

Lek med. Hanna Ruta

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Dr n. med. Anna Kajdy

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Dr n. med. Radosław B. Maksym

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii

Zakład Metodologii Badań Naukowych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Znaczenie metabolizmu kwasu foliowego dla płodności

Folic acid metabolism in reproduction

Abstrakt:

Kwas foliowy ma kluczowe znaczenie dla szeregu procesów fizjologicznych związanych z prokreacją w organizmie kobiety i mężczyzny. Właściwe działanie folianów w organizmie kobiecym w okresie przedkoncepcyjnym, podczas ciąży oraz karmienia piersią jest warunkiem prawidłowego rozwoju płodu i noworodka. Są to okresy zwiększonego zapotrzebowania na kwas foliowy. Biorąc udział w syntezie DNA i procesie podziału komórkowego, kwas foliowy jest szczególnie istotny dla szybko dzielących się komórek, w tym w szczególności dla procesu embriogenezy i spermatogenezy. Niedostateczna podaż oraz zaburzenia metabolizmu folianów mogą skutkować obniżoną płodnością, powikłaniami ciąży oraz wadami u płodu. Szerokie populacyjne rozpowszechnienie polimorfizmów genetycznych, dotyczących genów szlaku metabolizmu kwasu foliowego i niedobory dietetyczne sprawiają, że właściwa suplementacja stanowi istotny warunek opieki nad zdrowiem prokreacyjnym.

Słowa kluczowe: kwas foliowy, foliany, polimorfizm genetyczny, niedobór, płodność, suplementacja.

Abstract:

Folic acid is of key importance for various physiological processes associated with reproduction in both sexes. The proper action of folates in the woman body in the preconception, during the pregnancy and breastfeeding is necessary for the correct fetus and infant development. Those periods are characterized by higher demanded allowances of folic acid. Due to involvement in DNA synthesis and cell division, folic acid is fundamental to rapid cell turnover, including process of embryogenesis and spermatogenesis. The insufficient supply and the disorders of folate metabolism can cause subfertility, pregnancy complications and birth defects. Proper supplementation of folates is an essential element of reproductive healthcare, since nutritional deficits and genetic polymorphisms of folate metabolic pathway are common among population.

Key words: folic acid, folates, genetic polymorphysm, deficiency, fertility, supplementation.

