

Received: 2008.02.27
Accepted: 2008.06.30
Published: 2008.08.13

Kwas foliowy w fizjologii i patologii

Folic acid in physiology and pathology

Hanna Czeczot

Katedra i Zakład Biochemii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

W pracy omówiono funkcje biologiczne kwasu foliowego i skutki jego niedoboru w organizmie oraz możliwości zastosowania tego związku w terapii.

Kwas foliowy (folacyna, B₉) jest witaminą o szczególnym znaczeniu dla prawidłowego funkcjonowania komórek organizmu człowieka. Biologicznie aktywną postacią kwasu foliowego jest tetrahydrofolian (TH₄-folian). Jego podstawowa funkcja w przemianach biochemicznych polega na przenoszeniu jednowęglowych grup (np. metylowej, metylenowej, formylowej i innych). Bierze on udział w przemianach niektórych aminokwasów oraz syntezie puryn i powstawaniu deoksytymidylanu (dTMP) wykorzystywanych do syntezy kwasów nukleinowych.

Do najważniejszych patologii związanych z niedoborem kwasu foliowego w organizmie człowieka należą: zaburzenia w rozwoju cewy nerwowej, niedokrwistość megaloblastyczna, nasilenie procesów miażdżycowych, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, rozwój niektórych typów nowotworów. W celu zwiększenia jego spożycia z pokarmem działania profilaktyczne obejmują edukację żywieniową ludzi. Głównym jej zadaniem jest podwyższenie w codziennej diecie ilości folianów pochodzących z naturalnych źródeł, wzbogacanie wybranych produktów spożywczych (np. mąki, makaronu, ryżu) w kwas foliowy oraz suplementacja preparatami farmaceutycznymi zawierającymi kwas foliowy.

Słowa kluczowe:

kwas foliowy • foliany • biodostępność • funkcje biologiczne • przyczyny i skutki niedoboru kwasu foliowego • wady cewy nerwowej • schorzenia sercowo-naczyniowe • zaburzenia neuropsychiatryczne • nowotwory

Summary

This paper presents current knowledge of the biological functions of folic acid, the effects of its deficiency in the organism, as well as the possibilities of its therapeutic use. Folic acid (folate, B₉) is a vitamin of special importance in normal cellular functions. Tetrahydrofolate (TH₄-folate) is the biologically active form of folic acid. The main role of folic acid in biochemistry is the single-carbon transfer reaction (e.g. transfer of a methyl, methylene, or formyl group). Folic acid is involved in the transformation of certain amino acids as well as in the synthesis of purines and dTMP (2'-deoxythymidine-5'-phosphate) needed for the synthesis of nucleic acid (DNA), required by all rapidly growing cells. In humans, folate deficiency results in serious pathologies, the most important of which are neural tube defects, megaloblastic anemia, acceleration of the arteriosclerotic process, changes in the central nervous system, and the development of certain types of cancer. To increase the intake of folic acid, preventive actions include dietary education, the main objectives of which are to increase the intake of natural folate in the daily diet, add folic acid to selected dietary products (e.g. flour, pasta, rice), and encourage supplementation with folic acid-containing pharmaceuticals.

Key words:

folic acid • folate • bioavailability • biological functions • deficiency in folic acid: causes and effects • neural tube defects • cardiovascular disease • neuropsychiatric disorders • cancer

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=867080>

Word count: 6326

Tables: –

Figures: 6

References: 166

Adres autorki: dr hab. Hanna Czczot, Katedra i Zakład Biochemii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa; e-mail: hanna.czczot@wp.pl

Wykaz skrótów: **B₂** – ryboflawina; **B₆** – fosforan pirydoksalu; **B₉** – kwas foliowy; **B₁₁** – kwas foliowy; **B₁₂** – metylokobalamina; **DH₂-folian** – 7,8-dihydrofolian; **dTMP** – deoksytymidynomonofosforan; **dUMP** – deoksyurydynomonofosforan; **Figlu** – kwas N-formiminoglutaminowy; **mGluRs GI** – receptor metabotropowy glutaminianu grupy I; **MTHFR** – reduktaza N⁵,N¹⁰-metylenotetrahydrofolianowa; **NADP+** – fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego – postać utleniona; **NADPH** – fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego – postać zredukowana; **NMDA** – receptor N-metylo-D-asparaginowy; **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy; **PABA** – kwas p-aminobenzoowy; **Pi** – fosforan nieorganiczny; **PPi** – nieorganiczny pirofosforan; **RDA** – zalecana dzienna norma spożycia (recommended daily allowance); **SAH** – S-adenozylhomocysteina; **SAM** – S-adenozylometionina (aktywna metionina, aktywny metyl); **TH₄-folian** – 5,6,7,8-tetrahydrofolian

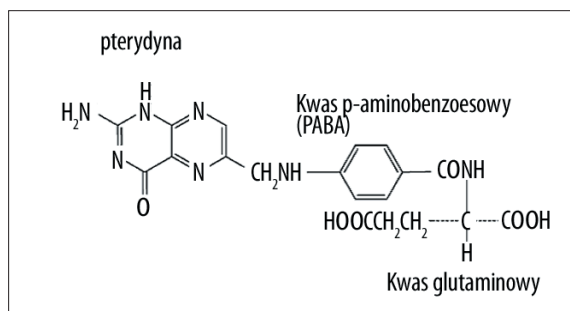
WSTĘP

Jedną z witamin, która zawsze budziła ogromne zainteresowanie naukowców, lekarzy i dietetyków jest kwas foliowy (witamina B₉, określana również jako B₁₁). Świadczy o tym 29562 prac naukowych dotyczących kwasu foliowego, które opublikowano w latach 1943–2007 i znajdują się w bazie danych artykułów z zakresu nauk biomedycznych PubMed.

Na ciągle i niesłabnące zainteresowanie tym związkiem wskazuje również liczba prac (11060), które pojawiły się w czasopismach naukowych w ostatniej dekadzie. Wynika to z jego wielokierunkowego działania na organizm człowieka. Kwas foliowy, dzięki dużej aktywności biologicznej ma zarówno bezpośredni, jak i pośredni wpływ na metabolizm komórek naszego organizmu. Jego niedobór lub brak w diecie człowieka powoduje zaburzenia w wielu istotnych dla życia procesach metabolicznych i może prowadzić do upośledzenia wzrostu i rozwoju organizmu. Kwas foliowy pełni ważną rolę m.in. w zapobieganiu powstawania wad cewy nerwowej, w prewencji chorób sercowo-naczyniowych (udział w obniżaniu poziomu homocysteiny) i prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego [11,105,120,137,141].

BUDOWA I WYSTĘPOWANIE KWASU FOLIOWEGO

Kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy) składa się z zasady pterydynowej (6-metylopteryny), kwasu p-aminobenzoowego (PABA) oraz kwasu glutaminowego. Związek ten występuje głównie jako koniugat poliglutaminianowy. Do reszty pteroilowej, utworzonej z pterydyny i PABA (kwas pteroilowy) przyłączonych jest 2–7 reszt glutaminowych, połączonych ze sobą w pozycji γ. Naturalnie kwas foliowy występuje w postaci folianów, które są jego pochodnymi różniącymi się między sobą stopniem utlenienia pierścienia pterydyny oraz liczbą reszt kwasu glutaminowego (np. u zwierząt 2–8, u bakterii nawet do 12) [11,129].



Ryc. 1. Wzór strukturalny kwasu foliowego (C₁₉H₁₉O₆N₇, m.c. 441,4)

Foliany występują w produktach żywnościowych, zarówno pochodzenia roślinnego, jak i zwierzęcego. Zdecydowanie więcej folianów jest jednak w roślinach, gdzie występują w postaci poliglutaminianowych koniugatów, zawierających najczęściej 7 reszt glutaminianowych.

W produktach zwierzęcych kwas foliowy występuje w niewielkich ilościach ponieważ zwierzęta nie mogą syntetyzować PABA oraz nie mają też zdolności do tworzenia połączenia reszty pteroilowej z glutaminianem i dlatego musi być dostarczany z dietą [70,137].

ŹRÓDŁA FOLIANÓW W DIECIE

Głównym źródłem kwasu foliowego i jego pochodnych (poliglutaminowe pochodne kwasu pteroilowego) dla człowieka jest pokarm. Niewielkie jego ilości syntetyzuje mikroflora jelitowa. Bogatym źródłem folianów w codziennej diecie człowieka są surowe i mrożone warzywa liściaste (głównie sałata, szpinak, kapusta, brokuły, szparagi, kalafior, brukselka), a także bób, zielony groszek, pomidory, buraki, orzechy, słonecznik, pełne ziarna zbóż, owoce cytrusowe i inne. Cennym źródłem folianów są również wątroba, drożdże, jaja, sery. Niewielką zawartość kwasu foliowego i jego pochodnych mają mięso, mleko i produkty mlecz-

ne. Do najuboższych produktów żywnościowych w folianach należy ryby (np. tuńczyk, morszczuk, śledzie) i owoce (np. jabłka) [70,155].

Przeprowadzone w różnych krajach badania zawartości folianów w diecie wykazały, że ich ilość w całodziennych racjach pokarmowych może się wahać 95–562 µg i jest zależna od sposobu żywienia. W Polsce, w poszczególnych całodziennych racjach pokarmowych foliany występują w ilości 162–680 µg. Niestety, brakuje ostatecznych danych dotyczących średniego spożycia folianów z pokarmem [5,34,155].

W diecie przeciętnego Polaka głównym źródłem folianów są produkty zbożowe. Ich najlepszym źródłem jest chleb z pełnego ziarna zbóż. Dostarczają one prawie 40% tej witaminy w stosunku do całkowitego dziennego jej spożycia. Około 25% folianów pochodzi z warzyw, 13% z ziemniaków i 6–7% z owoców, mleka i przetworów mlecznych oraz jaj [155].

Kwas foliowy i jego pochodne są wrażliwe na działanie wysokiej temperatury, promieni słonecznych (zwłaszcza promieni UV) oraz pH środowiska. W czasie przechowywania produktów żywnościowych foliany ulegają utlenianiu do postaci gorzej przyswajalnych.

Foliany, podobnie jak inne witaminy grupy B i witamina C, ze względu na dobrą rozpuszczalność w wodzie należą do składników odżywczych szczególnie wrażliwych na warunki przetwarzania oraz związane z nimi procesy kulinarne i technologiczne. Straty folianów w czasie wypiekania chleba wynoszą 20–30% i zależą od czasu i temperatury piekarni.

Gotowanie oraz przetwarzanie warzyw prowadzi do dużych strat folianów, które mogą sięgać 40–70% ich zawartości wyjściowej. Owoce i warzywa najlepiej przechowywać w ciemnych i chłodnych miejscach oraz spożywać na surowo, natomiast przy przygotowaniu posiłków należy gotować je krótko. Zaobserwowano, że obecność kwasu askorbinowego (witaminy C) w produktach żywnościowych wyraźnie zmniejsza straty kwasu foliowego [90,92].

BIODOSTĘPNOŚĆ FOLIANÓW W ORGANIZMIE

Na przyswajalność folianów z żywności ma wpływ wiele czynników zewnątrz- i wewnątrzustrojowych. Do najważniejszych należą: postać folianów zawartych w diecie, rodzaj produktów (naturalne, syntetyczne) i sposób ich spożycia (surowe, gotowane), procesy przetwórcze, którym poddawane są produkty żywnościowe, prawidłowe trawienie i wchłanianie, leki przyjmowane w celach terapeutycznych [73,141].

Obecne w pokarmach foliany występujące w postaci poliglutaminianowych koniugatów rozkładane są w jelicie cienkim przez swoiste enzymy (dekonjugazy) do związków monoglutaminianowych, które w komórkach śluzówki jelita są redukowane do 7,8-dihydrofolianu (DH₂-folianu) i 5,6,7,8-tetrahydrofolianu (TH₄-folianu) [50].

W spożywanej żywności poliglutaminowe koniugaty (pochodzące głównie z warzyw) stanowią około 3/4 całkowitej

zawartości folianów, a 1/3 to monoglutaminofoliany (pochodzące z chleba i mięsa). Obecne w diecie foliany są w przewodzie pokarmowym człowieka wchłaniane w 50–90%, średnio w 80% [94,100,112,160]. Najlepiej przyswajalny (w 100%) jest jednak syntetyczny kwas foliowy stosowany do wzbogacania żywności i suplementacji. Bioprzyswajalność folianów w porównaniu z syntetycznym kwasem foliowym jest o połowę mniejsza i zależy od zawartości mono- i poliglutaminowych koniugatów w pokarmie, obecności związków, które mogą hamować reakcje dekonjugacji w jelicie czy ich transport do komórek śluzówki [50,51,54,94,124,156].

