

ANNA BRZOZOWSKA, EWA SICIŃSKA, WOJCIECH ROSZKOWSKI

ROLA FOLIANÓW W ŻYWIENIU OSÓB STARSZYCH*

THE ROLE OF FOLATE IN NUTRITION OF THE ELDERLY

Katedra Żywienia Człowieka
 Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego
 02-776 Warszawa, Nowoursynowska 159C
 E-mail: brzozowska@alpha.sggw.waw.pl
 Kierownik Katedry: prof. dr hab. A. Brzozowska

Zbyt małe spożycie kwasu foliowego i w konsekwencji deficyt tej witaminy w organizmie może być przyczyną wielu chorób. Dla osób starszych najważniejsze konsekwencje zdrowotne związane są ze wzrostem poziomu homocysteiny we krwi, co jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, niektórych nowotworów, a także zaburzeń funkcji poznawczych.

W wielu krajach na świecie, w tym również w Polsce, obserwuje się wydłużanie średniego okresu życia. Ten fakt, a także spadek urodzeń powoduje, że w populacji wzrasta odsetek osób starszych, a zjawisko to, według prognoz demograficznych będzie się nasilać. Powoduje to coraz większe zainteresowanie wpływem sposobu żywienia i stanem odżywienia na zachowanie zdrowia i jakość życia w starszym wieku. Wśród różnych składników odżywczych odgrywających istotną rolę w żywieniu osób starszych należy wymienić foliany. Ich niedobór związany jest z wieloma chorobami dotykającymi osoby w starszym wieku, jak choroby serca i naczyń krwionośnych, nowotwory, choroby układu nerwowego, a także nerek czy reumatoidalne zapalenie stawów [19]. Niezależnie od wieku niedobór folianów jest jedną z przyczyn niedokrwistości megaloblastycznej, a u kobiet w okresie rozrodczym czynnikiem ryzyka rozwoju wad cewy nerwowej u płodu. Osoby starsze narażone są na wystąpienie deficytów folianów nie tylko z powodu błędów w sposobie żywienia. Przyczyną ich może być upośledzone wchłanianie, czynniki związane ze stylem życia, takie jak palenie papierosów czy picie alkoholu, jak również powszechne w starszym wieku stosowanie leków.

Nazwa foliany obejmuje grupę związków chemicznych stanowiących połączenie kwasu pterynowego i glutaminowego. Poszczególne pochodne różnią się liczbą dołączonych reszt kwasu glutaminowego (1–12), stopniem utlenienia pierścienia pirazynowego (głównie w pozycjach N-5, C-6, C-7 i N-8) oraz rodzajem jednowęglowej jednostki dołączonej do tego pierścienia w pozycji N-5 i/lub N-10 (grupy $-\text{CH}_3$, $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{O}$, $-\text{CH}=\text{NH}$), decydującej w dużej mierze o udziale folianów w procesach metabolicznych [1].

* Praca finansowana z projektu Unii Europejskiej FolateFuncHealth (QLRT-1999-00576), KA1: Food, Nutrition & Health.

W żywności foliany występują w postaci związków poliglutaminowych. Kwas foliowy (pteroilomonoglutaminowy) jest otrzymywany syntetycznie i stosowany w postaci preparatów farmaceutycznych, przeznaczonych do suplementacji diety i do wzbogacania żywności. Foliiany występujące naturalnie w produktach spożywczych ulegają w przewodzie pokarmowym dekonjugacji do monoglutamylofolianu pod wpływem aktywowanej przez cynk hydrolazy pteroiloglutaminianowej. W tej postaci są one wchłaniane do komórek śluzówki jelita, gdzie większość jest zredukowana do di- i tetrahydrofolianu. Redukcja ma miejsce również w wątrobie, skąd foliany, głównie w postaci 5-metylo- H_4 -folianu, trafiają do tkanek, gdzie ulegają przekształceniu do poliglutaminianów, a także z żółcią do krążenia wątrobowo-jelitowego.

