

VPLYV KYSELINY LISTOVEJ NA ETIOLÓGIU VYBRANÝCH OCHORENÍ

THE INFLUENCE OF FOLIC ACID ON THE AETIOLOGY OF SELECTED DISEASES

GABRIELA ŠKREČKOVÁ¹, KVETOSLAVA RIMÁROVÁ², PETER TAKÁČ³

¹Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta zdravotníckych odborov, Katedra fyzioterapie, Prešov, Slovenská republika

²Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Lekárska fakulta, Ústav verejného zdravotníctva a hygieny, Košice, Slovenská republika

³Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura v Košiciach, Klinika fyziatrie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, Košice, Slovenská republika

SÚHRN

V článku ponúkame prehľad vplyvu folátu a kyseliny listovej na etiológiu vybraných ochorení, ako aj súčasný stav fortifikácie potravín na Slovensku a v krajinách s najväčším podielom produkcie fortifikovaných potravín. Folát a jeho syntetizovaná forma kyselina listová sú dôležitou zložkou zdravej, vyváženej stravy. Folát má významnú úlohu pri metabolizme buniek, syntéze DNA, RNA a proteínov. Príjem folátu je dôležitý z hľadiska profylaxie niektorých ochorení. Významnú úlohu zastáva v limitovaní prevalence vrodených deformít neurálnej trubice, hyperhomocysteinémie, niektorých typov rakoviny či zmiernení prejavov Alzheimerovej choroby. Suplementácia nedostatku príjmu folátu v strave je zabezpečovaná fortifikáciou potravín.

Kľúčové slova: kyselina listová, prevencia chorôb, fortifikácia potravín

SUMMARY

In the article we offer an overview of the influence of folate and folic acid on the aetiology of selected diseases, as well as the current state of food fortification in Slovakia and countries with the largest share of fortified food production. Folate and its synthesized form of folic acid are an important component of a healthy, balanced diet. Folate plays an important role in cell metabolism, DNA, RNA and protein synthesis. Folate intake is important for the prophylaxis of some diseases. It plays an important role in limiting the prevalence of congenital neural tube deformities, hyperhomocysteinemia, certain types of cancer or in alleviating the symptoms of Alzheimer's disease. Supplementation of folate intake deficiency in the diet is ensured by food fortification.

Key words: folic acid, disease prevention, food fortification

<https://doi.org/10.21101/hygiena.a1810>

Úvod

Folát a jeho syntetizovaná forma kyselina listová (KI) je typ vitamínu B, ktorý je dôležitý pri syntéze i oprave DNA a zároveň sa podieľa pri tvorbe červených krviniek. Nedostatočná konzumácia kyseliny listovej sa môže prejaviť už v priebehu niekoľkých týždňov anémiou. Účinok kyseliny listovej v etiológii ochorení je predmetom vedeckého skúmania, pričom sa sledujú jeho benefity pri prevencii chorôb, ako aj dôsledky jeho chronického nedostatku či naopak nadmerného príjmu. V článku ponúkame aktuálny prehľad publikovaných štúdií zaoberajúcich sa vplyvom folátu a kyseliny listovej na prevenciu, vznik a liečbu vybraných ochorení.

Folát a jeho účinky boli prvýkrát vedecky popísané anglickou hematologickou Lucy Willsovou, ktorá ženám z chudobných častí Indie s makrocytovou anémiou odporučila užívať extrakt z kvasníc (1). Ľudský or-

ganizmus získava folát z konzumácie tmavozelenej listovej zeleniny, ako je brokolica, špargľa, ružičkový kel, fazuľa, šošovica, ale aj z koreňovej zeleniny, citrusových plodov či orechov, pečene a obličiek. Po absorpcii v tenkom čreve sa uvoľňuje do krvného obehu a vychytáva sa pečeňou, ktorá je hlavným regulátorom homeostázy folátov. V plazme sa až 40 % folátu viaže na nosné proteíny, ako sú albumín a transferín.

Pojem „kyselina listová“ zaviedli Mitchell so spolupracovníkmi po jej chemickej izolácii z listov špenátu (2). Kyselina listová je syntetizovanou formou folátu a je doplnkom potravinových polotovarov, kam sa umelo pridáva (múka, cestoviny, cereálie a pod.). Táto fortifikácia potravín je povinná od roku 1998 na základe odporúčania americkej asociácie Správa potravín a liečiv (FDA) z dôvodu potvrdeného vplyvu kyseliny listovej na výskyt vrodených porúch neurálnej trubice a aterosklerózy (3).

