

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ФОЛАТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ [6S]-5-МТГФ У ЖЕНЩИН С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА МТГФР 677Ц→Т С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ*

R. PRINZ-LANGENOHL

Институт питания и пищевых наук
Боннского университета, Германия

S. BRÄMSWIG

Институт питания и пищевых наук
Боннского университета, Германия

O. TOBOLSKI

Боннский университет, Германия

и другие авторы

Контакты:

R. Prinz-Langenohl

Institute of Nutrition and Food Science,
Human Nutrition II-Pathophysiology
of Nutrition, University of Bonn
Endenicher Allee 11–13, D-53 115
Bonn, Germany
e-mail: r.prinz@uni-bonn.de

ВВЕДЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что прием фолиевой кислоты (ФК) – синтетического аналога витаминов группы В во время беременности снижает риск возникновения дефектов нервной трубки у плода [Scholl и Johnson, 2000; Smith и др., 2008]. Поэтому в настоящее время прием ФК в дозировке примерно 400 мкг/сутки рекомендуют всем женщинам репродуктивного возраста в качестве меры первичной профилактики развития дефектов нервной трубки у будущего потомства [CDC, 1992; Комиссия Европейского сообщества, 1993].

ФК представляет собой стабильную синтетическую форму витамина В₉. Ее можно использовать в виде таблеток или пищевых добавок, а кроме того, она содержится в витаминизированных продуктах питания. Метаболической активностью обладает не сама ФК, а ее производное тетрагидрофолат (ТГФ). 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) в норме обнаруживается в системном кровотоке людей. Кроме того, именно 5-МТГФ содержится в продуктах питания.

Фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата (СНТГФ) до 5-МТГФ, что необходимо для превращения гомоцистеина в метионин за счет присоединения углеродного остатка. Существует вариант гена МТГФР, в котором цитозин в положении 677 замещен на тимин (полиморфизм 677Ц→Т). Среди европейцев с полиморфизмом данного гена 12% составляют лица с гомозиготным типом наследования (ТТ), 43% – с гетерозиготным (СТ), а 45% – аллели «дикого типа» (СС) [Brattström и др., 1998; Gudnason и др., 1998; Koch и др., 1998; Meisel и др., 2001; Meleady и др., 2003]. В условиях *in vitro* активность фермента в случае генотипа ТТ снижена на 75% по сравнению с аллелем «дикого типа» СС [Kang и др., 1988; Frosst и др., 1995], что ассоциировано с повышением сывороточного уровня гомоцистеина как следствие подавления синтеза 5-МТГФ (это становится особенно заметным при низком содержании

в крови ФК) [Brattström и др., 1998; Gudnason и др., 1998; Klerk и др., 2002]. Более того, установлено, что вариант гена МТГФР 677Ц→Т служит генетическим фактором риска ДНТ [Whitehead и др., 1995; Christensen и др., 1999; van der Put и Blom, 2000], вызывая до 19% случаев этой разновидности пороков развития [Ou и др., 1996; Shields и др., 1999].

В ходе недавно завершенных клинических испытаний было показано, что 5-МТГФ не менее эффективен по сравнению с ФК с точки зрения содержания фолатов в плазме крови и эритроцитах; он также снижает уровень гомоцистеина как у клинически здоровых лиц, так и при наличии какой-либо патологии. Однако в большинстве случаев не принималось во внимание существование мутантного генотипа МТГФР (677Ц→Т) [Venn и др., 2002; Houghton и др., 2006; 2009], генотип ТТ исключался [Pentieva и др., 2004], или же работа велась в небольших группах пациентов с гомозиготным генотипом, которым назначили разное лечение [Lytinski и др., 2002; Fohr и др., 2002; Venn и др., 2002; Lamers и др., 2004; 2006; Willems и др., 2004]. Таким образом, данные о влиянии [6S]-5-МТГФ и ФК на содержание фолатов в крови у лиц с генотипом ТТ ограничены. Кроме того, необходимо учитывать, что производные фолатов назначались в крайне высоких, нефизиологических дозах, а иногда – в виде смеси 5-МТГФ.

В отличие от [6S]-5-МТГФ, ФК должна быть восстановлена путем замены одного углеродного остатка. Этот процесс катализирует фермент метилтетрагидрофолат редуктаза. Затем продукт метаболизма в виде 5-МТГФ поступает в системный кровоток. Следовательно, в случае снижения активности МТГФР (что характерно для генотипа ТТ) эффект ФК относительно сывороточного уровня фолатов выражен в меньшей степени по сравнению с [6S]-5-МТГФ.

