

Patologie kyseliny listové a těhotenství

MUDr. Michal Koucký

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Kyselina listová je ve vodě rozpustný vitamin, který je řazen do skupiny vitaminů B. Vlastní biologické účinky mají její metabolity, především 5-methyl-THF (metafolin). Potřeba listové kyseliny se v těhotenství zvyšuje na dvoj- až trojnásobek. Nedostatečný přívod listové kyseliny je buď absolutní – snížený přívod potravou nebo relativní – poruchy jejího metabolismu. Nejvýznamnější poruchou metabolismu představuje mutace MTHFR. Relativní či absolutní nedostatek listové kyseliny může být spojen s různými těhotenskými patologiemi. Zatím nejsou známe přesné souvislosti, ale nedávné informace ukazují, že je metafolin klíčovým regulátorem NO-syntázy. Při jeho nedostatku tak lze teoreticky předpokládat poruchu cévní perfuze na úrovni mikrocirkulace.

Klíčová slova: kyselina listová, metafolin, mutace MTHFR, NO-syntáza, intrauterinní růstová restrikce, intrauterinní úmrtí plodu, předčasný porod.

Pathology of folic acid nad pregnancy

Folic acid is a water-soluble vitamin and a member of the vitamin B group. The biological effects are associated with its metabolites, particularly 5-methyl-THF (metafolin). The demand for folic acid increases two- to three-fold during pregnancy. An inadequate intake of folic acid is either absolute, i. e. a reduced intake in food, or relative, i. e. disorders of its metabolism. MTHFR mutations are among the most significant metabolic disorders. A relative or absolute deficiency of folic acid may be linked with various gestational pathologies. No exact associations have been known so far; however, recent information has shown that metafolin is a key NO synthase regulator. In the case of its deficiency, impaired vascular perfusion at the level of microcirculation can be theoretically assumed.

Key words: folic acid, metafolin, MTHFR mutations, NO synthase, intrauterine growth restriction, intrauterine fetal death, premature delivery.

Via pract., 2012, 9(2): 75–78

Úvod

Kyselina listová je ve vodě rozpustný vitamin, který je řazen do skupiny vitaminů B. V číselném označení mu je také dáván název vitamin B9. **Samotná listová kyselina nemá vlastní biologické účinky. Biologicky aktivní jsou až její metabolity, vznikající enzymatickou přeměnou v játrech. Kyselina listová a její metabolity jsou souhrnně nazývány „foláty“.**

Nejvýznamnějším metabolitem, vznikajícím z listové kyseliny, je 5-methyltetrahydrofolát. Metabolická dráha bude uvedena dále. Pro zjednodušení se v literatuře diskutuje o folátech a jejich úloze v organizmu, přestože jsou za biologické účinky v organizmu zodpovědné jen metabolity listové kyseliny. Pokud jde o molekulární mechanismus jejich působení, jsou foláty nezbytné pro syntézu nukleových kyselin v buněčném jádře a syntézu aminokyselin. Na úrovni celého organismu hrají zásadní roli všude tam, kde dochází k rychlému dělení buněk, tj. při krvetvorbě a zvláště význam mají pro normální růst a vývoj plodu. Přirozeně jsou foláty v poměrně vysokých dávkách obsaženy především v listové zelenině (špenát, brokolice, růžičková kapusta, hrášek, fazole, slunečnicová semena apod.). Dobrymi zdroji jsou i kvasnice a z živočišných produktů játra a ledviny. Tepelným zpracováním se zničí až 95% listové kyseliny přítomné v různých zdrojích. V těhotenství se její potřeba zvyšuje. **Před otěhotněním je doporučený denní příjem tohoto vitaminu přibližně 0,2 mg denně, v těhotenství je vhodné užívat vyšší dávky, přibližně**

