Homocystein – kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Risikofaktor oder Risikomarker?

Walter F. Riesen

Homocystein ist ein Stoffwechselzwischenprodukt, das aus der über die Nahrung aufgenommenen Aminosäure Methionin im Körper entsteht. Methionin ist in zahlreichen Nahrungsmitteln enthalten, besonders in tierischem Eiweiss (z.B. Fleisch, Fisch, Wurst, Käse etc.), und wird nach der Aufnahme ohne Beteiligung von Vitaminen zu Homocystein abgebaut. Methionin («aktiviertes Methionin», S-Adenosyl-Methionin; SAM) ermöglicht als Lieferant von Methylgruppen (-CH3) zahlreiche wichtige Funktionen und ist daher im Körper unentbehrlich. Durch Abgabe dieser Methylgruppe entsteht S-Adenosyl-Methionin (SAH), das anschliessend zu Homocystein umgewandelt wird. Homocystein scheint keine nützliche Funktion im Organismus zu haben. Ohne die Hilfe der Vitamine B_6, B_{12} und B_9 (Folsäure) kann Homocystein nicht abgebaut werden. Der Homocysteinspiegel im Blut ist also unter anderem von der Folsäurezufuhr abhängig.

Sind Störungen des Homocysteinstoffwechsels seltene Erkrankungen oder allgemein verbreitete Risikofaktoren?

Die schwersten Homocysteinerhöhungen werden bei selten auftretenden genetischen Defekten beobachtet, die den Homocysteinabbau oder -umbau direkt betreffen.

Inzidenz schwerer homozygoter Defekte:

- Cystathionin-Synthase-Defizienz 1:65 000–1:344 000
- MTHFR-Defizienz < 1:500 000
- Methionin-Synthase-Defizienz < 30 Fälle bekannt.

Geringe bis mässige Homocysteinerhöhungen treten wie folgt auf:

- Thermolabile MTHFR (Austausch Aminosäuren 677 C→T) zirka 16 Prozent
- MTHFR (Austausch Aminosäuren 1298 A→C) zirka 8 Prozent
- Patienten mit vorzeitigen Gefässerkrankungen zirka 25 Prozent
- Ältere Teilnehmer der Framingham-Studie (Homocystein > 15,8 µmol/l) 21 Prozent.
- Allgemeinbevölkerung 5 bis 7 Prozent.

Stark erhöhte Homocysteinwerte sind selten und meist genetisch bedingt. Relativ häufig sind dagegen leichte Erhöhungen des Plasmahomocysteins – inbesondere bei Patienten mit vorzeitiger Gefässerkrankung (s. dazu *Tabelle 1*).

Homocystein als kardiovaskulärer Risikofaktor

Studien an Tiermodellen haben gezeigt, dass erhöhte Homocysteinwerte mit steigendem oxidativem Stress (1), einer gestörten Endothelfunktion (2, 3) und erhöhter Thrombogenität (3) einhergehen, die gemeinsam die Atherosklerose fördern (4). Obwohl Querschnitt- sowie Fallkontrollstudien einen Zusammenhang zwischen Homocystein-Plasmakonzentrationen und dem Ausmass von Carotis-koronaren und peripheren Gefässerkrankungen (5–7) gezeigt haben, muss betont werden, dass die in diesen Studien gemessenen Variablen nur ein indirektes Mass für kardiovaskuläre Erkrankungen sind.

Homocystein gilt jedoch als erwiesener Risikofaktor für Herz-Kreislauf- und zerebrovaskuläre Erkrankungen; es kann sowohl atherogene als auch thrombogene Wirkungen haben. Die Folgen einer moderaten Hyperhomocysteinämie sind eine Verdickung der Gefässwandintima, eine Proliferation der glatten Muskelzellen, eine Beeinträchtigung der endothelabhängigen Vasodilatation, die Aktivierung von Leukozyten und Thrombozyten, die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung, ein verstärkter oxidativer Stress und eine verstärkte Oxidation von LDL.

Die Bedeutung von Homocystein als kardiovaskulärem Risikofaktor wurde in Metaanalysen untersucht (8, 9). Die *Abbildung* zeigt Daten der Metaanalyse von Boushey et al. (8), die sowohl Nüchtern-Homocysteinwerte als auch Resultate nach einem Methioninladungstest umfasst.