Normálna hladina celkového folátu v sére je 5–15 µg/ml. Vyššie percento folátu sa ukladá v pečeni, časť

v krvi a v tkanivách. Hladiny folátu v sére pod 5 µg/ml naznačujú jeho nedostatok a pri hladine pod 2 µg/ml už bola pozorovaná megaloblastická anémia (4). Americké Centrum pre kontrolu chorôb a prevenciu (CDC) odporúča príjem 200 µg kyseliny listovej na deň a u žien vo fertilnom veku príjem 400 µg kyseliny listovej denne (3).

Folát a jeho syntetizovaná forma kyselina listová sú častým doplnkom prevencie viacerých vrodených a degeneratívnych chorôb: prenatálne malformácie neurálnej trubice, rázštep pery a podnebia, kardiovaskulárne ochorenia vrátane cievnej mozgovej príhody, diabetes, niektoré typy rakoviny a iné. Populárny sa stal ako doplnok stravy predovšetkým v komunitách preferujúcich naturálne formy terapie. O jeho účinku, ako aj o spôsobe liečby, sa však v odborných kruhoch stále diskutuje. Porovnávajú sa možné škodlivé účinky suplementácie KL (napr. preneoplastické a neoplastické lézie podporujúce vznik rakoviny) a potenciálne zdravotné benefity (napr. prevencia aterosklerózy a defektov neurálnej trubice; zlepšenie kognitívnych funkcií pacientov s Alzheimerovou chorobou).

Hyperhomocysteinémia

Homocystein (HCY) je aminokyselina, ktorá sa prirodzene vytvára v tele ako medziprodukt pri metabolizme metionínu. Ten sa prijíma v potrave vo forme živočíšnych bielkovín. Aby mohla prebehnúť metabolická reakcia, sú k nej potrebné tzv. kofaktory – folát, vitamíny B6 a B12. Plazmatická koncentrácia homocysteínu je bežne používaným funkčným indikátorom stavu folátu, pretože hladiny homocysteínu stúpajú, keď telo nedokáže premeniť homocystein na metionín v dôsledku nedostatku 5-MTHF (5-methyltetrahydrofolate). Hladiny homocysteínu však nie sú vysoko špecifickým indikátorom stavu folátu, pretože môžu byť ovplyvnené inými faktormi (dysfunkcia obličiek, deficit vitamínu B12 a pod.). Najčastejšie používaná hraničná hodnota pre zvýšené hladiny homocysteínu je 16 µmol/l, hoci sa použili aj o niečo nižšie hodnoty 12 až 14 µmol/l. Na hodnotenie stavu folátu v populáciách bola navrhnutá hranica homocysteínu 10 µmol/l (4).

HCY bol objavený v roku 1934 nositeľom Nobelovej ceny de Vigneaudom, no až o 55 rokov neskôr sa zistilo, že jeho zvýšená koncentrácia v krvi sa vyskytuje u pacientov trpiacich aterosklerózou a recidivujúcimi tromboembóliami (6). Toto zistenie, podporené množstvom observačných štúdií, viedlo k prijatiu všeobecného konsenzu: hyperhomocysteinémia je rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení. Nasledujúce výskumy potvrdili, že dysfunkcia vitamínov B6, B12 a kyseliny listovej zvyšuje hladinu HCY v krvi – už denná suplementácia 0,5–5,0 mg kyseliny listovej znižuje plazmatické hladiny HCY približne o 25 % (7).

Novšie klinické štúdie však spochybňujú postavenie homocysteínu ako rizikového faktora kardiovaskulárnych ochorení. Vychádzajú pritom z výsledkov klinických štúdií, že suplementácia kyseliny listovej a vitamínov B6 a B12 síce znižuje hladinu homocysteínu v plazme, ale neznižuje výskyt kardiovaskulárnych ochorení (8). Chýba totiž priamy dôkaz zníženia celkovej mortality a morbidita kardiovaskulárnych ochorení po diétnych a medikamentózných zásahoch. Lietava a kolektív (9)

v prijatom „Homocysteínovom konsenze 2020“ konštatujú, že vzťah medzi kardiovaskulárnymi ochoreniami a hladinami HCY je voľný a skreslený početnými interferujúcimi faktormi, ako je nízka hladina folátu, vitamínov B6 a B12, ďalej faktormi ovplyvňujúcimi vstrebávanie vitamínov v tráviacom trakte a ich vylučovanie obličkami (napr. pri chronickej renálnej insuficiencii).

