

ULOGA FOLNE KISELINE I KALCIJUMA U TRUDNOĆI

Dipl. Ph spec. Marina Petrić¹, Doc. dr Brižita Đorđević²,

¹Institut za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, ²Institut za bromatologiju
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Recenzent:

Doc. dr Katarina Ilić
Institut za farmakologiju
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Kratak sadržaj

Zdrava ishrana trudnice je od presudnog značaja kako za zdravlje bebe, tako i buduće majke. U trudnoći se povećavaju potrebe za mnogim mikronutrijentima. Osamdesetih godina prepoznat je značaj optimalnog unosa zaštitnih materija, ne samo tokom trudnoće, već i u periodu pre začeća. Kada je u pitanju folna kiselina, postoje značajni naučni dokazi o potrebi optimalnog unosa ovog mikronutrijenta pre i tokom trudnoće radi sprečavanja nastanka defekta nervne cevi. Tokom trudnoće se mora voditi računa i o optimalnom unosu kalcijuma.

Ključne reči: Trudnoća, zdravlje, folna kiselina, kalcijum

THE ROLE OF FOLIC ACID AND CALCIUM IN PREGNANCY

Summary

Healthy diet during pregnancy is of a crucial importance for the health of a baby, as well as its mother. During pregnancy there is an increased demand for many micronutrients. In the 1980s the relevance of the optimal intake of protective nutrients during pregnancy and conception had been recognized. There is substantial scientific evidence of the importance of folic acid taken during and before pregnancy. Taking the optimal amount is critical for the prevention of a neural tube defects. The intake of calcium should also be optimized.

Key words: pregnancy, health, folate, calcium

FOLNA KISELINA (folacin, vitamin B9)

Jedinjenja folne kiseline, prisutna u različitim oblicima u namirnicama i organizmu, poznata je pod opštim nazivom folati. Folati najčešće sadrže različiti broj ostataka glutaminske kiseline (2-7) i nemaju aktivnost vitamina dok se ne hidrolizuju do folne kiseline. Folinska kiselina je tetrahidrofolna kiselina koja je biološki aktivni oblik folata.

Folna kiselina je stabilna u kiseloj sredini, *a veoma je osetljiva u alkalnoj i neutralnoj. Termički tretman uništava i do 90 % folne kiseline prisutne u hrani.*

Namirnice koje su bogate folnom kiselinom su: lisnato povrće, kvasac, soja, pasulj, sočivo, iznutrice, mleko, sok od pomorandže. U voću je prisutna u maloj količini.

Folati su potrebni za sintezu dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) i deobu ćelija, formiranje crvenih krvnih zrnaca i neke metaboličke reakcije tokom sinteze lipida i aminokiselina. Folati takođe imaju značajnu ulogu kao koenzimi gde učestvuju u prenošenju grupa sa jednim ugljenikovim atomom (metil, karbonil) pri čemu jedna jedinjenja prelaze u druga, i to: homocistein u metionin, glicin u serin, fenilalanin u tirozin, etanolamin u holin. [1] Preporučene dnevne potrebe za folnom kiselinom u zavisnosti od uzrasta prikazane su u tabeli 1. [2]

Tabela 1. Preporučene dnevne potrebe za folnom kiselinom u zavisnosti od uzrasta

Uzrast	PDU* (µg)	AU**(µg)	GGB*** (µg)
0-6 meseci		65	
7-12 meseci		80	
1-3 godine	150		300
4-8 godina	200		400
9-13 godina	300		600
14-18 godina	400		800
19-70 godina	400		1000
u trudnoći i laktaciji	+100-200 µg		1000

PDU-Preporučeni dnevni unos, ** AU-Adekvatni unos, * GGB-Gornja granica bezbednosti**

Deficit folne kiseline

Deficit folne kiseline se može javiti kada su potrebe organizma za folatima povećane, (trudnoća, laktacija); kada je unos folata neadekvatan, ili kada postoji povećana ekskrecija. Malapsorpcija i alkoholizam takođe mogu dovesti do deficita folata [3].

