Kyselina listová – možný škodlivý účinok vyšších dávok vo vyššom veku

Rácz Oliver, Sedláková Eva, Lovásová Eva, Nováková Jaroslava
UPJŠ Košice, Lekárska fakulta
Ústav patofyziológie

LABKVALITA 09

NOVÝ SMOKOVEC

25. – 27. 5. 2009

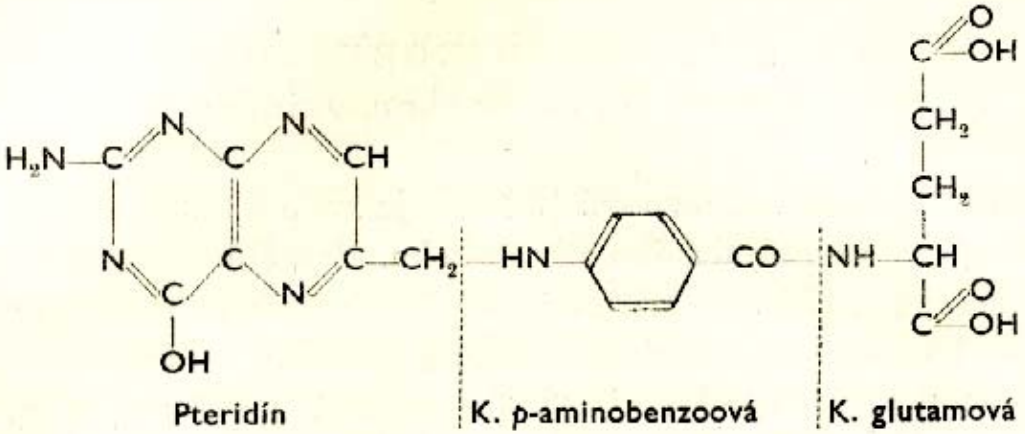
KYSELINA FÓLIOVÁ (LISTOVÁ)

Rôzni autori izolovali z pečeňových extraktov frakcie, ktoré liečili anémiu a diarrhoe opíc, tzv. vitamín M, liečili anémiu kurčiat, vitamín B_c, alebo podporovali rast mikróbov ako Streptococcus lactis, Lactobacillus casei a L. delbrückii. Až neskôr sa podarilo zo zeleného špenátu izolovať a syntetizovať kyselinu listovú (fóliovú, pteroylglutamovú, PGK), ktorá liečila avitaminózu M a podporovala rast spomenutých mikróbov.

Aj vitamín B_c je pteroylglutamát, v ktorom sú peptidicky naviazané 3 až 7 kyselín glutamových; v organizme ich odštiepuje ferment konjugáza, takže po

podaní triglutamátu alebo heptaglutamátu sa vylučuje močom voľná kyselina listová.

Je pravdepodobné, že aj ďalšie faktory, GPF_1 potrebné pre morčatá a vitamíny B_{10} a B_{11}, ktoré podporujú vývoj peria u vtákov, sú pteroylglutamáty.



Obr. 57. Kyselina listová, pteroylglutamová (PGK).

Avitaminózy kyseliny listovej u rôznych druhov zvierat, i keď sa čiastočne líšia, majú spoločný znak — makrocytárnu anémiu spojenú s premenou normoblastickej drene na megaloblastickú. Po niekoľkodennom podávaní 5—20 mg kyseliny listovej rozmnoží sa v krvi počet retikulocytov, zvýši sa množstvo hemoglobínu ako aj počet leukocytov. Červená kostná dreň sa premení z megaloblastickej na normoblastickú a vymizne anizocytóza a poikilocytóza v periférnej krvi. Podobný účinok má kyselina pteroylglutamová aj pri makrocytárnych anémiách pri sprue, pri podvýžive, v tehotenstve, u dojčiat a pri gastrektómii.

Liečebné úspechy pomocou kyseliny fóliovej sa dosiahli aj v niektorých prí-

Avitaminózy kyseliny listovej u rôznych druhov zvierat, i keď sa čiastočne líšia, majú spoločný znak — makrocytárnu anémiu spojenú s premenou normoblastickej drene na megaloblastickú. Po niekoľkodennom podávaní 5—20 mg kyseliny listovej rozmnoží sa v krvi počet retikulocytov, zvýši sa množstvo hemoglobínu ako aj počet leukocytov. Červená kostná dreň sa premení z megaloblastickej na normoblastickú a vymizne anizocytóza a poikilocytóza v periférnej krvi. Podobný účinok má kyselina pteroylglutamová aj pri makrocytárnych anémiách pri sprue, pri podvýžive, v tehotenstve, u dojčiat a pri gastrektómii.

