

Aktywne wspomaganie szlaku folianów – epigenetyczny wpływ cholicy i witaminy B12 na rozwój ciąży

Folate metabolism – epigenetic role of choline and vitamin B12 during pregnancy

Krzysztof Drews

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

Streszczenie

Dostateczna podaż cholicy w diecie kobiety ciężarnej jest niezbędna dla optymalnego rozwoju płodu, prawidłowej funkcji łożyska oraz wątroby matki. Niestety badania wskazują na fakt, że nawet w krajach dobrze rozwiniętych dieta ciężarnych jest zwykle zbyt uboga w cholinę. Zapotrzebowanie w czasie ciąży jest wysokie i wydaje się przekraczać obecne zalecenia spożycia.

Liczne badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym dowiodły korelacji między przyjmowaniem cholicy w okresie ciąży a poprawą funkcjonowania hipokampa, osiąganiu lepszych wyników w testach dotyczących oceny pamięci, uwagi oraz orientacji przestrzennej u potomstwa. Endogenna synteza cholicy jest niewystarczająca dla pokrycia potrzeb rozwijającego się płodu. Dlatego też, mimo zwiększonej zdolności do syntezy endogennej cholicy w czasie ciąży, zapotrzebowanie przewyższa przeciętną podaż w diecie. Aktualne rozważania na temat zaleceń żywieniowych u kobiet ciężarnych dotyczą również dodawania syntetycznej formy witaminy B12 do suplementów zawierających kwas foliowy. Wynika to z faktu, że niedobory tej witaminy mogą być ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko występowania wad cewy. Szacuje się, że częstość występowania WCN w przypadku niedoboru witaminy B12 może wzrastać nawet 5-krotnie.

Poniższy artykuł zawiera przegląd danych dotyczących prawidłowej podaży cholicy i witaminy B12 w czasie ciąży i laktacji oraz potencjalne skutki ich niedoboru.

Słowa kluczowe: **cholina / witamina B12 / suplementacja / rozwój płodu /**

Adres do korespondencji:

Krzysztof Drews
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Polna 33, 60-535 Poznań, Polska
tel. 0618419613, fax: 0618474651
e-mail: kdrews@gpsk.am.poznan.pl

Otrzymano: **30.08.2014**
Zaakceptowano do druku: **30.10.2014**

Krzysztof Drews. Aktywne wspomaganie szlaku folianów – epigenetyczny wpływ choliny i witaminy B12 na rozwój ciąży.

Abstract

Adequate choline intake during pregnancy is essential for proper fetal development. Nowadays studies suggest that even in high income countries regular pregnant women diet does not provide the satisfactory amount of choline. Choline demand during pregnancy is high and it seems to exceed present choline intake recommendations. Moreover, lactation period also demands choline supplementation because of its high concentration in female milk. Numerous studies on animal model proved correlation between choline supplementation during pregnancy and proper fetal cognitive function development. Despite increased synthesis in maternal liver during pregnancy, choline demand is much higher than common dietary uptake. Nowadays studies as to the nutritional recommendations during pregnancy concern also vitamin B12 supplementation. Vitamin B12 deficiency may be an important risk factor of neural tube defects development.

Presented article contains a review of data on proper choline and vitamin B12 uptake during pregnancy and lactation and potential results of choline and vitamin B12 poor maternal status.

Key words: **choline / vitamin B12 / supplementation / fetal development /**

Wstęp

Doniesienia ostatnich lat wskazują na potrzebę włączenia do diety kobiet ciężarnych większej ilości choliny. Argument ten jest oparty na kilku elementach. Po pierwsze należy podkreślić, że jest to składnik odżywczy niezbędny dla prawidłowego rozwoju płodu, a także funkcjonowania łożyska oraz wątroby kobiety ciężarnej. Ponadto znaczne ilości choliny są dostarczane do płodu poprzez łożysko, natomiast po porodzie – są wydzielane do mleka. Ekspresja genu odpowiedzialnego za endogenną produkcję choliny jest indukowana poprzez wzrastające w ciąży stężenie estrogenów. Jednak substancja ta jest dostarczana do organizmu matki głównie z dietą. Niestety badania wskazują na fakt, że nawet w krajach dobrze rozwiniętych dieta kobiet ciężarnych jest zwykle zbyt uboga w cholinę. Zapotrzebowanie na cholinę w czasie ciąży jest wysokie i wydaje się przekraczać obecne zalecenia spożycia. Podczas ciąży zapotrzebowanie na cholinę wzrasta znacząco, jest ona aktywnie transportowana przez łożysko (14-krotnie większe stężenie w tkankach płodu w porównaniu do krwi matki). Jednocześnie produkcja choliny przez gen *PEMT* jest ważną drogą włączenia DHA (kwas dokozaheksaenowy) do fosfatydylocholiny, co może zwiększyć podaż tego składnika do tkanek rozwijającego się mózgu dziecka. Szacuje się, że 90% ciężarnych w USA nie przyjmuje zalecanej ilości choliny dziennie [1, 2].

Aktualne rozważania na temat zaleceń żywieniowych u kobiet ciężarnych dotyczą również dodawania syntetycznej formy witaminy B12 do suplementów zawierających kwas foliowy. Wynika to z faktu, że niedobory tej witaminy mogą być ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko występowania wad cewy nerwowej (NTD – *neural tube defects*) u płodu. Szacuje się, że częstość NTD w przypadku niedoboru witaminy B12 może wzrastać nawet 5-krotnie [3]. W badaniach epidemiologicznych potwierdzono, że przyjmowanie kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym redukuje częstość występowania NTD aż o 35-75%. Jednak nie wszystkich przypadków NTD można uniknąć poprzez właściwą suplementację folianami [4].