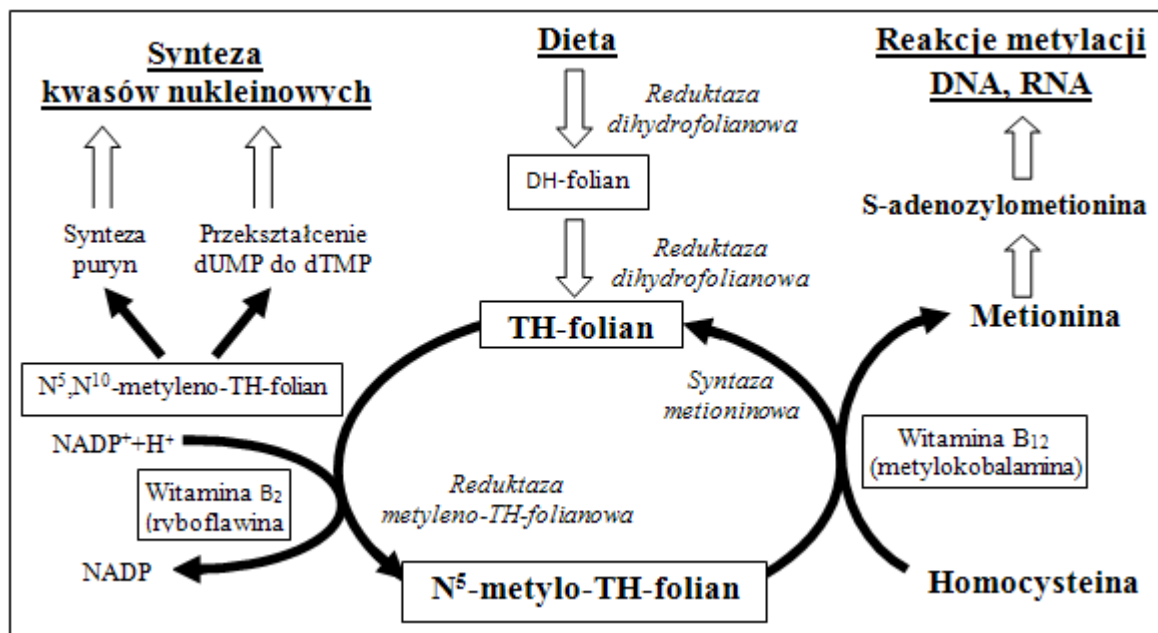
1. Źródła dietetyczne kwasu foliowego

Kwas foliowy (folacyna, witamina B₉) to związek organiczny z grupy witamin B. Foliiany należą do składników diety, których niedobory są relatywnie często obserwowane. W ludzkim organizmie jest on syntetyzowany jedynie w niewielkiej ilości przez mikroflorę jelitową, dlatego niezbędne jest dostarczenie tego składnika z pożywieniem lub w postaci suplementów diety. Foliiany występują w pewnych ilościach zarówno w produktach pochodzenia roślinnego, jak i zwierzęcego. Znaczącym źródłem są jednak rośliny, takie jak soja, szpinak, szparagi, bób, brukselka, brokuły, zielony groszek, sałata, kapusta, kalarepa, kalafior, pomidory, buraki. Dość dużą zawartość folianów mają również wątroba, jajka, orzechy, słonecznik, owoce cytrusowe. Znacznie uboższe są produkty mleczne, mięso, pozostałe owoce, ryby. W Polsce codzienne zapotrzebowanie pokrywane jest głównie poprzez spożywanie chleba pełnoziarnistego. Przemawalność kwasu foliowego z pożywienia wynosi ok. 50%. Dienne zapotrzebowanie u kobiety w okresie rozrodczym zostało określone na 400 mikrogramów. Obecnie brakuje danych na temat frakcji codziennego zapotrzebowania, która jest pokrywana u przeciętnego Polaka stosującego standardową dietę (Kozłowska-Wojciechowska, 2005; Wartanowicz, 1997).

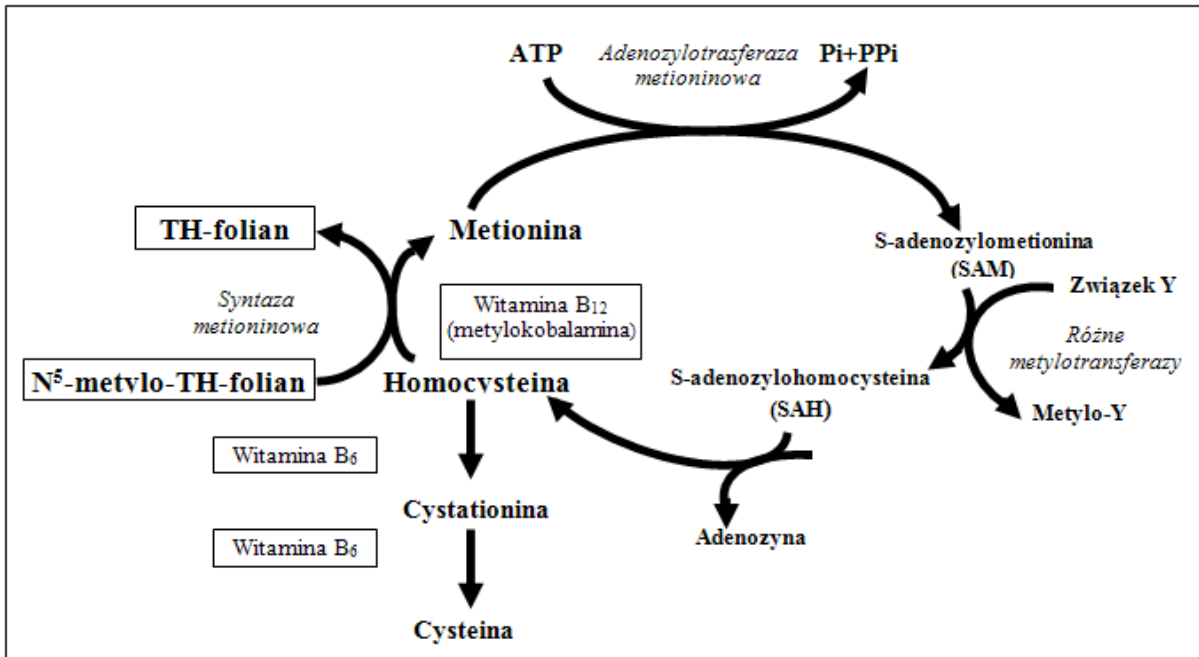
2. Drogi metabolizmu kwasu foliowego w organizmie