Liečebné úspechy pomocou kyseliny fóliovej sa dosiahli aj v niektorých prípadoch aplastických anémií, ktoré vznikli po sulfónamidoch a iných liečivách, o ktorých sa predpokladá, že potláčajú v čreve tvorbu PGK a iných hematopoeticky účinných vitamínov črevnou flórou.

Účinok PGK na hematopoézu sa vysvetľuje účasťou kyseliny folinínovej, kyseliny fóliovej naviazanej na vitamín C, pri syntéze purínov a pyrimidínov z jednoduchých zložiek, ako sú CH_3 skupiny, CO_2, NH_3 a málouhlíkové zlúčeniny. Syntéza purínov a pyrimidínov je predpoklad pre tvorbu jadernej hmoty a delenia buniek. Preto antagonisty PGK, ktorých je dnes celý rad, napr. 4-aminopterín, používajú sa ako chemoterapeutiká pri liečbe nádorov, napr. leukémií.

Avitaminózy kyseliny listovej u rôznych druhov zvierat, i keď sa čiastočne líšia, majú spoločný znak — makrocytárnu anémiu spojenú s premenou normoblastickej drene na megaloblastickú. Po niekoľkodennom podávaní 5—20 mg kyseliny listovej rozmnoží sa v krvi počet retikulocytov, zvýši sa množstvo hemoglobínu ako aj počet leukocytov. Červená kostná dreň sa premení z megaloblastickej na normoblastickú a vymizne anizocytóza a poikilocytóza v periférnej krvi. Podobný účinok má kyselina pteroylglutamová aj pri makrocytárnych anémiách pri sprue, pri podvýžive, v tehotenstve, u dojčiat a pri gastrektómii.

Liečebné úspechy pomocou kyseliny fóliovej sa dosiahli aj v niektorých prípadoch aplastických anémií, ktoré vznikli po sulfónamidoch a iných liečivách, o ktorých sa predpokladá, že potláčajú v čreve tvorbu PGK a iných hematopoeticky účinných vitamínov črevnou flórou.

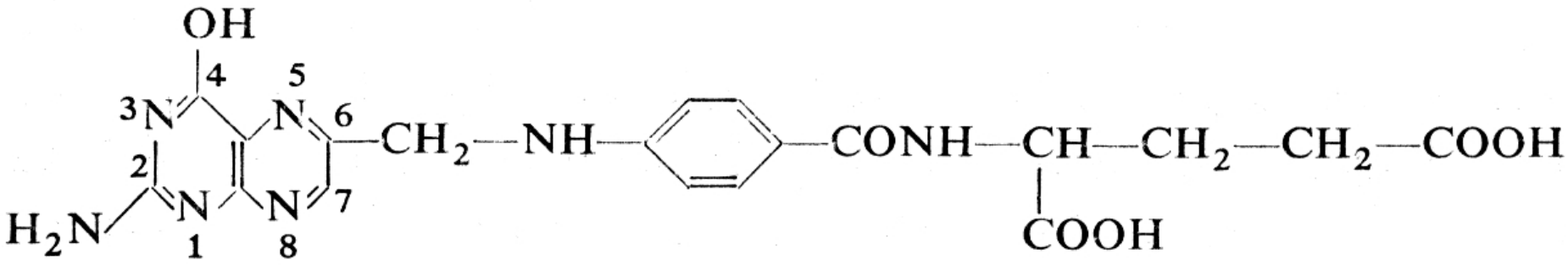
Účinok PGK na hematopoézu sa vysvetľuje účasťou kyseliny folinínovej, kyseliny fóliovej naviazanej na vitamín C, pri syntéze purínov a pyrimidínov z jednoduchých zložiek, ako sú CH_3 skupiny, CO_2, NH_3 a malouhlíkové zlúčeniny. Syntéza purínov a pyrimidínov je predpoklad pre tvorbu jadernej hmoty a delenia buniek. Preto antagonisty PGK, ktorých je dnes celý rad, napr. 4-aminopterín, používajú sa ako chemoterapeutiká pri liečbe nádorov, napr. leukémií.

