

Folatos, ácido fólico, vitamina B9 ácido pteroilglutámico, folacina

1935-39 – Se descubre

1941 – Se identifica en hojas de espinaca

(Folacina: Hoja (del latín *fōllium*))

1945 – Tratamiento de la anemia megaloblástica

1976 – Relación con DTN

1980s – HCY – ECV

Cáncer

Alteraciones neuro-degenerativas

Enfermedad cerebro-vascular

.....



Ángeles Carbajal Azcona - carbajal@ucm.es

Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. UCM.

<https://www.ucm.es/nutricioncarbajal/> - <https://www.ucm.es/innovadieta/> - <https://www.ucm.es/innovadieta/v>

Folato

Folate in one of its many coenzyme forms (tetrahydrofolic acid) accepts one-carbon groups from various donors and serves up one-carbon groups to a variety of metabolic pathways. The most notable job performed by folate is DNA synthesis. A dietary lack of the vitamin produces megaloblastic anemia and spina bifida and is one cause of heart disease (through the homocysteine link). Deficiency is common among alcoholics. Folate is found in green vegetables, legumes, liver, and fortified cereal grains. Folate is destroyed by high cooking temperatures.

http://highered.mheducation.com/sites/0072287845/student_view0/chapter9/learning_objectives.html

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4600246/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356205/>

Videos del MOOC de la Universidad de Wageningen (Holanda)

Nutrition and Health: Micronutrients and Malnutrition

<https://courses.edx.org/courses/course-v1:WageningenX+NUTR102x+2T2017/course/>

Animation: Absorption and metabolism of folates

https://youtu.be/cHe6ET_4EWA

Metabolism, functions and disease prevention by folate

https://youtu.be/5s_XyvhLQHs

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Folatos, estructura

Chemical structure of Folic acid (pteroylmonoglutamic acid) showing the pteridine, PABA, and glutamic acid components. Red arrows indicate the 'Cadena Monocarbonada' (one-carbon chain) at positions 2, 4, and 6 of the pteridine ring. The glutamic acid chain is shown with four glutamate units (Glu).

Labels: Pteridine (2-NH₂-4-OH-6-CH₃ pterin), PABA (para-aminobenzoic acid), Glutamic acid.

Overall structure: Ptericoic acid (pteroylmonoglutamic acid or pteroylglutamate).

© 2005 Wadsworth - Thomson

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Folatos

≈ 100 vitámeros #

Ac. Fólico
Ac. Pteroilglutámico
(no reducido / sin sustituciones / 1 glu)
+ estable
Forma sintética (añadir a alimentos)
Forma farmacéutica

Formas reducidas 1

Ac. Dihidrofólico
FH₂ / DHF
Requieren vit. B₁₂

Ac. Tetrahidrofólico o
Ac. Tetrahidrofolato
FH₄ / THF
muy inestables
Metabolito activo

N 5, 10 2

- CH₃ metilo
- CH₂ metileno
- CHO Formilo
- CH=NH Formimino
- CH₂-OH hidroxi-metilo

5-metil-THF
Intraeritrocitario
(forma circulante)

Poli-glutamatos 3

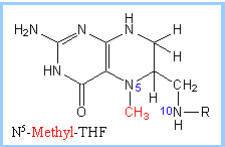
Metabolitos activos
+ comunes: penta-glutamatos

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Folato – Mecanismo de acción

- 1) Transferencia de radicales monocarbonados de las posiciones 5, 10 del THF de un sustrato a otro

Ej. 5-metil-THF
5,10-metilen-THF



- 2) Interconversión de diferentes grupos monocarbonados



Aceptación y donación:

N 5, 10

- CH₃ metilo
- CH₂ metileno
- CHO Formilo
- CH=NH Formimino
- CH₂-OH hidroxi-metilo

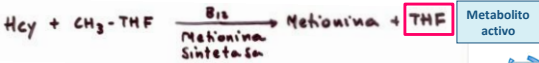
Metabolismo de AA, proteínas, purinas y pirimidinas →
Síntesis de ácidos nucleicos y división celular

