

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

PREHRAMBENO – TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

PREDDIPLOMSKI STUDIJ PREHRAMBENE TEHNOLOGIJE

Antonia Huđek

Folna kiselina kao dodatak prehrani i bioaktivna komponenta hrane

završni rad

Osijek, 2015.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

PREDDIPLOMSKI STUDIJ PREHRAMBENA TEHNOLOGIJA

Nastavni predmet

Funkcionalna hrana i dodaci prehrani

FOLNA KISELINA KAO DODATAK PREHRANI I BIOAKTIVNA
KOMPONENTA HRANE

Završni rad

Mentor: doc. dr. sc. Ines Banjari

Studentica: Antonia Huđek

MB: 3409/10

Mentor: doc. dr. sc. Ines Banjari

Predano (datum):

Pregledano (datum):

Ocjena:

Potpis mentora:

FOLNA KISELINA KAO DODATAK PREHRANI I BIOAKTIVNA KOMPONENTA HRANE

SAŽETAK

Folna kiselina je vitamin B skupine (B₉ vitamin) koji je topljiv u vodi. Folna kiselina je neophodna ljudskom tijelu u mnogim metaboličkim procesima, a njezin je utjecaj posebice važan kada se govori o replikaciji genetskog materijala, diobi somatskih stanica i C1 metabolizmu. Budući da organizam ne može sam sintetizirati folnu kiselinu, neophodno je unijeti ju hranom ili, u krajnjim slučajevima, dodacima prehrani ili kroz obogaćenu hranu.

Posebno je važna u trudnoći jer njen deficit može uzrokovati pobačaje te određene anomalije ploda. Dva najčešća ozbiljna porođajna defekta mozga i kralježnice su spina bifida i anencefalija, a mogu se korigirati isključivo prije nego se neuralna cijev ne zatvori, odnosno oko 24. dana nakon začeća, prije nego žena shvati da je trudna. Zbog toga se preporučuje uzimanje folne kiseline prilikom planiranja trudnoće. Istraživanjima je utvrđeno kako uzimanje dodataka prehrani koji sadrže folnu kiselinu smanjuju incidenciju ovih defekata za 40 do preko 80%. Iako je uloga s aspekta trudnoće najistaknutija, folna kiselina se pokazala važnom kako u kardiovaskularnom tako i u neurološkom smislu.

Folati su široko rasprostranjeni u namirnicama, no njihova bioraspoloživost varira od 25 do 50%. Valja napomenuti kako je veliki broj država uveo obvezno obogaćivanje brašna i pekarskih proizvoda folnom kiselinom. Bojazan postoji kod starije populacije jer visok unos folne kiseline maskira deficit vitamina B12 koji ima važne neurološke i mentalne funkcije i potencijalno je letalan za ovu populaciju.

Ključne riječi: folati, deficit, trudnoća, defekti neuralne cijevi, obogaćivanje hrane, dodatak prehrani

FOLIC ACID AS A FOOD SUPPLEMENT AND BIOACTIVE FOOD COMPONENT

SUMMARY

Folic acid is a water soluble vitamin B complex (vitamin B9). Folic acid is essential for a human body for several metabolic processes and its influence is specially important for replication of genetic material, division of somatic cells and C1 metabolism. Since the human body can not synthesise folic acid it needs to be consumed through various food sources, or in extreme cases via supplements or fortified foods. Folic acid is extremely important during pregnancy since its deficiency can cause abortion or certain abnormalities in the fetus development. The two most common pregnancy defects of brain and spine include spina bifida and anencephaly, both of which can be altered only before the neural tube closure, i.e. around 24th day after conception, before woman even realizes she is pregnant. Therefore, supplementation with folic acid is recommended during pregnancy planning. Studies have shown that taking folic acid supplements reduce the risk of neural tube defect from 40 to 80%. Even though the importance of folic acid from the aspect of pregnancy is the most emphasized, folic acid is significant in cardiovascular and neurological health.

Folates are widely abundant in foods, but their bioavailability varies from 25 to 50%. It should be noted that numerous countries have introduced obligatory fortification of flour and bakery products with folic acid. Certain alert exist for elderly people since high intake of folic acid masks vitamin B12 deficiency that plays an important role in neurological and mental functioning, and can be potentially lethal for this population.

Key words: folates, deficiency, pregnancy, neural tube defects, food fortification, supplements

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. FOLNA KISELINA I FOLATI.....	2
3. STRUKTURA FOLNE KISELINE	3
4. FOLATI U HRANI.....	4
4. 1. IZVORI FOLATA	4
4. 2. STABILNOST I BIORASPOLOŽIVOST	5
4. 3. OBOGAĆIVANJE HRANE	6
5. FOLNA KISELINA KAO DODATAK PREHRANI	8
6. ULOGA FOLATA U ORGANIZMU	9
6. 1. DEFICIT FOLATA.....	9
6. 2. DEFEKT NEURALNE CIJEVI	12
7. ZDRAVSTVENE PREPORUKE I POTREBA ZA FOLATIMA.....	15
8. ZAKLJUČAK	19
9. LITERATURA	20

1. UVOD

Folna kiselina pripada vitaminima skupine B topivima u vodi. Važna je u mnogim metaboličkim procesima i nužna za diobu stanica, osobito u procesima diferencijacije i rasta stanica embrija. Zbog toga su potrebe za folnom kiselinom u trudnoći toliko povećane da se ne mogu zadovoljiti uobičajenim unosom hrane, već je potrebno dodatno je unositi (Banjari i sur., 2014.). Ona je faktor rasta, a potrebna je i prilikom sinteze koenzima ili enzima.

Pri nedostatku ovog vitamina mogu nastati ozbiljni poremećaji u nekim stanicama tijela, te megaloblastična anemija (Nemet, 2000.). Također se velika pažnja posvećuje i istraživanju defekta neuralne cijevi koji dovode do doživotnog invaliditeta ili u nekim slučajevima do smrti. Više provedenih studija smatra da korištenje folne kiseline prije začeća smanjuje vjerojatnost nastanka defekta neuralne cijevi (Banjari i sur., 2014.). Zbog toga ginekolozi preporučuju uzimanje folne kiseline najmanje mjesec dana prije planirane trudnoće, pa sve do kraja prvog tromjesječja trudnoće.

