

- 509–527. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943341/pdf/nihms233508.pdf>
- Caspi, Avshalom – Sugden, K. – Moffitt, T. E. et al. (2003): Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*. 301, 5631, 386–389. • <http://www.sciencemag.org/content/301/5631/386.full>
- Falus András – Molnár Viktor (2010): A génszabályozás és a génhálózatok evolúciója. *Magyar Tudomány*. 4, 407–12. • <http://www.matud.iif.hu/2010/04/04.htm>
- Gonda Xénia – Fountoulakis, K. N. – Juhász G. et al. (2009): Association of the s Allele of the 5-HTTLPR with Neuroticism-related Traits and Temperaments in a Psychiatrically Healthy Population. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 259, 2, 106–113. • <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-008-0842-7>
- Juhász Gabriella – Chase, D. – Pegg, E. et al. (2009): CNR1 Gene Is Associated with High Neuroticism and Low Agreeableness and Interacts with Recent Negative Life Events to Predict Current Depressive Symptoms. *Neuropsychopharmacology*. 34, 8, 2019–2027. DOI:10.1038/npp.2009.19 • <http://www.nature.com/npp/journal/v34/n8/pdf/npp200919a.pdf>
- Karg, Katja – Burmeister, M. – Shedden, K. et al. (2011): The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited: Evidence of Genetic Moderation. *Archives of General Psychiatry*. 68, 5, 444–454. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2010.189
- Laje, Gonzalo – Perlis, R. H. – Rush, A. J. et al. (2009): Pharmacogenetics Studies in STAR*D: Strengths, Limitations, and Results. *Psychiatric Services*. 60, 11, 1446–1457. • <http://ps.psychiatryonline.org/data/Journals/PSS/3894/09ps1446.pdf>
- Lazáry Judit – Juhász G. – Hunyady L. et al. (2011a): Personalized Medicine Can Pave the Way for the Safe Use of CB Receptor Antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences*. 32, 5, 270–280. doi:10.1016/j.tips.2011.02.013
- Lazáry Judit – Juhász G. – Anderson, I. M. et al. (2011b): Epistatic Interaction of CREB1 and KCNJ6 on Rumination and Negative Emotionality. *European Neuropsychopharmacology*. 21, 1, 63–70. • <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.09.009>
- Lazáry Judit – Lazáry A. – Gonda X. et al. (2009): Promoter Variants of the Cannabinoid Receptor 1 Gene (CNR1) in Interaction with 5-HTTLPR Affect the Anxious Phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. 150B, 8, 1118–1127. DOI: 10.1002/ajmg.b.31024
- Lazáry Judit – Lazáry A. – Gonda X. et al. (2008): New Evidence for the Association of the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Haplotypes, Threatening life Events, and Depressive Phenotype. *Biological Psychiatry*. 64, 6, 498–504.
- Molnár Eszter – Lazáry J. – Benkő A. et al. (2010): Seasonality and Winter-type Seasonal Depression Are Associated with the rs731779 Polymorphism of the Serotonin-2A Receptor Gene. *European Neuropsychopharmacology*. 20, 9, 655–662. • <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.04.009>
- Plomin, Robert – Haworth, C. M. – Davis, O. S. (2009): Common Disorders are Quantitative Traits. *Nature Reviews Genetics*. 10, 12, 872–878. doi:10.1038/nrg2670
- Rundell, James R. – Staab, J. P. – Shinozaki, G. et al. (2011): Serotonin Transporter Gene Promotor Polymorphism (5-HTTLPR) Associations with Number of Psychotropic Medication Trials in a Tertiary Care Outpatient Psychiatric Consultation Practice. *Psychosomatics*. 52, 2, 147–153. • <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2010.12.013>
- Turu Gábor – Vármai P. – Gyombolai P. et al. (2009): Paracrine Transactivation of the CB1 Cannabinoid Receptor by AT1 Angiotensin and Other Gq/11 Protein-coupled Receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 284, 25, 16914–16921. doi:10.1074/jbc.M109.003681 • <http://hwmain.jbc.org/cgi/content/full/284/25/16914>

JANUS-ARCÚ-E A FOLÁT?