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Folato – Funciones

- Cofactor en metabolismo de AA, proteínas

Ej.: Remetilación de homocisteína [HCY] a metionina

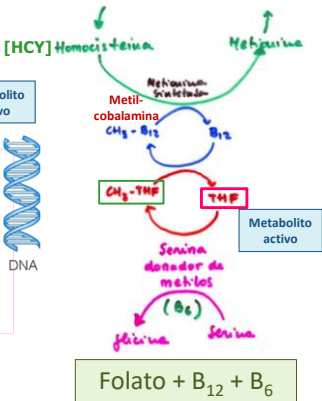


Metabolito activo

→Regenera THF (forma activa) (Para activar el folato, la vit. B12 coge el grupo metilo transformándose en metil-cobalamina activa).
→Síntesis de purinas y pirimidinas → ADN

→Mantiene concentración de homocisteína [HCY]
→Conversión de HCY en metionina → precursora de SAM (agente metilante) → síntesis proteica

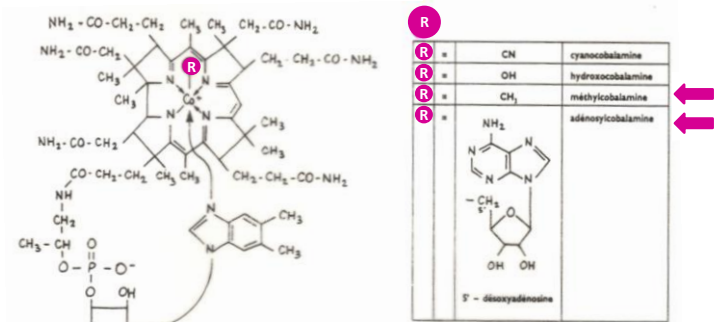
Ej.: •Catabolismo de histidina → glutámico,
•Interconversión de serina en glicina,
•Síntesis de proteínas,



- Síntesis de ácidos nucleicos (purinas y pirimidinas) – síntesis de ADN
Esencial en la división celular
- Sinergia Folato-vitamina B₁₂ (dependen uno del otro para su activación)

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Vitamina B₁₂ – Cobalamina



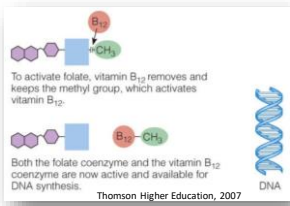
Anillo tetrapirrólico + Co
Mayor peso molecular

- Coenzimas activos:**
Metil-cobalamina (CH₃-B₁₂)
Adenosil-cobalamina (Ad-B₁₂)
Implicados en reacciones de:
- Transmetilación (homocisteína→metionina y activación de folato)
 - Isomerización (síntesis de hemoglobina)

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Vitamina B₁₂ – Cobalamina

- **Regeneración de folato activo (síntesis de ADN)**
 - **Conversión de homocisteína en metionina**
 - **Síntesis de nuevas células, especialmente GR**
 - **Mantiene la capa de mielina de células nerviosas**
 - **Coenzima en hidrólisis de ácidos grasos y AA para producir energía.**
- **Sinergia Folato-vitamina B₁₂ (dependen uno del otro para su activación)**



Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

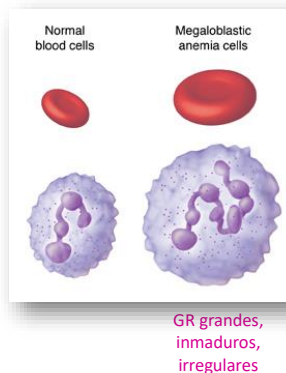
Vitamina B₁₂ – Cobalamina

- **Anemia Perniciosa:** macrocítica con hematopoyesis megaloblástica (morfológica y bioquímicamente indistinguible de la anemia producida por la deficiencia de folato: **GR: pocos, grandes, inmaduros**)

Anemia que no responde a la suplementación con Fe

La ingesta excesiva de folato puede enmascarar la deficiencia de vit. B₁₂

- Alteraciones en células intestinales: malabsorción
- Hiper-homocisteinemia
- Alteraciones cutáneas
- Neuropatía (desmielinización del tejido nervioso)
- Alteraciones psíquicas, apatía, depresión, irritabilidad



Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

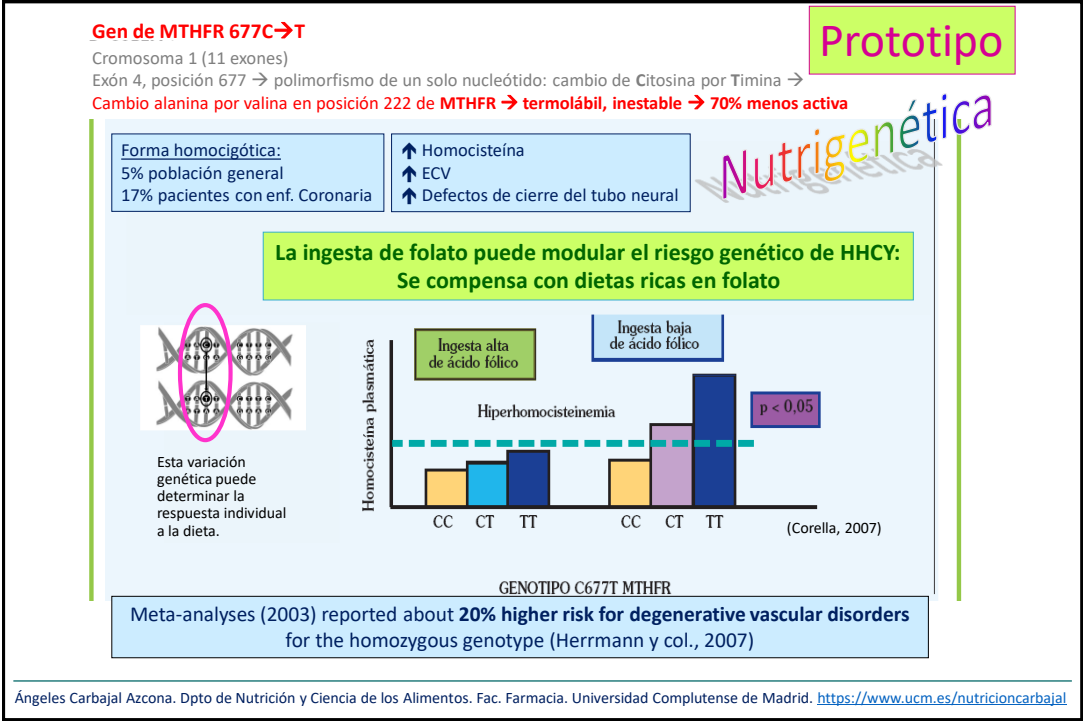
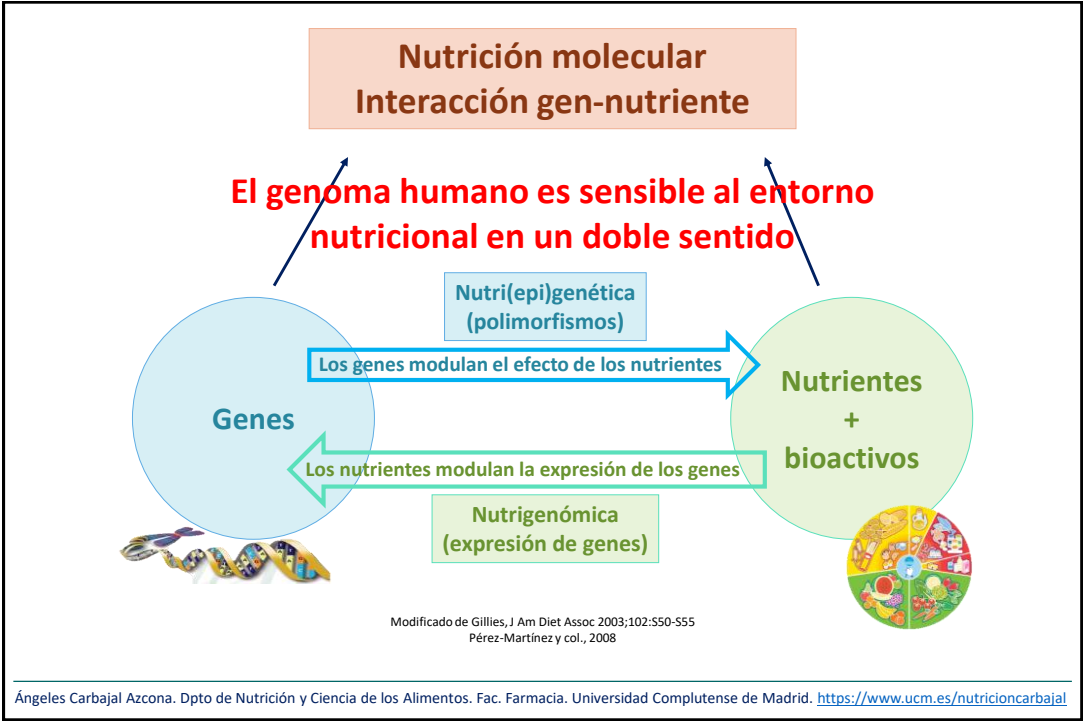
Folato – Funciones

