

Гени фолатного циклу

Ю. М. Мельник

Відділення пренатальної діагностики Комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини»

Резюме

«Генетичний варіант» — це сучасний нейтральний термін, який використовують замість терміну «мутація». Генетичні варіанти — ділянки ДНК, які відрізняють геном конкретної особи від усередненого геному людини. Не всі генетичні варіанти є патогенними та клінічно значущими; більшість варіантів не призводять до захворювання і відповідають за відмінності одних людей від інших або ж ніколи не виявляють себе. Варіанти генів — це те, що робить нас унікальними. Вони формують такі відмінності, як колір очей і волосся, група крові тощо. Ретельніше вивчення фолатного циклу і препаратів, які застосовують для його корекції, дозволило Центрам із контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) та Всесвітній організації охорони здоров'я (ВООЗ) розробити відповідні рекомендації щодо обстеження, корекції та дій лікаря для профілактики виникнення дефектів нервової трубки, завдяки усуненню дефіциту фолатів. Доведено, що споживання 400 мкг фолієвої кислоти щодня майже вдвічі збільшує кількість фолатів у крові та в еритроцитах незалежно від генотипів MTHFR 677 CT або TT.

Ключові слова: фолати, фолатний цикл, фолієва кислота, дигідрофолат, тетрагідрофолат, 5-метилентетрагідрофолат, метилтетрагідрофолат, Ріхтер ЦиклоБаланс, міоінозитол.

FOLATE CYCLE GENES

Y. M. Melnyk

Department of Prenatal Diagnostics of the Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine"

Resume

Genetic variant is a modern, neutral term used in place of the term "mutation." Genetic variants are sections of DNA that distinguish the genome of a particular individual from the average human genome. Not all genetic variants are pathogenic and clinically significant; Most variants do not lead to disease and are responsible for the differences between some people and others or never manifest themselves. Gene variants are what make us unique. They form differences such as eye and hair color, blood type, etc. A more thorough study of the folate cycle and the drugs used to correct it has allowed the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the World Health Organization (WHO) to develop appropriate recommendations for examination, correction and actions of a doctor to prevent the occurrence of neural tube defects, by eliminating folate deficiency. Consuming 400 mcg of folic acid daily has been shown to nearly double the amount of folate in the blood and in red blood cells, regardless of the MTHFR 677 CT or TT genotypes.

Key words: folate, folate cycle, folic acid, dihydrofolate, tetrahydrofolate, 5-methylenetetrahydrofolate, methyltetrahydrofolate, Richter CycloBalance, myoinositol.

Фолатний цикл або метилювання синтезу метіоніну з гомоцистеїну — це складний біохімічний процес, коферментами якого є фолати (рис. 1) [1]. Фолати є похідними фолієвої кислоти (вітаміну B9). До фолатів належать різні форми вітаміну B9: фолієва кислота, дигідрофолат (DHF), тетрагідрофолат (THF), 5-метилентетрагідрофолат і метилтетрагідрофолат. Фолати відіграють провідну роль в широкому спектрі життєво важливих процесів: стимулюють еритропоез, беруть участь у синтезі амінокислот, нуклеїнових кислот, вітамінів, в обміні холіну, гістидину, в метилюванні ДНК і РНК, сприяють регенерації м'язової тканини, розвитку швидко проліферуючих тканин (шкіра,

оболонки шлунково-кишкового тракту, кістковий мозок), виконують захисну роль при вагітності від тератогенних і ушкоджуючих факторів на плід, сприяють дозріванню і функціонуванню плаценти, мають естрогеноподібну дію.

