

# Znaczenie kwasu foliowego dla zdrowia organizmu człowieka

Karolina Banyś, Monika Knopczyk, Barbara Bobrowska-Korczak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Bromatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Adres do korespondencji

Karolina Jolanta Banyś,  
e-mail: banyskarolina@gmail.com

## Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

## Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.02.10

Zaakceptowano: 2020.03.06

Opublikowano on line: 2020.03.15

## DOI


10.32383/farmpol/118863

## ORCID

Karolina Jolanta Banyś  
(ORCID iD: 0000-0001-5674-607X)  
Monika Wioletta Knopczyk  
(ORCID iD: 0000-0002-4500-7738)  
Barbara Bobrowska-Korczak  
(ORCID iD: 0000-0003-1617-2352)

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,  
na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## The importance of folic acid for the health of the human body

A well-balanced diet is undoubtedly a key factor to maintain your body's normal state of health. Folic acid is one of the elements of the diet, which is often supplied in insufficient quantities. This vitamin and its derivatives participate in the metabolism of amino acids and nucleic acids.

Therefore, it is necessary for the proper functioning of the body's cells and for maintaining homeostasis, especially of the nervous, circulatory and cardiovascular systems. The biological activity of folic acid and its derivatives essentially affects the metabolism of important amino acids, such as methionine, homocysteine, serine, glycine, pyrimidine and purine synthesis and DNA methylation.

The synthetic form of folic acid (most oxidized), which can be found in fortified foods, dietary supplements or pharmaceuticals, does not show biological activity. It is transformed in a series of reactions with the participation of many enzymes to form folates, which differ in the number of glutamic acid residues and the degree of oxidation. The actively biological form is reduced folate (L-5-MTHF), which is transported together with the blood to cells where it undergoes biological processes important for our health.

The MTHFR gene, coding for the enzyme protein of the same name – methylene tetrahydrofolate reductase, is located on chromosome 1 at the 1p36.3 locus. This protein is responsible for the catalysis of the enzymatic reaction, which is the reduction of 5,10-methylenetetrahydrofolate to L-5-methyltetrahydrofolate, i.e. the active form of folate. This form is necessary in the process of homocysteine degradation, in the aftermath remethylation to methionine. This form is necessary in the process of homocysteine degradation, in the aftermath remethylation to methionine. However, according to available literature, mutation of the MTHFR 677C>T gene occurs in even 53% of the population. Among carriers of the TT genotype, it can cause about 70% reduction of MTHFR reductase activity. It is especially dangerous for people who do not provide adequate amounts of folic acid along with their diet and for those who need a high amount of this vitamin, e.g. due to taking medications that reduce its absorption. Many people metabolize folic acid on insufficient levels. For medical reasons, not the mutation itself is a problem, but too low the folate levels. In recent years, there is more and more discussion about the active form of folic acid and the possibility of effective supplementation with

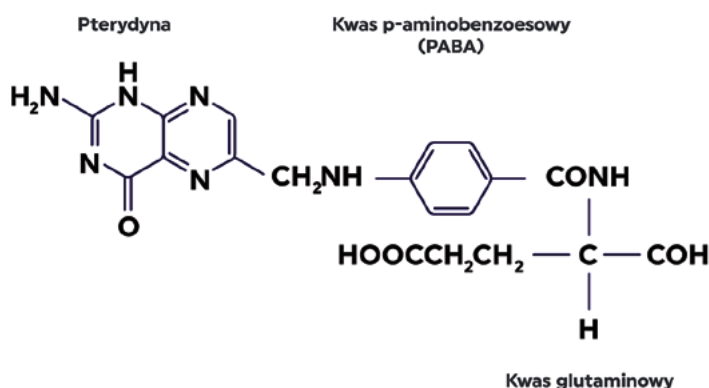
metapholine, which is a combination of calcium with L-5-MTHFR. It is a natural and reduced form of folate, which hydrolyzed and then transforms into L-5-MTHFR. Metapholine, in comparison to folic acid, is not reduced to be incorporated into metabolic processes in the cell, which is catalyzed by DHFR and MTHFR enzymes.

Looking at the numerous clinical studies, available literature and the function of folic acid, it can be stated that it is an essential compound with multidirectional biological action, which is involved in the synthesis of amino acids and nucleic acids important for health. It plays an important role in tissues, such as: the fetus, hematopoietic system and gastrointestinal epithelium, in which cell divisions occur. For this reason, the presence of folic acid in the right amounts, ensures the proper functioning of our body. A deficiency of folic acid in the diet leads to a reduced concentration of folate in plasma and red blood cells. It is a condition that contributes to the formation of many serious diseases in our body and congenital neural tube defects in the fetus. As clinical studies have shown, the optimal concentration of folates in the blood reduces the risk of cardiovascular, circulatory, central nervous system diseases and certain types of cancer.

To reduce the risk of diet-related diseases caused by folic acid deficiency, daily diet should be optimally balanced and contain products rich in natural folates. If diet is an insufficient source of folic acid, its supplementation should be considered, with the possible inclusion of its active form. Supplementation is recommended, in particular, for people with: megaloblastic anemia, diabetes mellitus, malabsorptions (e.g. Crohn's disease), alcoholism, malnutrition, neurodegenerative diseases (e.g. Alzheimer's disease), cardiovascular diseases, elevated homocysteine levels and using certain medications (e.g. oral contraceptives, metformin, methotrexate). It is also worth mentioning that metapholine supplementation bypasses the multistage metabolic process before incorporating folates into the cell cycle, as opposed to the inactive form of folic acid. This is particularly important for patients with the DHFR and MTHFR mutation, which depending on the polymorphism, may occur in up to 53% of the Caucasian population. Consequently, MTHFR reductase activity is reduced by up to 70%.