Znanstvenici su zaključili kako folna kiselina smanjuje razinu aminokiseline homocisteina u krvi što smanjuje mogućnost razvoja kardiovaskularnih bolesti kao što su moždani udar, infarkt i ateroskleroza. Još je učinkovitija u kombinaciji s vitaminima B₆ i B₁₂ jer zajednički djeluju na razgradnju homocisteina, dok je vitamin B₁₂ (cijanokobalamin), osim za sintezu crvenih i bijelih krvnih zrnaca i DNK, potreban i za stvaranje aktivnog oblika folne kiseline (Nemet, 2000.; Banjari i sur., 2014.).

Mnoge zemlje su zbog toga uvele program obogaćivanja hrane folnom kiselinom i provode javno-zdravstvene kampanje kako bi se povećalo znanje i svijest populacije o važnosti ovog vitamina te kako bi se pokušala potaknuti konzumacija hrane bogate folatima kao i korištenje dodataka prehrani, posebice tijekom trudnoće (Eichholzer i sur., 2006.; Christian i sur., 2003.; Bituh, 2011., Banjari, 2012.).

2. FOLNA KISELINA I FOLATI

Folna kiselina ili B₉ vitamin je jedan od 8 vitamina B skupine i topljiva je u vodi. Ime potječe od lat. *folium* što znači list, jer ga naročito ima u zelenom lisnatom povrću.

Znanstvenik Mitchell 1941. godine preradio je golemu količinu špinata kako bi dobio pročišćenu tvar koja je djelovala kao aktivni faktor rasta za štakore i *Lactobacillus casei* (Banjari i sur., 2014.; Combs, 2008.).

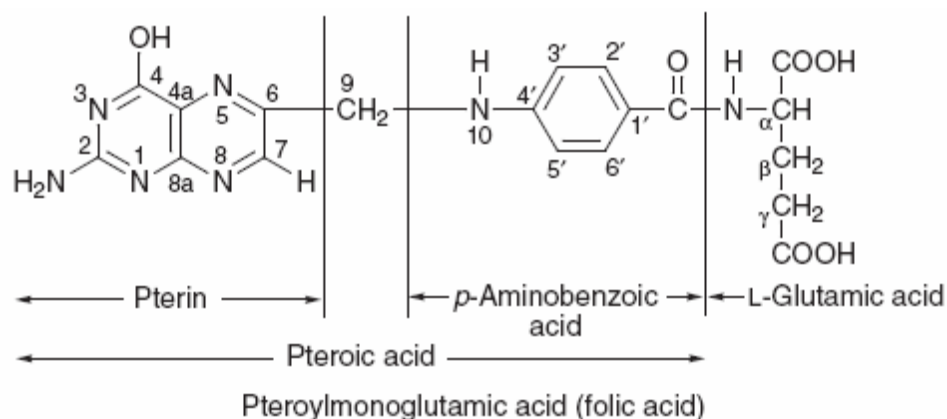
Naziv folat je ime koje objedinjuje sve derivate pteroiinske kiseline koji pokazuju vitaminsku aktivnost u ljudi. Folna kiselina (pteroilmonoglutaminska kiselina) je najviše oksidirani i najstabilniji oblik folata i taj oblik se koristi u vitaminskim suplementima i u prehrambenim proizvodima koji su obogaćeni. U dodacima prehrani pojavljuje se kao pteroilmonoglutaminska kiselina, dok se u hrani pojavljuje u obliku različitih derivata glutaminske kiseline (Combs, 2008.).

Sastoji se od glutaminske kiseline, para-aminobenzojeve kiseline i pterina. Kombinacija para-aminobenzojeve kiseline i pterina tvori tzv. pterolnu kiselinu. Folna kiselina je nestabilna pri pH<4, a relativno stabilna pri pH>5 bez razaranja jedan sat na 100 °C (Bollheimer i sur., 2005.).

U organizmu se upotrebljava u stvaranju stanica krvi, zacjeljivanju rana, tj. u svim procesima koji zahtijevaju diobu stanica jer je nužna za stvaranje DNK i RNK. Zbog toga je folna kiselina značajna tijekom trudnoće, a nedostatak iste može dovesti do raznih defekata ploda (Guyton i Hall, 2006.; Combs, 2008.).

3. STRUKTURA FOLNE KISELINE

Osnovna građa je dvostruki aromatski pteridinski prsten vezan na paraaminobenzoat i glutamat, cijela se struktura naziva pteroilglutaminska kiselina (**Slika 1**). Kemijska formula je $C_{19}H_{19}N_7O_6$ (Eichholzer i sur., 2006.; Combs, 2008.).



Slika 1. Kemijska struktura folne kiseline (Rumbak i sur., 2010.)

Pteroilglutaminske kiseline normalno nema u hrani ili u ljudskom tijelu u značajnim koncentracijama, forme koje su nađene u takvim izvorima su tetrahidrofolna kiselina (THFA). Pteridinski prsten reduciran je do 7,8-dihidrofolata (DHF) ili 5,6,7,8-tetrahidrofolata (THF) (Rumbak i sur., 2010.).

Sljedeći supstituirani oblici THF važni su intermedijeri u metabolizmu folata jer igraju ključnu ulogu u unutarstaničnim C1 metabolizmima: 10-formil-THF, 5-metil-THF, 5-formimino-THF, 5,10-metilen-THF i 5,10-metenil-THF. Zamjene vodikovih atoma s C1 jedinicama generiraju različite, biološki aktivne folate (Rumbak i sur., 2010.).

4. FOLATI U HRANI

Folati su sveprisutni u hrani. Javljaju se u vrlo velikom spektru u različitoj hrani biljnog i animalnog podrijetla. Folati su u namirnicama vezani za proteine i za tzv. skladišne polisaharide (škrob i glikogen). Prirodni folati su obično u obliku poliglutamata povezanih s pteroilheptaglutamatom koji je dominantno prisutan u kvascu (Vahteristo i sur., 1997.).

Slično nedostatku vitamina B₁₂, nedostatak folata je zastupljeniji u siromašnim regijama diljem svijeta gdje je dostupnost hrane ograničena (Banjari i sur., 2014.). Kao primjer dobre prehrane pokazala se mediteranska prehrana, koja uključuje visok unos povrća i biljnih ulja, vlakana i složenih ugljikohidrata, te umjerenu konzumaciju ribe, peradi i alkohola te je pozitivno povezana s različitim karakteristikama pravinog fetalnog rasta i razvoja (Banjari i sur., 2014.).

