

Effekt av folat på andre helseproblemer enn nevrالرørdefekter?

Sammendrag

Bakgrunn. Det er allment akseptert at et perikonsepsjonelt tilskudd på 400 µg folat daglig vil kunne forebygge nevrالرørdefekter. Om økt inntak av folat også har gunstig effekt på andre helseproblemer hos en større del av befolkningen, er ikke like klart. Effekt av økt inntak av folat på hjerte- og karsykdommer, kreft og andre sykdommer er vurdert i en rapport levert til Nasjonalt råd for ernæring.

Materiale og metode. Forskningsartikler og rapporter publisert 1998–2003 om effekt av folat på kreft, hjerte- og karsykdommer samt enkelte andre sykdommer er vurdert.

Resultater. Arbeidsgruppen finner ikke tilstrekkelig dokumentert at folat har gunstig forebyggende effekt på kreft, hjerte- og karsykdommer eller andre helseproblemer og har dermed heller ikke grunnlag for å anbefale økt inntak av folat til andre grupper enn fertile kvinner. Pågående randomiserte studier med folat og andre B-vitaminer vil i nær fremtid avklare disse vitaminenes rolle i behandling av pasienter med hjerte- og karsykdom.

Fortolkning. Dersom resultatene av pågående store intervensjonsstudier med folat viser gunstig klinisk effekt for hjerte- og karsykdommer, er dette et ytterligere argument for folatberiking av kosten i tillegg til at beriking vil gi færre fostre med nevrالرørdefekter.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Anne Cathrine Staff

annetina.staff@ulleva.no
Kvinnesenteret, Kvinne-barn-divisjonen
Ullevål universitetssykehus
0450 Oslo

Kirsten Holven

Lipidklinikken
og
Institutt for indremedisinsk forskning
Universitetet i Oslo

Elin Bjørge Løken

Avdeling for ernæringsvitenskap
Universitetet i Oslo

Kari Sygnestveit

Avdeling for ernæring
Sosial- og helsedirektoratet

Stein Emil Vollset

Universitetet i Bergen
Medisinsk fødselsregister, Nasjonalt
folkehelseinstitutt

Sigbjørn Smeland

Det norske radiumhospital HF

Flere studier har entydig vist at et daglig inntak av 400 µg folat som tilskudd til kostholdet før og under de 2–3 første måneder av svangerskapet gir redusert risiko for utvikling av nevrالرørdefekter hos fosteret (1). Det har imidlertid vært usikkert om økt inntak av folat er gunstig også for andre grupper i befolkningen. En arbeidsgruppe ble opprettet i 2002 av Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet (nå Nasjonalt råd for ernæring) for å evaluere perikonsepsjonell bruk av folattilskudd, gjennomgå internasjonale forskningsresultater om mulige andre helsegevinster av økt inntak av folat i befolkningen, og på grunnlag av dette gi anbefalinger om eventuelle nye tiltak. Denne artikkelen er basert på den delen av arbeidsgruppens rapport (2) som omhandler dagens kunnskap om sammenhengen mellom inntak av folat og andre helseproblemer enn nevrالرørdefekter. Med utgangspunkt i to tidligere rapporter om folat og helse fra Statens ernæringsråd (3, 4) har arbeidsgruppen konsentrert seg om forskningsresultater publisert etter 1998 (2).

Forskningsartikler og rapporter publisert 1998–2003 om effekt av folat på kreft, hjerte- og karsykdommer samt enkelte andre sykdommer er vurdert. Gruppen har også vurdert publikasjoner om enkelt nukleotidpolymorfismer i et nøkkelenzym i folatomsetningen, metylenetetrahydrofolatreduktase, med henblikk på risiko for sykdom og med-

fødte misdannelser. Arbeidsgruppens rapport gir komplett referanseliste over de vurderte studiene (2).

Kreftsykdommer

I de siste årene har det kommet flere viktige publikasjoner av god vitenskapelig kvalitet, spesielt om sammenhengen mellom folat og kreft i tykktarm, endetarm og bryst. I tillegg er det kommet flere publikasjoner om sammenhengen mellom enkelt nukleotidpolymorfier i viktige enzymer i folatmetabolismen og risiko for utvikling av kreftsykdom som også støtter denne sammenhengen.

For tykk- og endetarmskreft viser flere studier signifikant sammenheng mellom økt inntak av folat og redusert risiko for utvikling av kreft. Enkelte studier viser ingen signifikant sammenheng, men det er heller ingen studier som påviser økt risiko for kreftutvikling ved økt inntak av folat (2). Sammenlikner man grupper med høyt inntak av folat med grupper med lavt inntak, er relativ risiko for tykk- og endetarmskreft 0,70.

