

## Homocystein och hjärt-kärlsjukdom – ännu inga bevis för ett samband

### Okänd riskfaktor kan vara inblandad, enligt systematisk översikt

II Tidigare studier av relationen mellan homocystein och risk för hjärtinfarkt, stroke eller venös tromboembolism har visat motstridiga resultat. Kraftig homocysteinstegegring som ses vid homocystinuri är associerad med ökad risk för dessa sjukdomar.

Huruvida även måttlig homocysteinemi är relaterad till risk för hjärt-kärlsjukdom har debatterats flitigt de senaste åren. Måttlig homocysteinstegegring i plasma ses vid en punktmutation i genen för enzymet metylentetrahydrofolatreduktas (MTHFR) (cytosin är ersatt av tymidin i position 677). Vid denna vanliga mutation (polymorfism) har enzymet nedsatt aktivitet så att serumkoncentrationen av homocystein blir omkring 20 procent högre.

I en aktuell systematisk översikt [1] hävdar Wald och medarbetare att eftersom ingenting tyder på att det finns någon annan systematisk skillnad mellan människor med och utan mutationen är detta ett experiment av naturen där befolkningen randomiserats till olika homocysteinnivåer. Eftersom skillnaden i homocysteinnivåerna är liten och effekten av mutationen påverkas av folatintaget, som kan variera betydligt mellan olika individer, krävs mycket stora studier för att man skall kunna studera riskskillnader i hjärt-kärlsjukdom mellan grupperna.

Walds och medarbetares studie, som här refereras, är en metaanalys som har den statistiska styrkan att visa på om det finns en effekt.

#### **Annan gen kanske kontrollerar okänd riskfaktor**

Alla publikationer som studerat associationen mellan homocystein eller MTHFR och ischemisk hjärtsjukdom, stroke eller ventrombos och som publicerats före oktober 2001 söktes i ett antal specificerade databaser. Dessutom granskades referenslistan i de funna artiklarna.

Man fann 46 arbeten omfattande 12 193 fall som studerat MTHFR i relation till hjärtinfarkt eller angiografiverifierad kranskärlssjukdom retrospektivt eller prospektivt. I metaanalysen var oddskvoten för homozygoter (677TT) 1,21 (95 procents konfidensintervall 1,06–1,39), men i de enskilda studierna varierade oddskvoten mellan 0,20 och 4,3. För heterozygoter var oddskvoten för kranskärlssjukdom 1,06 (0,99–1,13). Oddskvoten för ventrombos i 26 studier som analyserat MTHFR, omfattande 3 439 fall, var 1,29 (1,08–1,54) för 677TT och 1,05 (0,94–1,19) för heterozygoter. I de sju

#### **SAMMANFATTAT**

Huruvida måttlig homocysteinemi är förknippad med risk för hjärt-kärlsjukdom har diskuterats under senare år.

I en systematisk översikt hävdas ett orsakssamband mellan hjärt-kärlsjukdom och homocystein. Alternativ orsak till sambandet skulle kunna vara någon faktor som är relaterad till både serumhomocysteinnivån och risken för kärlsjukdom, såsom nedsatt njurfunktion eller albuminhalten i blod.

Studien är dock inte invändningsfri; även andra aktuella studier av homocystein och hjärt-kärlsjukdom är behäftade med svagheter. Kanske homocysteinets roll i kärlsjukdomens utveckling klarnar först då de stora interventionsstudierna presenteras inom några år.

MTHFR-studierna av stroke (1 217 fall) var oddskvoten 1,31 (0,80–2,15) för 677TT.