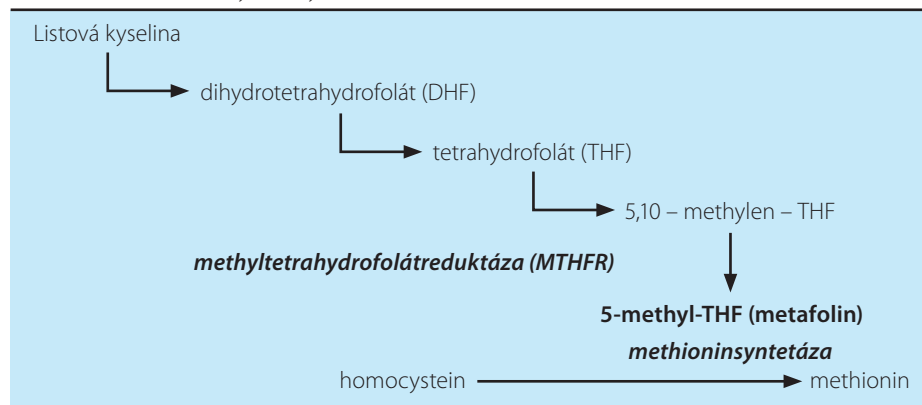
dvoj- až trojnásobné, tj. 0,4–0,6 mg denně. Uvedené dávky lze přirozenou cestou dosáhnout jen význameně vyšším přívodem uvedených potravin. Zatímco v období mimo těhotenství je potřeba tohoto vitaminu relativně dostatečně pokryta přísunem v potravě, ukazuje se v běžné praxi, že je v průběhu těhotenství její dodávka běžnými potravinami nedostačující.

Farmakologie folátů

Jak již bylo řečeno, listová kyselina je v játrech zpracována na biologicky aktivní metabolity. Postupnou přeměnou vzniká nejúčinnější metabolit – 5-methyltetrahydrofolát, ve zkratce dále 5-methyl-THF (metafolin). Tento metabolit katalyzuje přeměnu homocysteinu na methionin.

Ve zjednodušené podobě lze nastínit její metabolickou dráhu takto (schéma 1).

Schéma 1. Vznik 5-methyltetrahydrofolátu



Jedním z klíčových enzymů, který vytváří hlavní biologicky účinný folát – 5-methyl-THF (metafolin) – je právě methyltetrahydrofolátreduktáza (MTHFR). Tento enzym je u lidí kódován MTHFR genem. Gen pro MTHFR je umístěn na chromozomu 1 a dosud je známo již více jak 25 polymorfizmů tohoto genu, tj. sekvenčních variant DNA. Nejvýznamnější je především mutace MTHFR C677T. Normální bázi přítomnou na této pozici chromozomu je cytosin (C), v rámci mutace je přítomen thymín (T). Normální situace je tedy homozygotní konstituce 677 CC. Mutace genu, ať už v hetero- či homozygotní konstituci (tj. 677 CT, 677 TT), vede k narušení termostability enzymu MTHFR, jejíž důsledkem je jeho nižší aktivita. Pokud mají jedinci jen MTHFR-heterozygotní konstituci (677 CT), mají jen lehce sníženou aktivitu enzymu MTHFR, což při normálním příjmu folátů nemusí mít žádné

klinické důsledky. Pokud mají kompletní homozygotní konstituci mutace (677 TT), vzniká již závažnější porucha enzymu, jejímž důsledkem může být vyšší hladina homocysteinu. Dosavadní výzkum však ukázal, že toto platí jen při nízkém příjmu folátů a jejich nízké hladině v plazmě. Na druhou stranu nemáme k dispozici žádné přesné údaje o tom, jaká hladina 5-methyl-THF je dostatečná ke katalyzování methioninsyntetázy a tedy chybí i informace o tom, při jakém snížení hladin 5-methyl-THF může dojít k hromadění toxického homocysteinu. Nejnověji se ukazuje, že 5-methyl-THF přímo ovlivňuje NO-syntázu a jeho nedostatek, bez ohledu na hladiny homocysteinu, může vést k ovlivnění produkce oxidu dusnatého (NO) endotelovými buňkami, s možnými důsledky na mikrocirkulaci.

