

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Metafolina – alternatywa dla suplementacji niedoboru folianów u kobiet ciężarnych

Metafolin – alternative for folate deficiency supplementation in pregnant women

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Zapewnienie właściwego stężenia folianów w organizmie, a tym samym zapobieganie rozwojowi wielu powikłań w populacji ogólnej oraz u kobiet ciężarnych, wymaga zwrócenia właściwej uwagi na możliwości suplementacji folianami.

Metafolina (stabilna sól wapniowa kwasu L-5-metyltetrahydrofoliowego, L-5-MTHF) jest główną aktywną formą zredukowanych folianów krążącą w osoczu, która bezpośrednio wchodzi w procesy metabolizmu folianów. Metafolina, w stosunku do kwasu foliowego, po podaniu wykazuje optimum absorpcji, porównywalną lub wyższą biodostępność oraz aktywność fizjologiczną.

Suplementacja metafoliną jest efektywna w obniżaniu stężenia homocysteiny w osoczu, podnoszenia stężenia folianów w osoczu i erytrocytach zarówno u kobiet planujących ciążę, będących w ciąży oraz u kobiet karmiących. Ponadto podawanie metafoliny omija wieloetapowy proces redukcji przed włączeniem do cyklu komórkowego folianów, jak również ewentualny niedobór aktywności enzymów uczestniczących w procesie redukcji folianów w nabłonku jelit (enzym DHFR oraz MTHFR).

Nie stwierdzono żadnych potencjalnych działań ubocznych i toksycznych podawania metafoliny. Opublikowane badania wymagają z pewnością potwierdzenia na większych liczebnie grupach pacjentek oraz dodatkowej analizy obecności poszczególnych genotypów polimorfizmu 677C>T genu MTHFR.

Analiza dostępnej literatury pozwala sugerować, że metafolina może być efektywną i bezpieczną suplementacją alternatywną dla kwasu foliowego oraz skutecznie zapobiegać wystąpieniu powikłań w przebiegu ciąży oraz powstawaniu szeregu wad u płodów i noworodków.

Słowa kluczowe: **metafolina / kwas foliowy / suplementacja ciężarnych /**

Adres do korespondencji:

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
60-535 Poznań, ul. Polna 33, Polska
tel. 061 8419613, fax: 061 8474651
e-mail: asm@data.pl

Otrzymano: 12.12.2012
Zaakceptowano do druku: 10.06.2013

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz. *Metafolina – alternatywa dla suplementacji niedoboru folianów u kobiet ciężarnych.*

Abstract

Proper folate supplementation is required in order to ensure proper folate concentration in the organism, and consequently to prevent the development of numerous complications in general population and pregnant women. Metafolin (stable calcium salt of L-5-methyltetrahydrofolate acid, L-5-MTHF) is the most active form of reduced folate circulating in plasma, which directly enters the metabolic process of folate. After administration metafolin shows optimum absorption, comparable or higher bioavailability as well as physiological activity when compared to folic acid.

Metafolin supplementation is effective in decreasing plasma homocysteine, as well as increasing folate in plasma and erythrocytes, in pregnant and breastfeeding women or those who wish to conceive. In addition, metafolin administration omits the multistage process of reduction before entering the folate cell cycle, as well as a possible deficiency of activity of enzymes participating in the reduction of folate process in the intestine epithelium (DHFR and MTHFR enzymes). So far, no potential adverse and toxic effects of metafolin management have been reported. The published findings require confirmation in larger groups of patients and an additional analysis of the presence of particular genotypes of 677C>T polymorphism of the MTHFR gene. Analysis of the recent literature reports suggests that metafolin could be an effective and safe alternative to folic acid supplementation and could effectively prevent complications in pregnancy and series birth defects in fetuses and newborns.

Key words: **metafolin / folic acid / supplementation / pregnancy /**

Wstęp

Właściwa suplementacja i utrzymanie odpowiedniego stężenia folianów w organizmie zapobiega przede wszystkim rozwojowi hiperhomocysteinemii, zaburzeniom syntezy puryn i pirymidyn oraz zaburzeniom metylacji DNA. Przemiana folianów wiąże się również ściśle z metylacją histonów, neurotransmiterów, fosfolipidów błon komórkowych, hormonów, czy mieliny. Zapewnia właściwą przemianę aminokwasów, jak metioniny, glicyny, seryny, cysteiny. Ten ostatni aminokwas bierze również udział w syntezie glutationu lub jest rozkładany do tauryny. Wobec udziału folianów w wielu procesach biochemicznych komórki zapewnienie odpowiedniego poziomu folianów redukuje ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, zakrzepicy, zaburzeń ze strony układu krwiotwórczego i nerwowego [1, 2].