For brystkreft viste fem av ni studier (2) en signifikant sammenheng mellom økt inntak av folat og redusert risiko for kreftutvikling, først og fremst hos kvinner med høyt alkoholinntak. I likhet med studier av tykk- og endetarmskreft, er det ikke påvist økt risiko for utvikling av brystkreft ved økt inntak av folat (2).

Epidemiologiske data om sammenhengen mellom redusert forekomst av kreft og økt inntak av folat støttes av mekanistiske data. For liten grad av metylering av DNA er assosiert med utvikling av kreft hos mennesker (5, 6). Økt inntak av folat er vist både å øke metylering og å hindre uracilinkorporering i DNA. Inkorporering av uracil disponerer for unormal replikasjon og trådbrudd i DNA (7).

Hovedbudskap

- Det er ikke tilstrekkelig dokumentert at folat forebygger kreft, hjerte- og karsykdommer eller demens
- Pågående intervensjonsstudier med folat kan avklare klinisk effekt på hjerte- og karsykdommer
- Obligatorisk folatberiking av kosten bør vurderes dersom disse intervensjonsstudiene viser positiv effekt

Tabell 1 Pågående kliniske intervensjonsstudier med folat ved hjerte- og karsykdommer (34–36)

Studie	Land	Start	Antall deltakere	Endepunkt	Intervensjon
WENBIT	Norge	1999	2 000	Hjerte- og karsykdom	Folat + B ₁₂ versus placebo; B ₆ versus placebo
NORVIT	Norge	1998	3 000	Hjerteinfarkt	Folat + B ₁₂ versus placebo; B ₆ versus placebo
CHAOS-2	Storbritannia	1998	4 000	Hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris	Folat versus placebo
HOPE-2	Canada	1999	5 000	Arteriell karsykdom	Folat + B ₆ + B ₁₂ versus placebo
PACIFIC	Australia	1998	10 000	Arteriell karsykdom	Folat versus placebo, ACE-hemmere
SEARCH	Storbritannia	1998	12 000	Hjerteinfarkt	Folat + B ₁₂ versus placebo; statin
VISP	USA	1998	3 600	Slag	Folat + B ₆ + B ₁₂
WACS	USA	1998	8 000	Kardiovaskulær sykdom	Folat + B ₆ + B ₁₂ versus placebo
VITATOPS	Australia	1999	5 000	Slag	Folat + B ₆ + B ₁₂ versus placebo

NORVIT: Norsk multisenterstudie: effekt av vitaminer ved hjerteinfarkt

WENBIT: Western Norway B-vitamin Intervention Trial

CHAOS-2: Cambridge Heart Attack Antioxidant Study

HOPE-2: Heart Outcomes Prevention Evaluation

PACIFIC: Prevention with A Combined Inhibitor and Folate in Coronary Heart Disease

SEARCH: Study of the Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocysteine

VISP: Vitamin Intervention for Stroke Prevention

WACS: Women's Antioxidant Cardiovascular Disease Study

VITATOPS: Vitamins to Prevent Stroke

Arbeidsgruppen konkluderer med at det er en mulig sammenheng mellom økt inntak av folat og redusert risiko for kreftutvikling. Denne mulige assosiasjonen (8) er imidlertid ikke tilstrekkelig grunnlag for å anbefale tiltak for å øke folatinntaket i hele befolkningen.

Hjerte- og karsykdommer

Flere metaanalyser har de senere årene sett på sammenhengen mellom homocystein og hjerte- og karsykdommer (9–13). Alle har funnet en signifikant sammenheng mellom plasmanivå av homocystein og risiko for hjerte- og karsykdom. Det ser ut til at sammenhengen er svakere i de prospektive studiene, og nyere metaanalyser (som inkluderer flere prospektive studier) finner en svakere sammenheng mellom forhøyet nivå av homocystein og økt risiko for hjerte- og karsykdom enn tidligere studier. Konklusjonen fra disse studiene er at homocystein er en moderat uavhengig risikofaktor for iskemisk hjertesykdom og hjerneslag i en frisk befolkning. Beriking av kosten med folat er vist å redusere høye konsentrasjoner av homocystein i plasma (14).

Forhøyet homocysteinnivå i plasma er også blitt assosiert med økt risiko for trombose. To metaanalyser publisert i 1998, konkluderte med at et høyt nivå av homocystein i plasma er assosiert med en signifikant økt risiko for dyp venetrombose (11, 13).

