

Homocysteinémie a folatémie v éře fortifikace folátem

Schneiderka P.

Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc

SOUHRN

V letošním květnovém čísle *Clinical Chemistry* vyšla obšírná práce amerických autorů Christine M. Pfeiffer et al. zabývající se hladinami celkového plazmatického homocysteinu (*Trends in circulating concentrations of total homocysteine among US adolescents and adults: Findings from the 1991–1994 and 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Surveys*). V rámci rozsáhlých a opakovaných studií autoři stanovovali homocystein ve vzorcích od reprezentativních souborů osob před fortifikací potravy folátem a opakovaně i po zavedení povinné fortifikace.

V úvodu stejného čísla *Clinical Chemistry* otiskli norští autoři Per Magne Ueland a Steinar Hustad (University Bergen a Haukeland University Hospital Bergen) k této problematice editorial, vysvětlující pozadí fortifikace folátem v USA a Kanadě, který hodnotí výsledky studií popsaných nejen v uvedené práci a kriticky zvažuje možné negativní důsledky fortifikace (*Homocysteine and folate status in an era of folic acid fortification: Balancing benefits, risks, and B-vitamins. Clinical Chemistry 54, 2008, 5, p. 779–781*). V tomto sdělení je stručný komentovaný výťah z obou článků.

Klíčová slova: homocystein, folát, kobalamin, fortifikace.

SUMMARY

Schneiderka P.: Homocysteinemia and folatemia in the era of folate fortification

In the issue No. 5 of *Clinical Chemistry* from May 2008 an extensive article was published by Christine M. Pfeiffer et al. dealing with total homocysteine levels in plasma (*Trends in circulating concentrations of total homocysteine among US adolescents and adults: Findings from the 1991–1994 and 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. Clinical Chemistry 54, 2008, 5, p. 801–813*). Within the large and repeated trials on representative cohorts of patients total homocysteine was estimated prior to and after the introduction of mandatory fortification of food with folate.

An editorial was published in the same issue of *Clinical Chemistry* by Norwegian authors Per Magne Ueland and Steinar Hustad (University Bergen and Haukeland University Hospital Bergen) explaining the background of folate fortification in the USA and Canada, evaluating results of the trials mentioned above and considering critically possible adverse effects of folate fortification (*Homocysteine and folate status in an era of folic acid fortification: Balancing benefits, risks, and B-vitamins. Clinical Chemistry 54, 2008, 5, p. 779–781*).

In this contribution we present a short and commented extract of both articles.

Key words: homocysteine, folate, cobalamin, fortification.

Úvod

Koncentrace folátu v séru a v erythrocytech, které jsou ukazateli stavu folátu v organismu, jsou nepřímo úměrné celkové koncentraci homocysteinu v plazmě (tHcy). Hladinu homocysteinu ovlivňuje dále suplementace methioninem z potravy, stav enzymových systémů methioninového cyklu, koncentrace kobalaminu (vitamin B₁₂) a funkce ledvin [1] – obrázek 1. Všechny tyto skutečnosti, ale zvláště konzumaci multivitaminových preparátů a doplňků stravy, je třeba i v našich podmínkách brát v úvahu při interpretaci výsledků stanovení plazmatického tHcy.

Hyperhomocysteinémie je spojena se zvýšeným rizikem chronických onemocnění včetně kardiovaskulárních chorob, s poškozením kognitivních funkcí a s rozvojem demence. Zvýšení hladiny folátu v organismu pomáhá homocysteinémii snižovat. Zvýšení hladiny folátu u těhotných žen je však především prevencí výskytu defektů nervové trubice (NTD) jako jedné z nejzávažnějších vrozených vývojových vad plodu.

Z tohoto důvodu bylo už roku 1998 v USA a v Kanadě zavedeno povinné obohacování moučných výrobků kyselinou listovou (vitamin B₉), a to do výsledné hmotnostní koncentrace 1,4–1,5 mg/kg. Pozoruhodným výsledkem této fortifikace bylo snížení výskytu NTD až o 50 % [2].

Metabolické vztahy kyseliny listové a kobalaminu [3]

Kyselina listová (folová) je sloučenina obsahující ve své struktuře pteridin, na který je navázán zbytek kyseliny 4-aminobenzoové a kyseliny glutamové. Tuto strukturu nedovede lidský organismus syntetizovat a vzhledem k tomu, že je nezbytná pro celou řadu metabolických reakcí, musí být přijímána potravou. Kyselina listová a od ní odvozené foláty se řadí do skupiny vitaminů B a označují se někdy také jako vitamin B₉, folacin.

