

Kwas foliowy czy metafolina w świetle Evidence Based Medicine

Folic acid versus metafolin in Evidence Based Medicine

© GinPolMedProject 2 (20) 2011

Artykuł poglądowy/Review article

AGNIESZKA DROSDZOL-COP, VIOLETTA SKRZYPULEC-PLINTA
Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta

Adres do korespondencji/Address for correspondence:
Agnieszka Droszol-Cop
ul. Medyków 12, 40-752 Katowice
tel./fax +48 32 20 88 629, e-mail: cor111@poczta.onet.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	994/1211
Tabele/Tables	0
Ryciny/Figures	0
Piśmiennictwo/References	14

Received: 01.03.2011

Accepted: 14.03.2011

Published: 10.04.2011

Streszczenie

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca suplementację 0,4mg kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym i w pierwszym trymestrze ciąży. 5-metylotetrahydrofolian i kwas foliowy wykazują podobną aktywność biologiczną, przyswajalność i w podobnym stopniu redukują stężenie homocysteiny w surowicy krwi. 5-metylotetrahydrofolian znacznie podnosi stężenie folianów w surowicy krwi i w erytrocytach w porównaniu do kwasu foliowego. 5-metylotetrahydrofolian może stanowić alternatywną formę suplementacji folianów. Niezbędne są nadal badania porównujące ostateczny wpływ ekwiwalentnych dawek 5-metylotetrahydrofolian i kwasu foliowego na stopień redukcji występowania wad cewy nerwowej u płodu.

Słowa kluczowe: kwas foliowy, metylo-tetrahydrofolian, reduktaza metylenotetrahydrofolianowa, wady cewy nerwowej

Summary

Polish Gynecological Society recommends the supplementation with 0.4mg of folic acid in periconceptional period and the first trimester of pregnancy. 5-methyltetrahydrofolate and folic acid have similar biological activity, bioavailability and comparably reduce plasma homocysteine concentration. 5-methyltetrahydrofolate more effectively increases plasma and red blood cell folate levels compared with folic acid. 5-methyltetrahydrofolate might constitute an alternative form of folate supplementation. Research on the effect of 5-methyltetrahydrofolate and folic acid equimolar doses on the reduction level of neonatal neural tube defects are essential.

Key words: folic acid, methyltetrahydrofolate, methylenetetrahydrofolate reductase, neural tube defects

ZASTOSOWANIE FOLIANÓW U KOBIET CIĘŻARNYCH

Odpowiednia suplementacja wielowitaminowo-mineralna kobiet w okresie przedkoncepcyjnym i w czasie ciąży jest istotnym elementem zapewniającym prawidłowy rozwój ciąży.

Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) w zakresie opieki przedkoncepcyjnej i opieki przedporodowej w ciąży o prawidłowym przebiegu (2005 i 2008 rok) zalecają w ramach zasad racjonalnego odżywiania w czasie ciąży spożywanie 1 litra mleka/produktów mlecznych dziennie, tłuszczu zawierających głównie wielonienasycone kwasy tłuszczowe, suplementację 150–200 µg jodu dziennie oraz 0,4 mg kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym i pierwszym trymestrze ciąży. U kobiet, które urodziły w przeszłości dziecko z wadą cewy nerwowej dawka kwasu foliowego powinna być zwiększona 10-krotnie do 4 mg/dobę [1,2]. Eksperti PTG podkreślają, iż zalecane codzienne spożycie folianów zmniejsza o 70% ryzyko wady cewy nerwowej u płodu (bezczaszkiwie, rozszczepy kręgosłupa, przepukliny mózgowe, przepukliny oponowo-rdzeniowe, wodogłowie); a ze względu na częste występowanie defektów enzymatycznych (reduktazy metylenotetrahydrofolianowej – MTHFR) i związanych z nimi zaburzeń w szlaku przemiany kwasu foliowego do aktywnej postaci 5-metylotetrahydrofolianu (5-MTHF), korzystna jest bezpośrednia suplementacja postaci aktywnej folianu – metafoliny. Suplementacja witaminowo-mineralna w każdym przypadku powinna podlegać indywidualizacji i zmianom w zależności od nawyków żywieniowych i przynależności do grupy ryzyka (m.in. młodociane ciężarne, ciężarne wywodzące się z niekorzystnych środowisk socjoekonomicznych, ciężarne z niedoborem masy ciała i niedostateczną podażą substancji odżywczych, ciężarne z przewlekłymi schorzeniami powodującymi zaburzenia wchłaniania jelitowego oraz ciężarne ze specyficznymi nawykami żywieniowymi) [1-3].