Obschon die einzelnen Studien – vor allem jene mit Nüchtern-Homocysteinwerten – nicht alle ein signifikant höheres Risiko bei höheren Homocysteinwerten ergaben, zeigt die Metaanalyse sowohl für die Nüchtern- als auch die Werte im Postmethionintest eine signifikante Zunahme des Risikos mit höheren Homocys-

Tabelle 1: Mit erhöhten Homocysteinwerten assoziierte Situationen
(CBS = Cystathionin-Beta-Synthase; MTHFR = Methylentetrahydrofolat-Reduktase)

Genetische Stoffwechselstörungen	Vitamin-Mangel	Pharmaka	Assoziierte Krankheiten	Lebensstil
CBS-Mangel	Folsäure-Mangel	6-Azauridin (CBS)	Gefässkrankheiten	Nikotin
MTHFR-Mangel	Vitamin-B_{12}-Mangel	Methotrexat	Neuralrohrdefekte	Kaffee
Methionin-Synthase-Mangel	Vitamin-B_6-Mangel	Stickstoffoxid (MS)	Psoriasis	Alkohol
Cobalamin-Transport-Störungen			Nierenleiden	Soziale Probleme
			Rheumatoide Arthritis	
			Malignome	

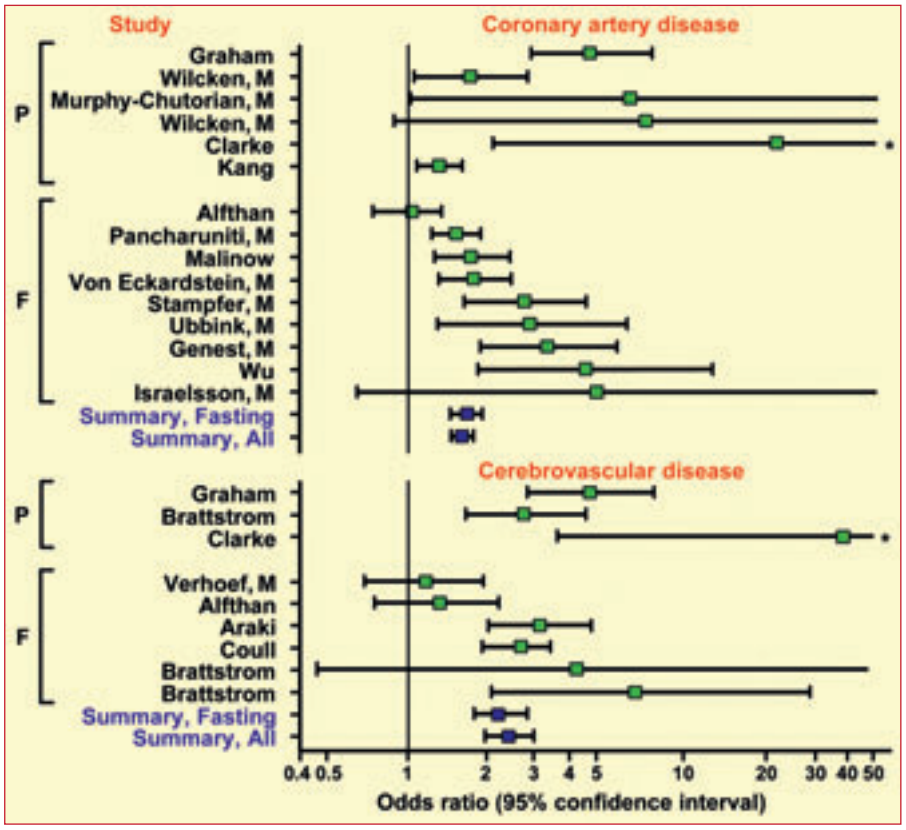

Abbildung: Erste quantitative Analyse von Studien über Homocysteinwerte (nüchtern = F, und nach Methionin-Loadingtest = P) und vaskuläre Krankheiten nach Boushey et al. (8)

teinkonzentrationen (Odds Ratio zwischen 2 und 3), und dies sowohl bei koronarer Herzkrankheit als auch bei zerebrovaskulären Erkrankungen sowie bei der peripheren Verschlusskrankheit, bei der sich die deutlichste Zunahme des Risikos ergab. Eine Übersicht über prospektive Schlüsselstudien, die eine Assoziation zwischen Homocystein (HCys) und kardiovaskulärem Risiko belegen, ist in der *Tabelle 2* wiedergegeben.

In der Glasgow-MONICA-Studie hatte Homocystein einen Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko, der über die inflammatorischen Marker (Fibrinogen, C-reaktives Protein und Interleukin-6) und die traditionellen Risikofaktoren hinausging. Ein Vergleich der Topquartile der Homocysteinkonzentration mit der Bottomquartile ergab eine Odds Ratio von 2,21 (1,30–3,76) (10).

Eine neuere systematische Übersicht und Metaanalyse (11), die 26 Artikel einschloss, zeigte eine 20-prozentige Risikozunahme für koronare Herzkrankheit mit jedem Anstieg des Homocysteinspiegels um 5 µmol/l; der Effekt war unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit.