Така багатогранна роль фолатів пов'язана з метіоніном. **Метіонін** — це одна з базових, основних амінокислот, які входять до складу ДНК. Функція ДНК неможлива без метіоніну та метилювання. Відповідно метилювання — один з головних процесів існування організму. Під час метилювання метильна група (-CH₃) переноситься між молекулами і в результаті вони змінюють свою структуру та набувають

нових властивостей. Реакція метилювання відбувається мільярди разів за секунду в кожній клітині організму за участі ферментів: метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР, МТНФР), метіонінсинтази (МС) і метіонінсинтазоредуктази. Ген метилентетрагідрофолатредуктази (677TT) розташований на хромосомі 1 (1p36.3), а його білковий продукт, фермент МТГФР, каталізує необоротне відновлення 5,10-диметилентетрагідрофолату до активної форми фолату — 5-метилтетрагідрофолату, який потім використовується для реметилювання гомоцистеїну до метіоніну. Перенесення метильної групи в процесі регенерації метіоніну з гомоцистеїну каталізує фермент метіонінсинтаза, ген



метіонінсинтази локалізований на хромосомі 1q43. Як кофактор у цій реакції бере участь вітамін B12 (кобаламін). Фермент метіонінсинтазоредуктаза кодується геном метіонінсинтазоредуктази та каталізує відновне метилювання МС, що підтримує фермент МС в активному стані протягом циклу фолієвої кислоти [1, 2]. Разом цикли фолієвої кислоти та метіоніну утворюють шляхи трансметилювання, які модулюються низкою генетичних факторів та чинників зовнішнього середовища, що, своєю чергою, впливає на метилювання ДНК та забезпечує формування певного фенотипу.

Поліморфізм генів — це генетична варіабельність в межах одного виду. На молекулярному рівні поліморфізм проявляється у вигляді невеликих відмінностей в нуклеотидних послідовностях ДНК, сумісних з нормальною функцією геному, що призводить до певних варіацій в структурі білків і відповідно до якості процесів, що відбуваються.

Варіант гену — це зміна послідовності ДНК, яка відрізняється від її очікуваної послідовності. Найпоширенішим варіантом гену MTHFR є MTHFR C677T (синоніми MTHFR 677 C>T або MTHFR 677 C→T). Це означає, що в положенні 677 гена MTHFR «С» — очікувана основа ДНК, а «Т» — варіант гену [3]. У кожної людини є дві копії гена MTHFR: одна від матері, і одна від батька. Тому можливі наступні варіації генів або генотипи гена MTHFR: MTHFR 677 CC (дві копії С, по одній копії від кожного з батьків); MTHFR 677 CT (одна копія С від одного з батьків, одна копія Т від іншого з батьків); MTHFR 677 TT (дві копії Т, по одній копії від кожного з батьків). Іншим поширеним варіантом гена є варіант MTHFR A1298C. Цей варіант гена зустрічається в положенні 1298 гена MTHFR. Це означає, що в положенні 1298 гена MTHFR очікувана основа ДНК «А» замінюється на «С», варіант гена. Недостатньо доказів того, що варіант MTHFR A1298C сам по собі суттєво впливає на те, як організм трансформує фолат [4].

Два частих поліморфізми в гені MTHFR людини (С677Т і А1298С) спричиняють функціональне порушення активності ферменту MTHFR. Але чи завжди це має негативні наслідки? У розвитку патологічних станів важливою є не сама варіація генів (гомозиготний чи