V rostlinách i v živočišných játrech jsou přítomny foláty s více zbytky kyseliny glutamové. Ty se při vstřebávání ve střevě enzymově odštěpí a vzniklý monoglutamylfolát se redukuje na aktivní formu kyseliny listové, tetrahydrofolát (THF). THF je v lidském organismu přenašečem jednonukleotidových zbytků (metylu, metenyly, formylu, formiminu). Jednou z klíčových metylačních reakcí je metylace homocysteinu na methionin za účasti metylkobalaminu jako koenzymu.

Vitamin B₁₂, kobalamin, je také sloučenina, kterou musíme přijímat hotovou v potravě. Korinovou kruhovou strukturu s centrálním iontem kobaltu syntetizují pouze mikroorganismy (není přítomen ani v rostlinách), ale živočichové tuto látku skladují ve svých játrech. Pro vstřebávání vitamínu z potravy je nezbytný specifický glykoprotein secernovaný žaludeční sliznicí,

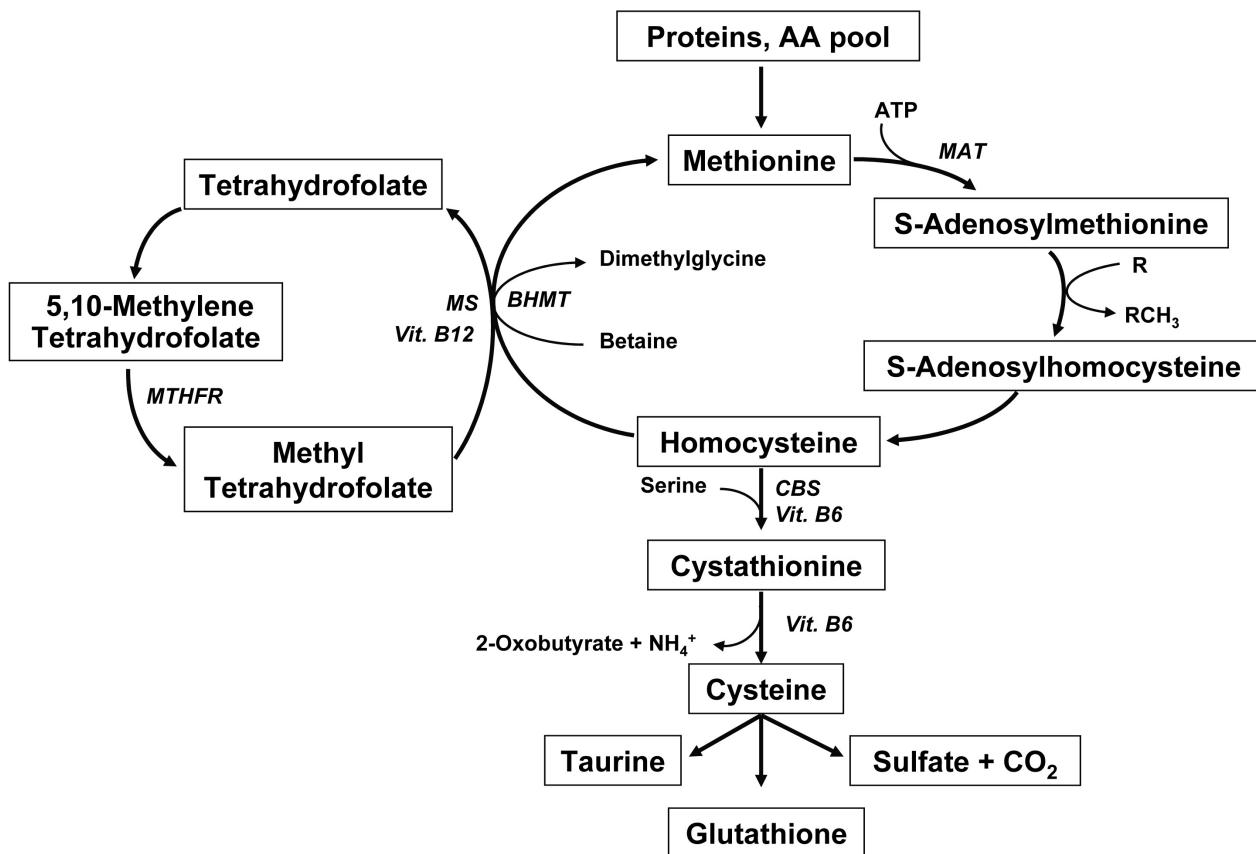


Fig. 1. An Folate and methionine cycle

AA – Aminoacids, BHMT – Betaine Homocysteine Methyltransferase, CBS – Cystathionine Beta-Synthase, MAT – Methionine Adenosyltransferase, MS – Methionine Synthase, MTHFR – 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase, R, RCH₃ – Methylation of various substrates.

tzv. vnitřní faktor. Transport krví do tkání se děje ve vazbě na transkobalamin II, v játrech se skladuje vázaný na transkobalamin I.

