

# Methyl SAP

Vitamines B et bêtaïne basées sur la science pour le contrôle de l'homocystéine

Un niveau élevé d'homocystéine en circulation est un facteur de risque indépendant pour le développement d'invalidités et le décès dus aux maladies cardiovasculaires (MCV) dont les accidents vasculaires cérébraux. Le risque de MCV augmente proportionnellement de 6 à 7 % avec chaque augmentation de 1 µmol/L d'homocystéine sanguine. Un niveau élevé d'homocystéine sanguine serait relié à l'apparition de maladies du cerveau et des reins et à des complications de diabète. Des taux élevés d'homocystéine sont souvent observés chez les gens âgés et chez ceux ayant une mauvaise alimentation, des troubles gastro-intestinaux une tendance génétique à l'hyperhomocystéinémie. **Methyl SAP** fournit une combinaison de doses scientifiquement éprouvées de vitamines B (folate, vitamine B<sub>6</sub>, vitamine B<sub>12</sub>) et de bêtaïne pour optimiser la décomposition de l'homocystéine, empêchant ainsi son accumulation dans le sang.

## INGRÉDIENTS ACTIFS

Chaque capsule végétale contient :

L-Méthylfolate (de L-5-méthyltétrahydrofolate de calcium)	400 mcg
Vitamine B <sub>12</sub> (méthylcobalamine)	500 mcg
Vitamine B <sub>6</sub> (pyridoxal-5'-phosphate)	20 mg
Bêtaïne (triméthylglycine)	668 mg

**Autres ingrédients :** Stéarate de magnésium végétal, cellulose microcristalline et dihydrate de phosphate dicalcique dans une capsule végétale composée de gomme de glucides végétale et d'eau purifiée.

**Ce produit est sans OGM.**

**Ne contient pas :** Gluten, soja, blé, maïs, œufs, produits laitiers, levure, agrumes, agents de conservation, arôme ou colorant artificiels, amidon, ou sucre.

**Methyl SAP** (vitamines B et bêtaïne) contient 60 capsules par bouteille.

## DIRECTIVES D'UTILISATION

**Adultes :** Prendre 2 capsules par jour ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de santé. Consulter un praticien de soins de santé pour tout usage au-delà de 12 semaines.

Deux capsules fournissent 800 mcg de folate, 1 mg de vitamine B<sub>12</sub>, 40 mg de vitamine B<sub>6</sub>, et 1336 mg de bêtaïne.

## INDICATIONS

L'emploi indépendant de **Methyl SAP** deux fois par jour devrait réduire notablement l'homocystéine sanguine et fournir un soutien aux chemins dépendants de la vitamine B dans le corps.

## FORME ET DOSE POUR GARANTIR L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ

- Les formes de folate, méthylcobalamine, pyridoxal-5'-phosphate et triméthylglycine utilisées dans ce mélange sont mieux absorbées et plus biodisponibles que les autres formes des mêmes composés.
- En suivant les apports quotidiens recommandés et les doses maximales du Canada et des États-Unis ainsi que les preuves scientifiques les plus récentes, les doses de folate, de vitamine B<sub>12</sub>, de vitamine B<sub>6</sub>, et de bêtaïne dans **Methyl SAP** ont été soigneusement sélectionnées pour assurer l'efficacité et l'innocuité.

## PURETÉ ET PROPRIÉTÉ

Tous les ingrédients énumérés pour chaque lot de **Methyl SAP** ont été validés par un laboratoire externe certifié ISO 17025 pour leur identité, leur puissance, et leur pureté.



Panel-conseil scientifique (PCS) : recherche nutraceutique ajoutée pour atteindre une meilleure santé



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion (Québec), J7V 5V5  
Tél. 1 866 510 3123 • Téléc. 1 866 510 3130 • nfh.ca

### QU'EST-CE QUE L'HOMOCYSTEÏNE ?

L'homocystéine totale est un acide aminé sulfureux très réactif ne formant pas de protéines. C'est un produit intermédiaire du métabolisme de la méthionine et elle peut être reméthylée en méthionine (un donneur de méthyle dans le métabolisme des acides nucléiques) ou métabolisée en cystéine (un précurseur du glutathion) par le biais des voies biochimiques dépendantes de la présence d'acide folique (folate), de vitamine B<sub>12</sub>, de vitamine B<sub>6</sub> et de bêtaïne (voir Fig. 1) [1].

L'homocystéine sanguine peut être mesurée à jeun ou après un apport en méthionine. À jeun, un taux d'homocystéinémie dépassant environ 10 µmol/L est considéré élevé et un facteur de risque potentiel pour certaines maladies, dont surtout les maladies cardiovasculaires (MCV) [2].