Antagonisti liečia nádory???

PGK podporuje nádorový rast???

Korec Rudolf (1923 – 2003)
Patologická fyziológia, 1963

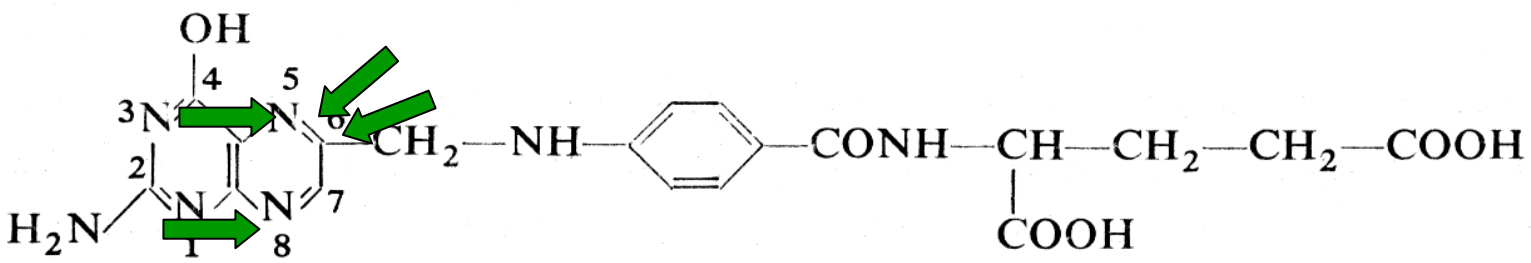
Kyselina listová, folic acid – esenciálny mikronutrient zo skupiny vitamínov B
Donor metylových (C_1) skupín
(v spolupráci s B_{12})
Syntéza purínov a thymidylátu pre DNA
Rastový faktor pre rýchlo sa deliace bunky
ale aj pre metyláciu DNA



kyselina pteroylglutamová
kyselina listová

Prírodné a syntetické foláty

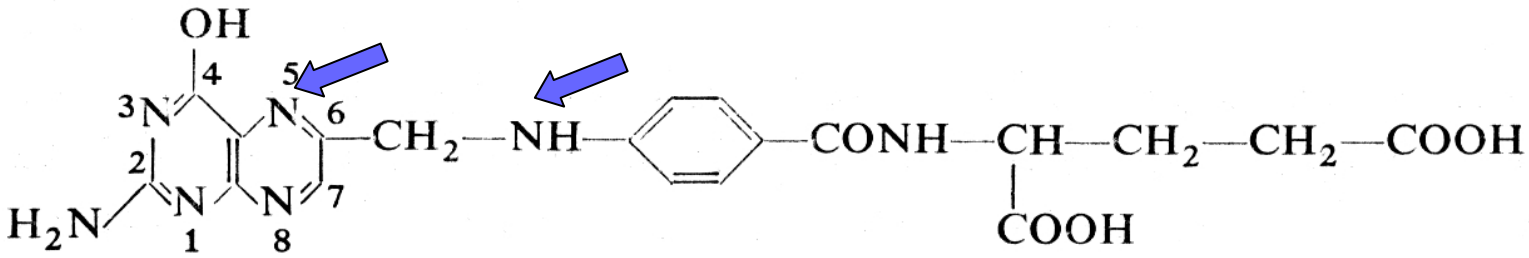
- Kyselina listová (syntetická, lacná, stabilná)
- Tetrahydrofolát, 5- a 5,10-metyl, formyl
- Rôzny počet „Glu“ na konci



