

Ácido Fólico: Nutriente redescubierto

María del Pilar Suárez de Ronderos¹

Las funciones que en el organismo humano ejercen los folatos, referentes a la formación de eritrocitos y leucocitos en la médula ósea y a la prevención de daños en el desarrollo del tubo neural del niño durante la gestación, han sido bien estudiadas.

En los últimos años, se han venido identificando funciones relacionadas con la salud cardiovascular y el desarrollo de enfermedad tumoral de los individuos. A este respecto, en esta revisión la autora pretende resaltar las funciones que ejercen los folatos en la salud humana, relacionadas con los niveles de homocisteína en suero y con la síntesis y reparación del ADN, lo cual ha sido relacionado respectivamente con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer en humanos.

Descriptor: Folatos, ácido fólico, homocisteína, enfermedad cardiovascular, enfermedad tumoral

Recibido: 19 de julio, 2002

Aceptado: 04 de febrero, 2003

Ácido Fólico es el término más utilizado para referirse a una familia de vitámeros de actividad biológica relacionada. Es una sustancia amarilla, cristalina, que pertenece al grupo de los compuestos conocidos como pterinos.

Bajo este nombre se agrupan un gran número de compuestos similares química y nutricionalmente al ácido fólico, como son los folatos, la folacina y el pteroilmonoglutamato. Preferencialmente se han denominado FOLATOS, por ser este un nombre más corto y fácil de abreviar. Se presenta en 150 formas diferentes, la mayoría presentes en los alimentos en formas reducidas, lábiles y de fácil oxidación. Se puede perder del 50 - 95% los folatos, durante los procesos de cocción y preparación. También se presentan pérdidas considerables durante el almacenamiento de los vegetales a temperatura ambiente.¹⁻³

Absorción y Metabolismo

El folato se encuentra abundantemente en los alimentos, por lo general en forma de poliglutamatos; y existe una gran va-

riedad de alimentos fuentes de dicho micronutriente, por lo cual es fácil obtener un suministro adecuado del mismo, a través de la dieta.¹⁻³

Solo los monoglutamatos se absorben por el intestino delgado. El ácido fólico, que suele presentarse en la forma de poliglutamato en los alimentos, se descompone a la forma de monoglutamato por la folil conjugasa del páncreas y la conjugasa de la mucosa de la pared intestinal. Tanto en su forma de monoglutamato como de poliglutamato, el ácido fólico se absorbe por transporte activo mediado por portadores, principalmente en el yeyuno, pero la vitamina también se absorbe por difusión pasiva sensible al pH. La biodisponibilidad del folato en una dieta típica es casi la mitad de la del ácido fólico cristalino. Durante la absorción o después de la misma, el ácido monoglutámico se cambia a ácido metiltetrahydrofólico y se almacena. No se ha determinado la cantidad exacta de folato de los alimentos que se absorbe, pero se supone que se aprovecha todo el ácido fólico libre y una buena parte de los poliglutamatos. En presencia del adenosín difosfato (NAD) el ácido fólico se reduce a ácido tetrahydrofólico (THFA), que se une con una unidad de carbono para formar ácido formil-tetrahydrofólico ó factor citrovoro que es mucho más estable. (Ver figura N°1). Se almacenan 10 mg de ácido fólico en hígado.¹⁻³

Una deficiencia de Vitamina B12 puede ocasionar deficiencia de ácido fólico, al producir atrapamiento de la forma metabólicamente inactiva 5- metil tetrahydrofolato.¹⁻³

Abreviaturas: NAD, adenosín difosfato, THFA, ácido tetrahydrofólico, LPA, lipoproteína.

¹ Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica

Correspondencia: María del Pilar Suárez de Ronderos, Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica., Ciudad de la Investigación, San Pedro de Montes de Oca.
E-mail: msuarez@cariari.ucr.ac.cr
San José, Costa Rica.