V cytosolu tkáňových buněk existuje kobalamin ve formě hydroxykobalaminu nebo metylkobalaminu, v mitochondriích jako 5'-deoxyadenosylkobalamin. Jak je uvedeno výše, metylkobalamin je koenzymem při přeměně homocysteinu na methionin a přijímáním metylové skupiny z metyltetrahydrofolátu obnovuje

zásobu THF. Deoxyadenosylkobalamin je zase koenzymem přeměny metylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA, významné reakce v glukoneogenezi a při zapojení propionátu do citrátového cyklu.

Nedostatek vitamínu B₁₂ inhibuje aktivitu methioninsyntázy i metylmalonyl-CoA-mutázy a to působí metylmalonovou acidurii, homocystinurii a nedostatek THF s hromaděním metyltetrahydrofolátu. Tento stav se označuje jako folátová past (obr. 2).

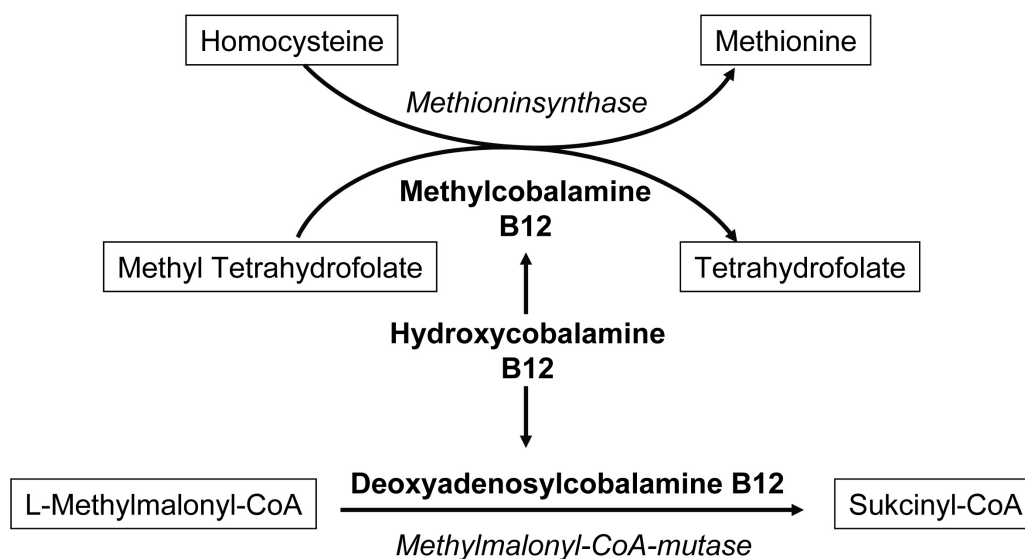


Fig. 2. Vitamin B12 dependent reactions

Studie NHANES

Kolektiv autorů pod vedením Ch. M. Pfeifferové z National center for environmental health, Centers for disease control and prevention v Atlantě publikoval výsledky studie, v níž byly stanovovány plazmatické koncentrace tHcy u souboru přibližně 26 000 osob. Cílem této studie, nazvané National health and nutrition examination survey (NHANES), bylo zjistit, jaká byla výchozí koncentrace tHcy před obohacováním potravy folátem a zda, případně nakolik, se změnila po zavedení fortifikace. Prefortifikační studie probíhala v letech 1991–1994 a celkem 3 postfortifikační studie se konaly v letech 1999–2004.

Při srovnání výsledků prefortifikačního a postfortifikačního období byl zaznamenán pokles tHcy asi o 10 % a zjištěno výrazné snížení počtu osob s tHcy nad 13 $\mu\text{mol/l}$. Stejní autoři v jiné práci nedávno referovali o vzestupu koncentrace folátu v séru a v erythrocytech a o nezměněné hladině sérového kobalaminu v postfortifikačních vzorcích [4].

Mírný pokles folátu v krvi, který byl zjištěn mezi první (1999–2000) a třetí (2003–2004) postfortifikační studií, se přičítá snížení obohacování mouky a moučných produktů folátem, které mezitím proběhlo, a také masivní propagaci redukčních diet s nízkým obsahem sacharidů [5]. Mírný pokles folátu nevedl ke zvýšení koncentrace tHcy.