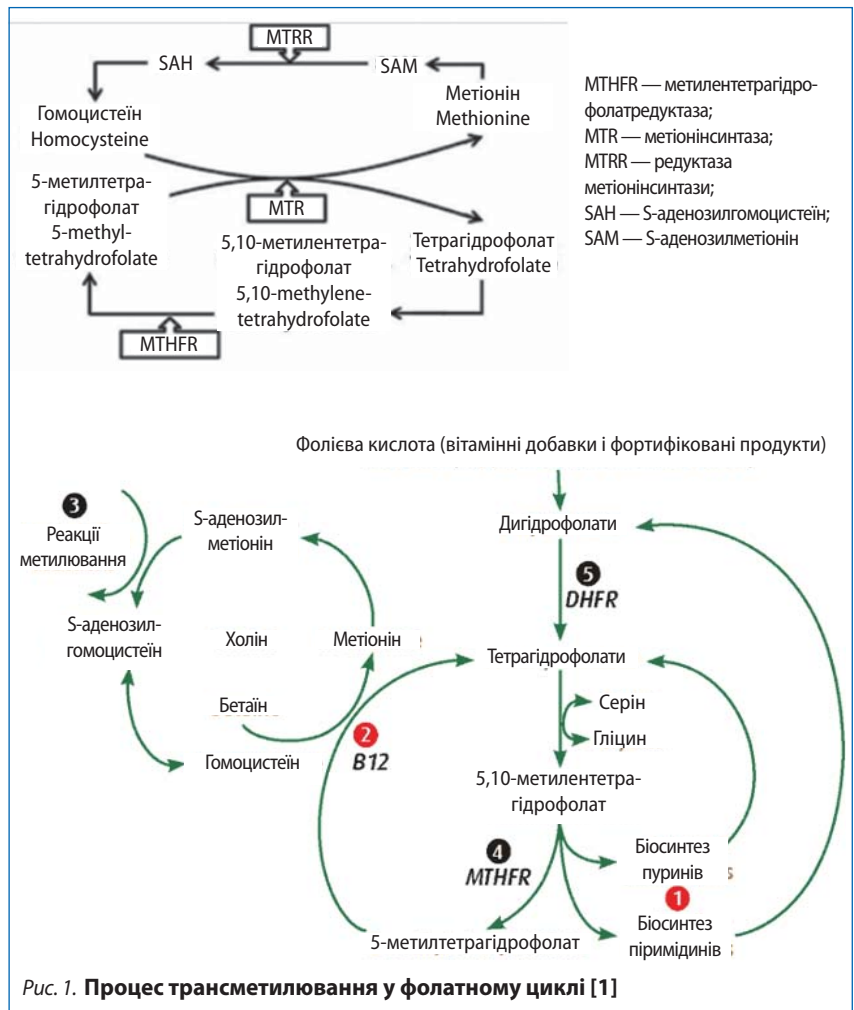


Рис. 1. Процес трансметилювання у фолатному циклі [1]

гетерозиготний тип), а результат впливу різних факторів [5, 6]:

- внутрішніх — різні захворювання; запалення та інфекції шлунково-кишкового тракту, коли знижується абсорбція фолатів; мальабсорбція (хвороба Крона або целиакія); індекс маси тіла може також бути фактором впливу (втім аналіз дорослих з надмірною масою тіла та ожирінням, проведений NHANES показав нечіткий зв'язок); інші генетичні варіації;
- зовнішніх — дефіцит фолатів в продуктах харчування тощо;
- нутрицевтичні дефіцити (вітаміни B6, B9, B12) або їх надлишки;

- вік;
- низький соціально-економічний статус.

Кожен із досліджуваних поліморфних варіантів генів призводить до зниження активності відповідного ферменту або транспортера, особливо у відповідних поєднаннях. За певних обставин це може призвести до порушень фолатного циклу та підвищення концентрації гомоцистеїну, а також сприяти розвитку патологічних станів (табл.).

Генетичні варіації відіграють певну роль у метаболізмі фолатів, але вплив конкрет-

Таблиця. Вплив поліморфізму гена MTHFR на активність ферменту

Генотип	MTHFR 677 CC OO	MTHFR 677 CT OX	MTHFR 677 TT XX
MTHFR 1298 AA OO	OO – OO 100% активність фермента	OO – OX 66% активність фермента	OO – XX 25% активність фермента
1298 AC OX	OO – XX 83% активність фермента	OX – OX 48% активність фермента	OX- XX Дані відсутні
1298 CC XX	XX – OX 61% активність фермента	XX – OX Дані відсутні	XX – XX Дані відсутні



ного варіанту на ризик виникнення захворювань важко встановити через наявність багатьох спотворюючих факторів відповідних досліджень [7].