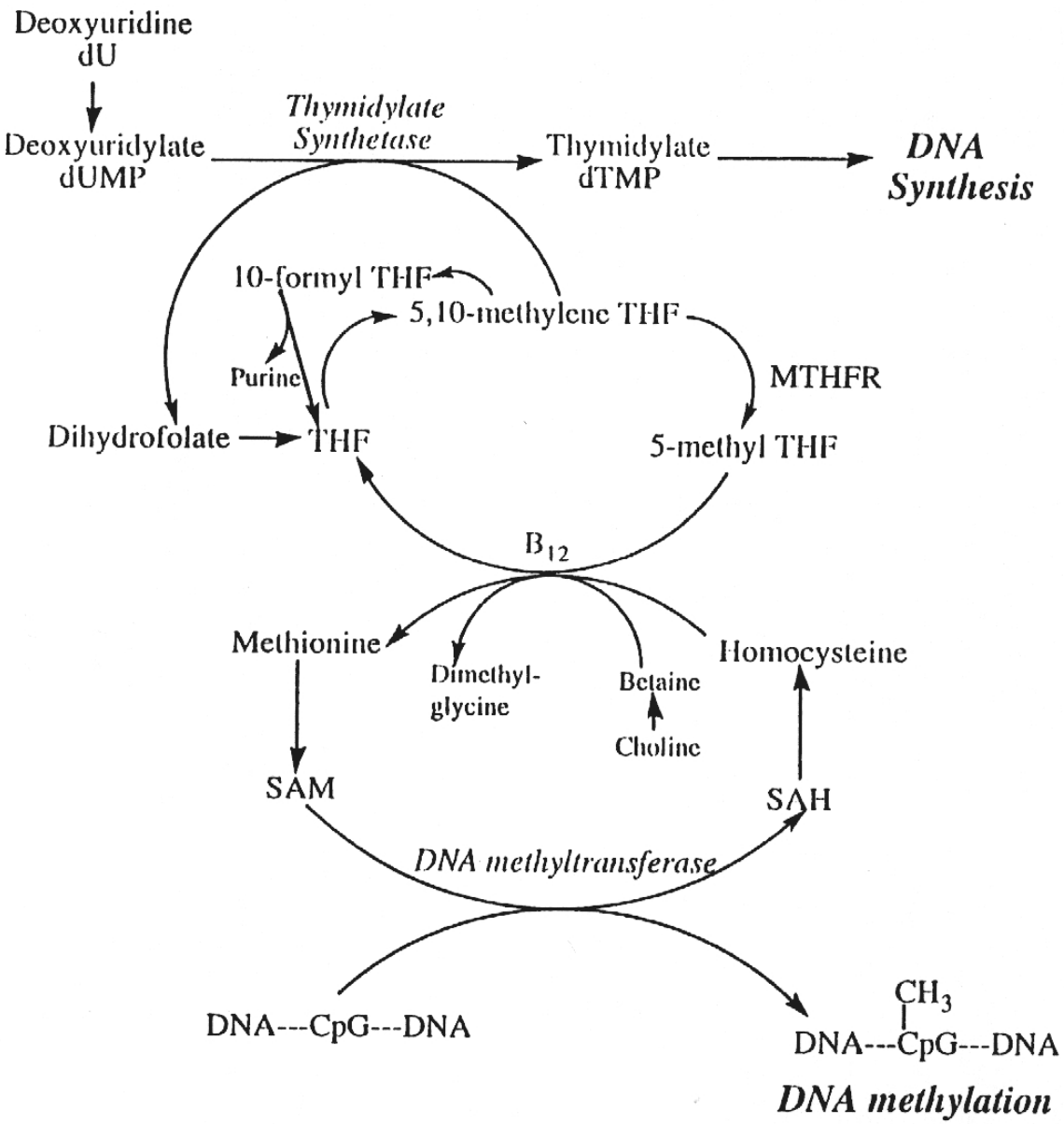
kyselina pteroylglutamová
kyselina listová

Prírodné a syntetické foláty

- Kyselina listová (syntetická, lacná, stabilná)
- Tetrahydrofolát, 5- a 5,10-metyl, formyl
- Rôzny počet „Glu“ na konci



kyselina pteroylglutamová
kyselina listová


Deoxyuridine
dU
Deoxyuridylate
dUMP
Thymidylate
Synthetase
Thymidylate
dTMP
DNA
Synthesis
10-formyl THF
5,10-methylene THF
Purine
MTHFR
Dihydrofolate
THF
5-methyl THF
B12
Methionine
Dimethyl-
glycine
Betaine
Choline
Homocysteine
SAM
SAH
DNA methyltransferase
DNA---CpG---DNA
CH3
DNA---CpG---DNA
DNA methylation