Hypertenzia

Niekoľko vedeckých štúdií, ktoré skúmali úlohu kyseliny listovej v prevencii vysokého krvného tlaku, došlo k záverom, že poskytuje benefity pri znížení rizika ochorenia. Nedávna metaanalýza 12 randomizovaných štúdií publikovaná McRaeom (10) konštatovala, že denná suplementácia aspoň 5 mg KL minimálne 6 týždňov môže mierne znížiť systolický krvný tlak, aj keď skutočný klinický prínos sa dosiahne až zlepšením funkcie endotelu. Dlhodobé užívanie KL v mladších vekových skupinách má priaznivý účinok na krvný tlak a môžeme ju zaradiť k preventívnym nástrojom esenciálnej hypertenzie. Dve spojené prospektívne štúdie, Nurses Health Study I. a II., sledovali skupiny žien vo veku 27–44 rokov a vo veku 43–70 rokov s hypertenziou v anamnéze a s priznaným pravidelným užívaním folátu v potrave a kyseliny listovej vo výživových doplnkoch. Po analýze dát autori štúdie dospeli k záverom, že mladšie ženy, ktoré konzumovali aspoň 1 000 µg/deň celkového množstva folátu, mali znížené riziko hypertenzie v porovnaní s tými, ktoré konzumovali menej ako 200 µg folátu denne (11). Čínska dvojito zaslepená klinická štúdia sledovala užívanie Enalaprilu v kombinácii s kyselinou listovou u dospelaj populácie bez prítomnosti cievnej mozgovej príhody a infarktu v anamnéze. Závěry štúdie potvrdili významné zníženie rizika mozgovej príhody u osôb s nízkymi východiskovými hladinami folátu (12).

Cievne mozgové príhody

Kyselina listová je spájaná s cievnyimi mozgovými príhodami prostredníctvom homocysteínu: o 25 % nižšia zvyčajná hladina celkového homocysteínu znižuje riziko mozgovej príhody o 19 %, pričom folát, ako kofaktor enzýmov podieľajúcich sa na metabolizme homocysteínu, môže znížiť celkový homocystein o 20–25 % (13). Hsu a kolektív (14) vykonali metaanalýzu 13 randomizovaných kontrolných štúdií s 65 812 respondentami, ktorí užívali kyselinu listovú. Závěry potvrdili významné zníženie rizika mozgovej príhody predovšetkým v tých krajinách, v ktorých nie je riadená fortifikácia potravín. Huo a kolektív (12) uviedli, že kombinácia Enalaprilu a kyseliny listovej znižuje výskyt prvej mozgovej príhody v porovnaní s užívaním samotného Enalaprilu. V porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali samotný Enalapril, mali tí, ktorí dostávali kombinovanú liečbu, nižšie riziko prvej cievnej mozgovej príhody (2,7 % oproti 3,4 %), nižšie riziko prvej ischemickej cievnej mozgovej príhody (2,2 % oproti 2,8 %) a nižšie riziko kombinácie infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody (3,1 % oproti 3,9 %). Štúdia zároveň preukázala, že východisková hladina kyseliny listovej u pacienta je dôležitým determinantom rizika mozgovej príhody a účinnosti kombinovanej liečby s folátmi.