Таким чином, виникнення патологічних наслідків при варіаціях в гені MTHFR можливі при дефіциті фолатів, B12, інших вітамінів та наявності надлишку гомоцистеїну. Накопичення гомоцистеїну в клітинах і підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі крові може мати виражену тромботичну, токсичну, атерогенну дію і обумовлює підвищений ризик розвитку ряду патологічних процесів:

- ускладнень вагітності (фетоплацентарна недостатність, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, пізній гестоз);
- перинатальної смерті і дефектів розвитку плода (незарощення нервової трубки, аненцефалія, деформація лицьового скелета), синдрому Дауна;
- серцево-судинних захворювань (ішемічна хвороба серця, атеросклероз, інфаркт міокарда, тромбози);
- канцерогенезу (колоноректальна аденома, рак молочної залози і яєчника) й посилення побічних ефектів при хіміотерапії;
- остеопорозу;
- депресії, когнітивних розладів, хвороби Альцгеймера.

Можливо, ви читали або чули, що фолієва кислота не засвоюється, якщо у пацієнта є одна або дві копії варіанта MTHFR C677T. Це — недоведено. Навіть якщо є одна або дві копії варіанта MTHFR C677T, організм може безпечно й ефективно переробляти всі типи фолатів, включно з фолієвою кислотою [5].

Кількість людей, які мають різні генотипи (MTHFR 677 CT, MTHFR 677 TT) коливається в різних популяціях. Від 20 до 53 % людей є носіями однієї копії алеля T (генотип 677C/T), а від 3 до 32 % можуть успадкувати дві копії алеля T (генотип 677T/T) гена MTHFR [8].

За умови споживання тієї самої кількості фолієвої кислоти, у людей із генотипом MTHFR 677 TT середня концентрація фолатів у крові лише трохи нижча (приблизно на 16 %), ніж у людей із генотипом MTHFR 677 CC [5, 7].

Відповідно до рекомендацій CDC на запитання: «Якщо має місце варіант MTHFR C677T, слід приймати не фолієву кислоту, а інший тип фолату (напри-

клад, 5-MTHF)?», — відповідь наступна: «Наразі це твердження є помилковим і передчасним.

Нині фолієва кислота — є єдиним типом фолату, який допомагає запобігти розвитку дефектів нервової трубки (тяжкі вроджені дефекти головного мозку або хребта) в масштабних популяційних дослідженнях. Не існує достатньої кількості наукових досліджень, які показують, що добавки, які містять інші типи фолату (наприклад, тільки 5-MTHF), можуть допомогти у запобіганні розвитку дефектів нервової трубки. Дослідження, в яких одна група отримувала щоденно фолієву кислоту, а інша — фолієву кислоту або 5-MTHF показало, що не було виявлено різниці в концентрації фолатів у сироватці крові перед пологами (8 досліджень, 1250 жінок; середня різниця — MD 2,03; 95 % довірчий інтервал — ДІ 0,80–3,27) або концентрації фолатів в еритроцитах (4 дослідження, 427 жінок; MD 1,59; 95 % ДІ –0,07–3,26) у тих, хто отримував фолієву кислоту, порівняно з тими, хто отримував плацебо [9].

Фолієва кислота — це поширений тип фолату, який міститься в багатьох вітамінних комплексах і добавках. CDC закликає всіх жінок репродуктивного віку, у яких потенційно може настати вагітність, споживати 400 мікрограмів (мкг) фолієвої кислоти щодня, включно з жінками з варіантом MTHFR C677T, окрім визначених груп ризику, які потребують більших доз фолієвої кислоти. Якщо під час попередньої вагітності мав місце дефект нервової трубки, Центр з контролю та профілактики захворювань США рекомендує споживати 400 мкг фолієвої кислоти щодня, якщо не планується вагітність; при плануванні вагітності CDC рекомендує споживати 4000 мкг фолієвої кислоти щодня, починаючи за один місяць до настання вагітності і продовжуючи протягом перших 3 місяців вагітності [5].

Дослідження показали, що жінки, які споживають 400 мкг фолієвої кислоти щодня, зазвичай мають у крові достатньо фолієвої кислоти для запобігання розвитку дефектів нервової трубки, незалежно від їхнього генотипу MTHFR C677T (CC, CT або TT). Це означає, що **споживання фолієвої кислоти є більш важливим, ніж генотип MTHFR, для визначення кількості фолату в крові** [10, 11].