Największe stężenie osiągają foliany w krwi po 30–60 min. Okres ich półtrwania w osoczu wynosi około 3–3,5 godziny. Po wchłonięciu monoglutaminyfoliany transportowane są z krwią do tkanek, gdzie ulegają przekształceniu do poliglutaminyfolianów. O ile w osoczu dominują głównie monoglutaminianowe postaci kwasu foliowego (przede wszystkim N⁵-metylo-TH₄-folian), to wewnątrz komórek organizmu zawsze przeważa postać poliglutaminianowa. Ważną rolę w wewnątrzustrojowym transporcie folianów pełnią białka nośnikowe. Kwas foliowy jest magazynowany przede wszystkim w wątrobie jako koniugat pentaglutaninowy, skąd po redukcji jako N⁵-metylo-TH₄-folian i w mniejszych ilościach jako N¹⁰-formylo-TH₄-folian trafia do krążenia wątrobowo-jelitowego i tkanek. Obecność tych postaci stwierdzono również w płynie mózgowo-rdzeniowym [92,100,114].

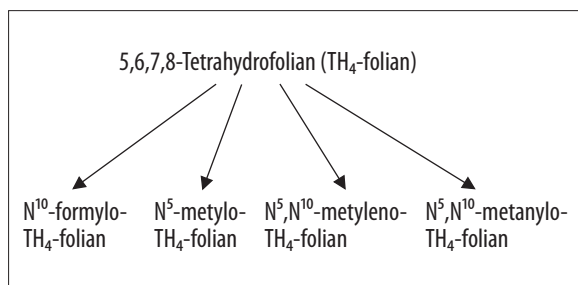
Do wnętrza komórek foliany są transportowane za pośrednictwem potocytocy. W procesie tym uczestniczą kawiole, które mają w swoich błonach zakotwiczone receptory wiążące głównie N⁵-metylo-TH₄-folian. Po związaniu N⁵-metylo-TH₄-folianu z receptorem część błony wypukła się i tworzy pęcherzyk, którego wnętrze dzięki pracy pompy protonowej ulega zakwaszeniu, co sprawia, że folian oddysocjowuje od receptora. Transport N⁵-metylo-TH₄-folianu odbywa się dzięki białku zwanym przenośnikiem zredukowanych folianów (reduced folate carrier) i jest on zgodny z gradientem pH w poprzek błony, bez udziału ATP [134].

Wewnątrz komórek pochodne kwasu foliowego z udziałem syntetazy folipoli-γ-glutaminowej i ATP są przekształcane ponownie w ujemnie naładowane koniugaty poliglutaminowe, które nie mogą się przedostawać przez błonę komórkową na zewnątrz. Ma to ogromne znaczenie, ponieważ zwiększa w komórkach całkowitą pulę folianów [102].

Ilość N⁵-metylo-TH₄-folianu w tkankach organizmu zależy od szybkości podziału ich komórek. W tkankach z szybko dzielącymi się komórkami (np. błona śluzowa jelita, regenerująca wątroba) jego stężenie jest mniejsze [5,22,166].

Kwas foliowy wydalany jest z organizmu głównie z kałem, w mniejszych ilościach z moczem. W ciągu doby wydalone jest około 240 µg kwasu foliowego. Część kwasu foliowego zawartego w pokarmie zużywają bakterie jelitowe [50,51].

Ustrojowe zapasy kwasu foliowego u ludzi wynoszą 5–10 mg, z czego około połowa znajduje się w wątrobie. Przy prawidłowym odżywieniu zawartość kwasu foliowe-

Ryc. 2. Koenzymatyczne formy TH₄-folianu

go w surowicy waha się w granicach 6–20 ng/ml, a w erytrocytach 160–640 ng/ml. Deficyt kliniczny występuje, gdy poziom kwasu foliowego w surowicy jest poniżej 3 ng/ml, a w erytrocytach poniżej 140 ng/ml. Ilość kwasu foliowego w surowicy krwi jest dobrym wskaźnikiem aktualnego spożycia tej witaminy. Stężenie poniżej 3–5 ng/ml wskazuje na niedostateczne pokrycie zapotrzebowania organizmu na tę witaminę. Natomiast jego poziom w erytrocytach wskazuje na zapasy ustrojowe w nich magazynowane przez 120 dni (okres życia erytrocytów). Okres wyczerpywania się zapasów ustrojowych kwasu foliowego wynosi 3–4 miesięcy [91,100,140,155].

Przyczyną upośledzenia wchłaniania folianów u ludzi najczęściej są zaburzenia strukturalne i czynnościowe oraz stany zapalne przewodu pokarmowego (zwłaszcza żołądka, jelita cienkiego); niedobory dekonjugaz rozkładających poliglutaminowe związki, choroby wątroby, stosowanie leków przeciwzapalnych i przeciwpadaczkowych, niektórych środków antykoncepcyjnych, antagonistów folianów, barbituranów i innych [5,51,137].

Leki bakteriostatyczne (np. sulfasalazyna) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. aspiryna) powszechnie stosowane w leczeniu wielu chorób hamując aktywność wielu enzymów związanych z metabolizmem folianów zmniejszają ich absorpcję w jelicie cienkim [1]. Również stosowanie antagonistów kwasu foliowego (np. metotreksatu), które hamują aktywność reduktazy dihydrofolianowej obniża przyswajanie folianów [149].

Na upośledzenie wchłaniania folianów wpływa również styl życia. Przewlekłe picie alkoholu (alkoholizm) znacznie zaburza wchłanianie jelitowe i krążenie wątrobowo-jelitowe folianów, ich transport do tkanek oraz gromadzenie się w wątrobie. Palenia tytoniu również obniża zawartość kwasu foliowego w surowicy krwi [7].

FUNKCJE BIOLOGICZNE KWASU FOLIOWEGO

Aktywność biologiczna kwasu foliowego i jego pochodnych w organizmie człowieka wiąże się z ich wpływem na metabolizm aminokwasów i kwasów nukleinowych. W związku z tym jest on niezbędny do prawidłowego funkcjonowania komórek organizmu, zwłaszcza układu krwiotwórczego i nerwowego.

Szczególną rolę w tych przemianach pełni w komórkach organizmu człowieka najbardziej aktywna postać kwasu foliowego – TH₄-folian. Głównym zadaniem TH₄-folianu w komórkach jest przenoszenie aktywnych grup jednowe-

glowych: grupy metylowej (–CH₃), metylenowej (–CH₂–), metenylowej (–CH₂=), formylowej (–CH=O) i formimino-wej (=CH=NH). Są one dołączone do atomów azotu N-5 lub N-10 TH₄-folianu i mogą przekształcać się z jednej postaci w drugą [5,11]. Podczas syntezy puryn i pirymidyn, w przemianach homocysteiny, metioniny, seryny i glicyny oraz katabolizmie histydyny do kwasu glutaminowego związki te pełnią funkcję koenzymów [129].

TH₄-folian powstaje w wyniku dwuetapowej reakcji redukcji kwasu foliowego, którą w obecności NADPH katalizuje reduktaza dihydrofolianowa [1,9]. W komórkach kwas foliowy najpierw jest przekształcany do DH₂-folianu, a następnie do TH₄-folianu, który jest najważniejszym związkiem w przemianach kwasu foliowego.

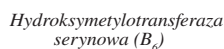


Kwas foliowy $\xrightarrow{\text{Reduktaza dihydrofolianowa}}$ **DH₂-folian** $\xrightarrow{\text{Reduktaza dihydrofolianowa}}$ **TH₄-folian**

Reduktaza dihydrofolianowa jest szczególnym enzymem w przemianach kwasu foliowego, ponieważ dzięki jej aktywności wszystkie komórki organizmu są zaopatrywane w TH₄-folian. Jej aktywność jest hamowana m.in. przez metotreksat stosowany jako lek przeciwnowotworowy, trimetoprim wykazujący działanie bakteriobójcze i pirymetaminę działającą przeciwmalarycznie [5].

UDZIAŁ W PRZEMIANACH AMINOKWASÓW

Postaci koenzymatyczne kwasu foliowego, zwłaszcza N⁵,N¹⁰-metyleno-TH₄-folian i N⁵-metylo-TH₄-folianu biorą udział w przemianach seryny i glicyny, metioniny i homocysteiny oraz histydyny. Najważniejszą rolę w tych przemianach pełni N⁵,N¹⁰-metyleno-TH₄-folian. Głównym jego źródłem w komórkach organizmu jest przekształcenie seryny do glicyny. W przemianie tej uczestniczy hydroksymetylotransferaza serynowa, która w obecności witaminy B₆ (fosforanu pirydoksalu) przenosi grupę metylenową z łańcucha bocznego seryny na TH₄-folian i powstaje N⁵,N¹⁰-metyleno-TH₄-folian i glicyna [5,11].

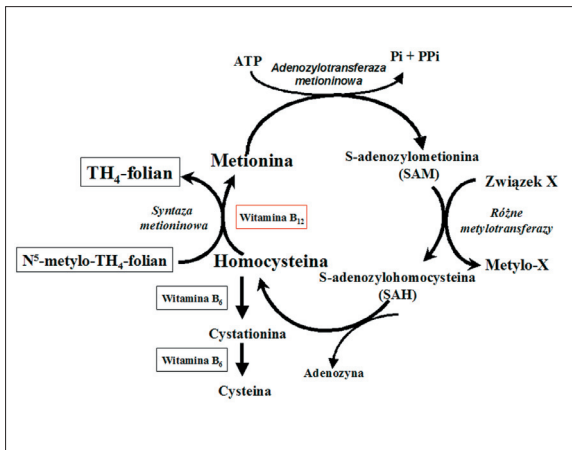


Seryna + TH₄-folian \rightleftharpoons Glicyna + N⁵,N¹⁰-metyleno-TH₄-folian + H₂O

N⁵,N¹⁰-metyleno-TH₄-folian może ulegać redukcji do N⁵-metylo-TH₄-folianu – najważniejszej postaci kwasu foliowego, która gromadzi się w tkankach i narządach organizmu człowieka. Odbywa się to m.in. podczas przekształcenia homocysteiny do metioniny [162].



N⁵-metylo-TH₄-folian w reakcji remetylacji homocysteiny do metioniny, którą katalizuje syntaza metioninowa (metylotransferaza tetrahydropteroinoglutaminowa homocysteiny) jest dawcą grupy metylowej. Jest to reakcja odwracalna, w której koenzymem pośredniczącym jest pochodna witaminy B₁₂ (metylokobalamina) i następuje regeneracja TH₄-folianu. Dzięki tym przemianom możliwe jest tworzenie w komórkach zapasów metioniny i udostępnienie



Ryc. 3. Metabolizm homocysteiny

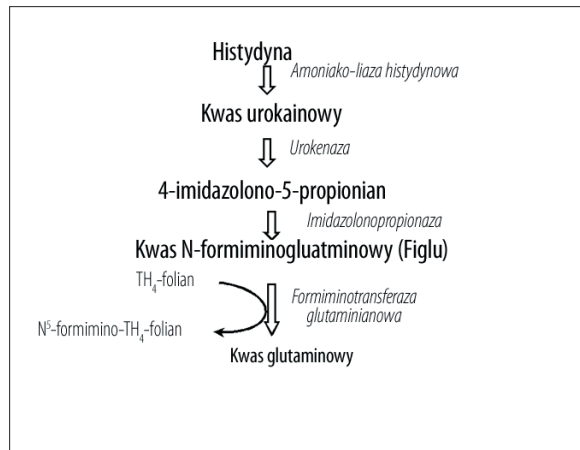
TH₄-folianu do syntezy puryn i pirymidyn. W warunkach wysycenia szlaku remetylacji możliwa jest w komórkach organizmu człowieka transulfuracja homocysteiny do cysteiny. Reakcję katalizuje syntaza-β-cystationiny z udziałem witaminy B₆ (fosforanu pirydoksalu) jako koenzymu tej reakcji [24,93,95,162].