Selv om sammenhengen mellom nivå av homocystein og kardiovaskulær risiko synes å være moderat, doserelatert og uavhengig av andre risikofaktorer samt er biologisk plausibel, er kausal sammenheng ennå ikke vist.

Fire rapporter fra intervensjonsstudier (15–17) indikerer at folattilskudd kan ha gunstig effekt på hjerte- og karsykdommer. Schnyder og medarbeidere viste en gunstig

effekt av folatbehandling på tilbakevendende innsnevring av koronararter etter utblokkering samt færre alvorlige kardiovaskulære hendelser etter ett års behandling i folatgruppen sammenliknet med placebogruppen (18). En tilsvarende studie, publisert etter at arbeidet med rapporten var avsluttet, viste imidlertid det motsatte, nemlig høyere forekomst av restenose i folatgruppen (19). En annen studie viste gunstig effekt av folatbehandling på innsnevring av halspulsåren og på plakkstørrelse (17). En randomisert placebokontrollert studie i en høyrisikogruppe viste at kombinasjonsbehandling med folat og vitamin B₆ reduserte antallet patologiske belastningselektrokardiogram (15).

Tre intervensjonsstudier publisert etter avsluttet arbeid med rapporten, har ikke kunnet vise effekt av folattilskudd på kliniske endepunkter (20–22).

Det er flere holdepunkter for at homocystein har en ugunstig effekt på endotelceller. Personer med høyt homocysteinnivå i plasma eller personer med metioninindusert hyperhomocysteinemi har en svekket endotelavhengig utvidelse av årene sammenliknet med friske kontrollpersoner med normalt homocysteinnivå (23–26). Folatbehandling reduserer homocysteinkonsentrasjonen. Samtidig forbedres den endotelavhengige utvidelsen av årene (27–31). Selv om flere andre virkningsmekanismer av homocystein også indikerer en ugunstig effekt på blodets koagulasjonsprosesser (32, 33), er det behov for ytterligere dokumentasjon for å fastslå virkningsmekanismene av homocystein i utviklingen av hjerte- og karsykdommer.

Randomiserte kliniske studier som undersøker effekten av folattilskudd på sykkelighet og dødelighet av hjerte- og karsykdommer, er i gang i flere land (tab 1), derav to i Norge (Norsk multisenterstudie: effekt av vitaminer ved hjerteinfarkt (NORVIT) og Western

Norway B-vitamin Intervention Trial (WENBIT) (34)). I løpet av de neste fem årene vil 50 000–60 000 pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom ha deltatt i slike studier (35, 36). De fleste studiene undersøker effekt av behandling med folattilskudd i kombinasjon med vitamin B₁₂. Tilleggsbehandling med vitamin B₆ kunne tenkes å gi en større reduksjon i kardiovaskulær risiko enn behandling med folat og B₁₂ alene, og flere av studiene ser på slik tilleggsbehandling. Studiene ble påbegynt i årene 1997–99, og resultater fra disse studiene er tidligst ventet i 2005.

Alzheimers sykdom

Et høyt nivå av homocystein er rapportert å være en tidlig og sensitiv markør for kognitiv svekkelse ved Alzheimers sykdom og andre demenssykdommer (37, 38). Åtte av ti tverrsnittstudier som arbeidsgruppen har vurdert, viser at pasienter med Alzheimers sykdom har høyere homocysteinnivå i plasma enn kontrollpersoner (2). Forhøyet homocysteinnivå i plasma er en sterk uavhengig risikofaktor for utvikling av demens og Alzheimers sykdom (39).

Homocysteins rolle i utviklingen av kognitiv svekkelse er uavklart, men det skjer muligens gjennom proaterogen effekt på endotelcellene, økt tendens til blodproppdannelse eller gjennom direkte toksisitet på nerveceller. Homocysteinindusert frigjøring av frie radikaler kan også tenkes å være involvert i den ugunstige effekten av homocystein på nerveceller (40).

Gravide

I tillegg til å redusere forekomsten av nevraltørsdefekter, antyder enkelte publikasjoner at bruk av folat i svangerskapet kan ha andre fordelaktige effekter, slik som redusert forekomst av medfødte hjertefeil og andre med-



Bildet illustrerer nevrالرrørdefekt uten huddekning

fødte misdannelser som leppe- og ganespalte og ekstremitetsdefekter (41–44).