Cholina

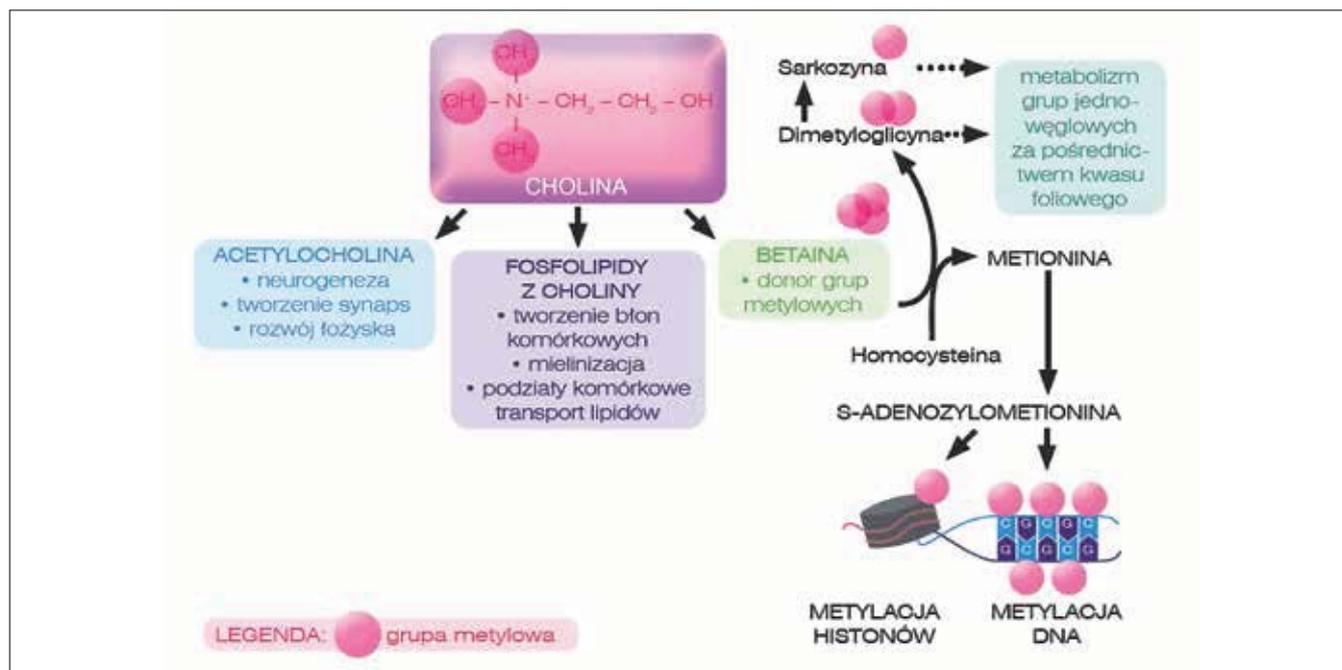
Metabolizm oraz rola choliny

Cholina jest prekursorem fosfatydylocholiny, głównego składnika błon komórkowych, lipoprotein, soli kwasów żółciowych oraz surfaktantu. Jest także prekursorem betainy, niezbędnej dla prawidłowego funkcjonowania kłębuszków nerkowych oraz prawdopodobnie mitochondriów. Niedobór choliny w diecie dorosłych osób może skutkować niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD – *nonalcoholic fatty liver disease*), obumieraniem hepatocytów oraz uszkodzeniem mięśni. Stłuszczenie wątroby jest związane z syntezą lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL – *very low density lipoproteins*). Zbyt mała podaż choliny skutkuje niskim stężeniem fosfatydylocholiny, która jest składnikiem VLDL. W efekcie prowadzi to do akumulacji triglicerydów w cytozolu komórek wątrobowych. Natomiast obumieranie hepatocytów oraz uszkodzenie mięśni jest wynikiem zaburzenia funkcji mitochondriów, których optymalny metabolizm jest uwarunkowany odpowiednim poziomem choliny w organizmie [1, 5]. Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, które czasem obserwuje się u kobiet ciężarnych mogą być skutkiem zaburzeń o charakterze stanu przedrzucawkowego lub ostrego ciążowego stłuszczenia wątroby. Jednak bardziej prawdopodobne, że jest to efekt właśnie NAFLD. Zarówno ciąża, jak i NAFLD są związane z insulinoopornością. U ciężarnych z cechami zespołu metabolicznego, u których rozwijają się niejasne zaburzenia funkcji wątroby rozpoznanie NAFLD jest bardzo prawdopodobne [1].

Odpowiednia podaż choliny w diecie kobiet ciężarnych jest również niezbędna do prawidłowego funkcjonowania łożyska. Wyższe stężenie choliny we krwi ciężarnej poprawia łożyskową angiogenezę oraz prawdopodobnie łagodzi zmiany potencjalnie mogące skutkować rozwojem stanu przedrzucawkowego [6, 7]. Ludzki epigenom łożyskowy jest szczególnie wrażliwy na zmiany podaży choliny. Zwiększenie zawartości choliny w diecie ciężarnej zmienia metylację genów i ekspresję łożyskowego hormonu uwalniającego kortykotropinę, kluczowego regulatora odpowiedzi na stres [6, 7].

Cholina, poprzez betainę, dostarcza grup jednowęglowych do cyklu przemian metioniny, które są zużywane w reakcjach

Krzysztof Drewno. Aktywne wspomaganie szlaku folianów – epigenetyczny wpływ choliny i witaminy B12 na rozwój ciąży.



