

Skutki niedostatecznej podaży kwasu foliowego ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia dla kobiet w wieku rozrodczym

Effects of insufficient folic acid supply with the focus on its importance for women of childbearing age

EWA CIEŚLIK, AGNIESZKA GĘBUSIA

Małopolskie Centrum Monitoringu i Atestacji Żywności, Wydział Technologii Żywności Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie

Odpowiednio skomponowana dieta pozwala na utrzymanie lub poprawę stanu zdrowia przez dostarczenie właściwej ilości energii oraz mikro- i makroskładników w celu zaspokojenia potrzeb organizmu. Jednym ze składników diety, których najczęściej dostarczamy w niedostatecznej ilości, są foliany. Do niedoborów kwasu foliowego może dojść w wyniku niedostatecznej podaży w diecie, zwiększonego zapotrzebowania podczas ciąży lub karmienia, ograniczonego wchłaniania oraz zaburzeń jego przemian na skutek stosowania niektórych leków. Najlepiej poznaną funkcją kwasu foliowego jest zapobieganie powstawaniu wad cewy nerwowej i powikłań ciąży. Wśród innych wymienia się prewencję chorób sercowo-naczyniowych, neurodegeneracyjnych, nowotworowych lub anemii megaloblastycznej. Regularne stosowanie suplementów diety wśród kobiet powinno zapewnić odpowiednią podaż kwasu foliowego i stać się prawidłowym nawykiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia wymienionych chorób i komplikacji zdrowotnych.

Słowa kluczowe: foliany, kwas foliowy, skutki niedoboru

A properly composed diet helps to maintain or improve health by supplying proper quantities of energy and macro- and micro-nutrients to meet the human body requirements. One of the components of the diet which usually are supplied in insufficient amounts are folate. The folic acid deficiency may occur as a result of its insufficient dietary supply, the increased demand during pregnancy or nursing, its limited absorption and disorders of its transformation due to use of certain drugs. The best known function of folic acid is the prevention of neural tube defects and pregnancy complications. The others are: prevention of cardiovascular and neurodegenerative diseases, of cancer, and megaloblastic anemia. The regular use of dietary supplements should ensure an adequate folate intake in women and become a proper habit reducing the risk of occurrence of above mentioned diseases and health complications.

Key words: folate, folic acid, effects of deficiency

© Hygeia Public Health 2011, 46(4): 431-436

www.h-ph.pl

Nadesłano: 20.07.2011

Zakwalifikowano do druku: 19.08.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. inż. Ewa Cieślik
Małopolskie Centrum Monitoringu i Atestacji Żywności, Wydział
Technologii Żywności, Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja
ul. Balicka 122, 30-149 Kraków
tel./fax (12) 662 48 25, mcmiaz@ar.krakow.pl

Wstęp

Prawidłowy sposób odżywiania jest bezpośrednim czynnikiem odpowiadającym za utrzymanie dobrego samopoczucia i stanu zdrowia. Polega on na systematycznym dostarczaniu odpowiednio zbilansowanych składników odżywczych, a negatywne skutki mogą pojawić się zarówno w wyniku niedoboru jak i nadmiernej ich podaży. Do składników diety, których najczęściej dostarczamy w niedostatecznej ilości, należą foliany.

Nazwa „foliany” obejmuje liczną grupę związków zaliczanych do witamin grupy B, różniących

się stanem utlenienia pierścienia pirazynowego, rodzajem jednowęglowych fragmentów oraz ilością reszt kwasu glutaminowego. Kwas foliowy (kwas pteroilomonoglutaminowy) jest najbardziej utlenionym stałym związkami folianów, spożywanym z dietą, suplementami witaminowymi oraz stosowanym do wzbogacania produktów spożywczych. Organizm ludzki nie potrafi ich wytwarzać dlatego niezbędne jest dostarczenie tego składnika wraz z pożywieniem i suplementami. Jego niedobór w diecie człowieka jest przyczyną zaburzeń wielu istotnych procesów metabolicznych i może prowadzić do upośledzenia wzrostu i rozwoju komórek. Najlepiej poznaną funkcją

kwasu foliowego jest zapobieganie powstawaniu wad cewy nerwowej i powikłań ciąży. Wśród innych wymienienia się prewencją chorób sercowo-naczyniowych, neurodegeneracyjnych, nowotworowych oraz anemii megaloblastycznej.