Z drugiej strony regulacja zapotrzebowania na foliany wpływa na obniżenie ryzyka wystąpienia takich powikłań u ciężarnej jak stan przedrzucawkowy, poronienia nawracające, zgony wewnątrzmaciczne, hipotrofia płodu, czy wad organicznych u płodów i noworodków. Wiąże się to z hiperhomocysteinemią, bezpośrednim uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego, wzrostem aktywności układu krzepnięcia i powstawaniem blaszek miażdżycowych [3, 4, 5].

Innym ciekawym aspektem jest zmniejszenie ryzyka zaburzeń rozwoju mentalnego u dzieci. Foliany wpływają na wzrost i proliferację neuronów oraz komórek glejowych, jak również pośrednio są włączone w syntezę neurotransmiterów (dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina). W ten sposób mogą modulować również rozwój układu nerwowego już po zamknięciu cewy nerwowej [6]. W dużym badaniu obejmującym ocenę rozwoju psychomotorycznego, emocjonalnego oraz zachowania dzieci w 3 roku życia (3209 dzieci) wskazano, że niedobór folianów podczas ciąży (brak suplementacji, nieregularne suplementacja, późny początek suplementacji) koreluje z wysokim ryzykiem wystąpienia problemów emocjonalnych u dzieci [7].

Również w badaniu Julvez i wsp. obserwowano ścisły związek przyjmowania kwasu foliowego już we wczesnym okresie ciąży z prawidłowym rozwojem neuropsychologicznym u dzieci [8].

Suplementacja folianami

W celu zapewnienia właściwego poziomu folianów w organizmie, a tym samym zapobiegania rozwojowi wielu powikłań w populacji ogólnej oraz u kobiet ciężarnych od dawna polecane jest zwrócenie uwagi na możliwości suplementacji folianami. Naturalne foliany występują przede wszystkim w zielonych warzywach (brukselka, szparagi), roślinach strączkowych, drożdżach, żółtku jaja, wątrobie, czy owocach cytrusowych). Niestety naturalne foliany są niestabilne i ulegają rozkładowi pod wpływem światła, temperatury i działania tlenu, większość z nich ulega rozpadowi pod wpływem np. procesów obróbki żywności. Stąd szeroko wykorzystywanymi suplementami są kwas foliowy oraz w ostatnich latach również metafolina. U ciężarnych z uwagi na zwiększone zapotrzebowanie na foliany oraz na fakt, że niewielkie ilości folianów zmagazynowanych wcześniej w organizmie ciężarnej szybko ulegają wyczerpaniu wskazuje się na konieczność codziennej suplementacji folianami. Już w roku 1992 organizacja *US Centers for Disease Control and Prevention* wskazała na potrzebę suplementacji kwasem foliowym wszystkich ciężarnych w dawce 400-800 µg dziennie [9]. Rekomendowane jest również podawanie w powyższych dawkach kwasu foliowego kobietom planującym ciążę najlepiej 3 miesiące lub co najmniej 1 miesiąc przed koncepcją. W przypadku populacji ogólnej kobiet w wieku rozrodczym dawką wskazującą do suplementacji jest 250 µg folianów dziennie [10, 11].

Kwas foliowy (FA – *folic acid*), należący do witamin grupy B (witamina B9), chemicznie zbudowany jest z 3 części: pterydyny, kwasu p-aminobenzowego oraz kwasu L-glutaminowego. Organizm człowieka wykazuje zdolność syntezy samej pterydyny, ale bez możliwości jej łączenia z pozostałymi składnikami, stąd

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz. *Metafolina – alternatywa dla suplementacji niedoboru folianów u kobiet ciężarnych.*