Rycina 1. Metabolizm choliny.

metylacji. Ponadto jest niezbędna do syntezy acetylocholino, ważnego neurotransmitera. Optymalne stężenie choliny w organizmie warunkuje prawidłowy rozwój mózgu płodu oraz funkcji poznawczych u dziecka, a ponadto sugeruje się, że zmniejsza ryzyko wad cewy nerwowej [8, 9, 10, 11].

Metabolizm choliny jest ściśle związany z cyklem przemian witamin z grupy B oraz metioniny. Szlaki te krzyżują się w momencie metylacji homocysteiny i syntezy metioniny. Cholina, po oksydacji do betainy, może być dawcą grup metylowych do tej reakcji. Alternatywnie, dawcą grup metylowych niezbędnych do syntezy metioniny może być 5-metylotetrahydrofolian w ścieżce zależnej od obecności witaminy B12. Dlatego też, zapotrzebowanie dietetyczne na cholinę, foliany oraz metioninę jest ze sobą powiązane. Co więcej, ryzyko niedoboru choliny wzrasta w przypadku niedostatecznej podaży folianów lub metioniny [1, 12]. Cholina, poprzez syntezę S-adenozylometioniny jest bardzo ważnym źródłem grup metylowych. U ssaków zidentyfikowano dotąd co najmniej 50 reakcji zależnych od obecności S-adenozylometioniny.

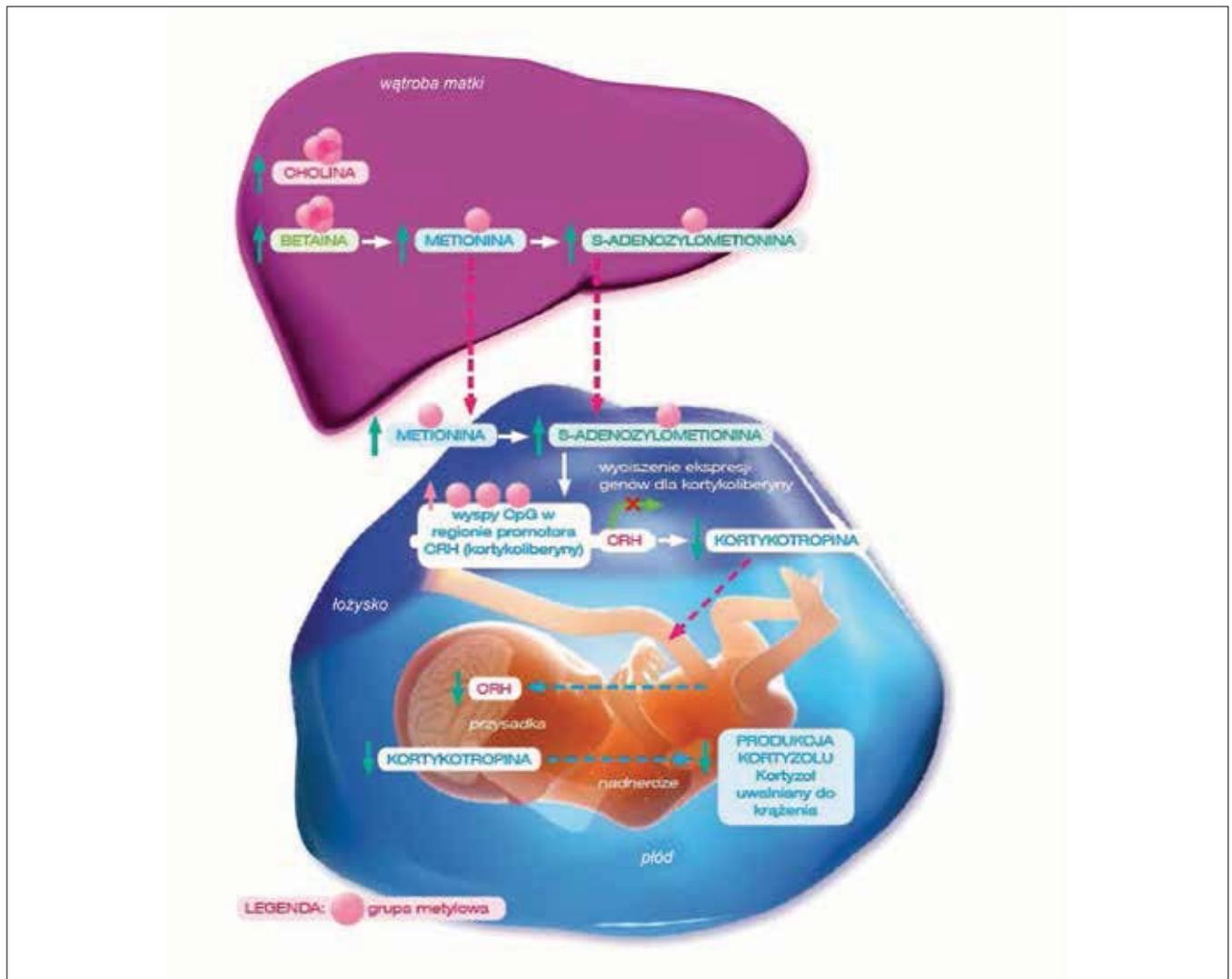
Cholina a rozwój płodu

W czasie rozwoju płodu fosfolipidy cholinowe (m.in. fosfatydylocholina, sfingomielina) są niezbędne w znacznych ilościach dla prawidłowej biogenezy błon komórkowych, mielinizacji włókien nerwowych, podziału komórek, wzrostu tkanek oraz transportu lipidów. Ponadto, neurotransmitter będący pochodną choliny – acetylocholina jest niezmiernie istotna dla prawidłowego rozwoju mózgu poprzez swój wpływ na neurogenezę i tworzenie synaps. Warto podkreślić, że znaczna część acetylocholino jest syntetyzowana i magazynowana w łożysku, gdzie pełni funkcję cząsteczki sygnałowej, wpływając na różnicowanie i proliferację komórek. Betaina, metabolit choliny, jest źródłem grup metylowych potrzebnych do syntezy S-adenozylometioniny, będącej niezbędnym substratem w trakcie metylacji histonów

oraz DNA. Pozwala to na utworzenie oraz utrzymanie płodowego epigenomu [2, 13, 14].