Co se další potenciální významné mutace týče – MTHFR A1298C – v tomto případě, proti původním předpokladům, nedochází u jejich nosičů v izolované podobě k ovlivnění aktivity enzymu MTHFR, a to ani v homozygotní konstituci. Nicméně kombinují-li se uvedené mutace MTHFR A1298C a C677T, pak je opět v různé míře popisováno snížení enzymatické aktivity MTHFR, vyšší než u izolované, byť např. heterozygotní konstituce C677T. **Přesná prevalence jednotlivých klinicky významných variant MTHFR v populaci není známa, ale dle literárních údajů dosahuje v různých kombinacích prevalence buď jen MTHFR homo- či heterozygotů C677T, či kombinace s MTHFR A1298C až 40 %.** V souhrnu lze v této části tedy uvést, s výjimkou izolované mutace MTHFR A1298C, že je možné ve zbývajících případech (tj. při mutaci MTHFR C677T – homo- i heterozygotní konstituci či kombinaci MTHFR A1298C a C677T) očekávat **snížení enzymatické aktivity MTHFR, jejíž důsledkem bývá nižší tvorba aktivního metabolitu listové kyseliny – 5-methyl-THF.** Jak jsem již zmínil, tento metabolit je klíčový pro přeměnu homocysteinu na methionin. Kvantifikace snížení aktivity MTHFR v různých variantách uvedených výše není přesně známa. Jak naznačovala dosud dostupná data, klinický důsledek – tj. hromadění pro tělo toxického homocysteinu – se zřejmě projeví jen v situaci, kdy je snížený přísun folátů v potravě. Tyto údaje vycházejí z různých studií, kdy byly u nosičů MTHFR mutací měřeny hladiny homocysteinu a folátů v plazmě. Jak je uvedeno výše, jen prostý **nedostatek 5-methyl-THF, bez ovlivnění hladiny homocysteinu, může být příčinou snížení produkce oxidu dusnatého (NO) a tedy i dysfunkce endotelu.** Možné klinické souvislosti jsou popsány v kapitole o folátech a patologických souvislostech v těhotenství.

Údaje z farmakokinetických studií ukazují, že **podávání aktivního metabolitu listové kyseliny má ve srovnání s listovou kyselinou minimálně stejnou, ne-li vyšší biologickou dostupnost.** Práce Lamerse dokonce ukázala vyšší koncentrace folátů

v erythrocytech po podání 5-methyl-THF proti podávání listové kyseliny. Přestože informací na toto téma zatím není mnoho, dosavadní práce ukazují, že u lidí s prokázanou poruchou zpracování folátů – MTHFR mutacemi – jsou pak v plazmě prokazovány vyšší hladiny 5-methyl-THF při podávání této látky ve srovnání s podáváním prosté listové kyseliny.

V lidské medicíně jsou tyto mutace popisovány v souvislosti s některými typy leukemií, s kardiovaskulárními chorobami, ale také např. nádorovými onemocněními tlustého střeva. V žádném z prací však nebylo blíže specifikováno či měřeno, zdali je přísun folátů při MTHFR adekvátní. Z hlediska lidské reprodukce je významnou informací i jejich vztah k rozštěpovým vadám neurální trubice a jak se ukazuje relativně nově, i jiným patologiím v těhotenství (bude zmíněno v samostatné kapitole). V úvodu článku je uvedeno, že se **v těhotenství zvyšuje potřeba folátů a není-li zajištěn adekvátní přívod ve stravě, může být jejich relativní nedostatek umocněn právě při MTHFR mutacích. Tato okolnost může vést k vyšší pravděpodobnosti vzniku rozštěpových vad neurální trubice a jak se nově ukazuje, i k některým dalším patologickým stavům v těhotenství.** Těhotenství s sebou přináší proti obdobím před ním několik aspektů. Dosud není totiž přesně známo, do jaké míry mohou ovlivňovat i malé výkyvy hladin 5-methyl-THF (či při závažnějším nedostatku i hladin homocysteinu) specifický cévní systém placentární mikrocirkulace a také, jak se na dané konkrétní patologii podílí plod, zdědí-li některou z mutací MTHFR po jednom či obou rodičích. Další podrobnosti budou uvedeny v kapitolách o vztahu užívání folátů k patologickým situacím v těhotenství.

Foláty a prevence rozštěpových vad neurální trubice a jiných vrozených vad

Vztah absolutního či relativního nedostatku folátů a rozštěpových vad neurální trubice je poměrně dlouho znám. Absolutní nedostatek folátů je chápán jako jejich nedostatečný přívod ve stravě, kdy se v těhotenství jejich potřeba zvyšuje na dvojnásobek hodnot z doby před těhotenstvím. Za relativní nedostatek folátů se považuje porucha tvorby biologicky aktivního metabolitu – 5-methyl-THF – při mutacích MTHFR, ale jak je uvedeno v předcházejícím článku, toto platí jen při sníženém přívodu folátů do organismu. Vzhledem k vyšší potřebě folátů v těhotenství se proto porucha může klinicky „demaslovat“. **Klíčová fáze vývoje neurální trubice probíhá v časných fázích těhotenství, kdy žena ještě nemusí vědět, že je těhotná (2.–3. týden po koncepci). Proto je doporučeno užívat foláty ještě prekoncepčně v rámci plánování početí.** Přitom není dosud známo, jaká doba prekoncepčního užívání je stran snížení ri-