Główna funkcja tej witaminy w organizmie człowieka to udział w przenoszeniu jednostek jednowęglowych niezbędnych do metabolizmu aminokwasów i nukleotydów. W postaci 5-metylo- H_4 -folianu spełnia rolę kofaktora w reakcji remetylacji homocysteiny do metioniny, która po aktywacji do S-adenozylometioniny bierze udział w metylacji DNA, RNA, białek, fosfolipidów i neuroprzekazników. Przy niedoborze folianów w organizmie wzrasta we krwi stężenie homocysteiny. Hiperhomocysteinemia częściej występuje u osób w wieku starszym oraz u mężczyzn [3, 10, 28]. Dane z USA wskazują, że hiperhomocysteinemia może dotyczyć 5–10% całej populacji i 30–40% populacji osób starszych [25, 28]. W badaniach osób starszych mieszkających w rejonie Warszawy zwiększone stężenie homocysteiny we krwi stwierdzono u 40% badanych [3]. Uważa się, że na skutki niedoborów folianów szczególnie narażone są osoby z mutacją w obrębie genu C677T powodująca niedobór enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianu [2] chociaż, prawdopodobnie ze względu na wieloprzyczynowy charakter tych schorzeń, ostatnie badania nie potwierdzają aby ryzyko chorób naczyniowych związane było z genotypem [18].

Wiele danych wskazuje na związek przyczynowy między hiperhomocysteinemią a nasileniem procesów miażdżycowych, zwiększeniem ryzyka choroby niedokrwiennej serca i zakrzepicy naczyń obwodowych, a także udaru mózgu. Homocysteina ma właściwości cytotoksyczne tj. powoduje uszkodzenie komórek śródbłonna naczyń krwionośnych, prowadzi do degradacji elastyny w błonie wewnętrznej, przyspiesza proces włóknienia i wapnienia. Aminokwas ten może tworzyć związki z tlenkiem azotu zmniejszając jego ochronne działanie oraz wykazuje zdolność do peroksydacji LDL. Wpływając na aktywność co najmniej kilku czynników krzepnięcia krwi ma działanie prozakrzepowe [2, 8, 15, 18, 21, 25].

Stwierdzono, że spożycie folianów z żywnością i suplementami w ilości mniejszej od 200–250 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ jest często związane z hiperhomocysteinemią, podczas gdy spożycie w zakresie 300–400 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ wystarcza do normalizacji poziomu tego aminokwasu we krwi u większości osób [28]. Odpowiednia modyfikacja diety poprzez wprowadzenie produktów bogatych w foliany, jak surowe zielone warzywa, pomarańcze, produkty z pełnego ziarna, strączkowe [36], produktów wzbogaconych kwasem foliowym [37], a także suplementacja są efektywnymi sposobami obniżenia poziomu homocysteiny we krwi [12, 34, 35], natomiast potwierdzenia wymaga ocena skuteczności wzrostu spożycia folianów w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [1].

Związek folianów z chorobami nowotworowymi wynika z faktu iż, odgrywają one istotną rolę w syntezie nukleotydów, metylacji DNA, RNA, białek i fosfolipidów. Przypuszczalnie proces nowotworowy związany jest z przerwaniem integralności DNA na skutek m.in. wbudowania uracylu do cząsteczki kwasu nukleinowego. W badaniach na hodowlach komórkowych, na zwierzętach i na ludziach wykazano także obniżenie sprawności

mechanizmów naprawczych, co może być związane ze zmianą proporcji w puli dostępnych dezoksyrybonukleotydów, jak również zaburzeniami metylacji DNA [5]. Hipometylację DNA limfocytów stwierdzono m. in. u kobiet w wieku powyżej 63 lat, którym przez okres 7 tygodni podawano dietę zubożoną w foliany [23]. Badania na szczurach wykazały, że odpowiednie spożycie folianów może zmniejszać ryzyko nowotworów związanych ze starzeniem się organizmu poprzez hamowanie zmian w ekspresji niektórych genów [7].

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększenie ryzyka nowotworów szyjki macicy, jelita grubego, płuc, przełyku, mózgu, trzustki i piersi przy deficytach folianów w organizmie, przy czym najbardziej przekonujące dane dotyczą nowotworów jelita grubego. Brak natomiast dobrze udokumentowanych dowodów potwierdzających korzystny wpływ dużych dawek folianów u osób obciążonych ryzykiem chorób nowotworowych [22].

Wyniki kilku prospektywnych badań kohortowych potwierdziły istotny związek między spożyciem folianów a występowaniem stanów przedrakowych (gruczolaki) [13] i nowotworów jelita grubego [14, 32]. U osób spożywających więcej niż 700 μg folianów w ciągu dnia ryzyko gruczolaków jelita grubego było mniejsze o 30–40% w porównaniu do osób ze spożyciem mniejszym niż 240 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ [13]. Po 14 latach obserwacji w ramach Nurses' Health Study wykazano, że przy spożyciu co najmniej 400 μg folianów/dzień, ryzyko nowotworów jelita grubego było o 31% mniejsze niż przy podaży <200 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ [14].