**Keywords:** folic acid, MTHFR, mutation, deficiency, active folic acid.

© Farm Pol, 2020, 76 (2): 79–87



**Rycina 1.** Wzór strukturalny kwasu foliowego.  
**Figure 1.** Structural formula of folic acid.

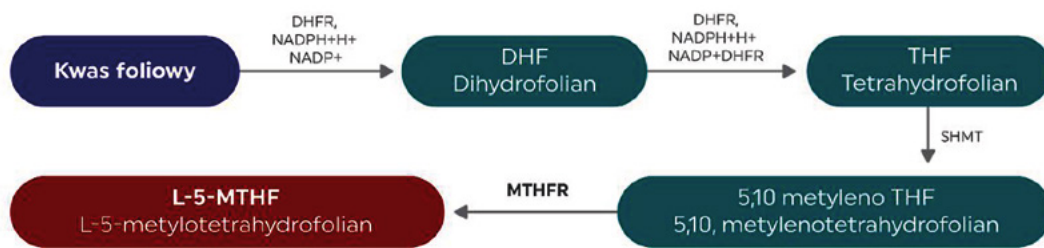
## Wstęp

Odpowiednio zbilansowana dieta jest niewątpliwie kluczowym czynnikiem do utrzymania prawidłowego stanu zdrowia organizmu. Niedobór lub nadmiar któregośkolwiek składnika odżywczego może powodować negatywne skutki dla zdrowia człowieka. Kwas foliowy jest jednym z elementów diety dostarczanych w niewystarczających ilościach. Wzbudza duże zainteresowanie wśród naukowców, lekarzy i farmaceutów, co przekłada się na stale rosnącą liczbę publikacji w bazach danych i czasopiśmie naukowych. Warto zapoznać się z najważniejszymi informacjami, dotyczącymi właściwości, metabolizmu oraz występowania tej witaminy w diecie, a także jej znaczeniem dla zdrowia człowieka [1, 2].

Kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy, czyli witamina B<sub>9</sub>) jest zaliczany do witamin z grupy B, w którego budowie wyróżniamy: zasadę pterydynową, kwas p-aminobenzoesowy (PABA), a także kwas glutaminowy [1] (**rycina 1**). Naturalnie występuje w postaci tzw. folianów, których nazwa obejmuje grupę pokrewnych związków [2, 3].

Kwas foliowy jest uważany za jedną z 13 witamin niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka [3]. Ze względu na ograniczoną możliwość syntezy *de novo* powinien być dostarczany wraz z pożywieniem lub odpowiednią suplementacją. Najlepszym źródłem folianów w diecie są produkty pochodzenia roślinnego, np.: zielone warzywa liściaste (sałata, brokuł, kapusta, szpinak, szparagi), rośliny strączkowe, produkty pełnoziarniste czy owoce cytrusowe. W produktach odzwierzęcych, takich jak: jajka, wątroba i niektóre gatunki ryb (np. tuńczyk) ich zawartość jest zdecydowanie mniejsza [1–3]. Kwas foliowy i jego pochodne uczestniczą w metabolizmie aminokwasów oraz kwasów nukleinowych. W związku z powyższym jest witaminą niezbędną do właściwego funkcjonowania komórek organizmu i zachowania homeostazy, szczególnie układu nerwowego, krwionośnego oraz sercowo-naczyniowego [1].

Naturalnie występujące w pożywieniu foliany są wrażliwe na promienie słoneczne (głównie UV), wysokie temperatury i pH środowiska, dlatego też charakteryzują się mniejszą trwałością niż syntetyczny kwas foliowy. Podczas obróbki kulinarnej warzyw dochodzi nawet do 70% strat w ilościach folianów, w porównaniu do wartości wyjściowych. Przechowywanie artykułów spożywczych dodatkowo przyczynia się do powstawania form o gorszej przyswajalności [1, 2, 4]. W diecie foliany występują w formie poliglutaminowych koniugatów, ulegających rozkładowi w jelicie cienkim do mniejszych związków [1]. Ich przyswajalność z pożywienia jest ograniczona i zależy od wielu czynników, m.in.: postaci folianów, rodzajów produktów



**Rycina 2.** Schemat przemiany kwasu foliowego do L-5-MTHF (postaci aktywnej biologicznie).

**Figure 2.** Scheme of conversion of folic acid to L-5-MTHF (biologically active form).

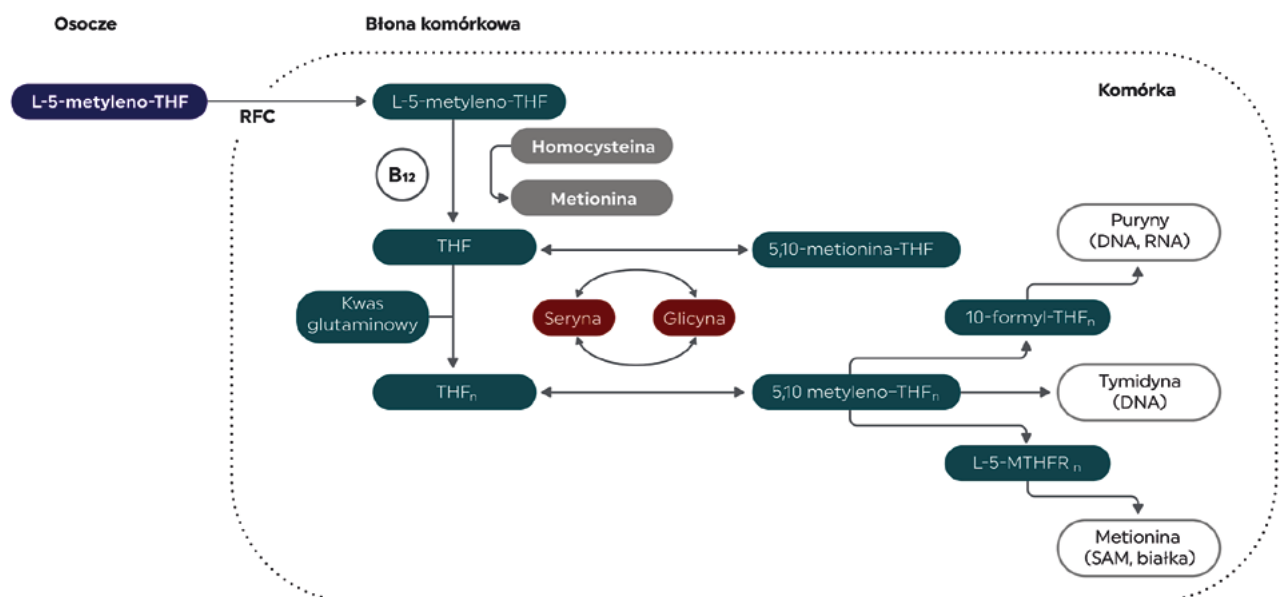
spożywczych, formy obróbki, ale również od przyjmowanych leków, palenia tytoniu czy spożywanego alkoholu [1, 4, 6]. Ponadto, wchłanianość z przewodu pokarmowego dostarczanych wraz z dietą folianów waha się w okolicach 50–90%. Ograniczona biodostępność spowodowana jest zróżnicowaną ilością koniugatów: mono- i poliglutaminy w pokarmie, a także obecnością dodatkowych substancji, które wpływają na ich dalsze przemiany w organizmie [1, 5, 6].