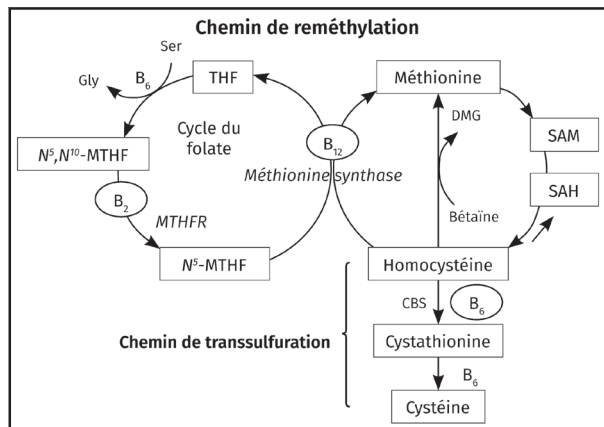


Figure 1. Métabolisme de l'homocystéine : Chemins biochimiques [3]

Ser = sérine; Gly = glycine; MTHF = méthylène-tétrahydrofolate; MTHFR = N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-méthylène-tétrahydrofolate réductase; THF = tétrahydrofolate; SAM = S-adenosylméthionine; SAH = S-adenosylhomocystéine; DMG = diméthylglycine; CBS = cystathionine β-synthase.

### QUI A UN DÉSÉQUILIBRE EN HOMOCYSTEÏNE ?

Une hausse des niveaux d'homocystéine intracellulaire et plasmatique subséquent survient lorsque le chemin de reméthylation ou la saturation du chemin de transsulfuration (voir Fig. 1) est inhibé suite à la présence inappropriée d'un substrat, d'un cofacteur ou d'une enzyme [2]. De telles augmentations sont observées avec l'âge avancé, chez les patients souffrant de maladie vasculaire, chez les individus homozygotes pour une mutation génétique du gène codant pour les enzymes MTHFR et CBS (voir Fig. 1), et chez les jeunes hommes plus que chez les jeunes femmes [4]. Les niveaux peuvent être influencés par la prise de certains médicaments, le style de vie, et certains facteurs cliniques [1].

Les recherches épidémiologiques démontrent que l'apport en vitamine B est inversement relié au taux plasmatique total d'homocystéine, et une carence en vitamine B est la cause de plus de 60 % des cas d'hyperhomocystéinémie [2, 4].

Les gens les plus à risque de carence en vitamine B cliniquement significative sont les végétariens, les gens âgés, les femmes enceintes, les gens atteints de maladies rénales, et les gens ayant des troubles d'absorption (p. ex. syndrome du côlon irritable) ou des maladies malignes [4].

### NUTRITHÉRAPIE POUR LE CONTRÔLE DE L'HOMOCYSTEÏNE

Le folate, la vitamine B<sub>12</sub>, la vitamine B<sub>6</sub> et la bêtaïne ont été étudiés dans des essais cliniques individuellement et en combinaison, et réduisent notablement le taux d'homocystéinémie. La plus forte réponse au traitement avec des vitamines B et du folate devrait se produire chez les gens à l'homocystéinémie de référence élevée ou au faible taux de référence en folate [4].

**Folate** — L'acide folique alimentaire, semblable aux vitamines B<sub>6</sub> et B<sub>12</sub>, est une vitamine B hydrosoluble. Il est obtenu à partir de légumes à feuilles vertes et de céréales et est utilisé comme enrichissement dans certains produits céréaliers en Amérique du Nord. En tant que coenzyme dans le métabolisme de la méthionine (voir Fig. 1), l'acide folique a un effet profond sur les niveaux d'homocystéine chez les humains.

Les résultats de plus de 14 essais humains contrôlés indiquent que la prise de 0,2 à 5 mg/j de folate comme supplément a réduit l'homocystéinémie de 16 à 39 % [5, 6]. Dans un récent essai, une dose de 0,8 mg/j de folate a entraîné la plus forte baisse du niveau d'homocystéine chez les patients de MCV [5].

**Vitamine B<sub>12</sub>** — La vitamine B<sub>12</sub> est une coenzyme dans la formation de méthionine (voir Fig. 1). Dans l'alimentation, la B<sub>12</sub> est obtenue des céréales enrichies, de la viande, du poisson, et de la volaille. Par rapport à l'optimisation des niveaux d'homocystéine, sur la base d'essais humains, on peut s'attendre à une baisse supplémentaire de 7 % de l'homocystéinémie lors de la prise d'un supplément de 0,5 mg/j de B<sub>12</sub> avec du folate [4, 5, 6].

**Vitamine B<sub>6</sub>** — La vitamine B<sub>6</sub> est une coenzyme dans le métabolisme de la méthionine, peut être obtenue de l'alimentation dans les céréales enrichies, les abats et les substituts de viande à base de soja enrichis. Il n'a pas été démontré que les suppléments de B<sub>6</sub> (50–250 mg/j) influencent systématiquement les taux d'homocystéine dans les essais cliniques [6]; toutefois, cela peut être dû au fait que leurs effets sont masqués par ceux du folate et de la vitamine B<sub>12</sub> [5].

