

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/2066/26020>

Please be advised that this information was generated on 2019-03-20 and may be subject to change.

Hyperhomocysteinemie als risicofactor voor vaatziekten

G.H.J. Boers

Bij patiënten met een homozygote vorm van cystathionine synthase deficiëntie ("klassieke homocystinurie; Figuur 1, enzym 1), die gekenmerkt wordt door ernstige hyperhomocysteinemie, komen opvallend veel occluderende arteriële ziekten op jonge leeftijd en ook tromboembolieën voor. Voor een onbehandelde patiënt onder de leeftijd van 30 jaar is de kans hierop al 50%¹. Dit heeft de aandacht gevestigd op ernstige hyperhomocysteinemie als een zwaarwegende risicofactor voor vaatziekte. Echter, de invloed hiervan op de volksgezondheid is te verwaarlozen gezien de zeer lage prevalentie van deze inborn error van het metabolisme van methionine, in Nederland waarschijnlijk niet hoger dan 1:100.000.

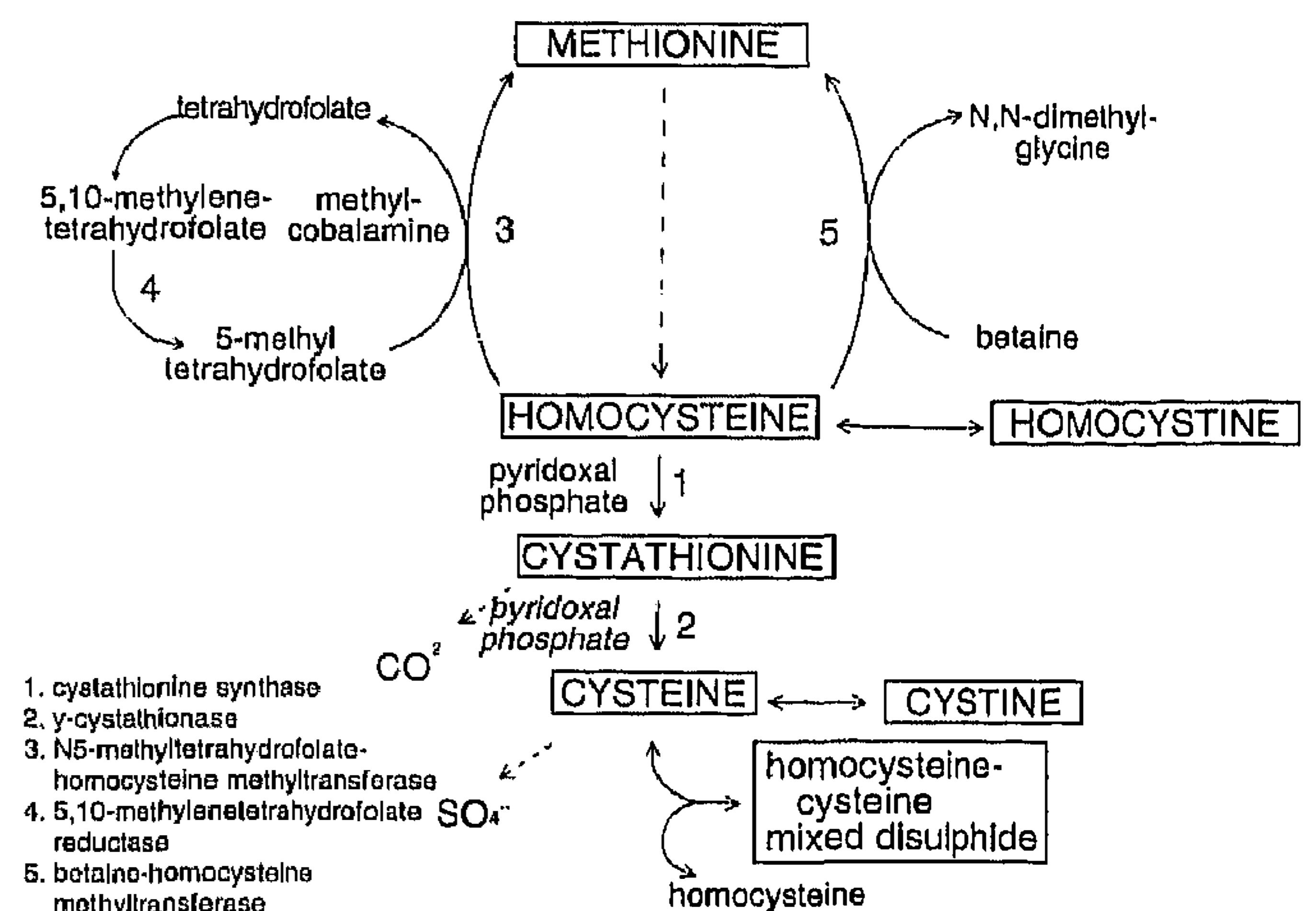
Indien ook een lichte verhoging van homocysteïne bloedspiegels, een zogenaamde milde hyperhomocysteinemie, een risicofactor zou zijn voor vaatziekte, dan zou dit wél betekenis hebben voor de volksgezondheid op grond van een veelvuldiger voorkomen hiervan in de populatie. Wanneer een dergelijke milde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