Pozitívne účinky kyseliny listovej (suplementácia, liečba)

- Dokázané
  - anémia z deficiencie
  - defekty neurálnej trubice
- Pravdepodobné
  - Mozgové cievne príhody
- Možné
  - Rakovina prsníka, iné malignity
  - Iné vrodené chyby
  - Ateroskleróza (zníženie HCY?)
  - Kognitívne funkcie, demencia
  - a mnohé iné – veľmi neisté údaje

Skupina	Optimálny príjem µg/deň
Deti do 6 m. Deti, 6 – 12 m.	25 35
Deti, 1 – 3 r. Deti, 4 – 6 r Deti, 7 – 10 r.	50 75 100
Chlapci 11 – 14 r. Dievčatá 11 – 14r. Muži Ženy	150 150 200 180
Gravidné ženy Prekoncepčne Ženy počas laktácie	400 600 280

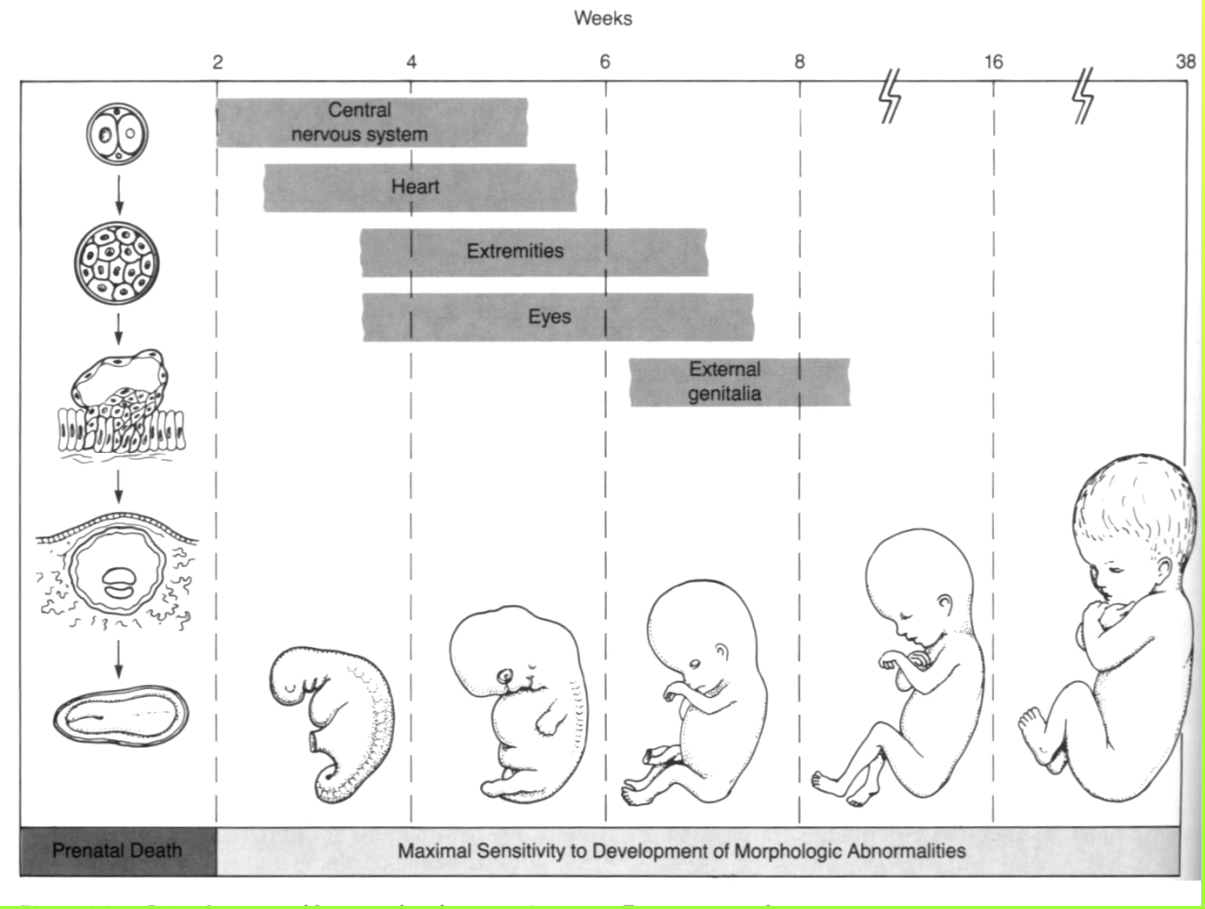
Objektívne

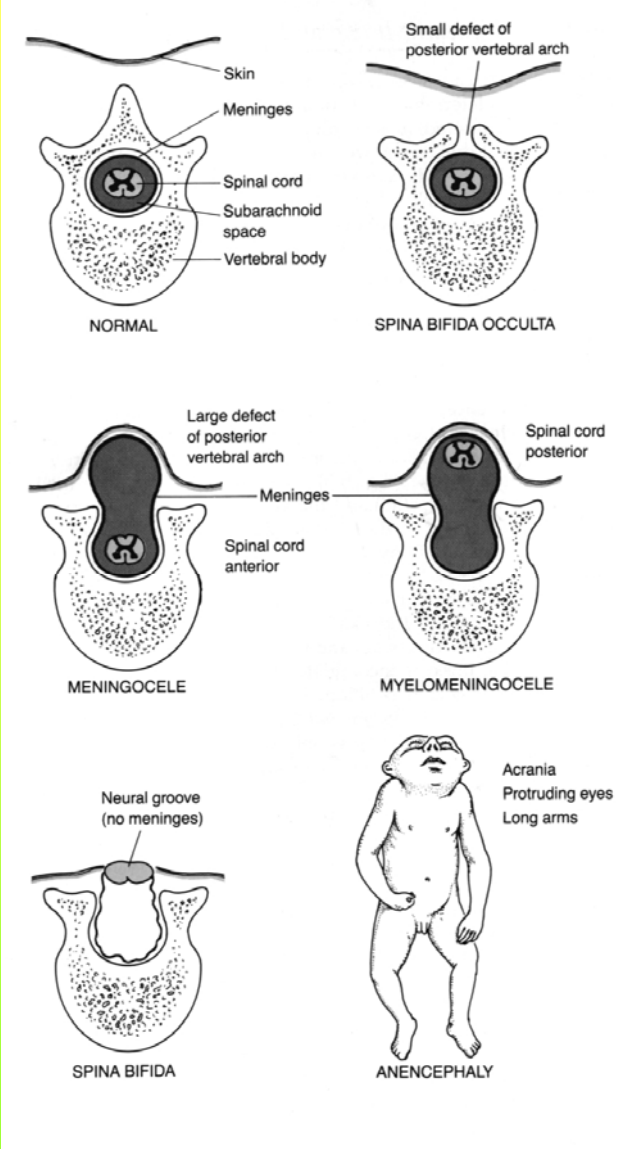
Normálne hodnoty	7,0 – 39,7 nmol/l
Hraničný deficit	5,0 – 6,9 nmol/l
Deficit	<5,0 nmol/l

Pri našej bežnej strave sa optimálne dávky nedajú dosiahnuť

(stačia na prevenciu anémie)

Kritické obdobia vývoja jednotlivých systémov (kys. listová prekoncepčne!)