FA musi być dostarczany z pokarmem. Tylko niewielkie ilości kwasu foliowego produkowane są przez bakterie jelitowe. Kwas foliowy jest więc formą syntetyczną suplementu dostarczanego w postaci tabletek lub wraz ze wzbogaconą żywnością, dodawany do niektórych produktów żywnościowych. Ani syntetyczny kwas foliowy, ani naturalne foliany (występujące głównie jako koniugaty poliglutaminianowe) zawarte w diecie człowieka nie są formami metabolicznie aktywnymi [2, 3]. W organizmie FA przekształcany jest do różnych postaci folianów, które są pochodnymi różniącymi się między sobą stopniem utlenienia pierścienia pterydyny oraz liczbą reszt kwasu glutaminowego. W nabłonku odcinka bliższego jelita cienkiego obydwie formy, FA oraz naturalne foliany, są absorbowane przez nośnik folianów PCTF (*proton coupled folate transporter*) i ulegają stopniowej redukcji. Forma najbardziej utleniona jaką jest kwas foliowy, przekształcana w szeregu reakcjach najpierw do dihydrofolianu (DHF), a później do L-stereoizomeru tetrahydrofolianu (THF). Obydwie reakcje katalizowane są przez enzym reduktazę dihydrofolianową (DHFR – *dihydrofolate reductase*). W wyniku tego powstaje 5,10-MTHF, który dzięki enzymowi reduktazie metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR – *metylenetetrahydrofolate reductase*) przekształcany jest następnie do L-5-metyltetrahydrofolianu (L-5-MTHF - *L-5-methyltetrahydrofolate*), który jest formą najbardziej zredukowanej. L-5-MTHF jest dominującą formą folianów bezpośrednio transportowaną do krwioobrotu, która może być włączona w procesy biologiczne komórki [10]. W osoczu L-5-MTHF może krążyć jako forma wolna, luźno związana z białkami, może również być przenoszony do wątroby przez nośnik folianów PCTF lub wykazujący duże powinowactwo do form zredukowanych, nośnik RFC (*reduced folate carrier 1*) [3, 10].

W ostatnich latach wskazuje się również na możliwość efektywnej suplementacji metafoliną, która jest stabilną solą wapniową kwasu L-5-MTHF. Metafolina jest naturalną, zredukowaną formą folianów, która szybko ulega hydrolizie do L-5-MTHF stanowiącego 90-98% folianów krążących w osoczu. Po podaniu metafolina w przeciwieństwie do FA, który w nabłonku jelita, jak opisano powyżej, jest stopniowo redukowany, bezpośrednio ulega wchłanianiu w nabłonku jelitowym i jest wydzielany do krwi. Podkreślenia wymaga fakt, że metafolina nie podlega reakcjom redukcji katalizowanym przez enzymy DHFR oraz MTHFR przed włączeniem do procesów metabolicznych folianów w komórce. Dzięki temu następuje omińnięcie ewentualnego genetycznie uwarunkowanego niedoboru aktywności tych enzymów DHFR i MTHFR, co jest szczególnie ważne u kobiet nosicielek genotypów homozygotycznych zmutowanych pod względem polimorfizmów 677C>T, 1298A>C genu *MTHFR* oraz 238C>T, 458A>T genu *DHFR* warunkujących zmniejszoną aktywność enzymów. W porównaniu do FA absorpcja metafoliny przebiega szybciej z omińnięciem kilku reakcji chemicznych i szybciej związek ten może być bezpośrednio wykorzystany w procesach komórkowych [12].

Porównanie wpływu suplementacji FA oraz metafoliny (L-5-MTHF) na stężenie Hcy i folianów

Parametrami m. in. określającymi farmakologię leków i suplementów w organizmie jest absorpcja, biodostępność oraz aktywność fizjologiczna. W zakresie absorpcji De Meer i wsp., wskazali na co najmniej podobne lub nieco większe wchłanianie

dla L-5-MTHF w przypadku podawania równoważnych dawek L-5-MTHF i FA w tych samych grupach wiekowych badanych pacjentów [13].

W szeregu prac wskazano na lepsze efekty stosowania dawek prewencyjnych metafoliny w porównaniu do FA na wzrost poziom folianów w osoczu, w erytrocytach (RBC – *red blood cells*) oraz spadek stężenia homocysteiny w osoczu [3, 10]. Fohr i wsp. analizując grupę 160 kobiet niemieckich (zdrowe ochotniczki) stosowali dawkę dzienną: 400 µg/d FA, 480 µg/d L-5-MTHF oraz placebo. Po 8 tyg. obserwacji odnotowano obniżenie stężenia homocysteiny (Hcy) oraz wzrost stężenia folianów w osoczu i krwinkach czerwonych. U nosicielek genotypu homozygotycznego zmutowanego 677TT *MTHFR* stężenie całkowitej Hcy (tHcy) obniżyło się z 7,37 do 6,83 µmol/L (suplementacja FA 400 µg/d) oraz 10,40 do 8,71 µmol/L (suplementacja L-MTHF 480 µg/d). Poziom folianów w osoczu przy suplementacji L-MTHF 480 µg/d wzrósł z 16,5 aż do 82,3 nmol/L, a poziom folianów w RBC z 422 do 674 nmol/L [14].