4.1. IZVORI FOLATA

Važan izvor su kvasac, mahunarke, jetra i druge iznutrice, te svježe zeleno povrće. Žitarice (žitarice za doručak, proizvodi od cijelog zrna), meso (jetra, jaja) i mahunarke (grah) i voće (naranče, jagode, dinja) su dobri izvori, dok je mlijeko, jogurt, sir, masti i ulja siromašna izvori folne kiseline (Banjari i sur., 2014.).

U životinjskim tkivima dominantni su poliglutamati oblici THF, 5-metil-THF i 10-formil-THF. THF je glavni oblik folata koji se nalazi u nekoliko vrsta ribe, ali i u svinjetini i goveđoj jetri (Vahteristo i sur., 1997.). Biljna tkiva sadržavaju uglavnom poliglutamati 5-metil-THF, kojem se pripisuje 90% aktivnosti folata (Combs, 2008.).

Neki od najbogatijih izvora folata navedeni su u **Tablici 1**.

Tablica 1. Najbolji izvori folne kiseline u hrani (Banjari i sur., 2014.)

Najbolji izvori u hrani	Prosječan iznos ($\mu\text{g}/100\text{ g hrane}$)
Jetra (sirova)	141
Jetra (kuhana)	1070
Konzervirana tunjevina	15
Sok od naranče	220
Naranče	24
Banane	28
Kuhana brokula	169
Brokula (kuhana bez vode)	65
Žumanjak (tvrdo kuhan)	140
Integralni kruh	54
Konzervirana rajčica	43
Sirovi kupus	30
Svježe kravlje mlijeko	5-12
Sir cheddar	20

4.2. STABILNOST I BIORASPOLOŽIVOST

Većina prehrambenih folata lako oksidira i zato su nestabilni prema oksidaciji i aerobnim uvjetima tijekom obrade i pohrane. Pod takvim uvjetima (posebice uz dodatno prisustvo topline, svjetlosti i/ili metalnih iona) FH4 derivati se lako mogu oksidirati do odgovarajućih derivata dihidrofolne kiseline (FH₂) ili folne kiseline, od kojih neki mogu dalje reagirati kako bi se dobile fiziološki neaktivne komponente (Rumbak i sur., 2010.).

Najstabilniji oblik pri sobnoj i povišenoj temperaturi je folna kiselina. U vodenim otopinama folna kiselina je stabilna pri 100 °C tijekom perioda od 10 h i to u pH rasponu od 5,0 do 12,0, kada je otopina zaštićena od svjetla, no kada je pH otopine manji od 5,0 postaje

izuzetno nestabilna (Rumbak i sur., 2010.). Stabilnost folne kiseline (i većine oblika folata) može se znatno povećati djelovanjem askorbinske kiseline.

Tijekom blanširanja povrća folati se vodom gube zbog razaranja pod utjecajem topline i otapanjem u vodi. Gubitak folata otapanjem u vodi ovisi o količini vode koja se koristi pri blanširanju, što se više vode koristi više se folata gubi. Na primjer prilikom blanširanja špinata gubitak folata pri omjeru špinata i vode 1:1,6 bio je 33% (Chen i sur., 1983.).

Budući da se folat u hrani najčešće nalazi u obliku tetrahidrofolat poliglutamata, apsorpcija zahtijeva hidrolizu do monoglutamata. Bioraspoloživost folata iz hrane ovisi o uvjetima dekonjugacije folata u crijevima, nestabilnosti pojedinih labilnih oblika tijekom probave, staničnu strukturu hrane i prisutnost određenih prehrambenih spojeva koji mogu poboljšati stabilnost folata tijekom probave. Bioraspoloživost folata iz hrane iznosi 25 – 50%, folne kiseline iz dodataka prehrani (ako su uzima na prazan želudac) 100%, a u obogaćenoj hrani gotovo 85% (Bituh, 2011.).

4.3. OBOGAĆIVANJE HRANE

Unatoč mnogim kampanjama koje se provode u svrhu osvještavanja ljudi znatan udio žena u reproduktivnoj dobi ostaje neobaviješten o potrebi uzimanja folne kiseline prije začeća. Osjetljive skupine su manje obrazovani pojedinci i mladi ljudi, ali i žene koje neplanirano zatrudne (Eichholzer i sur., 2006.; Vitale i sur., 2011.).

Socioekonomski uvjeti imaju znatan utjecaj na dostupnost namirnica koje su značajan izvor folata. Preporučene količine od 0,4 mg nije lako dostići, a ljudi koji nisu spremni mijenjati svoju prehranu mogli bi imati koristi od hrane obogaćene folatima (npr. pšenične klice) ili od sintetske folne kiseline kako bi postigli preporučene doze. Glavni razlog obogaćivanja hrane koja se široko primjenjuje dolazi zbog činjenice da je folna kiselina usko povezana sa vitaminom B₁₂, te zabrinutost da bi obogaćivanje folnom kiselinom moglo maskirati simptome deficita vitamina B₁₂ i ubrzati neurološke komplikacije (Eichholzer i sur., 2006.), posebice u starijih osoba. Vitamin

B₁₂ ima važnu ulogu u ljudskom organizmu, a njegov nedostatak uzrokuje pernicioznu anemiju koja, ako se ne liječi, ima letalan učinak (Bituh, 2011.). Najčešći simptomi deficita vitamina B₁₂ su manjak energije, zujanje u ušima, smanjena osjetljivost na bol, zamagljen vid, oslabljeno pamćenje, konfuzija i halucinacije (Nemet, 2000.).

Obvezno obogaćivanje za proizvode od žitarica, kao što su pšenično brašno i kruh od pšeničnog brašna, provodi se u 72 zemalje širom svijeta (Banjari i sur., 2014.).

Količina folne kiseline koja se koristi za obogaćivanje hrane u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Kanadi je uravnotežena tako da nitko ne troši više od 1 mg dnevno što predstavlja gornju granicu unosa (Banjari i sur., 2014.). Količina folne kiseline pri obogaćivanju u SAD-u je postavljena na 0,14 mg na 100 g zrna žitarica, a predviđeno je da će time unos folne kiseline kod žena u reproduktivnoj dobi porasti za otprilike 100 µg na dan. Kako bi dobile preporučenih 0,4 mg na dan sintetske folne kiseline, ženama je preporučena dodatno uzimanje tableta folne kiseline. Obogaćivanje folnom kiselinom je značajno popravilo status folata u SAD-u. Podaci iz nacionalnih zdravstvenih i prehrambenih ispitivanja koji su usporedili 1999. godinu sa razdobljem od 1988. do 1994. godine, pokazali su porast srednje koncentracije folata u serumu kod žena u reproduktivnoj dobi, koje nisu uzimale dodatke prehrani, sa $10 \cdot 10^{-7}$ nmol/L na $28 \cdot 10^{-6}$ nmol/L (Eichholzer i sur., 2006.).