POLIMORFIZM METABOLIZMU FOLIANÓW

Kwas foliowy po spożyciu nie wykazuje bezpośredniej aktywności, ale wchodzi w cykl metaboliczny i ulega przemianom, których ostatecznym produktem jest 5-MTHF - biologicznie aktywna forma folianu, niezbędna w procesie degradacji homocysteiny (Hcy). Kluczowym enzymem w metabolizmie folianów jest reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR), która katalizuje konwersję 5,10-metylenotetrahydrofolianu do 5-MTHF [4].

Badania kliniczne wykazały, iż u około 50% populacji Europy stwierdza się polimorfizm genu kodującego MTHFR związany ze zmianą zasady nukleinowej cytozyny (C) na tyminę (T) w miejscu 677 tego genu (C677T), co klinicznie przekłada się na powstanie termolabilnego wariantu tego enzymu z niższą aktywno-

ADMINISTRATION OF FOLATES IN PREGNANT WOMEN

A suitable multivitamin and mineral supplementation in the preconceptive period and during pregnancy is vital for ensuring normal course of gestation.

The guidelines issued by the experts of the Polish Gynecological Society (Pol. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, PTG) with respect to preconceptive care and pre-labour management in normal pregnancy (as of 2005 and 2008) indicate in line with the principles of rational diet during pregnancy ingesting 1 litre of milk/dairy products daily, fats containing mainly polyunsaturated fatty acids and a daily supplementation with 150–200 µg of iodine as well as 0,4 mg of folic acid in the periconceptive period and in the first gestational trimester. Women who previously gave birth to a child with neural tube defect should receive a 10-fold dose of folic acid amounting to 4 mg/day [1,2]. PTG experts make a point of the effect daily intake of folates has in reducing by 70% the risk of fetal neural tube defects (acrania, spinal fissures, cerebral hernias, meningo-spinal hernias, hydrocephalos). Whereas direct supplementation with the active form of folates – metafolin – proves beneficial in decreasing the risk of enzymatic defects (methylene tetrahydrofolate reductase – MTHFR) and the concomitant disorders of the metabolism pathway of folic acid to the active form of 5-methyl tetrahydrofolate (5-MTHF). Vitamin-mineral supplementation should be adjusted to the individual needs of every subject in view of the preexisting dietary habits and adherence to risk group (such as pregnancy in adolescence, pregnancy in a socio-economically challenged environment, deficient maternal body mass and insufficient nutrient supply, maternal chronic disease with impaired enteral absorption, maternal specific dietary habits) [1-3].

POLYMORPHISM OF FOLATE METABOLISM

After digestion folic acid fails to show activity. Instead, it undergoes a metabolic cycle and is subject to metamorphoses that eventually produce 5-MTHF – a biologically active folate form, indispensable in the process of homocysteine (Hcy) degradation. The enzyme to play an essential role in the metabolism of folates is methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) that induces the conversion of 5,10-methylene tetrahydrofolate into 5-MTHF [4].

Clinical trials have revealed that approximately 50% of Europe's population is found to evince MTHFR-encoding gene polymorphism, involving the replacement of the nucleic base cytosine (C) into thymine (T) at site 677 of this gene (C677T), what in clinical terms presents as the formation thermolabile variation of this enzyme with a lower activity profile. A normal MTHFR gene of 677CC type encodes the enzyme with the highest activity enzyme (100%). In 677CT heterozygotes enzymatic activity drops to 75%, while in 677TT

ścią. Prawidłowy gen MTHFR typu 677CC koduje enzym o najwyższej aktywności (100%); u heterozygot 677CT aktywność enzymu spada do 75%, a u homozygot 677TT stwierdza się najniższą aktywność tego enzymu – około 35%. Szacuje się, że w populacji ludzi rasy białej kaukaskiej polimorfizmy typu CT występują z częstością około 40% i TT z częstością 10-12% [4,5].