Defekty neurálnej rúry

Defekty neurálnej rúry (Neural Tube Defects – NTDs) sú najčastejšie vrodené malformácie centrálného nervového systému, ktoré sú výsledkom zlyhania uzáveru neurálnej rúry počas embryogenézy. Prevalencia NTDs sa značne líši od 1 do 10 na 1 000 pôrodov v závislosti od geografickej oblasti a etnického zoskupenia (15). Pri vzniku NTDs sa predpokladá súhra genetických a nutričných faktorov, ako aj možný vplyv teratogénov z vonkajšieho prostredia. Prvá štúdia, ktorá jednoznačne preukázala embryoprotektívny efekt kyseliny listovej, bola publikovaná pred 30 rokmi. Medical Research Council Vitamin Study Research Group (16) uskutočnil rozsiahlu randomizovanú kontrolovanú štúdiu v súbore 1 817 žien z 33 centier v siedmich krajinách, v ktorej zhodnotil účinok kyseliny listovej na opätovný výskyt NTDs. Závbery potvrdili, že 4 µg suplementácia kyseliny listovej na deň znížila riziko NTDs o 72 % v porovnaní s kontrolnou skupinou (bez suplementácie kyseliny listovej). Po spustení povinnej fortifikácie kyseliny listovej došlo k zníženiu incidence určitých typov NTDs, najmä spina bifida. V Južnej Amerike (Chile, Argentína) bol zaznamenaný až 50% pokles výskytu prípadov spina bifida (17). CDC odporúča ženám vo fertilnom veku príjem 400 µg kyseliny listovej denne. Užívanie KL v gravidite by malo odrážať individuálnu fyziologickú potrebu ženy pre folát, odvodenú z laboratórneho vyšetrenia. Odporúča sa vykonávať prevenčný skrining na identifikáciu potencionalne rizikových žien vo fertilnom veku na základe koncentrácie folátu v červených krvinkách (3).

Orofaciálny rázštep pery a podnebia

Rázštepy pery a podnebia sú častou vrodenou vadou komplexnej genetickej a environmentálnej etiológie. Pre ochorenie je typický jeho zvýšený geografický výskyt – v ázijských krajinách a v indiánskej populácii, ako aj nízky socioekonomický status matiek. Prevencia rázštepu pery a podnebia novorodencov je podmienená užívaním dávok kyseliny listovej nad 6 µg denne už v období pred tehotenstvom matky, s pokračovaním minimálne do obdobia vývinu podnebia, čo je do 8 týždňa gravidity. Írska populačná kohortová štúdia „Growing Up in Ireland“ zisťovala užívanie kyseliny listovej matkami počas tehotenstva. Vedecká štúdia bola založená na viac ako 10 000 rodičovských dotazníkoch. Prevalencia rázštepu pery a podnebia bola 1,98 na 1000 deväťmesačných detí. Pomer pravdepodobnosti pre rázštep pery bol 4,36-krát vyšší u dojčiat matiek, ktoré neužívali kyselinu listovú počas prvých 3 mesiacov tehotenstva, v porovnaní s tými, ktoré mali príjem folátu počas prvého trimestra (18).

Rakovina

Kyselina listová má v liečbe nádorov zaujímavú históriu. Na začiatku štyridsiatych rokov minulého storočia uskutočnil Leuchtenberger a kolektív (19) výskum, pri ktorom zaznamenal regresiu nádorov prsníka po podávaní koncentráty kyseliny listovej u myší. Na základe ich zistení, v súlade s vtedajšou výskumnou etikou,

sa Sidney a Fáber (20) rozhodli liečiť päť detí s leukémiou polyglutamátovými konjugátmi KL. Podávanie KL však urýchlilo progresiu ochorenia. Tento ich objav vytvoril teóriu, že proliferácia leukemických buniek môže byť regulovaná prísunom kyseliny listovej, a to tým, že jeden z antagonistov KL – aminopterín, spôsobil úplné remisie u detí s akútnou leukémiou. Tento objav tak predznamenal začiatok modernej éry chemoterapie na báze antifolátov.

Pozícia folátu vo vývoji a progresii rakoviny je aj v súčasnosti v odbornej verejnosti veľmi kontroverzná. Základ vedeckého problému spočíva v otázke, či KL, alebo vysoký príjem folátu v strave z doplnkových zdrojov a ich následná koncentrácia v krvi, môžu zvýšiť riziko rakoviny. Folát totiž sprostredkuje prenos jednonukleotidových jednotiek zapojených do biosyntézy nukleotidov a biologických metylácií, ktorých odchýlky sú neoddeliteľne spojené so vznikom rakoviny. U obyvateľov severnej Ameriky bol po roku 2000 detegovaný zvýšený príjem KL o 30–40 %. Príčinou bol nadbytočný príjem potravy s prirodzeným obsahom folátu, príjem umelo fortifikovanej stravy, denné užívanie vitamínových doplnkov, pitie nutričných nápojov a konzumácia výživových tyčínok. Denný príjem folátov tak prirodzene prekročoval odporúčané hodnoty. Vytvorili sa asociácie so zvýšeným počtom novodiagnostikovaných pacientov nad 50 rokov s rakovinou hrubého čreva, konečníka a prostaty, žijúcich v severnej Amerike (21).