Kwas foliowy dostarczany w diecie lub dodatkowo suplementowany przy pomocy preparatów farmakologicznych musi przejść szereg przemian biochemicznych, aby przekształcić się w działającą postać. Przyjmuje się, że 75% spożywanych folianów występuje w pokarmie w formie poliglutaminianów. Związki te są przekształcane w jelicie cienkim przy pomocy enzymów (reduktaza dihydrofolianowa) oraz we współdziałaniu witaminy C. W wyniku przekształceń powstają związki monoglutaminowe: 7,8-dihydrofolian (DH – folian, DHF), a następnie do 5,6,7,8-tetrahydrofolian (TH – folian, THF) (Gregory J.F. III, 2001). THF jest aktywną formą i najistotniejszym związkiem w przemianach folianów. Związek bierze udział w przenoszeniu aktywnych grup jednowęglowych: metylowej, metylenowej, forminowej, formiminowej. W formie aktywnej folian odgrywa rolę podczas syntezy kwasów nukleinowych (DNA, RNA) oraz w syntezie i metabolizmie aminokwasów (seryny i glicyny, metioniny i homocysteiny oraz histydyny). Głównym źródłem grupy metylowej, przenoszonej przez THF, jest seryna. Po przeniesieniu grupy metylowej na THF powstają: glicyna i N⁵,N¹⁰-metyleno-TH-

folian. Reakcję tę katalizuje metylenotransferaza serynowa wraz z witaminą B₆ (Bailey i in., 1999; Berg, 1999). Kolejno N⁵,N¹⁰-metyleno-TH-folian wykorzystywany jest do syntezy puryn i pirymidyn, z których tworzone są kwasy nukleinowe (DNA i RNA). N⁵,N¹⁰-metyleno-TH-folian może ulec redukcji do N⁵-metylo-TH-folianu. Następnie ten związek bierze udział w reakcji remetylacji homocysteiny do metioniny. Jest to reakcja odwracalna i może przebiec jedynie przy udziale enzymu syntazy metioninowej oraz witaminy B₁₂. Istotnym wynikiem tego cyklu jest regeneracja TH-folianu (Young i in., 2000). TH-folian może być ponownie wykorzystywany do do syntezy puryn i pirymidyn. Metionina zaś po przekształceniu w aktywną postać (S-adenozylometionina, SAM) wykorzystywana jest do metylacji DNA, białka, adrenaliny, metioniny, fosfolipidów, kreatyny, w syntezie sperminy i spermidyny (Richardson, 2003; Ulrey, 2005). Dwa ostatnie związki wchodzi w skład nasienia. Odpowiadają za ochronę DNA plemników przed środowiskiem pochwy i w związku z tym mają istotne znaczenie dla prawidłowej płodności. Opisano jeszcze jedną drogę przemiany homocysteiny. Przy wysyceniu lub niesprawności szlaku remetylacji przez N⁵ metylo-TH-folian, nadmiar homocysteiny jest rozkładany do cysteiny. W tej reakcji jako kofaktor wykorzystywana jest witamina B₆. Najistotniejsze przemiany folianów pokazano na rycinie 1 i 2.



Ryc. 1. Udział kwasu foliowego w metabolizmie kwasów nukleinowych, zmodyfikowano na podstawie (Czczot, 2008)



Ryc. 2. Metabolizm homocysteiny, zmodyfikowano na podstawie (Czeczot, 2008).