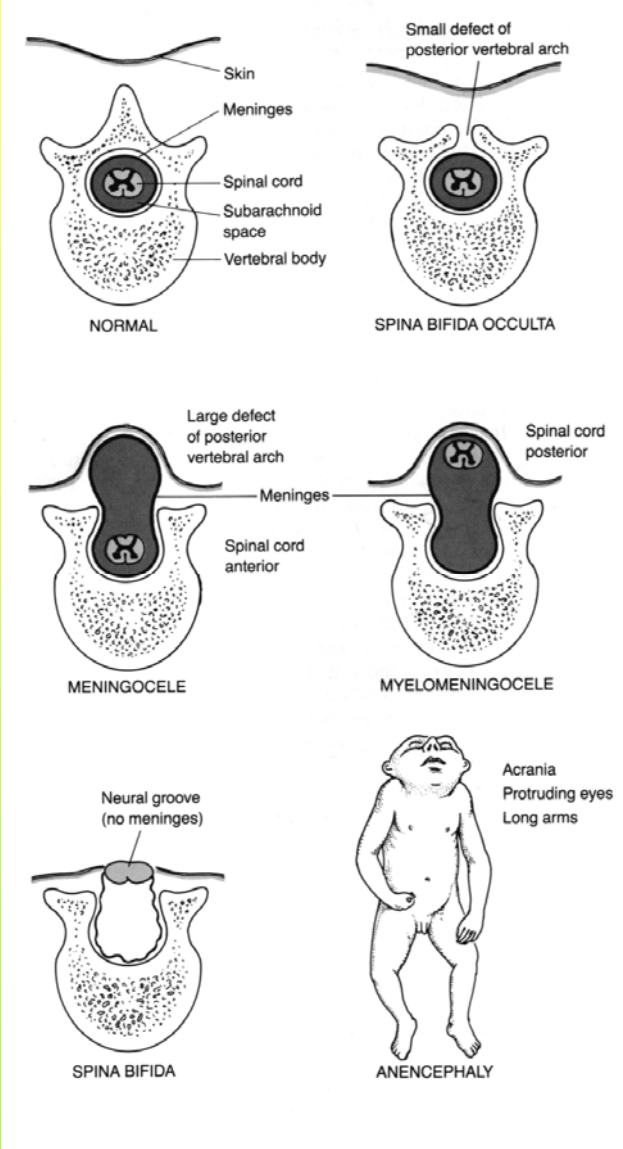
EUROCAT

Výskyt rázštepov neurálnej trubice je v rozmedzí 9 – 12 prípadov na 10 000 pôrodov.

Výskyt klesal do roku 1990, ale potom sa zastavil

1. Spina bifida 51 %
2. Anencefalus 40 %
3. Encephalocele a iniencephalos 9 %

Occulta ???



Optimálna hladina folátov zabráni 70 % rázštepov.

Ostatné sú následkami mutácií

Málo údajov o iných vývojových chybách a spina bifida occulta

Ako dosiahnúť optimálnu hladinu v rámci prekoncepčnej starostlivosti ???

Pri našej bežnej strave sa optimálne dávky nedajú dosiahnuť

- Suplementácia multivitamínovými preparátmi
- Fortifikácia nápojov, potravín (EU možná)
- Fortifikácia múky
  - Nie v EU – plány v GB
  - Pomocou WHO v zaostalých krajinách Ázie, Afriky, Južnej Ameriky
  - USA, Canada od r. 1996 - 1998

Pri našej bežnej strave sa optimálne dávky nedajú dosiahnuť

- Fortifikácia múky
  - USA, Canada od r. 1996 – 1998
  - Pokles defektov neurálnej trubice na polovicu
  - Mason a spol. 2007 – zastavenie poklesu incidencie kolorektálneho karcinómu a potom nárast*
  - Publikovaná ako hypotéza!
  - Neadekvátna medializácia!

*U nás od r. 1978 na viac ako dvojnásobok

(9,3 – 21,9/10 000 za rok

EFSA meeting, Uppsala, január 2009

- European Food Safety Authority
  - from 2002 to 2007 684 scientific opinions
  - 300 employees, numerous advisors
  - agreement with FDA in US
- Uppsala University and Medical School
  - Linné, Celsius
  - NP: Tiselius, Svedberg and ... Bárány (?)
- Hviezdne obsadenie konferencie (biochemici, klinici, epidemiológovia)
- Z nových krajín EU len HU a SK (?)