Цель настоящего исследования включала в себя две задачи. Первая – сравнить особенности фармакокинетики при использовании физиологической однократной пероральной дозы [6S]-5-МТГФ или ФК у женщин репродуктивного воз-

* Публикация подготовлена к. мед. н. Е.Б. Третьяк по материалам статьи R. Prinz-Langenohl, S. Brämswig, O. Tobolski et al., "[6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase", British Journal of Pharmacology 158 (2009): 2014–21 для журнала «Мать и дитя» №2 (19), 2011.

раста с мутацией гена МТГФР 677Ц→Т по гомозиготному (ТТ) или «дикому» (СС) типу. Вторая задача – изучить генетические различия. Из фармакокинетических параметров оценивали профиль концентрации в зависимости от времени (площадь под кривой (AUC) концентрации фолатов в плазме крови относительно времени), максимальное содержание фолатов (C_{\max}) и время, необходимое для достижения максимального общего сывороточного уровня фолатов (t_{\max}). Кроме того, проанализированы степень кратковременной абсорбции и особенности начального метаболизма ФК и [6S]-5-МТГФ *in vivo* путем определения концентрации ФК, 5-МТГФ, ТГФ и 5,10-СНТГФ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

Клинически здоровые женщины с мутацией гена МТГФР 677Ц→Т по генотипу ТТ или СС были отобраны из баз данных предыдущих исследований, проводимых Институтом питания (университет Бонна, Германия). Для цели настоящего исследования подходили женщины репродуктивного возраста с индексом массы тела (ИМТ) 17–25 кг/м², нормальными показателями общего и биохимического анализов крови, соответствующим содержанием фолатов (> 6,8 нМ в плазме крови и > 317 нМ в эритроцитах) и витамина В₁₂ (> 110 рМ в плазме крови).

Дизайн

В соответствии с дизайном было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование (рис. 1). Клиническая часть заняла 3 дня (скрининг, день I и день II), причем скрининг выполнялся за 12 дней до первого

дня исследования. День I и день II были разделены промежутком в 6 суток (период отмены). В качестве лечения испытуемым назначали таблетки немедленного высвобождения, покрытые пленчатой оболочкой, которые содержали 400 мкг ФК или 416 мкг [6S]-5-МТГФ.

[6S]-5-МТГФ (Метафолин – кальциевая соль [6S]-5-МТГФ) произведен компанией Merck Selbstmedikation GmbH (Дармштадт, Германия).

Статистический анализ выполнялся с применением программы SAS, версия 9.1.3 (SAS Inc., Гейдельберг, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристики испытуемых

Для скрининга была отобрана 31 женщина. 7 пациенток не удовлетворяли критериям включения и были отсеяны. Оставшиеся 24 (ТТ = 16, СС = 8) были рандомизированы и участвовали в исследовании вплоть до его завершения. В результате был получен полный набор данных. Клинические характеристики пациенток представлены в таблице 1. По таким параметрам, как сывороточный уровень витамина В₁₂, общая концентрация фолатов в плазме крови и концентрация фолатов в эритроцитах, рост, вес, ИМТ и основные показатели состояния организма, между генотипами и последовательностями лечения не было найдено никаких статистически достоверных отличий. Поскольку одним из критериев включения было содержание фолатов в крови > 6,8 нМ и в эритроцитах > 317 нМ, в исследуемой когорте уровень фолатов в целом был высоким.

Терапия переносилась добровольцами хорошо, никаких побочных явлений в процессе лечения не наблюдалось.

