

Hiperhomocysteinemia i jej skutki dla organizmu ludzkiego w przebiegu niedoborów kwasu foliowego

KRYSTYNA GILLNER

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Nauk o Zdrowiu, Łódź, Polska

Zdrowie człowieka już od chwili poczęcia aż po jego naturalną śmierć zależy od wpływu wielu czynników, zarówno egzo-, jak i endogennych. Obok indywidualnych uwarunkowań genetycznych i stylu życia danej jednostki, jednym z istotnych elementów wpływających na stan zdrowia naszego organizmu jest równowaga elektrolitowa i witaminowa, w tym odpowiedni poziom kwasu foliowego. Kwas foliowy jest witaminą regulującą wiele ważnych procesów biochemicznych na poziomie komórkowym. Jego niedobór skutkuje wzrostem poziomu homocysteiny we krwi, która wykazuje toksyczny wpływ na stan naczyń naszego organizmu. Niski poziom kwasu foliowego w surowicy krwi kobiet w chwili zapłodnienia, często jest przyczyną poważnych zaburzeń rozwoju embrionalnego i organogenezy, prowadzących do uszkodzeń płodu. W wieku dojrzałym kwas foliowy nadal pełni ważne funkcje w organizmie. Reguluje przemiany biochemiczne, zapobiegając między innymi patologicznemu wzrostowi stężenia homocysteiny we krwi. Ogranicza tym samym ryzyko wystąpienia miażdżycy naczyń, chorób zakrzepowych, sercowo-naczyniowych, mózgowych, demielinizacyjnych, udarów niedokrwiennych mózgu i związanych z nimi powikłań.

SŁOWA KLUCZOWE: homocysteina, kwas foliowy, udar mózgu, wady cewy nerwowej

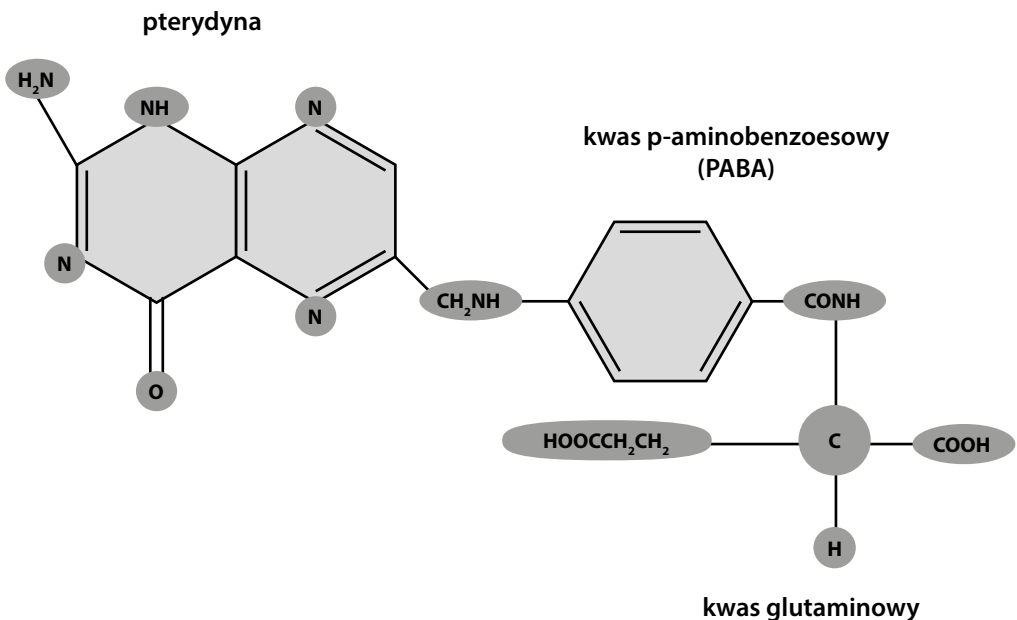
Wprowadzenie

Kwas foliowy to związek aktywny biologicznie, wykazujący bezpośredni wpływ na metabolizm komórkowy. Od kilkudziesięciu lat nauka dostarcza nam dowodów uzasadniających istotny wpływ kwasu foliowego na prawidłowy rozwój ciąży, zwłaszcza w jej pierwszych tygodniach (Valentin i in., 2018). Prowadzone na całym świecie liczne programy badawcze skłoniły Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników do wydania rekomendacji, w myśl której zaleca się przyjmowanie syntetycznego kwasu foliowego przez wszystkie kobiety w wieku prokreacyjnym, co najmniej na dwa miesiące przed zajściem w ciążę i przez cały okres jej trwania, aż do rozwiązania. Niedobory kwasu foliowego w organizmie kobiety ciężarnej są jednym z czynników ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u płodu, o czym coraz powszechniej się słyszy (Balashova i in., 2018). Rzadziej natomiast stykamy się z badaniami nad znaczeniem odpowiedniego stężenia kwasu foliowego w organizmach

osób dorosłych, w tym też jego związku z występowaniem hiperhomocysteinemii i jej skutków.