3. Znaczenie dla fizjologii organizmu i utrzymania zdrowia

Kwas foliowy odgrywa szczególną rolę dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka ze względu na jego udział w ważnych przemianach aminokwasów i kwasów nukleinowych. Jest on jednym z najistotniejszych elementów niezbędnych w szybko dzielących się komórkach, a przez to wpływa na prawidłowe funkcjonowanie układu krwiotwórczego (tworzenie i dojrzewanie krwinek czerwonych). W układzie nerwowym bierze udział w produkcji przekazników nerwowych (adrenaliny, dopaminy, serotoniny) odpowiedzialnych między innymi za apetyt, samopoczucie, sen (Benkovic, 1980). Ze względu na istotny udział kwasu foliowego w szeregu przemian biochemicznych zachodzących w organizmie człowieka, ma on też znaczący wpływ na rozrodczość. Właściwy poziom folianów w okresie przedkoncepcyjnym, podczas ciąży oraz karmienia piersią w dużej mierze warunkuje prawidłowy rozwój prenatalny oraz późniejsze wzrastanie noworodka. Dostępność kwasu foliowego konieczna jest również dla prawidłowej płodności u mężczyzn, gdyż odpowiada on za prawidłowy przebieg spermatogenezy. Spermatogeneza wiąże się z licznymi podziałami mitotycznymi i podziałem mejotycznym oraz ze stałą syntezą DNA, w której kluczową rolę odgrywa kwas foliowy.

4. Skutki niedoboru

Najbardziej narażone na objawy niedoboru kwasu foliowego są kobiety w ciąży oraz karmiące ze względu na zwiększone zapotrzebowanie organizmu na ten składnik w tym okresie oraz nieodwracalne skutki niedoborów. Niedobory kwasu foliowego objawiają się niedokrwistością megaloblastyczną (przewlekłym zmęczeniem, zaburzeniami koncentracji, bólami i zawrotami głowy, tachykardią, blednością skóry i śluzówek, chociaż mogą występować również ogniska hiperpigmentacji, zwłaszcza grzbietowych powierzchni palców), objawami z przewodu pokarmowego (utrata apetytu, zaparciami lub biegunkami), pieczeniem języka (tzw. język „bawoli” – ciemnoczerwony, wygładzony), przedwczesnym siwieniem, objawami psychiatrycznymi (zaburzeniami funkcji poznawczych, depresją, manią, zmiennością nastroju, urojeniami, zespołem otępiennym), zakrzepicą, która przypisywana jest hiperhomocysteinemii będącej skutkiem nieaktywności folianów (Podolak-Dawidziak, 2016). Homocysteina należy do czynników prozakrzepowych. Powoduje uszkodzenia ścian naczyń oraz zaburza przepływ krwi. Zwiększone stężenie homocysteiny w osoczu będzie sprzyjało rozwojowi zakrzepicy naczyń tętniczych i żylnych (Szczeklik i in., 2005). Wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, tj. żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, niedokrwieniem mięśnia sercowego oraz udarem mózgu. Zakrzepica drobnych naczyń jest również często wiązana z mechanizmem wczesnych poronień i innych niepowodzeń położniczych. Niedobór kwasu foliowego jest jednym z czynników wystąpienia choroby nowotworowej.

Zaburzenia metabolizmu folianów prowadzące do hiperhomocysteinemii, niekorzystnie wpływają na reprodukcję. Zwiększony poziom homocysteiny w płynie pęcherzykowym jajnika może uniemożliwić właściwy przebieg reakcji między plemnikiem a komórką jajową. Skutkuje to zmniejszoną szansą zapłodnienia. Hiperhomocysteinemia powoduje również upośledzenie implantacji zarodka (Rosenquist i in., 1996). Działanie homocysteiny wiąże się z zaburzeniami ciąży, takimi jak: odklejenie się łożyska, poronienia spontaniczne i nawracające, zwiększona częstość występowania małej masy urodzeniowej dziecka (SGA), hipotrofia (IUGR) oraz stan przedrzucawkowy i rzucawka (Li i in., 2013; Wen i in., 2016). Niedobór kwasu foliowego w aspekcie rozrodczości wiąże się ze zwiększoną liczbą wad cewy nerwowej. Dodatkowo niedobory u matki opisywane są w kontekście rozszczepu wargi i podniebienia oraz częstszego występowania zespołu Downa u potomstwa (Bean i in., 2011).

Szybko dzielące się komórki cewy nerwowej są bardzo wrażliwe na niedobór kwasu foliowego. Ponieważ rozwój mózgu i rdzenia kręgowego przypada na

pierwszy miesiąc rozwoju zarodka, suplementacja powinna nastąpić przed planowaną ciążą. Do najcięższych wad możemy zaliczyć bezmózgowie oraz przepukliny mózgowo-rdzeniowe. Związek poziomu kwasu foliowego z wadami OUN jest od dawna udowodniony dużymi badaniami epidemiologicznymi. Kobiety rodzące dzieci z wadami OUN miały w osoczu małą zawartość folianów i podwyższone stężenie homocysteiny (Refsum, 2001).