W pracy Venna i wsp. pokazano, że L-5-MTHF był tak samo efektywny w obniżeniu stężenia tHcy w osoczu jak podawanie FA w przebiegu 24-tyg. randomizowanego badania. Zdrowi ochotnicy (n=155) przyjmowali: 100 µg/d FA, 113 µg/d L-5-MTHF lub placebo. W próbkach pobranych po 8, 16, 24 tygodniach analizowano stężenie tHcy, folianów w osoczu i stężenie folianów w RBC [5]. Po 24 tyg. poziom tHcy w osoczu zmniejszył się procentowo w grupie, która przyjmowała L-5-MTHF w porównaniu do grupy, która przyjmowała FA. W badaniu pokazano, że L-5-MTHF był bardziej efektywny w zmniejszaniu stężenia tHcy w osoczu ($p<0,05$), natomiast różnice w przyroście stężenia folianów w osoczu oraz RBC nie różniły się statystycznie istotnie [15].

Podobnie w badaniu Houghton i wsp. wśród ciężarnych kobiet kanadyjskich wskazano, że suplementacja L-5-MTHF (416 µg/d) jest co najmniej tak samo efektywna w obniżaniu tHcy jak suplementacja FA (400 µg/d), co więcej bardziej efektywna w magazynowaniu folianów w erytrocytach w porównaniu do suplementacji FA. W badaniu brały udział 64 kobiety w okresie 16 tygodni po porodzie (21 kobiet w grupie otrzymującej L-5-MTHF, 21 kobiet otrzymujących FA, 22 kobiety – placebo). Po 16 tyg. obserwacji stężenie folianów w RBC w grupie kobiet suplementowanej L-5-MTHF było większe w porównaniu do grupy kobiet, którym podawano FA ($p<0,05$) oraz placebo ($p<0,002$) [16].

W randomizowanym 24-tyg. badaniu obejmującym 135 kobiet otrzymujących 400 µg/d FA, 416 µg/d L-5-MTHF, 208 µg/d L-5-MTHF lub placebo wskazano, że L-5-MTHF jest właściwą alternatywą dla podawania FA w redukcji osoczowego stężenia homocysteiny [17].

W 2006 roku Lamers i wsp. zaprezentowali badanie pokazujące większe stężenie folianów w RBC po suplementacji L-5-MTHF w porównaniu do FA u kobiet kanadyjskich w wieku rozrodczym. Grupa 144 kobiet (wiek 19-33 lat) została podzielona na podgrupy, którym odpowiednio podawano: FA 400 µg/d, L-5-MTHF 416 µg/d, L-5-MTHF 208 µg/d oraz placebo codziennie przez 24 tyg. Stężenie folianów w RBC było statystycznie istotnie wyższe w podgrupie otrzymującej L-5-MTHF 416 µg/d w porównaniu do podgrup otrzymujących FA lub L-5-MTHF w dawce o połowę mniejszej ($p<0,001$) [18].

Również w badaniu Litynski i wsp. u kobiet ze Szwajcarii

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz. *Metafolina – alternatywa dla suplementacji niedoboru folianów u kobiet ciężarnych.*

Tabela 1. Badania porównujące suplementację kwasem foliowym i metafoliną.

