

Homocystein – Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

Homocystein entsteht im Organismus aus der essentiellen Aminosäure Methionin. Homocystein ist selbst keine proteinogene Aminosäure sondern vielmehr ein intermediäres Zwischenprodukt. Seine Konzentration wird physiologischerweise niedrig gehalten und für seine weitere Metabolisierung stehen zwei getrennte Stoffwechselwege zur Verfügung.

- Die Remethylierung zu Methionin. Dabei nimmt Homocystein eine Methylgruppe von 5-Methyltetrahydrofolat auf. Für diesen Stoffwechselweg werden Folsäure und Vitamin B12 (Vitamin B 12-abhängiges Enzym Methionin-Synthase) benötigt.
- Die Transsulfurierung zu Cystathionin und weitere Umwandlung in harnfähige Endprodukte. Dieser Stoffwechselweg ist von Vitamin B6 abhängig.

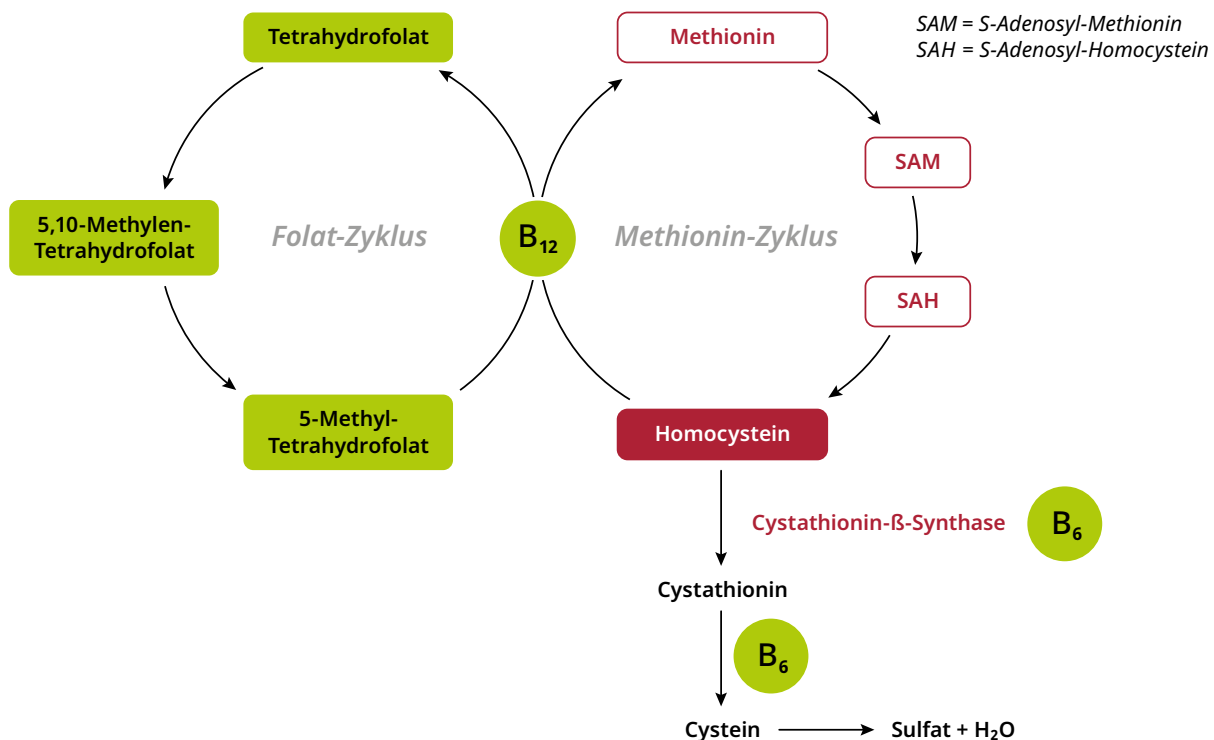


Abbildung: Vereinfachte Darstellung des Homocystein-Metabolismus. Die beteiligten Vitamine sind grün gekennzeichnet.

Pathogene Wirkung von Homocystein

Homocystein hat eine primär prooxidative Wirkung, was seine pathogenen Wirkungen zumindest teilweise erklären kann. Es kommt zu einer gesteigerten Bildung von Hydroxyl-Radikalen und anderen reaktiven Sauerstoff-Spezies sowie zu einer erhöhten LDL-Oxidation. Die gefäßschädigende Wirkungen umfassen Endothelschädigung, erhöhte Schaumzellbildung, verminderte NO-Bioverfügbarkeit, eine vermehrte Leukozytenadhäsion und Gerinnungsaktivierung.