Kwas foliowy – charakterystyka i występowanie

Kwas foliowy to inaczej: kwas pteroilomonoglutaminowy, witamina B₉, witamina B₁₁, witamina M, folacyna. Wzór chemiczny kwasu pteroilomonoglutaminowego (C₁₉H₁₉O₆N₇) przedstawia Rycina 1. Naturalnie kwas foliowy występuje w postaci folianów obecnych w żywności, głównie pochodzenia roślinnego. W produktach odzwierzęcych również jest obecny, ale w mniejszym stopniu. Jak sama nazwa wskazuje (łac. folium – liść) podstawowym źródłem folianów są liściaste warzywa oraz świeże owoce. Wśród nich można wymienić: kapustę, sałatę, szpinak, brokuły, brukselkę, kalafior, szparagi, natkę pietruszki, buraki, pomidory, banany, pomarańcze, awokado itp. Aby zapewnić w diecie odpowiednią podaż folianów warto spożywać także: groch, fasolę, soczewicę, soję, słonecznik, orzechy, żółtko jaja, drożdże piwowskie, wątróbkę, produkty mleczne, nabiałowe oraz mięsne (Kim i Cho, 2018). Należy jednak mieć na uwadze, że foliany obecne w produktach żywnościowych wykazują dużą wrażliwość na działanie promieniowania UV i wysokie temperatury. Podczas obróbki cieplnej oraz w niewłaściwych warunkach magazynowania żywności obecne w niej aktywne foliany ulegają częściowemu utlenieniu do postaci nieaktywnej i ogranicza się ich wchłanianie z pożywienia (Valencia-Vera i in., 2018). Stąd nawet dieta bogata w wyżej wymienione składniki wysokofolianowe zwykle nie pokrywa zapotrzebowania organizmu na kwas foliowy, zwłaszcza w okresie okołociążowym.



Rycina 1. Wzór strukturalny budowy kwasu foliowego wg Czczot H. (2008).

Kwas foliowy – skutki jego niedoborów u kobiet w okresie ciąży

Wpływ kwasu foliowego na rozwój ciąży jest nieustannie analizowany przez badaczy i słyszy się o nim coraz więcej. Stąd przyjmowanie przez kobiety ciężarne preparatów witaminowych, zawierających kwas foliowy jest praktyką coraz powszechniejszą. Suplementacja diety przyszłej matki kwasem foliowym w dawce 0,4 mg/dobę skutecznie redukuje ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej oraz innych wad rozwojowych u płodu (Wencel-Wawrzeńczyk, 2014). Jako prawidłowe wartości stężenia kwasu foliowego w surowicy krwi ludzkiej przyjmuje się normy: 6-20 ng/ml. Wartości poniżej 5 ng/ml zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych wad u płodu i to zarówno na etapie wczesnej embriogenezy, jak i późniejszej organogenezy (Mielnik, 2017). W pierwszych tygodniach po zapłodnieniu rozwijają się najważniejsze narządy i układy powstającego organizmu. Na etapie ich kształtowania są one wrażliwe na wpływ czynników środowiskowych endo- i egzogennych. Moment powstawania najważniejszych narządów i układów organizmu zdefiniowano jako krytyczny etap ich tworzenia, co przedstawiono na Rycinie 2. ze wskazaniem tygodnia rozwojowego po zapłodnieniu (Hill, 2018). Ryzyko wystąpienia wady u płodu wskutek działania różnych czynników teratogennych istnieje praktycznie przez całą ciążę. Tyle, że jeżeli szkodliwy czynnik zadziała na rozwijający się zarodek w jego pierwszych tygodniach podczas powstawania danego narządu, może on spowodować trwałą deformację, która pociąga za sobą poważne skutki w postaci nieprawidłowego rozwoju, niedorozwoju bądź całkowitego braku rozwoju danego narządu. Wada może być także letalna (Sahakyan i in., 2018). Natomiast jeżeli do ekspozycji na czynniki szkodliwe dochodzi na późniejszych etapach rozwoju płodowego, kiedy to narządy są już częściowo lub całkowicie ukształtowane, to powstała wada ma zwykle charakter już nie strukturalny, ale funkcjonalny w postaci zaburzeń funkcji danego narządu lub układu, upośledza też prawidłowy rozwój dziecka po jego urodzeniu.