V USA a v Kanadě se v souvislosti s poklesem tHcy uvádí po r. 1998 také pokles mortality na mozkovou mrtvici. Tento fenomén nebyl zaznamenán v Anglii a Walesu, kde fortifikace folátem není povinná. Snížení rizika iktu je v souladu s výsledky studií HOPE-2 a VISIP, které se zabývaly sekundární intervencí folátem, vitamínem B₆ a kobalaminem u nemocných kardiovaskulárními chorobami, se zachovanými funkcemi ledvin a bez kobalaminové karence [6]. Z jiné práce, shrnující výsledky 4 nedávných intervenčních studií (VISIP, HOPE-2, NORVIT, CHAOS-2), však vyplývá, že u pacientů s prokázanou srdeční koronární chorobou neexistují doklady o příznivém účinku krátkodobého (tj. do 5 let trvajícího) podávání folátu [7].

Další efekty fortifikace folátem

Fortifikaci folátem se přičítá mnoho příznivých zdravotních efektů. Byl popsán pokles výskytu rozštěpů rtů [8], snížení počtu případů abrupce placenty [9], zmírnění úbytku kognitivních funkcí [10] a snížení rizika onemocnění kolorektálním karcinomem [11]. Přesto výsledky 3 velkých intervenčních studií s kyselinou listovou nepotvrdily její preventivní antionkogenní účinek a podle studie NORVIT a HOPE-2 se dokonce zdá, že riziko zhoubného bujení a zvláště kolorektálního karcinomu se zvyšuje. Po zavedení fortifikace folátem v USA a v Kanadě se náhle zvrátil pokles výskytu kolorektálního karcinomu. V experimentálních podmínkách se ukázalo, že vysoká folátémie vede k progresi již existujících preneoplastických a neoplastických lézí (tzv. cancer acceleration phenomenon). V případě zdra-

vých tkání však mohou existovat jiné mechanismy, při nichž deficit folátu podporuje karcinogenezi a nadbytek folátu ji naopak brzdí [12].

Horní hranice pro příjem folátu z obohacených potravin a potravinových doplňků, arbitrárně stanovená v Institute of medicine v Bergenu, je pro dospělé 1 mg/den [13].

Naše zdroje uvádějí, že dospělému člověku stačí 400 μg denně a u těhotných žen by měl být příjem zvýšen na 800 μg denně. Značná část těhotenství není plánována, proto je suplementaci vhodné doporučit všem ženám v reprodukčním věku. Za zvláště ohrožené jsou považovány ženy, které již porodily dítě s vrozenou vadou, ženy s inzulin-dependentním diabetem a ženy užívající antiepileptika [14].

V USA se vyskytly názory, že velká část, zvláště starší populace, přijímá více folátu. U jedinců konzumujících vitaminové preparáty byla v krvi nalezena nemetabolizovaná kyselina listová. Její koncentrace je nepřímo úměrná cytotoxicitě NK buněk, které jsou součástí nespecifické imunitní odpovědi [15]. Navíc, kyselina listová je plně oxidovaná látka, která vstupuje do folátového poolu cestou redukce na dihydrofolát a posléze na tetrahydrofolát. Předpokládá se, že se tím obchází tzv. metylfolátová past, která se objevuje u deficitu kobalaminu. To může vysvětlit nepřítomnost makrocytózy i při klinicky významném deficitu kobalaminu [16].

U populace s folátovou fortifikací je pro vzestup tHcy určujícím faktorem hladina kobalaminu [17]. Význam stanovení tHcy pro diagnostiku kobalaminové karence výrazně zvyšuje fakt, že dnes roste počet osob s deficitem kobalaminu, ale bez makrocytózy.

Vyskytly se dokonce názory, že podávání folátu osobám s nedostatkem kobalaminu prohlubuje klinické příznaky karence. Studie ukázaly, že vysoké dávky folátu u kobalamin-deficientních seniorů zvyšují pravděpodobnost anémie a poruch kognitivních funkcí. S růstem koncentrace folátu nad 20 nmol/l u nich vzrůstá také hladina tHcy a metylmalonové kyseliny [18].

Nejvážnější příčinou nedostatku kobalaminu u starších osob je malabsorpce tohoto vitamínu z potravních zdrojů. Tomu lze předcházet orálním podáváním krystalického kobalaminu v dávce 5 až 10 μg denně, nebo parenterálním podáním vhodného kobalaminového preparátu.