Wykazano, że suplementacja choliny w trakcie ciąży w wielu aspektach korzystnie wpływa na rozwój płodu [2]. Sposób odżywiania się matki może wpływać na prawidłowe ukształtowanie funkcji poznawczych u dziecka. Liczne badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym dowiodły korelacji między przyjmowaniem choliny w okresie ciąży a poprawą funkcjonowania hipokampa, osiąganiu lepszych wyników w testach dotyczących oceny pamięci, uwagi oraz orientacji przestrzennej u potomstwa [15]. Mechanizm leżący u podłoża związku suplementacji choliny u ciężarnej z lepszym rozwojem funkcji poznawczych u dziecka nie został do końca wyjaśniony, jednak zakłada się, że jest to uwarunkowanie wieloczynnikowe. Po pierwsze, fosfolipidy będące pochodnymi choliny (m.in. fosfatydylocholina) są niezbędnymi składnikami błon komórkowych, a zapotrzebowanie na nie znacząco wzrasta w sytuacji szybkiego podziału komórek oraz procesu mielinizacji. Po drugie, neuroprzebieg acetylocholino jest obecna w progenitorowych komórkach nerwowych oraz odgrywa istotną rolę w neurotransmisji cholinergiczej. Suplementacja choliną zmienia metabolizm acetylocholino w mózgu płodu, co ma długofalowe efekty dla funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto, podaż choliny w diecie ciężarnej wpływa na proliferację, różnicowanie i apoptozę komórek hipokampa płodu, jak również na jego morfologię i neurogenezę. Co więcej, długotrwałe efekty suplementacji dotyczące funkcji poznawczych dziecka sugerują mechanizm epigenetyczny, w którym cholina odgrywa istotną rolę jako donator grup metylowych. Badania na kohortach par matek i dzieci wykazały istotny związek między większą podażą choliny jako donora reszt metylowych podczas II trymestru ciąży a wynikami testu oceniającego zdolności poznawcze, w tym pamięć i zdolność nauki u dzieci w wieku 7 lat, co wskazuje na odległy w czasie korzystny wpływ rozwój intelektualny [2, 16, 17, 18].

Krzysztof Drews. Aktywne wspomaganie szlaku folianów – epigenetyczny wpływ choliny i witaminy B12 na rozwój ciąży.



Rycina 2. Rola choliny w rozwoju płodu.

W badaniu Shaw i wsp. wykazano, że niskie stężenie choliny w surowicy krwi matki koreluje ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad cewy nerwowej u płodu, niezależnie od prawidłowego poziomu folianów [19]. Ponadto, odnotowano również związek między niedoborem choliny w diecie matki a zwiększonym ryzykiem rozwoju raka piersi oraz stopniem zaawansowania ewentualnej choroby nowotworowej u potomstwa [2, 20]. Wyniki badania Jiang i wsp. wskazują na łagodzenie reaktywności na stres osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u płodu w przypadku zwiększonej suplementacji choliną kobiety ciężarnej [6, 7, 21]. Obserwacje przeprowadzone zarówno na modelu ludzkim, jak i zwierzęcym dowodzą związku między wzmocnioną reaktywnością osi podwzgórze-przysadka-nadnercza a wzrostem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. Korelacja ta jest tłumaczona istnieniem zmian epigenetycznych w przypadku dostatecznej podaży choliny [2, 22].