Wydajność przenoszenia grup metylowych przez N⁵-metylo-TH₄-folian podczas metylacji biosyntezy różnych związków jest stosunkowo mała. Dlatego też, remetylacja homocysteiny do metioniny jest tak szczególną przemianą, ponieważ dostarcza substratu do syntezy głównego dawcy aktywnych grup metylowych w przemianach biochemicznych – S-adenosylometioniny (SAM – aktywna metionina, aktywny metyl). SAM powstaje z przeniesienia przez syntazę S-adenosylometioniny grupy adenozylowej z ATP na atom siarki metioniny i uczestniczy w metylacji takich związków jak DNA, białka, adrenalina, melatonina, kreatyna, fosfolipidy oraz syntezie poliamin (sperminy i spermidyny) [121,147].

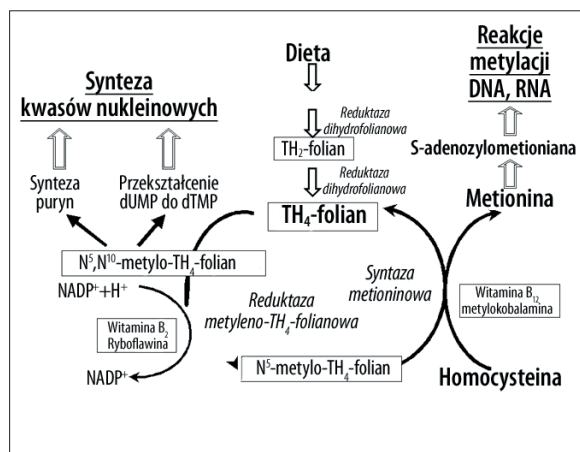
Przy braku lub niedoborze witaminy B₁₂ w komórkach dochodzi do upośledzenia reakcji katalizowanej przez syntazę metioninową i gromadzenia w nich N⁵-metylo-TH₄-folianu. Proces ten określany jest „pułapką folianową” TH₄-folian nie jest regenerowany, co prowadzi do jego deficytu, a następstwem tego jest zmniejszone wytwarzanie puryn, co z kolei objawia się zahamowaniem syntezy kwasów nukleinowych np. podczas tworzenia i dojrzewaniu krwinek czerwonych. Wzrasta natomiast stężenie w komórkach homocysteiny [95].

N⁵,N¹⁰-metyleno-TH₄-folian może również ulegać utlenieniu do N⁵,N¹⁰-metynylo-TH₄-folianu lub hydratacji do N¹⁰-formylo-TH₄-folianu lub N⁵-formylo-TH₄-folianu (kwasu folinowego).

TH₄-folian pełni ważną rolę w przemianie histydyny do kwasu glutaminowego. W wyniku rozpadu tego aminokwasu tworzy się najpierw kwas N-formiminoglutaminowy (Figlu), którego grupa formiminowa z udziałem formiminotransferazy glutaminianowej jest przeniesiona na TH₄-folian i powstaje N⁵-formimino-TH₄-folian oraz kwas glutaminowy. Brak lub niedobór kwasu foliowego w komórkach organizmu hamuje reakcję, a nadmiar Figlu jest wydalany z moczem. Oznaczenie jego stężenia w moczu



Ryc. 4. Przemiany histydyny



Ryc. 5. Udział kwasu foliowego w metabolizmie kwasów nukleinowych

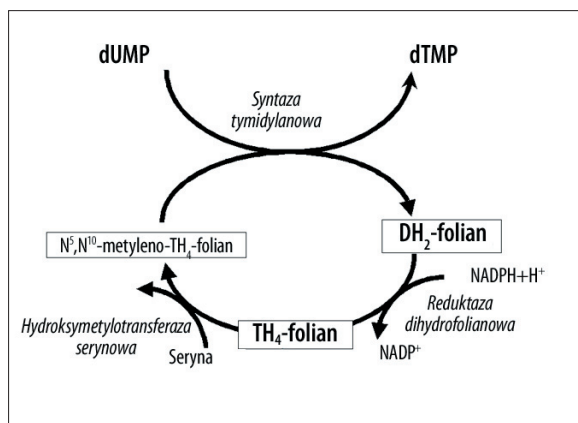
jest wykorzystane jako test diagnostyczny do oceny wysycenia organizmu kwasem foliowym [5,11].

Wchodząca w skład kwasu foliowego pterydyna jako tetrahydrobiopteryna (BH₄) pełni funkcję kofaktora monooksygenazy fenyloalaninowej, tyrozynowej i tryptofanowej, które są odpowiedzialne m.in. za syntezę w organizmie człowieka neuroprzekazników katecholaminowych (dopaminy, adrenaliny, serotoniny). W reakcjach tych poza powstaniem określonego produktu wytwarzana jest dihydrobiopteryna (BH₂). W reakcji odtworzenia z BH₂ BH₄ dawcą wodoru i elektronów jest N⁵-metylo-TH₄ [10].

UDZIAŁ W METABOLIZMIE KWASÓW NUKLEINOWYCH

Udział kwasu foliowego w metabolizmie kwasów nukleinowych, zwłaszcza syntezie puryn i pirymidyn oraz przekształcenie 2-deoksyurydynomonofosforanu (dUMP) do 2-deoksytymidynomonofosforanu (dTMP) ma ogromne znaczenie podczas syntezy DNA w szybko dzielących się komórkach organizmu.

W biosyntezie puryn *de novo* poza glicyną, asparaginianem, glutaminą i CO₂ jako dawcy atomu węgla w pozycji C-2 i C-8 pierścienia uczestniczy również N¹⁰-formylo-TH₄-folian.



Ryc. 6. Przekształcenie dUMP w dTMP

Powstający w szlaku syntezy pirymidyn uracyl jest przekształcany w komórkach do tyminy, która może być wykorzystana w nich do syntezy DNA. W reakcji przekształcenia dUMP do dTMP uczestniczy jako koenzym syntazy tymidylanowej N^5,N^{10} -metyleno- TH_4 -folian. Grupa metylowa pochodząca z N^5,N^{10} -metyleno- TH_4 -folianu zostaje przyłączona do atomu węgla C-5 pierścienia aromatycznego dUMP i powstaje dTMP oraz DH_2 -folian. Powstały w wyniku syntezy dTMP DH_2 -folian w obecności reduktazy dihydrofolianowej i NADPH jest przekształcany do TH_4 -folianu. Zregenerowany w ten sposób TH_4 -folian pozwala rozpocząć syntezę kolejnej cząsteczki dTMP. Proces ten może być zablokowany w wyniku działania inhibitorów zarówno syntazy tymidylanowej (np. fluorouracyl), jak i reduktazy folianowej (np. aminopteryna, metotreksat), co pozwala na ich zastosowanie w terapii wielu nowotworów. Działanie tych związków jako leków przeciwnowotworowych pozbawia szybko dzielące się komórki rakowe prekursorów niezbędnych do syntezy DNA [5,105,137].

Szczególna rola kwasu foliowego w metabolizmie kwasów nukleinowych polega na udziale jego koenzymów w powstawaniu z homocysteiny metioniny – substratu do syntezy S-adenozylometioniny, która uczestniczy w metylacji DNA. Jest to powszechna epigenetyczna modyfikacja DNA, podczas której grupy metylowe są przyłączane głównie do cytozyny w dinukleotydowych sekwencjach CpG, nazywanych „wyspami CpG”. W DNA ssaków zmetylowanych jest około 5% wszystkich reszt cytozyny. Wzór metylacji DNA jest charakterystyczny dla każdego typu komórek organizmu i może podlegać zmianom. Metylacja DNA spełnia ważną rolę w regulacji ekspresji genów. Natomiast metylacja histonów odpowiada za przebudowę struktury chromatyny. Nadmierna metylacja w części regulatorowej większości genów prowadzi do wyłączenia ich transkrypcji. Poziom ekspresji danego genu jest skorelowany z ilością zmetylowanego DNA, im stopień metylacji jest większy tym słabsza jego ekspresja. Nieprawidłowy poziom metylacji DNA w genach, które kodują białka uczestniczące w kontroli i regulacji cyklu komórkowego (np. genów supresorowych) czy apoptozy mogą doprowadzić do transformacji nowotworowej. W komórkach wielu typów nowotworów stwierdzono zwiększony lub obniżony poziom metylacji sekwencji CpG w regionach promotorowych genów, których produkty białkowe biorą udział w regulacji cyklu komórkowego i apoptozie. Zmiany poziomu mety-

lacji DNA w komórkach obserwowano również w trakcie powstawania i rozwoju miażdżycy, a także podczas starzenia się organizmu [25,38,58,69,76,121,147].

Głównymi postaciami koenzymatycznymi kwasu foliowego i enzymami biorącymi udział w przemianach aminokwasów i kwasów nukleinowych są N^5,N^{10} -metyleno- TH_4 -folian i N^5 -metylo- TH_4 oraz syntaza metioninowa i reduktaza metylenotetrahydrofolianowa. Zależna od ryboflawiny (witamina B_2) reduktaza N^5,N^{10} -metylenotetrahydrofolianowa w obecności NADPH ($NADPH^+ + H^+$) katalizuje konwersję N^5,N^{10} -metyleno- TH_4 -folianu do N^5 -metylo- TH_4 -folianu, z którego w reakcji z homocysteiną przy współudziale syntazy metioninowej i witaminy B_{12} powstaje metionina i TH_4 -folian. Metionina jest substratem do powstania S-adenozylometioniny, która jako główny dawca grup metylowych uczestniczy w metylacji DNA i innych związków (ryc. 5). Obniżenie aktywności obu enzymów prowadzi do wzrostu stężenia homocysteiny. Aminokwas ten w małych stężeniach nie wykazuje szkodliwego działania na organizm, ponieważ ulega z powrotem przemianie do metioniny (remetylacja) lub rozpadowi z udziałem syntazy β -cystationinowej, liazy- γ -cystationinowej i witaminy B_6 do cystationiny oraz cysteiny (transulfuracja) [11,105,137].

Enzymy biorące udział w przemianach wymagających obecności folianów: syntaza metioninowa, zwłaszcza reduktaza N^5,N^{10} -metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR) wykazują polimorfizm genetyczny [4].

Najczęstszy defekt w genie *MTHFR* to tranzycja w regionie kodującym cytozyny (C) na tyminę (T) w pozycji 677 (C677 >T). Mutacja ta powoduje substytucję alaniny walinią, co obniża aktywność całkowitą enzymu o połowę, skutkiem czego jest zmniejszone wytwarzanie N^5 -metylo- TH_4 -folianu – głównego źródła grupy metylowej np. do remetylacji homocysteiny. Zmiana ta objawia się podwyższeniem jej stężenia w surowicy [2,23,63]. Częstość występowania tej mutacji zależy od rasy i jest różna dla poszczególnych grup etnicznych [52]. W populacji białej wynosi 10–13% w genotypie homozygot T/T i 50% heterozygot z genotypem C/T. Zaobserwowano, że mutacja C677 >T u homozygot koreluje z małym stężeniem folianów oraz wysokim stężeniem homocysteiny w surowicy [61,152]. Niedobór folianów w organizmie i obniżona aktywność reduktazy N^5,N^{10} -metylenotetrahydrofolianowej u osób z genotypem T/T mogą zwiększać ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, wad rozwojowych płodu spowodowanych uszkodzeniem cewy nerwowej oraz chorób neurodegeneracyjnych (m.in. choroby Alzheimera czy Parkinsona) i nowotworów [4,23,37,110,148,152].

PRZYCZYNY NIEDOBORU KWASU FOLIOWEGO W ORGANIZMIE

Głównymi przyczynami niedoboru kwasu foliowego i jego pochodnych są przede wszystkim: niedostateczna podaż w pożywieniu, zwiększone zapotrzebowanie (np. ciąża, laktacja), upośledzone wchłanianie jelitowe, zaburzenia przemian biochemicznych kwasu foliowego jako skutek jego interakcji z niektórymi lekami stosowanymi w terapii różnych chorób.

Długotrwałe stosowanie leków przeciwpadaczkowych (np. fenytoiny, fenobarbitalu, karbamazepiny, prymidonu czy

kwasy walproinowe), przeciwbólowych (np. aspiryny ibuprofenu), zobojętniających sok żołądkowy (np. preparatów glinu i magnezu), hormonalnych doustnych środków antykoncepcyjnych oraz antagonistów kwasu foliowego (np. metotreksatu, sulfonoamidów, trimetoprimu), które wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne może doprowadzić do niedoborów folianów w organizmie. Dlatego też bardzo często w czasie ich przyjmowania wzrasta zapotrzebowanie na kwas foliowy [1,67,74,101].

