

Hyperhomocysteïnemie: opsporen en behandelen?

JJ van Binsbergen, WMM Verschuren, HJ Blom

Inleiding

Onlangs is het rapport *Homocysteïne en hart- en vaatziekten* van de Nederlandse Hartstichting verschenen.¹ Het doel van het rapport is de pathofysiologische, epidemiologische en vooral ook praktische betekenis van hyperhomocysteïnemie in kaart te brengen. Al geruime tijd is er discussie over de betekenis van een verhoogd serumhomocysteïnegehalte als risicofactor voor het krijgen van hart- en vaatziekten. Er zijn positieve verbanden gerapporteerd voor alle vormen van hart- en vaatziekten, zowel coronair, cerebrovasculair, perifere als veneus vaatlijden. Het aantal onderzoek-

Samenvatting

Van Binsbergen JJ, Verschuren WMM, Blom HJ.

Hyperhomocysteïnemie: opsporen en behandelen? *Huisarts Wet* 2002;45(8):406-9.

Hyperhomocysteïnemie – plasmahomocysteïnegehalte boven de 15 $\mu\text{mol/l}$ – is een risicofactor voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. In Nederland is de prevalentie 14,4% voor mannen en 8,9% voor vrouwen. Dat betekent dat een aanzienlijk deel van de patiëntenpopulatie in de huisartspraktijk in beginsel een verhoogd risico heeft. Suppletie met foliumzuur verlaagt in combinatie met een foliumzuurrijke voeding (groente en fruit) het plasmahomocysteïnegehalte. Of hiermee genoemd risico op het krijgen van coronaire atherosclerose eveneens daalt, is vooralsnog onzeker.

De vraag of patiënten met een relatief hoog risico nu al behandeld moeten worden, wordt in dit artikel belicht. Gepleit wordt voor een strategie waarbij – vooruitlopend op de resultaten van lopend interventieonderzoek – de hoogrisicodragers het voordeel van de twijfel wordt gegund. Secundaire preventie is nodig bij patiënten die reeds bewezen vaatschade opliepen en primaire preventie bij degenen die daar op basis van het absolute individuele risico (leeftijd, geslacht, totaal- en HDL-cholesterol, bloeddruk, roken en diabetes en verhoogd homocysteïnegehalte) baat bij zouden kunnen hebben.

Prof.dr. J.J. van Binsbergen, huisarts, Brielle, en hoogleraar Voedingsleer en Huisartsgeneeskunde/ 229, Katholieke Universiteit Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen; dr.ir. W.M.M. Verschuren, voedingskundig epidemioloog, RIVM, Bilthoven; dr. H.J. Blom, biochemicus, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen.

Correspondentie: dr. J.J. van Binsbergen, e-mail: jvbins@knmg.nl
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

ken op het gebied van coronaire hartziekte is echter veruit in de meerderheid, zodat met name hierover uitspraken gedaan kunnen worden. De eerste grote meta-analyse,² voornamelijk gebaseerd op patiënt-controle-onderzoeken, liet zien dat het relatieve risico op coronaire hartziekten voor iedere verhoging van het homocysteïnegehalte met 5 $\mu\text{mol/l}$ steeg tot 1,6 bij mannen en 1,8 bij vrouwen (oftewel een 60% respectievelijk 80% hoger risico). Een latere meta-analyse liet zien dat het type onderzoek (retrospectief of prospectief) grote invloed had op de schattingen: wanneer alleen de prospectieve onderzoeken werden genomen, vanwege hun sterkere bewijskracht, kwam men uit op een relatief risico van 1,3.³ De meest recente meta-analyse met alle tot dan toe uitgevoerde prospectieve onderzoeken kwam uit op een relatief risico voor coronaire hartziekten van 1,2 voor mannen en vrouwen, per 5 $\mu\text{mol/l}$ stijging van het homocysteïnegehalte.⁴ Of behandeling effectief is, moet nog door interventieonderzoeken worden aangetoond.⁵ Op dit moment lopen er enkele interventieonderzoeken, maar de resultaten zullen nog enige jaren op zich laten wachten. Het grootste deel van de trials is gericht op coronaire hartziekten als eindpunt.