Biró György

Barna Mária

az orvostudomány doktora
h7639bir@ella.hu

az orvostudomány kandidátusa

Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar Alkalmazott Egészségtudományi Intézet
Dietetikai és Táplálkozástudományi Tanszék

Janust, a két irányba néző ősi római istent emlegetjük, ha egyszerre kedvező és kedvezőtlen, pozitív és negatív tényekkel, jelenségekkel találkozunk. A kapuzatok egykori védőszelleme így jelenik meg a ma emberének szemléletében, és az ő kétarcú ábrázolása merül fel a foláthoz kapcsolódóan is. A vitaminokkal kapcsolatban egyébként is jogosult kettősséget emlegetni, hiszen számos vitaminnál egyre több bizonyíték mutatkozik a vitamin közvetlen hiányának tüneteivel jellemezhető következményeken túl a sokkal szélesebb körű, számos kórképpel összefüggő hatásokra. Áttekintésünkkel épp ezekre kívánjuk felhívni az olvasó figyelmét, de csak a folátra szorítkozva.

Nomenklatúra

A kettősség már az elnevezésnél kezdődik. A *folsav* egy pteridin és egy para-aminobenzoészav gyűrűből áll, amelynek karboxil végéhez egy glutaminsav molekula kötődik. Dúsítási eljárásoknál, étrend-kiegészítőkben és gyógyszerekben kizárólag szintetikus formáját használják. Megközelítően kvantitatívan, 90%-ot meghaladóan felszívódik. A *folát* fogalma átfogja a szokásos táplálék kémiaiilag hasonló struktúrájú, összes foláthatású vegyületét. A folátoknál az alampolekulához akár hat további glutamátmaradék kapcsolódhat. A

jelenlegi tápanyagbeviteli referenciaértékek-nél alkalmazott értékelési számítás: 1 µg folátekvivalens = 1 µg táplálékfolát = 0,5 µg szintetikus folsav. A táplálék foláttartalma mint pteroil-monoglutamát és pteroil-poliglutamát jelenik meg. A jelenlegi fogyasztási szokásokból adódó közepes mono-/poliglutamát viszony 50%–50%. A poliglutamát mintegy 50%-ban hasznosul. Másrésztől azonban a folát összefoglaló megnevezésként szolgál a folsav monoglutamát és a családba tartozó valamennyi poliglutamát jelölésére. (A következőkben ez utóbbi értelmezésben használjuk a folát fogalmát.) Azonban ugyanaz *vice versa* is érvényesül: a folsav szinonimája a táplálkozástudományban és az orvosi gyakorlatban szokásos elnevezésű *folacinnak*, amely azonban valamennyi folátot is magában foglalhatja. Általában ilyen értelmezésű a *folicin*, a B₉, illetve B₁₂-vitamin fogalma is. Szükséges megemlíteni még a gyógykezelésre alkalmazott *folinsavat*, amely a folát biológailag aktív formája, tetrahidrofolsav, formilhoz kötve, pontosabban ennek kalciumsója (kalcium-folinát) (Cammack et al., 2006).

A folát humán élettani funkciói

A tetrahidrofolsav és származékai enzimek alkotórészeként részt vesznek a (hidroxi)me-

til- és formil-csoportok (C₁-maradékok, egy szénatomot tartalmazó egységek) átvitelében, és egy összetevőjét képezik annak a mintegy huszonöt enzimnek, amelyek központi helyet foglalnak el a sejtosztódásban közreműködő nukleotidok (purinok és pirimidinek) szintézisében, bizonyos molekulák transzformációjában, valamint az aminosavak metabolizmusában és egyes gének kifejeződésének (expressziójának) szabályozásában. Mint C₁-donor, a folát esszenciális a normális nukleinsav-szintézisben és -helyreállításban (*repair*). Nélkülözhetetlen a sejtek tulajdonságait meghatározó dezoxiribonukleinsav (DNS) és ribonukleinsav (RNS) képződéséhez. Mivel a gyors sejtosztódás a daganatsejtekre jellemző, ezért a folát befolyásolhatja akár a rákot megelőző (prekancerózus) állapotok, akár a rosszindulatú daganatok kialakulását. Az egészséges szervezetben főként a csontvelőben és a vékonybél nyálkahártyájában van gyors sejtosztódás: ezek normális működésének alapvető feltétele az adekvát folátszint. Szoros kölcsönhatás áll fenn a folát és a B₆-, B₁₂-vitamin metabolizmusában, amely meghatározó a homocisztein metilációjában, a metioninná történő átalakításában is. A megfelelő folátstátus fontos olyan metionin származékok termelésében is (S-adenozilmetionin), amely a DNS metilációját szolgálja (Biesalski et al., 1999; Higdon – Drake, 2012).