W przypadku niektórych leków przeciwpadaczkowych duże dawki kwasu foliowego mogą nasilać w wątrobie działanie cytochromów P-450 odpowiedzialnych za szybszy metabolizm tych leków i ich eliminację z organizmu. Ujawnia się to spadkiem ich ilości we krwi. Ze względu na zmianę prędkości metabolizmu leków przeciwpadaczkowych i zmniejszenie efektywności ich działania może dochodzić do nasilenia objawów padaczki, dlatego też konieczne jest monitorowanie ich stężeń we krwi i korygowanie dawkowania [12,28,75].

Leki stosowane przy nadkwasocie żołądka, ale również sulfasalazyna stosowana w wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobach reumatycznych zmniejszają wchłanianie kwasu foliowego i jego pochodnych w jelicie cienkim [1,71].

Środki antykoncepcyjne zaburzają metabolizm kwasu foliowego. U kobiet stosujących doustną antykoncepcję stwierdzono obniżenie jego ilości we krwi. Zwiększa to u nich ryzyko anemii i urodzenia w przyszłości dziecka z wadą wrodzoną OUN. Stąd pomysł w USA (niestety bez ostatecznej realizacji) wzbogacania kwasem foliowym tabletek antykoncepcyjnych [74].

Najbardziej narażone na niedobór folianów są kobiety w ciąży, niemowlęta przedwcześnie urodzone i o małej masie urodzeniowej ciała, dziewczęta w okresie pokwitania oraz osoby w podeszłym wieku [22,166].

Ponieważ foliany pełnią szczególną rolę w tkankach, w których zachodzą intensywne podziały komórkowe, ich niedobór lub brak w codziennej diecie ma niekorzystny wpływ, przede wszystkim na rozwój płodu (powstawanie wad ośrodkowego układu nerwowego) i funkcjonowanie układu krwiotwórczego. Ich niedobór prowadzi nie tylko do powstawania wad wrodzonych cewy nerwowej u płodu i niedokrwistości megaloblastycznej, ale również nasila zmiany miażdżycowe, co prowadzi do powstawania chorób sercowo-naczyniowych (np. niedokrwiennej choroby serca, udaru mózgu czy zakrzepicy i in.), powoduje zaburzenia w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego i dysfunkcji umysłowej, zwiększa podatność na rozwój niektórych typów nowotworów [14,15,21,157].

SKUTKI NIEDOBORU KWASU FOLIOWEGO

Do najważniejszych procesów chorobowych organizmu związanych z niedoborem kwasu foliowego i jego pochodnych należą: powstawanie wad cewy nerwowej oraz zaburzeń w działaniu układu nerwowego, niedokrwistość megaloblastyczna, miażdżycy i związane z nią dysfunkcje układu sercowo-naczyniowego.

Kwas foliowy a zaburzenia rozwojowe płodu i powikłania ciąży

Bardzo często niedobór kwasu foliowego pojawia się w okresie ciąży. Jest on niezbędny do powstawania i wzrostu komórek rozwijającego się płodu. Szczególnie ważny jest moment kształtowania cewy nerwowej, z której rozwija się później mózg i rdzeń kręgowy dziecka. Niezamknięcie się cewy nerwowej prowadzi do powstawania wad rozwojowych o różnorodnej postaci klinicznej. Zdarza się to w dwóch pierwszych miesiącach życia płodowego. Najbardziej rozpowszechnionymi i najcięższymi wadami cewy nerwowej jest bezmózgowie i przepukliny mózgowo-rdzeniowe. Są one skutkiem defektu w procesie tworzenia się ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Bezmózgowie jest wadą letalną. Konsekwencją pozostałych wad cewy nerwowej są przedwczesne zgony lub trwałe inwalidztwo [141,154,158].

Wady wrodzone OUN są drugą, co do częstości przyczyną zgonów noworodków z powodu wad wrodzonych. Polska należy do krajów o największym w Europie współczynniku zgonów z powodu wrodzonych wad cewy nerwowej [21].

Częstość występowania wad cewy nerwowej w Polsce wynosi 8,61 na 10 000 żywych urodzeń i jest znacznie wyższa niż średnia w Europie wynosząca 2,97/10 tys. żywych urodzeń. W 2002 r. występowanie wrodzonych wad cewy nerwowej w Wielkopolsce wynosiło 10,83 na 10 000 wszystkich urodzonych noworodków (żywych i martwych). Częstość występowania rozszczepu kręgosłupa u noworodków (6,17/10 tys. żywych urodzeń) jest w Polsce jedną z najwyższych w Europie [20,22,140].

W latach 80. XX w. wykazano, że podawanie kobietom kwasu foliowego w okresie przedkoncepcyjnym i w pierwszych tygodniach ciąży zmniejsza ryzyko występowania wad OUN. Badania te zapoczątkowały na całym świecie tworzenie programów profilaktycznych, celem których jest upowszechnienie spożycia kwasu foliowego (powyżej 250 µg dziennie) przez wszystkie kobiety w wieku rozrodczym [31,32,33,34,98].

W Polsce Program Pierwotnej Profilaktyki Wad Cewy Nerwowej został wprowadzony w 1997 r. Opracowane na lata 2004–2013 i 2007–2015 Narodowe Programy Zdrowia również uwzględniają konieczność zapobiegania wadom cewy nerwowej [20,21].

Niewielkie ilości zmagazynowanych wcześniej w organizmie kobiety folianów ulegają stosunkowo szybko wyczerpaniu, przy ich zwiększonym zapotrzebowaniu w trakcie rozwoju płodu. Prowadzi to do zaburzeń w powstawaniu puryn i dTMP potrzebnych do biosyntezy kwasów nukleinowych [99].

Niedobór kwasu foliowego i jego pochodnych w organizmie przy jednoczesnym wzroście ilości homocysteiny upośledza proces organogenezy płodowego OUN. Potwierdziły to badania przeprowadzone wśród kobiet posiadających dzieci z wadami OUN oraz u dzieci z rozszczepem kręgosłupa, które w osoczu miały małą zawartość folianów i podwyższone stężenie homocysteiny. Zastosowanie diety bogatej w warzywa i owoce cytrusowe, może zwiększyć dzienne spożycie folianów do 560 µg, co objawia się obniżeniem

stężenia homocysteiny w surowicy. Obniżenie stężenia homocysteiny w surowicy może zmniejszać u noworodków ryzyko powstawania wad OUN [19,97,119].

Aktualny stan wiedzy wskazuje, że nie tylko niedobór folianów, ale również nadmiar homocysteiny mogą być przyczyną powstawania wad OUN u płodu [125,136].

Szczególne ryzyko wad cewy nerwowej u płodu istnieje w rodzinach, w których wady układu nerwowego pojawiały się wcześniej, u matek z podwyższonym poziomem α -fetoproteiny w surowicy i przyjmujących leki przeciwdrgawkowe oraz u matek chorych na cukrzycę [20,113].

Obserwacje kliniczne wykazały, że stosowanie odpowiedniej diety oraz suplementacja kwasem foliowym zmniejsza u noworodków częstość wystąpienia wad cewy nerwowej [31,32,130]. W licznych badaniach udowodniono, że zapotrzebowanie na kwas foliowy u kobiet przed ciążą wynosi 250 μ g, natomiast u kobiet ciężarnych wzrasta do 460 μ g dziennie. Za prawidłową ilość kwasu foliowego w surowicy ciężarnych kobiet uważa się jego stężenie wynoszące 6,6 ng/ml.

Przy średnim spożyciu folianów około 250 μ g dziennie trudno zwiększyć ich spożycie z dietą do 400 μ g [91]. W związku z tym zaleca się, żeby kobiety jeszcze przed zajściem w ciążę uzupełniały niedobory kwasu foliowego nie tylko odpowiednią dietą, ale również suplementacją preparatami farmaceutycznymi.

Ze względu na duży odsetek (ponad 50%) ciąż nieplaniowanych kobiety w wieku rozrodczym oraz rodzin obciążonych występowaniem wad cewy nerwowej poza folianami w diecie powinny przyjmować 0,4 mg kwasu foliowego dziennie. Kobiety obciążone ryzykiem urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej powinny zażywać 4 mg dziennie kwasu foliowego. Natomiast kobiety planujące ciążę powinny przyjmować dziennie 0,4 i nie więcej niż 1 mg kwasu foliowego cztery tygodnie przed zaplanowanym zapłodnieniem. Kobiety będące w ciąży powinny pobierać 0,4 i nie więcej niż 1 mg dziennie kwasu foliowego do końca 12–13 tygodnia ciąży. Jeżeli kobiety będące w ciąży przyjmują leki przeciwdrgawkowe powinny otrzymywać 1 mg kwasu foliowego w ciągu doby [18,19,34,91,97,113,136].

Dotychczasowe badania nie pozostawiają wątpliwości, że spożywanie 0,4 mg kwasu foliowego dziennie znacząco zmniejsza o 50–75% liczbę urodzeń noworodków z wadami cewy nerwowej, zwłaszcza rozszczepu kręgosłupa. Od 2000 r. w USA zalecane dzienne spożycie kwasu foliowego podczas ciąży wynosi 600 μ g, co wiąże się z koniecznością stosowania suplementacji i/lub spożywania żywności wzbogacanej [91,99,107,128].

Niedobór kwasu foliowego w organizmie kobiety oczekującej dziecka może również powodować inne niebezpieczne komplikacje, takie jak odklejenie się łożyska, czy poronienia. Do mniej poważnych i skomplikowanych powikłań należą: zwiększona częstość występowania małej masy urodzeniowej noworodków oraz występowanie anemii megaloblastycznej.

W celu wyjaśnienia mechanizmów działania kwasu foliowego w zapobieganiu wad OUN prowadzone są na całym świecie bardzo intensywne badania.

Niedokrwiłość megaloblastyczna

Drugą chorobą występującą najczęściej na skutek zmniejszonych w organizmie ilości kwasu foliowego jest niedokrwiłość megaloblastyczna. Główną jej przyczyną są zaburzenia syntezy kwasów nukleinowych. W wyniku niedoboru kwasu foliowego zmniejsza się zdolność komórek układu krwiotwórczego do biosyntezy prekursorów potrzebnych do syntezy DNA. Prowadzi to do erytropoezy megaloblastycznej, niedokrwiłości makrocytarnej, leukopenii i małopłytkowości. Niedokrwiłość megaloblastyczna towarzyszy najczęściej: stanom zwiększonego zużycia kwasu foliowego, np. w ciąży, zwłaszcza bliźniaczej, upośledzonemu wchłanianiu np. w biegunkach lipidowych, wtórnie nasilonej hemolizie i przewlekłych niedokrwiłościach hemolitycznych, wrodzonym wadom przewodu pokarmowego, przyjmowania środków przeciwdrgawkowych, cytostatyków [62].

W rozpoznaniu tego typu anemii zasadnicze znaczenie ma oznaczenie zawartości folianów w surowicy lub erytrocytach. Szczególnie niebezpieczna jest niedokrwiłość megaloblastyczna tzw. złośliwa u ciężarnych, występująca najczęściej u wieloródek po 30 roku życia. Bardzo często prowadzi ona do poważnych powikłań, np. zakażeń, krwotoków, które towarzyszą odklejaniu łożyska, a nawet obumarcia wewnątrzmacicznego płodu. W celu ustabilizowania choroby ciężarne kobiety do uzyskania pełnej poprawy powinny przyjmować kwas foliowy w ilości 5–10 mg dziennie. W przypadku nasilonej niedokrwiłości megaloblastycznej u ciężarnych kobiet konieczne jest nawet przetaczanie krwi. Jeśli niedokrwiłość rozpoznano dostatecznie wcześnie, przyjmowanie kwasu foliowego może doprowadzić do znacznej poprawy, a nawet powrotu stężenia hemoglobiny do normy. Zazwyczaj po porodzie anemia samoistnie ustępuje, lecz może często powracać w każdej następnej ciąży i to w zdecydowanie cięższej postaci.

Niedokrwiłość megaloblastyczna u dzieci występuje najczęściej między 2 a 17 miesiącem życia. Dziecko rodzi się z dużym stężeniem kwasu foliowego, jednak rezerwy otrzymane od matki wyczerpują się około 8–10 tygodnia życia. Deficyt folianów występuje częściej u wcześniaków i bliźniaków, które otrzymały mniejsze zasoby tej witaminy od matki [57].