Autor, rok	Rasa/grupa etniczna Liczebność gr. badanej	Czas stosowania suplementacji	Stosowane dawki	Najważniejsze wyniki
<i>Litynski et al., Eur J Clin Invest 2002</i>	kaukaska/szwajcarska kobiety i mężczyźni n=40, 19-69 lat podgrupy: 20 osób 677CC MTHFR 20 osób 677TT MTHFR	7 tyg. nast. okres obserwacji 6 m-cy podwójnie ślepe randomizowane	L-5-MTHF: 400 µg/d FA: 400 µg/d	osocze tHcy (µmol/L) (po 7 tyg.): grupa L-5-MTHF: 677CC 11,6-9,0-8,7 (p<0,005) 677TT 16,9-12,3-11,6 (p<0,005) po 6 m-cach 12,1-16,9 (p<0,01) grupa FA: 677CC 12,6-9,2-9,2 (p<0,005) 677TT 15,6-11,7-9,1 (p<0,005)
<i>Fohr et al., Am J Clin Nutr 2002</i>	kaukaska/niemiecka kobiety nieciężarne n=160, 19-39 lat B12 w osoczu ≥110pmp/L	8 tyg. podwójnie ślepe randomizowane badanie z placebo	L-5-MTHF: 480 µg/d FA: 400 µg/d	osocze tHcy u nosicieli 677TT (µmol/L) (po 8 tyg.): L-5-MTHF 480 µg – 10,40→8,71 FA 400 µg – 7,37→6,83 Placebo – 7,58→8,92 osocze foliany (nmol/L) (po 8 tyg.): L-5-MTHF 480 µg – 16,5→82,3 FA 400 µg – 15,0→27,9 Placebo – 15,5→14,0 RBC foliany (nmol/L) (po 8 tyg.): L-5-MTHF 480 µg – 422→674 FA 400 µg – 372→608 Placebo – 392→481
<i>Venn et al., Am J Clin Nutr 2003</i>	kaukaska/nowozelandzka kobiety i mężczyźni n=155, >18 lat podgrupy: n=52 gr. FA n=53 gr. L-MTHF n=50 placebo	24 tyg. podwójnie ślepe randomizowane badanie z placebo	L-5-MTHF: 113 µg/d FA: 100 µg/d	osocze tHcy (µmol/L) (po 24 tyg.): L-5-MTHF 113 µg – 8,8→7,4 (-14,6%) FA 100 µg – 8,4→7,6 (-9,3%) Placebo – 8,5→8,5 osocze foliany (nmol/L) (po 24 tyg.): L-5-MTHF 113 µg – 17,5→25,6 (34%) FA 100 µg – 23,3→34,5 (52%) Placebo – 19,7→20,5 RBC foliany (nmol/L) (po 24 tyg.): L-5-MTHF 113 µg – 814→984 (23%) FA 100 µg – 915→1137 (31%) Placebo – 884→848
<i>Lamers et al., Am J Clin Nutr 2004</i>	kaukaska/niemiecka kobiety nieciężarne n=135, 18-35 lat podgrupy: n=34 gr. FA n=35 gr. L-MTHF 416 µg n=32 gr. L-MTHF 208 µg n=34 placebo	24 tyg. podwójnie ślepe randomizowane badanie z placebo	L-5-MTHF: 416 µg/d 208 µg/d FA: 400 µg/d	osocze tHcy (µmol/L) (po 24 tyg.): L-5-MTHF 416 µg – 8,3→6,8 L-5-MTHF 208 µg – 8,1→6,7 FA 400 µg – 8,2→7,1 Placebo – 8,1→8,3 osocze foliany (nmol/L) (po 24 tyg.): L-5-MTHF 416 µg – 13,3→35,5 L-5-MTHF 208 µg – 14,6→27,9 FA 400 µg – 14,4→34,7 Placebo – 14,1→13,7
<i>Lamers et al., Am J Clin Nutr 2006</i>	kaukaska/niemiecka kobiety nieciężarne n=136, 19-33 lat podgrupy: n=34 gr. FA n=35 gr. L-MTHF 416 µg n=33 gr. L-MTHF 208 µg n=34 placebo	24 tyg. randomizowane badanie z placebo	L-5-MTHF: 416 µg/d 208 µg/d FA: 400 µg/d	stęż. folianów w RBC Stat. istotnie wyższe w podgrupie otrzymującej L-5-MTHF 416µg/24h w porównaniu do podgrup otrzymującej FA lub L-5-MTHF w dawce o potęgę mniejszej (p<0,001)
<i>Houghton et al., Am J Clin Nutr 2006</i>	kaukaska/kanadyjska kobiety po porodzie n=64, 16-40 lat w czasie ciąży podawano: FA 1000 µg/24 h n=22 - placebo n=21 - gr. FA n=21 - gr. L-MTHF	16 tyg. podwójnie ślepe randomizowane badanie z placebo	L-5-MTHF: 416 µg/d FA: 400 µg/d	osocze tHcy (µmol/L) (po 16 tyg.): L-5-MTHF 416 µg – 8,1 FA 400 µg – 8,7 Placebo – 8,4 śred. stęż. folianów w RBC (nmol/L) (po 16 tyg.): L-5-MTHF – 2178 FA – 1967 Placebo – 1390
<i>Prinz-Langenohl et al., Brit J Pharmacol 2009</i>	kaukaska/niemiecka kobiety nieciężarne n=24 podgrupy: n=16, 677CC MTHFR n=8, 677TT MTHFR	randomizowane (crossover design) pomiar stęż. folianów w ciągu 8 h po podaniu	L-5-MTHF: 416 µg/d FA: 400 µg/d	podawanie L-5-MTHF bardziej efektywnie podwyższa poziom folianów w osoczu w porównaniu do podawania FA AUC, C _{max} , – statystycznie istotnie większe t _{max} – statystycznie istotnie krótszy dla L-5-MTHF w porównaniu do FA dla obydwu genotypów
<i>Bentley et al., Clin Therapeut 2011</i>	populacja USA kobiety ciężarne n=112, 19-39 lat podgrupy: n=59, rasa kaukaska n=42, rasa czarna n=11, inne rasy	obserwacja – całą ciążę badanie w I, II oraz III trym.	grupa I: n=58 L-5-MTHF 1130 µg/d Wit. B12 – 500-1000 µg/d grupa II: n=54 FA – 400-1000 µg/d Wit. B12 – 0-12 µg/d	grupa I vs. grupa II poziom hemoglobiny (g/dL) I trym. 12,4 vs. 12,1 (p=ns) II trym. 11,8 vs. 11,3 (p=0,011) III trym. 11,8 vs. 10,7 (p=0,001) anemia 39,7 vs. 40,0% (p=0,001)