Przyczyny niedoboru kwasu foliowego

Kwas foliowy z pożywienia jest wchłaniany w przewodzie pokarmowym człowieka w około 50-90% [1, 2]. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Instytutu Żywności i Żywienia z 2008 roku dawka pokrywająca zapotrzebowanie kobiet w wieku rozrodczym to 600 µg dziennie. W przypadku wcześniejszego wystąpienia wad cewy nerwowej płodu kobieta w kolejnej ciąży pod opieką lekarza powinna przyjmować nawet 10-krotnie większą dawkę. Do niedoborów kwasu foliowego może dojść w wyniku niedostatecznej podaży w diecie, zwiększonego zapotrzebowania podczas ciąży lub karmienia, ograniczonego wchłaniania oraz zaburzeń jego przemian na skutek stosowania niektórych leków. Działanie kwasu foliowego zmniejszają środki przeciwbólowe (aspiryna, ibuprofen), leki przeciwzapalne, kortyzon, sulfamidy i antybiotyki oraz antagoniści kwasu foliowego (metotrexat, trimetopim). Na niedobory folianów narażone są także kobiety stosujące doustne środki antykoncepcyjne, osoby nadużywające alkoholu i palacze papierosów [3]. Zaburzenia funkcjonalne i strukturalne jelita cienkiego oraz niedobór koniugaz rozkładających związki wieloglutaminowe mogą upośledzać wchłanianie folianów. Na wykorzystanie folianów może wpływać stan odżywienia niektórymi witaminami lub składnikami mineralnymi. Szczególnie witaminą B₁₂, kwasem askorbinowym, żelazem i cynkiem, a także metioniną. Niedobór witaminy B₁₂ w organizmie zmniejsza retencję folianów w komórkach, a niedobór kwasu askorbinowego osłabia zdolność organizmu do utrzymywania folianów w stanie zredukowanym (aktywnym metabolicznie) [4].

Skutki niedoboru kwasu foliowego

Do najczęściej obserwowanych objawów niedoboru kwasu foliowego należą bladeść skóry, zaczerwienienie i owrzodzenia języka, stany zapalne języka oraz błony śluzowej warg, wczesne oraz nagłe siwienie włosów. Występują także uczucie przemęczenia i kłopoty z koncentracją, bezsenność, roztargnienie, problemy z pamięcią, stany niepokoju, lęku, depresja, nadmierna nerwowość i drażliwość, problemy z zasypianiem [5].

Do najpoważniejszych dla kobiet i najczęściej badanych skutków niedoboru kwasu foliowego należą wady rozwojowe płodu, zmiany w szpiku kostnym, niedokrwistość (anemia megaloblastyczna), zmiany nowotworowe, a także zaburzenia płodności. Konse-

kwencją niedostatecznego wysycenia kwasem foliowym organizmu matki mogą być również zaburzenia w oddychaniu dziecka oraz astma [6, 7, 8, 9].

Wady cewy nerwowej

Stosowanie właściwie zbilansowanej diety oraz odpowiednie zachowania prozdrowotne warunkują właściwy przebieg ciąży oraz odpowiadają za zdrowie zarówno matki jak i dziecka. Istotna rola właściwej podaży kwasu foliowego w okresie przedkoncepcyjnym i w trakcie ciąży zaowocowała przeprowadzeniem licznych badań dotyczących wpływu spożycia folianów z dietą i suplementami na wysycenie kwasem foliowym organizmu matki i stan rozwoju płodu.