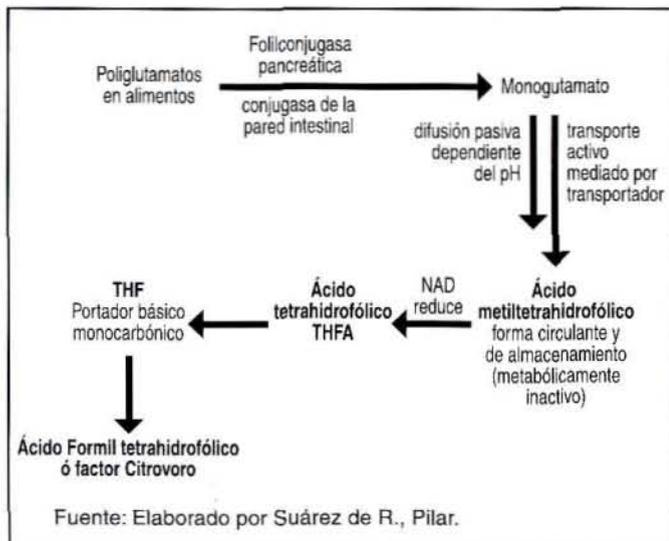


Figura 1. Absorción y metabolismo de folatos

Funciones

La función principal de este grupo de compuestos es actuar como coenzima en el transporte de fragmentos simples de carbono. El ácido tetrahidrofólico es un portador de formil de carbón único, hidroximetilo o grupos metilo. Tiene una acción importante en la síntesis de las purinas, guanina y adenina y de la pirimidina timina, que son compuestos que se utilizan para la formación de nucleoproteínas: ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), que son esenciales para la división celular.¹⁻³

El THFA participa en la interconversión de la serina y glicina, la oxidación de la glicina, la metilación de la homocisteína a metionina con vitamina B12 como cofactor y la metilación del precursor etanolamina a la vitamina colina. La conversión de la N-metilnicotinamida por la adición de un grupo metilo y la oxidación de la fenilalanina a tirosina, requieren folacina. A la vez es necesario para la etapa de conversión de la histidina a ácido glutámico.¹⁻³

El folato es esencial para la formación de eritrocitos y leucocitos en la médula y en su maduración, por la acción que tiene como transportador de carbono único en la formación del grupo heme. Su deficiencia es causa de anemia megaloblástica y otros trastornos hematológicos (principalmente en recién nacidos).

En esta revisión se resalta principalmente la acción que ejercen los folatos en el metabolismo de los aminoácidos como coenzimas en la transformación de homocisteína en metionina y en la síntesis de ácidos nucleicos, los que al combinarse con proteínas simples forman las nucleoproteínas componentes esenciales del ADN y ARN. (Ver figura N° 2)

Se puede observar que en caso de un deficiente consumo de alimentos fuente de folatos, ocurre un aumento en los niveles

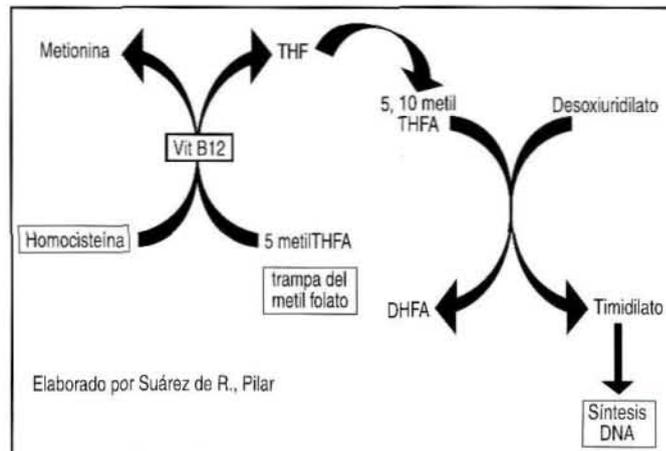


Figura 2. Funciones de los folatos

de homocisteína en suero, ya que no es posible la remetilación necesaria para la conversión a metionina; y una deficiencia en la síntesis y reparación del ADN.¹⁻⁸

Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un amino ácido tóxico dispensable, que se encuentra normalmente en el organismo y se origina en el proceso de metilación de amino ácidos. Cuando esta reacción se produce junto con la transferencia de otro metilo donado por el ácido fólico a la homocisteína, se transforma en metionina que es un aminoácido indispensable para el organismo.^{1,2}