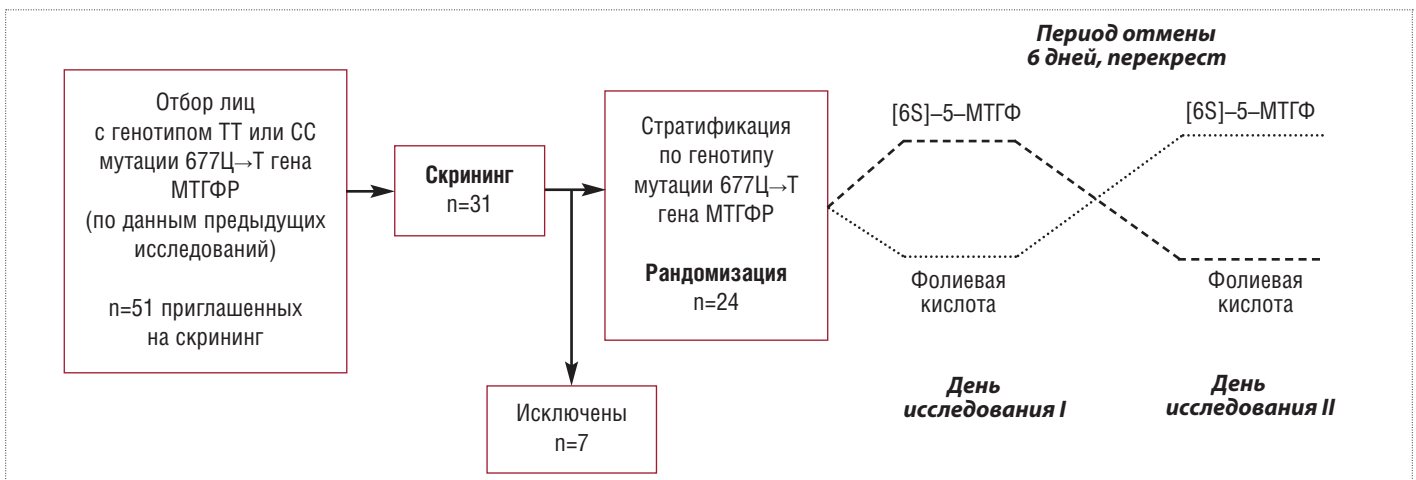


Рисунок 1. Блок-схема исследования

Таблица 1. Характеристики когорты лиц, отобранных для скрининга (12 дней до первого дня исследования)

Параметры	ТТ (n = 16)	СС (n = 8)
Возраст, лет	28,1 ± 2,7	27,3 ± 2,1
Рост, см	169,6 ± 6,4	171,0 ± 6,4
Вес, кг	63,0 ± 8,5	63,8 ± 8,8
ИМТ, кг/м ²	21,8 ± 1,9	21,8 ± 2,4
Уровень витамина В ₁₂ в плазме крови, пМ	266,9 ± 115,7	279,8 ± 149,5
Уровень витамина В ₁₂ в эритроцитах, нМ	1109,4 ± 629,1	982,5 ± 374,3
Общее содержание фолатов в плазме крови, нМ	17,1 ± 6,6	25,6 ± 9,0

Между группами не выявлено никаких статистически достоверных отличий (по результатам одномерного анализа ANOVA – от англ. ANalysis Of VAriance). Данные представлены как арифметическое среднее ± СО.

Общее содержание фолатов в плазме крови

На рисунке 2 представлены средние общие сывороточные концентрации фолатов у лиц с генотипом ТТ до и после приема дозы лекарства. Средние абсолютные значения изменений уровня фолатов в крови относительно исходной величины (0 мин.) оказались выше в группе принимавших [6S]-5-МТГФ по сравнению с группой принимавших ФК в течение всего периода наблюдений (480 мин.). Как видно из рисунка 2, степень всасывания [6S]-5-МТГФ и ФК отличается, а скорость выведения – нет. Аналогичная картина наблюдалась и у испытуемых с генотипом СС (рис. 3).

Фармакокинетические переменные

В таблице 2 отражены результаты оценки фармакокинетических показателей. В группе лиц с генотипом ТТ средняя AUC и C_{max} для общей концентрации фолатов в крови оказались статистически достоверно выше (в 2 раза) после приема [6S]-5-МТГФ по сравнению с ФК (p < 0,0001). Среднее t_{max} было статистически достоверно меньше для [6S]-5-МТГФ по сравнению с ФК.

Аналогичная картина наблюдалась и у испытуемых с генотипом СС (табл. 2). Это было справедливо как для средней AUC и C_{max} (p < 0,005), так и для t_{max} (p < 0,05).

Статистически достоверные различия по фармакокинетике между генотипами ТТ и СС были выявлены только для t_{max} на фоне применения ФК (среднее t_{max} оказалось выше в группе ТТ по сравнению с группой СС).