U zemljama s obaveznim obogaćivanjem brašna, status folata i homocisteina se značajno popravio, a stopa defekata neuralne cijevi je pala za gotovo 80%. Ipak, mnoge zemlje ne provode obavezno obogaćivanje, djelomično zato što još nisu znanstveno dokazane druge dobrobiti poput prevencije ostalih većih porođajnih defekata, kardiovaskularnih bolesti i raka, a djelom zbog bojazni od rizika za zdravlje. Kako bi osigurale da sve žene sposobne ostati trudne imaju adekvatan unos folne kiseline prije trudnoće, sve države bi trebale odrediti smjernice prikladne okolnostima (Eichholzer i sur., 2006.; Vitale i sur., 2011.).

U Republici Hrvatskoj ne postoje nacionalne smjernice o obogaćivanju hrane folnom kiselinom, no prije nekoliko godina se na tržištu pojavilo pšenično brašno obogaćeno folnom kiselinom, uz dodatak drugih vitamina B kompleksa kao i željeza (Banjari i sur., 2014.).

5. FOLNA KISELINA KAO DODATAK PREHRANI

Potrebe za folnom kiselinom povećavaju se u trudnoći i do 100% i obično se ne mogu zadovoljiti samo uzimanjem hrane. Zbog odsutnosti obaveznog obogaćivanja u nekim zemljama Europe, ali i Hrvatskoj, trebale bi biti pojačane nacionalne kampanje koje bi pojačale znanje i upotrebu folne kiseline među ženama (Vitale i sur., 2011., Eichholzer i sur., 2006.).

Žene koje planiraju trudnoću trebale bi početi uzimati dodatke prehrani folne kiseline već prije začeća, te nastaviti s uzimanjem do dvanaestog tjedna trudnoće. Nakon trinaestog tjedna, folna kiselina nije više toliko ključna u razvoju djeteta, ali je vrlo važna za majku jer njezin nedostatak može dovesti do anemije i ostalih deficitarnih stanja pa se preporuča njezino uzimanje tijekom cijele trudnoće (Vitale i sur., 2011.; Eichholzer i sur., 2006.).

U Europi je u prosjeku više od 40% trudnoća neplanirano, a učinkovitija prevencija defekata neuralne cijevi mogla bi se postići uvođenjem obogaćivanja hrane folnom kiselinom, čime bi se također mogle smanjiti razlike u pojavljivanju defekata koje se događaju zbog socioekonomskih razlika (Eichholzer i sur., 2006.; Vitale i sur., 2011.).

Postoji velik broj različitih dodataka prehrani folne kiseline na tržištu, a možemo ju pronaći u multivitaminima, vitaminima B kompleksa ili samostalnu u obliku tableta, pastila i gelova. Najbolje ju je uzimati zajedno s drugim vitaminima B kompleksa jer su oni potrebni za njezinu aktivaciju (Vitale i sur., 2011.).

6. ULOGA FOLATA U ORGANIZMU

Adekvatna razina folne kiseline je neophodna za staničnu diobu, regulaciju sinteze različitih molekula, uključujući DNK i RNK (Banjari i sur., 2014.).

Folna kiselina zapravo funkcionira kao koenzim u prijenosu jednog atoma ugljika u metabolizmu aminokiselina i nukleinskih kiselina (Eichholzer i sur., 2006.; Combs, 2008.). Služi za pravilno funkcioniranje mozga i neurološke funkcije, uključena je u regulaciju razine homocisteina, te je u uskoj vezi s metabolizmom vitamina B₁₂.

Istraživanja su pokazala da dnevna doza folne kiseline može smanjiti rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti za čak 20%. Deficit folne kiseline u trudnoći je odgovoran za defekte neuralne cijevi, prijevremeni porođaj i malu porođajnu masu djeteta (Banjari i sur., 2014.; Eichholzer i sur., 2006.; Bituh, 2011.; Combs, 2008.).

6.1. DEFICIT FOLATA

Deficit folne kiseline zaustavlja dijeljenje stanica, jer se bez dovoljno folata ne može obavljati biosinteza DNK ovisna o folatima, te može biti odgovoran za široku lepezu neuroloških i psihijatrijskih poremećaja, kako je navedeno u **Tablici 2** (Nemet, 2000.; Banjari i sur., 2014.).

Studije su pokazale kako folna kiselina smanjuje razinu aminokiseline homocisteina u krvi. Homocistein je aminokiselina koja sadrži sumpor, a nastaje iz aminokiseline metionina tijekom fizioloških metaboličkih procesa. S obzirom na to da potpomaže odlaganje kolesterola niske gustoće (LDL kolesterola) na stjenke krvnih žila, može pridonijeti razvoju ateroskleroze. Visoka razina homocisteina utječe i na veću tendenciju zgrušavanja krvi, te tako povećava mogućnost stvaranja ugrušaka. Zbog svega navedenog, povišena razina homocisteina se smatra čimbenikom rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (Banjari i sur., 2014.).

Hiperhomocisteinemijom se naziva stanje nagomilavanja homocisteina u organizmu koje nastaje zbog genetičkog defekta enzima odgovornog za razgradnju homocisteina. Toj genetski

determiniranoj predispoziciji dodatno pogoduju ostali rizični čimbenici, kao što su manjak folata, nedovoljna tjelesna aktivnost i pušenje (Bituh, 2011.).