Kwas foliowy wpływa na prawidłowy przebieg spermatogenezy oraz skład nasienia, dlatego niedobór lub zaburzenia w jego metabolizmie będą skutkowały obniżeniem jakości nasienia oraz, co za tym idzie, płodności męskiej.

5. Mutacje szlaku przemiany – ich częstość i geny jakich dotyczą

Zaburzenia szlaku przemian kwasu foliowego mogą być spowodowane zmniejszoną aktywnością enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) (Tsang i in., 2015). Istnieje ponad 40 rodzajów polimorfizmów *MTHFR*. Najczęściej występujące i mające wpływ na aktywność enzymu to: C677T, A1298C, G1793A. Najczęstszy z nich defekt w genie *MTHFR* polega na tranzycji w regionie kodującym cytozyny (C) na tyminę (T) w pozycji 677 (C677 >T). Mutacja ta obniża aktywność całkowitą enzymu o połowę, skutkiem czego jest zmniejszone wytwarzanie N⁵-metylo-TH₄-folianu – głównego źródła grupy metylowej np. do remetylacji homocysteiny (Bagley i in., 1998; Chango i in., 2000; Kauwell i in., 2000). Częstość występowania tego wariantu zależy od rasy oraz grupy etnicznej. Szczególnie często występuje u przedstawicieli rasy kaukaskiej, w tym także w Polsce, sięgając nawet 50% populacji ogólnej, nieco rzadsze u rasy żółtej, najrzadziej występują u osób rasy czarnej – do 22% (Wolski i in., 2015). Poza opisywaną tranzycją jest jeszcze wiele innych wariantów polimorficznych genu *MTHFR* oraz innych genach biorących udział w metabolizmie folianów. W chwili obecnej badanie zestawu polimorfizmów i formułowanie zaleceń praktycznych na podstawie tego badania nie znajduje oparcia w badaniach naukowych o wysokiej wartości dowodowej.

6. Zalecenia co do suplementacji kwasem foliowym

Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP) w stanowisku z 2017 roku zaleca, aby kobiety w okresie rozrodczym uwzględniły w swojej diecie produkty bogate w foliany, stosowały suplementację kwasem foliowym przynajmniej 12 tygodni przed planowaną ciążą oraz kontynuowały suplementację przez okres całej ciąży i karmienia piersią. PTGiP wyodrębnia trzy grupy kobiet z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia wad u płodu i zaleca odpowiednią

suplementację. Pierwsza grupa dotyczy osób o niskim stopniu ryzyka, czyli kobiet z nieobciążonym wywiadem (własnym i rodzinnym) wadami u dzieci. Proponowana dawka kwasu foliowego to 0,4 mg/dobę.

Druga grupa (pośredniego ryzyka) uwzględnia kobiety z obciążonym wywiadem, własnym lub najbliższej rodziny, wadami u dziecka. To również kobiety u których w poprzednich ciążach rozpoznano IUGR lub stan przedrzucawkowy. Zalicza się też osoby z cukrzycą typu 1 lub 2, chorobą Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, celiakią, niewydolnością wątroby, niewydolnością nerek, otyłością, obniżoną aktywnością *MTHFR*, po operacji bariatrycznej. Zwiększoną dawkę zaleca się też osobą nadużywającym alkoholu, palącym papierosy oraz stosującym leki, takie jak metotreksat, metformina, sulfasalazyna, cholestyramina, leki przeciwpadaczkowe. Tutaj sugerowana dobową dawkę kwasu foliowego, 0,8 mg z uwzględnieniem aktywnych folianów oraz suplementacji witaminy B₁₂.