Вне зависимости от генотипа [6S]-5-МТГФ в однократной дозировке обладает большей биодоступностью, чем ФК в такой же дозировке. Об этом можно судить по соотношениям значений AUC (для ТТ 200,95% при 95% ДИ 169,61–232,3%; для СС 159,2% при 95% ДИ 126,54–191,87%).

Анализ ANOVA не выявил никаких статистически достоверных корреляций между последовательностями лечения, генотипом или содержанием фолатов в крови до приема лекарственного препарата с одной стороны и сывороточным уровнем фолатов с другой, хотя присутствовал статистически достоверный эффект от лечения (p < 0,0001).

Производные фолатов в плазме крови

Во всех случаях доминирующим производным фолатов был 5-МТГФ. У 5 женщин также обнаруживался 5,10-СНТГФ в следовых количествах (≤ 3 нМ), у 2 выявлялся ТГФ (≤ 4 нМ). На фоне приема ФК этот [6S]-5-МТГФ выявлялся у 18 из 24 пациенток (13 с генотипом ТТ и 5 с генотипом СС). Содержание ФК в плазме крови достигало пика через 90–120 мин. после ее применения в таблетках, составляя 14,3 ± 6,1 нМ. У 2 женщин наблюдался дополнительный подъем уровня ФК в плазме крови, что было результатом использования [6S]-5-МТГФ (одна с генотипом ТТ, максимальная концентрация 21,4 нМ; вторая с генотипом СС, максимальная концентрация 6,1 нМ).

В анализах крови, взятых натощак в первый день исследования, ФК не была обнаружена ни у одной из женщин.

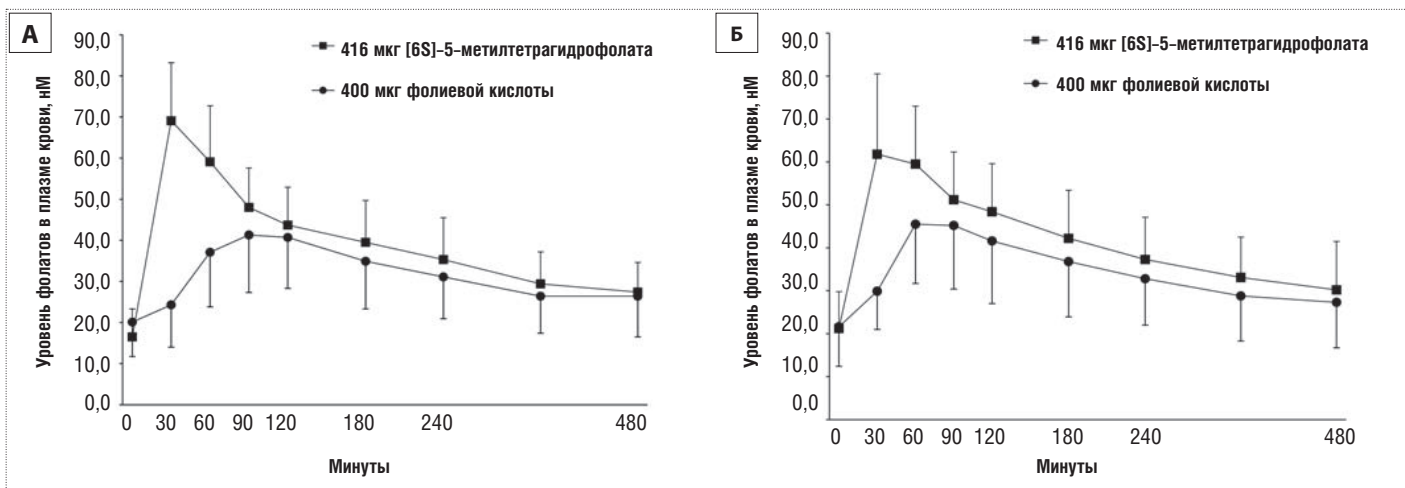


Рисунок 2. Арифметическое среднее общей концентрации фолатов в плазме крови в зависимости от времени на фоне перорального приема ФК или [6S]-5-МТГФ в однократной дозировке

А. Женщины с генотипом ТТ мутации 677Ц→Т 5,10-МТГФР (n = 16)

Б. Женщины с генотипом СС мутации 677Ц→Т 5,10-МТГФР (n = 8)