Echter, tegenwoordig wordt steeds duidelijker dat dragerschap voor klassieke homocystinurie slechts sporadisch de basis is van milde hyperhomocysteinemie zoals die bij vasculaire patiënten kan worden gevonden⁴. Verminderde activiteit van methyleentetrahydrofolaat reductase, een enzym dat de remethylering van homocysteïne naar methionine katalyseert (Figuur 1, enzym 4), berustend op homozygotie voor een thermolabele mutant, is recent beschreven als een veel frequentere oorzaak^{4,5}. De prevalentie van heterozygotie voor een dergelijk gemuteerd allel kan in sommige populaties wel 50% bedragen⁴.

Onderzoek naar andere mutaties in remethyleringsenzymen, zoals in methyltetrahydrofolaat-homocysteïne methyltransferase (Figuur 1, enzym 3), leidend via een matige vermindering van enzymatische activiteit tot milde hyperhomocysteinemie, wordt momenteel ondernomen. Naast deze erfelijk bepaalde defecten in het methionine/homocysteïne metabolisme, 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, theophylline, nicotinezuur, et cetera).

Om een mogelijke rol van milde hyperhomocysteinemie als risicofactor voor vaatziekten te onderzoeken, was het logischerwijze nodig om vasculaire patiënten op aanwezigheid hiervan te screenen. Echter, een dergelijke screening leek niet eenvoudig vanwege de bevinding al in 1972 gepubli-

ceerd, dat de milde hyperhomocysteinemie bij obligate dragers voor klassieke homocystinurie slechts te ontmaskeren was na een methioninebelasting⁶. Wilcken e.a. 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, homocysteïne bloedspiegels te hebben hoger dan controlepersonen en overeenkomend met spiegels van obligate dragers voor klassieke homocystinurie⁷. Boers e.a. publiceerden in 1983 en 1985 dat een dergelijke postload milde hyperhomocysteinemie ook gevonden kon worden in 28% van patiënten met premature perifere arteriële of cerebrovasculaire ziekten^{2,8}.



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

Een hoge frequentie van voorkomen van milde hyperhomocysteinemie bij vasculaire patiënten werd ook bevestigd door Clarke e.a. in 1991. Deze laatste auteurs voerden methioninebelastingstesten 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 het al of niet aanwezig zijn van deze conventionele risicofactoren³. Sindsdien werden in vele centra methioninebelastingstesten uitgevoerd bij vasculaire patiënten en pooling van de tot 1994 vergaarde gegevens bij in totaal 750 patiënten en 200 controlepersonen laat zien dat milde hyperhomocysteinemie kon worden aangetoond in 21% van patiënten met coronair, in 24% van patiënten met cerebraal en in 32% van patiënten met perifeer vaatlijden, en in 2% in controlepersonen⁹.