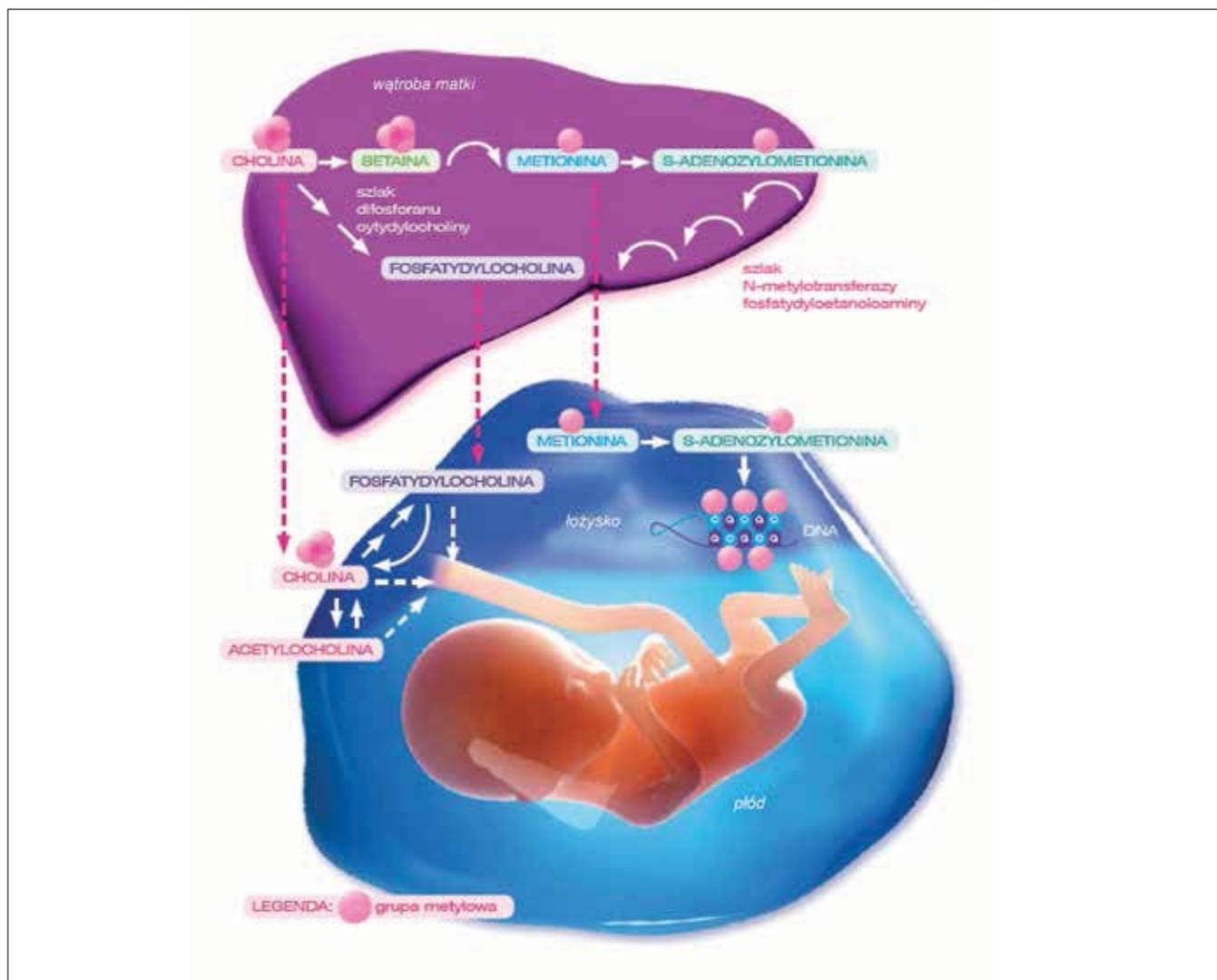
Kolejną przesłanką przemawiającą za zwiększeniem podaży choliny w diecie ciężarnych jest jej ochronny wpływ na płód w stosunku do niektórych czynników środowiskowych. Ekspozycja płodu na alkohol może powodować zmiany w zachowaniu, wady wrodzone lub nawet obumarcie wewnątrzmaciczne. W ba-

daniu na szczurach wykazano, że niekorzystne skutki wpływu alkoholu na płód są łagodzone lub częściowo niwelowane poprzez podaż wysokich dawek choliny ciężarnym samicom. Przy czym istotne jest, że cholina nie wpływała na stężenie alkoholu we krwi [1, 23].

Źródła choliny

Ciąża i laktacja to okresy, w których zapotrzebowanie na cholinę jest szczególnie wysokie. Rekomendowane dzienne spożycie wynosi 450 mg dla kobiet ciężarnych i 550 mg dla matek karmiących [11]. Źródłem choliny dla płodu jest dieta matki oraz fosfatydylocholina produkowana w wątrobie ciężarnej. Cholina znajduje się w produktach pochodzenia roślinnego, jednak znacznie większe jej ilości dostarczane są wraz z produktami pochodzenia zwierzęcego. Za najbogatsze źródła uważa się jajka (najbardziej skoncentrowane źródło choliny), mleko i wątrobę. W przeciętnej diecie kobiet substancja ta jest dostarczana głównie z jajkami, mlekiem, wieprzowiną, drobiem i wołowiną. W produktach spożywczych cholina występuje w postaci wolnej oraz zestryfikowanej (m.in. fosfocholina, glicerofosfocholina, fosfatydylocholina, sfingomielina) [11].

Krzysztof Drewno. Aktywne wspomaganie szlaku folianów – epigenetyczny wpływ choliny i witaminy B12 na rozwój ciąży.



Rycina 3. Źródła choliny dla płodu.

Cholina oraz fosfatydylocholina (zwana również lecytyną, główna postać choliny dostępna w pożywieniu) są uważane za bezpieczny składnik diety. Jednak należy również rozważyć pewne skutki uboczne. Cholina, która w prawidłowych warunkach powinna być wchłaniana w jelicie cienkim, po dostaniu się do jelita grubego może zostać przekształcona do trimetylaminy (TMA – *trimethylamine*). Trimetylamina jest następnie adsorbowana i utleniana w wątrobie do tlenku trimetylaminy (TMAO – *trimethylamine oxide*). Wysokie stężenie TMAO w surowicy jest kojarzone ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [1, 24]. Innymi skutkami ubocznymi nadmiernego spożycia choliny są nudności, wzmożona potliwość, objawy żołądkowo-jelitowe oraz spadek ciśnienia tętniczego. W USA za górną granicę normy dziennego spożycia choliny przyjęto 3,5 g [125]. W jednym z badań nie odnotowano występowania żadnych niepożądanych skutków po włączeniu do diety kobiet ciężarnych i karmiących 750 mg choliny (pod postacią fosfatydylocholino) dziennie [26].

Cholina staje się dostępna dla płodu poprzez łożyskowy wychwyty lipoprotein zawierających cholinę, jak i wolnej choliny z krwi matki. Grupy metylowe, których donorem jest cholina mogą również być dostarczane do płodu poprzez metioninę lub

S-adenosylometioninę produkowane w wątrobie matki [2, 27].