Плankи отражают величину стандартного отклонения.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры концентрации фолатов в плазме крови у женщин с генотипом ТТ (n = 16) или СС (n = 8) мутации 677Ц→Т гена МТГФР

Показатели	Генотип	ФК	[6S]-5-МТГФ	p
AUC, нМ с поправкой на время	ТТ	10,8 ± 2,9 (9,3–12,4)	21,4 ± 4,6 (19,0–23,9)	< 0,0001
	СС	11,9 ± 2,9 (9,5–14,3)	19,2 ± 4,5 (15,4–22,9)	0,0012
C _{max} , нМ	ТТ	43,4 ± 12,4 (36,8–50,0)	71,1 ± 13,5 (63,9–78,3)	< 0,0001
	СС	48,0 ± 13,5 (36,7–59,3)	66,5 ± 12,7 (55,9–77,1)	0,0006
t _{max} , мин.	ТТ	119,4 ± 69,2* (82,5–156,3)	33,3 ± 10,9 (27,5–39,1)	0,0002
	СС	79,0 ± 27,9 (55,6–102,3)	36,9 ± 14,2 (25,0–48,7)	0,0134

* Статистически достоверные отличия для t_{max} на фоне приема ФК в случае генотипа СС, p = 0,0217.

Данные представлены как арифметическое среднее ± СО с 95% ДИ в скобках. Для оценки различий между переменными использован t-критерий Стьюдента.

Это свидетельствует о том, что все они соблюдали протокол лечения, поскольку прием пищи, обогащенной ФК, или пищевых добавок с ФК был прекращен за 4 недели до начала терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что при назначении на непродолжительный срок в физиологической дозировке [6S]-5-МТГФ в большей степени, чем ФК, способствует повышению уровня фолатов в плазме крови, причем вне зависимости от генотипа мутации 677Ц→Т гена МТГФР. Это утверждение можно сделать, сопоставив величины AUC: для [6S]-5-МТГФ она статистически достоверно выше по сравнению с ФК, т. е. [6S]-5-МТГФ обладает большей относительной биодоступностью. Между подгруппами лиц с различным генотипом мутации гена МТГФР не было выявлено никаких статистически достоверных отличий по фармакокинетическим параметрам, за исключением t_{max} , которое оказалось достоверно больше для генотипа ТТ по сравнению с СС на фоне приема ФК.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что вне зависимости от генотипа содержание фолатов в плазме крови достигает гораздо большего пикового значения и за более короткое время, если испытуемые принимали [6S]-5-МТГФ, а не ФК. Более того, t_{max} оказалось больше у лиц с генотипом ТТ по сравнению с генотипом СС на фоне использования ФК.

В отличие от других авторов [Harmon и др., 1996; Molloy и др., 1997; Klerk и др., 2002; de Bree и др., 2003], в процессе скрининга мы не нашли никакого различия в содержании фолатов в плазме крови и эритроцитах вне зависимости от генотипа. Возможно, это связано с тем, что согласно критериям включения женщины с низким фолатным статусом не допускались к участию в исследовании.

В ходе данного эксперимента мы выяснили, что после приема ФК этот метаболит появляется в крови практически во всех случаях (у 18 человек из 24), но лишь изредка при использовании [6S]-5-МТГФ (у 2 человек из 24). С учетом этого можно предполагать, что [6S]-5-МТГФ в незначительной степени замещает принятую ранее (за неделю или месяц) ФК, которая даже по прошествии времени остается прочно связанной с печеночными фолат-связывающими белками. Действительно, максимальная пиковая концентрация ФК (21,4 нМ) на фоне приема [6S]-5-МТГФ была зафиксирована у женщины, которой в первый день исследования назначили ФК, и во второй день – [6S]-5-МТГФ.

Результаты других экспериментов свидетельствуют о том, что после перорального использования ФК даже в небольшой дозировке она обнаруживается в неметаболизированном виде в системном кровотоке [Kelly и др., 1997] и грудном молоке [Houghton и др., 2009]. Появление неметаболизированной ФК в кровотоке, скорее всего, связано с нарушением метаболизма, транспорта и функций природных фолатов в организме человека [Smith и др., 2008]. Этот симптом может служить проявлением скрытого дефицита витамина В₁₂, который предрасполагает к необратимым повреждениям нервных структур [Kelly и др., 1997]. Также об-

суждается возможная роль ФК в подавлении цитотоксической активности естественных киллеров [Troen и др., 2006].