Niedobór kwasu foliowego w diecie jest czynnikiem, który może doprowadzić do zaburzenia rozwoju układu nerwowego dziecka, a w następstwie między innymi do rozszczepienia kręgosłupa, przepukliny mózgu i rdzenia kręgowego oraz bezmózgowia. Szybko dzielące się komórki cewy nerwowej mogą być szczególnie wrażliwe na kwas foliowy ze względu na jego znaczenie dla metabolizmu grupy metylowej w biosyntezie kwasów nukleinowych i aminokwasów. Niedobór kwasu foliowego spowalnia syntezę DNA i właściwy podział komórek oraz osłabia wchłanianie składników odżywczych z przewodu pokarmowego. Wpływa na masę urodzeniową dziecka oraz zwiększa ryzyko poronienia. Ponieważ mózg i rdzeń kręgowy kształtują się w pierwszym miesiącu ciąży, aby zapobiec powstaniu wad wrodzonych należy zapewnić odpowiednią podaż kwasu foliowego na minimum trzy miesiące przed planowaną ciążą [10]. Niewystarczająca podaż kwasu foliowego i jego pochodnych przy jednoczesnym wzroście poziomu homocysteiny upośledza proces organogenezy płodowego ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Potwierdziły to badania przeprowadzone wśród kobiet posiadających dzieci z wadami OUN, a także u dzieci z rozszczepem kręgosłupa, które w osoczu miały niską zawartość folianów i podwyższone stężenie homocysteiny [7]. Niewielkie ilości folianów zmagazynowanych w organizmie kobiety zostają szybko wykorzystane przy zwiększonym zapotrzebowaniu w trakcie rozwoju płodu. Podczas stężenie kwasu foliowego znacząco obniża się, osiągając najniższy poziom w trzecim trymestrze, kiedy jednocześnie odnotowuje się największe stężenie homocysteiny. Następnym tego są zaburzenia w powstawaniu puryn i deoksytymidynomonofosforanu potrzebnych do biosyntezy kwasów nukleinowych [6, 9].

Badania prowadzone w latach 50. i 60. XX wieku wykazały związek prekoncepcyjnej suplementacji kwasem foliowym na wystąpienie anemii megaloblastycznej [8]. Wnioski dotyczące związku kwasu foliowego z powstawaniem wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego pojawiły się w latach 60.

XX wieku. Zaobserwowano wówczas, że dzieci kobiet przyjmujących leki przeciwdrgawkowe (powodujące zaburzenia metabolizmu kwasu foliowego), rodziły się z poważnymi wadami cewy nerwowej. W latach 90. XX wieku dowiedziano, że suplementacja tej witaminy oraz wzbogacanie nią najczęściej spożywanych artykułów spożywczych zapobiegały występowaniu wad cewy nerwowej [8, 11]. W życiu zarodkowym cewa nerwowa jest fałdem tkanki w kształcie rynienki, stanowiącym zawiązek ośrodkowego układu nerwowego. Zamyka się pomiędzy 16 a 28 dniem od chwili poczęcia, z jej przedniego odcinka rozwija się mózg, a z tylnego rdzeń kręgowy. Jeżeli zamknięcie cewy nerwowej nie nastąpi w sposób prawidłowy, może dojść do poronienia lub upośledzenia u noworodka. Wady cewy nerwowej u płodu kształtują się zanim kobieta dowiaduje się, że jest w ciąży (w 3 i 4 tygodniu życia płodowego). W przypadku ciąż nieplanowanych jej potwierdzenie następuje między 4 a 8 tygodniem, kiedy na zapewnienie odpowiedniego poziomu kwasu foliowego w organizmie płodu jest za późno [12]. W wyniku wielośrodkowych badań naukowych wykazano, że przyjmowanie suplementów kwasu foliowego w okresie przedkoncepcyjnym i pierwszych dwunastu tygodniach ciąży obniża o 70% liczbę przypadków wady cewy nerwowej u potomstwa.

Polska należy do krajów o najwyższej w Europie umieralności niemowląt z powodu wad cewy nerwowej. Z tego powodu od 1997 roku prowadzony jest Program Pierwotnej Profilaktyki Wad Cewy Nerwowej. Jego celem jest rozpowszechnianie wiedzy na temat kwasu foliowego i skutków jego niedoboru na powstanie wad cewy nerwowej oraz kształtowanie właściwych nawyków dotyczących przyjmowania kwasu foliowego przez wszystkie kobiety w wieku rozrodczym w dawce 400 µg na dobę [13, 14]. Badania Mędrleli-Kuder [15] dotyczące zwyczajów żywieniowych kobiet w ciąży wykazały zmianę nawyków żywieniowych w zakresie ilości spożywanych posiłków, picia kawy lub mleka wśród prawie wszystkich ankietowanych, ale zaledwie 27% respondentek wprowadziło do diety produkty bogate w kwas foliowy. Hamułka i in. [16] potwierdzają niedostateczne spożycie folianów wśród kobiet w ciąży. Podają, iż w okresie zimowym 2002/2003 ilość folianów w diecie pokrywała zaledwie w połowie zapotrzebowanie kobiet w ciąży (180-222 µg), a najczęściej suplementy diety przyjmowały kobiety będące w I trymestrze ciąży [15, 16]. Badania Gacek [17] wykazały, że aż 72,5% kobiet nie stosowało kwasu foliowego przed zajściem w ciążę. Podobnie Perek i Twarduś [18] wykazali, że kobiety rozpoczynają suplementację kwasem foliowym dopiero w końcowym okresie formowania się cewy nerwowej [17, 18].