De huisarts ziet op dit moment al patiënten die door internist of cardioloog vanwege een verhoogd homocysteïnegehalte worden behandeld, of die zelf met vragen komen. Reden genoeg om, vooruitlopend op de resultaten van genoemde interventieonderzoeken, een standpunt te bepalen wie er voor opsporing en behandeling in de huisartspraktijk in aanmerking komen. Het gaat immers om een omvangrijk deel van de (toekomstige) patiëntenpopulatie. Het rapport van de NHS heeft tot doel hierbij als leidraad en landelijke richtlijn te dienen.

Achtergrond

Homocysteïne is een zwavelhoudend aminozuur en vormt een tussenproduct in het metabolisme van methionine. Bij patiënten met een genetisch defect in dit metabolisme ontstaat een verhoogde homocysteïneconcentratie in het bloed.

De vitaminen B₆, B₁₂ en met name foliumzuur spelen bij het metabolisme een centrale rol. In Nederland heeft ongeveer 10% van de bevolking genetische variatie in een gen voor een enzym in het methioninemetabolisme, waardoor de activiteit van dat enzym met 30 tot 50% daalt en de bloedwaarden van homocysteïne met 30% stijgen ten opzichte van personen zonder gendefect. Deze stijging ontstaat vooral bij personen met een suboptimale – niet noodzakelijkerwijs deficiënte – folaatstatus. Folaat is de vorm die aanwezig is in het lichaam; de term foliumzuur wordt gebruikt voor de synthetische vorm.

Mannen hebben gemiddeld een 10-20% hogere homocysteïne-waarde dan vrouwen.⁶ Met het ouder worden stijgen de waarden met ongeveer 5-10% per tien jaar.⁷ Na de menopauze bereiken vrouwen het gemiddelde homocysteïneniveau van mannen.⁸

Naast genetische factoren zijn leefstijl- en omgevingsfactoren van invloed op het homocysteïnegehalte. Zo komt de inneming van folaat in de voeding, met als voornaamste bronnen groenten en fruit, als belangrijkste voedingsdeterminant van het homocysteïnegehalte naar voren. Een relatief lage inneming van folaat leidt tot een relatief hoge concentratie van homocysteïne.⁹ Ook roken en gebrek aan lichamelijke activiteit lijken verband te houden met relatief hoge plasmahomocysteïnegehalten,⁷ maar het is ook mogelijk dat bijvoorbeeld de consumptie van folaatarme voeding hier een versturende factor is. Een positief verband van de homocysteïnespiegel met het serumcholesterol en de hoogte van de bloeddruk is eveneens aangetoond.^{6,7,10}

Een plasmahomocysteïnegehalte boven de 15 $\mu\text{mol/l}$ wordt als verhoogd aangemerkt.⁶ Op grond van diverse onderzoeken in Nederland komt men bij een afkappunt van 15 $\mu\text{mol/l}$ tot een prevalentie van hyperhomocysteïnemie van 14,4% voor mannen en 8,9% voor vrouwen.¹¹ Dat betekent dat een aanzienlijk deel van de patiëntenpopulatie in de huisartspraktijk in beginsel een verhoogd risico heeft.¹²

Effectiviteit van behandeling

Hoewel het is aangetoond dat met foliumzuursuppletie hoge homocysteïnegehalten met ongeveer 25% kunnen worden verlaagd, is het nog niet bewezen dat daarmee ook de kans op hart- en vaatziekten afneemt. Het zal nog ongeveer vier jaar duren voordat de uitkomsten van klinische trials daar uitsluitsel over kunnen geven.¹³ Er zijn onmiskenbare aanwijzingen dat vitaminesuppletie een gunstig effect heeft op intermediaire eindpunten, maar bij extrapolatie hiervan naar klinische eindpunten is grote voorzichtigheid geboden.¹⁴