Insgesamt zeigen die zahlreichen Studien, dass erhöhte Homocysteinwerte mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Krankheiten vergesellschaftet sind.

Behandlung erhöhter Homocysteinwerte mit Vitamin-B-Komplex

Sowohl Fallkontrollstudien als auch prospektive Studien befürworten eine Assoziation zwischen erhöhten Plasma-Homocysteinkonzentrationen und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (12). Ob allerdings die Senkung von Homocystein durch Folsäure und die Vitamine B_6 und B_{12} mit einer signifikanten Abnahme der vaskulären Ereignisse bei Risikopopulationen einhergeht, bleibt Gegenstand laufender Debatten.

Die Evidenz aus klinischen Studien

Von einer Serie grosser prospektiver Studien zur Beantwortung dieser Frage, die insgesamt 52 000 Probanden umfassen sollen (13), sind drei vor Kurzem veröffentlicht worden. In der Studie Vitamin-Intervention-for-Stroke-Prevention (VISP) (14) wurden 3680 Patienten, die kürzlich einen Schlaganfall gehabt hatten, randomisiert zur Behandlung mit Folsäure, Vitamin B_{12} und Vitamin B_6 entweder mit hohen oder niedrigen Dosen zugewiesen. Obwohl eine dosisabhängige Reduktion der Homocysteinwerte festgestellt wurde, gab es keinen signifikanten klinischen Nutzen im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko durch diese Behandlung – weder bei niedrigen noch bei hohen Dosen. Tat-

Tabelle 2: **Übersicht über prospektive Schlüsselstudien**

Studie	Teilnehmer	Endpunkte	Mittlere Hcys-Konz. (µmol/l) Fälle	Kontrollen	Relatives Risiko (95%-KI)
Physician's Health	271 M + 271 Kontr KHK-Tod	Tödl. u. nicht tödl. MI	11,1	10,5	3,4 (1,3–8,8)
Physician's Health	333 M + 333 Kontr	Tödl. u. nicht tödl. MI, KHK-Tod	–	–	1,7 (0,9–3,3)
Physican's Health	123 M und F + 492 Kontr.	Tödl. u. nicht tödl. MI	12,7	11,3	1,4 (1,16–1,71)
British Regional Heart Study	107 M + 117 Kontr.	Tödl. u. nicht tödl. KHK	13,7	11,9	2,8 (1,3–5,9)
Brit. Reg. Heart Study	229 M + 1126 Kontr.	Tödl. KHK	13,1	11,8	2,9 (2,04–4,1)
Rotterdam Study	224 M u. F + 533 Kontr.	Schlaganfall und MI	Schlaganfall 18,4 MI 17,3	15,2 –	Schlaganfall 2,53 (1,19–5,35) MI 2,43 (1,11–5,35)
ARIC	232 M u. F + 537 Kontr	Alle koronaren Ereignisse	8,9	8,5	1,28 (0,5–3,2)
MRFIT	93 M mit MI + 186 Kontr. 147 M, die an MI starben + 286 Kontrollen	Nicht tödl. MI und KHK Tod	MI 12,6 KHK Tod 12,8	MI 13,1 12,7	0,92 (0,55-1,54)
North Karelia Project	265 M u. F + 269 Kontr.	Tödl. und nicht tödl. MI und Schlaganfall	M 10,0 F 9,6	M 9,82 F 9,2	M 1,05 (0,56–1,95) F 1,22 (0,66-2,78)

Tabelle 3: Zusammenfassung der Schlüsselstudien zur Wirkung der Vitaminsupplementation auf das kardiovaskuläre Risiko