Trzecia grupa, czyli grupa wysokiego ryzyka, dotyczy kobiet, których matka, ojciec lub poprzednie potomstwo urodzili się z wadą cewy nerwowej. PTGiP tym kobietom zaleca przyjmowanie 5 mg kwasu foliowego na dobę, w tym aktywnych form oraz suplementację witaminą B₁₂. Jednak uwzględniając możliwość negatywnego wpływu na płód wysokich dawek folianów w kolejnych trymestrach ciąży, dawkę należy zmniejszyć do 0,8 mg w II i III trymestrze ciąży oraz w okresie laktacji. Zbyt wysokie dawki kwasu foliowego mogą zwiększać ryzyko rozwoju otyłości, insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 w późniejszym życiu potomstwa, dodatkowo mogą również powodować wzrost ryzyka powikłań wczesnej ciąży (Bomba-Opoń i in., 2017). Spożywanie nadmiernej jego ilości folianów (np. 15 mg dziennie) może czasami wywoływać alergiczne odczyny skóry oraz zaburzenia układów pokarmowego i nerwowego. Na uwagę zasługuje fakt, że średnie i duże dawki kwasu foliowego mogą maskować w organizmie pierwsze objawy niedoboru witaminy B₁₂, co może opóźniać jego rozpoznanie i leczenie (Yajnik i in., 2008, Lewis i in., 1990).

Niektóre badania wskazują, że niedobór kwasu foliowego może indukować transformację nowotworową, ale duże dawki kwasu foliowego mogą paradoksalnie przyspieszać rozwój nowotworów (Kim, 2004). Przypuszcza się, że nadmiar kwasu foliowego prowadzi do hipermetylacji DNA, następstwem czego może być inaktywacja genów supresorowych, odpowiedzialnych za prawidłową kontrolą podziałów komórkowych (Kim, 2000).

Lewoskrętna forma N⁵-metylo-TH-folianu (L-5-metyltetrahydrofolian, L-5-MTHF) jest aktywną formą folianu bezpośrednio transportowaną do krwioobiegu. Wskazuje się na możliwość efektywnej suplementacji solą wapniową N⁵-metylo-TH-folianu. Jest to forma, która szybko ulega hydrolizie do N⁵-metylo-TH-folianu.

W przeciwieństwie do kwasu foliowego, bezpośrednio ulega wchłanianiu w nabłonku jelitowym i jest przekazywana do krwi. Dzięki ominięciu szeregu reakcji enzymatycznych, którym musi być poddany wchłaniany kwas foliowy, aktywna postać może być bezpośrednio wykorzystana w procesach komórkowych i przyswajana w sposób bardziej kontrolowany (Prinz-Langenohl i in., 2009).

Podsumowanie

Niedostateczna podaż folianów w diecie oraz zaburzenia w ich przemianie są przyczyną wzrostu stężenia homocysteiny we krwi, a co za tym idzie wielokierunkowych konsekwencji zdrowotnych, w tym zaburzenia w przebiegu ciąży oraz występowanie wad u płodu. Skutki niedoboru w naszym organizmie kwasu foliowego i jego pochodnych należy rozpatrywać i analizować łącznie z ryzykiem występowania niedoborów w diecie witamin B₁₂ i B₆. Wynika to z powiązania ich metabolizmu. Z przeprowadzonych badań wynika, iż aktywne formy folianów znacząco bardziej podnoszą stężenie tych związków w osoczu niż kwas foliowy (Prinz-Langenohl i in., 2009).

Może to wynikać z faktu pomijania etapu przekształcania formy nieaktywnej do aktywnej, który osobniczo może być zaburzony. Dlatego u kobiet z nieprawidłową przeszłością położniczą, typu wady u płodu w wywiadzie lub w najbliższej rodzinie, IUGR, stan przedrzucawkowy, zaleca się dodatkowo suplementację aktywnej formy folianów. Należy rozważyć czy nie byłoby wskazane, przy znaczącej jednak ilości polimorfizmów MTHFR, włączenie aktywnej formy folianów każdej kobiecie planującej ciążę. Wielkość dawki w suplementacji powinna uwzględniać ryzyko wystąpienia wad u płodu wynikających z możliwych niedoborów folianów. Jednak nie tylko niedobór, ale również jego nadmiar może być szkodliwy dla przebiegu ciąży oraz rozwijającego się płodu, dlatego przy zalecaniu dawki należy przeanalizować rachunek zysków i strat w konkretnej sytuacji klinicznej.

Bibliografia:

- Bagley P.J., Selhub J. (1998), A common mutation in the in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of non-methylated tetrahydrofolate in red blood cells. *Proceedings of the National Academy of Science*, Oct 27;95(22): 13217-20.
- Bailey L. B., Gregory J. F. (1999), Folate metabolism and requirements, *The Journal of Nutrition*, 129, 779-782.