EFSA meeting, Uppsala, január 2009

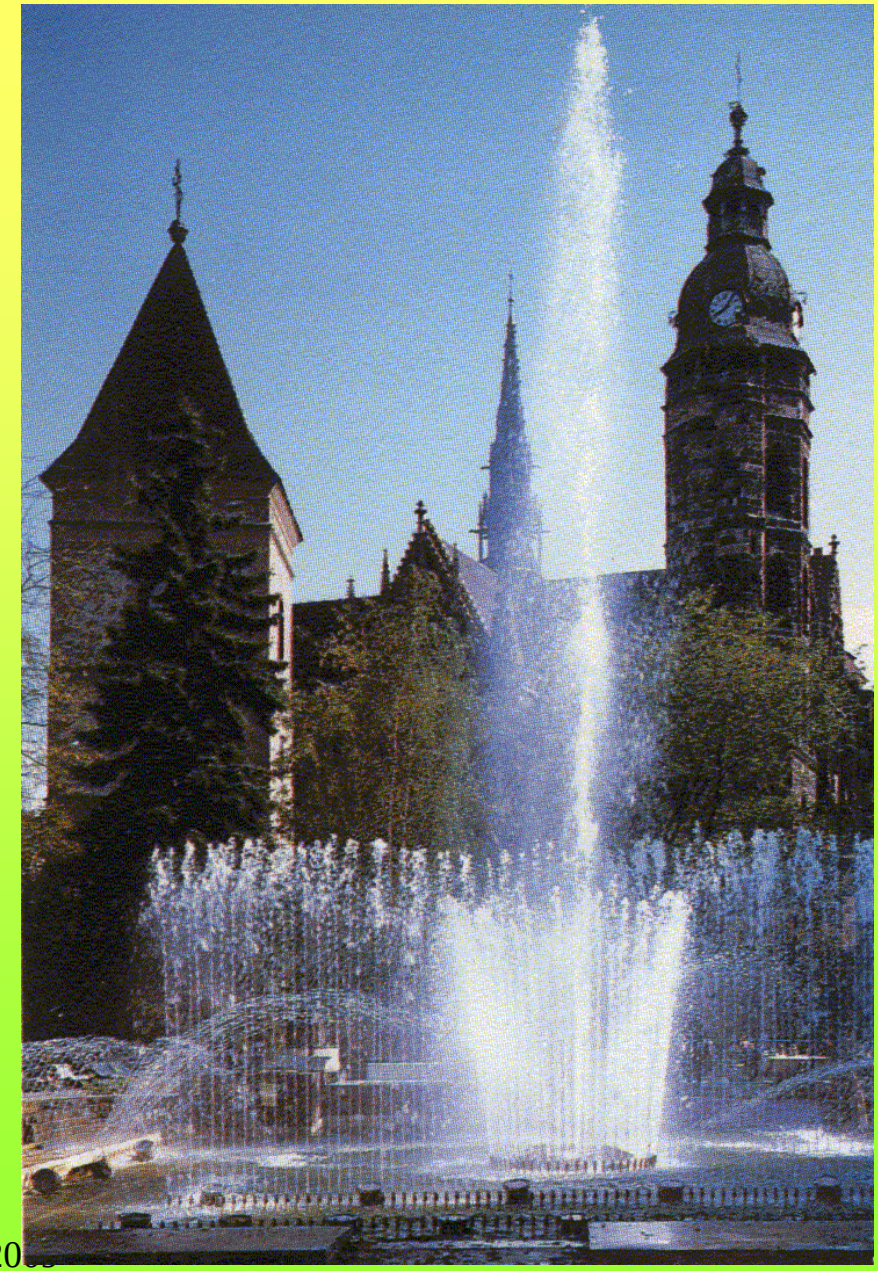
- Staršie a novšie experimentálne údaje sú jednoznačné, ale ide o príliš vysoké dávky
- Epidemiologické sú kontroverzné – nárast počtu kolorektálnych Ca sa začal v tom istom roku, ako fortifikácia (nové, lepšie diagnostické metódy?)
- Určité skupiny ľudí prijímajú denne viac ako 1 mg kyseliny listovej (stredný vek!)
- **Onkopacienti s anémiou (prekancerózy, počas liečby, po liečbe...)**

EFSA meeting, Uppsala, január 2009

- Žiadny záver o najbezpečnejšej forme suplementácie
- Preparáty a dobrovoľná fortifikácia vybraných potravín sú nekontrolovateľné a nedostupné časti cieľovej skupiny (mladé ženy s nízkou úrovňou edukáce)
- Povinná fortifikácia je kontrolovateľná (?) a dostupná každej spoločenskej skupine
- Ako na to pri nekontrolovanom pohybe tovarov v EÚ???

Kazuistika namiesto záveru

- Pacient s Ca močového mechúra vo vyššom veku, pred operačným zákrokom
- Mierna anémia bez objasnenia príčiny
- Predpísaná kyselina listová denne 20 mg denne
- ???
- Personalized ??? and predictive ??? medicine ???



Ďakujem
za
pozornosť