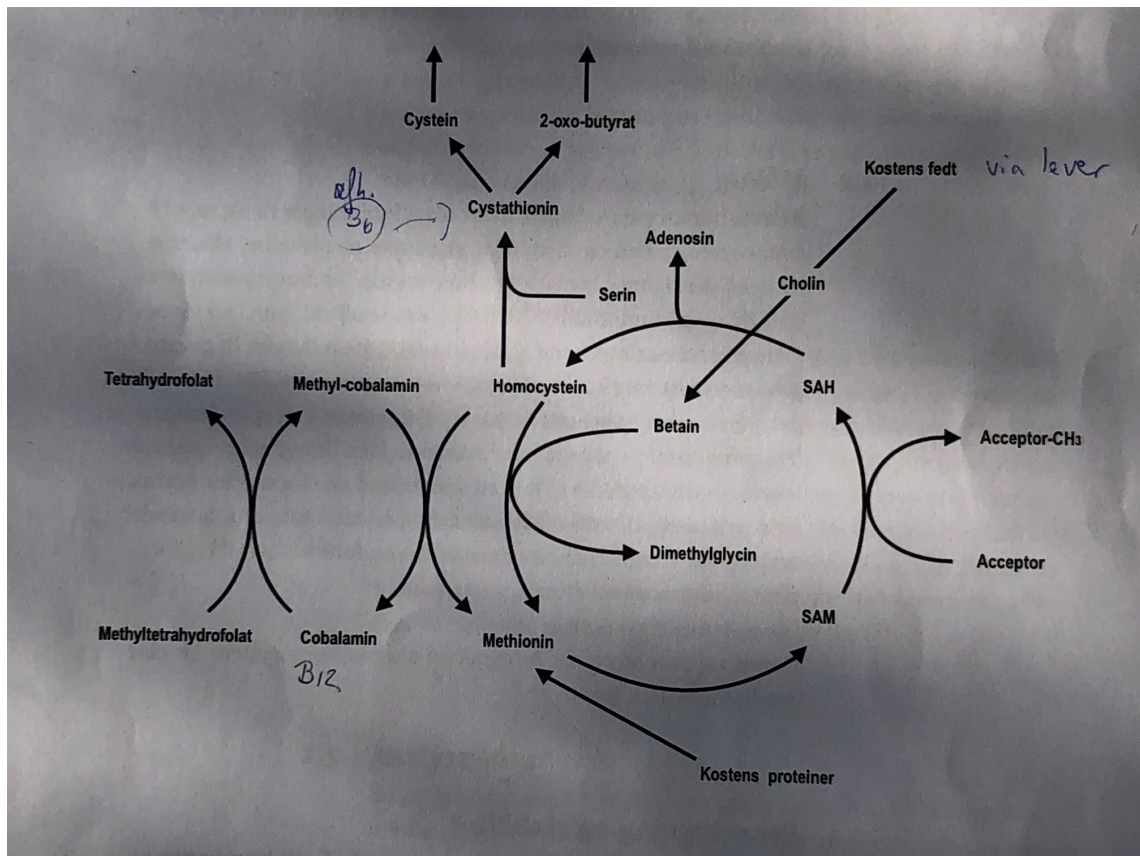


# Har homocystein indflydelse på prognose ved manifest hjertesygdom



Bettina Grønhøj Meakin,  
Lidija Petrovic &  
Kristian Ugelvig Koopmann.  
Vinter 2019, Hold 41  
Vejleder Hans Christian Kjeldsen

## Indholdsfortegnelse

<b>INDHOLDSFORTEGNELSE .....</b>	<b>2</b>
<b>BAGGRUND .....</b>	<b>3</b>
<b>KORT OM HOMOCYSTEIN .....</b>	<b>4</b>
<b>FORMÅL .....</b>	<b>4</b>
<b>METODE: .....</b>	<b>5</b>
<b>RESULTATER .....</b>	<b>7</b>
<b>DISKUSSION .....</b>	<b>12</b>

## Baggrund

Iskæmisk hjertesygdom (IHS) koster hvert år samfundet mange penge og ressourcer, samt påfører mange patienter betydelige sundhedsmæssig svækkelse eller død. IHS dækker over akut koronar syndrom (AMI og ustabil angina pectoris), stabil angina pectoris og hjerteinsufficiens, hvoraf koronar arterie sygdom forbliver den ledende årsag til død på verdensplan.<sup>1 2</sup>

Der blev i 2016 diagnosticeret 17460 nye tilfælde af akut hjerte iskæmi og samlet blev det til 79669 sengedag på de danske sygehuse.<sup>3</sup>

Der er derfor lagt store ressourcer i at undersøge og udvikle metoder, der kan forudsige IHS. Det er kun ca. halvdelen af tilfældene af IHS som kan forudsiges af traditionelle risikofaktorer.<sup>4,5 6</sup> Endvidere vil det være af stor værdi, hvis man kan udpege de patienter med diagnosticeret IHS, som er i øget risiko for yderligere morbiditet og mortalitet af kardiell genese.