W badaniach Takamura i in., [19] przeprowadzonych wśród 31 kobiet, których płody wykazywały

cechy zespołu Downa oraz 60 kobiet w tym samym wieku, których ciąża przebiegała prawidłowo, zbadali stężenie homocysteiny, kwasu foliowego oraz witamin B₁₂ i B₆. Stwierdzili znacznie wyższy poziom homocysteiny (8,65±2,09 nmol/ml) oraz znacznie niższy poziom kwasu foliowego (6,20±1,38 ng/ml) we krwi matek, których płody wykazywały cechy zespołu Downa z porównaniem z grupą kontrolną (odpowiednio 7,40±1,77 nmol/ml homocysteiny i 9,10±3,60 ng/ml kwasu foliowego).

Niedobory kwasu foliowego oprócz wad cewy nerwowej, są związane ze zwiększoną częstotliwością poronień samoistnych, porodów przedwczesnych, stanu przedrzucawkowego, hipotrofii, przedwczesnego oddzielania się łożyska, niższej masy urodzeniowej niemowląt oraz niedokrwistości [20, 21, 22].

Kwas foliowy a anemia megaloblastyczna

Niedokrwistość jest stanem chorobowym, w którym stężenie hemoglobiny i całkowita masa czerwonych krwinek występują w stężeniu niewystarczającym dla umożliwienia właściwego utlenienia tkanek [23]. Chociaż aż 80% stwierdzonych anemii wynika z niedoboru żelaza, to w aż 25% przypadków towarzyszy im anemia megaloblastyczna spowodowana niedoborem folianów lub witaminy B₁₂ [23]. Ponadto niedokrwistość megaloblastyczna występuje także w stanach zwiększonego zapotrzebowania (np. ciąża), upośledzonego wchłaniania i chorobach układu pokarmowego, leczeniu przewlekłych stanów chorobowych. Główną przyczyną są zaburzenia syntezy kwasów nukleinowych, zmniejszenia zdolności komórek układu krwiotwórczego do biosyntezy prekursorów niezbędnych do syntezy DNA. Następstwem jest erytropoeza megaloblastyczna, niedokrwistość makrocytarna, leukopenia i małopłytkowość [24]. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego, morfologii krwi i oznaczeniu zawartości folianów w surowicy lub erytrocytach. Bardziej wiarygodne jest oznaczenie stężenia w erytrocytach, ponieważ nawet jeden posiłek bogaty w kwas foliowy może przejściowo znormalizować poziom w osoczu [25].

Ogólne objawy związane z niedokrwistością to duszność, zmęczenie, omdlenia i nieregularne bicie serca. Mogą także wystąpić bóle głowy i utrata apetytu. W przypadku niedoboru kwasu foliowego dodatkowymi objawami są utrata czucia, trudności w kontrolowaniu mięśni oraz depresja. W badaniach prowadzonych w Chinach wśród kobiet w wieku rozrodczym stwierdzono anemię w aż 80% przebadanych, z czego u zaledwie 17% stwierdzono niedobór żelaza. Wykazano natomiast niedobór kwasu foliowego u 23% kobiet, niedobór witaminy B₆ u 26%, a u 10% niedobór witaminy B₁₂ [5].