De plus, parce qu'elle est un cofacteur important dans la transsulfuration (voir Fig. 1), on recommande de la supplémenter avec du folate et de la vitamine B<sub>12</sub> pour l'optimisation des niveaux d'homocystéine [4, 5].

**Bêtaïne** — La bêtaïne est formée par l'oxydation de la choline, se trouve naturellement dans la plupart des organismes vivants, dont les humains, et est obtenue de l'alimentation dans les épinards, les betteraves et le brocoli. Des recherches cliniques ont démontré que la bêtaïne, un donneur alternatif de méthyle dans la reméthylation de la méthionine (voir Fig. 1), seule ou combinée à de l'acide folique, en doses de 1,5 à 6 g, peut réduire notablement les taux d'homocystéinémie de jusqu'à 20 % chez les sujets atteints d'hyperhomocystéinémie grave attribuable à des erreurs innées du métabolisme de l'homocystéine, un groupe très souvent choisi pour la prise de suppléments de bêtaïne, de même que chez les hommes et femmes en santé au taux d'homocystéinémie d'environ 12,5 à 25 µmol/L [8].

### INNOCUITÉ DES SUPPLÉMENTS DE VITAMINE B ET DE BÊTAÏNE

Les normes fédérales canadiennes et américaines ont établi des apports alimentaires recommandés et des limites supérieures tolérables pour la consommation efficace et sûre de ces vitamines tout au long de la vie (voir Fig. 2).

Figure 2. Apports nutritionnels de référence en vitamine B (hommes, femmes) [7]

	AQR	LST
<b>Folate</b> (Adultes de 19 à >70 ans)	400 mcg/j	1000 mcg/j
<b>B<sub>6</sub></b> (Adultes de 19 à 50 ans)	1,3 mg/j	100 mg/j
<b>B<sub>12</sub></b> (Adultes de 14 à >70 ans)	2,4 mcg/j	Non déterminé

Note : Les niveaux de folate sont exprimés ci-dessus en termes d'équivalents de folate alimentaire (EFA). 1 EFA = 1 mg de folate alimentaire = 0,6 mg d'acide folique d'aliments enrichis ou comme supplément consommé avec des aliments = 0,5 mg de supplément pris à jeun. AQR = Apports quotidiens recommandés; LST = Limites supérieures tolérables

### HOMOCYSTEÏNE, MALADIE ET RECHERCHE EN NUTRITION

**Maladie cardiovasculaire** — La recherche épidémiologique a toujours trouvé une relation indépendante entre l'hyperhomocystéinémie (à jeun ou après une dose orale de méthionine) et les décès de MCV ou de toutes causes [4]. On estime que les taux élevés d'homocystéinémie seraient responsables de 10 % du risque total de MCV [2, 4]. En outre, une recherche sur des gens âgés a conclu que chaque hausse de 1 µmol/L de la concentration plasmatique en homocystéine au-delà de 10 µmol/L est associée à une hausse de 6–7 % du risque de MCV, et on suppose que la réduction des taux plasmatiques élevés d'homocystéine puisse éviter jusqu'à 25 % de tous les incidents cardiovasculaires chez les groupes les plus à risque [4].

Une certaine opposition à cette preuve comprend des recherches prospectives moins convaincantes et des résultats contradictoires quant à l'impact de l'homocystéine sur la réduction du risque d'événements de maladie chronique [2, 9, 10]. On estime que les mécanismes par lesquels l'hyperhomocystéinémie augmente le risque de MCV seraient en augmentant l'oxydation du cholestérol LDL [3], la prolifération vasculaire des cellules musculaires lisses [3], l'activation des plaquettes et du facteur de coagulation [3], la dysfonction endothéliale [3], le dysfonctionnement immunitaire relié à l'âge [5], l'induction de l'inflammation et des fonctions inflammatoires des cellules endothéliales [5], et la baisse de la régulation de la consommation cardiaque d'oxygène (O<sub>2</sub>) par l'augmentation de la formation du superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) et l'inhibition de l'action de l'oxyde d'azote (NO) [11].

**Troubles neurologiques** — Des études, en particulier chez des gens âgés, ont observé que le taux sérique total d'homocystéine est corrélé négativement avec le résultat des tests neuropsychologiques, mais les preuves sont contradictoires concernant la corrélation entre le statut sérique de la vitamine B et les suppléments de vitamine B et les troubles cognitifs [12]. Malgré ces résultats, on recommande de supplémenter la vitamine B<sub>12</sub> avec du folate pour soutenir l'utilisation du folate et pour la prévention des dommages neurodégénératifs dont la maladie d'Alzheimer [4, 6].