Síntesis de ADN y ARN y multiplicación celular

- Periodos de crecimiento rápido (ej. Inicio de la vida embrionaria)
- Periodos de mayor actividad metabólica (ej. Gestación y lactancia)
- Tejidos cuyas células se dividen rápidamente:
 - Intestino
 - Médula ósea
 - Células de la sangre
 - Piel,
- Tras una operación quirúrgica, ...

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>





Guillén et al.

Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C > T mutation in the Mediterranean Spanish population. Association with cardiovascular risk factors.

Eur J Epidemiol. 2001

Nutrigenética

Recomendar mayor consumo de ácido fólico a las personas con la mutación

“Genética mediterránea”

(Grasa Ullrich y col., 2002)

Geographical area	Frequency of 677T allele (%)
Baltic (Gudnason)	~25
Norway (Guttormsen)	~30
Netherlands (vanPut)	~32
Ireland (Harmon)	~35
All Europe - South	~38
South (Gudnason)	~40
Spain (this study)	~42
Italy (Margaglione)	~45

(Corella, 2007)

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Deficiencia de Folato

Anemia macrocítica con hematopoyesis megaloblástica

GR: pocos, grandes, inmaduros

(megaloblastos: células nucleadas precursoras de GR)

(Ante la falta de ADN, no pueden seguir dividiéndose y se acumulan)

Sintomatología similar a la anemia por deficiencia de B₁₂ (perniciosa)

↓ GB

Plaquetas

Células epiteliales

Confusión mental, debilidad, fatiga, irritabilidad, dolor de cabeza

La vitamina + vulnerable a las interacciones: terapia para el cáncer, antiácidos, aspirina, anticonvulsivantes, ...

Fig. © 2010 King Photo Researchers, Inc. (left); © 2010 J. Walker Photo Researchers, Inc.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Deficiencia de Folato

↑ **Riesgo de defectos de cierre de tubo neural (DTN)**
(21 – 26 días de gestación)

- **Espina bífida – 60%**
- **Anencefalia – 30%**
- **Encefalocele – 10%**

- DTN → segunda causa más frecuente de mortalidad infantil
- 1/2.000 niños



Copyright 2012, John Wiley & Sons Canada, Ltd.

- Intervention studies showed that supplements of 400 µg folic acid begun before pregnancy halved the incidence of neural tube defects (MRC Vitamin Study Research Group 1991; Czeizel & Dudas 1992)

All women who are, or might be about to become, pregnant should take supplements of 400 µg of folic acid per day (UK DoH advice)

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Deficiencia de Folato y vitaminas B

- ↑ **Riesgo de ciertos tipos cáncer** (útero, pulmón, estómago, ..)
- ↑ **Hiperhomocisteinemia (HHCY):**
 - ↑ **Riesgo ECV** (responsable del 10% del riesgo: EC, IC)
- ↑ **Enf. neurodegenerativa** (demencia vascular, Alzheimer, alt. cognitivas)
- ↑ **Fracturas osteoporóticas**
- ↑ **Complicaciones en gestación**

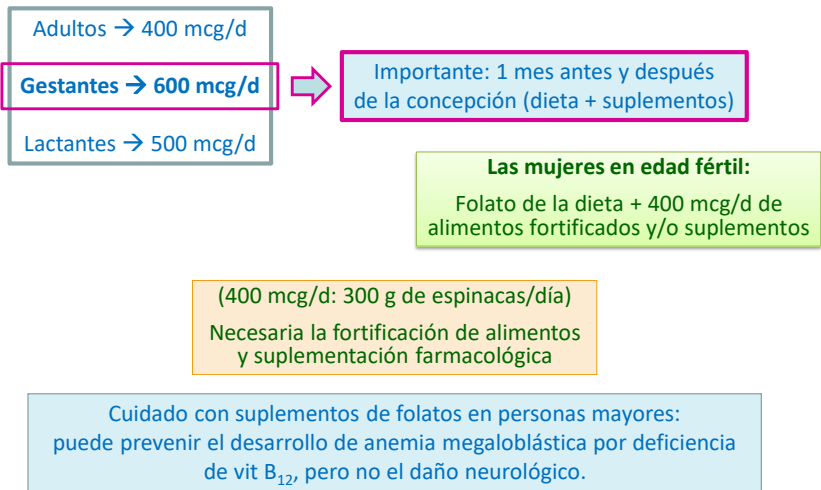
A decrease of 25% in HCY concentration has been associated with an estimated 10% lower risk for CVD and 20% lower risk for stroke