Man vil kunne fokusere ressourcerne i sundhedsvæsenet til de patienter som har brug for øget indsats og dermed frigøre betydelig ressourcer til andre patientgrupper.

I en tid hvor almen praksis i stigende grad kommer til at overtage de kroniske syge patienter fra sygehusene, vil patienter med IHS og de følger som tilstanden har, komme til at fylde gradvist mere i dagligdagen i almen praksis.

Vi har samtidig i vores daglige virke, i almen praksis, oplevet, at flere hjertepatienter har spurgt specifikt til deres homocystein niveau. Dette skyldes særligt, at en nu pensioneret almen praktiserende læge havde målt dette niveau i forbindelse med årsprøver hos patienter – formentlig i troen om at niveauet af dette kunne sige noget om risiko og prognose for yderligere hjertesygdom. Det kan give sig til udtryk på forskellig vis - her vælges at fokusere på koronar iskæmisk sygdom.

Da vi begyndte at undersøge, hvad der ligger af litteratur på emnet omkring homocystein og hjerte sygdom, faldt vi hurtigt over flere studier og rapporter som viste, at homocysteinmåling ikke kan bruges i screening af bredere befolkningsgrupper mhp. at vurdere om de er i risiko for IHS.

Dette skyldes, at der flere forhold omkring homocystein som gør sig gældende. Dels har det vist sig, at plasma homocystein niveau er forbundet med både genetiske<sup>7</sup> og næringsmæssige faktorer og vaner<sup>8</sup>. Dels at homocystein har vist sig at være stærkt korreleret med alder, køn, rygning, serum folat, vitamin B12, kronisk alkoholforbrug, leverfunktion og nyrefunktion. Dvs. plasmaniveau af homocystein er multifaktorial.<sup>9</sup>

Endvidere har det ikke kunne vises, at der er nogen gevinst i form af reduceret morbiditet/mortalitet af kardiiovaskulær sygdom ved at anbefale øget tilskud af homocystein eller B-vitaminer i kosten hos ikke hjertesygge for at bringe det generelle niveau af homocystein ned i befolkningen.<sup>10</sup>

## Kort om homocystein

Homocystein er en svovlholdig aminosyre, der dannes i cellernes stofskifte fra aminosyren metionin og omsætningen af homocystein sker i et komplekst samspil med folat, B12- vitamin og B6- vitamin. Der findes flere årsager til at homocystein bliver forhøjet, som er nævnt i baggrundsafsnittet.

Forhøjet homocystein defineres i de fleste undersøgelser, som en medicinsk tilstand præget af et unormalt højt niveau over 15  $\mu\text{mol/L}$ . Den samlede koncentration af homocystein i plasma hos raske, fastende, mennesker er lav. Dette niveau ligger mellem 5,0 og 15,0  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>11</sup> Når niveauet er mellem 16-30  $\mu\text{mol/L}$ , klassificeres det som let, 31-100  $\mu\text{mol/L}$  moderat og en værdi over 100  $\mu\text{mol/L}$  klassificeres som alvorlig forhøjelse. Men det er vigtigt at understrege, at der ikke foreligger enighed om en standardiseret øvre reference hvor man betegner niveauet som patologisk.

Den første mistanke om at højt homocystein niveau medførte tidlig CVD fandt man hos patienter med arvelige homozygote sygdom, der medførte homocystein niveauer  $> 100 \mu\text{mol/L}$ . Ligeledes fandt man, at deres risiko for CVD blev reduceret ved at sænke niveauet af homocystein<sup>12,13</sup>

Det antages, at forhøjet homocystein fører til skade på endotelceller samt reduktion i karflexibilitet og ændring af hæmostaseprocessen samt bidrager til inflammation<sup>9</sup>.

En mulig forklaring bag processen er, at homocystein påvirker endotelcellerne og blodets koagulationsprocesser, inklusive blodpladerne. De forandringer som muligvis opstår i karvæggen og ændring i blodpladernes aktivitet har afgørende betydning for dannelse af blodpropper i arteriesystemet, mens ændrede koagulationsforhold er væsentlige for veneblodpropper.

En væsentlig årsag for CVD er åreforkalkning, hvori LDL kolesterol spiller en afgørende faktor. Umiddelbart er der ikke indikation på, at homocystein påvirker koncentrationerne af kolesterol i blodet, men at nedbrydningsprodukter dannet ved oxidation af homocystein i meget høj koncentration kan producere LDL aggregater, som efterfølgende optages af makrofager.

Den skade, som høje homocystein koncentrationer udøver på endotelceller skyldes homocysteins omdannelse til homocystin. Ved den omdannelse dannes der frie radikaler og hydrogenperoxid som formentlig er medvirkende til endotelskade<sup>9</sup>.