La homocisteína en sangre, hiperhomocisteinemia, puede ser causada por déficit de ácido fólico, de vitaminas B6 y B12, de transmetilglicina y por falta de ejercicio^{1,9,11}, sin embargo, el folato parece ser el nutriente crítico en la determinación de estos niveles.^{12,13} Un meta-análisis demostró que los folatos reducen en un 25% los niveles de homocisteína, mientras que la vitamina B12 solamente logra disminuirlos en un 7% y la B6 no produce disminución.¹⁴

El nivel normal de homocisteinemia es entre 5 - 15 micromoles/litro. Se han definido 3 grados de hiperhomocisteinemia: Moderada: 15 - 30 micromoles/litro; Intermedia: 31 - 100 micromoles/litro; Severa: >100 micromoles/litro. Este último tipo puede ser causado por un error innato en el metabolismo de cobalamina.^{2,7}

Muchos estudios han reportado aumento en el riesgo de enfermedad coronaria isquémica, asociada con ingestas bajas ó niveles sanguíneos bajos de folatos. Los niveles de homocisteína mayores de 10 micromoles/litro actúan como factor de riesgo cardiovascular para el infarto del miocardio, tromboembolismo y estenosis carotídea. Igualmente se han relacionado con la patogénesis de la enfermedad vascular y con la aterosclerosis.^{4,11,15-22} Los niveles séricos bajos de folatos han sido asociados con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en varios estudios^{20,21}, al igual que ingestas altas de folatos y vitamina B6 han sido asociadas con riesgo disminuido de enfermedad coronaria.²²

El mecanismo involucrado se relaciona con los cambios en el efecto sobre el fibrinógeno y la lipoproteína a (LPa), que aumenta la coagulación y disminuye la capacidad vasomotora hasta producir rigidez arterial. (Ver figura N° 3)^{7, 15, 16, 23, 24}

Se ha estimado que hasta un 10% de los padecimientos coronarios pueden deberse a hiperhomocisteinemia². También se ha probado que por cada 5 micromoles/litro de aumento en los niveles de homocisteína, hay un aumento del 20% del riesgo de enfermedad cardiovascular⁷.

Brouwer y colaboradores (1999), reportaron que la administración de dosis de ácido fólico de 250 a 500 microgramos/día por 4 semanas, aumentó significativamente los niveles de ácido fólico en el plasma y el de los glóbulos rojos, al igual que disminuyó en forma significativa los niveles de homocisteinemia.^{4-11, 15-18, 23-25}

Wald y colaboradores (2001) encontraron que un consumo de folatos de 800 microgramos/día era necesario para disminuir los niveles de homocisteína en 2.7 micromoles/Litro, efecto semejante al que se logra con dosis de 1000 microgramos/día.¹⁹

Síntesis y reparación deficientes del ADN

Como se afirmó anteriormente, el ácido fólico es importante en la síntesis de las purinas guanina, adenina, pirimidina y timina, compuestos que son necesarios en la formación de ácidos nucleicos, esenciales para la división celular. El folato es esencial para la formación de eritrocitos y leucocitos en la médula ósea y para su maduración. Por esto, se afirma que las deficiencias de folatos están directamente relacionadas con cambios en la morfología celular en especial en aquellas células que son de multiplicación rápida: como los leucocitos, las células epiteliales del estómago, del intestino, la vagina y el cervix uterino^{1,2}. Se puede deducir su importancia en la embriogénesis humana y en la carcinogénesis.²⁶

Se debe resaltar la importancia de los folatos en el proceso de embriogénesis humana, la cual se acompaña de un acelerado proceso de división y multiplicación celular. Las deficiencias de folatos están relacionadas directamente con malformaciones del tubo neural, del tracto urinario, del sistema cardiovascular, del paladar, de los miembros y espina bífida en los recién nacidos. Los programas de atención a la mujer embarazada incluyen la suplementación con 4 miligramos/día de ácido fólico, como medida preventiva de malformaciones en el recién nacido.^{27,28} Teniendo en cuenta que el cierre del tubo neural ocurre en la tercera semana de gestación (antes de que la mujer sepa que está embarazada), se recomienda una suplementación con 8 miligramos diarios de folato a toda mujer que pudiera quedar embarazada, como forma de prevenir estos defectos.²⁹