Vanaf de beginjaren '90 werd de "totale" homocysteïne bepaling ingevoerd. Deze meet niet alleen de spiegels van "vrij" homocysteïne aanwezig in bloed als de disulfiden homocystine (homocysteïne-S-S-homocysteïne) en homocysteïne-S-S-cysteïne, maar ook die van de eiwitgebonden fractie die onder normale omstandigheden ± 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 in ±

1500 vasculaire patiënten en 1400 controlepersonen uitgevoerd en ze bleken verhoogd in 10 tot 24% van coronaire patiënten, in 23 tot 47% van patiënten met cerebrovasculaire of perifere arteriële ziekten, en in 7% van controlepersonen¹⁰.

Een recente meta-analyse gepubliceerd in 1995 door Boushey e.a. omvatte 27 studies van vóór 1994 bij 2500 patiënten met coronair vaatlijden, 900 met cerebrovasculaire en 700 met perifere arteriële ziekte, naast duizenden controlepersonen¹¹. De hieruit berekende odds ratio als een schatting van het relatieve risico voor personen met verhoogde homocysteïne spiegels was 1,7, 95% Confidentie Interval (CI) 1,5 tot 1,9, voor coronaire ziekte, 2,5, 95% CI 2,0 tot 3,0, voor cerebrovasculaire aandoening en 6,8, 95% CI 2,9 tot 15,8, voor perifere arteriële ziekte.

Indien voor de berekening alleen de ingesloten data van nuchtere homocysteïne bepalingen werden gebruikt, dan 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 voor cardiovasculaire ziekten inhouden als verhoogde postload waarden. Voor een toename van de homocysteïne spiegel van 5 µmol/l wat ongeveer overeenkomt met één standaarddeviatie van de gemiddelde spiegel in de normale bevolking, kon berekend worden dat dit leidde tot een stijging van 40% van het relatieve risico voor coronaire aandoeningen, hetgeen vergelijkbaar is met het effect van een toename van de cholesterol bloedspiegel van dezelfde orde. Hieruit werd geconcludeerd dat beide risicofactoren even sterk zijn in hun atherogeen effect.

Conclusies uit gepoolde data hebben hun beperking wat betreft hun validiteit. Derhalve is in het begin van de negentiger jaren een Europese concerted action gestart getiteld "Hyperhomocysteinaemia and Vascular Disease" als een grote multicentrische case-control studie. Het doel was tweeledig: allereerst het leveren van definitief bewijs van de associatie tussen milde hyperhomocysteïnemie en arteriële vaatziekte, en tevens om eventuele interacties tussen deze nieuwe risicofactor en conventionele zoals hypercholesterolemie, hypertensie en roken te onderzoeken. Negentien centra uit 11 Europese landen recruteerden 800 vasculaire patiënten en 750 controlepersonen volgens strikt uniforme criteria. Bepalingen van nuchtere en postload homocysteïne spiegels, concentraties van relevante B-vitaminen, lipidprofielen, et cetera., werden in centrale laboratoria uitgevoerd om methodologische verschillen in de uitkomsten uit te sluiten.

Nuchtere en postload homocysteïne spiegels in het bovenste quintiel (= 20%) van de verdeling bij de controles, in dit geval nuchtere waarden boven 12 µmol/l en postload waarden boven 38 µmol/l, werden al als hyperhomocysteïnemisch gedefinieerd. Door de keuze van zulke lage afkappunten, moeten de resultaten uit deze studie ook relevant zijn voor de gezondheidszorg, omdat hyperhomocysteïnemie hierdoor een factor is met een zeer hoge prevalentie in de bevolking. De resultaten van deze door de EU gesubsidieerde studie worden binnenkort in alle details gepubliceerd. Bij deze lage afkappunten bleken de odds ratio's voor vasculaire ziekte van nuchtere en postload hyperhomocysteïnemie te zijn 2,2, 95% CI 1,7 tot 2,7, respectievelijk

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, dan bleven deze vrijwel gelijk, hetgeen er op wijst dat milde hyperhomocysteïnemie 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 hyperhomocysteïnemie als risicofactor voor vaatziekte bleek tot een gelijk groot relatief risico te leiden als hypercholesterolemie en roken, echter hypertensie tot een hoger. Zeer opvallend was de synergistische interactie van hyperhomocysteïnemie met hypertensie en ook roken, hetgeen er op duidt dat deze factoren elkaar potentiëren in het effect op de vaatwand wanneer ze tegelijk aanwezig zijn bij een patiënt.