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že prokázané snížení výskytu NTD v USA a v Kanadě je bez diskuse dostatečným opodstatněním folátové fortifikace. Dalším podpůrným argumentem je redukce chorob spjatých s deficitem folátu a s hyperhomocysteinémií. Tyto výhody však musejí být zvažovány v souvislosti s možnými negativními efekty ve stáří, pro něž jsou typické preneoplastické léze a deficit kobalaminu. Nedostatek kobalaminu je možno snadno kompenzovat jeho suplementací.

Interakce mezi folátem a kobalaminem je příkladem složitosti vzájemných metabolických vztahů. Podobná vazba existuje mezi riboflavinem, vitamínem B₆ a betainem [19]. Fortifikační režimy sledující prevenci chronických poruch metabolismu jednoduhlíkových štěpů je proto třeba optimalizovat s ohledem na vyvážené a fyziologické dávky vitamínů

Literatura

1. **Clarke, R., Frost, C., Sherliker, P., Lewington, S., Collins, R., Brattstrom L. et al.** Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 82, p. 806–812.
2. **Mills, J. L., Signore, C.** Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 2004, 70, p. 844–845.
3. **Mayes, P. A.** *Struktura a funkce vitamínů rozpustných ve vodě.* In Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W. *Harperova biochemie.* Lange medical book: Nakladatelství H&H 1998, s. 601–617.
4. **Pfeiffer, C. M., Johnson, C. L., Jain, R. B., Yetley, E. A., Picciano, M. F., Rader, J. I. et al.** Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988–2004. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 86, p. 718–727.
5. **Pfeiffer, C. M., Osterloh, J., Kennedy-Stephenson, J., Picciano, M. F., Yetley, E. A., Rader, J. I., Johnson, C. L.** Trends in circulating concentrations of total homocysteine among US adolescents and adults: findings from the 1991–1994 and 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin. Chem.*, 2008, 54, p. 801–813.
6. **Yang, Q. H., Botto, L. D., Erickson, J. D., Berry, R. J., Sambell, C., Johansen, H., Friedman, J. M.** Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation*, 2006, 113, p. 1335–1343.
7. **Spence, J. D.** Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? *Lancet Neurol.*, 2007, 6, p. 830–838.
8. **Yazdy, M. M., Honein, M. A., Xing, J.** Reduction in orofacial clefts following folic acid fortification of the US grain supply. *Birth Defects Res. A.*, 2007, 79, p. 16–23.
9. **Nilsen, R. M., Vollset, S. E., Rasmussen, S. A., Ueland, P. M., Daltveit, A. K.** Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a populationbased registry study. *Am. J. Epidemiol.*, 2008, 167, p. 867–874.
10. **Durga, J., Van Boxtel, M. P., Schouten, E. G., Kok, F. J., Jolles, J., Katan, M. B., Verhoef, P.** What can we learn from the FACIT trial: a randomized, double blind, controlled trial. *J. Nutr. Health Aging*, 2007, 11, p. 320–324.
11. **Kim, Y. I.** Folic acid fortification and supplementation: good for some but not so good for others. *Nutr. Rev.*, 2007, 65, p. 504–511.
12. **Mason, J. B., Dickstein, A., Jacques, P. F., Haggarty, P., Selhub, J., Dallal, G., Rosenberg, I. H.** A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidem. Biomark.*, 2007, 16, p. 1325–1329.
13. **Baily, L. B.** Dietary reference intakes for folate: the debut of dietary folate equivalents. *Nutr. Rev.*, 1998, 56, p. 294–299.
14. Kyselina listová v prevenci vrozených vad. *Medicína 4/VI.* 16.4.1999, s. 11. Dostupný na [www: <http://www.zdrava-rodina.cz/med/med499/med499_28.html>](http://www.zdrava-rodina.cz/med/med499/med499_28.html)
15. **Troen, A. M., Mitchell, B., Sorensen, B., Wener, M. H., Johnston, A., Wood, B. et al.** Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J. Nutr.*, 2006, 136, p. 189–194.
16. **Morris, M. S., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., Selhub, J.** Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 85, p. 193–200.
17. **Green, R., Miller, J. W.** Vitamin B-12 deficiency is the dominant nutritional cause of hyperhomocysteinemia in a folic acid-fortified population. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2005, 43, p. 1048–1051.
18. **Selhub, J., Morris, M. S., Jacques, P. F.** In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104, p. 19995–20000.
19. **Hustad, S., Middtun, O., Schneede, J., Vollset, S. E., Grotmol, T., Ueland, P. M.** The methylenetetrahydrofolate reductase 677C–T polymorphism as a modulator of a B vitamin network with major effects on homocysteine metabolism. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, 80, p. 846–855.

Do redakce došlo 27. 6. 2008.

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc.
Oddělení klinické biochemie
FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: schneidp@fnol.cz