De vraag wie voor diagnostiek in aanmerking komt, is ondergeschikt aan de vraag wie behandeld moet worden. Anders gesteld: geen diagnostiek als er in potentie geen behandeling volgt. De kernvraag luidt aldus: moet er al tot opsporing en behandeling worden overgegaan nu nog niet is aangetoond dat foliumzuursuppletie hart- en vaatziekten kan voorkomen? De NHG-Standaard Cholesterol ontraadt interventie juist om die reden vooralsnog.¹⁵ Omdat er nog geen resultaten van interventieonderzoeken beschikbaar zijn en de effectiviteit van foliumzuursuppletie op hart- en vaatziekten niet afdoende is aangetoond, is er nu geen reden om tot behandeling over te gaan.

Wij vinden echter dat met name hoogrisicodragers het voordeel van de twijfel zouden moeten krijgen.

Zo is bij de klassieke homocystinurie – met extreem hoge homocysteïneconcentraties van meer dan 100 $\mu\text{mol/l}$ – het klinisch gunstig effect van homocysteïneverlaging al wel degelijk bewezen.^{16,17} Het moge echter duidelijk zijn dat het hier om een uitzonderlijke groep patiënten gaat met meer complexe pathologie. Bovendien is er niet alleen een statistisch significante positieve

associatie vastgesteld tussen de homocysteïnespiegels en het risico van hart- en vaatziekten in bijna alle van de meer dan 80 patiënt-controle-onderzoeken, maar ook in een groot aantal van de tot nu toe gepubliceerde 22 prospectieve onderzoeken. Dit pleit meer vóór dan tegen een causale rol van hyperhomocysteïnemie. Het is dan ook reëel om van behandeling een gunstig effect te verwachten. Overigens gaat het natuurlijk niet alleen om het aantal onderzoeken, maar vooral om de kwaliteit van de onderzoeksopzet.

Een ander argument voor behandeling van risicogroepen is dat foliumzuurtoediening in de meeste onderzoeken een gunstig effect heeft op een afwijkende endotheelafhankelijke vasomotorische respons, ook los van de homocysteïneverlaging bij acute of chronische hyperhomocysteïnemie.¹⁸ De vasomotorische respons is een maat voor de endotheelafhankelijke vaatverwijding, die mogelijk een vroeg teken van atherosclerose is.^{19,20}

Ten slotte zijn er geen aanwijzingen dat een homocysteïneverlagende behandeling met foliumzuur, al dan niet aangevuld met vitamine B₆ en/of B₁₂, in de geëigende dosering schadelijk is.^{21,22} De behandeling is bovendien goedkoop en eenvoudig.

Voorwaarde is wel dat de onzekerheid rond dit voordeel van de twijfel aan de patiënt in kwestie duidelijk wordt gemaakt en deze behandeling niet in de plaats komt van andere reeds ingestelde behandelingen. Bovendien moeten patiënten primair worden gewezen op risicofactoren voor hart- en vaatziekten als roken, overgewicht, ongezonde voeding en te weinig lichaamsbeweging.

Indicaties voor diagnostiek

Gelet op het bovenstaande is het *number needed to treat* nog niet te schatten. Daarnaast is ook kosteneffectiviteit van belang en deze valt voor foliumzuur in vergelijking met statines gunstig uit.

In beginsel komen twee groepen patiënten, ongeacht leeftijd en geslacht in aanmerking voor opsporing en eventuele behandeling van hyperhomocysteïnemie. De eerste groep bestaat uit patiënten die bekend zijn met hart- en vaatziekten (secundaire preventie). Het gaat om patiënten die:

- ▶ bekend zijn met een coronaire hartziekte zoals angina pectoris of een hartinfarct of bij wie een percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) of coronaire bypassoperatie is uitgevoerd;
- ▶ een herseninfarct of een TIA hebben doorgemaakt;
- ▶ bekend zijn met perifere arterieel vaatlijden zoals claudicatio intermittens;
- ▶ een diepe veneuze trombose of een embolie hebben doorgemaakt en een indicatie hebben voor trombofilie-screening;
- ▶ lijden aan nierinsufficiëntie.