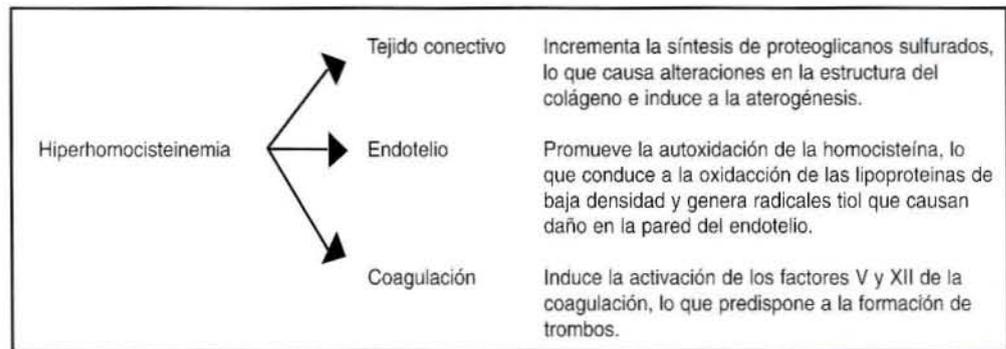


Figura 3: Efecto de la Homocisteína sobre el sistema cardiovascular

Respecto a la carcinogénesis, la deficiencia de folato puede contribuir a una defectuosa síntesis de ADN y a la carcinogénesis por la disponibilidad de metionina, lo cual interfiere con la metilación normal del ADN. La contribución de los folatos al riesgo de cáncer no está definida completamente, sin embargo existe evidencia considerable que implica que un estado deficiente de folatos se asocia con riesgo de cáncer colorectal, gastrointestinal, de cervix y de mama.³⁰⁻³³ En el Cuadro N° 1 se mencionan algunos de los hallazgos de estudios clínicos referentes a la importancia del ácido fólico en la prevención del cáncer.

Existen en la actualidad algunas investigaciones que están relacionando el bajo consumo de ácido fólico con el desarrollo de enfermedades como la osteoporosis, la artritis reumatoide, las cataratas, el estreñimiento y el Alzheimer; aunque aún no hay evidencia clínica para hacer estas afirmaciones.

Recomendaciones dietéticas de folatos

Se recomienda un consumo diario de 6 mg por kilogramo de peso, lo cual sería equivalente a un total diario de 400 a 1.000 mg/día para los adultos. Para mujeres embarazadas se recomienda un aporte diario de 4 mg de folatos diarios.^{1,2}

En la actualidad se han recomendado dietas altas en folatos, para asegurar que la ingesta de estos pueda cumplir la función preventiva que se les ha atribuido. Vale la pena resaltar que la literatura no reporta efectos tóxicos de este nutriente, sin embargo se sugiere utilizar hasta 2,5 veces la recomendación, sin sobrepasar los 15 mg diarios de folatos, cantidad que se ha encontrado efectiva en el tratamiento de desórdenes psiquiátricos, pues se ha notado que una deficiencia de ácido fólico se acompaña de irritabilidad, tendencia al olvido y comportamiento hostil y paranoide.^{1,2}

Es muy importante asegurar el aporte adecuado de Vitamina B6, Vitamina B12 y Zinc, para lograr un aprovechamiento ideal de los folatos.

Alimentos fuentes de folatos

Las leguminosas como el frijol y la lenteja, los vegetales como la espinaca, y alimentos de origen animal como el hígado, son los alimentos que contienen mayores cantidades de folatos. (Ver cuadro N° 2)^{1,2}