**Diabète** — Les taux d'homocystéine plasmatique sont élevés chez les gens souffrant de diabète, en particulier le diabète de type 2, ainsi que chez ceux présentant une résistance à l'insuline [13]. En outre, une thérapie à l'insuline et des médicaments (p. ex. metformine et glitazones) peuvent accroître ou réduire le taux d'homocystéine [13]. Certaines recherches ont démontré que la détérioration de la fonction rénale est un précurseur de l'homocystéinémie élevée chez les diabétiques. L'homocystéine ne semble pas liée au niveau de contrôle glycémique des diabétiques [13].

**Fécondité** — Le stress oxydatif est l'un des principaux responsables d'un système de reproduction peu performant. Le stress oxydatif et la méthylation de l'ADN qui en résulte se produisent via une voie métabolique perturbée du glutathion, responsable de la synthèse du glutathion et de la régulation de l'homocystéine [14]. Une supplémentation en 5-méthyltétrahydrofolate a été proposée pour réduire les niveaux d'homocystéine chez les patients sous consultation pour infertilité présentant un polymorphisme de nucléotide simple de la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) C677T [15]. Des études similaires ont associé des niveaux élevés d'homocystéine à la maturité de l'oocyte et à une qualité embryonnaire médiocre. Plus précisément, les variants du gène MTHFR ont été associés à une faible réponse à la stimulation folliculaire, à une probabilité réduite de naissance vivante après une fécondation in vitro et à de faibles réserves ovariennes [16]. Les variants génétiques de cette voie métabolique du carbone affectent également la spermatogénèse, la qualité du sperme et la santé génésique globale de l'homme [17].

**Autisme** — Il a été postulé qu'une carence en magnésium pourrait contribuer à une réduction de la méthylation de l'homocystéine, ce qui entraînerait une diminution du transcriptome du génome et une faible plasticité synaptique chez les enfants autistes. Une étude analysant les taux de magnésium dans le sang et les cheveux et les niveaux d'homocystéine dans le sang a révélé des taux élevés d'homocystéine accompagnés de faibles niveaux de magnésium dans les cheveux d'enfants autistes [18]. D'autres études ont précédemment identifié le stress oxydatif et l'altération de la méthylation chez les enfants autistes [19]. Des essais cliniques sont en cours avec une supplémentation en méthyle en B12, associée à une amélioration de la méthylation et du métabolisme de la méthionine [20].

### RÉFÉRENCES

- Refsum, H., et autres. « Homocysteine and cardiovascular disease. » *Annual Review of Medicine*. Vol. 49 (1998): 31–62.
- Aguiar, B., J.C. Rojas et M. Collados. « Metabolism of homocysteine and its relationship with cardiovascular disease. » *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Vol. 18, N° 2 (2004): 75–87.
- Booth, G.L. et E.E. Wang. « Preventive health-care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. The Canadian Task Force on Preventive Health-care. » *Canadian Medical Association Journal*. Vol. 163, N° 1 (2000): 21–29.
- Stanger, O., et autres. « Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. » *Zeitschrift für Kardiologie*. Vol. 93, N° 6 (2004): 439–453.
- McNulty, H., et autres. « Homocysteine, B-vitamins and CVD. » *The Proceedings of the Nutrition Society*. Vol. 67, No. 2 (2008): 232–237.
- Clarke, R. « Lowering blood homocysteine with folic acid-based supplements: Meta-analysis of randomised trials. » *British Medical Journal*. Vol. 32, No. 7 Suppl. (2000): S59–S64.
- Eldridge, A.L. « Comparison of 1989 RDAs and DRIs for water-soluble vitamins. » *Nutrition Today*. Vol. 39, N° 2 (2004): 88–93.
- Olthoff, M.R. et P. Verhoef. « Effects of betaine intake on plasma homocysteine concentrations and consequences for health. » *Current Drug Metabolism*. Vol. 6, N° 1 (2005): 15–22.
- Mangoni, A.A. et S.H.D. Jackson. « Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. » *The American Journal of Medicine*. Vol. 112, N° 7 (2002): 556–565.
- Toole, J.F., et autres. « 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. » *The Journal of the American Medical Association*. Vol. 291, N° 5 (2004): 565–575.
- Becker, J.S., et autres. « Hyperhomocysteinemia, a cardiac metabolic disease: role of nitric oxide and the p22<sup>phox</sup> subunit of NADPH oxidase. » *Circulation*. Vol. 111, N° 16 (2005): 2112–2118.
- Ellinson, M., J. Thomas et A. Patterson. « A critical evaluation of the relationship between serum vitamin B, folate and total homocysteine with cognitive impairment in the elderly. » *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. Vol. 17, N° 4 (2004): 371–383.
- Elias, A.N. et S. Eng. « Homocysteine concentrations in patients with diabetes mellitus — relationship to microvascular and macrovascular disease. » *Diabetes, Obesity & Metabolism*. Vol. 7, No. 2 (2005): 117–121.
- Menezes, V.J., et al. « Oxidative stress and alterations in DNA methylation: two sides of the same coin in reproduction. » *Reprod Biomed Online*. Vol. 33, No. 6 (2016): 668–683.
- Clement, A., et al. « 5-Methyltetrahydrofolate reduces blood homocysteine level significantly in C677T methyltetrahydrofolate reductase single-nucleotide polymorphism carriers consulting for infertility. » *J Gynecol Obstet Hum Reprod* pii: S2468-7847 (19) 30058-3 (2019).
- Laanpere, M., et al. « Folate-mediated one-carbon metabolism and its effect on female fertility and pregnancy viability. » *Nutr Rev* Vol. 68, No. 2 (2013): 99–113.
- Singh, K., et al. « One-carbon metabolism, spermatogenesis, and male infertility. » *Reprod Sci* Vol. 20, No. 6 (2013): 622–30.
- Jozefczuk, J., et al. « Homocysteine as a diagnostic and etiopathogenic factor in children with autism spectrum disorder. » *J Med Food* Vol. 20, No. 8 (2017): 744–749.
- James, S.J., et al. « Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. » *Am J Clin Nutr* Vol. 80, No. 6 (2004): 1611–7.
- Hendren, R.L., et al. « Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism. » *J Child Adolesc Psychopharmacol* Vol. 26, No. 9 (2016): 774–783.