AUC – pole pod krzywą, C_{max} – maksymalne stężenie, t_{max} – czas, potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz. *Metafolina – alternatywa dla suplementacji niedoboru folianów u kobiet ciężarnych.*

wskazano, że stosowanie niskich dawek L-5-MTHF (400 µg/d) ma porównywalny efekt do podawania FA (400 µg/d). Dawki te stosowano u nosicieli genotypu *677CC MTHFR* (10 osób) oraz *677TT MTHFR* (10 osób). Po 7 tyg. stosowania odnotowano różnice statystycznie istotne pomiędzy poziomem wyjściowym tHcy a końcowym, po 7 tygodniach stosowania L-5-MTHF oraz FA niezależnie od obecności genotypu *MTHFR*. Co ciekawsze po 6 miesiącach od zaprzestania podawania stężenie tHcy pozostawało statystycznie niższe u nosicieli genotypu *677TT MTHFR* [19].

W analizie przeprowadzonej przez Prinz-Langenohl i wsp. zasugerowano, że podawanie L-5-MTHF bardziej efektywnie podwyższa poziom folianów w osoczu w porównaniu do podawania FA. W badaniu zebrano 24 nieciążarne kobiety z populacji niemieckiej, dodatkowo podzielono grupę badaną w zależności od obecności genotypu *MTHFR* na homozygoty typu dzikiego *677CC* (n=8) oraz homozygoty zmutowane *677TT* (n=16). Pacjentkom podawano FA 400 µg/d oraz L-5-MTHF 416 µg/d w sposób randomizowany (*crossover design*), stężenie folianów było mierzone w ciągu 8 godzin po podaniu folianów. Pomiar pola pod krzywą (AUC – *area under curve*) oraz maksymalnego stężenia (C_{max} – *max concentration*) był statystycznie istotnie większy oraz maksymalnego czasu (t_{max} – *max time*) statystycznie istotnie krótszy dla L-5-MTHF w porównaniu do FA dla obydwu genotypów. Niezależnie od nosicielstwa genotypów *MTHFR* podawanie L-5-MTHF wpływa na wzrost stężenia folianów w osoczu znacząco bardziej niż FA [20].

Bentley i wsp. w populacji kobiet Teksasu z USA (112 ciężarnych) wskazała na wyższy poziom hemoglobiny u ciężarnych poddanych suplementacji medycznymi preparatami zawierającymi L-5-MTHF w porównaniu do ciężarnych suplementowanych witaminami zawierającymi FA. Badania przeprowadzone w grupie 112 ciężarnych suplementowanych od początku I trym. ciąży wskazały na znaczny wzrost poziomu hemoglobiny już w II i III trym. u ciężarnych przyjmujących preparaty zawierające 1130 µg/d L-5-MTHF oraz witaminę B12 500-1000 µg/d w porównaniu do poziomu hemoglobiny mierzonego u ciężarnych suplementowanych witaminami zawierającymi FA 400-1000 µg/d oraz witaminę B12 0-12 µg/d (różnica statystycznie istotna). Drugim ciekawym wynikiem była obserwacja mniejszego procentu występowania anemii w pierwszej grupie ciężarnych (suplementacja L-5-MTHF) ($p=0,001$) [21]. Dane z powyższych badań zebrano w tabeli I.

Inne korzyści wynikające z podawania metafoliny

Podawanie FA w wysokich dawkach, powyżej 1 mg dziennie dla dorosłych (UL – *upper intake level*) [3], może wywoływać pewne niekorzystne efekty, co nie było obserwowane przy podawaniu naturalnych zredukowanych folianów. Stąd wskazuje się, że suplementacja metafoliną kobiet ciężarnych może zmniejszyć potencjalny niekorzystny wpływ stosowania zbyt wysokich dawek kwasu foliowego [3, 4].