Studie	Teilnehmer	Behandlung	Ausgangs-Hcys	% Änderung von Hcys	Hauptresultate
VISP (14)	3680 Männer u. Frauen mit kürzlichem Schlaganfall	2,5 mg FS, 25 mg B_6, 0,4 mg B_{12} (hohe Dosis) vs 0,02 mg FS, 0,2 mg B_6, 6 µg B_{12} (niedrige Dosis). Follow-up 24 Monate	13,4 µg/l in beiden Gruppen	Nach 1 Mt: ↓ 15% (2,0 µmol/l Dosis). Hohe Dosis vs. ↓ 2% (0,3 µmol/l) niedrige Dosis. Ende ↓ 17% (2,3 µmol/l) m. hoher Dosis	Kein sign. Effekt auf prim. Outcome (Stroke) RR 1,0 Kein sign. Effekt auf Kompositendpunkt (Stroke, KHK-Ereignis oder Tod) (RR 1,0)
NORVIT (15)	3749 Männer u. Frauen mit MI in den letzten 7 Tagen	4 Gruppen: A) 0,8 mg FS, 4 mg B_6, 0,4 mg B_{12} B) 0,8 mg FS, 0,4 mg B_{12} C) 40 mg B_6 D) Plazebo Mittl. Follow-up 40 Monate	13,1 µmol/l (A) 12,9 µmol/l (B) 13,3 µmol/l (C) 13,2 µmol/l (D)	Nach 2 Mt: A: ↓ 28% (3,7 µmol/l) B: ↓ 26% (3,4 µmol/l) C und D keine Änderung Ende: A ↓ 27% (3,6 mol/l) B ↓ 24% (3,1 µmol/l) C und D keine Änderung	Kein sign. Effekt auf prim. Komposit-endpunkt MI, Stroke oder Tod, A, B vs. C, D (RR 1,08, Trend für erhöhtes Risiko A vs. D RR 1,22, p 0,05)
HOPE 2 (16)	5522 Männer u. Frauen mit vaskulären Erkrankungen od. Diabetes	2,5 mg FS, 50mg B_6 1,0 mg B_{12} vs. Plazebo Follow-up 60 Mte	µmol 12,2 µmol/l in beiden Gruppen	Studienende ↓ 20% (2,4 µmol/l) vs. ↑ 6% (0,8 µmol/l)	Kein sign. Effekt auf prim. Komposit-endpunkt von kardiovask. Tod, MI oder Stroke (RR 0.95)

sächlich zeigte sich in einer dieser Studien (NORVIT) sogar ein Trend für erhöhtes Risiko bei Patienten, die Folsäure plus Vitamin B_{12} und B_6 erhielten (15). Eine Übersicht über die wichtigsten Studien zur Vitaminsupplementation ist in der *Tabelle 3* wiedergegeben.

Plasma-Homocysteinwerte werden durch eine breite Palette von Faktoren erhöht *(Tabelle 1)*; ebenso haben Personen mit bereits bestehender Atherosklerose höhere Homocysteinwerte als solche, die davon nicht (oder weniger?) betroffen sind. Solche Faktoren könnten die Ergebnisse der epidemiologischen Studien beeinflusst haben. Darüber hinaus können auch bestimmte Medikamente den Homocysteinspiegel erhöhen – klinische Studien haben dies beispielsweise für Fibrate, Nicotinsäure und Colestipol gezeigt. Solche Wechselwirkungen könnten potenziell eine Verringerung des klinischen Nutzens bewirken.

Schlussfolgerungen

Epidemiologische Beobachtungen einer Assoziation zwischen erhöhten Homocysteinwerten und dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen können die Existenz einer kausalen Beziehung nicht beweisen, da sie einer Reihe von Störfaktoren unterliegen. Darüber hinaus haben klinische Studien wie NORVIT, Visp und HOPE 2 (14–16) gezeigt, dass trotz einer Reduktion der Homocysteinspiegel durch eine Vitaminsupplementierung dennoch kein signifikanter Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko nachzuweisen war. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen einer neueren Metaanalyse, die zeigte, dass Folsäure als sekundäre Präventionsstrategie für koronare Herzkrankheit unwirksam ist (17). Die Summe dieser Daten deutet darauf hin, dass Homocystein zwar ein Marker für koronare Herzkrankheit, aber nicht ihre Ursache ist. Ein Routine-Screening und die Behandlung erhöhter Homocysteinspiegel zur Verhinderung der koronaren Herzkrankheit können deshalb nicht empfohlen werden (18). Daten aus laufenden Studien zur genaueren Klärung dieses Problems stehen allerdings noch aus.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
8253 Diessenhofen
E-Mail: wf.riesen@bluewin.ch

Literatur:
1. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL et al. Circulation 1999; 100: 1161–1168.
2. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O et al. J Clin Invest 1993; 91: 308–3018.
3. Lentz SR. J Thromb Haemost 2005; 3: 1646–1654.
4. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y et al. J Clin Invest 2001; 107: 675–683.
5. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al. N Engl J Med 1995; 332: 286–291.
6. Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DA et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 989–995.
7. Van den Berg M, Stehouwer CD, Bierdrager E, Rauwerda JA. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 165–171.
8. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. JAMA 1995; 274: 1049–1057.
9. Nygard New Engl J Med 1997; 337: 230–236.
10. Woodward M, Rumley A, Rumley C et al. Blodd Coagul Fibrinolysis 2006; 17: 1–5.
11. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfland M. Mayo Clin Proc 2008; 83: 1203–1212.
12. Clarke R et al. Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Arch Intern Med. 2010; 170: 1622–1631.
13. B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Am Heart J 2006; 151: 282–287.
14. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE et al. JAMA 2004; 291: 565–575.
15. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM et al. N Engl J Med 2006; 354: 1578–1588.
16. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE. 2 Investigators. N Engl J Med 2006; 354: 1567–1577.
17. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. JAMA 2006; 296: 2720–2726.
18. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 914–923.