# Methyl SAP

Science-based B vitamins and betaine for homocysteine control

A high level of homocysteine in circulation is an independent risk factor for the development of disability and death from cardiovascular disease (CVD), including stroke. CVD risk increases proportionately by 6% to 7% with every 1  $\mu\text{mol/L}$  increase in blood homocysteine. Elevated blood homocysteine is also thought to relate to onset of diseases of the brain and kidneys, and to diabetic complications. Elevated homocysteine levels are often observed in the elderly and in individuals with compromised nutrition, gastrointestinal disorders, or a genetic tendency for hyperhomocysteinemia. **Methyl SAP** provides a combination of scientifically supported doses of B vitamins (folate, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>) and betaine to optimize breakdown of homocysteine, thus preventing its buildup in the blood.

## ACTIVE INGREDIENTS

### Each vegetable capsule contains:

L-Methylfolate (calcium L-5-methyltetrahydrofolate) . . . . .	400 mcg
Vitamin B <sub>12</sub> (methylcobalamin) . . . . .	500 mcg
Vitamin B <sub>6</sub> (pyridoxal-5'-phosphate) . . . . .	20 mg
Betaine (trimethylglycine) . . . . .	668 mg

**Other ingredients:** Microcrystalline cellulose, vegetable magnesium stearate, and silicon dioxide in a vegetable capsule composed of vegetable carbohydrate gum and purified water.

**This product is non-GMO.**

**Contains no:** Gluten, soy, wheat, corn, eggs, dairy, yeast, citrus, preservatives, artificial flavour or colour, starch, or sugar.

**Methyl SAP** (B vitamins and betaine) contains 60 capsules per bottle.

## DIRECTIONS FOR USE

**Adults:** Take 2 capsules daily or as directed by your healthcare practitioner. Consult a healthcare practitioner for use beyond 12 weeks.

2 capsules provide 800 mcg of L-methylfolate, 1 mg of vitamin B<sub>12</sub>, 40 mg of vitamin B<sub>6</sub>, and 1336 mg of betaine.

## INDICATIONS

- **Methyl SAP** can help lower blood homocysteine levels.
- **Methyl SAP** can help support the body's B vitamin-dependent pathways.

## FORM AND DOSE TO GUARANTEE EFFICACY AND SAFETY

- The L-methylfolate, methylcobalamin, pyridoxal-5'-phosphate, and trimethylglycine forms used in this blend are better absorbed and more bioavailable than other forms of the same compounds.
- By following Canadian and US Daily Recommended Intake (DRI), Recommended Daily Allowances (RDA) and Upper Limits (UL) as well as cutting-edge scientific evidence, the doses of L-methylfolate, vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>6</sub>, and betaine in **Methyl SAP** have been carefully selected to ensure efficacy and safety.

## PURITY AND CLEANLINESS

All ingredients listed for each **Methyl SAP** lot number have been validated by an ISO 17025-accredited third-party laboratory for identity, potency, and purity.