En retrospektiv studie fra Australia har noe overraskende vist redusert forekomst av barneleukemi (akutt lymfoblastisk leukemi) hos barn av mødre som tok folat i svangerskapet sammenliknet med barn av mødre som ikke tok folattilskudd (45). Flere studier er imidlertid nødvendige for å bekrefte denne sammenheng.

Varianter av metylentetrahydrofolatreduktase

Enkelt nukleotidpolymorfier er relativt hyppig, og to til fire millioner slike varianter er foreløpig kartlagt i menneskets arvemateriale (DNA). Trolig har bare et fåtall funksjonell betydning. Enkelt nukleotidpolymorfier i genet som koder for enzymet metylentetrahydrofolatreduktase har vært mye studert og kan belyse om folat har en rolle i sykdommers årsaksforklaring, da enzymet er et nøkkelenzym i folatomsetningen og omdanner 5,10-metylentetrahydrofolat til 5-metyltetrahydrofolat. Enzymet balanserer tilgjengelighet av metylgrupper mellom DNA/RNA-syntese på den ene siden og DNA-metylering og proteinsyntese på den andre siden (14). I genet som koder for metylentetrahydrofolatreduktase, er det påvist over 20 sjeldne mutasjoner som kan gi den medfødte stoffskiftesykdommen homocysteinuri. Det er påvist to hyppig forekommende enkelt nukleotidpolymorfier (C677T og A1298G) som begge påvirker enzymaktiviteten av metylentetrahydrofolatreduktase.

C677T-enkelt nukleotidvarianten har størst effekt på metylentetrahydrofolatreduktase-enzymaktiviteten og er den best studerte enkelt nukleotidpolymorfien relatert til folatmetabolismen (14) og assosiasjon til medfødte misdannelser (spesielt nevrالرrørdefekter),

hjerne- og karsykdom og kreft. En metaanalyse viste at risikoen for nevrالرrørdefekter er økt med 80% for barn med TT-varianten sammenliknet med barn med CC-varianten og tilsvarende økt om mor, men ikke far, har TT-varianten (46). To metaanalyser publisert i 2002 (47, 48) viste en statistisk signifikant, men relativt beskjeden risikøkning på 16–21% for koronar hjertesykdom forbundet med TT-genotypen sammenliknet med CC-genotypen. Når det gjelder kreftsykdom, er bildet komplekst (2). Personer med TT-varianten har redusert risiko for kreft i tykk- og endetarm, mens det for andre kreftformer har vært observert økt risiko (2). Bildet kompliseres av at genotypeeffekten ser ut til å endres med inntak av folat og folatstatus samt med faktorer som alkoholbruk (et antifolat), røyking og proteininntak (2).

Bivirkninger

En mulig risiko ved økt folatinntak er at forekomst av eventuell vitamin B₁₂-anemi kan maskeres, noe som kan medføre økt risiko for utvikling av irreversible nevrologiske skader (1, 2). Omfanget av B₁₂-anemi er imidlertid ikke kjent i Norge.

Folatmangel er vanlig hos pasienter med kreft (49) og tilskudd av folat er knyttet til akselerert tumorvekst i eksperimentelle og kliniske studier (50, 51). Økt folatinntak vil derfor teoretisk kunne medføre raskere progresjon av kreftsykdom. Eksperimentelle data tyder imidlertid på at adekvat folatstatus øker effekten av cellegiftbehandling og reduserer bivirkningene (52), slik at det kan være gunstig med økt folatinntak til pasienter som mottar cellegift. Uheldige effekter av økt folattilskudd synes derfor å være begrenset til kreftpasienter som har langtkommet sykdom og der cellegiftbehandling ikke er aktuelt.

Diskusjon og anbefalinger

Arbeidsgruppen konkluderer med at det er en mulig sammenheng mellom økt folatinntak og redusert risiko for tykk- og endetarmskreft samt brystkreft. Dette gir imidlertid ikke grunnlag for å anbefale tiltak for å øke folatinntaket i Norge nå.

Både retrospektive og prospektive studier har vist at forhøyet nivå av homocystein er assosiert med økt risiko for hjerte- og karsykdom. Behandling med folat med eller uten vitamin B₁₂ og vitamin B₆ er effektiv i å redusere plasmakonsentrasjonen av homocystein, men det gjenstår å se gjennom randomiserte intervensjonsstudier om en slik behandling samtidig reduserer sykkelighet og dødelighet av hjerte- og karsykdom.