HHCY (deficiencia de vitaminas, polimorfismo MTHFR 677C→T):

- Aterogénica
- Hipertensiva
- Activa cascada coagulación
- Inhibe la fibrinólisis
- Altera la función endotelial

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Ingestas recomendadas de folato



Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

What do other countries do?

Mandatory fortification with folic acid

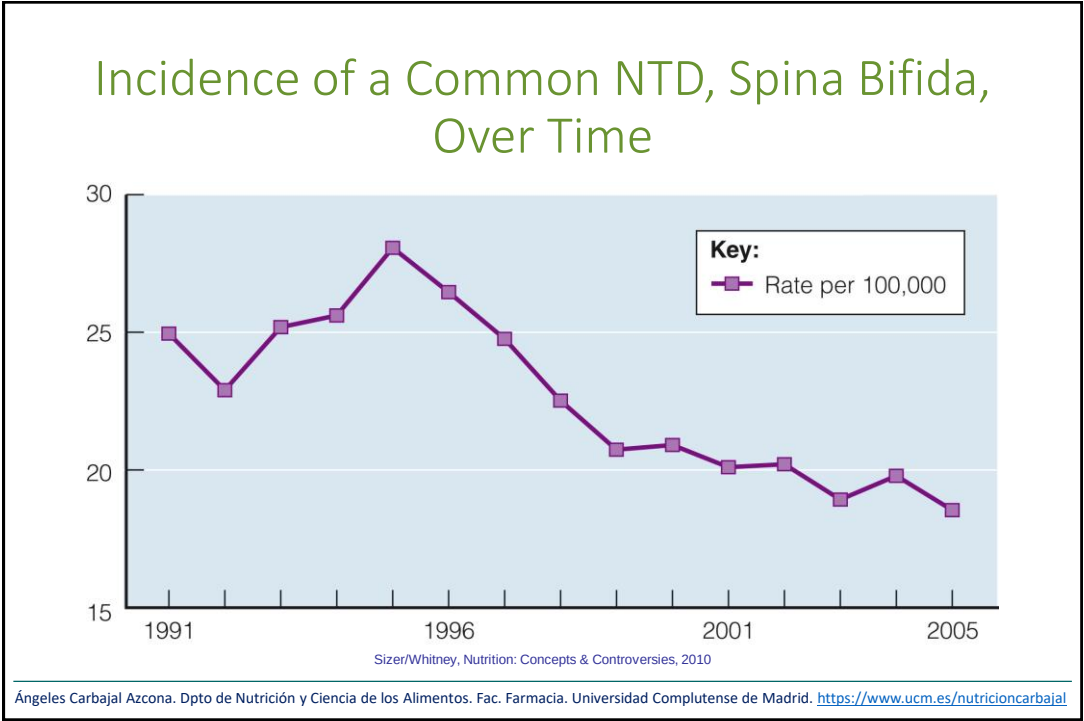
- USA – has had mandatory fortification of all cereal/grain flours with folic acid since 1998.
 - Canada – white flour and pasta has been mandatorily fortified since 1998.
 - Chile – introduced mandatory fortification of flour in 2000.
 - Australia – introduced mandatory fortification of bread-making flour in late 2009.
- Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) develops food standards for both New Zealand and Australia, and have responsibility for implementing mandatory fortification of bread-making flour with folic acid, industry compliance and monitoring the food supply in Australia. View their fact sheet: [Mandatory folic acid fortification in Australia](#).

Voluntary fortification with folic acid

- European countries – to date, none have introduced mandatory fortification with folic acid.
- UK and Ireland – continue to permit voluntary fortification of certain foods with folic acid.
- New Zealand – allow voluntary fortification of certain foods with folic acid (bread, breakfast cereals, fruit juices and others). In 2012 the Government made a decision to continue with voluntary fortification of bread with folic acid rather than making it mandatory.