Naast de hoge frequentie van voorkomen van arteriële complicaties worden ook veelvuldig tromboembolieën gezien bij klassieke homocystinurie met ernstige hyperhomocysteïnemie¹. Weinig en relatief kleine studies hebben tot nu toe de associatie bestudeerd tussen milde hyperhomocysteïnemie en veneuze trombose en de resultaten van deze studies zijn tegenstrijdig. Den Heijer e.a. bewees echter recent in grote groepen van patiënten dat het eerste optreden van een diepe veneuze trombose en ook een recidief daarvan geassocieerd is met de individuele homocysteïne spiegel^{12,13}. Nuchtere spiegels boven de 95ste 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 hyperhomocysteïnemie en andere trombofiele factoren zoals factor V Leiden mutatie is bestudeerd, maar de resultaten komen niet overeen^{12, 14-16}. De plasma homocysteïne spiegel bleek ook een onafhankelijke voorspellende factor te zijn voor het optreden van een cerebrovasculair accident en arteriële trombose bij patiënten met systemische lupus erythematosus, echter vreemd genoeg niet voor veneuze trombose¹⁷. Gegevens over interactie tussen milde hyperhomocysteïnemie en niet-erfelijke risicofactoren voor trombose, zoals gebruik van hormonale anticonceptie, zwangerschap, immobilisatie, maligniteit, et cetera., ontbreken nog.

Samengevat lijkt op grond van studies tot nu toe het bewijs wel geleverd dat milde hyperhomocysteïnemie een sterke en onafhankelijke risicofactor is voor occluderende arteriële ziekten. De mogelijke associatie met veneuze trombose is minder bestudeerd. Homocysteïne bloedspiegels 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 hyperhomocysteïnemie even sterk als hypercholesterolemie en roken. Vooral het effect van hypertensie en ook van roken op de vaatwand wordt sterk gepotentieerd indien tegelijk milde hyperhomocysteïnemie bestaat. Derhalve lijken vooral die patiënten met een combinatie van milde hyperhomocysteïnemie en deze conventionele risicofactoren profijt te kunnen hebben van homocysteïne-verlagende interventie door middel van behandeling met foliumzuur en vitamine B₆. Dit echter alleen indien in de toekomst bewezen wordt dat eliminatie van deze risico

factor ook inderdaad het optreden van vaatziekte kan voorkomen. Deze klinische trials zijn onderweg.

Referenties

1. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Audria G, Boers GHJ, Homberg IL, Cerone R, Fowler B, Gröbe H, Schmidt H, Schweitzer L. The natural history of homocystinuria due to cystathionine- β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37:1-31.
2. Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels JMF, Fowler B, Bakkeren JAJM, Schoonderwaldt JC, Kleijer WJ, Kloppenborg PWC. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 709-715.
3. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
4. Kluijtmans LAJ, van de Heuvel LPWJ, Boers GHJ, Frosst P, Stevens EMB, van Oost BA, Den Heijer M, Trijbels JMF, Rosen R, Blom HJ. 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: 142-150.
6. Sardharwalla IB, Fowler B, Robinson AJ, Komrower GM. Detection of heterozygotes for homocystinuria. *Arch Dis Child* 1974; 49:553-559.
7. Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976; 57:211-215.
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; 24:300-301.
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; p 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; 274:1049-1057.
12. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Reitsma PH, Vandebroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Eng J Med* 1996; 334:759-762.
13. Den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WBJ, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, Bos GMJ. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345:882-5.
14. Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jacobs C, Fowler B, Seligsohn U. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden, effect on thrombosis. *N Eng J Med* 1996; 334:763-768.
15. D'Angelo A, Fermo I, d'Angelo SV. Thrombophilia, homocystinuria, and mutation of the factor V gene. (Letter) *N Eng J Med* 1996; 335:289.
16. Quéré I, Lamarti H, Chadefaux-Vekemans B. Thrombophilia, homocystinuria, and mutation of the factor V gene. (Letter) *N Eng J Med* 1996; 335:289.
17. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IM. Events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996; 348: 1120-1124.