De tweede groep bestaat uit personen met een hoog risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten (primaire preventie).

De indicatiestelling voor opsporing en behandeling van hyperhomocysteïnemie kan analoog worden beschouwd aan de indicatiestelling voor behandeling van de bewezen belangrijke risicofactoren bloeddruk en cholesterol. Hierbij wordt volgens de meest re-

cente CBO *Consensus cholesterol* en *Herziening richtlijn hoge bloeddruk* uitgegaan van het absolute individuele risico, gebaseerd op de risicofactoren leeftijd, geslacht, totaal- en HDL-cholesterol, bloeddruk, roken en diabetes. Het onderhavige rapport *Homocysteïne* neemt de gecombineerde risicotabellen voor bloeddruk en cholesterol, opgenomen in de *Herziene richtlijn hoge bloeddruk* als uitgangspunt.²³ Deze risicotabellen zijn gebaseerd op de Framingham-risicofunctie.²⁴ Voor een persoon met een verhoogd homocysteïnegehalte zou op grond van zijn/haar risicoprofiel het absolute risico opgezocht kunnen worden in de tabel. Voor de indicatiestelling zouden de grenswaarden voor hypertensie gevolgd kunnen worden, omdat ook voor hypertensie de totale groep hart- en vaatziekten als uitkomstmaat geldt (in tegenstelling tot alleen coronaire hartziekten voor cholesterol). Bovendien zijn ook de kosten van antihypertensiva veelal lager dan die van statines, en dus meer vergelijkbaar met de geringe kosten van foliumzuursuppletie. Ook personen met een absoluut risico op hart- en vaatziekten in de komende 10 jaar van 20% of hoger zouden in het kader van primaire preventie het advies moeten krijgen om het homocysteïnegehalte in het bloed te laten bepalen en te laten behandelen.

Diagnostiek

In eerste aanleg wordt een hyperhomocysteïnemie vastgesteld op ten minste twee momenten met één tot vier weken tussentijd. De laatste bepaling geschiedt in een nuchter plasmamonster. Bij een verhoogde plasmahomocysteïneconcentratie (PHC) van $\geq 15 \mu\text{mol/l}$ is het raadzaam bij een herhalingsonderzoek vitamine B₁₂, foliumzuur en creatinine te bepalen. Foliumzuursuppletie bij een vitamine-B₁₂-deficiëntie maskeert immers een megaloblastaire anemie en aan de ontwikkeling van een achterstrengsyndroom wordt dan geen halt toegeroepen.²¹

Behandeling is aangewezen bij een nuchtere PHC $\geq 15 \mu\text{mol/l}$. Gestreefd wordt naar een waarde van $< 12 \mu\text{mol/l}$.

Behandeling

Voor behandeling adviseert genoemde Werkgroep het navolgende stappenplan te volgen:

- 1 Start met 0,5 mg foliumzuur per dag.
- 2 Evalueer het effect na 2 maanden met een éénmalige bepaling van de plasmaspiegel van nuchtere homocysteïne.
- 3 Continueer bij een nuchtere PHC $< 12 \mu\text{mol/l}$ de behandeling van 0,5 mg foliumzuur per dag. Verhoog bij een nuchtere PHC $> 12 \mu\text{mol/l}$ de foliumzuurdosis tot 1 mg/dag en controleer na 2 maanden. Als de homocysteïnespiegel $> 12 \mu\text{mol/l}$ blijft, verhoog dan de dosering tot 5 mg/dag.
- 4 Controleer bij chronische behandeling regelmatig (bijvoorbeeld jaarlijks) de bloedspiegel van vitamine B₁₂ en suppleer zo nodig een tekort.
- 5 Bij patiënten met een chronische nierinsufficiëntie die tevens hyperhomocysteïnemie hebben, wordt een behandeling met 1-5 mg foliumzuur aanbevolen.
- 6 Adviseer de patiënt de algemeen geldende richtlijnen over goede voeding nauwkeurig te volgen; deze zijn in het geval van

