

Využitie kyseliny listovej v gravidite

E. Dosedla, D. Kelij, P. Calda

Súhrn

Kyselina listová alebo tiež kyselina folová je kyselina a zároveň jeden z vitamínov skupiny B, konkrétne B9, rozpustných vo vode. Má dôležitú úlohu v látkovej premene aminokyselín, nukleových kyselín a fosfolipidov a v tvorbe krvi. Podieľa sa na normálnom vývine neurálnej trubice v priebehu embryonálneho obdobia. Deficit je spojený so zvýšenou incidenciou defektov neurálnej trubice (anencefália, encefalokéla a spina bifida). Okrem týchto chýb bol preukázaný účinok suplementácie kyseliny listovej na znížení výskytu rázštepov pery a podnebia, vrodených srdcových chýb a výrazne sa znížil počet spontánnych potratov. Kyselina listová je nevyhnutná pre rast a delenie buniek. Riziko poškodenia plodu je spôsobené nedostatkom tohto vitamínu. Nachádza sa v rastlinách v prírodnej forme. Človek nie je schopný tento vitamín syntetizovať, a preto je odkázaný na príjem z potravy, v ktorej sa foláty nachádzajú iba v 50 % vo voľnej forme. Najdôležitejšími zdrojmi sú šalát, špenát, paradajky, kapusta, kel, pomaranče, banány, čerešne, jahody, celozrnné obilniny, vajce, mäso a ryby. V opakovaných klinických štúdiách bolo dokázané, že pôrod dieťaťa s vrodenou chybou neurálnej trubice sa znížil až o 70 %, ak ženy dostávali 400 µg kyseliny listovej denne. Vo výžive slovenských žien je táto dávka nedostatočná, preto je nutná suplementácia najlepšie šesť týždňov až tri mesiace pred koncepciou, aby došlo k dostatočnému zvýšeniu hladiny v erytrocytoch a sére ženy. Nutné je podávať kyselinu listovú minimálne v prvom trimestri. U žien, ktoré sú sledované zo zreteľa na epilepsiu alebo sa na ňu liečia, prípadne majú v liečbe antiepileptiká, je nutné dennú dávku kyseliny listovej ešte zvýšiť.

Kľúčové slová

kyselina listová – vitamín B9 – vrodené chyby – mutácia *MTHFR* – neuroprotektívum

Summary

Use of folic acid in pregnancy. Folic acid, which is also one of the B vitamins (B9) soluble in water. It has an important role in the metabolism of amino acids, nucleic acids and phospholipids and the production of blood. It contributes to the normal development of the neural tube during the embryonic period. Its deficiency is associated with an increased incidence of neural tube defects (anencephaly, encephalocele and spina bifida). Folic acid has been also demonstrated to have an effect on the reduction of cleft lip and palate and congenital heart disease and can significantly reduce the number of spontaneous abortions. Folic acid is essential for cell growth and division. The risk of foetal harm is caused by a deficiency of this vitamin. It is found in plants in the natural form. Humans are not able to synthesise this vitamin and therefore are dependent on its intake in food, where folates are found in only 50% in free form. The most important sources are lettuce, spinach, tomato, cabbage, kale, oranges, bananas, cherries, strawberries, whole grains, eggs, meat and fish. Repeated clinical studies showed that the risk of birth of a child with a neural tube birth defect was reduced by 70% in women who received 400 µg folic acid daily. Slovak women do not intake a sufficient amount and therefore supplementation is required, preferably six weeks to three months before conception, to achieve a sufficient increase of folic acid levels in the erythrocytes and serum. Folic acid should continue at least in the first trimester. An increased daily dose is necessary in women monitored or treated for epilepsy or with a family history of epilepsy.

Keywords

folic acid – vitamin B9 – defects – *MTHFR* mutation – neuroprotection

VÝZNAM KYSELINY LISTOVEJ PRE ĽUDSKÝ ORGANIZMUS

Kyselina listová je základným koenzýmom metabolizmu bielkovín. Je dôležitá pre tvorbu červených krviniek, je to esenciálna látka pre normálnu syntézu DNA, rast tkaniva a funkciu buniek. Okrem toho zvyšuje chuť do jedla a stimuluje tvorbu žalúdočnej kyseliny [1].