<http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/nutrition/folate-folic-acid>

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>



Fuentes dietéticas

Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. [Tablas de composición de alimentos. Guía de prácticas.](#) Ediciones Pirámide (Grupo Anaya, SA). 19ª edición revisada y ampliada. 2018. ISBN: 978-84-368-3947-0.

	µg/100g PC
Levadura	1800-5500
Hígado	30-1000
Cereales enriquecidos	250-330
Escarola, acelgas, espinacas, berros,	170-320
Otros vegetales verdes	50-100
Garbanzos, judías, lentejas	35-180
Pan integral	35-60
Huevos, quesos	3-60
Frutas, espárragos, zanahorias	10-30
Carnes, pescados	0,1-25

Pérdidas en cocinado:

50% en cocción

10% vapor

Verdura almacenada a Tª ambiente 2-3 días pierde el 50-70% del ácido fólico.

Alimentos ricos en vit. C, pierden menos.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Situación en España

Libro Blanco de la Nutrición (2013):

- Niveles de ingesta de riesgo para:
- Vitaminas A, D, E y folatos
 - Vitamina B1 en ancianos
 - Vitamina B2 en ancianos hombres

Está indicada la suplementación en las siguientes situaciones:

- con folatos en mujeres embarazadas o con intención o posibilidad de estarlo
- fórmulas infantiles de inicio y continuación, cereales y alimentos homogeneizados
- complejos polivitamínicos en ingestas calóricas bajas o dietas inadecuadas prolongadas
- vitamina B12 en poblaciones vegetarianas y en ancianos
- en fumadores y bebedores excesivos resistentes a abandonar el tabaco.

El 16 % de la población consume habitualmente suplementos vitamínicos, sobre todo población joven y de nivel socioeconómico más alto.

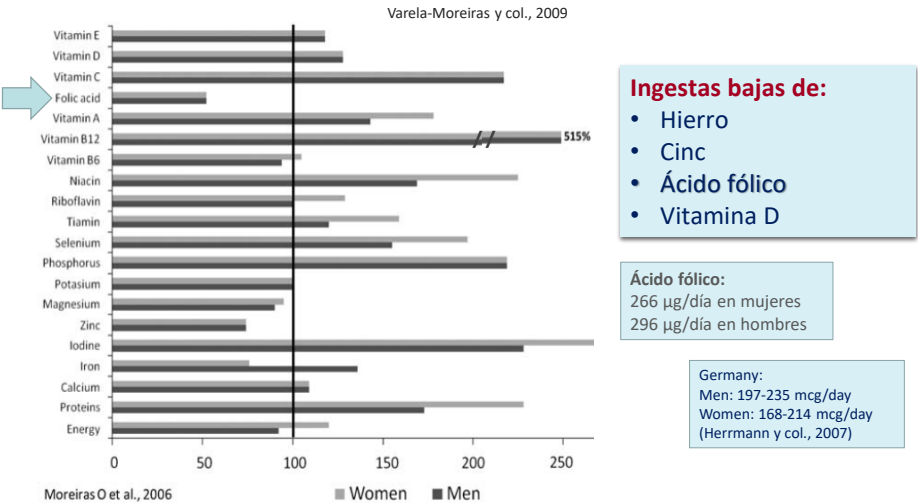
Aranceta J, Serra LJ, Pérez C, Llopis J, Mataix J, Ribas L y cols. Las vitaminas en la alimentación de los españoles. Estudio eVe. Análisis en población general. En: Aranceta J, Serra LJ, Ortega RM, Entrala A, Gil A (eds.). Las vitaminas en la alimentación de los españoles. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2000: 49-93.