ВЫВОДЫ

1. [6S]-5-МТГФ в большей степени повышает общее содержание фолатов в крови, чем ФК, вне зависимости от генотипа (ТТ или СС) мутации 677Ц→Т гена МТГФР. Это подтверждают результаты оценки фармакокинетических параметров. Различия по t_{max} после приема ФК у лиц с генотипами ТТ и СС можно объяснить ослаблением активности МТГФР.

2. По нашим наблюдениям, ФК часто появляется в плазме крови в неметаболизированном виде после ее добавления к лечению, и лишь изредка – после добавления [6S]-5-МТГФ.

3. Препараты на основе этой природной биологически активной формы фолатов могут выступать в качестве альтернативы добавкам с ФК.

4. Возможность обогащения продуктов питания [6S]-5-МТГФ требует более углубленного изучения. □

Список литературы находится по адресу:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2807663>



ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ФОЛАТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ [6S]-5-МТГФ У ЖЕНЩИН С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА МТГФР 677C→T С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ**R. Prinz-Langenohl**, Институт питания и пищевых наук Боннского университета, Германия**S. Brämwig**, Институт питания и пищевых наук Боннского университета, Германия**O. Tobolski**, Боннский университет, Германия**и другие авторы**

Предпосылки и цель: фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза отвечает за синтез 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ). Мутация гена 677C→T 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы снижает активность этого фермента. Целью данного исследования было, во-первых, сравнить фармакокинетические параметры [6S]-5-МТГФ и фолиевой кислоты у женщин с гомозиготным типом наследования (ТТ) и аллелями дикого типа (СС) полиморфизма гена 677C→T, а во-вторых, изучить генетические различия. Метаболизм [6S]-5-МТГФ и фолиевой кислоты оценивали путем измерения производных фолатов в плазме крови.

Экспериментальный подход: здоровые женщины (ТТ, n = 16; СС, n = 8) получили однократную пероральную дозу фолиевой кислоты (400 мкг) и [6S]-5-МТГФ (416 мкг) в рандомизированном перекрестном проекте. Содержание фолатов в плазме крови измеряли через 8 ч после приема. Был рассчитан профиль концентрация-время (площадь под кривой концентрации фолатов в плазме крови в зависимости от времени), максимальное содержание фолатов (C_{max}) и время, необходимое для достижения максимального общего сывороточного уровня фолатов (t_{max}).

Основные результаты: площадь под кривой концентрации фолатов в плазме крови в зависимости от времени и C_{max} была значительно выше, а t_{max} значительно короче для [6S]-5-МТГФ по сравнению с фолиевой кислотой в обоих исследуемых генотипах. Значительная разница между генотипами наблюдалась только для t_{max} после приема фолиевой кислоты ($p < 0,05$). Содержание фолатов в плазме крови состояло в основном из 5-МТГФ независимо от формы фолата. Неметаболизированная фолиевая кислота в плазме крови регулярно появляется после приема фолиевой кислоты, но редко – после добавления [6S]-5-МТГФ.

Выводы: данные, полученные в результате исследования, позволяют предположить, что прием [6S]-5-МТГФ повышает общее содержание фолатов в плазме крови в большей степени, чем фолиевая кислота, независимо от генотипа мутации гена 677C→T 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы. Эта натуральная форма фолата может быть альтернативой добавкам с фолиевой кислотой или обогащению ею пищи.

Ключевые слова: 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза, 5-метилтетрагидрофолат, фолиевая кислота, генотип.

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ФОЛАТІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ПІД ДІЄЮ [6S]-5-МТГФ В ЖІНОК ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА МТГФР 677C→T З РІЗНИМ ТИПОМ УСПАДКУВАННЯ**R. Prinz-Langenohl**, Інститут харчування і харчових наук Боннського університету, Німеччина**S. Brämwig**, Інститут харчування і харчових наук Боннського університету, Німеччина**O. Tobolski**, Боннський університет, Німеччина**та інші автори**

Передумови і мета: фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза відповідає за синтез 5-метилтетрагидрофолату (5-МТГФ). Мутация гена 677C→T 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы знижує активність цього ферменту. Метою даного дослідження було, по-перше, порівняти фармакокінетичні параметри [6S]-5-МТГФ і фолієвої кислоти в жінок із гомозиготним типом успадкування (ТТ) і алеліями дикого типу (СС) поліморфізму гена 677C→T, а, по-друге, вивчити генетичні відмінності. Метаболізм [6S]-5-МТГФ і фолієвої кислоти оцінювали шляхом вимірювання похідних фолатів у плазмі крові.