Synteza choliny w wątrobie odbywa się przy udziale N-metylotransferazy fosfatydyloetanoloaminy (PEMT). Enzym ten odpowiada za metylację fosfatydyloetanoloaminy do fosfatydylocholino, gdzie donorem grup metylowych jest S-adenosylometionina. Synteza fosfatydylocholino przy udziale PEMT w ciąży dodatkowo jest stymulowana przez wzrastające stężenie estrogenów. Maksymalną indukcję ekspresji genu *PEMT* obserwuje się tylko przy wysokim stężeniu estrogenów. Jednak mimo to, w badaniach na zwierzętach wykazano, że endogenna synteza choliny jest niewystarczająca dla pokrycia potrzeb rozwijającego się płodu [2, 28].

Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP – *single nucleotide polymorphism*) w kilku genach kodujących enzymy cyklu przemian choliny oraz folianów wpływają na metabolizm i syntezę choliny, dodatkowo zwiększając zapotrzebowanie dietetyczne na tę substancję, zwłaszcza w czasie ciąży. Niektóre z tych wariantów genetycznych obniżają wrażliwość genu *PEMT* na wysokie stężenie estrogenów. SNPs w genie *PEMT* oraz *MTHFD1* (gen dehydrogenazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej) warunkują zwiększoną podatność na dysfunkcję wątroby

Krzysztof Drews. Aktywne wspomaganie szlaku folianów – epigenetyczny wpływ choliny i witaminy B12 na rozwój ciąży.

i uszkodzenie mięśni, które są pośrednimi wykładnikami niedoboru choliny. Wariant homozygotyczny polimorfizmu 677 C>T genu *MTHFR* (reduktaza metylenotetrahydrofolianowa) przyczynia się do zwiększenia zużycia choliny jako donora grup metylowych. Obecność polimorfizmów pojedynczego nukleotydu, które redukują efektywne wykorzystanie i produkcję choliny (np. *PEMT* SNP rs 12325817) lub wpływają na wzrost zużycia choliny jako donora brakujących grup metylowych (np. *MTHFD1* rs 2236225, *MTHFR* rs 1801133) wymaga zwiększenia podaży choliny w diecie w celu uniknięcia efektów jej niedoboru. Jest to szczególnie istotne w przypadku kobiet ciężarnych i karmiących piersią. W analizie Mrozikiewicz i wsp. wykazano, że obniżenie aktywności enzymu *MTHFR* związane z obecnością wariantów -677CT oraz -677TT dotyczy około 50% populacji kobiet z regionu Wielkopolski. Wyniki tego badania jednoznacznie wskazują na duże znaczenie problemu [2, 29, 30, 31].

Witamina B12

Metabolizm, rola i formy witaminy B12

Rozpuszczalna w wodzie witamina B12 jest niezbędna do syntezy DNA i RNA, mielin i acetylocholino oraz produkcji i dojrzewania erytrocytów. Co więcej, optymalna podaż tej witaminy warunkuje prawidłowy poziom homocysteiny. Witamina B12, podobnie jak kwas foliowy jest donorem grup metylowych. Wiele istotnych procesów w organizmie, w tym metabolizm energetyczny, odpowiednie funkcjonowanie układu immunologicznego czy nerwowego jest uzależnione od reakcji metylacji. Typowymi objawami niedoboru witaminy B12 jest anemia makrocytowa oraz zmiany dotyczące układu nerwowego (parestezje, osłabienie motoryczne, ataksja, zmiany nastroju, osłabienie funkcji poznawczych) [32].

Nazwa witaminy B12 odnosi się w zasadzie do grupy związków zwanej również kobalaminami, które w swojej budowie zawierają jon kobaltu. Jon kobaltu może być połączony z grupą metylową, 5'-deoksyadenozylową, hydroksylową lub cyjanową. Hydroksykobalamina i cyjanokobalamina ulegają w organizmie przekształceniu do metylokobalaminy oraz 5'-deoksyadenozylkobalaminy, które aktywnie uczestniczą w endogennym metabolizmie. W pożywieniu znajdują się głównie hydroksy-, metylo- oraz 5'-deoksyadenozylkobalamina (główne źródła to produkty pochodzenia zwierzęcego, jak mięso, ryby, mleko, jajka). Metylokobalamina jest kofaktorem syntazy metioninowej włączonej w proces przekształcania homocysteiny do metioniny. W przypadku niedoboru metylokobalaminy dochodzi do czynnościowego niedoboru folianów. Uważa się, że metylokobalamina podawana w postaci suplementów wykazuje dużą biologiczną dostępność, przy czym nie wymaga obecności czynnika wewnętrznego. Po doustnym podaniu metylokobalaminy jej poziom w surowicy wzrasta już po 15 minutach i utrzymuje się na podwyższonym poziomie przez następne 24 godziny. Co istotne, metylokobalamina jest już aktywną postacią witaminy B12 [32, 33].

Przyjmuje się, że dzienne zapotrzebowanie na witaminę B12 w ciąży wynosi 2,6 µg, natomiast w trakcie laktacji 2,8 µg. Jednak nie ma konsensusu co do optymalnej podaży w ciąży. Według niektórych źródeł jest to co najmniej 3 µg na dobę [34]. Co istotne, nie obserwuje się negatywnych skutków nadmiernego spożycia witaminy B12 dostarczanej z diety lub pod postacią suplementów [34]. W ramach projektu WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności) wybrano

reprezentatywną grupę 100 kobiet w wieku 20-74 lata w celu określenia spożycia witamin B6, B12, kwasu foliowego oraz oznaczenia stężenia homocysteiny. Wyniki badania wskazywały na fakt, że aż 51% kobiet nie przyjmowało wystarczającej ilości witaminy B12 dziennie, co druga z badanych miała niedobory tej witaminy [35].