Kwas foliowy w profilaktyce raka

Rola kwasu foliowego w zapobieganiu nowotworom nie jest do końca wyjaśniona. Na podstawie badań epidemiologicznych stwierdzono odwrotną zależność między spożyciem folianów a ryzykiem zachorowania na raka okrężnicy, przełyku, żołądka, płuc, trzustki, szyjki macicy, jajnika i sutka. Najwięcej danych literaturowych odnosić się do rozwoju raka okrężnicy [26, 27]. Prewencyjne działanie kwasu foliowego jest związane z jego rolą w syntezie kwasów nukleinowych i metylacji DNA. Niedostateczna podaż kwasu foliowego prowadzi do hipo- i hipermetylacji DNA. Wpływa to na aktywację protoonkogenów do onkogenów, skutkiem czego jest zmniejszenie stabilności DNA [28, 29]. Wyniki badań potwierdziły, iż spożywanie zalecanej dawki folianów w ilości 400 µg/dobę zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwór jelita grubego o ponad 30%. W badaniu kohortowym przeprowadzonym wśród kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego (wystąpienie choroby w najbliższej rodzinie), spożycie 400 µg dziennie obniżyło ryzyko pojawienia się choroby o 52% w porównaniu do kobiet spożywających 200 µg. Regularne spożycie kwasu foliowego może obniżyć ryzyko wystąpienia raka piersi związanego z częstym spożyciem alkoholu. W badaniach *Nurses Health Study* wykazano, że wśród kobiet spożywających powyżej 15 g alkoholu na dzień (>180 ml wina, > 415 ml piwa) ryzyko wystąpienia choroby było niższe o 26% wśród kobiet przyjmujących z dietą i suplementami minimum 600 µg kwasu foliowego w stosunku do grupy kobiet spożywających 150-299 µg tej witaminy. Zwiększone spożycie kwasu foliowego może zrekompensować negatywny wpływ wysokiego spożycia alkoholu na metabolizm kwasu foliowego, a w następstwie może wiązać się ze zmniejszeniem ryzyka raka piersi. Również Chen i in. [30] wykazali w badaniach z udziałem zwierząt laboratoryjnych, iż suplementacja kwasem foliowym i witaminą B12 normalizuje poziom homocysteiny we krwi i zmniejsza uszkodzenie komórek wątroby podczas regularnego przyjmowania etanolu z dietą. W badaniach z udziałem zwierząt stwierdzono także korzystny wpływ suplementacji kwasem foliowym na stężenie kwasu foliowego w wątrobie płodów, których matki regularnie przyjmowały alkohol z dietą [31, 30, 32, 33].

Kwas foliowy może odgrywać ważną rolę w ochronie szyjki macicy przed dysplazją. Jest to stan patologiczny, w którym wśród prawidłowych komórek nabłonka szyjki macicy występują komórki o cechach nieprawidłowych, co można wykryć w badaniu cytologicznym. Choroba wówczas określana jest jako zmiana płaskonabłonkowa. U pewnej grupy kobiet dysplazja może być etapem prowadzącym do rozwoju raka szyjki macicy. Kluczowym czynnikiem w jego rozwoju jest

infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego. Badanie epidemiologiczne wykazały korzystny wpływ diety bogatej w warzywa i owoce w profilaktyce wystąpienia choroby. Foliały zostały ocenione pod tym względem w licznych prospektywnych badaniach kohortowych, badaniach kliniczno-kontrolnych i interwencyjnych, jednak ich wyniki nie są jednoznaczne. VanEenwyk i in., [34], Ziegler i in., [35], Goodman i in., [36] wykazali nieistotne działanie ochronne, podczas gdy Liu i in., [37] oraz Kwaśniewska i in., [38] potwierdzili takie działanie przy znaczących dawkach kwasu foliowego. Ziegler i in., [39] podają, iż wysoki poziom homocysteiny powoduje wzrost ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy o 100-200%, natomiast niedostateczny poziom folianów o 20-60%. Jako próbę wyjaśnienia określają niedostateczną dokładność pomiaru folianów w erytrocytach (sugerując iż poziom homocysteiny we krwi może być lepszym wskaźnikiem jego niedoboru), poziom homocysteiny może odzwierciedlać przyswajalność folianów w organizmie, lub świadczyć o zaburzeniach w metabolizmie przenośników jednowęglowych. Na świecie rak szyjki macicy jest trzecim najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet, po raku piersi i jelita grubego. Z tego powodu istotne jest dalsze prowadzenie badań mających rozwiać wątpliwości dotyczące występowania tej choroby na tle niedoborów żywieniowych.