Mniej danych dotyczy związku między spożyciem folianów i nowotworami szyjki macicy. Wyniki badań [4, 17] skłaniają do postawienia hipotezy, że niedobór folianów w organizmie zwiększa ryzyko jedynie przy istniejących innych czynnikach ryzyka np. zakażeniach wirusowych (HPV-16). Podobne obserwacje dotyczą nowotworów piersi. Badania kohortowe przeprowadzone wśród pielęgniarek [40], wśród starszych mieszkanek stanu Iowa [29] i w Kanadzie [26] wykazały, że zwiększenie spożycia folianów zmniejsza ryzyko nowotworu piersi jedynie u kobiet, które spożywają powyżej 14g alkoholu/dzień.

Coraz więcej danych wskazuje na rolę folianów lub homocysteiny w zachowaniu funkcji poznawczych, demencji i chorobie *Alzheimer*a [27]. Spośród badanych w wieku >65 lat bez klinicznych objawów zaburzeń funkcji poznawczych, osoby uzyskujące lepsze wyniki w teście sprawności umysłowej (Mini-Mental State Examination), miały istotnie mniejsze stężenie homocysteiny we krwi [24]. Podobne zależności uzyskano także dla niektórych funkcji poznawczych u badanych w ramach Maastricht Aging Study w Holandii [33] oraz w ramach Epidemiology of Vascular Ageing we Francji [9].

U kobiet, uczestniczek Nun Study w USA poziom kwasu foliowego w surowicy był silnie negatywnie skorelowany z atrofią kory mózgowej nie tylko u osób z chorobą *Alzheimer*a ($r=-0,8$, $p=0,0006$), ale także w całej badanej populacji ($r=-0,40$, $p=0,03$). Trzeba podkreślić, że dla 18 innych składników odżywczych nie stwierdzono występowania takiego związku [31].

W badaniach kohortowych w ramach Framingham Study obserwacjom poddano 1092 osoby w wieku 76 lat bez klinicznych objawów demencji. W ciągu 8 kolejnych lat stwierdzono demencję u 111 osób, w tym u 89 osób chorobę *Alzheimer*a. Wzrost stężenia homocysteiny we krwi o 5 $\mu\text{mol}/\text{l}$ zwiększał ryzyko wystąpienia tych chorób, przy czym ryzyko podwajało się, gdy poziom homocysteiny wzrastał powyżej 14 $\mu\text{mol}/\text{l}$ i było niezależne od wieku, płci, poziomu witamin we krwi i innych czynników przypuszczalnie związanych z ich powstawaniem [30]. Potwierdzają to badania kohortowe ze Szkocji [11], ze Szwecji [38] i ze Stanów Zjednoczonych realizowane w ramach programu NHANES [20].

Mechanizm tego działania nie jest jasny, ale prawdopodobnie związany jest z syntezą S-adenozylometioniny biorącej udział w metylacji neurotransmiterów (katecholamin, indoloamin), mieliny i fosfolipidów błon komórkowych w tkance mózgowej [19] lub potencjalną zdolnością homocysteiny do powodowania chorób naczyniowych, co może prowadzić do niedotlenienia mózgu [27].

Homocysteina i jej metabolity mogą także powodować toksyczne uszkodzenia neuronów poprzez stymulację receptora N-metylo-D-asparaginianu, co powoduje nadmierny dopływ jonów wapnia oraz generowanie wolnych rodników w komórce [19]. W badaniach na szczurach wykazano, że homocysteina indukuje apoptozę w neuronach hipokambu [16], a w hodowlach komórkowych zwiększa toksyczność miedzi i β -amyloidu [39].

Biorąc powyższe pod uwagę kwas foliowy i foliany należy uznać za istotny składnik odżywczy, który może mieć związek z obniżaniem zapadalności na choroby i umieralnością wśród osób starszych. Aby zapobiegać tym chorobom, a co za tym idzie poprawiać jakość życia osób starszych, w wielu krajach, w tym i w Polsce, podejmuje się działania sprzyjające zwiększeniu spożycia folianów, w tym wzbogacanie produktów spożywczych. Jednocześnie należy także prowadzić działania edukacyjne ponieważ przy łącznym spożywaniu produktów wzbogaconych i stosowaniu suplementów diety może dojść, w indywidualnych przypadkach, do przekroczenia górnych dopuszczalnych poziomów spożycia folianów [6].