[Dr. G.H.J. Boers is als internist-endocrinoloog verbonden aan de afdeling Algemeen Interne Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen]

Wetenschap en Wetenschappers

Verantwoord omgaan met proefdieren: meer dan methodologie

Tj. de Cock Buning

Ontwikkelingen in het veld van dierproefvraagstukken wijzen allemaal één richting op: zorgvuldigheid. Het veld, eerder vluchtheuveltje, waarin ik opereer wordt zowel omgeven door gigantische snelwegen van wetenschappelijk en toegepast onderzoek, als ook doorklieft met maatschappelijke stromingen. Op dit kleine interdisciplinaire stukje niemandsland zijn een handvol collega onderzoekers actief bezig met 1) de ethische aspecten van het maatschappelijk debat tussen onderzoekers en maatschappij, 2) de welzijnsaspecten van laboratoriumdieren en 3) de kritische analyse van "vermeende waarheden" die vóór- of tegenstanders elkaar toewerpen. Het is een voordeel wanneer men kan steunen op verschillende opleidingen. In mijn geval heb ik veel aan mijn wetenschappelijke opleiding als biofysicus, etholoog en zintuigfysioloog in combinatie met wijsbegeerte en wetenschapsfilosofie.

Als de technologische ontwikkelingen snel gaan, dan is het onvermijdbaar dat voor de bezinning over het gebruik van nieuwe technologieën weinig tijd overblijft. De informatie-mogelijkheden dragen er ook toe bij dat nieuwe onderzoekstechnieken over de hele wereld worden uitgeprobeerd en in technisch opzicht vervolmaakt worden. Buiten de specialistische onderzoekers groeit echter de kloof met de maatschappij. En wanneer "men" het idee heeft dat "men" de onderzoekers niet meer kan volgen, zullen zin en onzin vrij spel hebben op de fantasie van de buitenstaander. Incidenten zoals de misleiding van het publiek met halve waarheden (Genefarming en Nutricia affaire inzake de stier Herman), het bericht dat proefdieren in hun huisvesting gekookt worden (VU, storing in de thermostaat), en de niet gerealiseerde claims voor therapieën (AIDS vaccin), geven voer aan een sceptische houding ten opzichte van al het wetenschappelijke onderzoek.

Het is natuurlijk een verkeerde manier van redeneren wanneer men incidenten generaliseert naar al het wetenschappelijk onderzoek. Echter, de gebruikelijke ontkenningreactie van de onderzoekswereld op dergelijk scepsis verergert de verwijdering alleen maar. Immers wanneer een vertrouwensrelatie verbroken is, werkt het autoriteitsargument van de KNAW of toponderzoeker niet meer. Wat dan nodig is, is een erkenning door de wetenschappelijke gemeenschap van een mistoestand gecombineerd met een onafhankelijk onderzoek en vertrouwenwekkende voorstellen om dergelijke incidenten in de toekomst via interne regulatie te voorkomen.

Om deze tijdrovende reparatie-acties van de vertrouwensband met het publiek te voorkomen, zullen onderzoekers beter geschoold moeten worden in het communiceren met het publiek: verantwoording afleggen. En dat is iets heel anders dan een glamour praatje over hoe het gaat en wat er bereikt zou kunnen worden. Het publiek weet inmiddels ook wel dat slechts een promisse van het onderzoek tot doorbra-