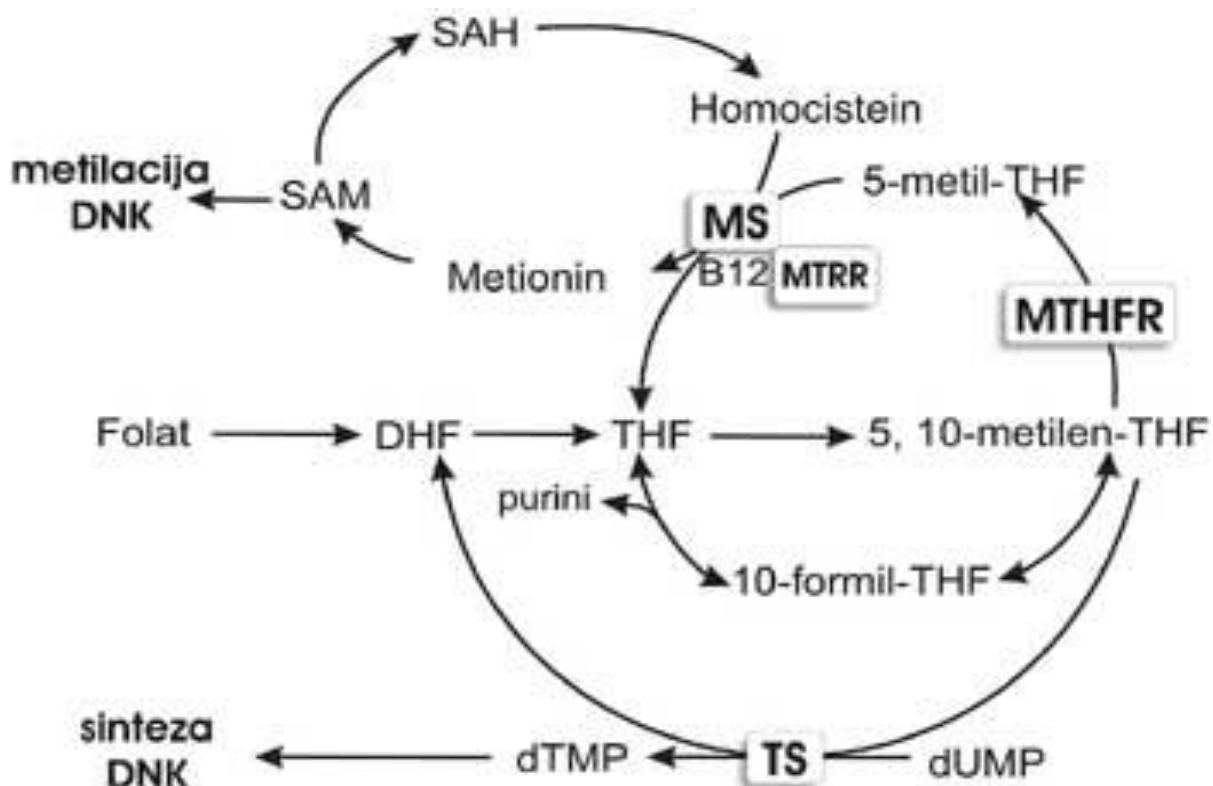
Povećana koncentracija homocisteina u plazmi također povećava rizik za nastanak komplikacija tijekom trudnoće i psihijatrijskih bolesti, a deficit folata implicira se i u etiologiji nekih malignih bolesti (Nemet, 2000.). Čak i umjereni deficit povećava rizik za poremećaje u razvoju mozga i kralježnične moždine fetusa (*spina bifida*). Zanimljivo je napomenuti kako nedostatak folne kiseline može prouzročiti i potencirati depresiju jer u tom slučaju raste razina homocisteina koja snižava razinu serotonina (Nemet, 2000.; Guyton i Hall, 2006.).

Tablica 2. Neke od nehematoloških posljedica deficita folata (Banjari i sur., 2014.)

Neurološke	Depresija, psihoza, periferna neuropatija, subakutna kombinirana degeneracija kralježnične moždine, defekti neuralne cijevi
Metaboličke	Povišenje homocisteina i drugih metabolita
Kardiovaskularne	Kardiovaskularne, periferne vaskularne i cerebrovaskularne bolesti sterosklerozom i trombozom
Neoplastične	Preneoplastične promjene epitela cerviksa, uterusa, gastrointestinalnog i plućnog epitela
Razvojne	Kongenitalne abnormalnosti (neuralne cijevi i druge)
Epitelne	Megaloblastične promjene

Deficit se pojavljuje u djece hranjene kozijim mlijekom, te također i u alkoholičara (iako je pivo bogato folnom kiselinom) i tijekom malignih oboljenja. Mnogi lijekovi mogu ukloniti folnu kiselinu od enzima i onemogućiti joj djelovanje (antikonvulzivi, neki citostatici, aspirin, antacidi i peroralna kontracepcijska sredstva). Pušenje također uništava folacin (Guyton i Hall, 2006.).

Najbolji test deficita folne kiseline je određivanje folata u eritrocitima što normalno 145 do 450 nanograma u mililitru (Nemet, 2000.).



THF=tetrahidrofolat; DHF= dihidrofolat; SAM=S adenzilmetionin; SAH=S adenzilhomocistein

Slika 2. Folati i vitamin B₁₂ u metabolizmu DNA i homocisteina (Nemet, 2000.)

Slika 2 prikazuje dvije primarne metaboličke funkcije folata: sintezu DNA putem konverzije deoksiuridilata u timidilat te sintezu SAM (S adenzilmetionin) putem konverzije homocisteina u metionin. Ova druga reakcija posredovana je enzimom metionin sintazom i zahtijeva vitamin B₁₂ kao kofaktor. Pojednostavljeno rečeno, metil tetrahidrofolat (metil THF) nakuplja se pri deficitu B₁₂ u serumu, a ne metabolizira se u aktivni THF jer izostaje o vitaminu B₁₂ ovisna reakcija enzima metionin sintaze pri kojoj se metil THF demetilira u THF, a istodobno homocistein metilira u metionin. Posljedice su iste i pri deficitu folata (deficit metil THF). Rezultat je nedostatak THF, odnosno metilen THF koji je kofaktor za sintezu DNA s jedne strane te povećana količina homocisteina s druge strane (Nemet, 2000.).

Procjenjuje se da bi najmanje 13 500 smrti godišnje od kardiovaskularnih bolesti moglo biti spriječeno kad bi u Americi konzumirali više folata. Prema American Heart Association,

obogaćivanje folatima je pridonijelo smanjenju srčanih udara za 10 – 15% (Banjari i sur., 2014.; Nemet, 2000.).

Nedostatku folne kiseline pridonose i drugi faktori kao što su okoliš, genetika, socioekonomski status, dijabetes majke, tjelesna masa majke i majčino konzumiranje alkohola (Guyton i Hall, 2006.; Nemet, 2000.; Banjari i sur., 2014.).