Die Studienlage

Der Zusammenhang zwischen erhöhten Homocysteinkonzentrationen und kardiovaskulären Erkrankungen wird kontrovers diskutiert. Während einige Studien einen positiven Effekt durch eine Homocysteinsenkung beobachten (Fournier et al. 2015; XU et al. 2017) zeigten Interventionsstudien insgesamt unbefriedigende Ergebnisse im Hinblick auf die mögliche Prävention durch eine Erniedrigung des Homocysteinspiegels (Lonn et al. 2006, Marti-Carvajal et al., 2017).

Einen positiver Effekt durch die Medikation mit B-Vitaminen ist in mehreren Studien bestätigt worden. Patienten mit bestehender KHK und erhöhten Homocysteinkonzentration verminderten Ihr Mortalitätsrisiko durch eine Medikation mit B-Vitaminen um 32% gegenüber der Kontrollgruppe (Mager et al., 2009).

Auch neuere Studien zeigen, dass die positive Wirkung einer Supplementierung mit Folsäure bzw. B-Vitaminen auf eine Verminderung der Homocysteinkonzentrationen sich auch auf das Schlaganfallrisiko aus (Dong et al. 2015, Spence et al. 2016).

Es ist insgesamt schwierig einen unteren Grenzwert für das Homocystein im Serum zu definieren. Optimal dürften Werte unter $8 \mu\text{mol/l}$ sein. Eine Risikoerhöhung kann mit zunehmender Konzentration des Homocysteins angenommen werden. Bereits bei einem Spiegel von $10\text{--}12 \mu\text{mol/l}$ gehen Studien von einem Handlungsbedarf bei Risikopatienten aus, ab $12 \mu\text{mol/l}$ besteht genereller Handlungsbedarf (Stanger et al. 2003).

Therapeutische Ansatzpunkte

Die Vitamine B6, B12 und Folsäure spielen eine zentrale Rolle im Stoffwechsel des Homocysteins, wobei therapeutisch Folsäure im Vordergrund steht. Nach Dosisfindungsstudien wird eine maximale Homocysteinsenkung durch $800 \mu\text{g}$ Folsäure/die erreicht, wobei bereits bei $400 \mu\text{g}/\text{die}$ 90% des maximalen Effekts erreicht werden. Zusätzliche Gabe von Vitamin B12 ($400 \mu\text{g}/\text{die}$) führte zu einer weiteren Absenkung um 7%, zusätzliche Gabe von Vitamin B6 hatte keine weiteren Effekte (Homocystein Lowering Trialists' Collaboration, 2005). Andere Studien ergeben vergleichbare Ergebnisse (Tighe et al., 2011).

Unter den Lebensstilfaktoren ist Rauchen zu vermeiden. Raucher weisen signifikant höhere Homocystein-Konzentrationen als Nichtraucher auf (O'Callaghan et al., 2002) und es konnte bei Rauchern in weiten Bereichen eine fast lineare Erhöhung des kardiovaskulären Risikos mit steigenden Homocystein-Konzentrationen nachgewiesen werden.

Hinweise zur Präanalytik

Homocystein kommt in den Blutzellen in deutlich höherer Konzentration als im Serum vor. Es wird auch nach der Blutentnahme aktiv aus den Zellen in das Plasma transportiert. Deshalb ist eine **Zentrifugation innerhalb von 30 Minuten nach Blutentnahme** und die Abtrennung von Plasma/Serum erforderlich. Alternativ können **Spezialgefäße zur Homocysteinbestimmung** verwendet werden.

LITERATUR

- Bagott, J. E. et al.: Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis. *Nutrients* 2015, 7: 1108–1118
- Fournier, P. et al.: Homocysteine in chronic heart failure. *Clin. Lab.* 2015; 61: 1137–1145
- Xu, B. et al.: Homocysteine and all-cause mortality in hypertensive adults without pre-existing cardiovascular conditions: Effect modification by MTHFR C677T polymorphism. *Medicine* 2017; 96: e5862
- Homocystein Lowering Trialists' Collaboration: Dose dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 806 – 812
- Marti-Carvajal et al.: Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 8: CD006612
- Lonn, E. et al.: Homocysteine lowering with folic acid and B-vitamins in vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1567–1577
- Dong, H. et al.: Efficacy of supplementation with B-vitamins for stroke prevention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015; 10: e0137533
- Spence, J. D.: Homocysteine lowering for stroke prevention: Unravelling the complexity of evidence. *Int. J. Stroke* 2016; 11: 744–747
- Tighe, P. et al.: A dose-finding trial of the effect of long-term folic acid intervention: implications for food fortification policy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93: 11–18
- Stanger, O. et al.: Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen – Richtlinien und Empfehlungen. *J. Kardiol.* 2003; 10: 190–199
- O'Callaghan, P. et al.: Smoking and plasma homocysteine. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1580–1586