Choć liczne dane literaturowe podają korzystne oddziaływanie niewielkich dawek kwasu foliowego w profilaktyce nowotworowej, zaobserwowano przeciwny skutek w przypadku podaży tej witaminy w znacznym nadmiarze. Nadmiar kwasu foliowego może prowadzić do hipermetylacji DNA, czego skutkiem może być inaktywacja genów supresorowych odpowiedzialnych za kontrolę podziałów komórkowych [28, 40]. Innym sugerowanym wyjaśnieniem jest odpowiedni czas rozpoczęcia suplementacji kwasem foliowym. Przyjmowanie tej witaminy przed zapoczątkowaniem zmian nowotworowych może być czynnikiem zapobiegającym rozwojowi choroby, podczas gdy jej spożywanie po uprzednim wzroście komórek rakowych może być czynnikiem promującym dalszy ich rozwój [41, 42, 43]. Coraz więcej danych literaturowych podaje możliwość wykorzystania nanocząsteczek w leczeniu raka. Dzięki niewielkim rozmiarom mają one zdolność przenikania przez błony komórkowe, precyzyjnego docierania do komórek nowotworowych oraz dozowania leku. Ponieważ nanocząsteczki są aktywne tylko w stosunku do odpowiednio wyselekcjonowanego białka, nie uszkadzają zdrowych komórek organizmu niwelując skutki uboczne chemioterapii. Pionierskie prace badawcze wskazują na możliwość wykorzystania kwasu foliowego do wykrywania zmienionych rakowo komórek oraz dostarczania leku [44, 45].

Kwas foliowy w profilaktyce i leczeniu alergii i astmy

W krajach rozwijających się częstotliwość występowania astmy i chorób alergicznych znacząco wzrosła w trakcie ostatnich 30 lat. Narażenie na liczne alergeny, czynniki związane z jakością produktów spożywczych i zanieczyszczeniem środowiska, a także choroby pasożytnicze i wirusowe bezpośrednio działają na układ immunologiczny, przez co mogą także prowadzić do zmian epigenetycznych kształtujących choroby alergiczne. Symptomy astmy, powodowane są przez częste alergiczne stany zapalne dróg oddechowych, które związane są z nadwrażliwością i zwiększoną aktywnością oskrzeli w skutek procesów zapalnych. Kwas foliowy może okazać się istotnym czynnikiem w profilaktyce alergii i astmy, oraz łagodzeniu reakcji alergicznych. Wyniki prac badawczych wskazują, że im wyższy poziom kwasu foliowego we krwi tym niższy poziom przeciwciał IgE, a przez to mniej symptomów alergii i mniejsze ryzyko wystąpienia astmy [46]. Przeciwciała IgE są odpowiedzialne za rozpoznanie alergenu i przekazanie informacji o jego obecności do innych komórek immunologicznych mobilizujących układ odpornościowy.

Opisano wpływ suplementacji kwasem foliowym w pierwszym trymestrze ciąży na wydolność oddechową u dzieci. U dzieci do 18 miesiąca życia stwierdzono niższą podatność na infekcje górnych dróg oddechowych, ale większe prawdopodobieństwo pojawienia się świszczącego oddechu [47]. U dzieci starszych Okupa i in. [48] stwierdzili zależność między podażą kwasu foliowego a wystąpieniem reakcji alergicznej, ale nie zaobserwowali świszczącego oddechu lub astmy. Wpływ czasu podania, dawki oraz źródła folianów

na rozwój astmy były czynnikami zbadanymi przez Withrow i in. [49]. Chorobę zdiagnozowano u 11,6% dzieci w wieku 3,5 roku i 11,8% dzieci w wieku 5,5 lat. Czynnikiem wpływającym najsilniej na rozwój astmy było zażywanie kwasu foliowego w późnym etapie ciąży. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań w celu poznania mechanizmu działania kwasu foliowego w profilaktyce alergii i astmy zanim wydane zostaną ostateczne rekomendacje.