A. Brzozowska, E. Sicińska, W. Roszkowski

THE ROLE OF FOLATE IN NUTRITION OF THE ELDERLY

Summary

Inadequate folate intake and in consequence deficient of plasma folate status may have a negative impact on human health. Among elderly the most important effects are related to hiperhomocysteinemia, a significant risk factor for cardiovascular diseases, procarcinogenic effects and cognitive dysfunctions. To prevent such situation and improve the quality of life of elderly people, in Poland as in many other countries, different strategies for increasing folate intake were applied, among them food fortification. At the same time it is important to educate people because food fortification and individual diet supplementation applied together could be a risk of exceeding upper level of folate intake.

PIŚMIENNICTWO

1. Bailey L.B., Moyers S., Gregory III J.F.: Folate; w: Present knowledge in nutrition, ed. B. A. Bowman, R. M. Russell, ILSI Press, Washington DC, 2002, 214–229.
2. Boushey C.J., Beresford S.A.A., Omenn G.S., Motulsky A.G.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995, 274, 1049–1057.
3. Brzozowska A., Sicińska E., Roszkowski W., Finglas P.: Assessment of serum folate, vitamin B₁₂ and homocysteine concentration in elderly living in Warsaw. *Ann. Nutr. Metab.* 2003, 47, 564.
4. Butterworth C.E., Hatch K.D., Macaluso M., Cole P., Sauberli H.E., Soong S-J., Borst M., Baker V.V.: Folate deficiency and cervical dysplasia. *JAMA* 1992, 267, 528–533.
5. Choi S-W, Mason J.B.: Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J. Nutr.* 2000, 130, 129–132.
6. Choumenkovitch S.F., Selhub J., Wilson P.W.F., Rader J.I., Rosenberg I.H., Jacques P.F.: Folic acid intake from fortification in United States Exceeds predictions. *J. Nutr.* 2002, 132, 2792–2798.
7. Crott J.W., Choi S-W., Ordovas J.M., Ditelberg J.S., Mason J.B.: Effects of dietary folate and aging on gene expression in the colonic mucosa of rats: implications for carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 2003, w druku.

8. *Danesh J., Lewington S.*: Plasma coronary heart disease: Systematic review of published epidemiological studies. *J. Cardiovasc. Risk* 1998, 5, 229–232.
9. *Dufouil C., Alperovitch A., Ducros V., Tzourio C.*: Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. *Ann. Neurol.* 2003, 53, 214–221.
10. *Durand P., Prost M., Loreau N., Lussier-Cacan S., Blache D.*: Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab. Invest.* 2001, 81, 645–672.
11. *Duthie S.J., Whalley L.J., Collins A.R., Leaper S., Berger K., Deary I.J.*: Homocysteine, B vitamins status, and cognitive function in the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002, 75, 908–913.
12. *Fuhr I.P., Prinz-Langenohl R., Bronstrup A., Bohlmann A.M., Nau H., Berthold H.K., Pietrzik K.*: 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase genotype determines the plasma homocysteine-lowering effect of supplementation with 5-methylenetetrahydrofolate or folic acid in healthy young women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002, 75, 275–282.
13. *Giovannucci E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Rimm E.B., Trichopoulos D., Rosner B.A., Speizer F.E., Willett W.C.*: Folate, methionine and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993, 85, 875–884.
14. *Giovannucci E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Hunter D.J., Fuchs C., Rosner B.A., Speizer F.E., Willett W.C.*: Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann. Intern. Med.* 1998, 129, 517–524.
15. *Hoogeveen E.K., Kostense P.J., Beks P.J., Mackaay A.J.C., Jakobs C., Bouter L.M., Heine R.J., Stehouwer C.D.A.*: Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A population based study. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 1998, 18, 133–138.
16. *Kruman I.I., Culmsee C., Chan S.L., Kruman Y., Guo Z., Penix L., Mattson M.P.*: Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J. Neurosci.* 2000, 20, 6920–6926.
17. *Kwasniewska A., Tukendorf A., Semczuk M.*: Folate deficiency and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur. J. Gynaec. Oncol.* 1997, 18, 526–530.
18. *Meleady R., Ueland P.M., Blom H., Whitehead A.S., Refsum H., Daly L.E., Vollset S.E., Donohue C., Giesendorf B., Graham I.M., Ulvik A., Zhang Y., Monsen A-L.B.*: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine, and cardiovascular disease risk: the European Concerted Action Project. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003, 77, 63–70.
19. *Miller A.L., Kelly G.S.*: Homocysteine metabolism: nutritional modulation and impact on health and disease. *Alt. Med. Rev.* 1997, 2, 234–254.
20. *Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H., Selhub J.*: Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutritional Examination Survey. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 73, 927–933.
21. *Palasik W.*: Homocysteina – czynnik ryzyka występowania niedokrwiennego udaru mózgu. *Post. Nauk Med.* 2001, 3–4, 45–48.
22. *Rampersaud G.C., Bailey L.B., Kauwell G.P.A.*: Relationship of folate to colorectal and cervical cancer: review and recommendation for practitioners. *J. Am. Diet. Assoc.* 2002, 102, 1273–1282.
23. *Rampersaud G.C., Kauwell G.P.A., Hutson A.D., Cerda J.J., Bailey L.B.*: Genomic DNA methylation decreases in response to moderate folate depletion in elderly women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 72, 998–1003.
24. *Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Muscari A., Sacchetti L., Arnone G., Nativio V., Talerico T., Mariani E.*: Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002, 77, 668–673.
25. *Refsum H., Ueland P.M., Nygard O., Vollset S.E.*: Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann. Rev. Medicine* 1998, 49, 31–62.
26. *Rohan T.E., Jain M.G., Howe G.R.*: Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000, 92, 266–269.