Metaanalysen av 16 prospektiva studier, omfattande 3 144 fall, visade att vid en homocysteinökning med 5  $\mu\text{mol/l}$  var oddskvoten för ischemisk hjärtsjukdom 1,23 (1,14–1,32) efter korrigering för ålder, kön, rökvanor, blodtryck och kolesterol. Det fanns en trend till minskad riskökning med ökande ålder. I åtta prospektiva studier, omfattande 676 fall, som mätt homocystein var oddskvoten för stroke 1,42 (1,21–1,66), efter korrigering för ålder, kön, rökvanor, blodtryck och kolesterol, vid en ökning med 5  $\mu\text{mol/l}$ .

Författarna sammanfattar att homozygoter för TT i position 677 i MTHFR har ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom och ventrombos. MTHFR-studierna av stroke och hjärtsjukdom visar signifikant heterogenitet, dvs det är större skillnad i resultaten mellan de olika studierna än vad man kan förvänta sig av bara slumpen. Orsaken till detta är enligt författarna att effekten av mutationen är beroende av miljöfaktorer såsom folatintag. De prospektiva studierna visar ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom och stroke med stigande homocystein-koncentration. Det fanns ingen heterogenitet mellan de 16 ho-

homocysteinstudierna, och oddskvoterna är ganska jämnt fördelade från 0,89 till 1,73.

Författarna menar att resultaten talar för att det skulle finnas ett orsakssamband mellan hjärt-kärlsjukdom och homocystein, eftersom mutationen av MTHFR rimligen inte är relaterad till andra determinanter. De tillägger dock att det är teoretiskt möjligt att en annan gen som är kopplad till MTHFR-genen kontrollerar en okänd riskfaktor. I homocysteinstudierna har man korrigerat för flera kända riskfaktorer, så om det inte är ett orsakssamband måste det vara »residual confounding« av en okänd faktor som är relaterad till både serumhomocystein och hjärt-kärlsjukdom. Man hävdar också att det är visat att behandling med B-vitamin sänker risken för kärlsjukdom och refererar till en studie där en kombination av B-vitaminer under sex månader sänkte risken för allvarliga kärlhändelser från 23 av 94 med placebo till 13 av 102 med aktiv behandling (en absolut riskreduktion på 12 procentenheter; konfidensintervall 0,8–23 procentenheter) [2].

### »Bevis« för orsakssamband måste ifrågasättas

Författarna hävdar i rubriken till den publicerade studien att deras metaanalys ger bevis (»evidence«) för ett orsakssamband (»causality«) mellan homocystein och hjärt-kärlsjukdom. Observationsstudier kan aldrig bevisa ett orsakssamband – bara i bästa fall göra det mer eller mindre sannolikt. Jag ifrågasätter om deras metaanalys verkligen kan tolkas som ett påtagligt stöd för ett orsakssamband. Även genetiska studier bör utföras prospektivt, eftersom ökad dödlighet tidigt efter insjuknandet (innan personen kunnat inkluderas i studien) ger en låg prevalens av den studerade polymorfin hos fallen jämfört med referenterna. Detta kommer felaktigt att tolkas som en skyddande effekt.

I en annan nylig metaanalys av MTHFR och risk för kärlsjukdom har man redovisat vilka av studierna som var prospektiva [3]. Endast fem av de 40 studierna som inkluderades i den metaanalysen var prospektiva. Man fann en signifikant heterogenitet mellan de prospektiva och retrospektiva studierna; oddskvoten för prospektiva studier var 0,86 (0,67–1,10) jämfört med 1,21 (1,10–1,33) för de retrospektiva studierna. Sannolikheten att uppnå hög ålder tycks inte vara beroende av om man har polymorfin eller inte, eftersom prevalensen bland unga och gamla inte skiljer sig åt [4].

Det finns åtminstone två faktorer som är relaterade till både homocysteinnivåer och risk för hjärt-kärlsjukdom eller död, nämligen kreatinin [5] och albumin [6]. Det är en allvarlig svaghet i de aktuella homocysteinstudierna [1] att man inte har korrigerat för dessa faktorer. Författarna har dessutom i sin statistiska analys slagit samman studier på personer med känd kärlsjukdom och befolkningsbaserade studier med övervägande andel personer utan känd kärlsjukdom. Studier på personer med känd kärlsjukdom har i de allra flesta fall visat samband mellan homocystein och risk för återinsjuknande i kärlsjukdom eller död, medan det är i de befolkningsbaserade studierna som resultaten har divergerat.