Scientific Advisory Panel (SAP):  
adding nutraceutical research  
to achieve optimum health

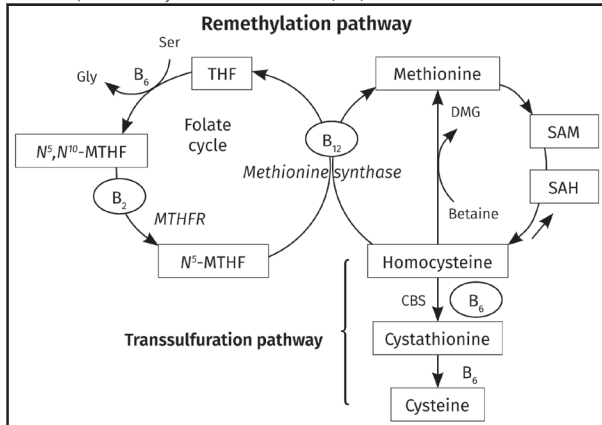


351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Quebec, J7V 5V5  
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

### WHAT IS HOMOCYSTEINE?

Total homocysteine is a non-protein forming, highly reactive sulfur amino acid. It is an intermediary product of methionine metabolism and can be remethylated to methionine (a methyl donor in nucleic acid metabolism) or metabolized to cysteine (a precursor of glutathione) through biochemical pathways dependent on the presence of folic acid (folate), vitamin B12, vitamin B6 and betaine (see Fig. 1).<sup>[1]</sup>

Blood homocysteine can be measured in a fasted or postmethionine load state. In a fasted state, blood homocysteine above approximately 10 µmol/L is considered elevated and a potential risk factor for certain diseases, most notably cardiovascular disease (CVD).<sup>[2]</sup>



**Figure 1. Homocysteine Metabolism: Biochemical Pathways[3]**

Ser = serine; Gly = glycine; MTHF = methyltetrahydrofolate; MTHFR = N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-methyltetrahydrofolate reductase; THF = tetrahydrofolate; SAM = S-adenosylmethionine; SAH = S-adenosylhomocysteine; DMG = dimethylglycine; CBS = cystathionine β-synthase.

### WHO HAS HOMOCYSTEINE IMBALANCE?

Elevation of intracellular and subsequently plasma homocysteine levels occurs when the remethylation route or saturation of the transsulfuration pathway (see Fig. 1) is inhibited as a result of an inadequate presence of substrate, cofactor or enzyme.<sup>[2]</sup> Such increases are observed with advancing age, in vascular disease patients, in individuals homozygous for a genetic mutation in the gene encoding MTHFR or CBS enzymes (see Fig. 1), and in younger men over younger women.<sup>[4]</sup> Levels can be influenced by the use of some medications, by lifestyle, and by clinical factors.<sup>[1]</sup>

Epidemiological research demonstrates B-vitamin intake inversely relates to total plasma homocysteine levels, and B-vitamin deficiency is the cause of over 60% of hyperhomocysteinemia cases.<sup>[2,4]</sup>

Those at greater risk for clinically significant B-vitamin deficiency are vegetarians, the elderly, pregnant women, renal disease patients, and individuals with absorption disorders (i.e. irritable bowel syndrome) or malignant disease.<sup>[4]</sup>

### NUTRITION THERAPY IN HOMOCYSTEINE CONTROL

Folate, vitamin B12, vitamin B6 and betaine have been researched in clinical trials individually and in combination, and result in significantly lower blood homocysteine levels. The greatest response to treatment with B vitamins and folate is expected to occur in individuals with high baseline homocysteine and/or low baseline folate status.<sup>[4]</sup>

**Folate** — Dietary folic acid, like vitamin B6 and vitamin B12, is a water-soluble B-vitamin. It is obtained from green leafy vegetables and grains and is used in some grain products in North America as fortification. As a coenzyme in methionine metabolism (see Fig. 1), folic acid has a profound effect on homocysteine levels in humans.

The results of over 14 controlled human trials support supplementing 0.2 to 5 mg/d folate to lower blood homocysteine by 16 to 39%.<sup>[5,6]</sup> In a recent trial, a dosage of 0.8 mg/d folate demonstrated maximal homocysteine lowering in CVD patients.<sup>[5]</sup>

**Vitamin B12** — Vitamin B12 is a coenzyme in the formation of methionine (see Fig. 1). In the diet, B12 is obtained from fortified cereals, meat, fish, and poultry. With respect to optimizing homocysteine levels, based on human trials, an additional 7% lowering in blood homocysteine can be expected when 0.5 mg/d B12 is supplemented along with folate.<sup>[6,5,6]</sup>

**Vitamin B6** — Vitamin B6, a coenzyme in the metabolism of methionine, can be found in the diet in fortified cereals, organ meats and fortified soy-based meat substitutes. Supplementing B6 (50–250 mg/d) has not been shown to consistently influence homocysteine levels in clinical trials;<sup>[6]</sup> however, this may be due to its effects being masked by those of folate and B12.<sup>[5]</sup>

Further, because B6 is an important cofactor in transsulfuration (see Fig. 1), it is recommended for supplementation along with folate and B12 for the optimization of homocysteine levels.<sup>[4]</sup>