Kwas foliowy a miażdżycy i rozwój chorób sercowo-naczyniowych

Niedobór folianów w diecie sprzyja rozwojowi miażdżycy. Jest to choroba, w której etiopatogenezie istotną rolę odgrywa homocysteina. Wzrost poziomu homocysteiny w osoczu krwi jest jedną z wielu przyczyn powstawania zmian miażdżycowych w układzie sercowo-naczyniowym [6,43,88,116].

Homocysteina jest pośrednim aminokwasem siarkowym powstającym w trakcie przemian ustrojowych metioniny – egzogenego aminokwasu obecnego w białkach pochodzenia zwierzęcego, dostarczanego z pożywieniem. U osób zdrowych większość homocysteiny ulega przekształceniu (poprzez remetylację) do metioniny lub transulfurację do cystationiny i dalej do cysteiny. Niezbędnym substratem do reakcji metylacji jest pochodna kwasu fo-

liowego – N⁵metylo-TH₄, a kofaktorem tej reakcji jest pochodna witaminy B₁₂. W drugim szlaku metabolicznym homocysteiny (transulfuracja) bierze udział witamina B₆. W przypadku zaburzeń lub nieprawidłowości metabolicznych w przemianach homocysteiny jej nadmiar gromadzi się we krwi [5,126,135].

Duże stężenie homocysteiny stanowi czynnik ryzyka choroby wieńcowej, zawału serca i udaru mózgu. Jest to czynnik szczególnie istotny u osób obciążonych innymi czynnikami ryzyka, takimi jak podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego czy palenie tytoniu [41,143].

Nadmiar homocysteiny przy braku folianów i witaminy B₁₂ powoduje uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych i działa prooksydacyjnie, co prowadzi do zwiększenia ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych (nasilenie stanu zapalnego, przebudowa ścian naczyń, przyleganie płytek krwi, oksydacja LDL-cholesterolu itp). Udział homocysteiny w aktywacji V i XII czynnika krzepnięcia krwi oraz inaktywacji czynników VI i VIII wskazuje na jej prozakrzepowe działanie. Dlatego też, podwyższony poziom homocysteiny we krwi może doprowadzić do zakrzepicy naczyń obwodowych, niezależnie od hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy [17,40,55,104,108].

Hiperhomocysteinemia występuje przede wszystkim u ludzi starszych. W USA dotyczy to 30–40% populacji osób starszych. Również w polskiej populacji częstość występowania hiperhomocysteinemii jest wysoka. Według badań NATPOL plus z 2002 r. w grupie wiekowej powyżej 59 roku życia wynosiła 29% [22,44,133,163]. Zasadniczą jej przyczyną jest przede wszystkim niedobór kwasu foliowego i jego pochodnych oraz witamin B₆ i B₁₂ w pożywieniu, które są niezbędne do pozbywania się z komórek homocysteiny. Najsilniejszy wpływ na obniżenie zawartości homocysteiny we krwi ma dostępność folianów. Ma to szczególne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania naczyń krwionośnych [59,145,146].

W wielu badaniach wykazano odwrotną korelację między stężeniem folianów i homocysteiny we krwi. Odpowiednie dieta, bogata w naturalne foliany i produkty wzbogacone kwasem foliowym oraz suplementacja obniżają poziom homocysteiny we krwi [17,22,55,56,150,152].

W 1999 r. American Heart Association uwzględniając wyniki prospektywnych badań kohortowych opublikowało wskazania i zalecenia dotyczące suplementacji i/lub zwiększenia spożycia z dietą witamin związanych z metabolizmem homocysteiny: kwasu foliowego (400 µg dziennie), witaminy B₁₂ (6 µg dziennie) i witaminy B₆ (2 mg dziennie) [82].

Kwas foliowy a nowotwory

Obserwacje epidemiologiczne i żywieniowe wskazują, że konsumpcja świeżych warzyw bogatych w kwas foliowy chroni przed powstawaniem niektórych typów nowotworów [25,62,85].

Opublikowane dane naukowe (metaanaliza wyników badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych (case-control)) dotyczące oceny skuteczności wzrostu spożycia

kwasu foliowego w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka chorób nowotworowych wykazały, że przy deficycie kwasu foliowego w organizmie człowieka zwiększa się ryzyko powstawania i rozwoju niektórych nowotworów (np. raka jelita grubego, sutka, jajnika, macicy, płuc, trzustki i innych) [27,122,139,144,164].

Najwięcej i najbardziej przekonujących danych dotyczy raków jelita grubego. W przeprowadzonych badaniach wykazano zależność między spożyciem kwasu foliowego a występowaniem gruczolaków i pierwotnych raków jelita grubego. Badania Giovanniniego i wsp. wykazały, że nadmierne spożywanie alkoholu i niedobór w diecie folianów zwiększa prawie 4-krotnie ryzyko powstania nowotworów jelita grubego [7,45,46,47,63,127].

Prewencyjne działanie kwasu foliowego wiąże się z udziałem w syntezie kwasów nukleinowych i S-adenozylometylioniny oraz metylacji DNA. Małe stężenie kwasu foliowego prowadzi do hipo- lub hipermetylacji DNA, a to wpływa na ekspresję genów supresorowych, aktywację protoonkogenów do onkogenów, w następstwie czego dochodzi do zmniejszenia stabilności komórkowego DNA [25,30,66,80,118,138].

Mimo wykazania w wielu badaniach, że kwas foliowy odgrywa ważną rolę w chemioprewencji niektórych typów nowotworów, ciągle nie ma jednak pewności, co do korzystnego działania jego dużych dawek, zwłaszcza u osób obciążonych ryzykiem choroby nowotworowej. W ostatnim czasie pojawiły się prace wskazujące, że suplementacja kwasem foliowym i spożywanie żywności wzbogaconej tym związkami może przyspieszać rozwój nowotworów jelita grubego np. okrężnicy, krtani, prostaty, raka sutka [64,65,117].

Uzyskane w tych badaniach wyniki wskazują, że niedobór folianów może indukować transformację nowotworową, umiarkowane jego ilości (suplementacja, wzbogacanie produktów żywnościowych) mogą hamować, ale już duże dawki kwasu foliowego mogą przyspieszać rozwój nowotworów [64]. Przypuszcza się, że nadmiar kwasu foliowego prowadzi do hipermetylacji DNA, następstwem czego może być inaktywacja genów supresorowych, odpowiedzialnych za prawidłową kontrolą podziałów komórkowych [62].

Ostateczne wyjaśnienie udziału kwasu foliowego w powstawaniu i rozwoju nowotworów wymaga dalszych intensywnych badań, które pozwolą ustalić przy jakich dawkach i w jakim stopniu spożycie kwasu foliowego ma wpływ na proces nowotworzenia.

Kwas foliowy a rozwój chorób neurodegeneracyjnych

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej danych wskazujących na istotną rolę kwasu foliowego w funkcjonowaniu układu nerwowego. Jego korzystne oddziaływanie na funkcje tego układu, wiąże się z jego udziałem w powstawaniu w organizmie substancji neurostymulujących, takich jak dopamina, noradrenalina, adrenalina [29,84,89,109,120].

W wielu badaniach klinicznych i epidemiologicznych wykazano, że niedobór folianów w diecie prowadzi do powsta-

wania wielu zaburzeń neuropsychiatrycznych (np. depresji, psychoz, demencji, padaczki czy różnych mieloneuropatii) [53,79,103,115,126].

W związku z brakiem folianów w organizmie większość zaburzeń (np. demencja, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia nastroju i inne) wiąże się z podwyższeniem stężenia homocysteiny we krwi [86,87,131]. Nadmiar homocysteiny (zwłaszcza u ludzi starszych) prowadzi do miażdżycy tętnic mózgowych i w konsekwencji do niedokrwienia mózgu, mikrozawałów, co przyczynia się do rozwoju demencji naczyniowej lub choroby Alzheimera [14,15,26,81,132].

Hiperhomocysteinemia jest również niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zwyrodnienia neuronów, co obserwowano w chorobach neurodegeneracyjnych i psychicznych [13,35,39,48]. Jednym z sugerowanych mechanizmów neurotoksycznego działania homocysteiny jest jej ekscytotoksyczność, która zachodzi z udziałem nie tylko receptorów N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), ale i receptorów metabotropowych glutaminianu grupy I (mGluRs GI). Ich współdziałanie ma cechy synergizmu. Zależny od receptorów NMDA napływ Ca^{2+} i przeładowanie neuronów wapniem oraz zaburzenia przekazu informacji w komórce prowadzą do zmian zwyrodnieniowych o charakterze nekrotyczno-apoptotycznym [157,165].

Niedobór folianów to również ograniczenie syntezy S-adenozylometioniny (SAM), która pełni istotną rolę w syntezie i katabolizmie katecholamin w mózgu. Zaburzenie tych procesów może prowadzić do zakłócenia neurotransmisji, której objawami może być osłabienie funkcji poznawczych i zmiany nastroju. Niedobory SAM stwierdzono zarówno u chorych z depresją, jak i w chorobie Alzheimera [29,42,142,161].

Istnieje coraz więcej przesłanek, że SAM pełni bardzo ważną rolę w procesie mielinizacji. Niedostateczna metylacja wynikająca z niedoboru SAM prowadzi do zwyrodnienia mieliny. Wykazano, że podawanie chorym z neuropatią demielinizacyjną kwasu foliowego w dawkach terapeutycznych cofa u nich objawy demielinizacji [22].

Ostateczne wyjaśnienie mechanizmów działania kwasu foliowego na układ nerwowy wymaga dalszych intensywnych wielośrodkowych badań klinicznych, tym bardziej że przeprowadzane dotychczas badania dotyczące określenia wpływu folianów i innych witamin z grupy B (wit. B_{12} i B_6) na układ nerwowy wykonano z wykorzystaniem niewielkich grup chorych [153].

MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA KWASU FOLIOWEGO W TERAPII WYBRANYCH CHOROÓB DIETOZALEŻNYCH

Rozwój cywilizacyjny (uprzemysłowienie, wzrost dobrobytu) powoduje zmiany w stylu życia i bardzo często wiąże się z nieprawidłowym, często zbyt małym spożyciem witamin.

Lekarze i dietetycy szybko docenili ogromną rolę i udział kwasu foliowego w metabolizmie organizmu. Problem właściwego spożycia tej witaminy należy zaliczyć do głównych zagadnień w żywieniu człowieka. W celu ochrony

przed skutkami jego niedoboru w diecie zaczęto prowadzić edukację żywieniową ludzi, której podstawowym zadaniem jest podwyższenie w diecie ilości folianów pochodzących z naturalnych źródeł. Wprowadza się i realizuje programy wzbogacania kwasem foliowym ogólnie dostępne produkty żywnościowe i suplementacji farmaceutycznymi preparatami kwasu foliowego.

Z żywieniowego i zdrowotnego punktu widzenia oraz planowanych działań prewencyjnych skutki niedoboru w naszym organizmie kwasu foliowego i jego pochodnych należy rozpatrywać i analizować łącznie z ryzykiem występowania niedoborów w diecie witamin B_{12} i B_6 . Wynika to z powiązania ich metabolizmu [36,78,86].

Według polskich norm zalecane dzienne spożycie (RDA – recommended daily allowance) folianów w zależności od wieku, płci i aktywności fizycznej dla osób dorosłych wynosi 280–340 μ g, średnio 250 μ g. Niestety, naturalne foliany są w Polsce spożywane w niedostatecznych ilościach, co jest przyczyną występowania wrodzonych wad cewy nerwowej u noworodków, rozwoju miażdżycy, chorób układu nerwowego i nowotworów. W tej sytuacji szczególnego znaczenia nabiera strategia wzbogacania produktów spożywczych w kwas foliowy [49,72,83,96].