KRYTYCZNE ETAPY LUDZKIEJ EMBRIOGENEZY											
		ROZWÓJ ZARODKOWY						OKRES PŁODOWY			
Tydzień ciąży	1-2	3	4	5	6	7	8	9	10-16	17-38	
Etap embriogenezy	Inicjacja ciąży									UKŁAD NERWOWY	
										SERCE	
										KOŃCZYNY GÓRNE	
										KOŃCZYNY DOLNE	
										SŁUCH	
										WZROK	
										PODNIĘBIENIE	
										UZĘBIENIE	
										ZEWNĘTRZNE NARZĄDY PŁCIOWE	
		WADY NARZĄDOWE							ZABURZENIA FUNKCJONALNE		



Wysokie ryzyko wystąpienia anomalii rozwojowych i wad narządowych w obrębie danego układu pod wpływem ekspozycji na czynniki teratogenne

Mniejsze ryzyko teratogenego wpływu czynników szkodliwych na rozwijający się płód w obrębie danego układu/narządu

Rycina 2. Ludzkie krytyczne okresy rozwoju wg Hill M. (2018), UNSW Embryology.

Doniesienia naukowe wskazują na to, że odpowiednie stężenie kwasu foliowego w organizmie przyszłej matki, znacząco (nawet do 70%) zmniejsza ryzyko wystąpienia wad strukturalnych i funkcjonalnych płodu, na wszystkich etapach jego rozwoju, a zwłaszcza we wczesnych stadiach rozwoju embrionalnego (Wald, Morris i Blakemore, 2018). Kwas foliowy jest związkami aktywnym biologicznie na poziomie komórkowym, stymuluje reakcje metylacji związków organicznych, uczestniczy w tworzeniu neuroprzebieżników oraz w syntezie kwasów nukleinowych i zapobiega wystąpieniu ewentualnych uszkodzeń w okresie szybkiego wzrostu komórkowego (Blom i in., 2006). Odpowiednio wysokie stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi przyszłych matek wykazało działanie ochronne dla ich dzieci przed możliwymi wadami, poczynając od embriogenezy poprzez wszystkie etapy rozwoju płodowego, ale wykazało też w ich dalszym życiu istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy naczyń i dalszych powikłań (Czeczot, 2008).

Niedobory kwasu foliowego w organizmie człowieka a występowanie hiperhomocysteinemii

Działanie ochronne przed powstaniem wad w czasie ciąży i podczas rozwoju płodowego to jedna z najistotniejszych i najczęściej przytaczanych funkcji kwasu foliowego w organizmie ludzkim, ale nie jedyna. Kwas foliowy pełni ważne role przez cały okres życia człowieka, także w wieku dojrzałym. Wpływa on na prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego, sercowo-naczyniowego czy przemian biochemicznych aminokwasów, w tym homocysteiny. Homocysteina jest aminokwasem siarkowym, niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu, jednak zbyt wysokie poziomy jej stężenia potęgują ryzyko wystąpienia zaburzeń oraz zmian patologicznych w obrębie wielu układów.