Priemerná diéta obsahuje 50 – 700 µg folátov denne, z čoho sa resorbuje len 5 – 20 µg. Asi 50 µg folátov sa uchováva v pečeni a iných tkanivách. Foláty sa metabolizujú v pečeni, časť z nich sa vylučuje močom a stolicou nezmenená [2].

Prírodné sú foláty vo vysokých dávkach obsiahnuté hlavne v listovej zelenine ako špenát, brokolica, ružičkový kel, hrášok, fazuľa, slnečnicové semienka, ale dobrým zdrojom sú aj kvasnice a zo živočíšnych produktov pečeň a obličky [3]. Pri poklese príjmu folátov klesá ich hladina v sére už počas niekoľkých dní [2]. O úlohe kyseliny listovej v prevencii určitých typov vrodených vývojových chýb sa diskutuje už dlhší čas. Prvá zmienka o možnej súvislosti porúch uzáveru neurálnej trubice a nedostatku

kyseliny listovej pochádza už z roku 1965 [1].

METABOLIZMUS KYSELINY LISTOVEJ

Kyselina listová alebo pteroylglutámová (Pte-Glu1) sa využíva vo svojej metabolicky aktívnej podobe (kyselina tetrahydrofolová) pre syntézu DNA (denná potreba 0,1 – 0,2 mg). Kyselina folová prichádza v potrave prevažne v podobách obsahujúcich namiesto Pte-Glu1 až sedem glutamylových zvyškov (γ -viazané peptidové reťazce; Pte-Glu7) [4].

Z lúmenu proximálneho jejuna sa však môže vstrebávať iba Pte-Glu1, preto musí byť polyglutamylový reťazec pred vstrebávaním skrátený špecifickými enzýmami (pteroylpolyglutamáthydrolázy). Tie sú pravdepodobne lokalizované v lúmenovej membráne sliznice tenkého čreva. Vstrebávanie Pte-Glu1 sa zabezpečuje špecifickým aktívnym transportným mechanizmom. V dôsledku toho vzniká v bunkách sliznice z Pte-Glu1 z časti kyselina N5-metyltetrahydrofolová (5-Me-H4-Pte-Glu1) a iné metabolity. Ak sú tieto látky k dispozícii už v potrave, z lúmenu čreva sa resorbujú rovnakým spôsobom [5]. K premene 5-Me-H4-Pte-Glu1 na metabolicky aktívnu kyselinu tetrahydrofolovú je potrebný metylkobalamín. Zásoby kyseliny folovej v tele (okolo 7 mg) stačia za normálnych okolností na niekoľko mesiacov [4].

Stavy nedostatku kyseliny listovej môžeme rozdeliť na základe dvoch prístupov:

I. Nedostatočný príjem, zvýšené straty a spotreba

- Nedostatočný príjem – podvýživa, nevyvážená strava, jednostranná extrémna diéta s obmedzením zeleniny, vajec a mäsa, parenterálna výživa s nedostatočnou suplementáciou.
- Zvýšené straty – hnačky, vracanie, diabetes mellitus, zvýšené potenie, alkoholizmus, znížená resorpcia, lieky (antikonzulzíva, analgetiká, estrogény, izoniazid, erytropoetín, antagonizy kyseliny listovej – metotrexát).
- Zvýšená spotreba – chronický stres, trauma, vrcholové športovanie, nadmerný rast, tehotenstvo (viacpočetné tehotenstvo, placenta praevia, abrupcia placenty, predchádzajúce spontánne potraty, predchádzajúce pôrody s nízkou pôrodnou hmotnosťou alebo kongenitálnymi anomáliami).

II. Prejav orgánového ochorenia

- Gastrointestinálne** – enteritída, kolitída, malabsorpcia, celiakia, Crohnova choroba, Whipplova choroba, sprue.
- Renálne** – chronické obličkové zlyhanie, dlhotrvajúca dialyzačná liečba.

- Hematologické** – dedičná sférocytóza, autoimunitná hemolytická anémia, talasémia major, kosáčikovitá anémia.
- Ochorenia pečene** – cirhóza.