27. Selhub J., Bagley L.C., Miller J., Rosenberg I.H.: B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 71, 614S–620S.
28. Shelub J., Jacques P.F., Wilson P.W.F., Rush D., Rosenberg I.H.: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993, 270, 2693–2698.
29. Sellers T.A., Kushi L.H., Cerhan J.R., Vierkant R.A., Gapstur S.M., Vachon C.M., Olson J.E., Therneau T.M., Folsom A.R.: Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of menopausal women. *Epidemiology* 2001, 12, 420–428.
30. Seshadri S., Beiser A., Selhub J., Jacques P.F., Rosenberg I.H., D'Agostino R.B., Wilson P.W.F., Wolf P.A.: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 476–483.
31. Snowdon D.A., Tully C.L., Smith C.D., Riley K.P., Markesbery W.R.: Serum folate and the severity of atrophy of neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 71, 993–998.
32. Su L.J., Arab L.: Nutritional status of folate and colon cancer risk: Evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann. Intern. Med.* 2001, 129, 517–524.
33. Teunissen C.E., Blom A.H.J., van Boxtel M.P.J., Bosma H., de Bruijn C., Jolles J., Wauthers B.A., Steinbusch W.M., Vente J.: Homocysteine: a marker for cognitive performance? A longitudinal follow-up study. *J. Nutr. Health Aging* 2003, 7, 153–159.
34. Van Oort F.V., Melse-Boonstra A., Brouwer I.A., Clarke R., West C.E., Katan M.B., Verhoef P.: Folic acid and reduction of plasma homocysteine concentrations in older adults: a dose-response study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003, 77, 1318–1323.
35. Venn B.J., Green T., Moser R., Mann J.I.: 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.
36. Venn B.J., Mann J.I., Williams S.M., Riddell L.J., Chisholm A., Harper M.J., Aitken W.: Dietary counseling to increase natural folate intake: a randomized, placebo-controlled trial in free-living subjects to assess effects on serum folate and plasma total homocysteine. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002, 76, 758–765.
37. Venn B.J., Mann J.I., Williams S.M., Riddell L.J., Chisholm A., Harper M.J., Aitken W., Rossaak J.I.: Assessment of three levels of folic acid on serum folate and plasma homocysteine: a randomised placebo-controlled double-blind dietary intervention trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002, 56, 748–754.
38. Wang H.X., Wahlin A., Basun H., Fastbom J., Winblad B., Fratiglioni L.: Vitamin B₁₂ and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001, 56, 1188–1194.
39. White A.R., Hunag X., Jobling M.F., Barrow C.J., Beyreuther K., Masters C.L., Bush A.I., Cappai R.: Homocysteine potentiates copper- and amyloid beta peptide-mediated toxicity in primary neuronal cultures: possible risk factors in the Alzheimer's-type neurodegenerative pathways. *J. Neurochem.* 2001, 76, 1509–1520.
40. Zhang S., Hunter D.J., Hankinson S.E., Giovannucci E.L., Rosner B.A., Colditz G.A., Speizer F.E., Willett W.C.: A prospective study of folate intake and risk of breast cancer. *JAMA* 1999, 281, 1632–1637.