## Formål

Formålet med dette litteraturstudie er, at belyse om niveauet af homocystein, hos patienter med manifest koronar hjertesygdom, kan forudsige prognosen for yderligere kardiel morbiditet/mortalitet.

## Metode:

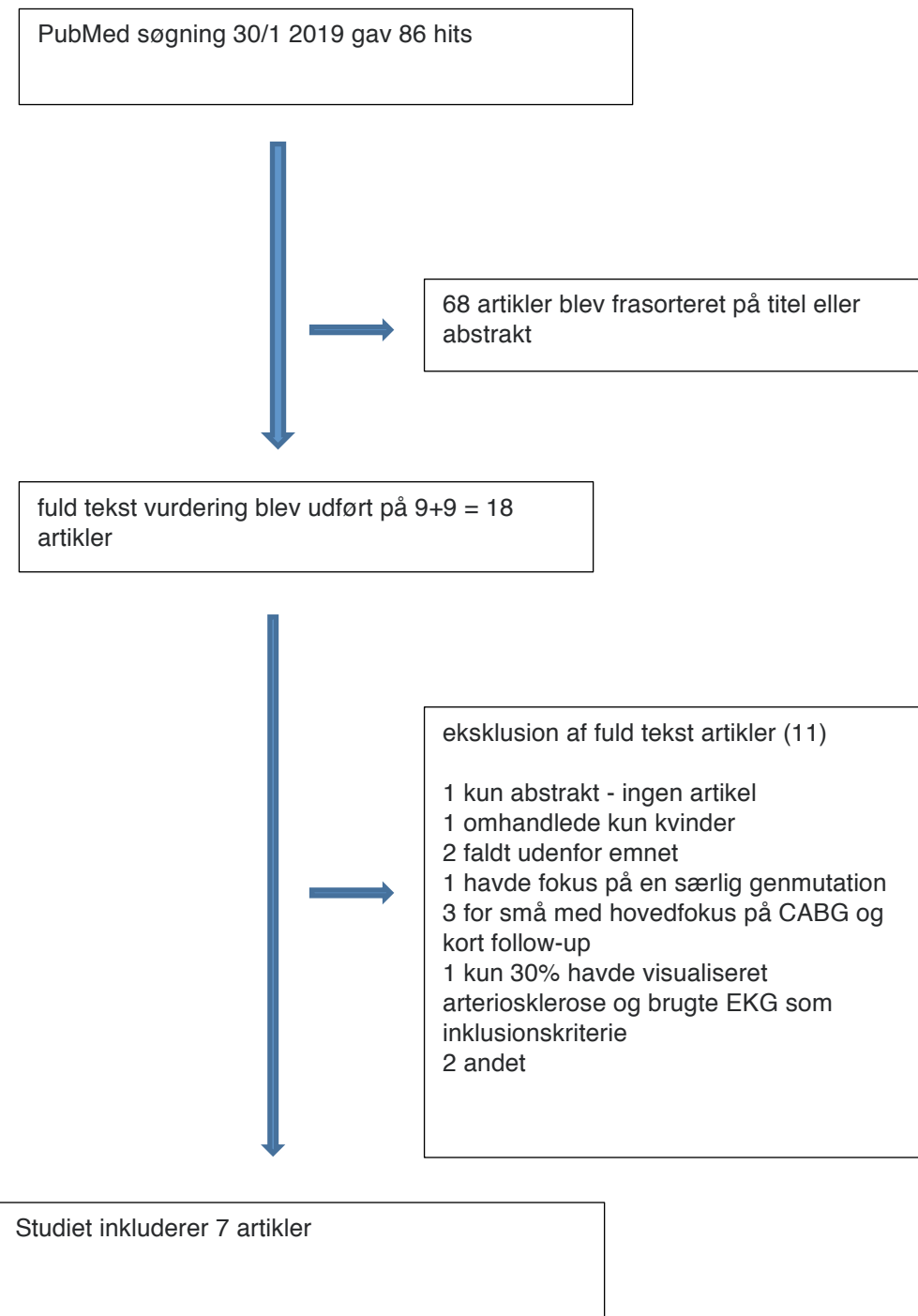
De studier der blev inkluderet omhandlede patienter der var kendt hjertesygge på arteriosklerotisk baggrund, som var KAG verificeret og undergik behandling. Vi fandt ingen follow-up studier der fokuserede på ”watchful waiting” hos stabile angina patienter. I forsøg på at sammenligne studierne har vi i det væsentligste fokuseret på PCI/stent behandling men nogle studier omtaler også CABG. Studiernes endpoints inkluderer alle død, men en del af dem har også ”combined” endpoints. Patienternes totale homocystein niveau i plasma var målt forud for behandlingen

Vi har valgt follow-up studier med over 12 mdr. follow-up, da vi er interesserede i om homocystein niveauet kan sige noget om langtidsprognosen for hjertesygge på arteriosklerotisk baggrund