A folát és a szív- és érrendszeri (kardiovaszkuláris – CVD) betegségek

A szív koszorúereinek betegsége világszerte élenjár a halálokok között. Éppen ezért nagyszámú epidemiológiai vizsgálatot végeztek a folát és e betegség összefüggésének feltárására. A tanulmányok egy részének összegező metaanalízise azt sugallja, hogy a folátbevitel és a koszorúér-betegség között inverz asszociáció

van (Wang et al., 2011). A magas homociszteinszint a CVD fontos kockázati tényezője. Igazolt koszorúér-betegeknél jellemzően alacsonyabb folát- és magasabb a homociszteinszérumszinteket mértek. A folát szignifikáns védelmi eszköznek látszik a CVD és a sztrók (*stroke*, szélütés) kivédésére. Kimutatták azt is, hogy napi 200 µg folát tartós, legalább hat hónapos bevitel már elegendő a homociszteinszint csökkentésére, és nagyobb adag nem szükséges. Más megfigyelések szerint 500–15000 µg hatékony, sokkal hosszabb idő, harminchat hónap után. A határozott kedvező hatás megjelenéséhez a sztróknál hosszabb időtartam, legalább hároméves folátkiegészítés látszik szükségesnek, és akár 18%-os kockázatsökkenés is elérhető. A folát tehát a sztrók elsődleges megelőzése hatékony eszköznek tűnik.

Vannak azonban olyan kutatások is, amelyek eredménye azt jelzi, hogy a folát hatására a homocisztein szintje kifejezetten csökken ugyan, de ez nincs hatással a kardiovaszkuláris eseményekre vagy a halálzásra, akár ötéves követésnél sem (Clarke et al., 2010). Napi 800–40000 µg folát bevitelének nem volt szignifikáns következménye semmilyen érrendszeri okból bekövetkezett halálzásra. Több kutató azt látja bizonyítottnak, hogy időseknél nincs értelme a folát szupplementációjának, mert nem volt dózis-válasz-kapcsolat kimutatható a folát és a homocisztein szintje között.

A folát és a rosszindulatú daganatok

A nyolcvanas évek elején alakult ki az a vélemény, amely szerint a rosszindulatú daganatok miatti halálozás átlagosan mintegy 35%-a az étrend módosításával megelőzhető, de a különböző lokalizációjú folyamatoknál a hatás 10 és 70% között mozog. Jóllehet, azóta

sokkal több részlet vált ismertté a daganatok kialakulásáról, nincs okunk ennek a feltételezésnek a módosítására (Willett, 1995). Ebben a vonatkozásban a folátnak is fontos szerep jut. Epidemiológiai elemzések bizonyították, hogy a DNS hiányos metilációja már annak kezdeti stádiumában hozzájárul a rosszindulatú folyamathoz. Mivel a folát a metiláció egyik közreműködője, hiánya növeli a rák kockázatát.

A tanulmányok egyik csoportjánál egyértelműen tudták igazolni, hogy a folát bevitel, ideértve egyes élelmiszerek dúsítását vagy a bevitt kiegészítő készítményeket is, kezdeti stádiumban csökkentette a vastagbél-végbél rákjának (kolorektális rák – CRC) kockázatát. Főként a hiányos folátellátottságú személyeknél figyelték meg a jótékony hatást. Hazai vizsgálatokban is az ajánlottól lényegesen kisebb folátbevitelt találtak kolorektális daganatos betegekben (Regöly-Mérei et al., 2007). Számos, különböző típusú kutatás során figyelték meg inverz kapcsolatot a folátbevitel és a CRC között. Egy vizsgált csoporton belül azoknak a CRC-kockázata, akik a legtöbb folátot kapták, 30–40%-kal volt kisebb, mint a legkisebb mennyiséghez jutóké (Ramperaud et al., 2002). Kedvező eredményt kaptak emlőrák esetében is, főként posztmenopauzában lévő nőknél: a foláttal jobban ellátottak emlőrák-kockázata kisebb volt, mint a rosszul ellátottaké. Az alkohol rontja a folát hatását, gyorsítja a folát lebomlását a keletkező acetaldehidből származó gyökök miatt (Prinz-Langenhilf, 2001).