Podsumowanie

Niedostateczna podaż folianów w diecie jest przyczyną wzrostu stężenia homocysteiny we krwi, czego następstwem są poważne wielokierunkowe konsekwencje zdrowotne. Brak wiedzy z zakresu właściwego odżywiania oraz świadomości dotyczącej konsekwencji błędów w sposobie żywienia wśród przyszłych matek może prowadzić do szeregu niedoborów składników odżywczych, czego efektem jest nieprawidłowy przebieg ciąży, zaburzenia w rozwoju płodu lub poronienia. Chociaż stosowanie kwasu foliowego w profilaktyce rozwoju wad cewy nerwowej jest najlepiej poznaną funkcją jego wykorzystania, świadomość dotycząca niedostatecznej jego podaży w diecie jest w dalszym ciągu niewystarczająca. Ponadto stosowanie suplementów diety zapewniających właściwe wysycenie organizmu kwasem foliowym wśród kobiet w wieku rozrodczym w dalszym ciągu nie ukształtowało się jako nawyk związany ze zdrowym stylem życia. Foliany mają także istotny wpływ na częstotliwość występowania anemii megaloblastycznej oraz chorób nowotworowych, przez co dostarczanie ich z dietą i suplementami powinno odbywać się regularnie w ilości pokrywającej zalecane zapotrzebowanie.

Piśmiennictwo / References

- Melse-Boonstra A, De Bree A, et al. Dietary monoglutamate and polyglutamate folate are associated with plasma folate concentrations in Dutch men and women aged 20-65 years. *J Nutr* 2002, 132: 1307-1312.
- Molloy AM. Folate bioavailability and health. *Int J Vitam Nutr Res* 2002, 72: 46-52.
- Okumura K, Tsukamoto H. Folate in smokers. *Clinica Chimica Acta* 2011, 412, 521-526.
- Ziemlański Ś, Wartanowicz M. Rola folianów w żywieniu kobiet i dzieci. *Pediatr Współcz Gastrol Hepat Żyw Dziecka* 2001, 3: 119-125.
- Ronnenberg AG, Goldman MB, et al. Anemia and Deficiencies of Folate and Vitamin B-6 Are Common and Vary with Season in Chinese Women of Childbearing Age. *J Nutr* 2000, 130: 2703-2710.
- Molloy AM. Is impaired folate absorption a factor in neural tube defects? *Am J Clin Nutr* 2000, 72: 3-4.
- Refsum H. Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. *Br J Nutr* 2001, 85: S109-S113.
- Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2007, 83: 993-1016.
- Ubeda N, Reyes L, et al. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: A longitudinal study in Spain. *Nutrition* 2011, 1-6. Article in press.
- Green NS. Folic acid supplementation and prevention of birth defects. *J Nutr* 2002, 8(supl)132: 2356S-60.
- Wald NJ, Law MR i wsp. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001, 258: 2069-2073.
- Ryan-Harshman M, Aldoori W. Folic acid and prevention of neural tube defects. *Can Fam Physician* 2008, 54: 36-38.
- Brzeziński ZJ. Kwas foliowy w zapobieganiu wadom wrodzonym cewy nerwowej. *Med Wieku Rozw* 1998, 2: 453-461.
- Brzeziński ZJ, Mazurczak T. Propozycje wprowadzenia profilaktyki pierwotnej wad rozwojowych cewy nerwowej w Polsce. *Pediatr Pol* 1994, 69: 684-686.
- Mędreła-Kuder E. Wybrane zwyczaje żywieniowe kobiet w ciąży. *Rocz PZH* 2006, 57(4): 389-395.