Необхідно пам'ятати, що не тільки обмін фолієвої кислоти впливає на ризики

розвитку дефектів нервової трубки, а є й інші причини, не пов'язані з прийомом фолієвої кислоти (наприклад, хромосомні аномалії) або такі захворювання як діабет. Деякі причини дефектів нервової трубки невідомі. Тому CDC прагне дізнатися більше про причини дефектів нервової трубки і надати дієві рекомендації [3, 5, 7, 12, 13].

Коли мова йде про призначення фолатів, їх вибір з метою досягнення найкращої ефективності повинен ґрунтуватися на певних лабораторних показниках. Наразі в цьому питанні ми можемо спиратися лише на рекомендації CDC та ВООЗ «Настанова: оптимальна концентрація фолату в сироватці крові та еритроцитах у жінок репродуктивного віку для профілактики дефектів нервової трубки плода» («Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects», 2015):

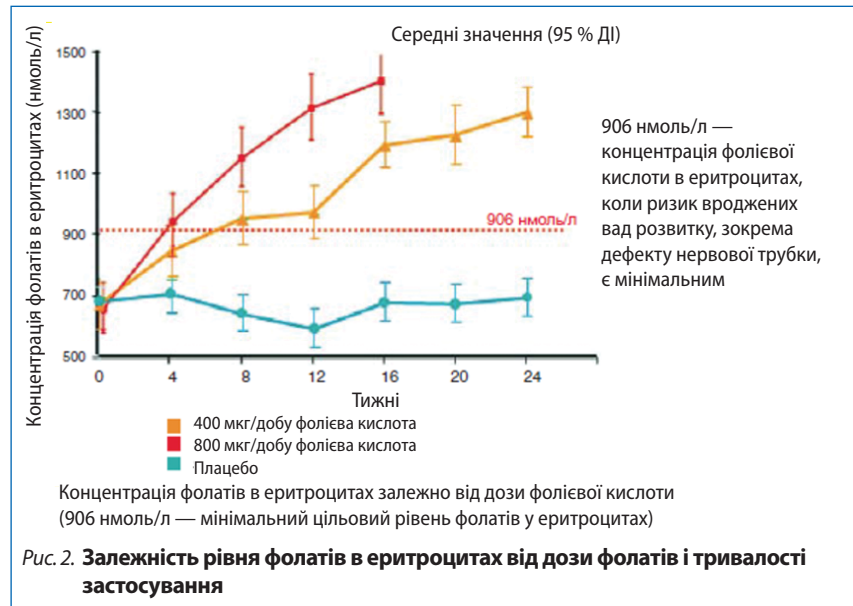
- на популяційному рівні концентрація фолатів в еритроцитах повинна бути вищою за 400 нг/мл (906 нмоль/л) у жінок репродуктивного віку, щоб досягти найбільшого зниження ризику розвитку дефектів нервової трубки плода (сильна рекомендація, докази низької якості). Вміст фолатів в еритроцитах відображає довготривалий стан, на відміну від сироваткового, та його рівень реагує переважно на вживання добавок фолатів;
- вищевказаний поріг вмісту фолатів в еритроцитах може бути використаний як індикатор недостатності фолатів у жінок репродуктивного віку (наполеглива рекомендація, докази низької якості). Оскільки низькі концентрації фолатів не можуть пояснити всі випадки дефектів нервової трубки плода, цей поріг не може передбачити індивідуальний ризик вагітності, пов'язаної з дефектами нервової трубки, і тому він корисний лише на популяційному рівні;
- для профілактики дефектів нервової трубки плода у жінок репродуктивного віку на популяційному рівні не рекомендується встановлювати пороговий рівень фолатів у сироватці крові (сильна рекомендація, докази низької якості). Країни, зацікавлені у використанні цього показника, можуть розглянути можливість спочатку встановити взаємозв'язок між рівнем фолатів у сироватці крові та еритроцитах і використовувати порогове значення для еритроцитів з метою встановлення відповідного порогового значення у сироватці крові;