W organizmie ludzkim istnieje duża zależność poziomu homocysteiny od stężenia kwasu foliowego w surowicy. Obniżone stężenie kwasu foliowego w osoczu krwi ludzkiej skutkuje wzrostem poziomu homocysteiny. Normy referencyjne stężenia homocysteiny w osoczu krwi dla populacji ludzkiej mieszczą się w przedziale: 5-14 $\mu\text{mol/l}$. Przy tym stężeniu w organizmie homocysteina pośredniczy w szlakach biochemicznych i pełni funkcje regeneracyjne w obrębie uszkodzonych tkanek. Jednak w niektórych organizmach już górne progi dopuszczalnego stężenia homocysteiny (11-13 $\mu\text{mol/l}$), jak i jego przekroczenie zaczynają mieć szkodliwy wpływ na tkanki i układy ludzkiego organizmu (Mielnik, 2017). Niektórzy badacze wyrażają pogląd, że nie ma ściśle określonych norm stężenia homocysteiny w organizmie człowieka, ale szkodliwy wpływ na tkanki wywiera przyrost jej stężenia. Wzrost poziomu homocysteiny w surowicy krwi jest wprost proporcjonalny do wzrostu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i udarów mózgu. Hipoteza ta jest przytaczana w medycynie i poddawana licznym dysputom już od lat 60. ubiegłego stulecia. Współczesna medycyna znajduje coraz więcej dowodów potwierdzających jej prawdziwość i nieustannie kontynuuje badania zgłębiające nowe wątki związane z hiperhomocysteinemią na poziomie molekularnym. W aspekcie powyższego rozpatrywane są udary niedokrwienne mózgu, które wystąpiły u ludzi młodych (poniżej 50. roku życia), nie obciążonych genetycznie wysokim ryzykiem udaru ani innymi chorobami współistniejącymi, predysponującymi do jego wystąpienia. Homocysteina w wysokim stężeniu była w tych przypadkach głównym czynnikiem cytotoksycznym i miażdżycorodnym oraz wykazywała wpływ na patologiczny wzrost krzepliwości krwi (Banecka-Majkutewicz i in., 2005).

Przy prawidłowym metabolizmie komórkowym zachodzą liczne reakcje biochemiczne prowadzące do przemiany homocysteiny do innych aminokwasów, potrzebnych w organizmie. Zapobiega to nadmiernemu nagromadzeniu się homocysteiny i wzrostowi jej stężenia do niebezpiecznego poziomu. W przemianach tych uczestniczą witaminy z grupy B, a mianowicie witamina B₉ (kwas foliowy) i B₁₂ (kobalamina), które pełnią funkcję modulatorów stężenia homocysteiny. Regulują one wyżej wspomniane reakcje biochemiczne, wpływające na poziom stężenia homocysteiny w organizmie. Podwyższony poziom homocysteiny uszkadza komórki śródbłonna naczyń krwionośnych, powoduje ich pogrubienie i zmniejsza elastyczność. Homocysteina w organizmie w przekroczonym stężeniu zwiększa krzepliwość krwi, upośledzając procesy w obrębie płytek krwi.

Hiperhomocysteinemia definiowana jest przy stężeniach homocysteiny rzędu 20-30 $\mu\text{mol/l}$, a po przekroczeniu 100 $\mu\text{mol/l}$ mówi się o ciężkiej postaci hiperhomocysteinemii (Baszczuk i Kopczynski, 2014). Spotykane takie i wyższe stężenia tego aminokwasu sięgają spustoszenia w organizmie w postaci zaburzeń pracy układu sercowo-naczyniowego. Znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, zawałów serca i udarów mózgu; pogarszają też rokowanie w przypadku wystąpienia tych zaburzeń. Hiperhomocysteinemia przyczynia się do rozwoju miażdżycy naczyń, nadciśnienia tętniczego, a także do zaburzeń w obrębie układu nerwowego. Wysoki poziom homocysteiny zaburza sen, obniża nastrój, zwiększa podatność na depresję, wzmacnia ryzyko choroby Parkinsona i Alzheimerera (Djuric i in., 2018). Ponadto zaburza płodność, utrudniając zajście w ciążę. Zaś w ciąży zagraża zdrowiu matki i dziecka. Nadmiar homocysteiny u ciężarnej może powodować cukrzycę ciążową, nadciśnienie w ciąży, wywoływać samoistne poronienia oraz uszkadzać płód, zwłaszcza w obrębie układu nerwowego. Przyczynia się też do niskiej masy urodzeniowej noworodka czy innych powikłań rozwojowych na różnych etapach wzrostu i rozwoju dziecka. U osób z podwyższonym poziomem homocysteiny w surowicy krwi częściej stwierdza się cukrzycę typu drugiego oraz występowanie nowotworów, głównie w obrębie jelita grubego (Yang i in., 2018).