Polimorfizm genu kodującego MTHFR i zmniejszona aktywność tego enzymu powoduje zmniejszenie stężenia aktywnej postaci folianów w surowicy krwi (5-MTHF) i w pierwszej kolejności wzrost ryzyka występowania wad cewy nerwowej u płodu (wzrost 2,6-krotny u homozygot i 1,5-krotny u heterozygot) oraz zaburzenia szlaku metabolicznego homocysteiny (upośledzenie metylacji Hcy) i w konsekwencji podwyższenie jej stężenia w surowicy krwi, co może upośledzać semikonserwatywną replikację kwasu DNA, procesy transkrypcji, translacji i biosyntezy białek. Wykazano, iż hiperhomocysteinemia jest istotnym czynnikiem ryzyka nie tylko schorzeń układu sercowo-naczyniowego, ale również stanów wikłających przebieg ciąży (wady cewy nerwowej u płodu, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, nadciśnienie indukowane ciążą, stany przedrzucawkowe, poronienia samoistne, ablacje łożyska) [4-6].

METAFOLINA CZY KWAS FOLIOWY

Odpowiednia suplementacja folianów (odpowiednia dawka i czas stosowania) zapewnia docelowo prawidłowe stężenie folianów w surowicy krwi i erytrocytach oraz obniża znamienne poziomy homocysteiny zarówno u kobiet z prawidłową funkcją enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej, jak i w przypadku polimorfizmu genu kodującego ten enzym. W konsekwencji nie dochodzi do zwiększenia ryzyka wad układu nerwowego płodu i patologii ciąży [7,8].

Dobrym wskaźnikiem długoterminowej suplementacji folianami jest ich poziom mierzony w erytrocytach, które magazynują i mają zdolność uzupełniania poziomu folianów w osoczu w przypadku niedoborów dietetycznych. Daly i wsp. oszacowali, iż poziom folianów w krwinkach czerwonych wynoszący powyżej 906nmol/L jest wystarczający dla prawidłowego rozwoju cewy nerwowej u płodu. Stężenie folianów w erytrocytach poniżej 340nmol/L koreluje z 8-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia wady cewy nerwowej; w przypadku zakresu stężeń pomiędzy 340-453nmol/L ryzyko wad rośnie 4-krotnie, 453-680nmol/L – 3-krotnie i 680-906nmol/L – 2-krotnie [7,8].

Istnieje wiele kontrowersji dotyczących wyboru formy folianów (kwas foliowy vs. metafolina) w suplementacji kobiet w okresie preimplantacyjnym i w czasie ciąży. Dostępnych jest kilka badań porównujących zastosowanie kwasu foliowego i aktywnej postaci folianów (5-metylotetrahydrofolianu) i ich wpływ na docelowe stężenie folianów w surowicy krwi, erytrocytach i stężenie homocysteiny u kobiet z prawidłową

homozygotów – najniższą aktywność tego enzymu jest found – approximately 35%. It is assessed that among the white Caucasian race CT type polymorphisms occur with an incidence of approximately 40% and of the type TT - 10-12% [4,5].

Polymorphism of the gene encoding MTHFR and the decreased activity of this enzyme causes lower concentrations of the active forms of folates in blood serum (5-MTHF) and, first and foremost, elevated risk of fetal neural tube defects (2,6-fold increase in homozygotes and 1,5-fold in heterozygotes) as well as homocysteine metabolism pathway disorders (Hcy methylation impairment) and the resulting increase in its concentration in blood serum, further potentially leading to the impairment of semiconservative replication of DNA acid, transcription, translation and protein synthesis processes. Hyperhomocysteinemia has been shown to be a significant risk factor of not only the cardiovascular system diseases but also of gestational complications (fetal neural tube defects, intrauterine growth restriction, pregnancy-induced hypertension, preeclampsic conditions, spontaneous abortion, placental ablation) [4-6].