Cuadro 1
Hallazgos de estudios clínicos

Hallazgo	Referencia
• La deficiencia de ácido fólico afecta el gen involucrado en la inhibición de formación de tumores.	34, 35
• Existe una relación inversa entre el consumo de ácido fólico y el desarrollo de cáncer de colon (estudio de casos y controles).	36
• Después de 5 años del consumo elevado de ácido fólico reducen en 20% el riesgo de presentar cáncer de colon ⁴	30, 37
• Existe una asociación inversa entre los niveles de folatos y el riesgo de presentar pólipos adenomatosos en el colon distal y colitis ulcerativa.	38-40
• Los hombres con consumo de suplementos vitamínicos reducen su riesgo de cáncer de colon en un 60%, y aquellos que consumen alcohol y dietas pobre en folatos y metionina tienen un alto riesgo de cáncer de colon.	41
• El uso prolongado de ácido fólico y vitaminas del complejo B, en mujeres, reduce la incidencia de cáncer de colon en un 75%	35, 38, 42
• La ingesta mayor de 400 mg/día, en mujeres, reduce en un 31% la incidencia de cáncer de colon, comparado con un consumo de 200 mg/día ó menos.	43
• Las ingesta alta de folatos reduce la incidencia de cáncer de seno, incluso el asociado con consumo de alcohol, en un 25%.	44
• Bajos niveles de folatos en mujeres se han identificado como un factor de riesgo en la infección con papiloma virus humano (mayor 5 veces de displasia) y displasia cervical	43, 45-48
• La deficiencia de ácido fólico aumenta la incidencia de leucemia linfocítica aguda en 4.3 veces	36

Los frijoles cocidos son una gran fuente de folatos, el consumo diario de una taza podría cubrir hasta un 72% del total de las necesidades de folatos diariamente. El consumo de 1/2 taza de lenteja podría cubrir hasta un 45% de la recomendación diaria. El consumo de una taza de espinaca al día podría cubrir hasta un 65% de la recomendación diaria.

Vale la pena mencionar que se debe ser cuidadoso con el método de cocción utilizado, se debe evitar la cocción a temperaturas muy elevadas por largos períodos de tiempo, por lo cual se recomienda cocinar las leguminosas como frijol y lenteja, utilizando la olla a presión, para disminuir las pérdidas de folatos. Los vegetales se deben cocer en agua hirviendo, por tiempos cortos.

Las cantidades de folatos contenidas en las leguminosas crudas son tan importantes que aún con las pérdidas entre el 50 y 70% obtenidas en los procesos de cocción, se logra obtener una buena fuente en alimentos cocidos.

Se debe tener en cuenta que algunos medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos, metotrexate, aspirina, aminopterín, anticonceptivos orales y algunas sustancias como el etanol y el cigarrillo; inhiben la folato conjugasa. En caso de utilización de estos compuestos se hace necesario suminis-

Cuadro 2
Alimentos fuente de folatos

Alimento	Cantidad	Folatos (µg)	Porcentaje Recomendación Dietética Diaria
Frijol cocido	1 taza	290	72
Frijol cocido	1/2 taza	127	32
Espinaca cocida	1 taza	260	65
Lenteja cocida	1/2 taza	176	45
Hígado cocido	3 onzas	170	42
Brócoli cocido	1 taza	80	20
Repollo	1 taza	45	11

trar mayores cantidades de folatos a las recomendadas, para evitar deficiencias.

Conclusión

Con las afirmaciones anteriores se podría concluir que el ácido fólico es un nutriente fundamental no solamente para la prevención de la anemia megaloblástica, sino para la prevención de malformaciones del recién nacido, y además es un nutriente quimiopreventivo y protector cardiovascular, ya que previene el desarrollo de enfermedad cardiovascular evitando el aumento en los niveles de homocisteína y el desarrollo de algunos tipos de cáncer. Por esta razón es importante el consumo adecuado de alimentos fuentes de folatos en la dieta.

Abstract

Folate functions as an enzyme co-substrates in biosynthesis of DNA and RNA, in the formation of both red and white blood cells in the bone marrow and for their maturation, and its importance in the embryogenesis, have all been well studied.

Folate-responsive homocysteinemia, a condition associated with elevated risk for occlusive vascular disease; and the impaired biosynthesis of DNA and RNA, thus reducing cell division, which is most apparent in cells with rapid multiplication rates (epithelial cells of the stomach, intestine, vagina, uterine cervix); are the subjects of this review.