Kilka doniesień wskazuje, że duże dawki FA mogą wpływać na absorpcję niektórych pierwiastków np. cynku, poprzez wspólne formowanie nierozpuszczalnych kompleksów w kwaśnym środowisku pH żołądka. Powstający niedobór cynku z kolei prowadzi do zaburzeń odpowiedzi immunologicznej, zaburzeń w zakresie przewodu pokarmowego i dysfunkcji neurologicznych [22]. Niektóre prace jednak nie sugerują niekorzystnego wpływu

podawania kwasu foliowego na absorpcję cynku [23].

Rozważa się również potencjalny związek przewlekłego podawania FA w wysokich dawkach z ryzykiem rozwoju nowotworów [9, 24, 25]. Badania obserwacyjne wskazują, że wiąże się to ze wzrostem ryzyka powstania raka prostaty, piersi i jelita grubego [26, 27, 28]. Prawdopodobnie ważne jest tutaj dobranie odpowiedniej dawki i długości czasu podawania FA, gdyż te parametry mogą wywierać działanie modulacyjne na rozwój nowotworów. Podczas kiedy podawanie FA nawet przez dłuższy czas w dawkach poniżej 1 mg/d hamuje rozwój nowotworu w zdrowych tkankach, w dużych dawkach może przyspieszać karcynogenezę i progresję już obecnych nowotworów [24, 25].

Zwrócono również uwagę na zaburzenia metylacji u kobiet nosicielek zmutowanego genotypu *677TT* genu *MTHFR*, warunkującego zmniejszoną aktywność enzymu. U tych kobiet niedobór FA poprzez wpływ na cykl metioninowy i procesy metylacji może wywoływać hipometylację DNA, wzrost liczby mutacji oraz zaburzenia mechanizmów reparacyjnych DNA. Ponadto FA podawany w dużych dawkach częściowo nie ulega redukcji i transportowany jest bezpośrednio do osocza w formie utlenionej, stąd zwiększanie dawek FA nie wpływa na poprawę procesu metylacji. Podawanie metafoliny, szczególnie u kobiet nosicielek genotypu *677TT MTHFR*, którego obecność wiąże się z hipometylacją DNA, wysokie dawki niezmetabolizowanego kwasu foliowego mogą maskować rozwój nowotworów [9, 24, 25]. Suplementacja metafoliną może zapewnić właściwą dawkę naturalnych folianów w organizmie hamując rozwój nowotworów.

Przyjmowanie FA w dużych dawkach może również maskować zmiany spowodowane niedoborem witaminy B12 i prowadzi do opóźnienia diagnozy i leczenia objawów neurologicznych (zaburzenia funkcji poznawczych) spowodowanych niedoborem folianów [29]. Takiego efektu nie potwierdzono przy suplementacji kobiet ciężarnych metafoliną [3, 30].

Pomimo więc wskazania na duże korzyści suplementacji FA u kobiet ciężarnych i płodów, zawsze należy przeanalizować potencjalne ryzyko podawania FA szczególnie w wysokich dawkach i rozważyć wdrożenie suplementacji metafoliną [4, 12].

Podsumowanie

Suplementacja metafoliną zapewnia podawanie L-5-MTHF, która jest główną aktywną formą zredukowanych folianów krążącą w osoczu oraz dominującą formą folianów obecną w żywności i bezpośrednio wchodzi w procesy metabolizmu folianów. Przyjmowanie takiej właśnie formy, która charakteryzuje się bezpośrednią biodostępnością zapewnia odpowiednią wysycającą dawkę potrzebną w organizmie do prawidłowego działania cyklu folianów. W licznych pracach wskazywane są potencjalne korzyści suplementacji metafoliną [3, 10, 20].

Metafolina w stosunku do FA wykazuje po podaniu optimum absorpcji, porównywalną lub wyższą biodostępność oraz aktywność fizjologiczną. Suplementacja metafoliną jest co najmniej również skuteczna i efektywna w celu obniżania stężenia Hcy w osoczu, podnoszenia stężenia folianów w osoczu i erytrocytach u kobiet planujących ciążę, będących w ciąży oraz u kobiet karmiących. Podawanie metafoliny omija również wieloetapowy proces redukcji przed włączeniem do cyklu komórkowego folianów, jak również ewentualny niedobór aktywności enzymów uczestniczących w procesie redukcji folianów w nabłonku jelit (enzym DHFR oraz MTHFR).