Az érem másik oldalát azok a jelzések képezik, amelyek szerint az Egyesült Államokban és Kanadában a gabonatermékek folátos dúsításának 1998-as kötelezővé tétele után a CRC-incidencia addig tapasztalt csökkenése megállt, sőt szignifikánsan emelkedni kezdett.

Ezt a jelenséget részben vagy egészben magyarázhatja a nagyobb folátbevitel, de a kauzalitásban más tényezőkkel is számolni kell (Mason et al., 2007). Ennek cáfolata 2011-re született meg: félmilliónál több egyén nyolc és fél éves követése során (a kötelező dúsítás után) a CRC kockázatának mérséklődését tapasztalták, azonban ennél hosszabb megfigyelési idő szükséges a végleges következtetés levonásához, mivel az adenokarcinóma kialakulása tíz évnél is hosszabb időtartamot igényelhet (Gibson et al., 2011). A daganatsejtek gyorsan osztódnak, és ezért nagyobb mennyiségű folátra van szükségük a DNS-szintézis timidinigényének kielégítésére. Éppen ezért a CRC esetében csak addig szolgál a prevenció eszközeként a folát, amíg a bélben nincsenek daganatos góccok, ellenben, ha már vannak, megindul a daganat fejlődése. Azoknál, akiknél már távolítottak el kolorektális adenómát, a folátkiegészítés három évig nem befolyásolta a kiújulási arányt. Ellenben hatnyolc év után a többletfolátban részesülőknél a kiújulás kétszer nagyobb volt, mint a folátot nem kapóknál (Mason et al., 2009). Állatkísérletek is alátámasztják, hogy a folát-szupplementáció következtében nő a daganatok megjelenése, gyorsul a sejtek szaporodása, kisebb a differenciálódás. Napi 1 g folsav adagolása hatnyolc év alatt nem védte ki a kolorektális daganatokat, illetve az ezért már operált betegekben a kiújulást, sőt növelte a CRC kockázatát. A normálisan működő vastagbél nyálkahártyánál a folát hiánya pre-diszponál a daganatos elfajulásra, ilyen hatású a mérsékelt folátkiegészítés is, ezzel szemben a nagyobb dózisos (a referenciaérték több mint húszszoros) elősegítik a rákos elfajulást. 2000 óta Chilében is tapasztalták a cereáliák kötelező folátos dúsításának bevezetése után a CRC-esetek szaporodását, de az adatok

bizonytalanok, mivel az országban nincs rákregiszter, a statisztikai adatokat a kórházi kibocsátások dokumentációjából gyűjtötték. Az epidemiológiai megfigyelések arra utalnak, hogy a folsavas kiegészítés, dúsítás azok számára jelenthet veszélyt, akiknél felfedezhető a rosszindulatú elváltozás kezdeti stádiuma. A probléma tisztázására tartós epidemiológiai megfigyelés szükséges. Norvégiában a szívizom vérrellátási zavarában szenvedő betegek terápiás célból kaptak folsavat (és B₁₂-vitamint). A közel hatéves követési időben a rák miatti (főként a tüdőrák) és az összes halálozás növekedett. Már a múlt század negyvenes éveiből is olvasható közlemény a folsav kedvezőtlen következményéről heveny leukémiás gyermekeknél. A béltraktus rákjának kezelésénél alkalmazott kemoterápiás szerek hatékonyságát a folát hiánya erősítheti, de más vizsgálatok szerint éppen hogy gyengítheti. Azonban bizonyítottan látszik az, hogy a folát a kemoterápiás szerek toxicitását mérsékli. Az ellentmondás magyarázata, hogy a különböző kemoterápiás eljárásoknál eltérőek a biológiai reakciók (Whiteside et al., 2004).

