

# Homocystein – markör för kärll- sjukdom hos äldre med psykisk sjukdom



**BJÖRN HULTBERG**, docent, stf  
verksamhetschef, klinisk kemi  
och farmakologi  
bjorn.hultberg@med.lu.se  
**KARIN NILSSON**, dr med vet,  
forskningssjuksköterska

**LARS GUSTAFSON**,  
professor emeritus; båda sist-  
nämnda psykiogeriatriska klini-  
ken; samtliga Universitetssjuk-  
huset i Lund

En signifikant ökning av totalt plasmahomocystein (plasma-tHcy) hos äldre patienter med psykisk sjukdom med eller utan kognitiv svikt har påvisats i ett stort antal undersökningar [1-7]. Ett samband mellan förhöjt plasma-tHcy och reducerade kognitiva funktioner har även påvisats vid normalt åldrande [8-10]. Det faktum att plasma-tHcy visar samband med kognition vid såväl patologiska tillstånd som vid normalt åldrande kan tyda på att ökningen av plasma-tHcy inte i första hand är betingad av den psykiska sjukdomen.

Kopplingen mellan plasma-tHcy och kognitiva funktioner har föreslagits orsakas av homocysteinets neurotoxiska och/eller kärlskadande effekter [1, 3, 7, 10, 11]. Ett annat alternativ kan vara en bakomliggande brist på kobalamin och/eller folat. Metabolismen av kobalamin och folat samverkar vid remetyleringen av homocystein till metionin, katalyserat av det kobalamin-/folatberoende enzymet metioninsyntas [11]. Därvid bildas S-adenosylmetionin. Denna metabolit är inblandad i en mängd metyleringsreaktioner som bl a involverar proteiner, fosfolipider, nukleinsyror och neurotransmittorer [11, 12].

En defekt metyleringsprocess skulle kunna ligga till grund för flera av de neuropsykiatriska manifestationerna vid psykisk ohälsa hos äldre [11, 12]. Ellison och medarbetare [13] har nyligen publicerat en översikt som berör sambandet mellan kobalamin, folat, plasma-tHcy och kognitiv funktion. Man fann ett signifikant samband mellan plasma-tHcy och kognitiv funktion hos äldre, men inte mellan kobalamin/folat och kognitiv funktion.

Dessutom har försök med vitamintillskott av kobalamin och folat till äldre individer med marginell kobalaminbrist inte kunnat påvisa någon förbättring av kognitiv funktion [14].

## Homocysteinnivån påverkas av flera olika faktorer

Nivån av plasma-tHcy påverkas av flera olika faktorer och interaktioner mellan dessa [15, 16]. Några av dessa faktorer är ålder, kobalamin-/folatstatus, njurfunktion och förekomst av kärlsjukdom.

I våra undersökningar av äldre patienter med psykisk sjuk-

»Kopplingen mellan plasma-tHcy och kognitiva funktioner har föreslagits orsakas av homocysteinets neurotoxiska och/eller kärlskadande effekter ...«

dom från början av 1990-talet var nivån av plasma-tHcy förhöjd hos 40–50 procent av samtliga patienter och kobalamin-/folatbrist var den huvudsakliga anledningen till denna ökning [1]. I studier från år 2000 och framåt av konsekutiva patienter finner vi dock en ökning av plasma-tHcy i endast cirka 15–20 procent av fallen [17, 18]. Detta beror förmodligen på att fler patienter aktivt söker medicinsk hjälp tidigare och att den diagnostiska undersökningen därför görs i ett tidigare skede av sjukdomen. Dessutom föreligger troligen ett högre generellt intag av vitaminer i befolkningen beroende på ökad information i samhället om nutritionella aspekter.

I de senare studierna [17, 18] var njurfunktionen en viktigare determinant för plasma-tHcy än kobalamin-/folatstatus.

Denna problematik med ökat generellt intag av vitaminer i populationen och därmed påverkan på nivån av tHcy i plasma framgår ännu tydligare i populationsundersökningar i USA, där folatberikat mjöl använts sedan 1998 [19]. Den främsta styrkan i vår undersökning av äldre patienter med psykisk ohälsa, som vi studerat sedan början av 1990 fram till 2005, är att vi under denna långa tid har använt samma diagnostiska kriterier och samma bestämningsmetodik för de kemiska blodparametrarna.