zika rozštěpových vad optimální. Podobně také zatím nevíme, jakým způsobem nedostatek folátů ovlivňuje teratogenezi. Nabízí se zásah do buněčného dělení, kdy lze předpokládat ovlivnění syntézy nukleových kyselin či aminokyselin, včetně narušení odbourávání homocysteinu. Víme jen, že **plod je závislý v přívodu folátů na matce, neumí kyselinu listovou syntetizovat.** Dosud chybí informace i o tom, do jaké míry a od kdy jsou funkční metabolické pochody zpracování folátů ve fetálních játrech.

Jak se ukazuje, **podávání folátů prokazatelně snižuje incidenci rozštěpových vad neurální trubice.** Nicméně objevily se i další **zprávy o snížení rizika vad urogenitálního traktu a srdečních vad.** Dosavadní práce hodnotily především vztah užívání listové kyseliny a vrozených vad, především neurální trubice při užívání listové kyseliny. Prací se suplementací jen 5-methyl-THF je zatím málo, ale ty dosavadní potvrdily stejnou efektivitu tohoto aktivního folátu v prevenci rozštěpových vad. Zatím chybí údaje, které by porovnávaly suplementaci 5-methyl-THF a listové kyseliny u žen s prokázanými MTHFR mutacemi. Jak ale vyplývá z výše uvedeného, nemusí být při MTHFR mutacích a současně vyšší potřebě folátů v těhotenství zajištěna adekvátní tvorba tohoto klíčového folátu pro normální vývoj těhotenství. Vzhledem k tomu, že plošný screening populace stran hodnocení přítomnosti MTHFR mutací není z ekonomických důvodů možný, nabízí se racionální způsob řešení této situace. Nabízet ženám v rámci **prekoncepční péče suplementaci přímo aktivním metabolitem – 5-methyl-THF, v užívání je vhodné pokračovat (stran prevence vrozených vad neurální trubice) nejméně do skončení I. trimestru.** Tímto způsobem se zajistí nejen adekvátní přívod folátů do organismu, ale u žen, které mohou být nosičky mutací MTHFR se tímto způsobem porucha zpracování kyseliny listové jednoduše „obchází“ – viz schéma uvedené v předcházející kapitole o farmakologii folátů

Jaký by měl tedy být dopad uvedených informací do klinické praxe?

Pokud o ženě víme, že prokazatelně nemá poruchu zpracování kyseliny listové – MTHFR mutací, a plánuje-li početí, postačí perikoncepční suplementace listovou kyselinou, kdy doporučená denní dávka dosahuje 0,4 mg, přitom však není prokázán žádný negativní dopad podstatně vyšších dávek listové kyseliny, která je k dispozici na našem trhu v různých preparátech s vyšším obsahem účinné látky. Pakliže ale „status“ MTHFR neznáme, nebo se jedná o ženu s mutací MTHFR 677 či v kombinaci s MTHFR 1298 – a takových je naprostá většina (tj. nevyšetřených či naopak s prokázanou mutací), nabízí se adekvátní způsob, jak snížit relativní nedostatek folátů způsobený kombinací vyšší potřeby

folátů a případnou MTHFR mutací – dodáním aktivního metabolitu 5-methyl THF – metafolinu.