NEDOSTATOK KYSELINY LISTOVEJ V GRAVIDITE

Dôsledkom manifestného nedostatku kyseliny listovej môžu byť:

- Defekty neurálnej trubice** – anencefália, encefalokéla, spina bifida.
- Vrodené vývojové chyby (VVCH) srdca.**
- Megaloblastová anémia.**
- Downov syndróm (DS).**

VRODENÉ VÝVOJOVÉ CHYBY SRDCA

V ostatnom období sa objavili správy o možnom dôležitom postavení folátov spomedzi environmentálnych príčin vzniku vrodených vývojových chýb (VVCH) srdca. Presná úloha kyseliny listovej počas zložitej morfogénzy srdca zostáva nejasná, je však vysoko pravdepodobná asociácia polymorfizmov génov folátového metabolizmu s vývinom niektorých typov VVCH srdca. Novšie štúdie z USA a Nemecka svedčia o potenciálnej úlohe týchto polymorfizmov najmä vo vzniku VVCH srdca s anomáliami výtokovej (konotrunkálnej) časti srdca [6]. Vzhľadom na skutočnosť, že existujú aj práce, ktoré túto asociáciu zatiaľ nedokázali potvrdiť, je možné, že vo vzniku VVCH srdca môžu hrať úlohu aj iné faktory spojené s metabolizmom kyseliny listovej. Tento názor podporujú výsledky intervenčných štúdií, ktoré perikonceptčnou suplementáciou kyseliny listovej dosiahli signifikantnú, 25 – 40% redukciu výskytu niektorých typov VVCH srdca [7].

Nové vedecké poznatky svedčia o tom, že nedostatok kyseliny listovej zvyšuje riziko kardiovaskulárnych chorôb. Dôsledkom nedostatku príjmu kyseliny listovej je totiž zvýšená hladina homocysteínu v krvi, ktorá podobne ako cholesterol podporuje vznik a rozvoj aterosklerózy [4].

MEGALOBLASTOVÁ ANÉMIA

Kyselina listová je potrebná pre erythropézu. Pri jej nedostatku je dozrie-

vanie erytrocytov spomalené, čo vedie k vzniku hyperchrómnej megaloblastovej anémie (pokles počtu erytrocytov a zvýšenie MCH, t. j. priemernej koncentrácie hemoglobínu v erythrocyte). Anémia pri nedostatočnom príjme kyseliny listovej sa prejaví už po niekoľkých mesiacoch [4].

DOWNOV SYNDRÓM

Riziko narodenia dieťaťa s DS vekom matky stúpa. Napriek tomu sa väčšina detí s DS rodí matkám, ktoré sú mladšie než 35 rokov. Tento fakt naznačuje existenciu genetických a environmentálnych faktorov zapríčiňujúcich tvorbu dizomických gamét u mladých žien. Vo väčšine prípadov DS vzniká nadbytočný chromozóm chybnou primárnou segregáciou chromozómov počas prvého meiotického delenia ešte pred koncepciou, preto sú zvlášť pozoruhodné správy, podľa ktorých poruchy metabolizmu kyseliny listovej môžu vyúsťovať do chromozómovej nondisjunkcie s následnou aneuploidiou u ľudí [8]. Opakovane bola zvýšená homocysteinémia označená ako potenciálny rizikový faktor pre narodenie dieťaťa s DS mladým matkám. Otázka, či je možné protektívne pôsobenie kyseliny listovej aj vo vzťahu k zníženiu rizika narodenia dieťaťa s DS, si vyžaduje ešte čas na dôkladný výskum a na odhalenie presných patomechanizmov vzniku DS. V každom prípade je pozoruhodné, že štúdie uskutočnené v Severnej a Južnej Amerike skoro bez výnimky zistili asociáciu polymorfizmov génu metyléntetrahydrofolátreduktázy (*MTHFR*) (hlavne polymorfizmu *C677T*) so zvýšeným rizikom narodenia dieťaťa s DS. Na rozdiel od uvedených štúdií, štúdie v populáciách z oblasti Stredozemného mora a Japonska túto asociáciu nemohli potvrdiť. Je potrebné zistiť, či tento geografický a populačný rozdiel nie je spôsobený skôr environmentálnymi, dietetickými vplyvmi, teda tým, že strava bohatšia na čerstvú zeleninu a ovocie môže poskytnúť dostatok folátov, čím sa kompenzuje polymorfizmom spôsobená znížená aktivita enzýmu *MTHFR* [9]. Existujú dô-