## Påvisat samband mellan förhöjt homocystein och kärlsjukdom

Flera undersökningar har under de senaste 20 åren visat ett samband mellan förhöjt plasma-tHcy och kärlsjukdom [15, 20, 21]. Vi har därför studerat äldre patienter med psykisk sjukdom med eller utan kognitiv svikt med avseende på symtom eller diagnos som indikerade kärlsjukdom [1, 17, 18, 22, 23]. Patienterna indelades med avseende på om de var »kärllfriska« eller om de hade symtom/diagnos som indikerade »kärlsjukdom«.

En grupp utgjordes av patienter med tecken på kärlsjukdom i vidare mening, inkluderande symtom/diagnos som vasculär demens, stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), hjärtinfarkt, angina pectoris, förmaksflimmer, perifer ocklusiv arteriell kärlsjukdom och högt blodtryck. En subgrupp av dessa patienter med »manifest ocklusiv aterosklerotisk kärlsjukdom«

## SAMMANFATTAT

**Förhöjda nivåer** av plasmahomocystein har associerats med psykisk sjukdom hos äldre individer med eller utan kognitiv svikt.

**En faktor** som har samband med plasmahomocystein är förekomst av kärlsjukdom. Kärlsjukdom kan bidra till kognitiv svikt.

**Vi har därför** studerat plasmahomocystein hos äldre patienter med psykisk sjukdom speciellt med avseende på kärlsjukdom.

**Det är viktigt** att kunna påverka riskfaktorer för kärlsjukdom i så tidigt skede som

möjligt för att kunna lindra eller åtminstone uppskjuta demenssjukdom.

**Våra fynd** talar för att förhöjd nivå av plasmahomocystein hos äldre patienter med psykisk sjukdom huvudsakligen är kopplad till förekomst av kärlsjukdom och inte har samband med den specifika psykiogeriatriska diagnosen.

**Det förefaller** möjligt att utnyttja plasmahomocystein, NT-proBNP och cystatin C i serum för att upptäcka förekomst av kärlsjukdom.

inkluderade symtom/diagnos som stroke, TIA, hjärtinfarkt, angina pectoris och perifer ocklusiv arteriell kärlsjukdom.

I korthet visar våra fynd [1, 17, 18, 22, 23] att äldre patienter med psykisk sjukdom och samtidig kärlsjukdom uppvisar förhöjda nivåer av plasma-tHcy jämfört med patienter utan kärlsjukdom. Detta kan tyda på att en ökning av plasma-tHcy hos äldre patienter med psykisk sjukdom huvudsakligen är associerad med samtidig förekomst av kärlsjukdom. Fynden talar därmed också för att en förhöjd nivå av plasma-tHcy inte är en primär orsak till psykisk ohälsa.

Vi har även visat att njurfunktionen relaterade till både förekomst av kärlsjukdom och nivån av plasma-tHcy. Sambandet mellan plasma-tHcy och kärlsjukdom kan således delvis förklaras av nedsatt njurfunktion.

Även hos patienter med lindrig kognitiv störning finner man en hög frekvens av kärlsjukdom [23], särskilt om man tar hänsyn till den låga medelåldern hos dessa patienter. Vi kunde påvisa att patienter med lindrig kognitiv störning kunde delas in i två subgrupper [24]: en grupp utan kärlsjukdom med lägre plasma-tHcy och en grupp med kärlsjukdom. Den senare gruppen hade högre plasma-tHcy, högre ålder, lägre serumfolat och sämre njurfunktion än den första gruppen. Kobalaminnivån i serum skilde sig dock inte signifikant mellan dessa grupper.

Måttligt förhöjda nivåer av plasma-tHcy har i stora populationsundersökningar visat en association med kärlsjukdom [15, 20, 21]. Det är dock fortfarande osäkert om homocystein är en orsaksfaktor eller endast en markör för kärlsjukdom. I detta sammanhang kan nämnas att tre stora prospektiva behandlingsstudier [25-27] med vitamintillskott (kobalamin, folat och vitamin B<sub>6</sub>) till kärldsjuka patienter med måttligt förhöjt plasma-tHcy inte uppvisade någon minskning av antalet kardiovaskulära händelser.