Referencias

1. Mahan and Arlin. Nutrición y dietoterapia de Krause. Editorial Interamericana McGraw- Hill. Décima edición.2000.
2. Casanueva, kauffer-Horwitz, Perea-Lizano, Arroyo. Editorial Panamericana. Segunda edición.2001.
3. Whitney and Sizer. Nutrition: Concepts and controversies. Séptima edición. Canadá.1997.
4. Brouwer, I; Dusseldorp, M; Thomas, C; Durán , M; Hautvast, J; Eskes, T; Steegers-Theunissen, R. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. En: American Journal of Clinical Nutrition. (1999). 66:99-104.
5. Majumdar, A. (2000). Chemo preventive role of folic acid in colon cancer. Medical center and department of medicine, biochemistry and molecular biology, and center for molecular medicine and genetics, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, U.S.A.

6. Bloom, H. Determinants of plasma homocysteine. En: *American Journal of Clinical Nutrition*. (1998). 67:188.
7. Boushey, C. Quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. En: *JAMA*. (1995). 274:1049-1057.
8. Clarke, R; Daly, L; Robinson, K; Naughten, E; Cahalane, S; Fowler, B; Graham, I. Hiperhomocysteinemia: as independent risk factor for vascular disease. En: *New England Journal of Medicine*. (1991). 324:1149-1155.
9. Brönstrup, A; Hages, M; Prinz-Langenohl, R; Pietrzik, K. (1998). Effects of folic acid and vitamin B12 on plasma homocysteine concentrations in healthy, young women. En: *American Journal of Clinical Nutrition*. 68:1104-1110.
10. Guttormsen, A; Schneede, J; Ueland, P; Refsum, H. (1996). Kinetics of total plasma homocysteine in subjects with hiperhomocysteinemia due to folate or cobalamin deficiency. En: *American Journal of Clinical Nutrition*. 63:194-202.
11. Brattström, L; Cuskelly, G; Den Herjer, M; Naurath, H; Pietrzik, K; Saltzman, E; Ubbink, J. (1998). Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta analysis of randomized trials. En: *British Medical Journal*. 316: 894-898.
12. Nygard, O; Refsum, H; Ueland, P; Volset, S. (1998). Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: The Hordaland Homocysteine Study. En: *American Journal of clinical nutrition*. 67: 263-270.
13. Selhub, J; Rosenberg, I. (1999). Serum total homocysteine concentrations in the third national Health and Nutrition Examination survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamins status to high serum concentrations. En: *Ann Intern Med*. 131: 331-339.
14. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. (1998). Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta analysis of randomised trials. En: *British Medical Journal*. 316: 894-898.
15. Beresford, S; Boushey, C. Preventive Nutrition: the comprehensive guide for health professionals. Editorial Human Press Inc.1997.
16. Rimm, E; Walter, C; Willet, M; Frank, B; Sampson, L; Graham, A; Manson, J; Hennekens, Ch; Stampfer, J. (1998). Folate and vitamin B12 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. En: *JAMA*. 279(5): 359-364.
17. Ridker, P; Manson, J; Buring, J; Shih, J; Matias, H; Hennekens, Ch. (1999). Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. En: *JAMA*. 281(19):1817-1821.
18. Mohan and Stansby. (1999). Nutritional hiperhomocysteinemia, evidence mounts for its role in vascular disease. En: *British Medical Journal*. 318:1569-1570.
19. Wald, D; Bishop, L; Wald, N. (2001). Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. En: *Ann Intern Med*. 161: 695-700.
20. Morrison, H; Schaubel, D; Desmeules, M; Wigle, D. (1996). Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. En: *JAMA*. 275: 1893-1896.
21. Robinson, K; Arheart, K; Refsum, H. (1998). Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. En: *Circulation*. 97: 437-443.
22. Rimm, E; Willet, W; Hu, F. (1998). Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. En: *JAMA*. 279: 359-364.
23. Kangn, S; Wong, P; Malinow, M. (1992). Hiperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. En: *Ann Rev Nutr*. 12:279-298.