secundaire preventie reeds geïndiceerd vanwege bestaande of dreigende hart- en vaatziekten. Met name een ruim gebruik van groenten en fruit (belangrijke foliumzuurleveranciers) is hier van belang.²⁵ Aan het gebruik van met foliumzuur verrijkte voedingsmiddelen kleven voornamelijk bezwaren in verband met de al genoemde maskering van megaloblastaire anemie.²¹ Momenteel worden in Nederland om die reden geen foliumzuurverrijkte voedingsmiddelen op de markt gebracht. Overigens zijn bij de klinische relevantie van de gevreesde maskering van een megaloblastaire anemie na foliumzuursuppletie recent sterk relativerende kanttekeningen gemaakt.²⁶

Conclusie

Hoewel de sluitende bewijsvoering nog ontbreekt, moet verlaging van het serumhomocysteïnegehalte ter secundaire of primaire preventie van atherosclerotisch vaatlijden onder hoogrisicodragers kritisch overwogen worden. Het getuigt volgens ons van goed huisartsgeneeskundig handelen de keuze op genuanceerde wijze, met kennis van zaken aan de patiënten in kwestie voor te leggen. Of wij doen streng in de leer niks en wachten op het sluitende bewijs, of wij geven foliumzuursuppletie het voordeel van de twijfel. Beide keuzen zijn verdedigbaar, maar zullen aan de patiënt uitgelegd moeten worden. Wanneer over enkele jaren de resultaten van de interventieonderzoeken beschikbaar komen, dient het nut van foliumzuursuppletie ter verlaging van het homocysteïnegehalte heroverwogen te worden.

Literatuur

- 1 Nederlandse Hartstichting. Homocysteïne en hart- en vaatziekten. Een publicatie van de Nederlandse Hartstichting over de diagnostiek, opsporing, behandeling en epidemiologie van hyperhomocysteïnemie in relatie tot hart- en vaatziekten. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2001.
- 2 Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
- 3 Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease; systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 1998;5:229-32.
- 4 Ueland PM, Refsum H, Beresford AA, Vollset SE. The controversy of homocysteine and cardiovascular risk. *A J Clin Nutr* 2000;72:324-32.
- 5 Clarke R. An overview of the homocysteine-lowering clinical trials. In: Robinson K, editor. *Homocysteine and vascular disease*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000:411-27.
- 6 Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
- 7 Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug Ueland M, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland homocysteine study. *JAMA* 1995;274:1526-33.
- 8 Verhoef P, Meleady R, Daly LE, Graham IM, Robinson K, Boers GHJ. Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease. Effects of gender and menopausal status. *European COMAC Group. Eur Heart J* 1999;20:1234-44.
- 9 Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B₆, B₁₂, and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845-59.
- 10 Nygård O, Refsum H, Ueland PM, Stensvold I, Nordrehaug JE, Kvale G, et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1997;65:136-43.