Spory o vplyve kyseliny listovej na vznik alebo priebeh rakoviny sú na odbornej úrovni potvrdzované či dementované klinickými výskumami a ich metaanalýzami. Quin a kolektív (22) sa zamerali na meranie účinku suplementácie kyseliny listovej na riziko rakoviny. Ich výsledky naznačujú, že suplementácia kyseliny listovej nemá významný vplyv na celkový výskyt rakoviny, kolorektálneho karcinómu, rakoviny prostaty, pľúc, prsníka alebo hematologickej malignity, ale znižuje riziko melanómu. Na druhej strane, výskum Fifea a kolektív (23) zameraný na kolorektálny karcinóm s dlhodobou suplementáciou KL udáva takmer nulový vplyv na recidívu adenómu do 3 rokov. Avšak užívanie KL dlhšie ako 3 roky už zvyšuje riziko vzniku adenomatózných lézií hrubého čreva (pomer pravdepodobnosti 1,35). Asi najviac diskutovaným typom rakoviny, negatívne spájaným s kyselinou listovou, je rakovina prostaty. Známa je klinická štúdia Figueiredo (24) o komplexnej úlohe folátu v karcinogéze prostaty. Závbery poskytujú dôkazy o tom, že už denná suplementácia 1 µg KL zvyšuje riziko rakoviny prostaty.

Rozporuplná úloha folátu a kyseliny listovej v prevencii chorôb a naopak v karcinogéze dáva priestor pre ďalšie klinické štúdie. Zostáva niekoľko dôležitých otázok o jej účinkoch, vrátane dávkovania a načasovania suplementácie KL. Nejasné stále ostávajú optimálne denné príjmy pri jednotlivých typoch a štádiách rakoviny.

Alzheimerova choroba

Súvislosť nedostatku folátu a zvýšených plazmatických koncentrácií homocysteínu s depresiou a demenciou bola potvrdená u mnohých neurologických a psychiatrických geriatrických pacientov a je podporovaná množstvom vedeckých štúdií. Deficit folátu môže pri-

márne súvisieť so starnutím, sekundárne môže nastať v dôsledku duševnej choroby, no na progresiu choroby vplyva doba trvania a stupeň deficitu. Vedci predpokladajú, že zvýšené hladiny homocysteínu môžu mať negatívny vplyv na mozog prostredníctvom mnohých mechanizmov, vrátane cerebrovaskulárnej ischémie vedúcej k smrti neurónových buniek a inhibície metylačných reakcií (25). Metaanalýza publikovaná Zhangom (26) komplexne vyhodnotila asociácie medzi hladinami Alzheimerovej choroby (AD) a folátu. Súhrnné výsledky ich práce ukázali, že hladina folátu u pacientov s AD bola nižšia v porovnaní so zdravými kontrolnými skupinami. Definovali, že nedostatok folátu ($<13,5$ nmol/l) zvyšuje riziko AD a dostatočný denný príjem folátu (≥ 400 µg/deň) naopak znižuje riziko výskytu AD. Supplementácia KL môže spomaliť kognitívny pokles a atrofiu mozgu u pacientov s miernou kognitívnou poruchou. Túto teóriu potvrdila aj vedecky známa komunitná Framinghamská štúdia so závermi, že zvýšená hladina homocysteínu zdvojnásobila výskyt Alzheimerovej choroby (27).

Nežiaduce účinky nadmerného užívania kyseliny listovej

Nežiaduce účinky nadmerného užívania folátu v strave a syntetickej kyseliny listovej v doplnkoch sme už spomenuli v súvislosti s kolorektálnym karcinómom a jej vplyvom na urýchlenie progresie preneoplastických lézií. Vynára sa aj možné riziko maskovania nedostatku vitamínu B12 vysokým príjmom KL, čo môže viesť k anémii či k poruchám kognitívnych funkcií (27). Negatívny účinok nadmerného užívania KL (1 000 µg za deň) z doplnkov matiek počas perikoncepcného obdobia bol spojený s nižším skóre testov na kognitívny vývoj ich detí vo veku 4–5 rokov (28). Kontroverznou je otázka možného vzniku kongenitálnych malformácií

u detí matiek užívajúcich vysoké dávky kyseliny listovej, vzhľadom na jej možné ovplyvnenie metabolizmu zinku.