Litteratur søgningen blev foretaget d. 30/1 2019 ved søgning i PubMed. Der blev søgt artikler fra år 2000 og frem til nu, da vi ønsker de nyeste artikler. Nedenstående viser søgningen:

```
("homocysteine"[MeSH Terms] OR "homocysteine"[All Fields]) AND  
("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND  
"artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery  
disease"[All Fields]) AND ("prognosis"[MeSH Terms] OR "prognosis"[All  
Fields]) AND (("2000/01/01"[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT]) AND  
"humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND ("middle aged"[MeSH  
Terms] OR "aged"[MeSH Terms]))
```

2 af denne opgaves forfattere vurderede uafhængig af hinanden artiklerne til brug. Var der uoverensstemmelse blev det løst ved yderligere diskussion og konsultation med en 3 forfatter/kursist.



## Resultater

Ud fra vores søgning endte vi på samlet 7 artikler, som faldt inden for vores kriterier. Vi har i tabel 1 og 2 lavet et overblik i forhold til kort at skitsere karakteristik og resultater af studierne.

Artiklerne Ahmed et al, M. Zairis et al og Han-Tan et al. omhandler alle coronary artery disease (CAD) patienter som får foretaget PCI og bliver fulgt over en periode fra 1 til 10,5 år. Der er relativ stor forskel i antal inkluderede patienter med mindste studie på 315 mod 1305 i det største. Ligeledes varierer gennemsnitsalderen mellem 59 år og 66 år.

Ahmed et al. og Han-Tan et al. har sammensatte endpoint i form af død- alle årsager + om høj homocystein kunne forudsige sværhedsgraden af den obstruktive CAD. Zairis et al. var det eneste studie der kun kiggede på hjerte-endpoints i form af: død- kardiogen årsag, MI, genindlæggelse pga. fortsat ustabil angina + ved 1 års kontrol: recidiv af angina symptomer, in-stent restenose, progression af atherosklerose til signifikant stenose.

Ahmed et al. fandt, at der var en sammenhæng mellem eleveret homocystein niveau ( $>13,5\mu\text{mol/L}$ ) og deres endpoint (død af alle årsager). justeret hazard ratio på 3,3; men de fandt stor forskel på p-værdien, når homocystein skiftede fra en kategorisk variabel til en "continuous variabel" og de havde inkluderet patienter med nyresygdom.

Han-Tan et al. fandt at højt homocystein niveau (odds ratio 1,038  $p=0,019$ ) er en beskedent uafhængig prädiktor af flerkarsygdom hos patienter med angina som gennemgik KAG, men højt homocystein var ikke en uafhængig prädiktor for mortalitet i follow-up perioden og modsat Michael N Zairis et al. betegnede Han-Tan et al. en stenose som en lumen reduktion på 50%, mens M. Zairis et al. brugte stenose om 70% lumen reduktion. M. Zairis et al. fandt ikke at et højt niveau af homocystein ( $>13,5\mu\text{mol/L}$ ) var associeret med kardiogene endpoints, men at højt homocystein niveau derimod var associeret med CV risiko profil i form af højt BT, kolesterol og BMI. Der var endvidere flere rygere i gruppen med højt homocystein.

Kenny et al har en KAG verificeret population hvor de undersøger flere biomarkørers prädiktive værdi for CVD, herunder homocystein. Endvidere registreres køn, tobak, alder, hypertension, alkohol og DM. Ved follow-up efter ca. 10,5 år ser man hvordan det er gået patienterne i forhold til forskellige parametre.

Fund: niveauet af homocystein var højere i gruppen af "afdøde" end "i live" hhv. 16.2 vs. 13.6  $\mu\text{mol/l}$  - dog ikke signifikant.

Studiet undersøger også CAD udløst dødsfald. Det er signifikant med en odds ratio på 1.05 (1.02-1.08)  $p=0.002$ .

All-cause death: Ved at inddele homocystein niveau i 4 kvartiler findes det øverste kvartil med signifikant forhøjet hazard ratio for all-cause death, mens der ikke er noget signifikant i de andre kvartiler. Dvs. at kun de patienter med det højeste niveau af homocystein er i risiko for at dø af all cause.

Shlomi et al.; 157 AMI patienter. Med grænseværdi for homocystein hvor forskel mellem høj og lav ligger på 20  $\mu\text{mol/L}$ .

Signifikante fund: Øget forekomst af restenose i koronarkar (36% vs 17%  $p=0,04$ ) og CAD betinget død (18 vs 5%  $p<0,05$ ) ved gruppen med højt niveau af homocystein. Grupperne er relative ens på øvrige risikoparametre fraset at lavt homocystein niveau er korreleret til at have let øget forekomst af DM samt at kvinder har signifikant lavere niveau af HC. Endvidere finder studiet ikke nogen sammenhæng mellem niveau af homocystein og graden eller placering af stenose i koronarkar.