kazy, že niektoré matky detí s DS majú podobne abnormálny metabolizmus kyseliny listovej a metabolizmus homocysteínu ako matky detí s defekty neurálnej trubice (NTD). Niekedy sa dokonca vyskytuje DS a NTD v jednej rodine, čo naznačuje, že aspoň časť prípadov by mohla mať spoločnú etiológiu [10].

DEFEKTY NEURÁLNEJ TRUBICE

Kľúčová fáza vývoja neurálnej trubice prebieha vo včasnej fáze tehotenstva, keď žena ešte nemusí vedieť, že je tehotná (2. – 3. týždeň po koncepcii). Preto sa odporúča užívať foláty ešte prekoncepčne, v rámci plánovaného počatia. Dôležité je vnímať vzťah absolútneho či relatívneho nedostatku folátov, rázštepových chýb neurálnej trubice, či iných VVCH srdca, končatín, močového systému, pery alebo podnebia. Absolútny nedostatok folátov sa chápe ako ich nedostatočný príjem potravou, keď sa v tehotenstve ich potreba zvyšuje na dvojnásobok až trojnásobok oproti obdobiu pred otehotnením. Za relatívny nedostatok folátov sa považuje porucha tvorby biologicky aktívneho metabolitu 5-MTHF.

Takmer 50 % európskej populácie má v dôsledku genetickej mutácie nedostatok enzýmu *MTHFR* (5,10-metyléntetrahydrofolátreduktáza), ktorý je potrebný na metabolickú premenu kyseliny listovej zo stravy na jej aktívnu formu. Približne 10 % populácie má narušené obidva gény (homozygoti TT) a nedokáže *MTHFR* vytvárať vôbec, 40 % má narušený len jeden gén (heterozygoti CT) a produkcia *MTHFR* je znížená. U žien, ktoré ešte nerodili, sa tento defekt nezistí, pretože nedochádza k zvýšenej potrebe folátov. Problém sa často objaví až počas tehotenstva a bez včasnej liečby môže mať veľmi nepriaznivý účinok na vývoj plodu.

Riešením je preventívne užívanie biologicky aktívnej formy kyseliny listovej (folátu), ktorou je kyselina levomefolová (levomefolic acid, 5-MTHF, l-methylfolate alebo 5-methyltetrahydrofolate) [3].

Kyselina listová predstavuje v súčasnosti pravdepodobne jedinú substanciu, ktorej užívaním v perikoncepčnom období možno aktívne znížiť riziko vzniku

istých VVCH. Opakovane sa skúma problematika celoplošného užívania kyseliny listovej, aj keď len u žien fertillného veku, zo strany možných rizík. Uvažuje sa predovšetkým o vyššom riziku rozvoja rôznych typov nádorových ochorení v súvislosti s významným externým príjmom kyseliny listovej. Objavujú sa však aj opačné názory, ktoré hovoria o ďalších protektívnych vplyvoch dlhodobého užívania kyseliny listovej, hlavne o znížení rizika niektorých typov nádorov. Ani jedna z týchto hypotéz však nebola potvrdená [11]. V oblasti prevencie NTD má suplementácia kyseliny listovej už známe pozitívne výsledky. Po spustení povinnej fortifikácie kyseliny listovej došlo k zníženiu incidencie určitých typov NTD, najmä spina bifida. V Kanade bol po zavedení fortifikácie popísaný 50% pokles početnosti tejto VVCH [12]. V Južnej Amerike, zvlášť v Chile a Argentíne, sa tiež zaznamenal takmer 50% pokles výskytu prípadov spina bifida [13]. V rámci európskych štátov sú známe lokálne štúdie, ktoré takisto pozitívne hodnotia vplyv suplementácie stravy matky pomocou prípravkov s kyselinou listovou. Celoplošné hodnotenie účinnosti je však náročnejšie, pretože ide o dobrovoľné odporúčanie a nie o povinnú fortifikáciu stravy [14].