### Metabolizm kwasu foliowego

Prawidłowy cykl przemiany folianów jest niezbędnym elementem utrzymania homeostazy naszego organizmu. Aktywność biologiczna kwasu foliowego oraz jego pochodnych zasadniczo wpływa na metabolizm ważnych aminokwasów, takich jak: metionina, homocysteina, seryna, glicyna, syntezę pirymidyn i puryn oraz metylację DNA [1]. Syntetyczna postać kwasu foliowego (najbardziej utleniona), którą można znaleźć we wzbogaczonej żywności, suplementach diety czy w środkach farmaceutycznych, nie wykazuje aktywności biologicznej. Przekształcana jest w szeregu reakcji

z udziałem wielu enzymów do postaci folianów, które różnią się między sobą liczbą reszt kwasu glutaminowego i stopniem utlenienia pierścienia pterydyny. Aktywnie biologiczną formą jest ta najbardziej zredukowana i to ona włącza się w różne procesy biologiczne, zachodzące w komórkach [7]. Pierwszym etapem przemiany kwasu foliowego jest przekształcenie go do dihydrofolianu (DHF), a następnie do L-stereoizomeru tetrahydrofolianu (THF), przy udziale enzymu reduktazy dihydrofolianowej (DHFR) oraz  $NADPH+H^+ \rightarrow NADP^+$ . THF jest następnie metabolizowany za pomocą enzymu seryno-hydroksy-metylo-transferazy (SHMT). W wyniku tych przemian powstaje 5,10-MTHF, który dzięki reduktazie metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR-reduktaza) przekształcany jest do postaci aktywnej biologicznie L-5-metyltetrahydrofolianu (L-5-MTHF) (rycina 2).

Zredukowana forma folianu (L-5-MTHF) wraz z krwią jest transportowana do komórek, w których bierze udział w ważnych procesach biologicznych (rycina 3). W osoczu L-5-MTHF może krążyć w formie wolnej, luźno związanej z białkami lub przenoszonej do wątroby przez nośnik folianów PCTF lub RFC (reduced carrier) [7–9].



**Rycina 3.** Transport i metabolizm L-5-MTHF przez tkanki obwodowe.

**Figure 3.** L-5-MTHF transport and metabolism through peripheral tissues.

## Mutacja MTHFR

Gen MTHFR, kodujący białko enzymu o tej samej nazwie – reduktazę metylenotetrahydrofolianową znajduje się na telomerowym końcu chromosomu 1 w locus 1p36.3 [10]. Białko to jest odpowiedzialne za katalizę reakcji enzymatycznej, jaką jest redukcja 5,10-metylenotetrahydrofolianu do L-5-metylotetrahydrofolianu, czyli aktywnej formy folianu. Jest to postać niezbędna w procesie degradacji homocysteiny, w następstwie remetylacji do metioniny. S-adenozylometionina, która jest konwertowana z metioniny, pełni funkcję bardzo ważnego źródła grup metylowych niezbędnych w procesach regulacji funkcji kwasów nukleinowych, białek i innych cząsteczek [11, 12]. Obniżona aktywność reduktazy-MTHFR może prowadzić do niedoborów folianów, a w konsekwencji do zaburzenia funkcjonowania organizmu. Badania udowodniły, że mutacje genu MTHFR są powodem jego obniżonej aktywności, a tym samym pełnionej funkcji, polegającej na przekształcaniu nieaktywnej postaci kwasu foliowego do formy aktywnej. Istnieje wiele polimorfizmów w obrębie tego genu, ale dwa z nich, najczęściej spotykane, w istotny sposób wpływają na obniżenie aktywności enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej [13]. Są to:

- c.677C>T – w eksonie czwartym, w domenie regulacyjnej genu MTHFR następuje tranzykcja cytozyny w pozycji 677 na tyminę (677C>T). W wyniku tej zmiany powstaje termolabilny wariant białka MTHFR o zmniejszonej aktywności u nosicieli genotypu TT do około 30% oraz do 60% u nosicieli genotypu heterozygotycznego CT.
- c.1298A>C – w pozycji nukleotydowej 1298A>C, następuje wymiana glutaminianu na alaninę. Transwersja 1298A>C jest zlokalizowana w domenie regulatorowej, która inicjuje wiązanie S-adenozylometioniny (SAM). Mutacja 1298A>C powoduje obniżenie aktywności MTHFR i jest wyraźniejsza u homozygot niż u heterozygot [13].

Ponadto u 7% ludzi rasy kaukaskiej występuje polimorfizm w pozycji 1793G>A. Charakteryzuje się on zamianą guaniny na adeninę w eksonie 11. W konsekwencji następuje zastąpienie aminokwasu argininy na glutaminę w pozycji 594. Polimorfizm

R594Q powoduje destabilizację białka, stąd mutacja ta może wpływać na zmiany w aktywności reduktazy MTHFR. Częstość występowania tej mutacji jest zasadniczo mniejsza w porównaniu do 677C>T oraz 1298A>C [14, 16].

Wymienione w tabeli 1 polimorfizmy znacznie częściej występują wśród populacji kaukaskiej, czyli również w Polsce, rzadziej u rasy żółtej, a najrzadziej w przypadku rasy czarnej [15, 16]. W tabeli 1 przedstawiono częstość występowania poszczególnych rodzajów polimorfizmów wśród rasy kaukaskiej, uwzględniając również wpływ na aktywność enzymu.

Mutacja genu MTHFR 677C>T występuje nawet u 53% populacji. Wśród nosicieli genotypu TT może powodować ok. 70% redukcję aktywności reduktazy MTHFR. Szczególnie jest to niebezpieczne dla osób, które nie dostarczają kwasu foliowego w odpowiedniej ilości wraz z dietą oraz dla tych, które potrzebują większego zapotrzebowania na tę witaminę, np. ze względu na przyjmowanie leków, które zmniejszają jej wchłanianie, tj. metforminę czy doustne środki antykoncepcyjne [15,17].