W 1996 r. władze Stanów Zjednoczonych opublikowały ustalenia dotyczące wzbogacania produktów żywnościowych syntetyczną postacią kwasu foliowego. Przepisy te obowiązują od 1998 r. Wzbogacanie w syntetyczny kwas foliowy w ilości 140 μ g/100 g obejmuje mąkę, ryż, makaron i inne produkty zbożowe. W Wielkiej Brytanii od 2000 r. dodaje się 0,24 mg kwasu foliowego na każde 100 g mąki. Wzbogacona żywność w kwas foliowy dostarcza dodatkowe 80–100 μ g tej witaminy kobietom w wieku rozrodczym i 70–120 μ g ludziom w średnim i starszym wieku. Ponieważ mąka jest najtańszym i najbardziej powszechnym źródłem energii pokarmowej wzbogacenie jej kwasem foliowym jest strategicznym punktem w przeprowadzeniu masowej profilaktyki. Stosunkowo mała ilość dodawanego kwasu foliowego do produktów mącznych uwarunkowana jest obawą przed nadmierną podażą i ewentualnym maskowaniem niedoborów witaminy B_{12} u ludzi starszych, którzy spożywają więcej produktów tego typu.

Zastosowanie w USA wzbogacania produktów żywnościowych kwasem foliowym przyniosło wymierne skutki w postaci zmniejszenia o prawie 47% liczby noworodków urodzonych z wrodzonymi wadami cewy nerwowej i wyraźne obniżenie liczby przypadków niedokrwiennej udaru mózgu u osób starszych [9,10,60,82,123,159].

W Polsce stosowane jest dobrowolne, ale nie obligatoryjne wzbogacanie żywności. W praktyce znaczy to, że konsument ma prawo wyboru co do spożywania lub nie, żywności wzbogacanej kwasem foliowym.

W świetle tego co obecnie wiadomo o prozdrowotnym działaniu kwasu foliowego na organizm człowieka, również suplementacja kwasem foliowym wydaje się w pełni uzasadniona i konieczna, tym bardziej że jest najlepszym sposobem pokrywania jego niedoborów w organizmie. W bardzo krótkim czasie następuje wysycenie organizmu kwasem foliowym i ustąpienie klinicznych objawów jego niedoboru.

Niestety, ze względu na to, że znaczna liczba ciąż nie jest planowana, suplementacja kwasem foliowym jest mało skuteczna w profilaktyce wrodzonych wad cewy nerwowej. Suplementację kwasem foliowym przed ciążą stosuje niestety niewiele kobiet. Badania Szamotulskiej i wsp. przeprowadzone w Polsce w latach 2001–2003 wykazały, że tylko 12% kobiet w wieku koncepcyjnym 20–34 lat, niebędących w ciąży przyjmowały preparaty farmaceutyczne kwasu foliowego. Badania przeprowadzone u kobiet ciężarnych wykazały, że tylko 17% stosowało suplementację kwasem foliowym przed zajściem w ciążę [156]. Podobną tendencję zaobserwowano również w Wielkiej Brytanii. Wyniki badań brytyjskich wykazały, że tylko o 30% kobiet ciężarnych stosuje się do zaleceń zapobiegania wadom cewy nerwowej [158].

Z opublikowanych w 2005 r. wyników międzynarodowego badania retrospektywnego wynika, że to nie wskazania dotyczące suplementacji kwasem foliowym, ale raczej wzbogacanie nim żywności może mieć wpływ na częstość występowania wrodzonych wad cewy nerwowej w populacji [16,111].

Wzbogacenie produktów żywnościowych w kwas foliowy oraz suplementacja preparatami farmaceutycznymi ma szczególne znaczenie nie tylko w zapobieganiu powstawania wad cewy nerwowej, ale i innych schorzeń (np. miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych, układu nerwowego i nowotworów). Z powodu funkcji, jakie pełni kwas foliowy w przemianach biochemicznych i jego działania (korzystny wpływ na rozwój noworodków, funkcjonowanie systemu nerwowego, pobudzanie procesów krwiotwórczych, obniżanie stężenia homocysteiny – czynnika patogenetycznego miażdżycy) wskazanie do spożywania jego odpowiedniej ilości dotyczy szczególnie kobiet w okresie prekoncepcyjnym, ciąży i karmienia, ponadto kobiet stosujących doustną antykoncepcję, osób z anemią i podczas terapii przeciwmiażdżycowej.

Mimo udowodnionego w wielu badaniach doświadczalnych, epidemiologicznych i żywieniowych korzystnego działania kwasu foliowego na metabolizm naszego organizmu należy w dalszym ciągu systematycznie monitorować skutki jego działania, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu dużych dawek.

Kwas foliowy i jego pochodne właściwie nie wykazują działania toksycznego na organizm człowieka. Spożywanie nadmiernej jego ilości (np. 15 mg dziennie) może tylko czasami wywoływać alergiczne odczyny skóry oraz zaburzenia układów pokarmowego i nerwowego. Średnie i duże dawki kwasu foliowego mogą jednak maskować w organizmie pierwsze objawy niedoboru witaminy B₁₂, co może

opóźnić jego rozpoznanie i leczenie. Maksymalna dawka kwasu foliowego, która może być zastosowana przez osobę dorosłą podczas suplementacji i/lub spożyta wraz ze wzbogaconą żywnością, nie powinna jednak przekraczać 1 mg [11,73].

Ostatnio, pewne zastrzeżenia co do bezpieczeństwa stosowania kwasu foliowego u ludzi budzą pojedyncze doniesienia o wpływie jego dużych dawek na progresję gruczolaków i przekształcenie ich do raków jelita grubego (zwłaszcza okrężnicy) [64,65].

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę wszystkie przedstawione informacje można stwierdzić, że kwas foliowy to witamina o wielokierunkowym działaniu biologicznym. Bierze udział w syntezie puryn, pirymidyn, powstawaniu kwasów nukleinowych, metabolizmie niektórych aminokwasów (np. glicyny, histydyny, metioniny). Pełni istotną rolę w tkankach, w których zachodzą podziały komórkowe, zwłaszcza w tkankach płodu, w układzie krwiotwórczym, nabłonku przewodu pokarmowego. Obecność kwasu foliowego w odpowiednich ilościach w codziennej diecie zapewnia prawidłowe funkcjonowanie tkanek i narządów naszego organizmu.

Niedobór kwasu foliowego prowadzi do powstawania wad wrodzonych cewy nerwowej u płodu, niedokrwistości megaloblastycznej; nasila zmiany miażdżycowe w układzie krążenia, co zwiększa ryzyko występowania chorób naczyniowo-sercowych (np. choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu i in.); powoduje zaburzenia w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego oraz wpływa na rozwój niektórych nowotworów (zwłaszcza jelita grubego).

Zmniejszenie ryzyka chorób dietozależnych na tle niedoboru kwasu foliowego jest możliwe przez zwiększenie spożycia produktów spożywczych bogatych w naturalne foliany; spożywanie żywności wzbogaconej w kwas foliowy i przyjmowanie z całodziennym pożywieniem suplementów diety zawierających syntetyczny kwas foliowy. Z punktu widzenia interesów ekonomicznych są to mało kosztowne działania interwencyjne o charakterze prozdrowotnym.

Obecnie wyzwanie dla naukowców stanowi dokładne poznanie mechanizmów i skutków działania kwasu foliowego w różnych stanach patologicznych. Najistotniejsze wydają się badania nad zastosowaniem odpowiedniej suplementacji żywieniowej i farmakologicznej w przypadku chorób sercowo-naczyniowych (miażdżycy, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu), chorobach neurodegeneracyjnych i nowotworów.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Baggott J.E., Morgan S.L., Ha T., Vaughn W.H., Hine R.J.: Inhibition of folate-dependent enzymes by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem J.*, 1992; 282: 197–202
- [2] Bagley P.J., Selhub J.: A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of non-methylated tetrahydrofolate in red blood cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 13217–13220
- [3] Bailey L.B.: Dietary reference intakes for folate: the debut of dietary folate equivalents. *Nutr. Rev.*, 1998; 56: 294–299
- [4] Bailey L.B., Gregory J.F. III: Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J. Nutr.*, 1999; 129: 919–922
- [5] Bailey L.B., Gregory J.F.: Folate metabolism and requirements. *J. Nutr.*, 1999; 129: 779–782
- [6] Ballal R.S., Jacobsen D.W., Robinson K.: Homocysteine: update on a new risk factor. *Cleve. Clin. J. Med.*, 1997; 64: 543–549