Witamina B12 a rozwój płodu

W czasie ciąży witamina B12 wraz z kwasem foliowym i witaminą B6 uczestniczy w syntezie DNA oraz jego metylacji podczas rozwoju płodu. Substancja ta warunkuje prawidłowy przebieg cyklu przemian folianów, co jest niezwykle istotne w przypadku szybkiego podziału komórek płodu i łożyska. Płód wykorzystuje witaminę B12 do szeregu reakcji biochemicznych, jednak sam nie jest w stanie jej syntetyzować. W trakcie ciąży obserwuje się spadek stężenia witaminy B12 w organizmie kobiety, co jest efektem hemodylucji, zmian hormonalnych, wahań poziomu białek wiążących, a także w dużej mierze zwiększonym transportem do płodu. Niedobór witaminy B12 skutkuje zwiększonym ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego, wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu, anemii megaloblastycznej u płodu oraz wad cewy nerwowej. Co więcej, niedostateczna podaż tej witaminy w trakcie laktacji może przyczynić się do powstania problemów w prawidłowym rozwoju poznawczym i psychomotorycznym dziecka [34].

Nie ulega wątpliwości, że nie wszystkie NTD są wynikiem niedoboru kwasu foliowego. Dlatego też poszukuje się innych modyfikowalnych czynników ryzyka występowania tego powikłania. Wśród nich wymienia się otyłość u matki, a ostatnio także niedostateczne stężenie witaminy B12 w surowicy ciężarnej, niezależnie od poziomu folianów [3, 36]. W badaniu Malloy i wsp. jednoznacznie wykazano, że ciężarne, u których stężenie witaminy B12 w surowicy jest niższe niż 200 ng/L znajdują się w grupie 3-krotnie zwiększonego ryzyka posiadania dziecka z NTD niż w przypadku stężenia >400 ng/L. Należy dodać, że grupę badaną stanowiły kobiety w 15 tygodniu ciąży, kiedy to obserwuje się fizjologiczny spadek stężenia witaminy B12 o 20-25% wartości sprzed ciąży. W związku z tym autorzy sugerują, że już w okresie przedkoncepcyjnym poziom witaminy B12 powinien wynosić co najmniej 300 ng/L [3].

Witamina B12 jako kofaktor syntazy metioniny wpływa na inkorporację folianów do puli komórkowej oraz prawidłowy przekaz grup jednowęglowych przeznaczonych do syntezy DNA lub procesów metylacji. Synteza DNA jest kluczowym procesem w trakcie rozwoju embrionalnego. Jednak również inne czynniki spustowe wywołujące zmiany rozwojowe, jak zróżnicowanie ekspresji genów są częściowo kontrolowane przez reakcje metylacji. Zaburzenie na poziomie wymienionych procesów może leżeć u podłoża rozwoju NTD zależnych od niedoboru witaminy B12 [3].

Należy zauważyć, że intensywne fortyfikacja żywności kwasem foliowym może maskować hematologiczne (anemia megaloblastyczna) oraz biochemiczne (hiperhomocysteinemia) objawy niedoboru witaminy B12, być może zwiększając tym samym grupę ryzyka wystąpienia NTD niezależnych od kwasu foliowego. Dla optymalnego metabolizmu, suplementacja kwasu foliowego powinna być połączona z prawidłową podażą witaminy B12 i B6. Dlatego też coraz częściej rozważa się suplemen-

Krzysztof Drews. Aktywne wspomaganie szlaku folianów – epigenetyczny wpływ choliny i witaminy B12 na rozwój ciąży.

tację folianów łącznie z witaminą B12 [36, 37]. W badaniu Furness i wsp. zwrócono uwagę na nieprawidłowe stężenie witaminy B6, B12 oraz folianów w 18-20 tygodniu ciąży a zwiększonym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego, stanu przedzrątkowego, hipotrofii płodu oraz przedwczesnego oddzielenia łożyska. Wykazano również protekcyjny wpływ większych dawek witaminy B12, B6 na DNA matki, co może korzystnie wpływać na rozwój płodu, unaczynienie łożyska, redukcję stężenia homocysteiny [38].

Podsumowanie

Zwrócenie szczególnej uwagi na właściwe odżywianie i suplementację kobiety ciężarnej oraz karmiącej ma na celu poprawę jakości życia dziecka. Z powodu konsekwencji niedoborów witaminowych dla przebiegu ciąży i zdrowia noworodka niezwykle istotne jest zwrócenie uwagi kobietom planującym ciążę na racjonalny wybór diety i prawidłową suplementację. Wczesne wykrycie oraz właściwa prewencja niedoborów składników odżywczych już w okresie prekonceptyjnym pozwala na uniknięcie licznych nieprawidłowości w przebiegu ciąży oraz redukcję problemów zdrowotnych u noworodka [39].