- важливим моментом є те, що загальне зниження дефектів нервової трубки плода залежить від вихідного фолатного статусу, часу, доступного для підвищення фолатного статусу (за допомогою інтервенцій з фолатного харчування), та ризику розвитку дефектів нервової трубки плода для кожної популяції;
- значення, що вказують на дефіцит фолатів, виходячи з концентрацій, при яких мегалобластна анемія є найбільш вірогідною, становлять < 3 нг/мл ($< 6,8$ нмоль/л) у сироватці крові та < 100 нг/мл ($< 226,5$ нмоль/л) в еритроцитах крові;
- хоча концентрація фолатів у сироватці крові та еритроцитах корисна для моніторингу втручань, спрямованих на покращення фолатного статусу, перевагу надають концентрації фолатів в еритроцитах, оскільки вони мають меншу біологічну варіабельність;
- не було достовірно доведено, що високе споживання фолієвої кислоти пов'язане з негативними наслідками для здоров'я.

Фолатний статус, що вимірюється за допомогою сироваткового фолату або фолату еритроцитів, змінюється при тих чи інших захворюваннях. Недоліком у визначенні фолатів в сироватці є той факт, що рівень його мінливий, оскільки на його концентрацію впливає нещодавнє споживання їжі з високим вмістом фолієвої кислоти, щоденного або періодичного прийому добавок фолієвої кислоти та ліків. Повторні багаторазові дослідження з часом можуть надати рекомендації щодо більш інформативного аналізу сироватки крові на фолати, проте наразі для популяційних досліджень слід розглядати рівень фолатів в еритроцитах.

Таким чином, поєднання різних поліморфізмів генів фолатного циклу необхідно враховувати, але тактично без перебільшень пояснювати їх роль при консультуванні, тому що навіть за умови, що в парі є одна або дві копії варіанту MTHFR C677T, організм може безпечно й ефективно обробляти різні види фолатів, включаючи будь-яку фолієву кислоту [7]. Дослідження показали, що в людей з будь-яким із генотипів MTHFR, які споживають 400 мкг фолієвої кислоти щодня, рівень фолатів в крові зростає (майже вдвічі), а саме в еритроцитах (має більше значення, ніж в плазмі) до такого, що є достатньо високим для запобігання розвитку дефектів нервової трубки плода. Це означає, що



достатнє регулярне споживання фолатів (незалежно від їх форми) важливіше за генотип MTHFR [14, 15]. Разом із тим дослідження показали, що дефекти нервової трубки плода частіше наявні в людей із генотипами MTHFR 677 CT і TT, але ці дослідження здебільшого були проведені в країнах, де від початку в населення існував дефіцит споживання фолатів [10, 16–19].

Також було встановлено, що для відновлення рівня фолатів в еритроцитах необхідний час, який залежить від дози фолату (рис. 2). Тетрагідрофолат, 5-метилтетрагідрофолат швидше відновлюють рівень фолатів в еритроцитах, але залежні від їх дози профілактичні ефекти потребують подальшого вивчення в різних популяціях і в різних групах ризику залежно від початкового рівня фолатів.

Згідно останніх рекомендацій CDC та ВООЗ, головне при призначенні препаратів на основі фолієвої кислоти є її доступність і тривалість прийому, що має становити більше 3-х місяців.

Ріхтер ЦиклоБаланс, як безпечна нутрицевтична допомога, може бути призначений на тривалий термін, у виді монотерапії або в поєднанні з комбінованим пероральним контрацептивом Беларою, яка має низькі тромбогенні ризики. Терапія Ріхтер ЦиклоБаланс забезпечує не тільки усунення дефіциту фолатів, а й нормалізацію при інсулінорезистентності за рахунок міоїнозитулу. Ріхтер ЦиклоБаланс® — мікронутрієнт, розроблений саме для жінок і чоловіків, що є клінічно

визначеною комбінацією діючих речовин, яка дозволяє регулювати рівні гормонів, які є ключовими на етапі планування вагітності, при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ). Ріхтер ЦиклоБаланс® — це нутрицевтик, що містить діючі речовини, які природним шляхом надходять до організму людини, не містить глютену або лактози, що особливо важливо для жінок у сучасному світі та визначає вибір препаратів для них.