### De stora interventionsstudierna kan ge svar om några år

I en annan nyligen publicerad metaanalys [7] fann man att i kohortstudierna var oddskvoten för ischemisk hjärtsjukdom 1,06 (0,99–1,13) för 5 µmol/l ökning av homocystein, medan i de prospektiva »nested« fall-kontrollstudierna var oddskvoten 1,23 (1,07–1,41). Författarna till den metaanalysen sammanfattar att det behövs mer epidemiologiska studier och framför allt behandlingsstudier för att klargöra homocysteins roll för utvecklandet av kärlsjukdom.

I den tredje metaanalys som publicerades 2002 hade man inkluderat de individuella deltagarnas data från tolv prospektiva studier av personer utan känd kärlsjukdom [8]. Man fann

11 procents lägre risk (oddskvot = 0,89; 95 procents konfidensintervall 0,83–0,96) för ischemisk hjärtsjukdom och 19 procents lägre risk för stroke (oddskvot = 0,81; 0,69–0,96), per 3 µmol/l lägre homocystein, efter korrigering för vissa kända riskfaktorer (dock ej kreatinin eller albumin) och »regression dilution bias«. Författarna till denna metaanalys antar att en betydande »residual confounding« kvarstår, eftersom  $\chi^2$ -värdet minskade betydligt efter korrigering för de analyserade riskfaktorerna, som sannolikt inte mätts helt korrekt.

I en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie (en utvidgning av Schnyders studie 2001 [2]) gavs en kombination av B-vitamin eller placebo till 553 personer som genomgått kranskärlsvidgning. Man fann en minskad risk för behov av nytt kranskärlsingrepp (mot samma förträngning som tidigare vidgats) i gruppen med aktiv behandling (9,9 procent) jämfört med placebogruppen (16,0 procent), men ingen säker effekt på hjärtinfarkt eller död [9]. En egen beräkning av oddskvoten för de 357 deltagare som inte deltog i den första studien är 0,71 (0,36–1,38) för behov av nytt kranskärlsingrepp när man jämför de båda behandlingsgrupperna.

Det är ändå ett mycket intressant fynd som gör att vi med stort intresse ser fram mot resultaten från de stora interventionsstudierna som beräknas komma inom de närmaste åren. Fram till dess får homocysteins roll i kärlsjukdomens utveckling betraktas som oklar. Förebyggande behandling skall begränsas till när det finns dokumentation av nyttan på kliniskt betydelsefulla effektmått. B-vitaminer för att förebygga kärlsjukdom uppfyller ännu inte detta krav. Observationsstudier kan ibland leda fel, såsom studierna om hormonsättningsterapi för att förebygga hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor. Surrogatmått såsom effekter på biokemiska markörer kan också vara missledande. Den nyligen publicerade ALLHAT-studien visar att tiazider höjer blodsocker och kolesterol mer än de båda andra blodtryckssänkande medel man jämförde med, men risken för sjukdom och död var snarast lägre [1].

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

1. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325:1202.
2. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345:1593-600.
3. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2023-31.
4. Brattstrom L, Zhang Y, Hurtig M, Refsum H, Ostensson S, Fransson L, et al. A common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and longevity. *Atherosclerosis* 1998;141:315-9.
5. Townsend RR. Cardiac mortality in chronic kidney disease: a clearer perspective. *Ann Intern Med* 2002;137:615-6.
6. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
7. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol* 2002;31:59-70.
8. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocystein and risk of ischemic heart disease and stroke. A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-23.
9. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B(12), and vitamin B(6) on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:973-9.