Novým prístupom v suplementácii kyseliny listovej je vývoj perorálnych kontraceptív, ktoré obsahujú tiež odporúčanú dennú dávku folátu. Princípom týchto kombinovaných prípravkov je zvýšenie plazmatickej hladiny kyseliny listovej počas ich dlhodobého užívania, čo zabezpečí jej dostatočnú hladinu v prípade náhleho, plánovaného alebo neplánovaného, vysadenia týchto prípravkov a oplodnenia [15]. Existuje pár štúdií z USA, ktoré účinnosť užívania týchto prípravkov na zvýšenie plazmatickej a erytrocytarnej hladiny folátu potvrdzujú [16].

O potenciálnom pozitívnom vplyve cielenej suplementácie kyseliny listovej v oblasti prevencie vzniku poruchy uzáveru neurálnej trubice sa diskutuje od počiatku 80. rokov minulého storočia. Pozitívny vplyv preventívneho

užívania sa neskôr opakovane potvrdil začiatkom 90. rokov minulého storočia. V súčasnosti má väčšina európskych štátov, hlavne štáty združené v rámci organizácie EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins), vypracované odporúčanie o perikoncepčnom užívaní kyseliny listovej [17]. Neexistuje centrálné odporúčanie, preto sa jednotlivé odporúčania medzi sebou mierne líšia (tab. 1).

ODPORÚČANÝ PRÍJEM

Najčastejšie sa odporúča dávka 0,4 mg, teda 400 µg kyseliny listovej denne u matiek bez zvýšeného rizika NTD, a 4 mg u matiek so zvýšeným rizikom, či už s pozitívnou rodinnou anamnézou, prípadne s poruchami metabolizmu folátov či antiepileptickou medikáciou. Z časového hľadiska sa táto fortifikácia najčastejšie odporúča najmenej jeden mesiac pred počatím a v priebehu prvých troch mesiacov gravidity. Líši sa tiež definícia cieľovej populácie – väčšina odporúčaní pracuje s pojmom „ženy, ktoré plánujú tehotenstvo“, prípadne s pojmom „ženy, ktoré chcú otehotnieť“, menej často sa však stretávame so širšou definíciou „ženy, ktoré môžu otehotnieť“ [14]. V rámci Slovenskej republiky existuje odporúčanie k suplementácii kyselinou listovou. Odporúča sa suplementačná dávka 0,4 mg kyseliny listovej, a to po obdobie najmenej jedného mesiaca pred počatím, pričom zvýšený príjem kyseliny listovej by sa mal dodržiavať aspoň počas prvých troch mesiacov gravidity [1].

Mimo Európskej únie sa stretávame s iným fenoménom, a tým je oficiálna fortifikácia určitej základnej potraviny (hlavne múky) kyselinou listovou, čo je dôležité v krajinách s výraznejším podielom slabších socioekonomických skupín obyvateľstva (tab. 2), v ktorých by bolo užívanie vitamínových doplnkov s kyselinou listovou finančne aj technicky nereálne [11].

Pozitívny vplyv celoplošnej fortifikácie ukazuje napríklad štúdia uskutočnená v rámci juhoamerickej organizácie ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino

Tab. 1. Prehľad niektorých európskych krajín združených v rámci organizácie EUROCAT s existujúcim odporúčaním ohľadom perikoncepčného užívania kyseliny listovej.

