

Význam aktívnej a neaktívnej formy kyseliny listovej vo výžive dojčiat, malých detí (a nielen ich)

V dnešnom diele podcastu Pediater sa bližšie pozrieme na význam kyseliny listovej – jej aktívnej a neaktívnej formy vo výžive dojčiat, a malých detí a tehotných žien a dojčiacich matiek. Host'om dnešného podcastu je prednosta II. Detskej kliniky SZU, pán profesor MUDr. Karol Kráľinský, PhD. Podcast Moderuje Jana Pekárková.

Diskutujú: prof. MUDr. Karol Kráľinský, PhD., Jana Pekárková

Počúvate podcast Pediater. Do nášho štúdia prijal pozvanie pán profesor Karol Kráľinský, s ktorým sa budeme rozprávať na tému Význam kyseliny listovej vo výžive detí a dospelých. Pán profesor, ďakujem, že ste si našli čas, vitajte v našom štúdiu.

Dobrý deň, ďakujem za pozvanie.

Pán profesor, methyltetrahydrofolát vápenatý sa už dlhodobo a bezpečne používa – teda asi od roku 2004 - v doplnkoch stravy, ktoré sú určené pre budúce maminky a tehotné ženy. V tomto roku bolo Európskym úradom pro bezpečnosť potravín, vydané kladné, pozitívne Stanovisko, pre použitie methyltetrahydrofolátu vápenatého aj v dojčenskej výžive. Je to tak?

Áno, to je pravda. Použitie bioaktívnej formy folátu v dojčenskej výžive bolo schválené v tomto roku (2021). Neskôr EFSA vydala kladné - pozitívne Stanovisko, následne bola upravená aj legislatíva pre dojčenskú výživu. Teraz je teda možné namiesto bežne používanej syntetickej kyseliny listovej, známej tiež ako kyselina pteroylmonoglutamová, obohacovať dojčenské mlieka touto bioaktívnou formou folátu – methyltetrahydrofolát (5-MTHF).

Pozitívny vplyv dokrmovania mliečnou dojčenskou výživou s obsahom tohto aktívneho folátu potvrdzuje klinická štúdia. Deti dokrmované umelým mliekom s bioaktívnou formou folátu prospievali rovnako dobre ako dojčené deti v kontrolnej skupine a mali významne vyššie hodnoty folátu v erytrocytoch než deti dokrmované štandardnou – na trhu bežne dostupnou formulou, ktorá obsahovala syntetický folát – teda syntetickú kyselinu listovú. To znamená, že z tejto biologicky dostupnej formy kyseliny listovej (folátu), v umelom mlieku dojča profituje.

Spomínali ste kyselinu listovú, kyselinu pteroylmonoglutamovú, folát, methyltetrahydrofolát, vitamín B9... Dost' sa mi to pletie. Možno by sme mohli začať úplne od začiatku. Čo sú teda vitamíny a na čo nášmu telu slúžia?

Vitamíny sú organické zlúčeniny, ktoré organizmus prijíma v potrave vo veľmi malých, tzv. stopových množstvách. V ľudskom organizme majú vitamíny funkciu katalyzátorov biochemických reakcií. Podieľajú sa na metabolizme tukov, cukrov a bielkovín.

Dnes sa venujeme najmä skupine vitamínov B, resp. vitamínu B9, kyseline listovej, folátu, ktorý je našou dnešnou témou. Podme sa na tie B-čka ale trochu pozrieť.

Áno, do skupiny vitamínov B patria: vitamín B₁ (tiamín), vitamín B₂ (riboflavín), vitamín B₃ (niacín), vitamín B₆ (pyridoxín), folát alebo tiež kyselina listová (vitamín B₉), vitamín B₁₂ (kobalamín), kyselina pantoténová, biotín. Každý z nich má v organizme svoje nezastupiteľné miesto, ale dnešnou témou pre nás bude hlavne kyselina listová.

Ktorú každá mama veľmi dobre pozná, vrátane mňa, keďže mám dve deti. Mne kyselinu listovú odporučil lekár užívať počas gravidity, ale i keď som kojila.

A urobil správne. Dokonca sa odporúča užívať kyselinu listovú niekoľko mesiacov pred a po počatí dieťaťa. Je to veľmi dôležité, počas gravidity je potreba kyseliny listovej zvýšená (minimálne o 50 %), čo by malo byť zohľadnené aj pri jej suplementácii.