Nincs szignifikáns összefüggés a tüdőrák és a folátbevitel között. Nincsenek következetes eredmények a folát-státusz és a méhnyakrákja között. Nem lehet határozott következtetés levonni a folát-deficiencia és a nyelőcső, a gyomor, a hasnyálmirigy és a máj rosszindulatú folyamatainak összefüggéséről sem. Mintegy ötvezer férfi és ugyanennyi nő hat és fél éves megfigyelése viszont arról tanúskodott, hogy a nőknél (férfiaknál nem) a több folát mérsékli a hasnyálmirigyrák kockázatát, de a nagydózisú kiegészítés már fokozza azt. Egyes tanulmányok szerint nem deríthető ki kapcsolat a folát és az emlőrák között, míg más kutatók szerint szignifikáns inverz kapcsolat van (Kim, 1999). Az emlőrák kialakulásában

a genetikai háttér lényeges, így például a folát metabolizmusában közreműködő metil-tetrahidrofolát reduktáz enzim módosulása (677T allél), bőséges folátbevitel mellett, növeli a kockázatot. Újabb vizsgálatok szerint az emlőráknál nincs különbség a pre- és posztmenopauzális korban lévő nők között: a nagyobb étrendi folátbevitel fokozza az emlőrák kockázatát. Különösen kifejezett, akár 32%-kal nagyobb a kockázat a napi 400 µg-ot meghaladó folátmennyiségnél. Ezzel szemben a rendszeres alkoholfogyasztás miatt emelkedett emlőrák-kockázatot a folát enyhíti (Stevens et al., 2010). Nincs közvetlen asszociáció az étrendi folát és a petefészekrákja között, azonban a folát egyrészt redukálja ennek kockázatát dohányosoknál, másrészt növeli a kockázatot azoknál, akik napi egy, vagy annál több alkoholos italt fogyasztanak.

A folátkiegészítésnek nincs kedvező hatása a prosztatarák megelőzésében, sőt veszélyes lehet, fokozhatja a rosszindulatú folyamat kialakulását. Egyik erre vonatkozó közlemény szerint a folátsupplementáció több mint másfélszer nagyobb prosztatarák-kockázatot jelenthet.

A folát és a magzat fejlődési rendellenességei

Széles körű intervenció tanulmányok igazolják, hogy a fogamzás körüli időben az anya megfelelő folátellátottsága jelentős mértékben képes kivédeni a velőcső záródásának (nyitott gerincoszloptól az agyloponya hiányáig) vagy a szív fejlődésének rendellenességét (Czeizel et al., 2011). A folátszükséglet fedezhető az étrendből, folátot tartalmazó készítménnyel, a liszt dúsításával, esetleg ezt tartalmazó fogamzásgátlóval (így a tervezett terhességnél, az antikonceptív tabletták abbahagyásakor az ellátottság kifogástalan). A kiegészítő folátbevitel hozzájárul a nem kielégítő bevitel miatt

kialakuló hiány kivédéséhez, és esetleg az előbbieken említett egyes kórképek kockázatának csökkentéséhez. Állatkísérletek alapján számoltak be arról, hogy a folsavkiegészítést kapó anyaállat utódai a CRC ellen jelentős mértékben védettek. Más kapcsolat is lehet a terhesség során kapott folsav és az utód között. Norvég megfigyelések szerint a folsavas pótlást kapott anyák gyermekeinél hároméves korban feleannyi gyermeknél késett a beszéd megtanulása, mint a kiegészítést nem kapott anyák gyermekeinél.

Az elmúlt években gyakori aggályt jelentett az, hogy a fejlődési rendellenességek megelőzésére alkalmazott élelmiszer (liszt) dúsítása B₁₂-vitaminnal káros nem ellátott személyeknél, főként öregeknél elfedheti a vitaminhiány tüneteit, és a felismerés késése miatt vissza nem fordítható elváltozások keletkeznek. Most már rendelkezésünkre állnak olyan kutatási eredmények, amelyek szerint a szervezet magasabb folátszintje nem okoz anyagcserezavart, és sejt szinten nem interferál a B₁₂-vitamin metabolizmusával (Mills et al., 2011).

A folát és más kórképek

Dél-koreai megfigyelések szerint a folátdeficiencia három és félszeresére növeli az időskori demencia gyakoriságát, sőt azok kockázata is nő, akik nem deficiensek, de folátszintjük alacsonyabb, illetve csökkenő, ugyanakkor B₁₂-vitamin- és homocisztein-koncentrációjuk viszont nagyobb. A demencia kifejlődésében szerepet játszott az alacsonyabb iskolázottság, a csekély fizikai aktivitás és az apolipoprotein A₄ allél jelenléte is. Tehát a folát csak az egyik tényező (Kim et al., 2008). Enyhe vagy közepes mértékű Alzheimer-betegeknek nagy dózisú folát, B₆- és B₁₂-vitamint adtak, tizenhét hónapon keresztül. A páciensek szelle-

mi hanyatlása nem javult, bár a homocisztein-szintjük csökkent, de fokozódott a depresszió kockázata. Parkinson-kór esetében csak a B₆-vitamin deficienciája növelte a kockázatot, a folát, a B₁₂-vitamin és a riboflavin indifferensnek bizonyult.