Slutsatserna av dessa studier är dock inte helt entydiga, och alternativa strategier att sänka plasma-tHcy bör prövas [28]. Således är den eventuella patogenetiska rollen av förhöjt tHcy i plasma vid kärlsjukdom fortfarande inte helt klarlagd.

## Mer relaterat till kärlsjukdom än till psykogeriatrisk diagnos

Vi har nyligen studerat [29] sambandet mellan förekomst av kärlsjukdom och plasma-tHcy i en stor grupp av äldre patienter med vaskulär demens, Alzheimers demens och depression (1 060 patienter) och jämfört med äldre friska kontrollpersoner (144 individer). Patienter och kontroller fördelades i två åldersgrupper (yngre eller äldre än 75 år) för att inte åldersstrukturen skulle påverka nivån av plasma-tHcy.

De viktigaste fynden var att plasma-tHcy visade högsta nivån hos patienter med vaskulär demens jämfört med patienter med Alzheimers demens eller depression. Efter exklusion av alla patienter med kobalamin-/folatbrist och sänkt njurfunktion (förhöjt serumkreatinin) i alla diagnosgrupper visade dock patienter med alzheimer/depression och kärlsjukdom liknande ökning av plasma-tHcy som patienter med vaskulär demens. Således hade patienter med alzheimer/depression och kärlsjukdom samma ökning gentemot kontrollgruppen som patienter med vaskulär demens. Dessutom visade patienter med alzheimer/depression utan kärlsjukdom samma nivå av plasma-tHcy som kontrollgruppen.

Dessa fynd talar starkt för att den förhöjda nivån av plasma-tHcy hos äldre patienter med psykisk sjukdom huvudsakligen är kopplad till förekomst av kärlsjukdom och inte har något signifikant samband med den specifika psykogeriatriska diagnosen.

## Samband homocysteinnivå och svårighetsgrad av alzheimer

Flera undersökningar av patienter med alzheimer har påvisat

förhöjd nivå av plasma-tHcy [2-4] och att nivån har samband med kobalamin-/folatbrist. Flera rapporter har också visat att plasma-tHcy visar samband med progress vid alzheimer [3, 30-32].

Våra fynd [22] talar dock inte för att förhöjt plasma-tHcy nödvändigtvis är en primär orsak till alzheimer, utan snarare att det återspeglar den samtidiga förekomsten av kärlsjukdom hos patienter med diagnosen Alzheimers demens.

Luchsinger och medarbetare [33] fann inte heller något samband mellan nivån av plasma-tHcy och alzheimer och inte heller någon relation till progress eller svårighetsgrad av den kognitiva funktionsnedsättningen.

Vi har nyligen [34] funnit samband mellan nivån av plasma-tHcy och svårighetsgraden, men inte durationen, av alzheimer. Detta skulle kunna förklaras av att det sker en ökning av plasma-tHcy hos alzheimerpatienter när en komplikation såsom försämrat kobalamin-/folatstatus och/eller kärlsjukdom tillstöter.

Dessa fynd stöder slutsatsen att förhöjt plasma-tHcy hos patienter med alzheimer huvudsakligen är relaterat till förekomst av kärlsjukdom.

## Komplext samband mellan kärlsjukdom och demens

Det finns ett komplext samband mellan kärlsjukdom och demens [35]. Vaskulär demens och Alzheimers demens svarar tillsammans för majoriteten av demensfall. Alzheimer, den vanligaste formen av degenerativ demens, har länge ansetts vara en primärt degenerativ hjärnsjukdom.

Många patienter med alzheimer har dock inslag av kärlsjukdom [36]. Numera har flera studier visat att kärlrelaterade betingelser såsom högt blodtryck [37, 38], aterosklerosförändringar [39], rytmrubbningar [40], diabetes [41, 42] och stroke [43] visar samband med och även ökar progresshastigheten av alzheimer.