24. Stamler, S; Slivka, A. (1996). Biological chemistrie of thiols in the vasculature and vascular-related disease. En: *Nutrition Reviews*. 54: 34-37.
25. Ubbick, J. (1996). Will an increases dietary folate intake reduce the incidence of cardiovascular disease. En: *Nutrition Reviews*. 54: 213.
26. Wattenberg, L. (1992). Inhibition of carcinogenesis by minor dietary constituents. En: *Cancer Research*. 52:2085S-2091S.
27. American Academy of Pediatrics. (1999). Folic acid for the prevention of neural tube defects. En: *Pediatrics*. 104(2): 325-327.
28. Hall, J. (2000). Folic acid: the opportunity that still exists. En: *Canadian Medical Association Journal*. 162: 1571-1572.
29. Fairfield, K; Fletcher, R. (2002). Vitamins for chronic disease prevention in adults. En: *JAMA*. 287 (23): 3116-3126.
30. Garland, C; Barret-Connor, E; Rossef, A. (1985). Dietary vitamin and calcium and risk of colorectal cancer: a 19 year prospective study in men. En: *Lancet*. 1: 307-309.
31. Molloy, A. M.; Scott, J. M. (2001). Foliates and prevention of disease. En: *Public Health Nutr*. 4 (2B): 601-9
32. Prinz-Langenohl, R; Fohr, L; Pietrzik, K. (2001). Beneficial role for folate in the prevention of colorectal and breast cancer. En: *European Journal of Nutrition*. 40 (3): 98-105
33. Szarka, C, Grana, G. (1994). Chemoprevention of cancer. En: *Curr. Prob. Cancer*. 18: 8-79.
34. Nensy, Y; Arlow, F; Majumbar, A. (1995). Aging: increased responsiveness of colorectal mucosa to carcinogen stimulation and protective role of folic acid. En: *Dig. Dis. Sci*. 40: 396-401.
35. Meenan, J; O'Hallinan, E; Scott, J; Weie, D. (1997). Epithelea cell folate depletion occurs in neoplastic but not adjacent normal colon mucosa. En: *Gastroenterology*. 112: 1163-1168
36. Kim, Y; Solomon, R; Choi, S. (1994). Dietary folate protects against the development of macroscopic colonic neoplasms in a dose dependent manner in the dimethylhidrazine rat model. En: *Gastroenterology*. 106: A402.
37. Lashner, B. (1993). Red blood cell is associated with development of dysplasia and cancer in ulcerative colitis. En: *Cancer Res. Clin. Oncol*. 91:549-554.
38. Zhang, S; Hunter, D; Hankinson, S; Giovannucci, E; Rosner, B; Colditz, G; Speizer, F; Willet, W. (1999). A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. En: *JAMA*. 281: 1632-1637.
39. Fuchs, C; Willet, W ; Colditz, G; Hunter, D; Stampfer, M; Speizer, F; Giovannucci, E. (2002). The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. En: *Cancer Epidemiol biomarkers prev*. 11(3): 227-234.
40. Lashner, B; Heidenreich, P; Su, G. (1989). Effect of folic supplementation on incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis: a case controlled study. En: *Gastroenterology*. 97:255-259.
41. Su, L; Arab, L. (2001). Nutritional status of folate and colon cancer risk: evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. En: *Ann Epidemiol*. 11: 65-72.
42. Cravo, M; Mason, J; Yoheshwar, D. (1995). Folate status and adenomatous colonic polyps: a colonoscopically controlled study. En: *Dis, Colon Rectum*. 38:64-68.
43. James, S; Basnakian, A; Miller, B. (1994). In vitro folate deficiency induces deoxynucleotide pool imbalance, apoptosis, and mutagenesis in chinese hamster ovary cells. En: *Cancer res*. 94: 5075-5080.
44. Zhang, S; Hunter, D; Hankinson, S. (1999). A prospective study of folate intake and risk of breast cancer. En: *JAMA*. 281:1632-1637.
45. Boppana, S; Sarkar, F; Liu, L; Li, Y; Khan, A; Kucuk, K; Mahacala, K; Jaszewski, R. Folic acid: Regulation or growth of colon and gastric cancer cell lines. En: *Gastroenterology*. 114: A567.
46. Buttherworth, C. (1992). Effects of folate on cervical cancer, synergism among risk factors. En: *Ann NY Acad Sci*. 669: 293-299.
47. Muir, C. (1992). Folate deficiency and cervical dysplasia. En: *Journal of the American Medical Association*. 267: 528-533.
48. Giovannucci, E; Stampfer, M; Colditz, G; Hunter, D; Fuchs, C; Rosner, B; Speizer, F; Willet, W. (1998). Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the Nurses Health study. En: *Ann Intern Med*.