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz. *Metafolina – alternatywa dla suplementacji niedoboru folianów u kobiet ciężarnych.*

W przypadku podawania metafoliny nie odnotowuje się także potencjalnej interakcji z inhibitorami DHFR. Nie stwierdzono żadnych potencjalnych działań ubocznych i toksycznych podawania metafoliny. Badania te wymagają z pewnością potwierdzenia na większych liczebnie grupach pacjentek oraz dodatkowej analizy polimorfizmu genu *MTHFR* oraz innych genów uczestniczących w metabolizmie folianów.

W konsekwencji powyższych rozważań można sugerować, że metafolina może skutecznie zapobiegać wystąpieniu powikłań w przebiegu ciąży oraz zapobiegać wystąpieniu szeregu wad u płodów i noworodków [30, 31].

Metafolina może być również efektywną i bezpieczną suplementacją alternatywną dla FA, przynoszącą szczególne korzyści u kobiet nosicielek zmutowanych wariantów polimorficznych genów kodujących enzymy metabolizmu folianów.

Piśmiennictwo

- Ueland P, Hustad S, Schneede J, [et al.]. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci.* 2001, 22, 195-201.
- Czeczot H. Kwas foliowy w fizjologii i patologii. *Postępy Hig Med. Dosw.* 2008, 62, 405-419.
- Fekete K, Berti C, Cetin I, [et al.]. Perinatal folate supply: relevance in health outcome parameters. *Matern Child Nutr.* 2010, 6, 23-38.
- Greenberg J, Bell S, Guan Y, [et al.]. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol.* 2011, 4, 52-59.
- Baumert M, Paprotny M, Łukasz K, [et al.]. Plasma homocysteine concentrations in mothers and term and preterm newborns. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 761-766.
- Roza S, van Batenburg-Eddes T, Steegers E, [et al.]. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: The Generation R Study. *Br J Nutr.* 2010, 103, 445-452.
- Steenweg-de Graaff J, Roza S, Steegers E, [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.
- Julvez J, Fortuny J, Mendez M, [et al.]. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy and four-year-old neurodevelopment in a population-based birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009, 23, 199-206.
- Herrmann W, Obeid R. The mandatory fortification of staple foods with folic acid. *Dtsch Arztebl Int.* 2011, 108, 249-254.
- Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2010, 49, 535-548.
- Lamers Y. Folate recommendations for pregnancy, lactation, and infancy. *Ann Nutr Metab.* 2011, 59, 32-37.
- Greenberg J, Bell S. Multivitamin supplementation during pregnancy: emphasis on folic acid and L-methylfolate. *Rev Obstet Gynecol.* 2011, 4, 126-127.
- De Meer K, Smulders Y, Dainty J, [et al.]. [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid supplementation and absorption and initial elimination of folate in young and middle-aged adults. *Eur J Clin Nutr.* 2005, 59, 1409-1416.
- 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, 275-282.
- Venn B, Green T, Moser R, Mann J. Comparison of the effect of low-dose supplementation with L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid on plasma homocysteine: a randomized placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr.* 2003, 77, 658-662.
- 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.
- Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Pitrik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr.* 2006, 84, 156-161.
- Litynski P, Loehrer F, Linder L, [et al.]. Effect of low doses of 5-methyltetrahydrofolate and folic acid on plasma homocysteine in healthy subjects with or without the 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Eur J Clin Invest.* 2002, 32, 662-668.
- Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Tobolski O, [et al.]. [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. *Br J Pharmacol.* 2009, 158, 2014-2021.
- 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.
- Hotz C, Brown K. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZINCG). Technical Document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food and Nutrition Bulletin.* 2004, 25, 99-203.
- Green T, Skeaff C, Whiting S, [et al.]. Effect of folic acid supplementation on plasma zinc concentration of young women. *Nutrition.* 2003, 19, 522-523.
- Kim Y. Does a high folate intake increase the risk of breast cancer? *Nutr Rev.* 2006, 64, 468-475.
- Ulrich C, Potter J. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006, 15, 189-193.
- Figueiredo J, Grau M, Haile R, [et al.]. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009, 101, 432-435.
- Charles D, Ness A, Campbell D, [et al.]. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ.* 2004, 329, 1375-1376.
- Williams E. Folate, colorectal cancer and the involvement of DNA methylation. *Proc Nutr Soc.* 2012, 71, 592-597.
- Morris M, Jacques P, Rosenberg I, Selhub J. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am J Clin Nutr.* 2010, 91, 1733-1744.
- Frankenburg F. Folate supplementation: it sit safe and effective? *J Clin Psychiatry.* 2009, 70, 767-769.
- Brämwig S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y, [et al.]. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. *Int J Vitam Nutr Res.* 2009, 79, 61-70.