Krajina	Typ odporúčania	Rok zavedenia	Odporúčanie
Belgicko	neoficiálne	1993	Dávka 0,4 mg AF denne u všetkých žien plánujúcich tehotenstvo; v prípade vyššieho rizika NTD potom dávka 4 mg. AF je doporučené užívať 2 – 3 týždne pred počatím a v priebehu prvých troch mesiacov tehotenstva.
Dánsko	oficiálne	1997	Dávka 0,4 mg AF denne u všetkých žien plánujúcich tehotenstvo a 5 mg u žien s pozitívnou rodinnou anamnézou na výskyt NTD. AF je doporučené užívať od začiatku plánovania gravidity a pokračovať v priebehu prvých troch mesiacov tehotenstva.
Fínsko	oficiálne	2004	Dávka 0,4 mg AF denne u žien plánujúcich tehotenstvo a dávka 4 mg AF denne u žien s pozitívnou rodinnou anamnézou na výskyt NTD. AF je doporučené užívať od doby vysadenia antikoncepcie/poslednej menštruácie a pokračovať do konca 12. týždňa tehotenstva.
Francúzsko	oficiálne	2000	Dávka 0,4 mg AF denne u všetkých žien plánujúcich tehotenstvo a 5 mg pre ženy s výskytom NTD v predchádzajúcich tehotenstvách. AF je doporučené začať užívať štyri týždne pred počatím a pokračovať s užívaním do konca 8. týždňa tehotenstva.
Holandsko	oficiálne	2003	Dávka 0,5 mg AF denne u žien plánujúcich tehotenstvo a dávka 5 mg denne u žien s výskytom NTD v predchádzajúcich tehotenstvách. Časové odporúčanie nie je špecifikované.
Írsko	oficiálne	1993	Doporučená je denná dávka 0,4 mg AF u všetkých žien, ktoré môžu otehotnieť. AF je potrebné užívať po celú dobu pred možným tehotenstvom a v priebehu jeho prvých 12 týždňov.
Maďarsko	oficiálne	1996	Všetky ženy plánujúce tehotenstvo by mali užívať 0,4 mg AF denne po celú dobu nekoncepčného obdobia. S touto dennou dávkou by mali následne pokračovať i po celú dobu tehotenstva.
Malta	oficiálne	1994	Ženy plánujúce tehotenstvo by mali zvýšiť svoj denný príjem potravy bohatej na AF. Konkrétne dávky nie sú doporučené.
Nemecko	neoficiálne	1994	Doporučená je denná dávka 0,4 mg AF denne pre všetky ženy, plánujúce tehotenstvo a 4 mg denne pre ženy, u ktorých sa v minulých tehotenstvách vyskytol prípad NTD. Dávku AF je doporučené začať užívať štyri týždne pred počatím a pokračovať po dobu celého prvého trimestra gravidity.
Nórsko	oficiálne	1998	Ženy plánujúce tehotenstvo alebo ženy, ktoré môžu otehotnieť, by mali užívať 0,4 mg AF denne. Ženy s pozitívnou rodinnou anamnézou na výskyt NTD by mali užívať 4 mg AF denne. S užívaním je doporučené začať mesiac pred koncepciou a pokračovať po dobu prvých 2 – 3 mesiacov gravidity.
Poľsko	oficiálne	1997	Ženy plánujúce tehotenstvo, alebo ženy, ktoré môžu otehotnieť, by mali užívať 0,4 mg AF denne. Ženy, u ktorých sa v minulých tehotenstvách vyskytol prípad NTD, majú doporučenú dennú dávku 4 mg. Presné časové obdobie nie je bližšie špecifikované.
Portugalsko	oficiálne	1998	Konkrétna dávka AF nie je špecifikovaná. Suplementáciu by mali užívať všetky ženy, ktoré môžu otehotnieť; so suplementáciou by mali začať najmenej dva mesiace pred vysadením antikoncepcie.
Rakúsko	neoficiálne	1998	Doporučená je denná dávka 0,4 mg AF pre všetky ženy plánujúce tehotenstvo. Ženy, ktoré otehotnejú neplánovane, by mali začať so suplementáciou bez ďalšieho odkladu. Suplementácia je doporučená do konca 8. týždňa tehotenstva.
Slovinsko	oficiálne	1998	Ženy plánujúce tehotenstvo by mali užívať 0,4 mg AF denne. U žien s pozitívnou rodinnou anamnézou na NTD je doporučená denná dávka 4 mg. Užívanie AF by malo ideálne začať už v prekoncepčnom období a pokračovať do konca 12. týždňa gravidity.

Tab. 1 – pokračovanie. Prehľad niektorých európskych krajín združených v rámci organizácie EUROCAT s existujúcim odporúčaním ohľadom perikoncepčného užívania kyseliny listovej.