Na wzrost poziomu homocysteiny mogą wpływać rozmaite czynniki genetyczne i środowiskowe, ale także mutacje w genach kodujących enzymy uczestniczące w metabolizmie homocysteiny. Jedną z badanych ostatnio mutacji, która okazała się istotna w cyklu przemian metabolicznych folianów, jest 677C \rightarrow T w genie kodującym reduktazę metylenotetrahydrofolianową (MTHFR). Nieprawidłowe działanie tego enzymu zaburza proces metylacji folianów, upośledzając wchłanianie kwasu foliowego. Kwas foliowy niezbędny jest w rozmaitych przemianach biochemicznych; jego zadaniem jest m.in. zamiana homocysteiny w metioninę. Dlatego przy niedoborze aktywnej postaci kwasu foliowego proces ten jest zaburzony, co skutkuje narastaniem stężenia homocysteiny w organizmie z wszystkimi tego konsekwencjami. Prowadzone badania pokazują, że polimorfizm 677C \rightarrow T w MTHFR przy współistniejących egzogennych czynnikach środowiskowych może wpływać na wzrost ryzyka nadciśnienia tętniczego krwi o 24-87%. Przeprowadzone badania randomizowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i potwierdzonym polimorfizmem genu MTHFR, u których zidentyfikowano genotyp MTHFR 677TT, potwierdziły, że skuteczną metodą obniżenia ciśnienia jest zastosowanie witaminy B₂ (ryboflawiny), która jest kofaktorem MTHFR. U osób ze stwierdzonym polimorfizmem MTHFR 677TT wdrożenie regularnej suplementacji ryboflawiną może opóźnić bądź zapobiec wystąpieniu choroby nadciśnieniowej. Przytaczane przez autorów

badania mają znaczące implikacje w praktyce klinicznej, ale wymagają dalszych badań i wnikliwych obserwacji (McNulty i in., 2017).

Najczęstsze przyczyny chorób sercowo-naczyniowych, wykazanych na podstawie analizy przeprowadzanych badań, wynikają z wysokiego poziomu homocysteiny wskutek złych nawyków żywieniowych i braku aktywności fizycznej. Wystąpieniu hiperhomocysteinemii można przeciwdziałać uzupełniając regularnie niedobory kwasu foliowego w organizmie. Suplementacja diety kwasem foliowym wykazuje dobre efekty w działaniach profilaktycznych i prewencyjnych, mających nie dopuścić do wzrostu stężenia homocysteiny we krwi. Istnieje wyraźna zależność wskazująca na to, że niskie stężenia kwasu foliowego w surowicy krwi skutkują wzrostem stężenia homocysteiny wraz z jej patologicznymi skutkami. Zaś przy prawidłowym poziomie kwasu foliowego w organizmie, stężenie homocysteiny nie wzrasta. Jednak przy zdiagnozowanych już znacznie przekroczonych normach stężenia homocysteiny, lecznicze przyjmowanie kwasu foliowego nie wykazuje pożądanego skutku klinicznego. Obserwuje się bowiem spadek poziomu homocysteiny przy wzroście stężenia kwasu foliowego, ale nie cofa to zaistniałych już skutków hiperhomocysteinemii w postaci patologicznych zmian w układzie sercowo-naczyniowym bądź nerwowym. Sama suplementacja diety kwasem foliowym okazuje się tu niewystarczająca, bowiem zdiagnozowane w przebiegu hiperhomocysteinemii jednostki chorobowe, wymagają dodatkowego specjalistycznego prowadzenia klinicznego oraz zmiany szkodliwych form trybu życia i nawyków żywieniowych (Ganguly i in., 2015).

Podsumowanie

Wysokie poziomy homocysteiny spowodowane niedoborem kwasu foliowego w organizmie wykazują neurotoksyczność. Przyczyniają się do zwiększonego ryzyka miażdżycy w obrębie naczyń mózgowych, incydentów niedokrwiennych mózgu, wystąpienia demencji naczyniowej, choroby Alzheimerera, zaburzonej funkcji poznawczych, zaburzeń nastroju oraz objawów depresji. Podawanie chorym z neuropatią demielinizacyjną witamin z grupy B, w tym też kwasu foliowego w dawkach terapeutycznych, wykazuje u nich efekty cofania wczesnych objawów demielinizacyjnych.

Literatura:

- Balashova, O. A., Visina, O., Borodinsky, L. N. (2018). Folate action in nervous system development and disease. *Dev Neurobiol*, 78(4), 391–402. doi: 10.1002/dneu.22579. PMID: 29380544. PMCID: PMC5867258.
- Banecka-Majkutewicz, Z., Gąsecki, D., Jakóbkiewicz-Banecka, J., Banecki, B., Węgrzyn, G., Nyka, W. M. (2005). Hiperhomocysteinemia – ważny czynnik ryzyka udaru mózgu. *Udar Mózgu*, 7(2), 61–65. Copyright © 2005 Via Medica ISSN 1505–6740.
- Baszczuk, A., Kopczynski, Z. (2014). Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig Med Dosw*, 2(68), 579–589. doi: 10.5604/17322693.1102340. [PubMed]
- Blom, H. J., Shaw, G. M., den Heijer, M., Finnell, R. H. (2006). Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci*, 7(9), 724–31. PMID: 16924261. PMCID: PMC2970514.
- Czczot, H. (2008). Kwas foliowy w fizjologii i patologii. *Postepy Hig Med Dosw*, 62, 405–419.
- Djuric, D., Jakovljevic, V., Zivkovic, V., Srejovic, I. (2018). Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Can J Physiol Pharmacol*, 96(10), 991–1003. doi: 10.1139/cjpp-2018-0112. Epub 2018 Aug 21.