6.2. DEFEKT NEURALNE CIJEVI

Folati su posebno važni za pravilan embrionalni razvoj. Dovoljna količina folne kiseline u vrijeme začeća i tijekom prva tri mjeseca trudnoće uvelike smanjuje rizik nastanka ozbiljnih prirođenih defekata kao što su spina bifida i rascjep nepca te smanjuje rizik od pobačaja, kongenitalnih malformacija i poremećaja razvoja (Banjari i sur., 2014.).

Defekt neuralne cijevi se pojavljuju u vrlo ranoj dobi fetalnog razvoja, između četvrtog i petog tjedna nakon začeća. Tijekom tog razdoblja trudnoće, formira se neuralna cijev. Neuralna cijev je fetalna struktura iz koje se razvijaju mozak, kralježnica i kralježnična moždina sa živcima te njihove ovojnice (Guyton i Hall, 2006.; Coop i sur., 2015.).

Najčešći defekti povezani s deficitom folne kiseline su oni koji nastaju prilikom zatvaranja neuralne cijevi. Uslijed toga može doći do anencefalije, odnosno djelomične ili potpune odsutnosti mozga. Poremećaji tijekom zatvaranja kralježnične moždine su (**Slika 3**) meningomijelokele (donji dio kralježnice) ili spina bifida i encefalokele (gornji dio kralježnice), ovisno o tome koji se dio kralježnične moždine nije zatvorio (Coop i sur., 2015.).

Žene koje su već rodile dijete s defektom neuralne cijevi imaju povećani rizik od rođenja još jednog djeteta s tim defektom. Prije sljedeće trudnoće trebale bi konzultirati liječnika o količini folne kiseline koju moraju uzimati. Istraživanja su pokazala da povećana doza folne kiseline oko 4 mg dnevno, koja se počne uzimati barem mjesec dana prije začeća i nastavi tijekom prvog tromjesječja trudnoće smanjuje rizik od defekta čak za 70% (Banjari i sur., 2014.).

Količina folne kiseline potrebna za sprječavanje defekata je bila mnogo iznad one potrebne za prevenciju klasičnih sindroma nedostatka folata, a učinkovitost je postignuta sintetskom folnom kiselinom (pteroilglutaminskom kiselinom), a ne onom koja se prirodno pojavljuje u hrani (pteroilpoliglutaminskom kiselinom). Iako su se u istraživanju koje je provodio Medical Research Council koristile doze od 4,0 mg folne kiseline dnevno, zbog dosljednosti procijenjenje manje količine folne kiseline koja je imala preventivni učinak u prethodno objavljenim studijama, podržana je manja doza od 400 µg dnevno za koju se smatra da može spriječiti oko 50% svih defekata neuralne cijevi u SAD-u (Neuhouser i sur., 2001.).

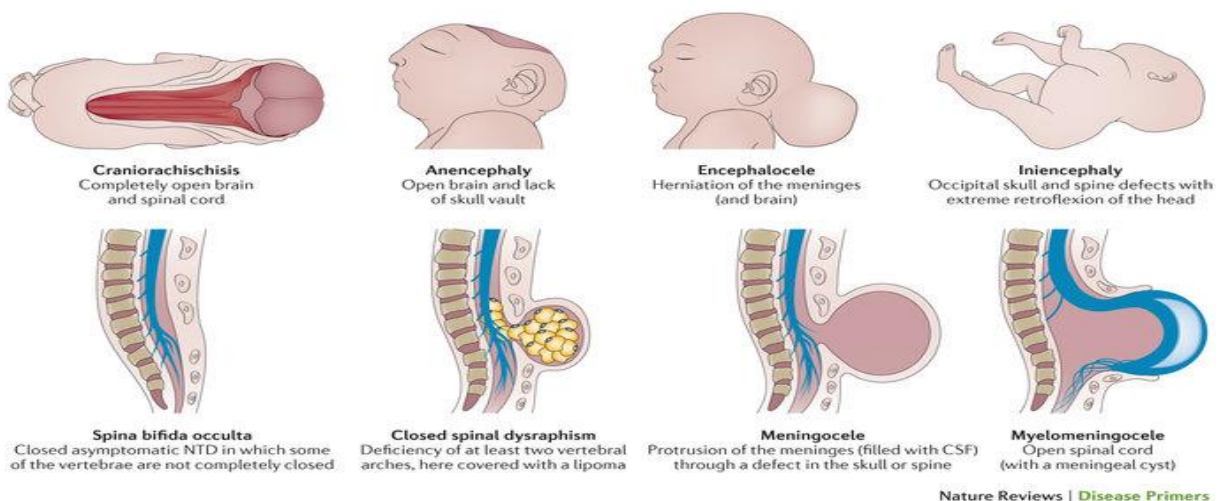
Triple test koji se najčešće radi između 16. i 18. tjedana nakon prvog dana posljednjeg menstrualnog ciklusa može detektirati povećani rizik od defekta neuralne cijevi. Kombinacija triple testa s ultrazvukom i ranom amniocentezom povećava pouzdanost rezultata testa (Coop i sur., 2015.).

Spina bifida i anencefalija pojavljuju se u 90% slučajeva ovih defekata, ostalih 10% pojavljuje se u obliku encefalokele (Guyton i Hall, 2006.; Coop i sur., 2015.).

Spina bifida je prirođeni defekt rascjepa kralježnice ponekad poznat i pod nazivom "otvorena kralježnica". Neki oblici spine bifide mogu biti samo blagi defekti, ali najčešće je riječ o ozbiljnom stanju koje može uključivati paralizu mišića, gubitak osjećaja, infekcije, gubitak kontrole nad udovima i mokrenjem i rizik od slabijeg mentalnog razvoja (Guyton i Hall, 2006.; Nemet, 2000.; Coop i sur., 2015.).

Anencefalija je prirođeni defekt koji rezultira rođenjem djeteta s nerazvijenim mozgom i nepotpunom lubanjom. Većina djece rođene s ovim defektom ne poživi dulje od nekoliko sati (Guyton i Hall, 2006.; Coop i sur., 2015.).

Encefalokela je prirođeni defekt koji nastaje uslijed otvora u lubanji kroz koji izlazi moždano tkivo. Djeca s ovim defektom mogu preživjeti zahvaljujući operativnom zahvatu, no ona najčešće pate od različitih stupnjeva mentalnih poremećaja (Guyton i Hall, 2006.; Coop i sur., 2015.).