## Aktywna postać kwasu foliowego

Wiele osób w niewystarczającym stopniu metabolizuje kwas foliowy. Ze względów medycznych, nie sama mutacja stanowi problemem, ale zbyt niski poziom folianów w organizmie. W ostatnich latach coraz więcej mówi się o aktywnej formie kwasu foliowego oraz możliwości efektywnej suplementacji metafoliną, która jest połączeniem wapnia z L-5-MTHFR. Jest to naturalna i zredukowana postać folianów, która ulegając hydrolizie przekształca się do L-5-MTHFR. Aktywna postać kwasu foliowego bezpośrednio wchłania się w nabłonku jelitowym i jest transportowana do krwi. Metafolina, w przeciwieństwie do kwasu foliowego, aby zostać włączona do procesów metabolicznych w komórce, nie ulega redukcji, katalizowanej przez enzymy: DHFR oraz MTHFR. Ponadto, absorpcja aktywnej postaci kwasu foliowego przebiega szybciej, ponieważ zostają pominięte niektóre szlaki metaboliczne. Jest to istotne w szczególności dla osób, które mają mutację genu MTHFR genotypów homozygotycznych z polimorfizmem 665C>T i/lub 1298A>C oraz mutację genu DHFR z polimorfizmem 458A>T.

**Tabela 1.** Częstość występowania polimorfizmów genu MTHFR wśród rasy kaukaskiej oraz ich wpływ na aktywność enzymu [13].

**Table 1.** Frequency of occurrence of MTHFR gene polymorphisms among Caucasians and their impact on enzyme activity.

Polimorfizm	Częstość występowania zmutowanych alleli	Zamiana aminokwasu	Wpływ na aktywność enzymu
677C>T	20–53%	Ala22Val	30–40% początkowej aktywności u nosicieli genotypu TT
1298A>C	28–36%	Glu429Ala	68% – homozygoty 1298CC, 30–40% początkowej aktywności u nosicieli genotypu 677T/1298C
1793G>A	6,9%	Arg594Gln	Brak jednoznacznych doniesień

Wymienione mutacje zmniejszają aktywność enzymów, a tym samym ograniczają przekształcanie i wchłanianie kwasu foliowego do formy aktywnej [7].

Liczne badania kliniczne potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo aktywnej postaci kwasu foliowego [13]. W badaniu Houghton i wsp., które zostało przeprowadzone wśród ciężarnych kanadyjskich kobiet, wykazano, że L-5-MTHFR (416 µg/dobę) jest co najmniej tak samo skuteczny w obniżaniu poziomu homocysteiny, jak suplementacja kwasem foliowym (400 µg/dobę). Ponadto, aktywna postać kwasu foliowego była bardziej efektywna w magazynowaniu folianów w erytrocytach (RBC). W badaniu tym wzięły udział 64 kobiety, które po porodzie losowo przydzielono do jednej z trzech grup: 21 kobiet w grupie przyjmującej L-5-MTHFR, 21 – kwas foliowy oraz 22 – placebo. Stężenie folianów w erytrocytach zmierzono po 16 tygodniach od porodu. Po tym czasie wyniki wskazały, że u kobiet suplementujących L-5-MTHFR stężenie folianów było wyższe w porównaniu do kwasu foliowego ( $p < 0,05$ ) oraz placebo ( $p < 0,002$ ) od wartości początkowej (36 tydzień ciąży) [18].

W badaniu przeprowadzonym przez Lamers i wsp. na 135 kobietach po 24 tygodniach wykazano, że L-5-MTHFR jest właściwą alternatywą w redukcji osoczkowego stężenia homocysteiny, w porównaniu z kwasem foliowym oraz placebo [19]. Bentley i wsp. analizowali wyniki 112 ciężarnych kobiet z USA. Pacjentki zostały przydzielone do dwóch grup, w których każda przyjmowała witaminę B<sub>12</sub>. Dodatkowo, w jednej z nich kobiety suplementowały L-5-MTHFR, a w drugiej kwas foliowy. Wyniki wyraźnie pokazały, że pacjentki, które suplementowały aktywną postać kwasu foliowego nie tylko miały wyższy poziom hemoglobiny, ale również rzadziej u nich występowała anemia [20].

Analizując badania kliniczne pacjentów z mutacją MTHFR, zaobserwowano taką samą tendencję. Metafolina zwiększała stężenie folianów w osoczu oraz zmniejszała poziom homocysteiny. W jednym z badań przeprowadzonych na niemieckich kobietach (160 kobiet), którym podano w zależności od grupy: 400 µg/dobę kwas foliowy, 416 µg/dobę L-5-MTHFR lub placebo, odnotowano obniżenie stężenia homocysteiny oraz podwyższenie stężenia folianów zarówno w osoczu, jak i w czerwonych krwinkach. Badanie to trwało 8 tygodni. Ponadto, u pacjentek z mutacją 677TT MTHFR poziom folianów w erytrocytach wzrósł z 422 do 674 nmol/L, w osoczu z 16,5 do 82,3 nmol/L, a poziom homocysteiny zmniejszył się z 10,40 do 8,71 µmol/L [21]. W kolejnym badaniu z udziałem szwajcarskich pacjentek z obecną mutacją 677CC MTHFR (10 osób) lub 677TT MTHFR

(10 osób) udowodniono, że stosownie L-5-MTHFR istotnie obniża poziom homocysteiny, w porównaniu do kwasu foliowego. Warto również wspomnieć, że Prinz-Langenhof i wsp. w przeprowadzonym badaniu na 8 kobietach z mutacją 677CC oraz 16 kobietach z mutacją 677TT udowodnili, że aktywna postać kwasu foliowego lepiej wpływa na wzrost stężenia folianów w osoczu, niż kwas foliowy. Ponadto, stężenie maksymalne było istotnie wyższe i osiągnięto je w krótszym czasie [13].

Warto również nadmienić, że kwas foliowy w dużych dawkach może maskować dolegliwości lub nawet choroby spowodowane niedoborem witaminy B<sub>12</sub>. Diagnoza takich pacjentów jest znacznie utrudniona i opóźniona. W badaniach klinicznych z udziałem ciężarnych kobiet, które były suplementowane metafoliną, nie zaobserwowano takiego działania [13]. Kwas foliowy podawany w dużych dawkach u pacjentów z mutacją MTHFR nie ulega redukcji do formy utlenionej, nieaktywnej i nie jest prawidłowo transportowany do osocza [13]. Niezmetabolizowany kwas foliowy może być niebezpieczny dla organizmu człowieka i przyczyniać się do rozwoju nowotworów. W przypadku stosowania metafoliny nie dochodzi do nagromadzenia niezmetabolizowanego kwasu foliowego. Zbyt niski poziom folianów w osoczu może również wywołać hipometylację DNA, a w konsekwencji poważne dla zdrowia mutacje [13].