Foláty a některé patologické stavy v těhotenství

Problematické vztahu relativního nedostatku folátů a různých patologických stavů v těhotenství se nyní dostává stále více pozornosti. V předcházejících kapitolách jsem nastínil dosavadní znalosti o farmakologii folátů a poruchách jejich metabolismu (MTHFR mutace) a úloze folátů v perikoncepční suplementaci. Právě tyto údaje se staly platformou pro studium role poruch metabolismu folátů v etiopatogenezi některých patologických stavů v těhotenství. Jak se stále více ukazuje, podkladem řady patologií (nikoliv ale vlastní příčinou) v těhotenství je narušení normální funkce buněk cévní stěny – **dysfunkce endotelu**. Neboli dysfunkce endotelu již představuje skrytý patofyziologický proces, který zatím nemusí mít klinické vyjádření, je do jisté míry reverzibilní, a který má celou řadu možných příčin. Tato komplexní porucha **může vést v různé míře k narušení makro- a mikrocirkulace. Endotelová dysfunkce může být navozena různými mechanismy, mezi nejvíce diskutované patří především oxidativní stres, infekce, hyperglykemiem vyšší hladina homocysteinu a jak ukazují nejnovější údaje, i relativní nedostatek 5-methyl-THF** (viz kapitola Farmakologie

folátů). **Mezi patologické stavy v těhotenství, kde dysfunkci endotelu předpokládáme a kde lze očekávat ovlivnění mikrocirkulace formující se placenty, patří např. opakované potrácení (zejména druhotrimestrální aborty), intrauterinní růstová restrikce, intrauterinní úmrtí plodu (po vyloučení zjevných příčin, jako je např. komprese pupečníku), předčasný porod a jistě budou přibývat i další.** V současné době stojíme teprve na počátku získávání podrobnějších informací o této problematice, nicméně již jsou k dispozici četné údaje, které naznačují souvislosti poruch zpracování listové kyseliny – MTHFR mutací – s různými patologickými stavy v těhotenství. Různé studie, které ale zatím studují jen pozadí problému, však dosud nepřináší zcela přesvědčivé výsledky, jedním z možných vysvětlení je, že se v naprosté většině případů jedná o stavy multifaktoriální.

O vztahu folátů a předčasného porodu již bylo publikováno několik prací. Jeden z největších výzkumných projektů byl publikován v r. 2009, kdy bylo v kohortové studii hodnoceno prospektivně bezmála 35 000 žen s různě dlouhou dobou užívání folátů před početím, studijní soubor zahrnoval kontrolní skupinu žen, které žádnou prekoncepční suplementaci neměly. Foláty se ve studii rozumělo užívání jak listové kyseliny, tak i aktivního metabolitu – 5-methyl-THF. Teoretickým předpokladem a zároveň nulovou hypo-

tézou v dané práci bylo, že **nízká plazmatická koncentrace folátů je spojena s předčasným porodem**. Uvedené odráží údaje uváděné v předcházejících článcích, kdy lze předpokládat, že při vyšší potřebě folátů v těhotenství může vznikat jejich snížená hladina v plazmě jako projev relativního nedostatku těchto vitaminů. V práci bylo zjištěno, že **pokud žena užívá foláty v rámci prekoncepční suplementace více jak jeden rok a pokračuje v jejich užívání dále v těhotenství, riziko předčasného porodu před 28. týdnem je proti „neuživatelkám“ o 70 % nižší a před 32. týdnem o 50 % nižší**. Nebyl však pozorován žádný užitek při užívání folátů před početím kratším než rok. Stejně tak nebylo pozorováno snížení incidence předčasného porodu po 32. týdnu, byť při dlouhé době užívání před početím více jak rok. Přestože se zatím jednalo o jedinou takto rozsáhlou práci, lze zatím říci, že prekoncepční suplementace delší jak rok se může podílet na snížení rizika předčasného porodu, nicméně dosud není jasné, jak dlouho by ženy měly pokračovat v užívání folátů dále v těhotenství. Vzhledem k dalším možným souvislostem (bude uvedeno dále) se při neznámých negativních účincích na matku a/nebo plod zatím nabízí pokračovat v užívání až do porodu. A dále, **pokud předpokládáme relativně vysokou prevalenci poruch zpracování listové kyseliny v populaci při MTHFR mutacích,**

50% žien vzhľadom na enzýmový polymorfizmus nedokáže metabolizovať kyselinu listovú

femibion
Kyselina listová a METAFOLIN®

Metafolin® = aktivný metabolit kyseliny listovej

Vytvorí optimálnu hladinu folátov u každej ženy už o 4 týždne.^{1,2}

Suplementácia folátmi vedie ku korekcii hladiny homocysteinu.