Ріхтер ЦиклоБаланс® містить 2000 мг міоїнозитулу та 200 мкг фолієвої кислоти в одному саше. Фолієва кислота, яка входить до складу цього засобу, підвищує вміст фолату в організмі жінки; знижує ризик виникнення дефектів нервової трубки плода. Для отримання вказаного ефекту рекомендовано щоденно споживати 400 мкг фолату у дозі 2 саше Ріхтер ЦиклоБаланс протягом принаймні одного місяця до зачаття та близько трьох місяців після нього (не для груп ризику, в групах ризику можуть бути застосовані більші дозування, міоїнозитол має безпечний профіль застосування до 6–8–12 г на добу) [20]. Застосування нутрицевтика Ріхтер ЦиклоБаланс® може бути корисним за нерегулярних менструальних циклах у жінки та при патологічних змінах у спермограмі чоловіка [21], а також для чоловіків і жінок перед плануванням настання вагітності, за наявності проблем із зачаттям у пари [22], для жінок із СПКЯ з метою зниження інсулінорезистентності та покращення чутливості до інсуліну на тлі СПКЯ під час програм допоміжних репродуктивних технологій, оскільки може покращити якість яйцеклітин.



Оскільки Ріхтер ЦиклоБаланс® не містить вітамінів групи В та інших вітамінів, які входять до інших комбінованих препаратів, на тлі його застосування відсутній ризик передозування та алергічних реакцій, можна комбінувати цю добавку з іншими препаратами. Ріхтер ЦиклоБаланс® можна рекомендувати як додаткову добавку до щоденного раціонального харчування, оскільки забезпечує необхідні умови для формування «здорового» ооциту, профілактику вроджених вад розвитку, нормальний рівень гомоцистеїну. Ріхтер ЦиклоБаланс® призначається для усунення дефіциту міо-інозиту та фолієвої кислоти, який найбільш небезпечний і швидко розвивається в періоди масивної мобілізації ліпідів з жирової тканини, наприклад, під час лактації, зниження ваги тощо [23, 24].

Ріхтер ЦиклоБаланс® сертифікований продукт без ГМО, без опромінення, веган-friendly, без глютену, без суттєвих протипоказань відповідно до діючих рецептин та їх дозувань.

Отже, адекватне надходження фолієвої кислоти має доведений ефект у профілактиці вроджених вад розвитку й забезпеченні фізіологічного перебігу вагітності, нормальних показників спермограми. Фолієва кислота необхідна для регулювання експресії генів, синтезу та метилювання ДНК, синтезу транспортної РНК, низки незамінних амінокислот, синтезу еритроцитів, метаболізму гомоцистеїну. Оскільки дані різних досліджень вказують на потенційні несприятливі наслідки споживання як нестачі фолієвої кислоти, так і вищих певного рівня доз, чітке дозування споживання різних фолатів вимагає подальшого вивчення. Наразі в рекомендаціях дози орієнтовані лише на застосування фолієвої кислоти, а не активних форм фолатів, в різних групах ризику. З одного боку зрозуміло про дозування «активних» фолатів в дозі 400 мкг, з іншого боку відсутні популяційні дослідження про застосування доз «активних» фолатів в групах середнього та високого ризику виникнення дефектів нервової трубки плода. Нині мова йде про застосування доступних і перевірених доз, розрахованих на фолієву кислоту. Тож, очікуємо на нові рекомендації в найближчому майбутньому.