Slika 3. Defekt neuralne cijevi (Coop i sur., 2015.)

Sve je više dokaza koji upućuju na to da folna kiselina sprječava i ostale veće porođajne defekte. Pri nasumičnom kliničkom testiranju, upotreba multivitaminskih dodataka prehrani rezultirala je 47%-tnim smanjenjem porođajnih defekata koji se ne tiču neuralne cijevi (Eichholzer i sur., 2006.).

Određene studije pokazuju dosljednu obrnutu povezanost između upotrebe multivitamina sa folnom kiselinom kod majke i rizika od kongenitalnih defekata srca i orofacijanih rascjepa (Eichholzer i sur., 2006.).

Upotreba multivitaminskih dodataka prehrani također smanjuje pojavu anomalija mokraćnog sustava i defekta udova. Osim toga, postoje neki dokazi da neodgovarajući metabolizam folata kod majke može doprinijeti nastanku fetalne trisomije 21. kromosoma (Eichholzer i sur., 2006.).

7. ZDRAVSTVENE PREPORUKE I POTREBA ZA FOLATIMA

Korištenje nekih lijekova, uvjeti života i zdravstveno stanje kao i spolne razlike utječu na razinu folata. Osim neadekvatnog unosa folata, nedostatak se može razviti zbog malapsorpcije. Malapsorpcija može biti rezultat niza poremećaja probavnog sustava, od upalne bolesti crijeva, celijakije ili karcinoma (Banjari i sur., 2014.).

Nedovoljan unos iz hrane je čest u alkoholičara. Različite bolesti jetre, zajedno s alkoholizmom mogu dovesti do nedostatka folata osim toga, jetra glavni organ za skladištenje folne kiseline (Banjari i sur., 2014.).

Usprkos općem uvjerenju da prehrana tijekom trudnoće poboljšava, postoje podaci koji pokazuju nedovoljan unos energije, kao i hranjivih tvari tijekom trudnoće. Prehrana trudnica se smatra najvažniji vanjski čimbenik koji utječe na rast i razvoj fetusa. Ovi vanjski čimbenici određuju konačni ishod trudnoće i djece porođajne težine od čak 30% (Banjari i sur., 2014.; Banjari, 2012.).

Mlađe žene s nižim obrazovanjem, niskim prihodima koje žive u ruralnim područjima imaju prehranu lošije kvalitete tijekom trudnoće. To se očituje i kroz lošiji status folata tijekom trudnoće (Banjari, 2012.).

Donedavno, preporučeni dnevni unos za folate se temeljio na količini vitamina potrebnog za prevenciju izravnih posljedica deficita. Klinički simptomi deficita se manifestiraju prvo u stanicama koje se brzo dijele, a povišen prosječni tjelesni volumen i megaloblastična anemija karakteriziraju kasnije faze deficita folata. Kako bi se ostvario preporučeni unos, korištenje dodataka prehrani je snažno sugeriran, odnosno konzumiranja hrane s dodatkom folne kiseline (Neuhouser i sur., 2001.; Vitale i sur., 2011.).

Istraživanja koja su provedena zadnjih 30 godina, pokazala su kako folna kiselina ima mnogo veću ulogu od prevencije ovih klasičnih simptoma deficita. Danas postoje brojni podaci koji podupiru važnost uloge folne kiseline u prevenciji defekata neuralne cijevi, krvožilnih

bolesti, nekih vrsta raka, neuroloških bolesti poput Alzheimerove bolesti, kongnitivnih funkcija i depresije (Neuhouser i sur., 2001.; Vitale i sur., 2011.).

U jednom istraživanju provedenom u Mađarskoj korištena je viša doza od 0,8 mg dnevno u kombinaciji sa drugim vitaminima. Istraživanje je pokazalo kako je smanjenje rizika od kongenitalnih anomalija (uključujući defekte neuralne cijevi) veće nego kada se koristila samo folna kiselina. Dokazi pozitivnog učinka su mnogo čvršći za dodatke prehrani folne kiseline nego za folate iz hrane pa se zaštitni učinak prirodnih folata od defekata tek mora dokazati (Eichholzer i sur., 2006.; Vitale i sur., 2011.).

Dnevne potrebe za folatima ovise o dnevnoj metaboličkoj aktivnosti, obnovi stanica i drugih čimbenika, te se razlikuju za različite dobne skupine kako prikazuje **Tablica 3** (Nemet, 2000.; Guyton i Hall, 2006.; Banjari i sur., 2014.).

Tablica 3. Preporuke za unos folata ($\mu\text{g}/\text{dan}$) (Banjari i sur., 2014.)

Starost	Djeca (RDI)	Djeca (UL)	Odrasli (RDI)	Odrasli (UL)	Trudnice (RDI)	Trudnice (UL)	Dojilje (RDI)	Dojilje (UL)
0-6 mjeseci	65	Nije definirano	-	-	-	-	-	-
7-12 mjeseci	80	Nije definirano	-	-	-	-	-	-
1-3 godine	150	300	-	-	-	-	-	-
4-8 godina	200	400	-	-	-	-	-	-
9-13 godina	300	600	-	-	-	-	-	-
14-18 godina	400	800	-	-	600	800	500	800
>19 godina	-	-	400	1000	600	1000	500	1000

RDA – preporučeni dnevni unos; UL – najviši preporučeni dnevni unos

Mnoge zdravstvene organizacije, nakon što je utvrđeno da folna kiselina djeluje u prevenciji defekta neuralne cijevi, su počele izdavati preporuke ženama da održavaju zdravu prehranu i uzimaju dodatke prehrani folne kiseline (0,4 mg dnevno; za prevenciju ponovne pojave defekata neuralne cijevi 4 mg dnevno) kada planiraju trudnoću ili kada su u fertilnoj dobi, što je prikazano u **Tablici 4** (Eichholzer i sur., 2006.; Vitale i sur., 2011.).

Tablica 4. Dnevne potrebe za folnom kiselinom kod specifičnih skupina žena
(California Department of Public Health, 2012.)