Krajina	Typ odporúčania	Rok zavedenia	Odporúčanie
Španielsko	oficiálne	2001	Ženy plánujúce tehotenstvo by mali užívať dennú dávku 0,4 mg AF denne. U žien, u ktorých sa v minulých tehotenstvách vyskytol prípad NTD, by mali užívať 4 mg AF denne. So suplementáciou je doporučené začať mesiac pred plánovanou graviditou a pokračovať v priebehu prvých troch mesiacov.
Švédsko	oficiálne	1996	Ženy, ktoré plánujú tehotenstvo, alebo môžu otehotieť, by mali užívať dennú dávku 0,4 mg AF. U žien s pozitívnou rodinnou anamnézou na výskyt NTD je doporučená dávka 4 mg. So suplementáciou by sa malo začať mesiac pred počatím a pokračovať do konca prvého trimestra gravidity.
Švajčiarsko	oficiálne	1996	Všetky ženy vo fertílno m veku, ktoré by mohli otehotnieť, by mali konzumovať stravu bohatú na foláty. Ženy plánujúce graviditu by mali užívať 0,4 mg AF denne. Ženy, u ktorých sa v minulých tehotenstvách vyskytol prípad NTD, by mali užívať 4 – 5 mg AF denne. So suplementáciou je doporučené začať štyri týždne pred počatím a pokračovať 12 týždňov gravidity.

AF – kyselina listová, EUROCAT – European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins, NTD – poruchy uzáveru neurálnej trubice, VVCH – vrodené vývojové chyby, ECLAMC – Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas, MTHFR – metylen-tetrahydrofolátreduktáza

Americano de Malformaciones Congénitas), v ktorej sa preukázal priaznivý účinok povinnej fortifikácie napríklad na zníženie počtu diagnostikovaných prípadov spina bifida, anencefálie a encefalokély [10].

INTERAKCIA LIEKOV S KYSELINOU LISTOVOU

Súčasný podanie kyseliny listovej a antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, barbituráty) vedie urýchlením metabolizmu obidvoch prípravkov k zníženiu ich hladiny v krvi, a teda k zníženiu účinnosti, **takže je potrebné dávkovanie antiepileptík primerane zvýšiť.**

Dlhodobé podávanie analgetík, kontraceptív s obsahom estrogénov, sulfónamidov, vrátane sulfasalazínu, antimalarík, antituberkulotík vedie ku karencii folátov, a teda k nutnosti ich suplementácie.

Antacidá s obsahom hliníka a horčíka spôsobujú pokles pH v tenkom čreve, a znižujú tak vstrebávanie kyseliny listovej. Z tohto dôvodu sa antacidá užívajú aspoň 2 hod po podaní kyseliny listovej [18].

ZÁVER

Kyselina listová je esenciálny vitamín skupiny B. Má dôležitú úlohu v látkovej

Tab. 2. Zoznam krajín, v ktorých je fortifikácia potravín kyselinou listovou stanovená zákonom.

Argentína	Bahrajn	Belize	Brazília
Grenada	Guatemala	Haiti	Chile
JAR	Kanada	Kolumbia	Kuba
Omán	Pobrežie slonoviny	Saudská Arábia	Dominikánska republika
Austrália	Barbados	Bolívia	Indonézia
Mexiko	Guyana	Honduras	Kuvajt
Jordán	Katar	Kostarika	Ekvádor
Paraguay	Portoriko	Sudán	Irak
Maroko	Uruguay	El Salvador	Irán
USA	Jamajka	Ghana	Nový Zéland

premene aminokyselín, nukleových kyselín a fosfolipidov a v tvorbe krvi. Podieľa sa na normálnom vývine neurálnej trubice v embryonálnom období. Je nevyhnutná pre rast a delenie buniek. **Deficit kyseliny listovej môže viesť k vzniku mnohých patologických procesov. V tehotenstve je jej potreba zvýšená a jej nedostatok môže mať vážne dôsledky. Je preto dôležité zvýšiť suplementáciu na prevenciu vzniku deficitu. Perorálna suplementácia sa považuje za bezpečnú. Odporúča sa**

suplementačná dávka 400 µg kyseliny listovej, a to po období najmenej jedného mesiaca pred počatím, pričom zvýšený príjem kyseliny listovej by sa mal dodržiavať aspoň počas prvých troch mesiacov gravidity. U pacientok so zvýšeným rizikom, či už s pozitívnou rodinnou anamnézou, prípadne s poruchami metabolizmu folátov či epilepsiou, je nutné túto odporúčanú dávku adekvátne zvýšiť.