A szem ideghártyáján az éleslátás központját jelentő sárgafolt károsodása, amely jellegzetesen időseknek alakul ki (korfüggő makula degeneráció) foláttal (és mellette más, a B-vitaminok csoportjába tartozó vitaminnal: B₆- és B₁₂-vitaminnal) megelőzhető, kockázata redukálható (Christen et al., 2009).

Korábbi kutatások arra utaltak, hogy az alacsony folátszint kapcsolatban lehet az allergia és az asztma fokozott kockázatával. A vérérum alacsony folátszintjénél 31%-kal több igazolt allergiát és 40%-kal több asztmás kórképet találtak, mint magasabb folátszintnél. Az Egyesült Államokban a gabonatermékek dúsításának bevezetése óta megfelelőnek tartják az ellátottságot, és 5% alattinak ítélik a normál érték alatti folátszinttel rendelkezők arányát. Állatkísérletek azonban azt jelezték, hogy a méhen belüli életben folátexpozíciót kapott egereknél már a korai életkorban emelkedik az allergiás tünetek kockázata. A szakértők szerint az asztma gyakoriságának drámai növekedése az utóbbi évtizedekben legalább részben, a terhesek folát-kiegészítésének tulajdonítható (Boyles, 2009).

Következtetések

A folát két irányba néző-mutató Janus-arcát a közvetlen vitaminhatáson túli területeken a bizonyítékok meglehetősen bőséges tárháza támasztja alá. A kihívás az, hogy el kell döntenünk, mennyiben engedhetjük meg a folát számára ennek a paradox szerepnek a betöltését, hogyan lehetne a hátrányos következményeket kikapcsolni, hol lehet vagy kell

meghúzni a határvonalat, egyáltalán szükség van-e erre. Nyilvánvalóan további gondos kutatásokra van szükség, mert semmiképpen nem szabad gondatlanul mellőzni a probléma részleteinek feltárását. Ami a rosszindulatú folyamatokat illeti, a kutatók olyképpen fogalmazzák meg a kérdést, hogy a folát vajon varázsgolyó-e vagy kétélű kard. Úgy tűnik, létezik optimális folátellátottság, amely kétséget kizáróan kedvező biológiai hatását, az

IRODALOM

- Biesalski, Hans K. – Fürst, P. – Kaspers, H. et al. (eds.) (1999): *Ernährungsmedizin*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Boyles, Salynn (2009): *Low Folate May Be Linked to Allergies*. WebMDHealth. • <http://www.webmd.com/allergies/news/20090508/low-folate-may-be-linked-to-allergies>
- Cammack, Richard – Attwood, T. K. – Cambell, P. N. (eds.) (2006): *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*. Oxford University Press, Oxford
- Christen, William G. – Glynn, R. J. – Chew, E. Y. et al. (2009): Folic Acid, Pyridoxine, and Cyanocobalamin Combination Treatment and Age-Related Macular Degeneration in Women. *Archives of Internal Medicine*. 169, 4, 335–341. • <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/169/4/335>
- Clarke, Robert – Halsey, J. – Lewington, S. et al. (2010): Effects of Lowering Homocysteine Levels with B Vitamins on Cardiovascular Disease, Cancer, and Cause Specific Mortality. DOI:10.1001/archinternmed.2010.348 *Archives of Internal Medicine*. 170, 18, 1622–1631. • <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/170/18/1622>
- Czeizel, Andrew E. – Dudás I. – Paput L. et al. (2011): Prevention of Neural-Tube Defects with Periconceptional Folic Acid, Methylfolate, Or Multivitamins? *Annals of Nutrition & Metabolism*. 58, 4, 263–271. DOI: 10.1159/000330776 • <http://content.karger.com/produktedb/produkte.asp?DOI=000330776&typ=pdf>
- Gibson, Todd M. – Weinstein, S. J. – Pfeiffer, R. M. et al. (2011): Pre- and Postfortification Intake of Folate and Risk of Colorectal Cancer in a Large Prospective Cohort Study in the United States. *The American Journal of Clinical Nutrition Online*. 3 August 2011.

ennél több viszont már kockázatot rejthet magában. Alapvető annak a kulcsnak megtalálása, amely megnyitja az ajtót a minden vonatkozásban optimális szint meghatározásához és ennek kielégítési lehetőségéhez.