### **Choroby spowodowane niedoborem kwasu foliowego**

Kwas foliowy jest istotny przede wszystkim dla osób, które wchłaniają go w niewystarczającym stopniu, np. w zespole złego wchłaniania. Niedobór tej witaminy stwierdza się w szczególności u pacjentów, którzy są nosicielami mutacji MTHFR lub DHFR. Ponadto stosowanie używek, takich jak alkohol lub nikotyna, również negatywnie wpływa na przyswajalność tej witaminy. Przyjmowanie niektórych leków osłabia wchłanianie kwasu foliowego. Należą do nich: antagoniści kwasu foliowego, leki przeciwgruźlicze, hormonalne doustne środki antykoncepcyjne, niesteroidowe leki przeciwbólowe czy szeroko stosowana metformina [22]. Kwas foliowy jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka, a jego niedobór zgodnie z *National Institutes of Health* może objawiać się zmęczeniem, trudnością z koncentracją i osłabieniem, drażliwością, bólami głowy, kołataniem serca oraz dusznościami. Niewystraszający poziom witaminy B<sub>9</sub> może również powodować owrzodzenia języka i błony śluzowej jamy ustnej oraz objawy żołądkowo-jelitowe [23]. Konsekwencjami, które się pojawiają w wyniku zbyt niskiego stężenia folianów w osoczu są procesy chorobowe w organizmie,

do których zaliczamy: powstawanie wad cewy nerwowej, zaburzenia w układzie nerwowym, niedokrwiłość megaloblastyczną, negatywny wpływ na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego oraz rozwój miażdżycy i nowotworów [1].

Coraz więcej osób choruje na anemię, w tym anemię megaloblastyczną, która charakteryzuje się nieprawidłową syntezą kwasów nukleinowych. Konsekwencją zbyt niskiego poziomu kwasu foliowego jest upośledzone wytwarzanie krwinek czerwonych, wzrost ich objętości oraz przedwczesne obumieranie. W jej rozpoznaniu duże znaczenie ma zbadanie zawartości folianów w surowicy krwi lub erytrocytach. Wyjątkowo niebezpieczna jest niedokrwiłość megaloblastyczna, tzw. złośliwa u ciążarnych, ponieważ może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak: krwotoki, zakażenia, a nawet wewnątrzmaciczne obumarcie płodu. W przypadku tej choroby zaleca się przyjmowanie kwasu foliowego w większych dawkach, zwykle 5–10 mg na dobę. Zazwyczaj anemia megaloblastyczna ustępuje po porodzie, ale może powracać w każdej kolejnej ciąży w cięższej postaci [1, 2].

W wielu badaniach klinicznych udowodniono istotny wpływ kwasu foliowego na funkcjonowanie układu nerwowego. Witamina ta bierze udział w powstawaniu ważnych neuroprzekaźników, takich jak: adrenalina, dopamina i noradrenalina, dlatego jej niedobór może prowadzić do powstania zaburzeń neuropsychiatrycznych (demencja, padaczka, depresja czy psychoza). Powyższe zaburzenia są często spowodowane wysokim stężeniem homocysteiny, która w wyniku niedoboru kwasu foliowego nie jest w prawidłowy sposób metabolizowana do metioniny. Nadmiar homocysteiny prowadzi w konsekwencji do miażdżycy w tętnicach mózgowych i na skutek niewystarczającego dokrwienia dochodzi do mikrozawałów, które sprzyjają rozwojowi demencji lub choroby Alzheimera. U osób, które cierpią na choroby neurodegeneracyjne i psychiczne zaobserwowano, że wysoki poziom homocysteiny jest niezależnym czynnikiem ryzyka [1].

Obserwacje żywieniowe wskazują, że spożywanie świeżych warzyw bogatych w kwas foliowy chroni przed powstaniem niektórych nowotworów, np. jelita grubego, sutka, jajnika, macicy, płuc, trzustki. Niedobór kwasu foliowego sprzyja aktywacji protoonkogenów do onkogenów, co w konsekwencji skutkuje zmniejszeniem stabilności komórkowego DNA. Przeprowadzone przez Giovanniciego i wsp. badanie wykazało, że nadmierne spożycie alkoholu i sprzyjający mu niedobór kwasu foliowego zwiększał prawie 4-krotnie ryzyko powstawania nowotworów jelita grubego. Natomiast nie można pominąć wyników badań klinicznych, które pokazują nam, że bardzo wysokie

dawki i kumulacja kwasu foliowego sprzyjają rozwojowi niektórych nowotworów. Przepuszcza się, że nadmiar kwasu foliowego może prowadzić do hipermetylacji DNA, a w konsekwencji do inaktywacji genów supresorowych, odpowiedzialnych za kontrolę podziałów komórkowych. Wyjaśnienie kwestii, w jakich ilościach i czy spożywanie wysokich dawek aktywnej postaci kwasu foliowego może wpływać na procesy nowo tworzenia wymaga dalszych badań klinicznych i obserwacji [1, 24]

### **Wpływ kwasu foliowego na rozwój płodu**

Kobiety w okresie przedkoncepcyjnym, podczas ciąży oraz karmienia piersią zaliczane są do grupy osób o szczególnym zapotrzebowaniu na kwas foliowy, u których niedobór może powodować wiele negatywnych skutków. Obecność kwasu foliowego jest niezbędna w procesie tworzenia i wzrostu komórek u rozwijającego się płodu, szczególnie w momencie kształtowania się cewy nerwowej [1, 26]. Odpowiednie stężenie kwasu foliowego zmniejsza ryzyko rozwoju wad serca oraz układu moczowego u płodu, a także niweluje wystąpienie zakrzepicy i poronień u kobiet w ciąży [27].

Foliany dostarczane wraz z dietą pokrywają tylko część zapotrzebowania na tę witaminę. Jest to spowodowane ich labilnością oraz ograniczoną przyswajalnością z żywności. Niewystarczająca podaż i niskie stężenie kwasu foliowego w osoczu związane są z wyższym ryzykiem wystąpienia wad cewy nerwowej, rozszczepem wargi i podniebienia, a także zespołem Downa [4, 25]. Innymi konsekwencjami są m.in. poród przedwczesny, niska masa urodzeniowa noworodka, a także spowolnienie wzrostu płodu [28]. Również zaburzenia metabolizmu folianów do aktywnej formy w organizmie mogą wiązać się z powikłaniami ciąży, takimi jak: nawracające poronienia, stany przedrzucawkowe oraz hiperhomocysteinemia [25].