FEMIBION® ako JEDINÝ prípravok na Slovensku obsahuje METAFOLIN®



Metafolin® je registrovaná ochranná známka spoločnosti Merck, KGaA, Darmstadt, Nemecko

Referencie:
¹ Lamers Y. et al.: Am J Clin Nutr 84, 156–161, 2006.
² Werler MM. et al.: JAMA 269:1257–61, 1993.
 FEM 23/04/2012

nabízí se spíše možnost suplementace aktivním metabolitem – 5-methyl-THF.

Jak již bylo řečeno, u řady patologických stavů v těhotenství předpokládáme, že je jejich patofyziologickým podkladem dysfunkce endotelu a jejím důsledkem je narušení mikrocirkulace na úrovni (formující se) placenty. Donedávna panovala představa, že menší výkyvy v hladinách metafolinu při MTHFR mutacích a adekvátním přísunu listové kyseliny suplementací s sebou nemusí nést zásadní důsledky – tj. ovlivnění hladiny homocysteinu. Nejnovější údaje ukazují, že je **5-methyl-THF, produkováný enzymem MTHFR, klíčovým regulátorem endoteliální NO-syntházy, která je zodpovědná za vytváření oxidu dusnatého – NO.** Produkce oxidu dusnatého je významným projevem normální funkce endotelu, kdy se NO podílí na zajištění perfuze v mikro- a makrocirkulaci. Na základě těchto údajů lze předpokládat, že **nedostatek 5-methyl-THF, např. při MTHFR mutacích, může hrát roli v rozvoji endotelové dysfunkce, bez ohledu na hladinu homocysteinu.** Stejně tak je ale dalším možným mechanismem endotelové dysfunkce nadprodukce homocysteinu, který se může hromadit při závažném nedostatku 5-methyl THF (viz kapitola Farmakologie folátů). Dosud ale není přesně známo, jaké hladiny 5-methyl-THF jsou nutné k event. rozvoji hyperhomocysteinemie. V současnosti jsou k dispozici údaje, které naznačují vztah poruch metabolismu listové kyseliny především s opakovaným potracením, intrauterinní růstovou restrikcí (IUGR) a intrauterinním úmrtí plodu (IUFD – intrauterine fetal demise). Poslední oblast, která je diskutována v souvislosti s poruchou metabolismu folátů, je problematika žilní trombózy. Dle dostupných literárních informací dosud není k dispozici žádný spolehlivý důkaz o tom, že by mutace MTHFR byla spojena s vyšším rizikem tromboembolie v těhotenství. Sporé informace ukazují, že se u MTHFR mutací riziko žilní trombózy může objevit pouze v případě nedostatečného příjmu folátů, a to ještě při prokázané hyperhomocysteinemii. Zdá se tedy, že se nepříznivé dopady na úrovni makrocirkulace (velkých cév) vyskytují v souvislosti s MTHFR mutacemi velmi vzácně. Nicméně dosud nejsou dostatečně prozkoumány možné dopady na úrovni placentární mikrocirkulace. Práce, které se teprve od nedávné doby začaly zabývat možným vztahem poruch metabolismu folátů a těhotenskými patologiemi, začínají podkryvat určité souvislosti. Přestože je většina patologií multifaktoriálních, ukazuje se, že řada z nich má za patofyziologický podklad dysfunkci endotelu. Jednou z jejich možných příčin může být i důsledek relativního nedostatku biologicky aktivního folátu – 5-methyl-THF. Pro další výzkum je nutné vycházet z předpokladu, že **v těhotenství se potřeba folátů zvyšuje a není-li zajištěn jejich adekvátní přívod potravou či potravinovými doplňky, nebo je**

navíc přítomna porucha zpracování kyseliny listové – MTHFR mutace, lze očekávat relativní nedostatek folátů a tedy i vyšší pravděpodobnost různých patologií, které jsou jmenovány výše. Suplementace aktivním folátem – 5-methyl THF (metafolinem) – se tedy může podílet na snížení rizika endotelové dysfunkce a tedy být jednou z možností sekundární prevence některých těhotenských patologií.

