



Hva betyr en høy plasma-homocysteinverdi?

FRA LABORATORIET

ANNE-LISE BJØRKE MONSEN

E-post: almo@helse-bergen.no

Anne-Lise Bjørke Monsen er ph.d., barnelege og spesialist i medisinsk biokjemi. Hun er førsteamanuensis ved Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen, overlege ved Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Haukeland universitetssjukehus, og styremedlem i Norsk selskap for medisinsk biokjemi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Plasma-homocystein brukes som en metabolsk markør på folat- og B₁₂-status, men påvirkes også av alder, kjønn, nyrefunksjon, svangerskap, medikamenter og genetiske varianter. Opplysninger omkring disse faktorene må derfor ligge til grunn for tolkning av prøvesvar.

Aminosyren homocystein er sentral i to metabolske systemer. Homocystein kan tilføres en metylgruppe fra 5-metyltetrahydrofolat ved hjelp av det vitamin B₁₂-avhengige enzymet metioninsyntase og remetyleres til aminosyren metionin. Homocystein kan også omdannes til cystationin ved hjelp av det vitamin B₆-avhengige enzymet cystationin β -syntase (CBS). Nivået av homocystein i plasma påvirkes således av både folat-, vitamin B₁₂- og vitamin B₆-status. Ved mangel på ett eller flere av disse vitaminene vil p-homocystein øke. I tillegg kan nedsatt nyrefunksjon og genvarianter for de ulike enzymene som er involvert i homocysteinmetabolismen, bidra til økt p-homocysteinnivå (1, 2).

Det er videre nødvendig å ta stilling til flere faktorer når homocysteinnivået hos en pasient skal vurderes. P-homocystein endrer seg med alderen, noe som reflekteres i beslutningsgrensene (3). Nivået er lavt hos barn og øker kontinuerlig fra omkring sju års alder. Verdien er også høyere hos menn enn hos kvinner. Hos gravide er p-homocystein redusert grunnet plasmavolumøkning og hormonelle endringer.

Ulike nivåer av hyperhomocysteinemi

Graden av hyperhomocysteinemi kan gi en indikasjon på hva som er årsaken til det forhøyede nivået.

MILD HYPERHOMOCYSTEINEMI

Mild hyperhomocysteinemi med p-homocysteinnivå på 15–30 $\mu\text{mol/L}$ ses typisk ved moderat folat- og/eller vitamin B₁₂-mangel, økt alder eller redusert nyrefunksjon.

MODERAT HYPERHOMOCYSTEINEMI

Moderat hyperhomocysteinemi med p-homocysteinnivå på 30–100 $\mu\text{mol/L}$ ser man ved mer

uttalt folat- og vitamin B₁₂-mangel, gjerne kombinert med høy alder eller betydelig redusert nyrefunksjon.

Verdier opp mot 60–100 µmol/L ses også typisk hos pasienter som er homozygote for T-varianten av metylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) 677 C → T-polymorfismen, men bare dersom de har lav serum-folat. Homozygote MTHFR TT-pasienter trenger et s-folatnivå over 15 nmol/L for å unngå hyperhomocysteinemi. MTHFR-polymorfismen har blant annet vært assosiert med kardiovaskulær sykdom, kreft og diabetes (4).

ALVORLIG HYPERHOMOCYSTEINEMI

Alvorlig hyperhomocysteinemi med p-homocysteinnivå over 100 µmol/L ses typisk når enzymet cystationin β-syntase ikke fungerer. Dette kan skyldes mutasjoner i CBS-genet eller uttalt vitamin B₆-mangel (5). Det er til nå funnet mer enn 130 mutasjoner i CBS-genet (6). Alvorlige mutasjoner som mer eller mindre slår ut CBS-enzymet, gir sykdommen homocystinuri. Disse pasientene kan ha p-homocystein opp mot 500 µmol/L og har økt dødelighet på grunn av alvorlig tromboembolisk sykdom. CBS-mutasjoner som har en god respons på vitamin B₆-tilskudd, er assosiert med lavere p-homocysteinnivå og mildere kliniske symptomer. Disse pasientene kan likevel få betydelig økt p-homocystein (300–400 µmol/L) dersom vitamin B₆-nivået blir for lavt (4).

Levodopa, som brukes i behandling av Parkinsons sykdom, gis alltid sammen med karbidopa eller benserazid. Begge medikamentene binder irreversibelt den aktive B₆-metabolitten pyridoksal-5-fosfat, og kan derfor gi en funksjonell vitamin B₆-mangel som gir p-homocystein langt over 100 µmol/L (7).

Hyperhomocysteinemi bør utredes

Et høyt homocysteinnivå gir økt risiko for trombose og er assosiert med aterosklerose, kardiovaskulær sykdom og slag (2). Forhøyet nivå som ikke skyldes høy alder eller redusert nyrefunksjon, tyder videre på at den intracellulære metabolismen ikke er optimal. Det er derfor indikasjon for å utrede og eventuelt behandle et for høyt p-homocysteinnivå. Spesielt bør vitamin B₆-status undersøkes hos behandlede pasienter med Parkinsons sykdom som har høy p-homocysteinverdi.

LITTERATUR:

1. Aléssio AC, Siqueira LH, Bydlowski SP et al. Polymorphisms in the CBS gene and homocysteine, folate and vitamin B₁₂ levels: association with polymorphisms in the MTHFR and MTRR genes in Brazilian children. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 2598–602. [PubMed][CrossRef]
2. Spence JD. Homocysteine lowering for stroke prevention: Unravelling the complexity of the evidence. *Int J Stroke* 2016; 11: 744–7. [PubMed][CrossRef]
3. Nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi. <https://brukerhandboken.no/> Lest 28.1.2021.
4. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet* 2015; 58: 1–10. [PubMed][CrossRef]
5. Kraus JP. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta-synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2): S50–3. [PubMed][CrossRef]
6. Urreizti R, Asteggiano C, Bermudez M et al. The p.T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain, Portugal and South America. *J Hum Genet* 2006; 51: 305–13. [PubMed][CrossRef]
7. Airoidi L, Watkins CJ, Wiggins JF et al. Effect of pyridoxine on the depletion of tissue pyridoxal phosphate by carbidopa. *Metabolism* 1978; 27: 771–9. [PubMed][CrossRef]