Wskaźnikiem, który umożliwia ocenienie wpływu długoterminowej suplementacji jest oznaczenie ilości folianów w krwinkach czerwonych. Oszacowano, że stężenie powyżej 906 nmol/L w erytrocytach uznawane jest za optymalne dla prawidłowego rozwoju cewy nerwowej u płodu. Dodatkowo zauważono, że stężenie folianów poniżej 340 nmol/L wiąże się z 8-krotnym większym ryzykiem pojawienia się tej wady [29].

W randomizowanym badaniu McNulty B. i wsp. ocenili wpływ suplementacji kwasem foliowym w II i III trymestrze ciąży u kobiet w wieku 18–35 lat, które przyjmowały tę witaminę w I trymestrze ciąży. W jednej z grup kontynuowano suplementację kwasem foliowym w dawce 400 µg/dobę, a w drugiej kobiety otrzymywały kapsułkę placebo. Zauważono

istotne zmniejszenie stężenia folianów w surowicy oraz wzrost poziomu homocysteiny w grupie kobiet bez suplementacji, po 12 tygodniu ciąży. Dodatkowo, zaobserwowano znaczny wzrost stężenia folianów w erytrocytach oraz we krwi pępowinowej w grupie z kwasem foliowym, w porównaniu do placebo [30].

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa Cochrane oceniono wpływ suplementacji kwasem foliowym lub preparatami multiwitaminowymi w okresie przedkoncepcyjnym na występowanie wad cewy nerwowej. Stwierdzono, że suplementacja kwasem foliowym zmniejszyła częstość występowania wad cewy nerwowej, natomiast dodanie preparatów multiwitaminowych nie wpływało w istotny sposób na występowanie tej wady [31]. Ponadto, w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym wśród kobiet z wcześniejszą wadą cewy nerwowej u płodu wykazano, że codzienna suplementacja kwasem foliowym zmniejszyła ryzyko jej ponownego wystąpienia, w przypadku kolejnej ciąży [32].

W grupie kobiet z otyłością (BMI >30) stwierdzono dwukrotnie większą szansę wystąpienia wad układu nerwowego u płodu w porównaniu do kobiet o właściwej masie ciała (BMI 18,0–24,9). Dodatkowo zauważono, że suplementacja kwasem foliowym zmniejszyła ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej, a szczególnie było to widoczne w grupie osób z BMI >25 niż u kobiet z BMI <25 [25, 33]. Sugeruje się, że wady te u płodu częściej występują również u kobiet chorujących na cukrzycę typu 1 oraz typu 2. W analizie przeprowadzonej przez Parkera i wsp. wykazano niższy odsetek wad układu nerwowego wśród kobiet z cukrzycą przedciążową, które stosowały suplementację kwasu foliowego w ilości powyżej 0,4 mg/dobę [34].

Interesującym aspektem związanym z suplementacją kwasu foliowego jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaburzeń neuropsychologicznych u dzieci. Steeweg-de Graaff i wsp. przeprowadzili ocenę rozwoju emocjonalnego i behawioralnego pacjentów w wieku 3 lat w zależności od stężenia folianów i homocysteiny w osoczu krwi matek we wczesnym etapie ciąży. Zauważono, że przy niedostatecznej podaży folianów, związanej z brakiem suplementacji lub jej późnym początkiem, wzrasta ryzyko problemów emocjonalnych u dzieci [35].

Ponadto, wady układu nerwowego częściej mogą występować w wyniku zaburzeń metabolizmu folianów. Szczególną rolę w ich szlaku przemian odgrywa reduktaza MTHFR. Jej zmniejszona aktywność przyczynia się do upośledzenia metabolizmu kwasu foliowego, a gen MTHFR – typu 677CC uważany jest za czynnik ryzyka rozwoju wad cewy nerwowej [25]. W randomizowanym badaniu porównano parametry farmakokinetyczne [6S]-5-MTHF

i kwasu foliowego u zdrowych kobiet w wieku rozrodczym, o różnych genotypach MTHFR (677TT n=6, 677CC n=8). Uczestniczki przydzielono w sposób losowy do dwóch grup, w których otrzymywały odpowiednio kwas foliowy i [6S]-5-MTHF, w dawce 400 µg/dobę i 416 µg/dobę. Stwierdzono wyższe stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) folianów w osoczu przy suplementacji [6S]-5-MTHF, w porównaniu do kwasu foliowego, niezależnie od genotypu MTHFR oraz krótszy czas potrzebny do uzyskania stężenia maksymalnego [41]. W innym randomizowanym badaniu, z podwójnie ślepą próbą również zbadano wpływ suplementacji [6S]-5-metylotetrafolianu ([6S]-5-MTHF) na stężenie folianów w krwinkach czerwonych u kobiet w wieku 19–33 lat, w porównaniu do ilości kwasu foliowego i placebo. Wynikiem był istotnie wyższy poziom folianów w krwinkach czerwonych u kobiet otrzymujących [6S]-5-MTHF, w porównaniu do grup z kwasem foliowym oraz placebo [36].

Powyższe badania i wiele innych potwierdzają hipotezę, że niedobory żywieniowe mają duże znaczenie w prawidłowym rozwoju płodu. Wyniki świadczą o konieczności suplementacji kwasem foliowym, w której warto rozważyć aktywną biologicznie formę, dwanaście tygodni przed zajściem w ciążę. Jest to niezbędne do osiągnięcia właściwego poziomu folianów w krwinkach [25, 36]. W II oraz III trymestrze ciąży suplementacja kwasem foliowym stanowi istotny element w zapobieganiu niedokrwistości z powodu niedoboru witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego, czyli niedokrwistości megaloblastycznej [27]. Stwierdzono, że kwas foliowy w dawce dobowej 400–800 µg obniża ryzyko rozwoju wad cewy nerwowej u płodu [25].

Uwzględniając wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP), rekomenduje się suplementowanie 400 µg/dobę kwasu foliowego u kobiet z grupy niskiego ryzyka w okresie przedkoncepcyjnym, ciąży i w czasie karmienia piersią oraz 800 µg/dobę kwasu foliowego u kobiet z grupy pośredniego ryzyka, a także wysokiego ryzyka w II i III trymestrze oraz karmiących piersią. Warto podkreślić, że PTGiP w najnowszych wytycznych zwraca uwagę na problem metabolizmu kwasu foliowego i podkreśla stosowność suplementacji jego aktywną postacią, szczególnie w wysokich dawkach [25].