Vaskulär demens anses vara den näst vanligaste typen av demens och kan orsakas av flera olika typer och lokalisation av cerebrovaskulära skador. I våra undersökningar har det dock inte varit möjligt att skilja de patienter med vaskulär demens som har påverkan på framför allt små kärl från dem som uppvisar storkärlsförändringar, eftersom antalet postmortala undersökningar var otillräckligt.

Samexistens av vaskulär demens och alzheimer kanske är den mest vanliga formen av demens (mixed demens), där både degenerativa förändringar och kärlförändringar kan ses [36, 44, 45].

## Homocystein, NT-proBNP och cystatin C visar risk för kärldsjuka

Samhällets kostnad för demenssjukvården ökar kraftigt. Demens är ett långvarigt och kostsamt sjukdomstillstånd. Medeldurationen för alzheimer är för närvarande 8-10 år [35], varav patienten beräknas ha stora behov av övervakad vård åtminstone hälften av denna tid.

Behandlingen av alzheimer eller vaskulär demens kan i bästa fall dämpa progress och/eller lindra komplikationer. Det är ofta så att när väl patienten uppvisar symtom och får sin diagnos, alzheimer eller vaskulär demens, är degenerationen så avancerad att det är svårt att uppnå någon varaktigt förbättring.

Klargörandet av i vilken mån riskfaktorer för kärldsjuka påverkar utvecklandet av demens är därför viktigt, eftersom

»Det är dock fortfarande osäkert om homocystein är en orsaksfaktor eller endast en markör för kärldsjuka.«

många av dessa riskfaktorer kan påverkas, i motsats till andra riskfaktorer för demens, t ex ålder och genetik. Kontroll av riskfaktorer för kärlsjukdom kan användas för att lägga upp en strategi för att förhindra eller åtminstone försena uppkomsten av demens [46].

Vi har därför hos äldre patienter med psykisk sjukdom nyligen undersökt [47] sambandet mellan kärlsjukdom och diagnos, hjärnröntgen (DT) och tre tänkbara biokemiska markörer för kärlsjukdom, nämligen plasma-tHcy (15, 20, 21), N-terminalen av förstadiet till BNP (brain natriuretic peptide) (NT-proBNP) [48] och cystatin C [49] i serum.

Samtliga dessa markörer uppvisade [47] en förhöjd frekvens av patologiska värden hos patienter med kärlsjukdom jämfört med patienter utan kärlsjukdom. Det förelåg ingen skillnad på nivån av dessa tre riskmarkörer mellan patienter som hade »manifest ocklusiv aterosklerotisk kärlsjukdom« och patienter med »andra former av kärlsjukdom«. Detta tyder på att patienter med någon form av kärlsjukdom bör bli föremål för uppföljning och ökad kontroll av eventuella riskfaktorer för kärlsjukdom för att minska risken för en progress av sin kärlsjukdom och därmed försämring av sin psykiska sjukdom.

Eftersom vi tidigare i denna artikel beskrivit sambandet mellan plasma-tHcy och kärlsjukdom diskuteras nedan endast cystatin C och NT-proBNP. Kronisk njursjukdom är en viktig faktor för kärlsjukdom [49-51]. Den patofysiologiska länken mellan njur- och kärlsjukdom har nyligen blivit föremål för översiktsartiklar [49, 51].

Även en måttlig ökning av cystatin C utgör en god prediktor för framtida kärlländelser [49]. Dessutom är cystatin C associerad med framtida kärlländelser både hos friska äldre individer och hos äldre och yngre patienter med känd ateroskleros. I vår undersökning [47] visade cystatin C förhöjd frekvens av patologiska värden hos patienter med kärlsjukdom, patienter med patologisk hjärnröntgen och patienter över 75 år jämfört med respektive patientgrupp utan kärlsjukdom, med normal hjärnröntgen och under 75 år.