**Betaine** — Betaine is formed from the oxidation of choline, is found naturally in most living organisms, including humans, and is available in the diet from spinach, beets and broccoli. An alternative methyl donor in the remethylation of methionine (see Fig. 1), betaine, alone or combined with folic acid, at doses of 1.5 to 6 g has been demonstrated in clinical research to significantly lower blood homocysteine levels up to 20% both in subjects with severe hyperhomocysteinemia attributable to inborn errors in homocysteine metabolism, a group most commonly selected for betaine supplementation, but also in healthy men and women with blood homocysteine of about 12.5 to 25 µmol/L.<sup>[8]</sup>

### SAFETY OF B VITAMIN AND BETAIN SUPPLEMENTATION

Canadian and US federal standards have set recommended dietary allowances (RDA) and tolerable upper limits (UL) for effective and safe lifelong consumption of these vitamins (see Fig. 2).

**Figure 2. B-Vitamin Dietary Reference Intakes (Men, Women)<sup>[9]</sup>**

	RDA	UL
<b>Folate (Adults 19 to &gt;70 years)</b>	400 mcg/d	1000 mcg/d
<b>B<sub>6</sub> (Adults 19 to 50 years)</b>	1.3 mg/d	100 mg/d
<b>B<sub>12</sub> (Adults 14 to &gt;70 years)</b>	2.4 mcg/d	Not determined

Note: Folate levels expressed above as dietary folate equivalents (DFE). 1 DFE = 1 µg of food folate = 0.6 µg of folic acid from fortified food or as a supplement consumed with food = 0.5 µg of a supplement taken on an empty stomach. RDA = Recommended Daily Allowance; UL = Tolerable Upper Limit

### HOMOCYSTEINE, DISEASE AND NUTRITION RESEARCH

**Cardiovascular Disease** — Epidemiological research has consistently found an independent relationship between hyperhomocysteinemia (fasted or after an oral methionine load) and CVD or all-cause mortality.<sup>[4]</sup> Elevated homocysteine is thought to be responsible for 10% of total CVD risk.<sup>[2,4]</sup> Further, research examining an elderly population concluded that each 1 µmol/L increase in plasma homocysteine concentration above 10 µmol/L is associated with a 6–7% increase in CVD risk, and it is suggested that reducing elevated plasma homocysteine levels may prevent up to 25% of all cardiovascular events in high-risk groups.<sup>[4]</sup>

Some opposition to this evidence includes less convincing prospective research and conflicting results as to the impact of homocysteine on lowering the risk of chronic disease events.<sup>[2,9,10]</sup> Mechanisms by which hyperhomocysteinemia increases risk of CVD are thought to be through increasing LDL-cholesterol oxidation,<sup>[3]</sup> vascular smooth muscle cell proliferation,<sup>[3]</sup> platelet and coagulation factor activation,<sup>[3]</sup> endothelial dysfunction,<sup>[3]</sup> age-related immune dysfunction,<sup>[3]</sup> induction of inflammation and inflammatory functions of endothelial cells,<sup>[5]</sup> and impairment of cardiac oxygen (O<sub>2</sub>) consumption regulation through increasing superoxide (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) formation and inhibition of nitric oxide (NO) action.<sup>[11]</sup>

**Neurological Disorders** — Studies, particularly in the elderly, observe that serum total homocysteine levels are negatively correlated with neuropsychological test scores, but the evidence is conflicting regarding a correlation between serum B-vitamin status and B-vitamin supplementation and cognitive impairment.<sup>[12]</sup> Despite these results, B12 supplemented with folate is recommended to support folate utilization and for prevention of neurodegenerative damage including Alzheimer's disease.<sup>[4,6]</sup>

**Diabetes** — Plasma homocysteine levels are elevated in patients with diabetes, particularly type 2 diabetes, as well as in individuals who exhibit insulin resistance.<sup>[13]</sup> In addition, medications (i.e. metformin and glitazones) and therapy with insulin can raise or lower homocysteine levels.<sup>[13]</sup> Some research has shown that deterioration of renal function is a precursor to elevated homocysteine in patients with diabetes. Homocysteine does not appear to be linked to a diabetic's level of glycemic control.<sup>[13]</sup>

**Fertility** — Oxidative stress is a major contributor to an underperforming reproductive system. Oxidative stress and the resulting DNA methylation occur via a disrupted glutathione metabolic pathway, which is responsible for glutathione synthesis and homocysteine regulation.<sup>[14]</sup> Supplementation with 5-methyltetrahydrofolate has been proposed to reduce homocysteine levels in patients under consultation for infertility having methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) C67T single nucleotide polymorphism.<sup>[15]</sup> Similar studies have linked elevated homocysteine levels with oocyte maturity and poor embryo quality. Specifically, MTHFR gene variants have been associated with low response to follicle stimulation, reduced chances of live birth following in vitro fertilization, and low ovarian reserves.<sup>[16]</sup> Gene variants in this one carbon metabolic pathway also affect spermatogenesis, quality of sperm and overall male reproductive health.<sup>[17]</sup>