16. Hamułka J, Wawrzyniak A i wsp. Ocena spożycia folianów, witaminy B12 i żelaza u kobiet w ciąży. *Żyw Człow Metabol* 2003, 467-481.
17. Gacek M. Niektóre zachowania zdrowotne oraz wybrane wskaźniki stanu zdrowia grupy kobiet ciężarnych. *Probl Hig Epidemiol* 2010, 91(1): 48-53.
18. Perek M, Twarduś K. Zapobieganie wrodzonym wadom cewy nerwowej u potomstwa. *Ann UMCS* 2004, 59(suppl.14): 353-358.
19. Takamura N, Kondoh T, et al. Abnormal folic acid-homocysteine metabolism as maternal risk factors for Down syndrome in Japan. *Eur J Nutr* 2004, 43 : 285-287.
20. Sieńko J, Grymowicz M i wsp. Niedokrwistości nabyte a ciąża. *Stand Med* 2004, 1, 7, 8: 767-771.
21. Charkiewicz WJ, Borawska MH i wsp. Ocena sposobu żywienia kobiet z poronieniem samoistnym. *Probl Hig Epidemiol* 2011, 92(1): 94-98.
22. Czeizel AE, Puho EH, et al. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010, 148: 135-140.
23. Falkowska A, Ostrowska L. Niedokrwistość u kobiet ciężarnych. *Nowa Med* 2010, 3: 96-103.
24. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002, 3: 415-428.
25. Szczeklik A (red). *Choroby wewnętrzne. Med Prakt* 2006: 1441-1450.
26. Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr* 2004, 80(5): 1123-1128.
27. Powers HJ. Interaction among Folate, Riboflavin, Genotype, and Cancer, with Reference to Colorectal and Cervical Cancer. *J Nutr* 2005, 135: 2960S-2966S.
28. Czczot H. Kwas foliowy w fizjologii i patologii. *Post Hig Med Dosw* 2008, 62: 405-419.
29. Pufulete M, Al-Ghnam R, et al. Folate status, genomic DNA hypomethylation, and risk of colorectal adenoma and cancer: a case control study. *Gastroenterology* 2003, 124(5): 1240-1248.
30. Chen Y, Yang S, et al. Folate and vitamin B12 improved alcohol-induced hyperhomocysteinemia in rats. *Nutrition* 2011, 1-6 (in press).
31. Bailey LB, Rampersaud GC, et al. Folic Acid Supplements and Fortification Affect the Risk for Neural Tube Defects, Vascular Disease and Cancer: Evolving Science. *J Nutr* 2003, 133: 1961S-1968S.
32. Giovannucci E, Stampfer MJ, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998, 129: 517-524.
33. Hewitt AJ, Knuff AL, et al. Chronic ethanol exposure and folic acid supplementation: Fetal growth and folate status in the maternal and fetal guinea pig. *Reprod Toxicol* 2011 (in press).
34. VanEenwyk J, Davis FG, et al. Dietary and serum carotenoids and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1991, 48: 34-38.
35. Ziegler RG, Jones CJ, et al. Diet and the risk of in situ cervical cancer among white women in the United States. *Cancer Causes Control*, 1991, 2: 17-29.
36. Goodman MT, McDuffie K, et al. Case-Control Study of Plasma Folate, Homocysteine, Vitamin B12, and Cysteine as Markers of Cervical Dysplasia. *Cancer* 2000, 89(2): 376-382.
37. Liu T, Soong SJ, et al. A case control study of nutritional factors and cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993, 2: 525-530.
38. Kwaśniewska A, Charzewska J, et al. Dietary factors in women with dysplasia colli uteri associated with human papillomavirus infection. *Nutr Cancer* 1998, 30: 39-45.
39. Ziegler RG, Weinstein SJ, et al. Nutritional and genetic inefficiencies in one-carbon metabolism and cervical cancer risk. *J Nutr* 2002, 132: 2345S-2349S.
40. Figueiredo JC, Grau MV, et al. Folic Acid and Risk of Prostate Cancer: Results From a Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst* 2009, 101: 432-435.
41. Kim YI. Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut* 2006, 55:1387-9.
42. Kim YI. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. *Mol Nutr Food Res* 2007, 51: 267-92.
43. Galvan-Portillo MV, Onate-Ocana LF, et al. Dietary folate and vitamin B12 intake before diagnosis decreases gastric cancer mortality risk among susceptible MTHFR 677TT carriers. *Nutrition* 2010, 26: 201-208.
44. Garcia-Bennett A, Nees M, et al. In search of the Holy Grail: Folate-targeted nanoparticles for cancer therapy. *Biochemical Pharmacol* 2011 (in press).
45. Shen Z, Li Y, et al. Improved drug targeting of cancer cells by utilizing actively targetable folic acid-conjugated albumin nanospheres. *Pharmacol Res* 2011, 63: 51-58.
46. Matsui EC, Matsui W. Higher serum folate levels are associated with a lower risk of atopy and wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123(6): 1253-9.
47. Haberg SE. Folic Acid Supplements in Pregnancy and Respiratory Health in Early Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123(2): 18.
48. Okupa AY, Matsui EC, et al. Relationships among Folate, Allergic Sensitization, Wheezing, and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(2): AB55.
49. Withrow MJ, Moore VM, et al. Effect of Supplemental Folic Acid in Pregnancy on Childhood Asthma: A Prospective Birth Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2009, 170(12): 1486-1493.