I studiet fra Jih-Kai Yeh et al blev der inkluderet 1.307 patienter med CAD, som fik udført PCI.

Patienterne blev opdelt i to grupper ud fra homocystein: gruppe I (883 patienter,  $<12 \mu\text{mol/L}$ ) og gruppe II (424 patienter,  $\geq 12 \mu\text{mol/L}$ ).

Det primære fokus var forekomst af større hjertehændelser (MACE), herunder hjertedød, ikke-fatal myokardieinfarkt, apopleksi tilfælde, restenose og CABG.

Ved opfølgning havde gruppe II en højere MACE rate (33,3% vs. 25,6%  $P = 0,005$ ). De vigtigste forskelle mellem de to grupper var hjertedød (8,0% vs. 3,4%  $P = 0,001$ ) og restenose (13,6% vs. 9,5%  $P = 0,034$ ).

I studiet konkluderer de således, at forhøjet homocystein niveau var uafhængigt forbundet med øget risiko for langsigtede kardiovaskulære hændelser hos patienter efter PCI. Konklusion: hyperhomocysteinæmi er en nyttig prognostisk markør for risikovurderingen i klinisk behandling af CAD-patienter

Vizzardi E. et al. evaluerer et muligt forhold mellem homocystein niveauer og sværhedsgraden af hjertesygdomme (CAD) og den prognostiske værdi hos patienter med ustabil angina (UA).

94 patienter (16 mænd og 78 kvinder mellem 69-88 år) med UA, blev rekrutteret og gennemgået med KAG.

Det primære mål var sværhedsgraden af CAD. Det kliniske ultimative mål var tilbagefaldet af UA, og det sammensatte mål var forekomsten af hjertedød og re-hospitalisering på grund af akut koronarsyndrom.

Af 94 patienter havde 49 (52%) forhøjet plasma HC niveauer (15 mol/L).

Homocystein korrelerede (om end dårligt) med serum kreatinin og alder, men ingen signifikant association til andre risikofaktorer som; hæmodynamisk: blodtryk og puls), funktionel:(ejektionsfraktion)&metabolisk: (kolesterol, triglycerider, fibrinogen).

Efter 48 måneder, blev der i undergruppen med homocystein niveauer over 15 mol/L observeret en betydelig forskel i sammensat endpoint (død, re-hospitalisering og tilbagefald af angina). Der blev ikke observeret forskel i kardiovaskulær død. Man kunne konkludere at efter 48 måneders opfølgning, at der blev fundet et gradvis signifikant forhold mellem homocystein niveauer og tilbagevenden af UA. Under opfølgningen var der 12 tilfælde af UA i gruppen med høj HC (30%) og 4 i gruppen med lav homocystein (7%). Antallet af anginafrie måneder i høj- og lav- homocystein -grupper var henholdsvis 12 +/- 7 og 18 +/- 7 ( $P < 0.001$ ).



Studiet finder en ikke-signifikant, sammenhæng mellem homocystein niveau og sværhedsgraden af CAD, Dette skyldes sandsynligvis det lave antal tilfælde, samt inklusion/eksklusions kriterierne i undersøgelsen.

Tabel 1 Karakteristik

Forfatter	Studie design	Antal	Alder (år)	Inklussionskriterie	Eksklussionskriterie
<b>Jih-Kai Yeh et al, 2016</b>	Follow up i 58 ± 41 mnd	1307	62±12	Dokumenteret CAD , gennemgået PCI med stent fra juli 2003 til december 2014.	Aktive infektioner, inflammatoriske lidelser, kræft Pt med alvorlig multi-kar sygdom, der kræver CABG, inkompetent for dobbelt AK behandling, nyreinsufficiens (P-krea 1,5 mg/dL)
<b>Ahmed Hassan et al. 2017</b>	Follow-up 10,5 år	315	66+/-9	Stabil angina eller pt med AKS som fik stent	Til dette studie angives der påfaldende nok ingen eksklussionskriterier.
<b>Han-Tan Chai et al. 2011</b>	Follow-up >1 år	1305	62,6	Angina pectoris patienter som fik udført KAG.	Indtaget: Folsyre, Vit. B. eller B mangel , P-Kreatinin >1,5 mg/dl
<b>Vizzard E. et al.</b>	Follow up - 48 mnd opfølgning	94	69 +/- 8	Pt. som har gennemgået KAG, og revaskularisering.	Tidl AMI (<2 uger), nedsat EF, P- kreatinin >1,8 mg/dl, megaloblastisk anæmi, vitamintilskud
<b>Kenny W.J et al 2006</b>	Follow up 8,5 år	1050	60,7	Pt som er henvist til KAG, af ukendt årsag.	De patienter som var døde uden for British Columbia. Der er påfaldende nok ikke nævnt andre eksklussionskriterier.
<b>Shlomi et al.</b>	Follow up 30 mnd +/- 10	157	60 +/- 17	Indlagte med AMI	Cancer, hypothyroidisme, P-kreatinin> 1.5 mg/dl,
<b>Michael N Zairis et al. 2002</b>	Follow-up Op til 3 år (1 mdr 3 mdr derefter hver 6. mdr)	483	59,3+/-10	Non-ST og STEMI pt 70% lumen	Ve.grenblok, infektion, inflammatorisk sygdom, cancer, leversvigt Kreatinin >1,5 mg/dl, tidl AMI eller PCI indenfor 6 mdr, EF<35%