- Pri jej nedostatku sa zvyšuje riziko vrodených vývojových chýb (rázštep pery a podnebia, defekty neurálnej rúry, vrodené chyby srdca),
- samovoľných potratov a predčasných pôrodov.

Kyselina listová a jej deriváty zohrávajú významnú úlohu v bunkovej diferenciácii, sú nepostrádateľné pre rast, krvotvorbu a vývoj mozgu. Aj z tohto dôvodu je dostatočný príjem folátov nevyhnutný nielen pre ženy počas gravidity, ale tiež pre dojčatá a malé deti pre podporu ich správneho rastu a vývoja.

Dobre, ale aký je rozdiel medzi folátom, methyltetrahydrofolátom, vitamínom B9 alebo obyčajnou kyselinou listovou ?

Kyselina listová (vo fortifikovaných prípravkoch známa tiež ako kyselina pteroylmonoglutamová) sa prirodzene v potrave nevyskytuje, je to syntetická zlúčenina. Používa sa pro obohacovanie potravín, spomenutej dojčenskej výživy alebo doplnkov stravy. Tato syntetická kyselina listová nemá vlastné biologické účinky. Biologicky aktívne sú až jej metabolity, vznikajúce enzymatickou premenou v pečeni. Kyselina listová a jej metabolity sa súhrnne nazývajú „foláty“.

Najvýznamnejším zo všetkých folátov je metafolin - 5-methyltetrahydrofolát, aktívna forma folátu. Vzniká účinkom enzýmu methyltetrahydrofolátreduktáza z kyseliny listovej. Takže aktívnu formu folátu si musí každý jedinec vytvoriť uvedenou

metabolickou cestou sám. Problémom ale je, že až 6 z 10 ľudí z celkovej populácie, s výraznou prevahou žien môže mať prítomnú génovú mutáciu, znižujúcu aktivitu tohto enzýmu (literatúra uvádza až o 60 %). To v praxi znamená, že napriek dostatočnému prísunu kyseliny listovej si budúca matka nevytvára adekvátne množstvo aktívneho folátu, čo nesie so sebou už vyššie spomínané riziká pre plod. Bežne nie je skrining na vyšetrenie tejto mutácie dostupný, ženy o znížení účinnosti nevedia, a preto je vhodná suplementácia aj samotným účinným metabolitom, teda 5-methyltetrahydrofolátom.

Práve 5-methyltetrahydrofolát je prevládajúcou formou prirodzene sa vyskytujúceho folátu v krvi a v materskom mlieku. Preto na rozdiel od kyseliny listovej – syntetického folátu - nie je potrebné 5-methyltetrahydrofolát pokiaľ je obsiahnutý v doplnku stravy metabolizovať či inak aktivovať. Svoj účinok poskytuje okamžite, a je biologicky dostupný pre každého. Materské mlieko obsahuje v dominantnom množstve taktiež methyltetrahydrofolát.

Pokiaľ tomu správne rozumiem a pokojne ma opravte, ak sa mýlim, aby bol účinok kyseliny listovej stopercentne efektívny pre každého, mala by byť v aktívnej forme folátov a nie vo forme kyseliny listovej, teda kyseliny pteroylmonoglutamovej, ktorá musí byť na účinnú formu metabolizovaná.

Trafili ste do čierneho. 5 - metyltetrahydrofolát, je pre organizmus priamo dostupný. Folát má pre rastúci organizmus (plod, dojča, malé dieťa) nasledujúce pozitívne účinky: tvorba červených krviniek, jadier erytrocytov, syntéza DNA, rast a delenie buniek, navyš spolu s vitamínmi B₁₂ a C podporuje zažívanie (stráviteľnosť bielkovín), má vplyv na imunitný systém v zmysle tvorby a normálnej funkcie T-lymfocytov (čiže nepriamo sa podieľa na ochrane proti patogénom). Adekvátny status folátov je proste kľúčový pre správny vývoj nielen počas tehotenstva, ale aj v dojčenskom období.