- [7] Baron J.A., Sandler R.S., Haile R.W., Mandel J.S., Mott L.A., Greenberg E.R.: Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998; 90: 57–62
- [8] Bazzano L.A., He J., Ogden L.G., Loria C., Vupputuri S., Myers L., Whelton P.K.: Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Stroke*, 2002; 33: 1183–1188
- [9] Bazzano L.A., Reynolds K., Holder K.N., He J.: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases; a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2006; 296: 2720–2726
- [10] Benkovic S.J.: On the mechanism of action of folate and bipterin-requiring enzymes. *Annu. Rev. Biochem.* 1980; 49: 227–251
- [11] Berg M.J.: The importance of folic acid. *J. Gend. Specif. Med.* 1999; 2: 24–28
- [12] Berg M.J., Stumbo P.J., Chenard C.A., Fincham R.W., Schneider P.J., Schottelius D.D.: Folic acid improves phenytoin pharmacokinetics. *J. Am. Diet. Assoc.*, 1995; 95: 352–356
- [13] Blandini F., Fancelli R., Martignoni E., Mangiagalli A., Pacchetti C., Samuele A., Nappi G.: Plasma homocysteine and L-dopa metabolism in patients with Parkinson disease. *Clin. Chem.*, 2001; 47: 1102–1104
- [14] Bottiglieri T.: Folate, vitamin B₁₂, and neuropsychiatric disorders. *Nutr. Rev.*, 1996; 54: 382–390
- [15] Bottiglieri T.: Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2005; 29: 1103–1112
- [16] Botto L.D., Lisi A., Robert-Gnansia E., Erickson J.D., Vollset S.E., Mastroiacovo P., Botting B., Cocchi G., de Vigan C., de Walle H., Feijoo M., Irgens L.M., McDonnell B., Merlob P., Ritvanen A., Scarano G., Siffel C., Metneki J., Stoll C., Smithells R., Goujard J.: International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ*, 2005; 330: 571–578
- [17] Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995; 274: 1049–1057
- [18] Brouwer I.A.: Folic acid, folate and homocysteine: human intervention studies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2000; 92: 183–184
- [19] Brouwer I.A., van Dusseldorp M., West C.E., Meyboom S., Thomas C.M., Duran M., van het Hof K.H., Eskes T.K., Hautvast J.G., Steegers-Theunissen R.P.: Dietary folate vegetables and citrus fruit decreases plasma homocysteine concentrations in humans in a dietary controlled trial. *J. Nutr.*, 1999; 129: 1135–1139
- [20] Brzeziński Z.J.: Kwas foliowy w zapobieganiu wadom wrodzonymy cewy nerwowej. *Med. Wieku Rozw.*, 1998; 2: 453–461
- [21] Brzeziński Z.J., Mazurczak T.: Propozycje wprowadzenia profilaktyki pierwotnej wad rozwojowych cewy nerwowej w Polsce. *Pediat. Pol.*, 1994; 69: 684–686
- [22] Brzozowska A., Sicińska E., Roszkowski W.: Rola folianów w żywieniu osób starszych. *Roczn. PZH*, 2004; 55: 159–164
- [23] Chango A., Boisson F., Barbe F.: The effect of 677C/T nad 1289 A/C mutation on plasma homocysteine nad 5,10-metylenetetrahydrofolate reductase. *Br. J. Nutr.*, 2000; 83: 593–596
- [24] Chen P., Poddar R., Tipa E.V., Dibello P.M., Moravec C.D., Robinson K., Green R., Kruger W.D., Garrow T.A., Jacobsen D.W.: Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv. Enzyme Regul.*, 1999; 39: 93–109
- [25] Choi S.W., Mason J.B.: Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J. Nutr.*, 2000; 130: 129–132
- [26] Clarke R., Lewington S., Sherliker P., Armitage J.: Effects of B-vitamins on plasma homocysteine concentrations and on risk of cardiovascular disease and dementia. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2007; 10: 32–39
- [27] Cole B.F., Baron J.A., Sandler R.S., Haile R.W., Ahnen D.J., Bresalier R.S., McKeown-Eyssen G., Summers R.W., Rothstein R.I., Burke C.A., Snover D.C., Church T.R., Allen J.I., Robertson D.J., Beck G.J., Bond J.H., Byers T., Mandel J.S., Mott L.A., Pearson L.H., Barry E.L., Rees J.R., Marcon N., Saibil F., Ueland P.M., Greenberg E.R., Polyp Prevention Study Group.: Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2007; 297: 2351–2359
- [28] Coppen A., Bailey J.: Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J. Affect. Disord.*, 2000; 60: 121–130
- [29] Coppen A., Bolander-Gouaille C.: Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B₁₂. *J. Psychopharmacol.*, 2005; 19: 59–65
- [30] Cravo M.L., Pinto A.G., Chaves P., Cruz J.A., Lage P., Nobre Leitão C., Costa Mira F.: Effect of folate supplementation on DNA methylation of rectal mucosa in patients with colon adenomas: correlation with nutrient intake. *Clin. Nutr.*, 1998; 17: 45–49
- [31] Cuskelly G.J., McNulty H., Scott J.M.: Effect of increasing dietary folate on red cell folate: Implications for preventions of neural tube defects. *Lancet*. 1996; 347: 657–659
- [32] Czeizel A.E.: The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int. J. Med. Sci.*, 2004; 1: 50–61
- [33] Czeizel A.E., Dudas I.: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *New Engl. J. Med.*, 1992; 327: 1832–1835
- [34] de Bree A., van Dusseldorp M., Brouwer I.A., van het Hof K.H., Steegers-Theunissen R.P.: Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1997; 51: 643–660
- [35] Diaz-Arrastia R.: Homocysteine and neurologic disease. *Arch. Neurol.*, 2000; 57: 1422–1428
- [36] Dierkes J., Kroesen M., Pietrzik K.: Folic acid and vitamin B₆ supplementation and plasma homocysteine concentrations in healthy young women. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 1998; 68: 98–103
- [37] Domagała B., Czachór R., Twardowska M., Rybak M., Szczeklik A.: Metylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism, familial hyperhomocysteinemia and atherosclerosis. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 2000; 32: 342–346
- [38] Dong C., Yoon W., Goldschmidt-Clermont P.J.: DNA methylation and atherosclerosis. *J. Nutr.*, 2002; 132: 2406S–2409S
- [39] Duan W., Ladenheim B., Cutler R.G., Kruman I.I., Cadet J.L., Mattson M.P.: Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels in danger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 2002; 80: 101–110
- [40] Durand P., Prost M., Blache D.: Folate deficiencies and cardiovascular pathologies. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1998; 36: 419–429
- [41] Gaciong Z.: Nadcisnienie tętnicze, hiperhomocysteinemia i kwas foliowy. *Czynniki Ryzyka*, 2005; 11: 11–13
- [42] Garcia A., Zanibbi K.: Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ*, 2004; 171: 897–904
- [43] Gerhard G.T., Duell P.B.: Homocysteine and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1999; 10: 417–428
- [44] Giles W.H., Kittner S.J., Croft J.B., Anda R.F., Casper M.L., Ford E.S.: Serum folate and risk for coronary heart disease: Results from a cohort of US adults. *Ann. Epidemiol.*, 1998; 8: 490–496
- [45] Giovannucci E.: Alcohol, one carbon metabolism, and colorectal cancer recent insights from molecular studies. *J. Nutr.*, 2004; 134: 2475S–2481S
- [46] Giovannucci E., Rimm E.B., Ascherio A., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C.: Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995; 87: 265–273
- [47] Giovannucci E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Hunter D.J., Fuchs C., Rosner B.A., Speizer F.E., Willett W.C.: Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann. Intern. Med.*, 1998; 129: 517–524
- [48] Goodman M.T., McDuffie K., Hernandez B., Wilkens L.R., Selhub J.: Case-control study of plasma folate, homocysteine, vitamin B₁₂, and cysteine as markers of cervical dysplasia. *Cancer*, 2000; 89: 376–382
- [49] Green N.S.: Folic acid supplementation and prevention of birth defects. *J. Nutr.*, 2002; 132: 2356S–2360S
- [50] Gregory J.F. III: Case study: folate bioavailability. *J. Nutr.*, 2001; 131: 1376S–1382S
- [51] Gregory J.F. III, Bhandari S.D., Bailey L.B., Toth J.P., Baumgartner T.G., Cerda J.J.: Relative bioavailability of deuterium-labeled monoglutamyl tetrahydrofolates and folic acid in human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992; 55: 1147–1153
- [52] Gudnason V., Stansbie D., Scott J., Bowron A., Nicaud V., Humphries S.: C677 T (Thermolabile alanine/valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): its frequency and impact on plasma homocysteine concentrations in different European populations. *Atherosclerosis*, 1998; 136: 347–354
- [53] Hall J., Solehdin F.: Folic acid for the prevention of congenital anomalies. *Eur. J. Pediatr.*, 1998; 157: 445–450

- [54] Hannon-Fletcher M.P., Armstrong N.C., Scott J.M., Pentieva K., Bradbury I., Ward M., Strain J.J., Dunn A.A., Molloy A.M., Kerr M.A., McNulty H.: Determining bioavailability of food folates in a controlled intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 911–918
- [55] Harpel P.C., Zhang X., Borth W.: Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J. Nutr.*, 1996; 126: 1285S–1289S
- [56] Haynes W.G.: Hyperhomocysteinemia, vascular function and atherosclerosis: effects of vitamins. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2002; 16: 391–399
- [57] Hellmann A., Siekierska-Hellmann M.: Niedokrwistość kobiet w okresie rozrodczym. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2000; 103: 35–42
- [58] Hiltunen M.O., Turunen A.M., Hakkinen T.P., Rutanen J., Hedman M., Makinen K., Turunen A.M., Aalto-Setälä K., Ylä-Herttuala S.: DNA hipometylowanie i metyltransferazy ekspresja w aterosklerotycznych uszkodzeniach. *Vasc. Med.* 2002; 7: 5–11
- [59] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration: Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 82: 806–812
- [60] Honein M.A., Paulozzi L.J., Mathews T.J., Erickson J.D., Wong L.Y.: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA*, 2001; 285: 2981–2986
- [61] Jacques R.F., Bostom A.G., Williams R.R., Ellison R.C., Eckfeldt J.H., Rosenberg I.H., Selhub J., Rozen R.: Relation between folate status, a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 1996; 93: 7–9
- [62] Jones P.A., Baylin S.B.: The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat. Rev. Genet.*, 2002; 3: 415–428
- [63] Kauwell G.P., Wilsky C.E., Cerda J.J., Herrlinger-Garcia K., Hutson A.D., Theriaque D.W., Boddie A., Rampersaud G.C., Bailey L.B.: Metylenetetrahydrofolate reductase mutation (677C>T) negatively influences plasma homocysteine response to marginal folate intake in elderly woman. *Metabolism*, 2000; 49: 1440–1443
- [64] Kim Y.I.: Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 1123–1128
- [65] Kim Y.I.: Does a high folate intake increase the risk of breast cancer? *Nutr Rev.*, 2006; 64: 468–475
- [66] Kim Y.J.: Folate, colorectal carcinogenesis, and DNA methylation: lessons from animal studies. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2004; 44: 10–25
- [67] Kishi T., Fujita N., Eguchi T., Ueda K.: Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J. Neurol. Sci.*, 1997; 145: 109–112
- [68] Klaczek G., Anuszczyk E.L.: Kwas foliowy i jego znaczenie dla prawidłowego rozwoju organizmu człowieka. Profilaktyka wad wrodzonych układu nerwowego. *Przew. Lek.*, 2000; 5: 86–90
- [69] Kostka G., Urabank K.: Metylowanie DNA – alternatywny mechanizm chemicznej kancerogenezy. *Roczniki PZH*, 2005; 56: 1–14
- [70] Kozłowska-Wojciechowska M.: Jak zapobiegać hiperhomocysteinemii? Naturalne źródła folianów i witamin z grupy B w polskiej diecie. *Czynnik Ryzyka*, 2005; 11: 25–26
- [71] Krogh Jensen M., Ekelund S., Svendsen L.: Folate and homocysteine status and haemolysis in patients treated with sulphasalazine for arthritis. *Skand. Clin. Lab Invest.*, 1996; 56: 421–429
- [72] Kunachowicz H., Nadolna I., Stoś K., Brozek A., Szponar L.: Produkty wzbogacane w kwas foliowy i ich rola w promocji zdrowia. *Przeg. Lek.*, 2004; 6: 30–34
- [73] Lewis C.J., Crane N.T., Wilson D.B., Yetley E.A.: Estimated folate intake: data updated to reflect food fortification, increased bioavailability and dietary supplement use. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999; 70: 198–207
- [74] Lewis D.P., Van Dyke D.C., Stumbo P.J., Berg M.J.: Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking, and folate. *Ann. Pharmacother.*, 1998; 32: 802–817
- [75] Lewis D.P., Van Dyke D.C., Willhite L.A., Stumbo P.J., Berg M.J.: Phenytoin-folic acid interaction. *Ann. Pharmacother.*, 1995; 29: 726–735
- [76] Li L.C., Okino S.T., Dahiya R.: DNA methylation in prostate cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004; 1704: 87–102
- [77] Liu L., Wylie R.C., Andrews L.G., Tollefsbol T.O.: Aging, cancer and nutrition: the DNA methylation connection. *Mech. Ageing Dev.*, 2003; 124: 989–998
- [78] Lobo A., Naso A., Arheart K., Kruger W.D., Abou-Ghazala T., Alsous F., Nahlawi M., Gupta A., Moustapha A., van Lente F., Jacobsen D.W., Robinson K.: Reduction of homocysteine levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with levels of vitamins B₆ and B₁₂. *Am. J. Cardiol.*, 1999; 83: 821–825
- [79] Luchsinger J.A., Tang M.X., Miller J., Green R., Mayeux R.: Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch. Neurol.*, 2007; 64: 86–92
- [80] Majumdar A.P., Kodali U., Jaszewski R.: Chemopreventive role of folic acid in colorectal cancer. *Front Biosci.*, 2004; 9: 2725–2732
- [81] Malaguarnera M., Ferri R., Bella R., Alagona G., Carnemolla A., Pennisi G.: Homocysteine, vitamin B₁₂ and folate in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004; 42: 1032–1035
- [82] Malinow M.R., Bostom A.G., Krauss R.M.: Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 1999; 99: 178–182
- [83] Malinow M.R., Duell P.B., Hess D.L., Anderson P.H., Kruger W.D., Phillipson B.E., Gluckman R.A., Block P.C., Upson B.M.: Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 1009–1015
- [84] Malouf M., Grimley E.J., Areosa S.A.: Folic acid with or without vitamin B₁₂ for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; 4: CD004514
- [85] Mason J.B., Levesque T.: Folate: effects on carcinogenesis and the potential for cancer chemoprevention. *Oncology*, 1996; 10: 1727–1736
- [86] Mattson M.P., Haberman F.: Folate and homocysteine metabolism: therapeutic targets in cardiovascular and neurodegenerative disorders. *Curr. Med. Chem.*, 2003; 10: 1923–1929
- [87] Mattson M.P., Shea T.B.: Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.*, 2003; 26: 137–146
- [88] Mayer E.L., Jacobsen D.W., Robinson K.: Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996; 27: 517–527
- [89] Mazeh D., Cholostoy A., Zemishlani C., Barak Y.: Elderly psychiatric patients at risk of folic acid deficiency: A case controlled study. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2005; 41: 297–302
- [90] McKillop D.J., Pentieva K., Daly D., McPartlin J.M., Hughes J., Strain J.J., Scott J.M., McNulty H.: The effect of different cooking methods on folate retention in various foods that are amongst the major contributors to folate intake in the UK diet. *Br. J. Nutr.*, 2002; 88: 681–688
- [91] McLone D.G.: The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. *Childs Nerv. Syst.*, 2003; 19: 537–539
- [92] McNulty H., Pentieva K.: Folate bioavailability. *Proc. Nutr. Soc.*, 2004; 63: 529–536
- [93] Medina M., Urdiales J.L., Amores-Sanchez M.I.: Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions. *Eur. J. Biochem.*, 2001; 268: 3871–3882
- [94] Melse-Boonstra A., de Bree A., Verhoef P., Bjorke-Monsen A.L., Verschuren W.M.: Dietary monoglutamate and polyglutamate folate are associated with plasma folate concentrations in Dutch men and women aged 20–65 years. *J. Nutr.*, 2002; 132: 1307–1312
- [95] Miller A.L., Kelly G.S.: Homocysteine metabolism: nutritional modulation and impact on health and disease. *Altern. Med. Rev.*, 1997; 2: 234–254
- [96] Mills J.L.: Fortification of foods with folic acid: how much is enough? *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1442–1445
- [97] Mills J.L., McPartlin J.M., Kirke P.N., Lee Y.J., Conley M.R., Weir D.G., Scott J.M.: Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Lancet*, 1995; 345: 149–151
- [98] Mills J.L., Signore C.: Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2004; 70: 844–845
- [99] Molloy A.M.: Is impaired folate absorption a factor in neural tube defects? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 72: 3–4
- [100] Molloy A.M.: Folate bioavailability and health. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2002; 72: 46–52
- [101] Moore J.L.: The significance of folic acid for epilepsy patients. *Epilepsy Behav.*, 2005; 7: 172–181
- [102] Morgan R.G.: Role of folypoly- γ -glutamate synthetase in therapeutics with tetrahydrofolate antimetabolites. An overview. *Semin. Oncol.*, 1999; 26: 11–23