Tabel 2 Resultater

Forfatter	Formål	Resultat	Konklusion
<b>Jih-Kai Yeh et al, 2016</b>	Us. om forhøjet HC-niveau hos pt. forudsiger langsigtede resultater hos pt. efter PCI med stent	Hc niveau $\geq 12$ $\mu\text{mol/L}$ øger signifikant risiko for det sammensatte endpoint (MACE) (33% vs 25,6% $P=0,005$ )	Hyperhomocysteinæmi kan være en nyttig prognostisk markør for risikoficering af CAD-patienter
<b>Ahmed Hassan et al, 2017</b>	Us effekt af HC niveau ift langtidseffekten af højt HC-niveau long-term klinisk outcomes hos pt med CAD der får foretaget PCI	Totaldød (24,5%) (i) pt m/homo $>13,5$ har signifikant højere long-term mortality HZ 3,3 ( $p<0,001$ ) (ii)	Høj Hc er ass. med longterm mortality og predictive for mortality independent of traditional risk factors. (men der er stor forskel på p-værdien når der skiftes fra en katorisk variabel til en continuous variabel om end fundet forbliver signifikant)
<b>Han-Tan Chai et al, 2011</b>	Kan HC forudsige graden af CAD & klinisk outcome hos pt der får foretaget CAG	Endpoint: i: død – alle årsager long-term: ikke signifikant i multivariate analyse. ii: eleveret HC niveau forudsiger graden af obstruktiv CAD Odds ratio 1,038 $P=0,02$ gr 1: $\geq 2$ kar syg. HC $11,6\pm 4,4$ gr 2: 1 kar syg. HC $10,9\pm 4$ gr 3: ingen signifikant stenose HC $10,4\pm 3,8$ $P<0,001$	Høj homo er en uafhængig predictor af flerårsyd hos pt med angina som gennemgik CAG men høj homo er ikke en uafhængig predictor for longterm mortality
<b>Vizzard E. et al.</b>	Evaluer et muligt forhold mellem HCY-niveauer og sværhedsgraden af hjertesygdomme (CAD) og den prognostiske værdi hos patienter med ustabil angina (UA). 94	Sværhedsgraden af CAD er ikke korreleret til HC, men stærk predictor for recidiv af UA.	Efter 48 måneders opfølgning blev der fundet et gradvist forhold mellem HCY-niveauer og tilbagevenden af Ustabil Angina
<b>Kenny W.J et al 2006</b>	At forudsige arteriosklerose og død i en kohorte af CAD patienter ud fra forskellige biomarkører	Studie viser at HC er en stærk uafhængig markør for CAD relateret død og død generelt.	Der er øget odds ratio for død generelt og for koronarbetiget død ved øget niveau af HC. I gruppen af afdøde findes der generelt højere alder, og niveau af HC.
<b>Shlomi et al.</b>	At undersøge korrelationen mellem HC niveau ved AMI og risiko for død eller ny CAD	Studie viser øget risiko for død og CAD ved højt niveau af HC hhv. (18%vs 5% $p<0,05$ ) og 36%vs17% $p=0,04$ ). Der er ikke relation til grad af forkalkning af kar.	Højt niveau af HC er uafhængig markør for ny restenose af koronarkar og for død. Der er flere tilfælde af cerebrovaskulære events ved lavt Hc niveau. DM og kvinde køn har signifikant laverer HC niveau.
<b>Michael N Zairis et al, 2002</b>	us ass.ml høj homo.(CRP, Lp(a)) og long-term prognosis after successful coronary stenting	Endpoint: cardiac death, MI, rehospitalisering for rest unstable angina + 1 års control: recurrens of symp., in-stent restenose, progression of atherosclerosis til significant stenose	Høj homo ikke ass med late adverse events (men ass med CV risk profil) Homo højere Tidl bypass 0,01 Tidl cerebro-eller perifer artery sclerose 0,001 $>75$ år 0,01 Multi kar syg 0,001 DM 0,08

## Diskussion

I dette litteraturstudie har vi fundet 7 artikler med follow up periode > 1 år hos KAG verificeret patienter med koronar sygdom, som modtog PCI behandling. Vi belyser om højt homocystein niveau har en sammenhæng med koronar sygdom i disse studier.

En gennemgående svaghed ved disse studier er dog at homocystein niveauet blev målt ved indlæggelsen, så det er uvist om et højt niveau var følge af det akutte event eller var til stede længe før.

