenprofielen enzovoort werden in centrale laboratoria uitgevoerd om het effect van methodologische verschillen in de uitkomsten uit te sluiten.

Nuchtere en postload-homocysteïnespiegels in het bovenste quintiel (= 20%) van de verdeling bij de controles, in dit geval nuchtere waarden boven 12  $\mu\text{mol/l}$  en postload-waarden boven 38  $\mu\text{mol/l}$ , werden al als hyperhomocysteinemisch gedefinieerd. Door de keuze van zulke lage afkappunten moeten de resultaten uit deze studie ook relevant zijn voor de gezondheidszorg, omdat hyperhomocysteinemie hierdoor een factor is met een zeer hoge prevalentie in de bevolking. De resultaten van dit door de Europese Gemeenschap gesubsidieerde onderzoek zijn zeer recent in alle details gepubliceerd<sup>12</sup>. Bij deze lage afkappunten bleken de odds ratio's voor vasculaire ziekte van nuchtere en postload-hyperhomocysteinemie te zijn: respectievelijk 2,2 (95%-CI 1,7 tot 2,7) en 2,1 (95%-CI 1,7 tot 2,7). Indien de odds ratio's werden gezuiverd van de effecten van conventionele risicofactoren die tevens bij de ingesloten vasculaire patiënten aanwezig konden zijn, bleven deze vrijwel gelijk. Dit wijst erop dat milde hyperhomocysteinemie inderdaad onafhankelijk van de aanwezigheid van hypercholesterolemie, hypertensie en roken de vaatwand beschadigt. Odds ratio's voor coronaire, cerebrovasculaire of perifere arteriële ziekten waren gelijk. Milde hyperhomocysteinemie als risicofactor voor vaatziekte bleek tot een even groot relatief risico te leiden als hypercholesterolemie en roken, maar hypertensie tot een hoger. Zeer opvallend was de synergistische interactie van hyperhomocysteinemie met hypertensie en ook roken, hetgeen erop duidt dat deze factoren

elkaar potentiëren in het effect op de vaatwand wanneer ze tegelijk aanwezig zijn bij een patiënt.

### Milde hyperhomocysteinemie als risicofactor voor veneuze vaatziekte

Naast de hoge frequentie van voorkomen van arteriële complicaties worden ook veelvuldig trombo-embolieën gezien bij klassieke homocystinurie met ernstige hyperhomocysteinemie<sup>1</sup>. Weinig en relatief kleine onderzoeken hebben tot nu toe de samenhang bestudeerd tussen milde hyperhomocysteinemie en veneuze trombose. De resultaten van deze onderzoeken zijn tegenstrijdig. Den Heijer e.a. bewezen echter recent in grote groepen van patiënten dat het eerste optreden van een diepe veneuze trombose en ook een recidief daarvan geassocieerd was met de individuele homocysteïnespiegel<sup>13,14</sup>. Nuchtere spiegels boven de 95e percentiel van de normale verdeling van controlewaarden bleken te leiden tot een odds ratio van 2,5 (95%-CI 1,2 tot 5,2) voor de eerste trombose en 3,1 (95%-CI 1,4 tot 6,8) voor een recidief. Bevestiging van deze positieve associatie vanuit andere centra wordt afgewacht. Een mogelijke interactie tussen milde hyperhomocysteinemie en andere trombofiele factoren zoals factor V-Leiden-mutatie is bestudeerd, maar de resultaten komen niet overeen<sup>13,15,17</sup>. De plasmahomocysteïnespiegel bleek ook een onafhankelijke voorspellende factor te zijn voor het optreden van een cerebrovasculair accident en arteriële trombose bij patiënten met systemische lupus erythematosus, maar vreemd genoeg niet voor veneuze trombose<sup>18</sup>. Gegevens over interactie tussen milde hyperhomocysteinemie en niet-erfelijke risicofactoren voor trombose, zoals gebruik van hormonale anticonceptie, zwangerschap, immobilisatie, maligniteit enzovoort, ontbreken nog.

### Conclusie

Op grond van onderzoeken tot nu toe lijkt het bewijs wel geleverd dat milde

hyperhomocysteinemie een sterke en onafhankelijke risicofactor is voor occluderende arteriële ziekten. De mogelijke associatie met veneuze trombose is minder bestudeerd. Homocysteïnebloedspiegels in de bovenste quintiel (= 20%) bij controlepersonen leiden al tot een verdubbeling van de kans op arteriosclerotische aandoeningen vergeleken met lagere spiegels. Als risicofactor voor vaatziekte lijkt milde hyperhomocysteinemie even sterk als hypercholesterolemie en roken. Vooral het effect van hypertensie en ook van roken op de vaatwand wordt sterk gepotentieerd, indien tegelijk milde hyperhomocysteinemie bestaat. Derhalve lijken vooral de patiënten met een combinatie van milde hyperhomocysteinemie en deze conventionele risicofactoren profijt te kunnen hebben van homocysteïneverlagende interventie door middel van behandeling met foliumzuur en vitamine B6. Dit echter alleen indien in de toekomst bewezen wordt dat eliminatie van deze risicofactor ook inderdaad het optreden van vaatziekte kan voorkomen. Deze klinische trials zijn onderweg.

## Literatuur

- 1 Mudd SH, Skovby F, Levy HL e.a. The natural history of homocystinuria due to cystathionine- $\beta$ -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1-31.
- 2 Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels JMF e.a. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 1985;313:709-15.
- 3 Clarke R, Daly L, Robinson K e.a. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
- 4 Kluijtmans LAJ, Heuvel LPWJ van de, Boers GHJ e.a. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35-41.
- 5 Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ, Stevens EMB, Trijbels FJM, Blom HJ. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995;56:142-50.
- 6 Sardharwalla IB, Fowler B, Robinson AJ, Komrower GM. Detection of heterozygotes for homocystinuria. *Arch Dis Child* 1974;49:553-9.
- 7 Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:211-5.
- 8 Boers GHJ, Schoonderwaldt HC, Schulte PBM, Trijbels JMF, Smals AGH, Kloppenborg PWC. Heterozygosity for homocystinuria: a risk factor of occlusive cerebrovascular disease? *Clin Genet* 1983;24:300-1.
- 9 Boers GHJ. Hyperhomocysteinemia: a newly recognized risk factor for vascular disease. *Neth J Med* 1994;45:34-41.
- 10 Ueland PM, Refsum H, Brattström L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr (eds). *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function*. New York: Marcel Dekker, 1992:183-236.
- 11 Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274:1049-57.
- 12 Graham IM, Daly LE, Refsum HM e.a. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997;277:1775-81.
- 13 Den Heijer M, Koster T, Blom HJ e.a. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
- 14 Den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WBJ e.a. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995;345:882-5.
- 15 Mandel H, Brenner B, Berant M e.a. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden, effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:763-8.
- 16 D'Angelo A, Fermo I, d'Angelo SV. Thrombophilia, homocystinuria, and mutation of the factor V gene. (Letter) *N Engl J Med* 1996;335:289.
- 17 Quéré I, Lamarti H, Chadeaux-Vekemans B. Thrombophilia, homocystinuria, and mutation of the factor V gene. (Letter) *N Engl J Med* 1996;335:289.
- 18 Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IM. Events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-4.

## Aanbevolen literatuur

Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York, NY: Mc Graw Hill International Book Co; 1995,1279-327.

## Trefwoorden

methionine  
homocysteïne  
atherosclerose  
trombose  
vitamine B