METAFOLIN VERSUS FOLIC ACID

A appropriate supplementation with folates (appropriate dose and administration duration) assures a normal target concentration of folates in blood serum and erythrocytes. It also considerably reduces the level of homocysteine both in women with normal function of the methylene tetrahydrofolate reductase enzyme and with a polymorphism of the gene encoding the enzyme. Consequently, the risk of fetal nervous system defects or pathological pregnancy does not increase [7,8].

A good indicator of long-term supplementation with folates is their level as measured in erythrocytes that accumulate folates and have the capacity to complement their plasma levels in case of dietary deficiency. Daly et al. have assessed that erythrocyte folate level exceeding 906nmol/L is sufficient for normal fetal neural tube development. The concentration of folates in erythrocytes that falls below 340nmol/L correlates with an 8-fold rise in the risk of neural tube defects incidence; while concentration within the range 340-453nmol/L is associated with a 4-fold risk increase, 453-680nmol/L – 3-fold and 680-906nmol/L – 2-fold [7,8].

There are a number of controversies as regards the choice of folate form (folic acid vs. metafolin) in the supplementation of women in the pre-implantation stage and during pregnancy. There are several studies available that investigate the application of folic acid as opposed to the active folate form (5-methyl tetrahydrofolate) and their effect on the target concentration of folates in blood serum, erythrocytes and the concentration of homocysteine in women with normal MTHFR function as well as with the polymorphism of MTHFR-encoding gene [9-12].

funkcją MTHFR i z polimorfizmem genu kodującego MTHFR [9-12].

Jedno z pierwszych badań (Fohr i wsp.), które oceniało wpływ podawania 480µg [6RS]-5-MTHF lub 400µg kwasu foliowego, na profil folianów i homocysteiny w surowicy krwi, w zależności od typu genu MTHFR, wykazało, iż u osób z genem typu 677TT kwas foliowy istotnie zwiększał poziom folianów w erytrocytach oraz bardziej efektywnie obniżał poziom homocysteiny w surowicy. Wniosków płynących z badania Fohr i wsp. nie można jednak przekładać na praktykę kliniczną, gdyż badacze zastosowali w pracy mieszaninę racemiczną dwóch izomerów 5-MTHF ([6RS]-5-MTHF), z których izomer prawoskrętny jest biologicznie nieaktywny [9].

W pozostałych badaniach wykorzystywano już prawidłowy aktywny izomer 5-MTHF ([6S]-5-MTHF). Prinz-Langenohl R i wsp., porównując dawki 400µg kwasu foliowego i 416µg [6S]-5-MTHF wykazali istotnie wyższe stężenie folianów w surowicy krwi po zastosowaniu [6S]-5-MTHF w porównaniu do kwasu foliowego bez względu na występowanie polimorfizmu genu MTHFR [10].

Lamers i wsp. potwierdzili, iż ekwiwalentna dawka [6S]-5-MTHF istotnie zwiększa stężenie folianów w erytrocytach i surowicy krwi w porównaniu do kwasu foliowego; prawidłowe poziomy folianów w erytrocytach (powyżej 906nmol/L) zostały osiągnięte w obydwu przypadkach po około 8 tygodniach, natomiast stały poziom we krwi dopiero po 12 tygodniach, co należy uwzględnić w zaleceniach suplementacji okresu przed-koncepcyjnego [11].

Oceniając wpływ kwasu foliowego i metafoliny na stężenie homocysteiny, Lamers i wsp. wykazali, że zarówno [6S]-5-MTHF, jak i kwas foliowy porównywalnie i znamienne redukują poziom homocysteiny w surowicy krwi w okresie 4 tygodni [12].

PODSUMOWANIE

5-metylotetrahydrofolian i kwas foliowy wykazują podobną aktywność biologiczną, przyswajalność i w podobnym stopniu redukują stężenie homocysteiny w surowicy krwi. 5-MTHF znacznie podnosi stężenie folianów w surowicy krwi i w erytrocytach w porównaniu do kwasu foliowego. 5-MTHF może stanowić alternatywną formę suplementacji folianów [13,14].