Надійшла: 30.03.2024

Відомості про автора

Юрій Миколайович Мельник — к. мед. н., відділення пренатальної діагностики КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини»

Адреса: проспект Героїв Сталінграда, 16-д, Київ, 04210

Література

- Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
- Liu F, Chen J, Li Z, Meng X. Recent Advances in Epigenetics of Age-Related Kidney Diseases. *Genes (Basel).* 2022;13(5):796. doi: 10.3390/genes13050796.
- Wilcken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): Findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet.* 2003;40(8):619-625.
- Van der Put NMJ, Gabreëls F, Stevens EMB, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural tube defects? *Am J Hum Genet.* 1998;62(5):1044-1051.
- CDC Recommendations: MTHFR Gene, Folic Acid, and Preventing Neural Tube Defects National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Centers for Disease Control and Prevention June 15, 2022 <https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/mthfr-gene-and-folic-acid.html>.
- WHO Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects» 2015.
- Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, Marchetta CM, Mulinare J, Mesereau P et al. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2015;Mar 18. pii: ajcn099994.
- Rader JL. Folic acid fortification, folate status and plasma homocysteine. *J Nutr.* 2002;132(8 Suppl):2466S-2470S.
- Fernandez-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD009218. doi:10.1016/j.jclinepi.2008.10.009.
- Crider KS, Zhu JH, Hao L, et al. MTHFR 677C>T genotype is associated with folate and homocysteine concentrations in a large, population-based, double-blind trial of folic acid supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(6):1365-1372.
- Crider KS, Devine O, Hao L, et al. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ.* 2014;349:g4554.
- Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA methylation: A review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr.* 2012;3(1):21-38.
- Seyoum E, Selhub J. Properties of food folates determined by stability and susceptibility to intestinal pteroylpolyglutamate hydrolase action. *J Nutr.* 1998;128(11):1956-1960.
- MTHFR Gene, Folic Acid, and Preventing Neural Tube Defects. Available from: [<https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/mthfr-geneand-folic-acid.html>], Centers for Disease Control and Prevention. Folic Acid. Available from: [<https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/about.html#folate-and-folic-acid>].
- Crider, K.S., Devine, O., Qi, Y.P., et al. "Systematic review and Bayesian meta-analysis of the dose-response relationship between folic acid intake and changes in blood folate concentrations." *Nutrients* 11.1 (2019): E71.
- Yan, L., Zhao, L., Long, Y., et al. "Association of the maternal MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects in offsprings: evidence from 25 case-control studies." *PLoS One* 7.10 (2012): e41689.
- Zhang, T., Lou, J., Zhong, R., et al. "Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature." *PLoS One* 8.4 (2013): e59570, 30.
- Yadav, U., Kumar, P., Yadav, S.K., et al. "Polymorphisms in folate metabolism genes as maternal risk factor for neural tube defects: an updated meta-analysis." *Metab Brain Dis* 30.1 (2015): 7–24.
- Centers for Disease Control and Prevention. Consuming enough folate helps prevent neural tube defects. Available from: [<https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/consuming-enoughfolate-helps-prevent-neural-tube-defects.html#genotype>].
- Carlomagno G, et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:931-936.
- Condorelli, R. A., S. La Vignera, L. M. Mongiolo, S. G. Vitale, A. S. Lagana, L. Cimino, and A. E. Calogero. 2017. A. Myo-inositol as a male fertility molecule: Speed them up. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 21 (2 Suppl):30–35.
- Colone, M., G. Marelli, V. Unfer, G. Bozzuto, A. Molinari, and A. Stringaro. 2010. Inositol activity in oligoasthenoteratospermia – an in vitro study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 14 (10):891–6.
- Oben, J. A., A. Mouralidarane, A.-M. Samuelsson, P. J. Matthews, M. L. Morgan, C. McKee, J. Soeda, D. S. Fernandez-Twinn, M. S. Martin-Gronert, S. E. Ozanne, et al. 2010. Maternal obesity during pregnancy and lactation programs the development of offspring non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Journal of Hepatology* 52 (6):913–20. doi: 10.1016/j.jhep.2009.12.042.
- Vernon, R. G. 2005. Lipid metabolism during lactation: A review of adipose tissue-liver interactions and the development of fatty liver. *The Journal of Dairy Research* 72 (4):460–9. doi: 10.1017/S0022029905001299.