NT-proBNP kan identifiera patienter med hjärtinsufficiens

och kan även påvisa patienter med koronarischemi och utgör dessutom en prognosmarkör för framtida kärlländelser och mortalitet även hos patienter utan hjärtinsufficiens [48, 52, 53]. NT-proBNP kan användas för att bestämma hur kraftfull behandling som ska användas för antiischemiterapi och/eller för att påverka riskfaktorer för kärlsjukdom [48]. Vår studie [47] visade att även förhöjt NT-proBNP var associerat till förekomst av kärlsjukdom, patologisk hjärnröntgen och till ålder.

Patienter med försämrad njurfunktion (förhöjt cystatin C) och/eller förhöjt NT-proBNP har troligen en högre risk för snabb progress av sin kärlsjukdom och därmed även av sin psykiska sjukdom. Dessa patienter bör således bli föremål för ökad kontroll av eventuella riskfaktorer för kärlsjukdom.

### Viktigt kunna påverka riskfaktorer så tidigt som möjligt

Med ökande livslängd i samhället ökar prevalensen av demens, vilket medför ökat behov av vårdinsats från samhället. Även om man vet mycket om de patogena mekanismerna är behandling huvudsakligen symtomatisk när demensdiagnosen fastställts [35, 46]. Kärlsjukdom bidrar till kognitiv svikt i ett stort antal fall [46]. Därför är det viktigt att kunna påverka riskfaktorer för kärlsjukdom i så tidigt skede som möjligt [46] för att genom ökad kontroll av dessa riskfaktorer kunna lindra eller åtminstone uppskjuta demenssjukdomen.

Det förefaller möjligt att använda de tre undersökta riskmarkörerna för kärlsjukdom [47] och vid förhöjda värden av dessa behandla riskfaktorer såsom blodtryck och kolesterol på ett mer intensivt sätt. Vi tror att speciellt den ökande gruppen av yngre patienter med lindrig kognitiv störning skulle kunna dra nytta av en sådan behandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Kommentera** denna artikel på [lakartidningen.se](http://lakartidningen.se)

### REFERENSER

- Nilsson K, Gustafson L, Fäldt R, Andersson A, Brattström L, Lindgren A, et al. Hyperhomocysteinemia – a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:853-9.
- Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1998;55:1449-55.
- Lehmann M, Gottfries CG, Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: Homocysteine is an early marker. *Dementia.* 1999;10:12-20.
- Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, et al. Homocysteine, folate and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:114-22.
- Ellison M, Thomas J, Patterson A. A critical evaluation of the relationship between serum vitamin B12, folate and total homocysteine with cognitive impairment in the elderly. *J Hum Nutr Diet.* 2004;17:371-83.
- Refsum H, Smith DA, Ueland PM, Nexö E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clin Chem.* 2004;50:3-32.
- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002;325:1202-9.
- Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Relation between plasma homocysteine and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;14:7-12.
- Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Plasma homocysteine, cobalamin/folate status, and vascular disease in a large population of psychogeriatric patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22:358-66.
- Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Plasma homocysteine is elevated in elderly patients with memory complaints and vascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23:321-6.
- Loscalzo J. Homocysteine trials – clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med.* 2006;354:1629-32.
- Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Elevated plasma homocysteine concentration in elderly patients with mental illness is mainly related to the presence of vascular disease and not the diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24:162-8.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2002;346:476-83.
- Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Miller J, Green R, Mayeux R. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurol.* 2004;62:1972-6.
- Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Plasma homocysteine concentration relates to the severity but not to the duration of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatr.* 2004;19:666-72.
- Mielke MM, Zandi PP. Hematologic risk factors of vascular disease and their relation to dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21:335-52.
- Brun A. The neuropathology of vascular dementia and its overlap with Alzheimer's disease. In: O'Brien J, Ames D, Gustafson L, Folstein M, Chiu E, editors. *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia.* 2nd ed. London: Martin Dunitz, Taylor & Francis Group; 2004. p. 103-15.
- Korczyn AD. The underdiagnosis of the vascular contribution to dementia. *J Neurol Sci.* 2005;229-230:3-6.
- Alagiakrishnan A, McCracen P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: Is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J.* 2006;82:101-5.
- Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Homocysteine, cystatin C and N-terminal-pro brain natriuretic peptide. Vascular risk markers in elderly patients with mental illness. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;25:88-96.