Dôležitá informácia je, že k predávkovaniu kyselinou listovou nedochá-

dza, pri vysokých dávkach sa kyselina listová rýchlo vylučuje prevažne močom. Typické príznaky predávkovania nie sú opísané.

Podakovanie

Podporené MZ ČR – RVO VFN64165.

Literatúra

- Šípek A jr., Gregor V, Šípek A et al. Primární prevalence vrozených vad a úloha kyseliny listové. *Actual Gyn* 2013; 5: 47–51.
- Koucký M. Patologie kyseliny listové a tehotenství. *Via pract* 2012; 9(2): 75–78.
- Silbernagl S, Despopoulos A. Atlas fyziologie člověka. 6 vyd. Praha: Grada 2004: 260–261.
- Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and 5-methyl-THF: Comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(8): 535–548. doi: 10.2165/11532990-000000000-00000.
- Daly LE, Kirke PN, Molloy A et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for Prevention. *JAMA* 1995; 274(21): 1698–1702.
- EUROCAT. Folic Acid Mandatory Fortification. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/preventionandriskfactors/folicacid/folicacid-mandatoryfortification>; 2013.
- Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients* 2011; 3(3): 370–384. doi: 10.3390/nu3030370.
- de Walle H, Abramsky L. EUROCAT Folic Acid Working Group. Special report: prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe. EUROCAT Central Registry. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-I.pdf>.
- López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM et al. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(10): 2444–2458. doi: 10.1002/ajmg.a.33479.
- Botto LD, Robert-Gnansia E, Siffel C et al. Fostering international collaboration in birth defects research and prevention: a perspective from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Public Health* 2006; 96(5): 774–780.
- Godwin KA, Sibbald B, Bedard T et al. Changes in frequencies of select congenital anomalies since the onset of folic acid fortification in a Canadian birth defect registry. *Can J Public Health* 2008; 99(4): 271–275.
- Bart S Sr, Marr J, Diefenbach K et al. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallelgroup, US-based multicenter study. *Contraception* 2012; 85(1): 42–50. doi: 10.1016/j.contraception.2011.05.013.
- Castaño PM, Aydemir A, Sampson-Landers C et al. The folate status of reproductive-aged women in a randomised trial of a folate-fortified oral contraceptive: dietary and blood assessments. *Public Health Nutr* 2014; 17(6): 1375–1383. doi: 10.1017/S1368980013000864.
- Wenstrom KD, Johanning GL, Johnson KE et al. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(5): 806–812.
- van Beynum IM, Kapusta L, den Heijer M et al. Maternal MTHFR 677C>T is a risk factor for congenital heart defects: effect modification by periconceptional folate supplementation. *Eur Heart J* 2006; 27(8): 981–987.
- Beetstra S, Thomas S, Salisbury S et al. Folic acid deficiency increases chromosomal instability, chromosome 21 aneuploidy and sensitivity to radiation-induced micronuclei. *Mutat Res* 2005; 578(1–2): 317–326.
- Bosco P, Guéant-Rodriguez RM, Anello G et al. Methionine synthase (mtr) 2756 (ag) polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 ag/methionine synthase reductase (mtrrr) 66 ag, and elevated homocysteinemia are three risk factors for having a child with Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2003; 121A(3): 219–224.
- SPC Acidum folicum Léčiva 10 mg, 2016. Dostupné z: http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=15284.

MUDr. Erik Dosedla¹
MUDr. Daniel Kelij¹
prof. MUDr. P. Calda, CSc.²

¹Gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ, Nemocnica Košice-Šaca a.s.

1. súkromná nemocnica

²Gynekologicko-pôrodnická klinika

1. LF UK a VFN v Praze,

Česká republika

edosedla@nemocnicasaca.sk