Fortifikácia potravín kyselinou listovou

Globálna databáza pre fortifikáciu potravín (Global Fortification Data Exchange, GFDx) zaznamenáva fortifikačné údaje zo 196 krajín s pravidelnou ročnou aktualizáciou štatistických dát. Fortifikácia potravín v jednotlivých krajinách je buď nariadená právnym predpisom, alebo je dobrovoľná či odporúčaná nadnárodnými spoločenstvami (WHO, právne predpisy parlamentu EÚ a pod.) (tab. 1).

Krajiny s najvyššou produkciou múky majú zavedenú povinnú alebo dobrovoľnú fortifikáciu, pretože sú zároveň aj jej distribútormi (tab. 2). Podľa GFDx bolo na Slovensku v roku 2020 v ponuke celkovo 510 000 t potravín z fortifikovanej pšeničnej múky, v Českej republike 900 000 t. Posledné hlásenia Slovenska o potravinách z kukuričnej múky sú z roku 2013 – celkovo 22 000 t potravín. Posledné hlásenia z Českej republiky sú z roku 2017 – 0 t (29).

Len 3 európske krajiny majú nariadenú fortifikáciu pšeničnej múky KL: Anglicko (2 mg/kg), Moldavsko (1,4 mg/kg) a Kosovo (1,5 mg/kg). Krajiny EÚ, vrátane Slovenska, sú zaradené do skupiny s odporúčanou fortifikáciou, pretože potravinové komisie štátov EÚ sa nezhodli na prijatí nariadenej fortifikácie. Argumentovali nedostatočne preskúmaným, či už pozitívnym alebo negatívnym, efektom fortifikácie potravín KL na niektoré vybrané ochorenia. Fortifikácia KL pre štáty EÚ tak ostáva len vo forme odporúčaní s paralelne prebiehajúcim ďalším výskumným procesom. WHO odporúča fortifikáciu potravín KL na úrovni 1,3 mg/kg (min. 0,6 mg/kg; max. 2,3 mg/kg) (30).

Tab. 1: Fortifikácia kyselinou listovou – počet štátov

Potravina	Počet krajín s povinnou fortifikáciou (n)	Počet krajín s dobrovoľnou fortifikáciou (n)
Pšeničná múka	86	85
Kukuričná múka	18	148

Poznámka: V niektorých krajinách je fortifikovaná len jedna z uvedených potravín.
Zdroj: GFDx (29)

Tab. 2: Produkcia potravín fortifikovaných kyselinou listovou pre rok 2020

	Všetky krajiny	Fortifikácia	Výnos (t)	Európa	Fortifikácia	Výnos (t)
Potraviny z pšeničnej múky	1. Čína	PF	93 901 000	1. Rusko	DF	19 080 000
	2. India	DF	83 511 000	2. Taliansko	DF	8 825 000
	3. USA	PF	26 526 000	3. Francúzsko	DF	7 779 000
				17. Česká republika	DF	900 000
				22. Slovensko	DF	510 000
Potraviny z kukuričnej múky	1. Mexiko	PF	14 813 000	1. Nemecko	DF	928 000
	2. India	DF	10 647 000	2. Francúzsko	DF	893 000
	3. Čína	DF	10 482 000	3. Ukrajina	DF	846 000

PF – povinná fortifikácia; DF – dobrovoľná fortifikácia; t – tona

Údaje o potravinách z kukuričnej múky na Slovensku a v Čechách pre rok 2020 v tabuľke neuvádzame, pretože neboli k dispozícii. Posledné hlásenie o potravinách z kukuričnej múky zo Slovenska bolo v roku 2013 – 22 000 t, posledné hlásenie zo Českej republiky bolo v roku 2017 – 0 t.