- Bean L. J. H., Allen E. G., Tinker S. W. i in. (2011), Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project, *Birth Defects Research, Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 91(10), 885-893.
- Benkovic S. J. (1980), On the mechanism of action of folate and bipterin-requiring enzymes, *Annual Review of Biochemistry*, 49, 227-251.
- Berg M. J. (1999), The importance of folic acid, *Journal of Gender Specific Medicine*, 2, 24-28.
- Bomba-Opoń D., Hirnle L., Kalinka J., Seremak-Mrozikiewicz A. (2017), Folate supplementation during the preconception period, pregnancy and puerperium. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Guidelines, *Ginekologia Polska*, 88 (11), 633-636.
- Chango A., Boisson F., Barbe F. (2000), The effect of 677C/T nad 1289 A/C mutation on plasma homocysteine nad 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, *British Journal of Nutrition*, 83, 593-596.
- Zmodyfikowano na podstawie: Czeczot H. (2008), Kwas foliowy w fizjologii i patologii, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 62, 405-419.
- Gregory J. F. III. (2001), Case study: folate bioavailability, *The Journal of Nutrition*, 131, 1376S-1382S.
- Kauwell G. P., Wilsky C. E., Cerda J. J., Herrlinger-Garcia K., Hutson A. D., Theriaque D.W., Boddie A., Rampersaud G. C., Bailey L. B. (2000), Methylenetetrahydrofolate reductase mutation (677C>T) negatively influences plasma homocysteine response to marginal folate intake in elderly woman, *Metabolism*, 49, 1440-1443.
- Kim Y. I. (2000), Does a high folate intake increase the risk of breast cancer?, *Nutrition Reviews*, 64, 468-475.
- Kim Y. I. (2004), Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer?, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80, 1123-1128.
- Kozłowska-Wojciechowska M. (2005), Jak zapobiegać hiperhomocysteinemii? Naturalne źródła folianów i witamin z grupy B w polskiej diecie, *Czynniki Ryzyka*, 11, 25-26.
- Lewis C. J., Crane N. T., Wilson D. B., Yetley E. A. (1990), Estimated folate intake: data updated to reflect food fortification, increased bioavailability and dietary supplement use, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70, 198-207. (PMID: 10426695, DOI: 10.1093/ajcn.70.2.198)
- Li Z., Ye R., Zhang L., Li H., Liu J., Ren A. (2013), Folic acid supplementation during early pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia, *Hypertension*, 61(4), 873-879.

- Podolak-Dawidziak M. (2016) *Interna Szczeklika*. Kraków: Medycyna Praktyczna.
- Prinz-Langenohl R., Brämswig S., Tobolski O. i in. (2009), (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*, 158(8), 2014-2021.
- Refsum H. (2001), Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome, *The British Journal of Nutrition*, 85, S109-S113.
- Richardson B. (2003), Impact of aging on DNA methylation. *Ageing Research Reviews*, 2, 245-261.
- Rosenquist T. H., Ratashak S. A., Selhub J. (1996), Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid, *Proceedings of the National Academy of Science*, 93, 15227-15232.
- Szczeklika A., Undas A. (2005), Homocysteina w żylnej chorobie zakrzepowozatorowej, *Czynniki Ryzyka*, supl. 11, 14-15.
- Tsang B. L., Devine O. J., Cordero A. M. i in. (2015), Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101(6), 1286-1294.
- Ulrey C.L., Liu L., Andrews L.G., Tollefsbol T.O. (2005), The impact of metabolism on DNA methylation, *Human Molecular Genetics*, 14, R139-R147.
- Wartanowicz M. (1997), Foliiany w żywieniu (przegląd piśmiennictwa). *Żywnienie Człowieka i Metabolizm*, 24, 81-90.
- Wen S. W., Guo Y., Rodger M. i in. (2016), Folic Acid Supplementation in Pregnancy and the Risk of Pre-Eclampsia-A Cohort Study, *PLOS One*, 11(2): e0149818.
- Wolski H., Kocięcka M., Mrozkiewicz A. E. i in. (2015), Coexistence of the 677C>T and 1298A>C MTHFR polymorphisms and its significance in the population of Polish women. *Ginekologia Polska*, 86(10), 742-747.
- Yajnik C. S., Deshpande S. S., Jackson A. A. i in. (2008), Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study, *Diabetologia*, 51(1), 29-38.
- Young I. S., Woodside J. V. (2000), Folate and homocysteine, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 3, 427-432.