Závěr

Jaké z toho vyplývají závěry pro současnou klinickou praxi? Není sporu o tom, že perikoncepční užívání listové kyseliny snižuje riziko rozštěpových vad neurální trubice. Nicméně, z důvodů, které jsou v závěru dále shrnuty, je racionálním opatřením spíše využívat v suplementaci metafolin. Dále dostupné údaje naznačují, že je dlouhodobé užívání listové kyseliny (více jak rok) prekoncepčně a minimálně po dobu prvního trimestru spojeno se snížením rizika předčasného porodu před 32. týdnem těhotenství. A v neposlední řadě, určité těhotenské patologie, přestože lze předpokládat jejich „multifaktoriálnost“, jsou spojeny s přítomností poruch zpracování listové kyseliny – MTHFR mutacemi. Tato porucha se při vyšší potřebě folátů v průběhu těhotenství může klinicky „demaskovat“. Donedávna byla mutace MTHFR dávána především do souvislosti s hladinami homocysteinu. Frustrujícím závěrem většiny prací ale bylo, že hladiny homocysteinu byly převážně v mezích normy. Přitom četné práce prokázaly zjevný vztah MTHFR mutací k různým patologiím v těhotenství. Nově se nyní ukazuje, že i malé výkyvy v hladinách metafolinu (které ještě nemusí mít vliv na hladinu homocysteinu), mohou s sebou nést dysfunkci endotelu. Neboli, MTHFR s sebou významné snížení metafolinu může přeci jen nést, ale ještě ne takové, které by se odrazilo v ovlivnění hladiny homocysteinu, ale už tak významné, že s sebou ponese negativní klinické důsledky hlavně v oblasti rozvíjející se placentární mikrocirkulace. Vzhledem k nemalé prevalenci MTHFR mutací v populaci se jako racionální opatření jeví u všech žen, které neznají svůj „status“ MTHFR, doporučit prekoncepční suplementaci metafolinu „co nejdéle“ a pokračovat v ní až do porodu. Uvedené pak ještě více platí u žen s anamnézou opakovaného potracení, IUGR plodu, IUFD a předčasným porodem. Jsme teprve na počátku výzkumu v této oblasti, ale dosavadní teoretické předpoklady ukazují, že není na místě podceňovat úlohu folátů a poruch jejich metabolismu v etiopatogenezi různých těhotenských patologií. Otevírá se tím mj. velký prostor pro výzkum v dané oblasti. Podle posledních poznatků je však potřeba zachovat k suplementaci foláty v těhotenství určitý kritický postoj. Výsledky dvou nedávných studií naznačily, že foláty (donorové methylových skupin) v mateřské

stravě mohou ovlivnit zdraví dýchacích cest zřejmě epigenetickým mechanismem – bylo zaznamenáno lehce zvýšené riziko astmatu u dětí. Bude potřeba především porovnat užívání listové kyseliny, metafolinu a placebo ve vztahu k různým patologiím u žen s MTHFR mutacemi a bez nich a pokračovat ve sledování další případné morbidity u dětí.

Literatura

1. Werler AS. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993; 269: 1257–1261.
2. Antoniadis C, Shirodaria C, Leeson P, Baarholm OA, Van-Asseche T, Cunningham C, Pillai R, Ratnatunga C, Tousoulis D, Stefanadis C, Refsum H, Channon KM. MTHFR 677CT polymorphism reveals functional importance for 5-methyltetrahydrofolate, not homocysteine, in regulation of vascular redox state and endothelial function in human atherosclerosis. *Circulation* 2009; 119: 2507–2515.
3. Bukowski R, Malone FD, Porter FT, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Eddleman K, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med* 2009; 6(5): e1000061.
4. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD007950.
5. Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and 5-methyl-THF: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 535–548.
6. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämwig S, et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1): 156–161.
7. Lamers Y (2006): (6S)-5-methyltetrahydrofolate compared to folic acid supplementation: Effect on risk markers of neural tube defects. Cuvillier Verlag, Göttingen.
8. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and IUGR: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1206–1216.
9. Tranquilli A, Emanuelli M. The thrombophilic fetus. More than hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 97(Suppl. 1): s90.
10. Heo H, O'meara K, Demasio K. Isolated methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene mutations and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(S1): s96.
11. Gibson C, Janssen N, Kist W, et al. Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194, 947. e1–10.
12. Häberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child* 2009; 94: 180–184.
13. Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, Davies MJ. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1486–1493.

Článek je převzatý
z *Prakt. lékařn.*, 2011, 1(3): 136–139

MUDr. Michal Koucký

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
Gynekologicko-porodnická klinika
Apolinářská 441/18
128 00 Praha-Nové Město
MichalKoucky@seznam.cz