Zdroj: GFDx (29)

Tab. 3: Podiel celkového folátu vo fortifikovaných potravinových surovinách na Slovensku

Potravina	100 g jedlého podielu
Pšeničná múka polohrubá výberová	11 µg
Pšeničná múka hladká T 650	19 µg
Ražná múka celozrnná	79 µg
Ražná múka chlebová	64 µg
Ražná múka vyrážková	23 µg
Ryžová múka	10 µg
Jačmenné krúpy	180 µg
Kukuričná krupica T 1200	10 µg
Kukuričná krupica T 600	5 µg

Zdroj: Online potravinová databáza (31)

Záver

V súčasnosti máme k dispozícii množstvo dôkazov o účinku folátu a kyseliny listovej na zdravie, čo vedie k jej priamemu využitiu v prevencii a liečbe chorôb. Kyselina listová je stále odborne skúmaná z pohľadu ideálneho dávkovania pri viacerých ochoreniach. Vplyv suplementácie kyseliny listovej počas obdobia pred otehotnením na zníženie výskytu defektov neurálnej trubice je dobre známy a preukázateľný. Polemiky o priaznivom účinku sú vedené predovšetkým v súvislosti s rakovinou prostaty a leukémiou. Tieto kontroverzné názory si preto vyžadujú ďalšie skúmanie, predovšetkým z pohľadu ideálneho dávkovania KL pri sledovaní účinku na konkrétne ochorenie alebo symptóm. Suplementácia a liečivé výhody kyseliny listovej pri niektorých ochoreniach by sa mali odporúčať len vtedy, keď sú jej priaznivé účinky u ľudí dobre preukázané.

Podakovanie:

Práca podporovaná grantovým projektom KEGA 008UPJŠ-4/2020 a KEGA 010UPJŠ-4/2021 a vnútornými projektami IPEL VVGS-2019-1221 a IPEL VVGS-2019-1383.

Stret záujmov: žiadny.

LITERATÚRA

- Hoffbrand AV, Weir DG. The history of folic acid. *Br J Haematol*. 2001 Jun;113(3):579-89.
- Mitchell HK, Snell EE, Williams RJ. The concentration of "folic acid". *J Am Chem Soc*. 1941;63(8):2284.
- Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep*. 1992 Sep 11;41(RR-14):1-7.
- PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [cited 2022 March 17]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=folic%20acid%20used>.
- Office of Dietary Supplements [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2021 [cited 2022 March 28]. Folate. Fact sheet for health professionals. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>.
- Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med*. 1989 Nov;114(5):473-501.
- Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, Fuller MC, Lerner ZI, Sibley GT, et al. Folic acid supplementation in patients with elevated homocysteine levels. *Adv Ther*. 2020 Oct;37(10):4149-64.
- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006 Apr 13;354(15):1567-77.
- Lietava J, Blažíček P, Čaprnda M, Rašlová K, Tisoňová J, Vohnout B. Homocysteínový konsenzus. *AtheroRev*. 2020;5(1):8-15.
- McRae MP. High-dose folic acid supplementation effects on endothelial function and blood pressure in hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Chiropr Med*. 2009 Mar;8(1):15-24.
- Forman JP, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC. Folate intake and the risk of incident hypertension among US women. *JAMA*. 2005 Jan 19;293(3):320-9.
- Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al; CSPPT Investigators. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Apr 7;313(13):1325-35.
- Homocysteine Lowering 'Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2005 Oct;82(4):806-12.
- Hsu CY, Chiu SW, Hong KS, Saver JL, Wu YL, Lee JD, et al. Folic acid in stroke prevention in countries without mandatory folic acid food fortification: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke*. 2018 Jan;20(1):99-109.
- Au KS, Ashley-Koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev Disabil Res Rev*. 2010;16(1):6-15.
- Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet*. 1991 Jul 20;338(8760):131-7.
- Castañó PM, Aydemir A, Sampson-Landers C, Lynen R. 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 Jun;17(6):1375-83.
- Kelly D, O'Dowd T, Reulbach U. Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract*. 2012 Jul;62(600):e466-72.
- Leuchtenberger R, Leuchtenberger C, Laszlo D, Lewisohn R. The influence of "folic acid" on spontaneous breast cancers in mice. *Science*. 1945 Jan 12;101(2611):46.
- Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med*. 1948 Jun 3;238(23):787-93.
- Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):665-73.
- Qin X, Cui Y, Shen L, Sun N, Zhang Y, Li J, et al. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2013 Sep 1;133(5):1033-41.
- Fife J, Raniga S, Hider PN, Frizelle FA. Folic acid supplementation and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2011 Feb;13(2):132-7.
- Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Mar 18;101(6):432-5.
- Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annu Rev Nutr*. 2016 Jul 17;36:211-39.
- Zhang X, Bao G, Liu D, Yang Y, Li X, Cai G, et al. The association between folate and Alzheimer's disease: a system-