### **Wpływ kwasu foliowego na układ sercowo-naczyniowy**

W metabolizmie kwasu foliowego, MTHFR katalizuje syntezę do L-5-MTHFR, czyli biologicznie aktywnej formy folianu. Jest ona niezbędna w procesie degradacji homocysteiny w następnym etapie remetylacji do metioniny. Niestety w wyniku

niewłaściwej metylacji, np. na skutek niedoboru aktywnej postaci kwasu foliowego, dochodzi do podwyższenia stężenia homocysteiny w surowicy krwi, która jest odpowiedzialna za różne procesy chorobotwórcze w organizmie [37].

Niedostateczna podaż i niewłaściwy metabolizm kwasu foliowego, a także niedobór witamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> mogą być czynnikami, sprzyjającymi rozwojowi miażdżycy i innych chorób związanych z układem sercowo-naczyniowym (np. zawału serca, udaru mózgu, choroby wieńcowej). Jedną z przyczyn powstawania zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych jest zbyt wysokie stężenie homocysteiny w osoczu krwi, wynikające z zaburzeń szlaku jej przemian w organizmie [1, 38].

Nadmiar homocysteiny, przy jednoczesnym niedoborze folianów oraz witaminy B<sub>12</sub>, uszkadza śródbłonek naczyń krwionośnych i nasila procesy utleniania, co wiąże się z rozwojem stanu zapalnego, oksydacją frakcji LDL cholesterolu oraz zmianą struktury ścian naczyń krwionośnych. Ponadto, zwiększa się ryzyko wystąpienia zakrzepicy naczyń obwodowych oraz nadciśnienia tętniczego [1, 38].

W metaanalizie Linda i wsp. stwierdzono, że wysokie stężenie homocysteiny jest niezależnym czynnikiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca. W większości badań zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia tej choroby od 20% do 50% przy każdym wzroście stężenia homocysteiny o 5 μmol/L we krwi badanych osób [39]. W kolejnej metaanalizie oceniono wpływ kwasu foliowego, w zależności od dawki i dodatku witamin B<sub>12</sub> lub B<sub>6</sub>, na stężenie homocysteiny we krwi [40]. Każda suplementacja kwasem foliowym w średnich dawkach: 0,2; 0,4; 0,8; 2,0; 5,0 mg obniżała stężenie homocysteiny we krwi badanych osób, a szczególnie było to zaznaczone dla dawki 0,8 mg. Istotniejsze obniżenie poziomu homocysteiny zaobserwowano u kobiet niż u mężczyzn, a także przy łącznej suplementacji kwasem foliowym z witaminą B<sub>12</sub>, w porównaniu do pojedynczej suplementacji kwasem foliowym [40].

Chcąc zapewnić prawidłowe funkcjonowanie naczyń krwionośnych i zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, należy zadbać o odpowiednie stężenie homocysteiny w organizmie. Dlatego kluczową rolę w tym procesie odgrywają foliany i ich odpowiednia podaż wraz z dietą lub suplementacją [1].

### Podsumowanie

Biorąc pod uwagę liczne badania kliniczne, dostępną literaturę oraz funkcje kwasu foliowego można stwierdzić, że jest to niezbędny związek o wielokierunkowym działaniu biologicznym, który bierze udział w syntezie ważnych dla zdrowia

aminokwasów oraz kwasów nukleinowych. Pełni istotną rolę w tkankach, takich jak: płodu, układu krwiotwórczego oraz nabłonka przewodu pokarmowego, w których zachodzą podziały komórkowe. Z tego powodu obecność kwasu foliowego w odpowiednich ilościach zapewnia prawidłowe funkcjonowanie organizmu.

Niedobór kwasu foliowego w diecie prowadzi do zmniejszonego stężenia folianów w osoczu i czerwonych krwinkach. Jest to stan, który przyczynia się do powstawania wielu poważnych chorób w organizmie oraz wrodzonych wad cewy nerwowej u płodu. Jak wykazały badania kliniczne, optymalne stężenie we krwi folianów wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, układu krwionośnego, ośrodkowego układu nerwowego czy niektórych nowotworów.

Aby zmniejszyć ryzyko chorób dietozależnych na tle niedoboru kwasu foliowego, należy w optymalny sposób bilansować codzienną dietę, w której powinny znajdować się produkty bogate w naturalne foliany. Jeżeli dieta jest niewystarczającym źródłem kwasu foliowego, należy rozważyć jego suplementację z ewentualnym uwzględnieniem aktywnej formy. W szczególności zaleca się ją osobom z anemią megaloblastyczną, cukrzycą, upośledzonym wchłanianiem (np. Choroba Leśniowskiego i Crohna), alkoholikom, niedożywionym, chorobami neurodegeneracyjnymi (np. choroba Alzheimera), chorobami sercowo-naczyniowymi, podwyższonym poziomem homocysteiny, stosującym niektóre leki (np. doustne leki antykoncepcyjne, metformina, metotreksat).

Na rynku aptecznym jest wiele suplementów diety i leków zawierających kwas foliowy. Natomiast mniej jest produktów, które w swoim składzie mają aktywną postać – metafolinę. Suplementacja takim połączeniem z jonami wapnia, zapewnia dostarczenie L-5-MTHFR. Jest to biologicznie aktywna forma, która bezpośrednio bierze udział w różnych procesach zachodzących w organizmie, korzystna dla prawidłowego utrzymania homeostazy. Badania kliniczne wykazały, że metafolina stanowi skuteczne i bezpieczne rozwiązanie w obniżaniu poziomu homocysteiny oraz podnoszeniu stężenia folianów w osoczu i erytrocytach, tym samym zmniejszając ryzyko wystąpienia: powikłań w ciąży, wad u płodów, chorób sercowo-naczyniowych czy układu krwionośnego.

Suplementacja metafoliną omija wieloetapowy proces metaboliczny przed włączeniem folianów do cyklu komórkowego, w przeciwieństwie do nieaktywnej postaci kwasu foliowego. Jest to w szczególności istotne dla pacjentów z mutacją DHFR i MTHFR, która w zależności od polimorfizmu może występować aż u 53% osób populacji kaukaskiej,



czego konsekwencją jest zmniejszenie aktywności reduktazy MTHFR nawet o 70% [1].