Studier av C677T-enkelt nukleotidpolymorfismen i metylentetrahydrofolatreduktasegenet viser at folatmetabolismen spiller en rolle i utvikling av nevrالرrørdefekt, hjerte- og karsykdom og kreft. TT-varianten som forekommer hos om lag 10% av den norske befolkning, er forbundet med både økt og redusert risiko for sykdom. Kunnskapen om

disse enkelt nukleotidpolymorfierne er i dag ufullstendig, og anbefalinger om økt inntak av folat eller bivirkninger knyttet til slik bruk kan derfor foreløpig ikke gis til undergrupper av befolkningen med spesifikke genetiske varianter.

Arbeidsgruppen har totalt sett ikke funnet sikre nok holdepunkter for å anbefale økt inntak av folat for å forebygge kreft, aldersdemens eller hjerte- og karsykdommer i befolkningen. Det er mulig at pågående randomiserte intervensjonsstudier vil konkludere med at folat har gunstig effekt på hjerte- og kardødelighet i befolkningen, men de første store internasjonale og norske studiene vil tidligst være avsluttet i løpet av 2005. Intervensjonsforsøkene vil forhåpentligvis også kunne si noe om sikkerheten ved økt folatinntak i en større del av befolkningen, blant annet vedrørende maskering av B₁₂-anemi. Hjerte- og karsykdommer er blant de hyppigste årsaker til sykkelighet og dødelighet i befolkningen. Dersom de pågående intervensjonsstudiene viser at økt inntak av folat kan virke beskyttende på hjerte- og karsykdommer, vil dette utgjøre enda et argument for folatberiking. Beriking av matvarer med folat ville også være gunstig for alle kvinner i fertil alder, idet folatberiking av matvarer er det eneste virkemiddel som på populasjonsnivå har vist å gi redusert forekomst av nevrالرrørdefekter (1).

Oppgitte interessekonflikter: Kirsten Holven har mottatt midler fra Nycomed Pharma, som markedsfører TrioBe, for deltakelse på forskningsmøte i Basel, Sveits.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Staff AC, Løken EB, Holven KB et al. Effekt av offentlige tiltak for å forebygge nevrالرrørdefekter med folat. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 435–7.
- Smeland S, Holven KB, Løken EB et al. Helsemessige gevinster av økt folatinntak? Hvordan nå ut til ønsket målgruppe. Rapport nr. 1, IS-1181. Oslo: Nasjonalt råd for ernæring, 2004.
- Botten G, Gedde-Dahl S, Harby S et al. Anbefalinger og virkemidler for økt folatinntak blant kvinner i fertil alder. Rapport nr. 1, IS-1181. Oslo: Statens ernæringsråd, 1998.
- Tell GS, Vollset SE, Jacobsen BK et al. Vurdering av behovet for økt folatinntak. Rapport nr. 2. Oslo: Statens ernæringsråd, 1997.
- Goelz SE, Vogelstein B, Hamilton SR et al. Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. Science 1985; 228: 187–90.
- Jones PA. DNA methylation errors and cancer. Cancer Res 1996; 56: 2463–7.
- Blount BC, Mack MM, Wehr CM et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 3290–5.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, D.C.: American Institute for Cancer Research, 1997.
- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. JAMA 2002; 288: 2015–22.

>>>

10. Bautista LE, Arenas IA, Penuela A et al. Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 882–7.
11. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80: 874–7.
12. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP et al. Homocysteine, MTHFR 677C->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002; 59: 529–36.
13. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2101–6.
14. Ueland PM, Hustad S, Schneede J et al. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 195–201.
15. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 517–22.
16. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 973–9.
17. Peterson JC, Spence JD. Vitamins and progression of atherosclerosis in hyper-homocyst(e)inemia. *Lancet* 1998; 351: 263.
18. Schnyder G, Roffi M, Pin R et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593–1600.
19. Lange H, Suryapranata H, De Luca G et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2673–81.
20. Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH et al. Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2105–13.
21. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ et al. Efficacy of folic acid when added to statin therapy in patients with hypercholesterolemia following acute myocardial infarction: a randomised pilot trial. *Int J Cardiol* 2004; 93: 175–9.
22. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565–75.
23. Woo KS, Chook P, Lolin YI et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96: 2542–4.
24. Tawakol A, Omland T, Gerhard M et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119–21.
25. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J et al. Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 36–7.
26. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998; 98: 1848–52.
27. Woo KS, Chook P, Lolin YI et al. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2002–6.
28. Wilmink HW, Stroes ES, Erkelens WD et al. Influence of folic acid on postprandial endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 185–8.
29. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H et al. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocyst(e)inemia: restoration by folic acid. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 235–9.