Oświadczenie autorów:

Krzysztof Drews – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa, korekta – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Zeisel SH. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline. *Int J Womens Health*. 2013, 5, 193-199.
2. Jiang X, West AA, Caudill MA. Maternal choline supplementation: a nutritional approach for improving offspring health? *Trends Endocrinol Metab*. 2014, 25, 263-273.
3. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, [et al.]. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics*. 2009, 123, 917-923.
4. Wang ZP, Shang XX, Zhao ZT. Low maternal vitamin B12 is a risk factor for neural tube defects: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011, early online, 1-6.
5. Albright CD, da Costa KA, Craciunescu CN, [et al.]. Regulation of cholinergic deficiency apoptosis by epidermal growth factor in CWSV-1 rat hepatocytes. *Cell Physiol Biochem*. 2005, 15, 59-68.
6. Jiang X, Bar HY, Yan J, [et al.]. A higher maternal choline intake among third-trimester pregnant women lowers placental and circulating concentrations of the antiangiogenic factor fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT1). *FASEB J*. Epub November 29, 2012.
7. Jiang C, Yan J, West AA, [et al.]. Maternal choline intake alters the epigenetic state of cortisol-regulating genes in human. *FASEB J*. 2012, 26, 3563-3574.
8. Zeisel SH. Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. *Annu Rev Nutr*. 2006, 26, 229-250.
9. Zeisel S. Perinatal choline influences brain structure and function. *Nutr Rev*. 2006, 64, 197-203.
10. Hollenbeck CB. An introduction to nutrition and metabolism of choline. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012, 12, 100-113.
11. Zeisel SH, da Costa KA. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr Rev*. 2009, 67, 615-623.
12. Shin W, Yan Y, Abratte CM, [et al.]. Choline intake exceeding current dietary recommendations preserves markers of cellular methylation in a genetic subgroup of folate-compromised men. *J Nutr*. 2010, 140, 975-980.
13. Caudill MA. Pre- and postnatal health: evidence of increased choline needs. *J Am Diet Assoc*. 2010, 110, 1198-1206.
14. Mehedint MG. Maternal dietary choline deficiency alters global histone methylation and epigenetic marking at the Re1 site of calbindin 1 gene. *FASEB*. 2010, 24, 184-195.
15. McCann JC. An overview of evidence for a causal relationship between dietary availability of choline during development and cognitive function in offspring. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006, 30, 696-712.
16. Abreu-Villaca Y. Developmental aspects of the cholinergic system. *Behav Brain Res*. 2011, 221, 367-378.
17. Blusztajn JK, Mellott TJ. Neuroprotective actions of perinatal choline nutrition. *Clin Chem Lab Med*. 2013, 51, 591-599.
18. Boeke CE. Choline intake during pregnancy and child cognition at age 7 years. *Am J Epidemiol*. 2013, 177, 1338-1347.
19. Shaw GM. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. *Epidemiology*. 2009, 20, 714-719.
20. Kovacheva VP. Raising gestational choline intake alters gene expression in DMBA-evoked mammary tumors and prolongs survival. *FASEB*. 2009, 23, 1054-1063.
21. Jiang X. Maternal choline intake alters the epigenetic state of fetal cortisol-regulating genes in humans. *FASEB J*. 2012, 26, 3563-3574.
22. Meaney MJ. Maternal care, gene expression and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*. 2001, 24, 1161-1192.
23. Thomas JD, Idrus NM, Monk BR, [et al.]. Prenatal choline supplementation mitigates behavioral alterations associated with prenatal alcohol exposure in rats. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010, 88, 827-837.
24. Wang Z, Klipfeli E, Bennett BJ, [et al.]. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011, 472, 57-63.
25. Institute of Medicine, National Academy of Sciences USA. Choline. In: Dietary Reference Intakes for folate, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington DC: National Academy Press, 1998, 390-422.
26. Cheatham CL, Goldman BD, Fischer LM, [et al.]. Phosphatidylcholine supplementation in pregnant women consuming moderate-choline diets does not enhance infant cognitive function: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012, 96, 1465-1472.
27. Araujo JR. L-methionine placental uptake: characterization and modulation in gestational diabetes mellitus. *Reprod Sci*. 2013, 20, 1492-1507.
28. Zeisel SH. Pregnancy and lactation are associated with diminished concentrations of choline and its metabolites in rat liver. *J Nutr*. 1995, 125, 3049-3054.
29. Yan J. MTHFR C677T genotype influences the isotopic enrichment of one-carbon metabolites in folate-compromised men consuming d9-choline. *Am J Clin Nutr*. 2011, 93, 348-355.
30. Kohlmeier M. Genetic variation of folate-mediated one-carbon transfer pathway predicts susceptibility to choline deficiency in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005, 102, 16025-16030.
31. Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Borowczak P, [et al.]. The frequency of 677C>T polymorphism of MTHFR gene in the Polish population. *Arch Perinatal Med*. 2013, 19, 12-18.
32. Thakkar K, Billa G. Treatment of vitamin B12 deficiency – Methylcobalamin? Cyanocobalamin? Hydroxocobalamin? – clearing the confusion. *Eur J Clin Nutr*. 2015, 69, 1-2.
33. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food on a request from the Commission on adenosylcobalamin and methylcobalamin as sources for Vitamin B12. *The EFSA Journal*. 2008, 815, 1-21.
34. Van Sande H, Jacquemyn Y, Karepouan N, [et al.]. Vitamin B12 in pregnancy: Maternal and fetal/neonatal effects – a review. *Open J Obstet Gynecol*. 2013, 3, 599-602.
35. Waśkiewicz A, Sygnowska E, Broda G. Dietary intake of vitamins B6, B12 and folate in relation to homocysteine serum concentration in the adult Polish population – WOBASZ Project. *Kardiol Pol*. 2010, 68, 275-282.
36. Thompson MD, Cole D, Ray JG. Vitamin B12 and neural tube defects: the Canadian experience. *Am J Clin Nutr*. 2009, 89 (suppl), 697S-701S.
37. Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? *J Perinat Med*. 2013, 13, 1-15.
38. Furness D, Fenech M, Dekker G, [et al.]. Folate, vitamin B12, vitamin B6 and homocysteine: impact on pregnancy outcome. *Matern Child Nutr*. 2013, 9, 155-66.
39. Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Drews K. Programowanie wewnątrzmaciczne jako przyczyna chorób przewlekłych wieku dorosłego. *Ginekol Pol*. 2014, 85, 43-48.