Der er heller ikke nogle studier som i follow up perioden kigger på udviklingen af homocystein niveau undervejs eller ved afslutning. Dette er en svaghed, idet man ikke får viden om, hvordan niveauet af homocystein over tid påvirker slutresultaterne.

Flere studier har kigget på om der er sammenhæng mellem homocystein niveau og graden af stenoser i koronar kar.

Han-Tan et al. fandt en beskedent sammenhæng med at eleveret homocystein kan forudsige fler-*kar*-sygdom med en stenose på mindst 50% af lumen, mens Jih-Kai et al. og Shlomi et al. ikke fandt nogen sammenhæng mellem homocystein niveau og stenosegraden. Der er dog stor forskel på definitionen af stenose, idet Jih-Kai et al. og Shlomi et al. definerede stenose som 70% reduktion af kar lumen mod Han-Tan's 50% definition. Han-Tan har dog en lav cut off værdi for højt homocystein niveau (10,29 μmol/L), hvilket kan fortynde en mulig sammenhæng. En svaghed ved Shlomi et al. er dog at kun 71% af patienterne fik lavet KAG. De nævner dog at der ikke skulle være signifikant forskel i homocystein niveau mellem KAG og non-KAG patienterne.

Vizzard et al. fandt ingen signifikant korrelation mellem homocystein niveauet og graden af stenose, de har dog ikke specificeret om stenose regnes ved 70% lumenreduktion eller 50 % og deres studie inkluderer kun 94 pt.

Samlet ser det ikke ud til, at der er sammenhæng mellem højt homocystein niveau og evnen til at forudsige graden af koronar sygdom. Han-Tan og Jih-Kai er vellavet studier med store patientgrupper, men med stor forskel i cut off værdien på homocystein mellem højt og lavt niveau, og de forskellige stenose definitioner, samt stor forskel på follow up periode, gør det svært at konkludere noget sikkert.

De fleste artikler berør på en eller anden måde dødsfald som følge af homocystein niveau.

Han-Tan et al. finder ikke, at der er øget "død af alle årsager" i gruppen af højt homocystein. Det er samtidig det studie, som har den korteste follow up periode samt den laveste cut off værdi på homocystein. Dette må medføre, at der er flere patienter i gruppen af højt homocystein, som i de andre studier ville have tilhørt den lave gruppe. Dermed må der være flere relativt "raske" i risikogruppen.

Samtidig viser Jih-Kai et al, Kenny et al, Hasan et al, at der er øget forekomst af død ved højt homocystein niveau – endda på tværs af deres lidt forskellige cut off værdier.

Således tegner der sig et billede af, at der er øget risiko for død af alle årsager, når man har højt niveau af homocystein. Der er ofte tale om sygdom relateret til mere generel åreforkalkning i andre organer som giver død af andre årsager. Det

efterlader dog stadig spørgsmålet: "hvad dør de af"? Er homocystein blot er en markør for en anden ukendt risikofaktor? Eller en confounder? F.eks for nyresygdom som Clarke et al. foreslår. En statistisk sammenhæng er ikke nødvendigvis et bevis for en kausal sammenhæng. Selvom der findes en association mellem højt homocystein niveau og CVD, så er det ikke sikkert, at det er homocystein som forårsager CVD. Det kan være, at det er en eller flere andre risikofaktorer, som dels giver forhøjet homocystein dels giver forhøjet risiko for hjerte-kar-sygdom. Nogle af studierne (Vizzard et al og Zairis et al) beskriver endda at homocystein har association til CVD-risikofaktorer og kreatinin niveauet. Andre studier målt på andre parametre f.eks CRP, IL-&, SSA idet de også er mistænkt for at have indflydelse på CVD.

Shlomi et al. og Vizzard et al. finder, at der er signifikant øget risiko for hjertedød, mens Zairis et al ikke finder at dette skulle gøre sig gældende. Her skal tages i betragtning, at Zairis et al. har ekskluderet tidligere hjertesygge patienter, mens de andre studier ikke har. Dette medfører en risiko for, at hjertedød i Sholmi et al og Vizzard et al kan være betinget af "gammel" hjertesygdom. Endvidere er der igen forskel på cut off af homocystein niveau som også kan påvirke resultatet.

Flere studier finder blandt de hjertesygge patienter, at der er øget risiko nyt for kardiell endpoint. Sholmi et al. finder, at der er statistisk signifikant øget risiko for nyt AMI eller UA. Det samme gør Vizzard et al og Jih-Kai et al som begge finder, at højt homocystein niveau var en risikomarkør for deres sammensatte kardiell endpoint.

Zairis et al. som har den yngste population og en kort follow up finder ikke en øget forekomst af kardiell endpoints relateret til homocystein niveau.