L-5-methyltetrahydrofolat (L-5-MTHF) poskytuje 1 atóm uhlíka, ktorý je využitý pre syntézu myelínu, neurotransmitterov a fosfolipidov, všetko sú to esenciálne komponenty pre normálny neurovývoj. Narušený metabolizmus 1 uhlíka môže limitovať napr. dostupnosť omega-3 nenasýtených mastných kyselín do mozgu, ktoré sú potrebné pro normálny vývoj mozgu. Preto je dostatočný príjem folátov kľúčový pre vývoj mozgu. Ako ste sama naznačila - má tiež dôležitú úlohu v tehotenstve pre vývoj plodu a následne po pôrode pre optimálny vývoj v prvých mesiacoch života.

Dostatočný príjem folátov nie je kľúčový len počas tehotenstva, ale aj počas laktácie. V materskom mlieku je dominantnou formou folátu 5-methyltetrahydrofolát (L-5-MTHF) [6]. Nemetabolizovanú kyselinu listovú je možné detekovať v malom množstve – hlavne keď matka prijíma zvýšené množstvo práve syntetickej kyseliny listové. Tá však nie je v organizme dostatočne metabolizovaná, teda ani efektívne využitá, a koluje tak v krvi či materskom mlieku. Za štandardných podmienok tak dojčené deti prijímajú v materskom mlieku predominantne L-5-MTHF.

Takže máme ďalší z argumentov na podporu dojčenia. Ale čo keď dieťa dojčené nie je. Mala by dojčenská mliečna výživa obsahovať syntetickú kyselinu listovú alebo jej aktívny metabolit vo forme folátu?

Určite je plné dojčenie vhodné pre deti minimálne do veku 6 mesiacov. Avšak realita je odlišná. Časť matiek plne nedojčí ani v pôrodnici, ich počet časom narastá a po šiestom mesiaci veku dieťaťa je dostatočne dojčená len asi pätina detí. Konverzia syntetické kyseliny listovej na aktívny L-5-MTHF prebieha v pečeni, ako bolo spomenuté. Nie všetci ale dokážu efektívne syntetickou kyselinou listovou využiť: aj dieťa, aj dospelý jedinec môže mať mutáciu enzýmového génu pre metabolizmus kyseliny listovej na jej aktívne metabolity. Nemetabolizovaná kyselina listová sa objavuje v systémovej cirkulácii, pretože nie je organizmom plne využitá. Ďalší výskum musí preveriť, či neexistuje aj negatívny účinok prítomnosti nemetabolizovanej kyseliny listovej, lebo závery predklinických štúdií sú často kontroverzné.

Spomenutá klinická štúdia s aktívnym folátom v náhradnom mlieku preukázala, že deti, ktoré prijímali aktívny folát, mali hladinu nemetabolizovanej kyseliny listovej porovnateľnú s dojčenými deťmi. Naopak v kontrolnej skupine dochádzalo k akumulácii nemetabolizovanej kyseliny listovej. Prospešný účinok suplementácie folátu v dojčenskej výžive u intervenčnej skupiny bol preukázaný vyššou hladinou folátu, tzv. Red cell factor (RCF) - RCF je indikátor dlhodobejšieho stavu folátu, pretože erytrocyty akumulujú folát prevažne počas erytropoézy.

To znamená, že folát v bioaktívnej forme v dojčenskej výžive je priamo dostupný a využiteľný pre každé dieťa. Dôležité je, že aj mlieko bolo dobre tolerované – teda. že deťom chutilo.

Musím povedať, že táto rozdielnosť medzi účinkom aktívnej a neaktívnej formy kyseliny listovej je pre mňa úplne nová informácia a už vôbec som netušila, koľko ľudí vďaka poruche metabolizmu nedokáže premeniť neaktívnu formu na formu biologicky dostupnú, teda aktívnu.

Určite nie ste sama. Na génovú mutáciu, ktorá je za poruchu enzýmu zodpovedná, sa bežne skrining nerobí. Popritom až 45 % európskych žien s tým má problém. Kyselina listová v neaktívnej forme, obsiahnutá v doplnkoch stravy alebo aj dojčenskej výžive jednoducho nemá biologické účinky. Až jej metabolity, ktoré sa enzymaticky vytvoria v pečeni, sú biologicky aktívne.

Často sú prírodný folát zo stravy a syntetická kyselina listová v potravinových doplnkoch považované za ekvivalentné a zameniteľné formy, nie je však tomu tak. Ich účinnosť ale aj biologická dostupnosť v ľudskom tele sú diametrálne odlišné.