Libro Blanco de la Nutrición en España
<http://www.fen.org.es/index.php/actividades/publicacion/libro-blanco-de-la-nutricion-en-espana>

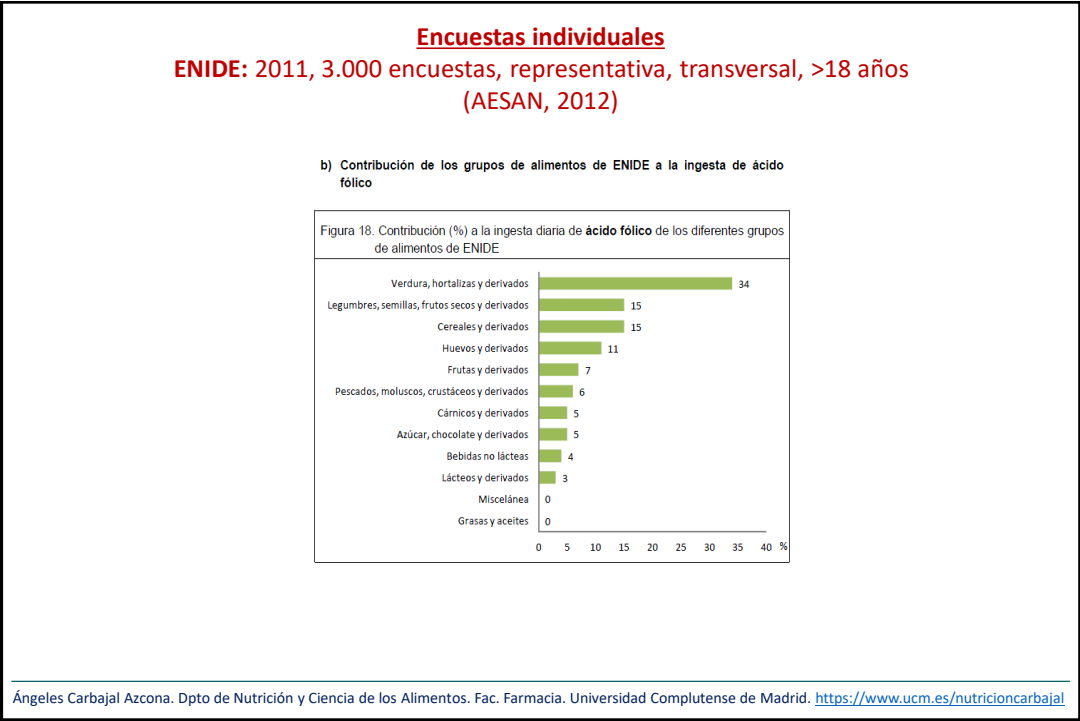


Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Vitaminas y minerales: aporte a las ingestas recomendadas (%)



Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>



- Grupos de riesgo

- Portadores de polimorfismo de MTHFR
 - Gestantes
 - Vegetarianos
 - Ancianos
 - Enfermedad renal
 - Malabsorción (enf. intestinal inflamatoria)
 - Cáncer
 - Alcoholismo
 - Medicamentos
- Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Toxicidad del folato

- Exceso: enmascara la sintomatología de la deficiencia de vitamina B₁₂, retrasa el diagnóstico y aumenta el riesgo de lesión neurológica que acompaña a la anemia megaloblástica producida por la falta de B₁₂ (importante en ancianos)

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Folate Snapshot

SNAPSHOT

7-9

Folate

DRI Recommended Intake
Adults: 400 µg/day^a

Tolerable Upper Intake Level
Adults: 1,000 µg/day

Chief Functions
Part of a coenzyme needed for new cell synthesis

Deficiency
Anemia, smooth, red tongue; depression, mental confusion, weakness, fatigue, irritability, headache; a low intake increases the risk of neural tube birth defects

Toxicity
Masks vitamin B₁₂-deficiency symptoms

^aThese foods provide 10 percent or more of the folate Daily Value in a serving. For a 2,000-calorie diet, the DV is 400 µg/day.
^bFolate recommendations are expressed in dietary folate equivalents (DFE). Note that for natural folate sources, 1 µg = 1 DFE; for enrichment sources, 1 µg = 1.7 DFE.
^cSome highly enriched cereals may provide 400 or more micrograms in a serving.

GOOD SOURCES*

BEEF LIVER (cooked) 3 oz = 221 µg	LENTILS (cooked) ½ c = 179 µg
PINTO BEANS (cooked) ½ c = 146 µg	SPINACH (raw) 1 c = 58 µg
ASPARAGUS ½ c = 134 µg	ENRICHED CEREAL (ready-to-eat) ^b ¾ c = 82 µg
AVOCADO ½ c = 105 µg	BEETS ½ c = 68 µg

Sizer/Whitney, Nutrition: Concepts & Controversies, 2010