Analizując wyniki badań farmakokinetyki i farmakodynamiki 5-MTHF i kwasu foliowego, należy rozważyć zmianę rekomendacji dotyczących suplementacji folianów (400µg kwasu foliowego/416µg 5-MTHF) w okresie przedkoncepcyjnym i wydłużenie zalecanego minimalnego czasu suplementacji do 12 tygodni. Niezbędne są nadal badania porównujące ostateczny wpływ ekwiwalentnych dawek 5-MTHF i kwasu foliowego na stopień redukcji występowania wad cewy nerwowej u płodu [13,14].

One of the first studies (Fohr et al.) to evaluate the effect of the administration of either 480µg of [6RS]-5-MTHF or 400µg of folic acid on the blood serum profiles of folates and homocysteine in relation to MTHFR gene type proved folic acid to significantly increase folates levels in erythrocytes and more effectively lower the levels of homocysteine in serum in subjects with 677TT gene type. The conclusions drawn from the study by Fohr et al. cannot be applied to clinical practice as the researchers deployed a racemic mixture of two isomers of 5-MTHF ([6RS]-5-MTHF) out of which the dextrorotary isomer is biologically inactive[9].

In other studies the normal active 5-MTHF ([6S]-5-MTHF) isomer was used. In the comparative analysis of the doses of 400µg of folic acid and 416µg of [6S]-5-MTHF Prinz-Langenohl R et al. have manifested a significantly higher concentration of folates in blood serum after the administration of [6S]-5-MTHF as opposed to folic acid irrespective of the presence of MTHFR gene polymorphism[10].

Lamers et al. have confirmed that an equivalent dose of [6S]-5-MTHF significantly increases the concentration of folates in erythrocytes and blood serum as opposed to folic acid; normal folates levels in erythrocytes (over 906nmol/L) were reached in both cases after approximately 8 weeks, while a stable blood level was achieved after 12 weeks, which should inform the indications for supplementation in the preconceptive period [11].

With respect to the effect of folic acid and metafolin, respectively, on the concentration of homocysteine, Lamers et al. have manifested that both [6S]-5-MTHF and folic acid comparably and significantly reduce the level of homocysteine in blood serum within 4 weeks [12].

SUMMARY

5-methylene tetrahydrofolate and folic acid demonstrate similar bioactivity, bioavailability and to a similar degree reduce the concentration of homocysteine in blood serum. 5-MTHF significantly elevates the concentration of folates in blood serum and in erythrocytes as opposed to folic acid. 5-MTHF may be used as an alternative form of folate supplementation [13,14].

Upon the analysis of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of both 5-MTHF and folic acid the guidelines guiding the supplementation with folates (400µg of folic acid/416µg of 5-MTHF) in the preconceptive period and the prolongation of its minimal duration to 12 weeks. Comparative research on the eventual effect of comparable doses of 5-MTHF and folic acid on the extent to which neural tube defects match the the incidence of fetal neural tube [13,14].

Piśmiennictwo / References:

1. **Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.** Rekomendacje Zarządu Głównego PTG w zakresie opieki przedporodowej w ciąży o prawidłowym przebiegu. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego 2003-2007. Wydanie Specjalne. *Ginekol Dypl* 2008;191-9.
2. **Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.** Wytyczne Zespołu Ekspertów PTG dotyczące opieki przedkoncepcyjnej. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego 2008-2009. Wydanie Specjalne. *Ginekol Dypl* 2009;35-8.
3. **Lumley J, Watson L, Watson M et al.** Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD007950.
4. **Ueland PM, Hustad S, Schneede J et al.** Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22(4):195-201.
5. **Nurk E, Tell GS, Refsum H et al.** Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med* 2004;117(1):26-31.
6. **Cotter AM, Molloy AM, Scott JM et al.** Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(2):391-4.
7. **Daly LE, Kirke PN, Molloy A et al.** Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995;274(21):1698-702.
8. **Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S et al.** 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(1):156-61.
9. **Fohr IP, Prinz-Langenohl R, Brönstrup 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(2):275-82.
10. **Prinz-Langenohl R, Brämswig 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(8):2014-21.
11. **Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S et al.** 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(1):156-61.
12. **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(3):473-8.
13. **Pietrzik K, Bailey L, Shane B.** Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(8):535-48.
14. **Brämswig 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(2):61-70.