## Piśmiennictwo

- Czczot H. Kwas foliowy w fizjologii i patologii, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (online), 2008; 62: 405–419.
- Cieślak E, Gębusia A. Skutki niedostatecznej podaży kwasu foliowego ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia dla kobiet w wieku rozrodczym. *Hygeia Public Health*, 2011; 46 (4): 431–436.
- Greenberg AJ, Bell JS, Guan Y, Yu Yan-hong. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2011; 4(2): 52–59.
- Jarosz M. Normy żywienia dla populacji Polski, Instytut Żywności i Żywienia, 2017.
- Thaler CJ. Folate Metabolism and Human Reproduction. *Geburtsh Frauenheilk*. 2014; 74: 845–851.
- McNulty H, Pentieva K. Folate bioavailability. *Proc Nutr Soc*. 2004; 63(4): 529–536.
- Seremak-Mrozikiewicz A. Metafolin w badaniach klinicznych, *Medycyna Praktyczna*. Kraków, 2018.
- Pietrzik K, Bailey LB, Shane B. Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate. Comparison of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics*. 2010; 49: 535–548.
- Da Silva RP, Kelly KB, Rajabi AA, Jacobs RL. Novel insights on interactions between folate and lipid metabolism. *BioFactors*. 2014; 40(3).
- Grzywacz A, Samochowiec J. Genetyka psychiatryczna – zastosowania kliniczne: terażniejszość i przyszłość. *Psychiatria po Dyplomie*. 201; 8(3): 35–39.
- Long S, Goldblatt J. MTHFR genetic testing: Controversy and clinical implications. *Aust. Fam. Physician*. 2016; 45: 237–240.
- Burda P, Schäfer A, Suomalainen T, et al. Insights into severe 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: molecular genetic and enzymatic characterization of 76 patients. *Hum. Mutat*. 2015; 36: 611–621.
- Kurzawińska G, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Barlik M, Mrozikiewicz P. Genetycznie uwarunkowane zmiany w aktywności reduktazy 5,10-metylenetetrahydrofolianowej (MTHFR) a występowanie poronień nawracających. *Ginekologia Polska*. 2009; 80(10): 762–767.
- Brokton N. Localized depletion: the key to colorectal cancer risk mediated by MTHFR genotype and folate? *Cancer Causes Control*. 2006; 17: 1005–1016.
- Mohammadi M, Amini M, Aminiorroay A, et al. Effect of metformin and folic acid on plasma homocysteine level in type 2 diabetic patients. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2009; 1(3): 88–90.
- Wolski H, Kocięcka M, Mrozikiewicz AE, et al. Coexistence of the 677C>T and 1298A>C MTHFR polymorphisms and its significance in the population of Polish women. *Ginekolog Pol*. 2015; 86: 742–747.
- Wilson S, Bivins B, Russel K, Bailey L. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B<sub>9</sub>, and vitamin B<sub>12</sub> status. *Nutrition Reviews*. 2011; 69(10): 572–583.
- Houghton L, Sherwood K, Pawlosky R, et al. [6S]-5-Methyltetrahydrofolate is at least as effective as folic acid in preventing a decline in blood folate concentrations during lactation. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 842–850.
- Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Moser R, et al. Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 473–478.
- Bentley S, Hermes A, Phillips D, et al. Comparative effectiveness of a prenatal medical food to prenatal vitamins on hemoglobin levels and adverse outcomes: a retrospective analysis. *Clin Ther*. 2011; 33: 204–210.
- Fohr I, Prinz-Langenohl R, Bronstrup A, et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase genotype determines the plasma homocysteine-lowering effect of supplementation with 5-methyltetrahydrofolate or folic acid in healthy young women. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 275282.
- Cieślak E, Kościec A. Kwas foliowy – występowanie i znaczenie. *Problemy Higieny i Epidemiologii*. 2012; 93(1): 1–7.
- Folate, National Institutes of Health Office Dietary Supplements. (Online), lipiec 2019. Dostępny w internecie: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/#disc>. Dostęp 28.01.2020.
- Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am. J. Clin. Nutr*. 2004; 80: 1123–1128.
- Bomba-Opoń D, Hirnle L, Kalinka J, Seremak-Mrozikiewicz A. Folate supplementation during the preconception period, pregnancy and puerperium. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Guidelines. *Ginekologia Polska*. 2017; 88(11): 633–636.
- Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 83(5): 993–1016.
- Makowska-Donajska M, Hirnle L. Supplementation of vitamins and minerals during pregnancy. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2017; 2(4): 166–172.
- Scholl OT, Johnson GW. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 71(5): 1295S–1303S.
- Droszdol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V. Kwas foliowy czy metafolina w świetle Evidence Based Medicine. *GinPolMedProject*. 2011; 2(20): 112–116.
- McNulty B, McNulty H, Marshall B, Ward M, Molloy AM, Scott JM, Dornan J, Pentieva K. Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of Folic Acid Supplementation in the Second and Third Trimesters. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98: 92–98.
- Lumley J. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects, Cochrane Systematic Review, 23 July 2001.
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991; 338: 131–137.
- McMahon MM, Liu J, Zhang H, Torres EM, Best GR. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013; 97(2): 115–122.
- Parker ES, Yazdy MM, Tinker CS, Mitchell AA, Werler MM. The impact of folic acid intake on the association between diabetes, obesity, and spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209(3): 239.e1–239.E8.
- Steenweg de Graaff J, Roza SJ, Steegers APE, et al. Maternal folate status in early pregnancy and child emotional and behavioral problems: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95: 1413–1421.
- Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämsswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 84(1): 156–161.
- Kamiński K, Potrykus A, Laskowska M, Bartosiewicz J, Oleszczuk J. Kwas foliowy i [6S]-5-metylotetrahydrofolian w prewencji występowania wad cewy nerwowej. *GinPolMedProject*. 2010; 2(16).
- Smulders YM, Stehouwer CDA. Folate Metabolism and Cardiovascular Disease. *Seminars in Vascular Medicine*. 2005; 5(2): 87–97.
- Linda L, Humphrey MD, et al. Homocysteine Level and Coronary Heart Disease Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008; 83(11): 1203–1212.
- Sherliker P, Lewington S, et al. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: A meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(4): 806–812.
- Prinz-Langenohl R, Brämsswig S, Tobolski O, Smulders YM, Smith DEC, Finglas PM, Pietrzik K. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C,T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 158: 2014–2021.
- Hursthouse NA, Gray AR, Miller JC, et al. Folate Status of Reproductive Age Women and Neural Tube Defect Risk: The Effect of Long-Term Folic Acid Supplementation at Doses of 140 µg and 400 µg per Day. *Nutrients*. 2011; 3(1): 49–62.