- matic review and meta-analysis. *Front Neurosci.* 2021 Apr 14;15:661198. doi: 10.3389/fnins.2021.661198.
27. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2002 Feb 14;346(7):476-83.
 28. Valera-Gran D, Navarrete-Muñoz EM, Garcia de la Hera M, Fernández-Somoano A, Tardón A, Ibarluzea J, et al; INMA Project. Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4-5 y of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Am J Clin Nutr.* 2017 Sep;106(3):878-87.
 29. Global Fortification Data Exchange [Internet]. GFDx; 2022 [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://fortificationdata.org/chart-availability/>.
 30. Allen L, de Benoist B, Dary O, Hurrell R, editors. Guidelines on food fortification with micronutrients. Geneva: World Health Organization; 2006.
 31. Národné potravinárske a poľnohospodárske centrum. On-line potravinová databáza [Internet]. Bratislava: Výskumný ústav potravinársky; 2022 [cited 2022 Mar 28]. Available from: <http://www.pbd-online.sk/>.

Doručené do redakcie: 5. 5. 2022

Prijaté do tlače: 25. 8. 2022

Doc. MUDr. Kvetoslava Rimárová, CSc.

Ústav verejného zdravotníctva a hygieny

Lekárska fakulta

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Šrobárova 2

040 01 Košice

Slovenská republika

E-mail: kvetoslava.rimarova@upjs.sk

ZDRAVÍ DĚTÍ A VNITŘNÍ OVZDUŠÍ VE STŘEDOEVRÓPSKÝCH ŠKOLÁCH

Existují studie, které přinesly zásadní poznatky o vztazích mezi kvalitou vnitřního ovzduší a ukazateli zdraví u školních dětí. Přesto zůstávají některé nesrovnalosti a mezery ve znalostech. V publikované mezinárodní studii Indoor Air Quality (InAirQ), financované evropskými fondy, byly proto znovu zkoumány asociace mezi zdravotními ukazateli u dětí a expozicí polutantů v ovzduší školních budov. Studie proběhla v pěti zemích střední Evropy a podílelo se na ní pět odborných a vědeckých institucí, dvě z Maďarska a po jedné z Česka (Státní zdravotní ústav, garanti B. Kotlík a H. Kazmarová), z Itálie, z Polska a ze Slovinska. Studie se uskutečnila v letech 2017–18, celkem bylo zapojeno 64 základních škol a byly sledovány symptomy jako alergie, astmoidní projevy, oční, kožní a dýchací příznaky a celkové, nespecifické zdravotní problémy. Zdrojem informací bylo 1 084 dotazníků vyplněných rodiči.

Nejčastější výskyt astmoidních příznaků byl u slovinských dětí, respirační, kožní a nespecifické obecné symptomy se objevovaly nejčastěji u polských dětí. Signifikantní asociace mezi polutanty a respiračními příznaky byly zjištěny: mezi nosní obstrukcí a etylbenzenem, xyleny, formaldehydem a PM_{2,5}, mezi bolením v krku a formaldehydem, acetaldehydem, propionaldehy-

dem, hexanalem a CO₂, mezi dusným vzduchem, dráždivým kašlem a PM_{2,5}. Vysoké koncentrace aromatických uhlovodíků měly vztah ke kožním projevům. Další signifikantní asociace byla mezi frekvencí bolestí hlavy a únavy a dusna ve spojení s koncentracemi hexanalů. Srovnání nynějších výsledků s minulými studiemi ukázalo, že frekvence symptomů se za posledních dvacet let v podstatě nezměnila.

Největší znepokojení vyvolávají ve školních třídách koncentrace těkavých uhlovodíků (benzen, ethylbenzen a xyleny), aldehydů (formaldehyd, acetaldehyd, propionaldehyd a hexanal), PM_{2,5} a CO₂. Další aktivity ke sledování zdravotních účinků kvality vnitřního prostředí a častější sledování zdravotních účinků by mohly nynější výsledky zpřesnit, uzavírají autoři.

Szabados M, Kakucs R, Páldy A, Kotlík B, Kazmarová H, Dongiovanni A, et al. Association of parent-reported health symptoms with indoor air quality in primary school buildings - the InAirQ study. Build Environ. 2022 Aug 1;221:109339. doi: 10.1016/j.buildenv.2022.109339.

Jaroslav Kríž