Експериментальний підхід: здорові жінки (ТТ, n = 16; СС, n = 8) отримали одноразову пероральну дозу фолієвої кислоти (400 мкг) і [6S]-5-МТГФ (416 мкг) у рандомізованому перекрестному проекті. Вміст фолатів у плазмі крові вимірювали через 8 годин після прийому. Був розрахований профіль концентрація-час (площа під кривою концентрації фолатів у плазмі крові в залежності від часу), максимальний вміст фолатів (C_{max}) і час, необхідний для досягнення максимального загального сироваткового рівня фолатів (t_{max}).

Основні результати: площа під кривою концентрації фолатів у плазмі крові в залежності від часу і C_{max} була значно вищою, а t_{max} значно коротшим для [6S]-5-МТГФ у порівнянні з фолієвою кислотою в обох досліджуваних генотипах. Значна різниця між генотипами спостерігалася тільки для t_{max} після прийому фолієвої кислоти ($p < 0,05$). Вміст фолатів у плазмі крові складався в основному з 5-МТГФ незалежно від форми фолату. Неметаболізована фолієва кислота в плазмі крові регулярно з'являється після прийому фолієвої кислоти, але рідко – після додавання [6S]-5-МТГФ.

Висновки: дані, отримані в результаті дослідження, дозволяють припустити, що прийом [6S]-5-МТГФ підвищує загальний вміст фолатів у плазмі крові більшою мірою, ніж фолієва кислота, незалежно від генотипу мутатії гена 677C→T 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы. Ця натуральна форма фолату може бути альтернативою добавкам із фолієвою кислотою або збагаченню нею їжі.

Ключові слова: 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза, 5-метилтетрагидрофолат, фолієва кислота, генотип.

A STUDY OF PLASMA FOLATE UNDER THE INFLUENCE OF [6S]-5-MTHF IN WOMEN WITH 677C→T POLYMORPHISM OF MTHFR WITH DIFFERENT TYPES OF INHERITANCE**R. Prinz-Langenohl**, Institute of Nutrition and Food Science, Human Nutrition II-Pathophysiology of Nutrition, University of Bonn, Germany**S. Brämwig**, Institute of Nutrition and Food Science, Human Nutrition II-Pathophysiology of Nutrition, University of Bonn, Germany**O. Tobolski**, University of Bonn, Germany**and other authors**

Background and purpose: 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase is responsible for the synthesis of 5-methyltetrahydrofolate (5-MTHF). The 677C→T mutation of 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase reduces the activity of this enzyme. The aim of this study was, first, to compare pharmacokinetic parameters of [6S]-5-MTHF and folic acid in women with the homozygous (TT) and wild-type (CC) 677C→T mutation, and second, to explore genotype differences. The metabolism of [6S]-5-MTHF and folic acid was evaluated by measuring plasma folate derivatives.

Experimental approach: Healthy females (TT, n = 16; CC, n = 8) received a single oral dose of folic acid (400 microg) and [6S]-5-MTHF (416 microg) in a randomized crossover design. Plasma folate was measured up to 8 h after supplementation. Concentration-time-profile (area under the curve of the plasma folate concentration vs. time), maximum concentration (C_{max}) and time-to-reach-maximum (t_{max}) were calculated.

Key results: Area under the curve of the plasma folate concentration vs. time and C_{max} were significantly higher, and t_{max} significantly shorter for [6S]-5-MTHF compared with folic acid in both genotypes. A significant difference between the genotypes was observed for t_{max} after folic acid only ($p < 0.05$). Plasma folate consisted essentially of 5-MTHF irrespective of the folate form given. Unmetabolized folic acid in plasma occurs regularly following folic acid supplementation, but rarely with [6S]-5-MTHF.

Conclusions and implications: These data suggest that [6S]-5-MTHF increases plasma folate more effectively than folic acid irrespective of the 677C→T mutation of the 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase. This natural form of folate could be an alternative to folic acid supplementation or fortification.

Keywords: 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase, 5-methyltetrahydrofolate, folic acid, genotype.