- Ganguly, P., Alam, S. F. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal*, 14, 6. doi: 10.1186/1475-2891-14-6. PMCID: PMC4326479. PMID: 25577237.
- Hill, M. (2018). *UNSW Embryology*. UNSW CRICOS Provider Code No. 00098G.
- Kim, Y. N., Cho, Y. O. (2018). Folate food source, usual intake, and folate status in Korean adults. *Nutr Res Pract*, 12(1): 47–51. doi: 10.4162/nrp.2018.12.1.47. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29399296
- McNulty, H., Strain, J. J., Hughes, C. F., Ward, M. (2017). Riboflavin, MTHFR genotype and blood pressure: A personalized approach to prevention and treatment of hypertension. *Molecular Aspects of Medicine*, 53, 2–9. doi: 10.1016/j.mam.2016.10.002. Epub 2016 Oct 6.
- Mielnik, A. (2017). *Stężenie kwasu foliowego i homocysteiny w surowicy krwi pępowinowej w zależności od wybranych czynników środowiskowych*. Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów.
- Sahakyan, V., Duellen, R., Tam, W. L., Roberts, S. J., Grosemans, H., Berckmans, P., Ceccarelli, G., Pelizzo, G., Broccoli, V., Deprest, J., Luyten, F. P., Verfaillie, C. M., Sampaolesi, M. (2018). Folic Acid Exposure Rescues Spina Bifida Aperta Phenotypes in Human Induced Pluripotent Stem Cell Model. *Scientific Reports*, 8(5), 2942. doi: 10.1038/s41598-018-21103-8.
- Valencia-Vera, E., Aguilera, J., Cobos, A., Bernabó, J. L., Pérez-Valero, V., Herrera-Ceballos E. (2018). Association between seasonal serum folate levels and ultraviolet radiation. *Photochemistry and Photobiology B*, 190, 66–71. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.10.012. [Epub ahead of print]. PMID: 30502586.
- Valentin, M., Coste Mazeau, P., Zerah, M., Ceccaldi, P. F., Benachi, A., Luton, D. (2018). Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*, 79(2), 91–94. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.001. PMID: 29433770.
- Wald, N. J., Morris, J. K., Blakemore, C. (2018). Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. *Public Health Reviews*, 39, 2. DOI 10.1186/s40985-018-0079-6.
- Wencel-Wawrzeńczyk, A. (2014). Kwas foliowy – schemat suplementowania. Edukacja kobiety w ciąży. *Magazyn Pielęgniarki i Położnej*, 4, 22–24, ISSN: 1425-6789.
- Yang, J., Li, H., Deng, H., Wang, Z. (2018). Association of One-Carbon Metabolism-Related Vitamins (Folate, B6, B12), Homocysteine and Methionine With the Risk of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*, 8: 493. doi: 10.3389/fonc.2018.00493. eCollection 2018. PMID: 30430082.

Hyperhomocysteinemia and its effects on the human body in the course of folic acid deficiency.

The health of a human, from the moment of conception to one's natural death, depends on the influence of many factors, both exo- and endogenous. In addition to the individual genetic determinants and lifestyle of a given individual, one of the most important elements affecting the health of the body is the electrolyte and vitamin balance, including the appropriate level of folic acid. Folic acid is a vitamin that regulates many important biochemical processes at the cellular level. Its deficiency results in an increase in the level of homocysteine in the blood, which has a toxic effect on the condition of the body's vessels. Low levels of folic acid in the blood serum of women at the time of conception often result in serious disturbances of embryonic development and organogenesis leading to fetal defects. In a mature age, folic acid continues to perform important functions in the body. It regulates biochemical transformations, preventing, among others, the pathological increase of homocysteine concentrations in the blood. It limits the risk of atherosclerosis, thrombotic, cardiovascular, cerebral, demyelinating, and ischemic strokes and their related complications.

KEYWORDS: folic acid, homocysteine, neural tube defects, stroke.