- [103] Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L., Tangney C.C., Hebert L.E., Scherr P.A., Schneider J.A.: Dietary folate and vitamin B₁₂ intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch. Neurol.*, 2005; 62: 641–645
- [104] Naruszewicz M.: Homocysteina w patogenezie miażdżycy. *Czynniki Rzyzka*, 2005; 11: 4–5
- [105] Nowakowska E., Chodera A., Bobkiewicz-Kozłowska T.: Kwas foliowy – nowe wskazanie dla dawno znanego leku. *Pol. Merk. Lek.*, 2003; 89: 449–451
- [106] Nygaard O., Nordrehaug J.E., Refsum H., Ueland P.M., Farstad M., Vollset S.E.: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 230–236
- [107] Oakley G.P., Ericson J.D., Adams M.J. Jr: Urgent need to increase folic acid consumption. *JAMA*, 1995; 274: 1717–1718
- [108] Palasik W.: Homocysteina – czynnik ryzyka występowania niedokrwiennej udaru mózgu. *Post. Nauk. Med.*, 2001; 3–4: 45–48
- [109] Paul R.T., McDonnell A.P., Kelly C.B.: Folic acid: neurochemistry, metabolism and relationship to depression. *Hum. Psychopharmacol.*, 2004; 19: 477–488
- [110] Pawlak A.L., Strauss E.: Polimorfizm genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) a występowanie chorób związanych z hiperhomocysteinemią. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2001; 55: 233–256
- [111] Persad V.L., Van den Hof M.C., Dube J.M., Zimmer P.: Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ*, 2002; 167: 241–245
- [112] Pfeiffer C.M., Rogers L.M., Bailey L.B., Gregory J.F.3rd: Absorption of folates from fortified cereal-grain products and supplemental folate consumed with or without food, determined by using a dual label stable-isotope protocol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997; 66: 1388–1397
- [113] Pitkin R.M.: Folate and neural tube defects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 285S–288S
- [114] Prinz-Langenohl R., Bronstrup A., Thorand B., Hages M., Pietrzik K.: Availability of food folate in humans. *J. Nutr.*, 1999; 129: 913–916
- [115] Quadri P., Fragiaco C., Pezzati R., Zanda E., Forloni G., Tettamanti M., Lucca U.: Homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 114–122
- [116] Quinlivan E.P., McPartlin W., McNulty H., Ward M., Strain J.J., Weir D.G., Scott J.M.: Importance of both folic acid and vitamin B₁₂ in reduction of risk of vascular disease. *Lancet*, 2002; 359: 227–228
- [117] Rampersaud G.C., Bailey L.B., Kauwell G.P.: Relationship of folate to colorectal and cervical cancer: review and recommendation for practitioners. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2002; 102: 1273–1282
- [118] Rampersaud G.C., Kauwell G.P., Hudson A.D., Cerda J.J., Bailey L.B.: Genomic DNA methylation decreases in response to moderate folate depletion in elderly woman. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 4: 998–1003
- [119] Refsum H.: Folate, vitamin B₁₂ and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. *Br. J. Nutr.*, 2001; 85: S109–S113
- [120] Reynolds E.H.: Vitamin B₁₂, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol.*, 2006; 5: 949–960
- [121] Richardson B.: Impact of aging on DNA methylation. *Ageing Res. Rev.*, 2003; 2: 245–261
- [122] Rohan T.E., Jain M.G., Howe G.R., Miller A.B.: Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000; 92: 266–269
- [123] Romano P.S., Waitzman N.J., Scheffler R.M., Pi R.D.: Folic acid fortification of grain. An economic analysis. *Am. J. Public Health*, 1995; 85: 667–676
- [124] Rosenberg I.H., Godwin H.A.: The digestion and absorption of dietary folate. *Gastroenterology*, 1971; 60: 445–463
- [125] Rosenquist T.H., Ratashak S.A., Selhub J.: Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 15227–15232
- [126] Ryglewicz D., Graban A.: Zaburzenia metabolizmu homocysteiny w chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego. *Czynniki Rzyzka*, 2005; 11: 20–22
- [127] Sanjoaquin M.A., Allen N., Couto E., Roddam A.W., Key T.J.: Folate intake and colorectal cancer risk: a meta – analytical approach. *Int. J. Cancer*, 2005; 113: 825–828
- [128] Schwarz R.H., Johnston R.B. Jr: Folic acid supplementation-when and how. *Obstet. Gynecol.*, 1996; 88: 886–887
- [129] Scott J.M., Weir D.G.: Folic acid, homocysteine and one-carbon metabolism: a review of the essential biochemistry. *J. Cardiovasc. Risk*, 1998; 5: 223–227
- [130] Scott J.M., Weir D.G., Molloy A., Mc Partin, J., Daly L., Kirke P.: Folic acid metabolism and mechanisms of neural tube defects. *Ciba Found. Symp.*, 1994; 181: 180–187
- [131] Selhub J., Bagley L.C., Miller J., Rosenberg I.H.: B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 71: 614S–620S
- [132] Seshadri S., Beiser A., Selhub J., Jacques P.F., Rosenberg I.H., D'Agostino R.B., Wilson P.W., Wolf P.A.: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 476–483
- [133] Seshadri N., Robinson K.: Homocysteine, B vitamins, and coronary artery disease. *Med. Clin. North Am.*, 2000; 84: 215–237
- [134] Sierra E.E., Goldman I.D.: Recent advances in the understanding of the mechanism of membrane transport of folate and antifolates. *Semin. Oncol.*, 1999; 26: 11–13
- [135] Smulders Y.M., Stehouwer C.D.: Folate metabolism and cardiovascular diseases. *Semin. Vasc. Med.*, 2005; 5: 87–97
- [136] Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Trijbels F.J., Finkelstein J.D., Blom H.J., Thomas C.M., Borm G.F., Wouters M.G., Eskes T.K.: Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? *Metabolism*, 1994; 43: 1475–1480
- [137] Stover P.J.: Physiology of folate and vitamin B₁₂ in health and disease. *Nutr. Rev.*, 2004; 62: S3–S12
- [138] Ströhle A., Wolters M., Hahn A.: Folic acid and colorectal cancer prevention: molecular mechanisms and epidemiological evidence. *Int. J. Oncol.*, 2005; 26: 1449–1464
- [139] Su L.J., Arab L.: Nutritional status of folate and colon cancer risk: evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann. Epidemiol.*, 2001; 11: 65–72
- [140] Szostak-Węgierek D.: Znaczenie prawidłowego żywienia kobiety w czasie ciąży. *Żyw. Człow. Metab.*, 2004; 31: 160–171
- [141] Tamura T., Picciano M.F.: Folate and human reproduction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 83: 993–1016
- [142] Taylor M.J., Carney S., Geddes J., Goodwin G.: Folate and depressive disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; 2: CD003390
- [143] Temple M.E., Luzier A.B., Kazierad D.J.: Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis. *Ann. Pharmacother.*, 2000; 34: 57–65
- [144] Terry P., Jain M., Miller A.B., Howe G.R., Rohan T.E.: Dietary intake of folic acid and colorectal cancer risk in a cohort of women. *Int. J. Cancer*, 2002; 97: 864–867
- [145] Title L.M., Cummings P.M., Giddens K., Genest J.J., Nassar B.A.: Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 36: 758–765
- [146] Ubbink J.B., Vermaak W.J., van der Merwe A., Becker P.J.: Vitamin B₁₂, vitamin B₆, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1993; 57: 47–53
- [147] Ulrey C.L., Liu L., Andrews L.G., Tollefsbol T.O.: The impact of metabolism on DNA methylation. *Hum. Mol. Genet.*, 2005; 14: R139–R147
- [148] van der Put N.M., Gabreels F., Stevens E.M., Smeitink J.A., Trijbels F.J., Eskes T.K., van den Heuvel L.P., Blom H.J.: A second common mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural tube defects? *Am. J. Hum. Genet.*, 1998; 62: 1044–1051
- [149] Van Ede A.E., Laan R.F., Blom H.J., Boers G.H., Haagsma C.J., Thomas C.M., De Boo T.M., van de Putte L.B.: Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2002; 41: 658–665
- [150] Van Oort F.V., Melse-Boonstra A., Brouwer I.A., Clarke R., West C.E., Katan M.B., Verhoef P.: Folic acid and reduction of plasma homocysteine concentrations in older adults: a dose-response study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003; 77: 1318–1323
- [151] Verhaar M.C., Wever R.M., Kastelein J.J., van Loon D., Milstien S., Koomans H.A., Rabelink T.J.: Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 1999; 100: 335–338
- [152] Verhoef P., Kok T.J., Kuliylmans L.A.: The 667C/T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene associations with plasma total homocysteine levels and risk of coronary atherosclerotic disease. *Atherosclerosis*, 1997; 132: 105–112

- [153] Vollset S.E., Ueland P.M.: B vitamins and cognitive function: do we need more and larger trials? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 81: 951–952
- [154] Wald N.J., Law M.R., Morris J.K., Wald D.S.: Quantifying the effect of folic acid. *Lancet*, 2001; 258: 2069–2073
- [155] Wartanowicz M.: Foliiany w żywieniu (przegląd piśmiennictwa). *Żyw. Człow. Metab.*, 1997; 24: 81–90
- [156] Wei M.M., Baily L.B., Toth J.P., Gregory J.F. III: Bioavailability for humans of deuterium-labeled monoglutamyl and polyglutamyl folates is affected by selected foods. *J. Nutr.*, 1996; 126: 3100–3108
- [157] Weir D.G., Scott J.M.: Brain function in the elderly: role of vitamin B₁₂ and folate. *Br. Med. Bull.*, 1999; 55: 669–682
- [158] Wild J., Sutcliffe M., Schorah C.J., Levene M.I.: Prevention of neural-tube defects. *Lancet*, 1997; 350: 30–31
- [159] Williams L.J., Mai C.T., Edmonds L.D., Shaw G.M., Kirby R.S., Hobbs C.A., Sever L.E., Miller L.A., Meaney F.J., Levitt M.: Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology*, 2002; 66: 33–39
- [160] Winkels R.M., Brouwer J.A., Siebelink E., Katan M.B., Verhoef P.: Bioavailability of foods is 80%. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 465–473
- [161] Wright C.B., Lee H.S., Paik M.C., Stabler S.P., Allen R.H., Sacco R.L.: Total homocysteine and cognition in a tri-ethnic cohort: the Northern Manhattan Study. *Neurology*, 2004; 63: 254–260
- [162] Young I.S., Woodside J.V.: Folate and homocysteine. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2000; 3: 427–432
- [163] Zdrojewski T., Wyrzykowski B.: Homocysteina i inne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca w populacji Polaków w świetle badania NATPOL Plus. *Czynniki Ryzyka*, 2005; 11: 23–24
- [164] Zhang S., Hunter D.J., Hankinson S.E., Giovannucci E.L., Rosner B.A., Colditz G.A., Speizer F.E., Willett W.C.: A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA*, 1999; 281: 1632–1637
- [165] Ziemińska E., Łazarewicz J.W.: Excitotoxic neuronal injury in chronic homocysteine neurotoxicity studied *in vitro*: the role of NMDA and group I metabotropic glutamate receptors. *Acta Neurobiol. Exp.*, 2006; 66: 301–309
- [166] Ziemiański Ś., Wartanowicz M.: Rola folianów w żywieniu kobiet i dzieci. *Pediatrics Współ. Gastro. Hepat. Żyw. Dziecka*, 2001; 3: 119–125