- 11 De Bree A, Verschuren WMM, Blom HJ, De Graaf-Hess A, Trijbels FJM, Kromhout D. The homocysteine distribution: (Mis)judging the burden. *J Clin Epi* 2001;54:462-9.
- 12 Blom HJ, Verhoef P. Hyperhomocysteinemia, MTHFR and risk of vascular disease. *Circulation* 2000;101:E171.
- 13 Clarke R. An overview of the homocysteine-lowering clinical trials. In: Robinson K, ed. *Homocysteine and vascular disease*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000:411-27.
- 14 Bostom AG, Garber C. Endpoints for homocysteine-lowering trials. *Lancet* 2000;355:511-2.
- 15 Thomas S, Van der Weijden T, Van Drenth BB, Haverkort AFM, Hooi JD, Van der Laan JD. NHG-Standaard Cholesterol (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:406-17.
- 16 Boers GH, Yap SH, Naughten E, Wilcken B. Treatment in homocystinuria: biochemical and clinical effects. In: Robinson K, editor. *Homocysteine and vascular disease*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000:387-409.
- 17 Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1-31.
- 18 Van Guldener C, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology and endothelial dysfunction. *Sem Thromb Hemost* 2000;26:281-9.
- 19 Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini P, Foglia M, Bond G, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:840-6.
- 20 Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
- 21 Gezondheidsraad. *Risico's van foliumzuurverrijking*. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000; publicatienummer 2000/21.
- 22 Voedingsraad. *Rapport 'Nederlandse Voedingsnormen', tweede herziene druk*. Den Haag, 1992.
- 23 CBO/Nederlandse Hartstichting: *Herziening richtlijn hoge bloeddruk*. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2000.
- 24 Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8.
- 25 Brussaard JH, Löwik MRH, Van den Berg H, Brants HAM, Goldbohm RA. Folate intake and status among adults in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:S46-50.
- 26 Wiersma Tj. Het Gezondheidsraadrapport 'Risico's van foliumzuurverrijking': die niet waagt, die niet wint. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1282-5.

Behandeling van matig verhoogde homocysteïnespiegels is prematuur

Tj Wiersma, WJJ Assendelft namens het Nederlands Huisartsen Genootschap

Inleiding

In 2001 verscheen het rapport *Homocysteïne en hart- en vaatziekten* van de Nederlandse Hartstichting; hierin is de medisch-wetenschappelijke kennis over deze materie duidelijk en betrekkelijk volledig op een rij gezet.¹ Van Binsbergen, Verschuren en Blom geven in hun artikel een toelichting op dit rapport.² Ook de opstellers van het rapport achten conform de NHG-Standaard Cholesterol de stelling verdedigbaar dat het te vroeg is voor behandeling van hyperhomocysteinemie met foliumzuur. Tot dusverre ontbreken immers interventieonderzoeken op harde klinische eindpunten. Toch presenteren ze alvast wel een protocol dat preludeert op de resultaten van de lopende trials. De praktiserend arts wordt hiermee voor de vraag gesteld of hij er verstandig aan doet opsporing en behandeling van personen met een verhoogd serumhomocysteïnegehalte het voordeel van de twijfel te geven. Het NHG vindt dat om een aantal redenen vooralsnog niet wenselijk.

Auteursgegevens

NHG, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht; dr. Tj. Wiersma, senior wetenschappelijk medewerker en dr. W.J.J. Assendelft, hoofd afdeling richtlijnontwikkeling en wetenschapsbeleid.
Correspondentie: renw@nhg-nl.org

De kern

- ▶ Een verhoogd homocysteïnegehalte is een risicofactor voor hart- en vaatziekten; of het hart- en vaatziekten veroorzaakt, is onduidelijk.
- ▶ Het nut van behandeling bij een verhoogd homocysteïnegehalte met foliumzuur is nog niet bewezen.
- ▶ Bepaling van het serumhomocysteïnegehalte bij patiënten is vooralsnog niet wenselijk.

Homocysteïne en hart- en vaatziekten

Het verband tussen het homocysteïnegehalte en de kans op hart- en vaatziekten werd het eerst onderkend toen bleek dat mensen met zeer hoge homocysteïnespiegels ten gevolge van erfelijke enzymdeficiënties relatief frequent en vaak al op jonge leeftijd hart- en vaatziekten krijgen. Verlaging van de homocysteïnespiegel met hoge doseringen vitamine B₆ – al dan niet in combinatie met foliumzuur, betaïne of een methionine-arm dieet – bleek in deze groep de kans op hart- en vaatziekten in vergelijking met een historische en onbehandelde controlegroep met een factor 5 tot 10 te reduceren.³

Het feit dat de afname van het aantal vasculaire incidenten veel groter is dan op grond van de hoogte van de homocysteïnespiegel