En stor faktor for usikkerhed imellem de forskellige studier er, at der er vidt forskellig definition af cut off værdien af homocystein. Sholmi et al. ligger højest med værdi på 20  $\mu\text{mol/L}$ , mens Han-Tan et al har cut off værdi på 10.29  $\mu\text{mol/L}$ . De andre studier ligger på værdier derimellem. Da der ikke bruges nogenlunde ens cut off værdi vil nogen patienter tilhøre lav-homocystein-gruppen i nogle studier, men de i andre vil tilhøre høj-homocystein-gruppen, med risiko for at store studier med lav cut off fortynder gruppen af "syge". Dette bidrager væsentligt til usikkerhed ved sammenligning af konklusionerne især da studierne også veksler med graden af signifikant stenose. Alle studierne er noget uklare med, hvorfor de finder den cut off værdi, som de bruger.

Den generelle vurdering af alle studierne er, at de alle har haft tilstrækkelig lang opfølgingsperiode og deltagerantal til at kunne fastlægge en rimelig sikker konklusion.

De viser, at højt homocystein niveau giver højere risiko for død af alle årsager, samt at der er øgte grad af kardiogene endpoints hos patienter med manifest hjertesygdom.

De forskellige studier er dog ikke enige i graden af risiko og enkelte finder ikke sammenhæng mellem homocystein niveau og CVD.

Vores samlede konklusion er, at der er sammenhæng mellem højt homocystein niveau og øget risiko for død hos personer med kendt hjertesygdom, men det er ikke nødvendigvis kardiovaskulær død. De studier som havde fokus på kardiogen død og fandt øget risiko for kardial død, havde kendt hjertesygdom i deres populationer.

Review artiklen fra Ganguly et al finder de ikke, at homocystein kan bruges som biomarkør for CVD, men at homocystein helt klart er en medspiller i sygdomme relateret til CVD, dog uvist om det er medvirkende årsag til CVD eller om forhøjet homocystein er forårsaget af andre faktorer. Review artiklen fra Clarke et al.<sup>14</sup> finder lige som Ganguly et al<sup>11</sup>, at nyrefunktionen også spiller en central rolle i niveauet af homocystein. Derved kan forhøjet homocystein være udtryk for nedsat nyrefunktion og at det er den nedsatte nyrefunktion som er årsagen til karskaderne som senere giver CVD. Endvidere finder Clarke et al. ved deres metaanalyse af 8 studier ikke, at forhøjet homocystein giver signifikant øget risiko for CVD.

Der er derfor brug for flere og bredere studier af CVD populationen for at kunne sige mere generelt om, hvorvidt homocystein niveau siger noget om øget risiko for død og CVD i populationen. På de foreliggende studier som vi har gennemgået, er der ikke en grad af ensartethed i resultaterne som gør, at vi vurderer at man kan bruge måling af homocystein i hverken primær som screening eller sekundær sektoren til prognose. Dette også sammenholdt med, at man heller ikke har kunne "isolere" homocystein som markør eller "ansvarlig" for recidiv af CVD. Dette formentlig fordi der er tale om en meget kompleks patogenese til CVD, der også er afhængig af andre parametre/tilstande

---

<sup>1</sup> Reddy KS, Yusuf S, Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998 ; 97:596-601 (Review)

<sup>2</sup> Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950-1999: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:522-7

<sup>3</sup> Hjertal.dk

<sup>4</sup> Grover SA, Coupal L, Hu XP. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *JAMA* 1995; 274:801-6

<sup>5</sup> Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr. et al. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence, *Ann Intern Med*, 1999; 131:363-375 + Smith SC,

<sup>6</sup> Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47

<sup>7</sup> Brattström L, Israelsson B, Tengborn L, Hultberg B "Homocysteine, factor VII and antithrombin III in subjects with different gene dosage for cystathionine beta synthase" *J Inher Metab Dis* 1989;12:475-482

<sup>8</sup> Refsum H, Ueland PM, Nygaard O, Vollset SE, "Homocysteine and cardiovascular disease" *Annu Rev Med* 1998; 49:31-62

<sup>9</sup> Hon-Kan Yip, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, 123 Ta Pei Road, Niao Sung Hsiang, Kaohsiung Hsien, 83301, Taiwan, R.O.C. Received for publication March 3, 2011. (*Int Heart J* 2011; 52: 280-285)

<sup>10</sup> Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ et al Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1567–1577.

<sup>11</sup> Paul Ganguly, Reyoshi Fatima Alam, *Nutrition Journal* 2015

<sup>12</sup> Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, Walter JH, Howard PM, Naughten ER, Vascular outcome in patients with homocysteinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2080-2085

<sup>13</sup> Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boes GH, Bromberg IL, Cerone R, Fowler B, Grobe H, Schmidt H, Schweitzer L. The natural history of homocysteinuria due to cystathionine beta synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985;37:1-31.

<sup>14</sup> Robert Clarke, Jim Halsey, Derrick Bennett, Sarah Lewington; Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials; *J Inher Metab Dis* (2011) 34:83–91