Specifična grupa žena	Preporučena dnevna doza folne kiseline	Naznaka
Žena u reproduktivnoj dobi	0,4 mg	Sve žene koje mogu ostati trudne. Prosječan dnevni unos hranom iznosi oko 0,2 mg
Trudnice	0,4 mg	Uz dodatan unos hranom kako bi ukupan dnevni unos bio 0,6 mg.
Prethodna trudnoća sa defektom neuralne cijevi	4 mg nakon savjetovanja sa liječnikom	Smanjenje rizika kod žena koje imaju defekt neuralne cijevi ili genetske predispozicije. Sa propisivanjem visokih doza folne kiseline početi mjesec dana prije začeća i nastaviti narednih 3 mjeseca. Nakon toga smanjiti dozu na 0,4 mg dnevno.
Dojilje	0,4 mg	Uz dodatan unos hranom kako bi ukupan dnevni unos bio 0,5 mg. Potrebno je osigurati dovoljnu količinu folata u mlijeku kao i održati potrebnu količinu u organizmu majke.

Rizik za pojavu toksičnosti folne kiseline je relativno nizak. Folna kiselina je u vodi topivi vitamin i sav višak se izlučuje putem urina. Dozvoljena gornja granica dnevnog unosa iznosi 0,8 mg za osobe starosti od 14 do 18 god, odnosno 1,0 mg za osobe starosti od 19 do 50 godina (Bituh, 2011.; Combs, 2008.; Banjari i sur., 2014.).

8. ZAKLJUČAK

Dokazano je da su potrebe za folnom kiselinom u trudnoći značajno povećane. Razlozi za to jesu rast i razvitak posteljice i djeteta. Dnevne potrebe za folnom kiselinom u trudnoći se povećavaju gotovo 100% i teško ih je zadovoljiti samo prehranom.

Obzirom da je bitna za rast stanica njezin manjak značajno utječe na reproduktivnu funkciju kao i stvaranje krvnih stanica. Trudnoća predstavlja kritičnu fazu glede unosa dovoljnih količina folne kiseline. Manjak folne kiseline se danas uvažava i kao rizični i jedan od glavnih čimbenika u nastanku defekata neuralne cijevi.

Uzimanjem folne kiseline moguće je spriječiti nastanak defekata neuralne cijevi za 70%, a smanjuje se i rizik nastanka spontanog pobačaja. Iz ovih razloga preporučuje se dodatak folne kiseline u trudnoći, bilo kroz prehranu bilo kroz uzimanje dodataka prehrani.

Ginekolozi preporučuju svim ženama uzimanje folne kiseline u dozi od 0,4 mg dnevno najmanje četiri tjedna prije planirane trudnoće, te nastavak uzimanja najmanje do kraja prvog tromjesječja trudnoće. Ukoliko je u obitelji već rođeno dijete s neuralnim defektom preporučena doza je 5 mg/dan, a ova doza smanjuje rizik od ponovnih defekata neuralne cijevi za 85%.

Unatoč javnozdravstvenim kampanjama, znanje o pravom periodu prije trudnoće ukojemu treba početi uzimati dodatke prehrani folne kiseline kako bi se spriječili defekti neuralne cijevi, još nije rašireno među ženama, a mnogo žena se ni ne drži preporuka.

Iako je znanje o folatima i njihovo korištenje u trudnoći sve veće, deficit folata je još uvijek važan problem u mnogim dijelovima svijeta, posebice u nerazvijenim zemljama.

9. LITERATURA

1. Banjari I., Matoković V., Škoro V.: The question is whether intake of folic acid from diet alone during pregnancy is sufficient. *Med Pregl*, 67(9-10):313-321, 2009
2. Banjari I.: Prehrambeni unos i status željeza, te incidencija anemije u trudnica. *Doktorski rad*. Prehrambeno – biotehnološki fakultet u Zagrebu, 2012.
3. Bituh M.: Povezanost homocisteina, vitamina B i biljega koštane pregradnje u osoba s celijakijom na bezglutenskoj prehrani. *Doktorski rad*. Prehrambeno–biotehnološki fakultet, Zagreb, 2011.
4. Bollheimer L. C., Beuttner R., Kullmann F.: Folate and its preventive potential in colorectal cancerogenesis. How strong is the biological and epidemiological evidence?. *Crit Rev Oncol Hemat*, 55:13-36, 2005.
5. California Department of Public Health: California Nutrition and Physical Activity Guidelines for Adolescents – Folic acid and folate. CDPH, California, 2012.
6. Chen T.S., Song Y.O., Kirsch A.J.: Effects od blanching, freezing and storage on folacin contents of spinach. *Nutrition Reports International*, 28: 317-324, 1983.
7. Christian P., Shrestha J., Le Clerq S.C., Khattry S.K., Jiang T., Wagner T., Katz J., West K.P. Jr.: Supplementation with micronutrients in addition to iron and folic acid does not further improve the hematologic status of pregnant women in rural Napal. *J Nutr*, 133:3492-8, 2003.
8. Combs G. F. Jr.: *The Vitamins – Fundamental Aspects in Nutrition and Health*, 2008.
9. Coop A. J., Adzick N. S., Chitty L. S., Fletcher J. M., Holmbeck G. N., Shaw G. M.: Spina bifida. *Nature Reviews Disease Primers*, Article number: 15007, 2015.
10. Eichholzer M., Tönz O., Zimmermann R.: Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 367:1352–61, 2006.
11. Guyton A. C., Hall J. E.: *Textbook of Medical Physiology*; 11th Edition. Saunders: Elsevier, 2006.
12. Nemet D.: Anemije i druge manifestacije nedostatka željeza, vitamina B₁₂ i folata. *Medicus*, 9(1):59-71, 2000.

13. Neuhouser M. L., Shirley AA Beresford S. A. A.: Folic Acid: Are Current Fortification Levels Adequate?. *Nutrition* 17:868–872, 2001.
14. Rumbak I., Ćurić D., Colić Barić I.: Stabilnost folata prilikom prerade i pripreme namirnica. *Hrvatski časopis za prehrambenu tehnologiju, biotehnologiju i nutricionizam*, 5(3-4):87-95, 2010.
15. Vitale K., Sović S., Milić M., Balorda Lj., Todorović G., Uhoda B.: Folna kiselina – što znaju i koliko ju koriste roditelje u Zadarskoj županiji. *Med Jad*, 41(3-4):95-103, 2011.
16. Vahteristo L.T., Ollilainen V., Varo P.: Liquid chromatographic determination of folate monoglutamates in fish, meat, egg and dairy products. *J AOAC Int*, 80(2):373-8, 1997.