Aké sú prírodné zdroje aktívnej formy kyseliny listovej a čo by ste odporučili tehotným, resp. dojčiacim ženám zaradiť do jedálneho lístka?

Medzi významné prírodné zdroje folátov patrí pečeň, surová, hlavne listová zelenina, orechy, obilné klíčky, celozrnné výrobky, niektoré druhy ovocia (pomaranče, mango, avokádo, banány, čerešne, jahody, maliny, egreše), mliečne výrobky (mäkké syry, plesňové syry), strukoviny, kvasnice. Folát sa enterohepatálnym obehom dostáva do veľkého krvného obehu, kde zväčša cirkuluje vo väzbe na albumín. Musíme si uvedomiť, že je pomerne náročné získať počas tehotenstva potrebné množstvo folátu z prírodných zdrojov. Pokiaľ je pred graviditou doporučený denný príjem 400 µg, behom tehotenstva je to až o polovicu viac - 600 µg.

Môžeme povedať, že folát je najzákladnejší vitamín pre tehotné ženy. Jeho získanie zo stravy je limitované aj faktom, že folát je citlivý na fyzikálne vplyvy. Teplo, svetlo a kyslík dokážu výrazne znížiť až anulovať jeho účinky. Preto sú potraviny obohatené o aktívnu formu folátu a špeciálne potravinové doplnky tak dôležité – pre matku aj dieťa. Výskum dokazuje, že dojčené deti, ktoré získavajú bioaktívny folát 5-MTHF materského mlieka majú nízke sérové koncentrácie nemetabolizovanej kyseliny listovej – folát je v organizme dojčatá plne využitý.

U nedojčených detí je potom logickým krokom pridať bioaktívny folát do náhradnej výživy určenej týmto deťom.

Pán profesor, vedeli by ste dať na záver pre našich poslucháčov nejaké zhrnutie?

Vzorové jedálne lístky ukázali, že cieľným výberom potravín bohatých na folát môžeme dosiahnuť referenčných hodnôt pre príjem kyseliny listovej s výnimkou osôb nad 65 let. Tehotné a dojčiacie ženy nemôžu pokryť zvýšené nároky na folát potravou. Podobne je to aj u detí. Možným opatrením pre zlepšenie saturácie folátom v populácii je obohatovanie potravín. Toto opatrenie je účelné za predpokladu, že budú splnené nasledujúce podmienky:

- príjem folátov je u väčšiny obyvateľstva pod doporučenými dávkami,
- potravina, ktorá má byť obohatená, musí byť konzumovaná väčšinou obyvateľstva v množstve, ktoré zaručuje relevantný prínos k saturácii,
- folát je v suplementovanej potravine pri optimálnom skladovaní a spracovaní potraviny stabilný,
- folát je z obohatenej potraviny dobre využiteľný,
- je vylúčený excesívny prísun spojený s rizikom nežiadúcich účinkov.

Z uvedeného vyplýva, že k obohateniu sú vhodné základné potraviny denného konzumu. Vhodným nosičom je napríklad múka, resp. výrobky z obilnín, no, a pre nedojčené deti náhradné dojčenské mlieka. Pre pediatrickú populáciu je dôležitý fakt, že použitie bioaktívnej vápenatej soli 5-MTHF v dojčenskej výžive dostalo kladné hodnotenie od Európskeho úradu pre bezpečnosť potravín (EFSA), a jej použitie bolo zahrnuté do príslušných právnych noriem. Je teda otázkou času, kedy sa dojčenská výživa s bioaktívnou formou folátu objaví v ponuke náhradnej výživy pre dojčatá a malé deti.

Pán profesor, ďakujeme za zaujímavý rozhovor aj za zhrnutie témy a prajem Vám pekný deň.

Dovidenia, ďakujem za pozvanie.

Ďakujeme Vám za pozornosť pri počúvaní odborného podcastu **Pediater**, ktorý je súčasťou podcastov **Medcast**. Kompletný prepis podcastu nájdete v záložke **transkript**.

Dnešnú tému podporila spoločnosť **HIPP**.

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

☐ Nemám potenciálny konflikt záujmov*

☒ Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov*

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	<u>Guerbet</u>
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	GSK, Pfizer
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	<u>HiPP</u>
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

prof. MUDr. Karol Kráľinský, PhD.
Meno a priezvisko lekára

* označiť príslušnú voľbu