**Autism** — It has been postulated that magnesium deficiency may contribute to reduced methylation of homocysteine which leads to decreased genome transcriptome and low synaptic plasticity in autistic children. A study analyzing blood and hair magnesium levels and blood homocysteine levels found elevated homocysteine levels accompanied with low magnesium levels in hair of children diagnosed with autism.<sup>[18]</sup> Other studies have previously identified oxidative stress and impaired methylation in children suffering from autism.<sup>[19]</sup> Clinical trials are now being conducted with methyl B12 supplementation, which has been linked with improved methylation and methionine metabolism.<sup>[20]</sup>

### REFERENCES

- Refsum, H., et al. "Homocysteine and cardiovascular disease." *Annual Review of Medicine* Vol. 49 (1998): 31–62.
- Aguiar, B., J.C. Rojas, and M. Collados. "Metabolism of homocysteine and its relationship with cardiovascular disease." *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* Vol. 18, No. 2 (2004): 75–87.
- Booth, G.L. and E.E. Wang. "Preventive healthcare, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. The Canadian Task Force on Preventive Health-care." *Canadian Medical Association Journal* Vol. 163, No. 1 (2000): 21–29.
- Stanger, O., et al. "Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases." *Zeitschrift für Kardiologie* Vol. 93, No. 6 (2004): 439–453.
- McNulty, H., et al. "Homocysteine, B-vitamins and CVD." *The Proceedings of the Nutrition Society*, Vol. 67, No. 2 (2008): 232–237.
- Clarke, R. "Lowering blood homocysteine with folic acid-based supplements: Meta-analysis of randomised trials." *Indian Heart Journal*, Vol. 52, No. 7 Suppl. (2000): S59–S64.
- Eldridge, A.L. "Comparison of 1989 RDAs and DRIs for water-soluble vitamins." *Nutrition Today* Vol. 39, No. 2 (2004): 88–93.
- Olthoff, M.R. and P. Verhoef. "Effects of betaine intake on plasma homocysteine concentrations and consequences for health." *Current Drug Metabolism* Vol. 6, No. 1 (2005): 15–22.
- Mangoni, A.A. and S.H.D. Jackson. "Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects." *The American Journal of Medicine* Vol. 112, No. 7 (2002): 556–565.
- Toole, J.F., 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." *The Journal of the American Medical Association* Vol. 291, No. 5 (2004): 565–575.
- Becker, J.S., et al. "Hyperhomocysteinemia, a cardiac metabolic disease: role of nitric oxide and the p22<sup>phox</sup> subunit of NADPH oxidase." *Circulation* Vol. 111, No. 16 (2005): 2112–2118.
- Ellinson, M., J. Thomas, and A. Patterson. "A critical evaluation of the relationship between serum vitamin B, folate and total homocysteine with cognitive impairment in the elderly." *Journal of Human Nutrition and Dietetics* Vol. 17, No. 4 (2004): 371–383.
- Elias, A.N. and S. Eng. "Homocysteine concentrations in patients with diabetes mellitus — relationship to microvascular and macrovascular disease." *Diabetes, Obesity & Metabolism* Vol. 7, No. 2 (2005): 117–121.
- Menezes, Y.J., et al. "Oxidative stress and alterations in DNA methylation: two sides of the same coin in reproduction." *Reprod Biomed Online* Vol. 33, No. 6 (2016): 668–683.
- Clement, A., et al. "5-Methyltetrahydrofolate reduces blood homocysteine level significantly in C67T methyltetrahydrofolate reductase single-nucleotide polymorphism carriers consulting for infertility." *J Gynecol Obstet Hum Reprod pii: S2468-7847 (19) 30058-3* (2019).
- Laanpere, M., et al. "Folate-mediated one-carbon metabolism and its effect on female fertility and pregnancy viability." *Nutr Rev* Vol. 68, No. 2 (2013): 99–113.
- Singh, K., et al. "One-carbon metabolism, spermatogenesis, and male infertility." *Reprod Sci* Vol. 20, No. 6 (2013): 622–30.
- Jozefczuk, J., et al. "Homocysteine as a diagnostic and etiopathogenic factor in children with autism spectrum disorder." *J Med Food* Vol. 20, No. 8 (2017):744–749.
- James, S.J., et al. "Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism." *Am J Clin Nutr* Vol. 80, No. 6 (2004):1611–7.
- Hendren, R.L., et al. "Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism." *J Child Adolesc Psychopharmacol* Vol. 26, No. 9 (2016):774–783.