Kulcsszavak: *folát funkciói embernél, folátdúsítás, szív- és érrendszeri betegségek, rosszindulatú daganatok, fejlődési rendellenességek, degeneratív folyamatok*

- DOI: 10.3945/ajcn.110.002659 • <http://www.ajcn.org/content/early/2011/08/03/ajcn.110.002659>
- Higdon, Jane – Drake, Victoria J. (2012): An Evidence-Based Approach to Vitamins and Minerals. Georg Thieme, Stuttgart <http://books.google.hu>
- Kim, Jae-Min – Stewart, R. – Kim, S. W. et al. (2008): Changes in Folate, Vitamin B12 and Homocysteine Associated with Incident Dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 79, 8, 864–868. DOI:10.1136/jnnp.2007.131482
- Kim, Young-In (1999): Folate and Carcinogenesis: Evidence, Mechanisms, and Implications. *The Journal Of Nutritional Biochemistry*. 10, 2, 66–88. • [http://dx.doi.org/10.1016/S0955-2863\(98\)00074-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0955-2863(98)00074-6)
- Mason, Joel B. – Dickstein, A. – Jacques, P. F. et al. (2007): A Temporal Association between Folic Acid Fortification and an Increase in Colorectal Cancer Rates May Be Illuminating Important Biological Principles: A Hypothesis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 16, 7, 1325–1329. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0329 • <http://cebp.aacrjournals.org/content/16/7/1325.full>
- Mason, Joe B. (2009): Folate, Cancer Risk, and The Greek God Proteus: A Tale of Two Chameleons. *Nutrition Reviews*. 67, 4, 206–212. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2009.00190.x • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763118/?tool=pubmed>
- Mills, James L. – Carter, T. C. – Scott, J. M. et al. (2011): Do High Blood Folate Concentrations Exacerbate Metabolic Abnormalities in People with Low Vitamin B-12 Status? *The American Journal of Clinical Nutrition Online*. 8 June 2011. DOI: 10.3945/Ajcn.111.014621
- Prinz-Langenohl, Reinhild – Fohr, I. – Pietrzik, K. (2001): Beneficial Role for Folate in The Prevention of Colorectal and Breast Cancer. *European Journal*

- of Nutrition*. 40, 3, 98–105. DOI: 10.1007/PL00007387 • <http://www.springerlink.com/content/02fqxtxfm-c7ff77f/>
- Rampersaud, Gail C. – Bailey, L. B. – Kauwell, G. P. A. (2002): Relationship of Folate to Colorectal and Cervical Cancer: Review and Recommendations for Practitioners. *Journal of the American Dietetic Association*. 102, 9, 1273–1282. DOI:10.1016/S0002-8223(02)90281-6
- Regöly-Mérei Andrea – Bereczky M. – Arató Gy. et al. (2007): Colorectalis tumorban szenvedő betegek tápláltsági állapot a és antioxidáns státusza. *Orvosi Hetilap*. 148, 32, 1505–1509. DOI: 10.1556/OH.2007.27998
- Stevens, Victoria L. – McCullough, M. L. – Gapstur, S. M. (2010): Folate and Other One-carbon Metabolism-related Nutrients and Risk of Postmenopausal Breast Cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *The American Journal of*

- Clinical Nutrition*. 81, 7, 1708–1715. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28553 • <http://www.ajcn.org/content/91/6/1708.full>
- Wang, Z-M. – Zhou, B. – Nie Z-L. et al. (2011): Folate and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases Online*. DOI: 10.1016/j.numecd.2011.04.011
- Whiteside, Martin A. – Heimburger, D. C. – Johanning, G. L. (2004): Micronutrients and Cancer Therapy. *Nutrition Reviews*. 62, 4, 142–147. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00036.x
- Willett W. C. (1995): Diet, Nutrition, and Avoidable Cancer. *Environmental Health Perspectives*. 103, Suppl. 8, 165–170. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1518978/?tool=pubmed>
- (Az áttekintés összeállításához felhasznált teljes irodalomjegyzéket a szerzők készségesen az érdeklődők rendelkezésére bocsátják.)