Znakovi deficita folata često su nespecifični i uključuju dijareju, smanjenje apetita, bledilo kože, nauzeju i gubitak u težini. Deficit folata može dovesti i do makrocitne i megaloblastne anemije. Kod zdravih osoba megaloblastna anemija se može javiti ukoliko se od 3-5 meseci ne unosi ovaj vitamin [3].

Ukoliko postoji neadekvatan unos folata tokom trudnoće može doći do poremećaja rasta i razvoja fetusa, koji uključuju defekte nervne cevi (*spina bifida* i anencefalija), kao i druge moguće poremećaje uključujući orofacijalni rascep, kardiovaskularne malformacije i poremećaje u razvoju urinarnog trakta [1].

Defekt nervne cevi nastaje veoma rano u trudnoći kada se formira cevasta struktura iz koje se razvija mozak i kičmena moždina. *Spina bifida*, koja se javlja u 90% slučajeva defekta nervne cevi, nastaje kao posledica nekompletnog formiranja kičme. Kičmeni pršljenovi koji štite kičmenu moždinu ne srastaju kompletno, ostavljajući nezaštićenu kičmenu moždinu. Ovaj poremećaj je ponekad moguće otkloniti, ali se jako često javlja oštećenje nerava koje dovodi do deformacije i slabosti nogu i stopala. Česta posledica je i mentalna retardacija.

Kod svih žena u reproduktivnom periodu neophodan je optimalan unos folne kiseline. Status folata buduće majke ima odlučujući uticaj na razvoj embriona u toku prve četiri nedelje trudnoće kada većina žena nije ni svesna trudnoće. Tabela 2 prikazuje dnevne potrebe za folnom kiselinom u reproduktivnom periodu žene, trudnoći i laktaciji [1,4].

Tabela 2. Dnevne potrebe za folnom kiselinom u reproduktivnom periodu žene, trudnoći i laktaciji

Period	Preporučena dnevna doza	Komentar
Reproduktivni period žene	400 µg (0,4 mg)	Prosečni dnevni unos putem hrane iznosi oko 200 µg (0,2 mg)
Trudnoća	600 µg (0,6 mg) (400 µg (0,4 mg) putem suplemenata + 200 µg (0,2 mg) putem hrane)	Kod višestruke trudnoće moguće je da su potrebe još veće, ali ne postoje preporuke.
Prethodna trudnoća sa defektom nervne cevi, ili pozitivna porodična istorija za razvoj defekta nervne cevi	4000 µg (4.0 mg), nakon konsultacije sa lekarom	Smanjenje rizika za razvoj defekta nervne cevi kod žena koje imaju defekt nervne cevi ili genetske predispozicije.
Laktacija	500 µg (0,5 mg)	Potrebno je obezbediti dovoljnu količinu folata u mleku, kao i održati potrebnu količinu u organizmu majke. Postoji moguća povećana potreba kod većeg broja novorođenčadi.

Posledice preterane upotrebe folne kiseline

Rizik za pojavu toksičnog efekta folne kiseline je relativno nizak. Folna kiselina je hidrosolubilni vitamin i sav višak se izlučuje putem urina. Dozvoljena gornja granica dnevnog unosa iznosi 800 mcg (0,8 mg) za osobe uzrasta od 14-18 god, odnosno 1,000 mcg (1,0 mg) za osobe starosni 19-70 god. (tabela br.1).

Interakcije folne kiseline i lekova

Antacidi, antikonvulzivi, eritromicin, hipoholesterolemiци, mogu da dovedu do smanjene apsorpcije folne kiseline. Aspirin i diuretici dovode do povećanog izlučivanja folne kiseline urinom. Isoniazid može da ometa aktivnost folne kiseline. Metotreksat, kao strukturni analog folne kiseline, blokira enzim koji katalizuje prevođenje folne u folinsku kiselinu i tako pokazuju antivitaminsko dejstvo. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i oralni kontraceptivi mogu dovesti do smanjenog nivoa folne kiseline u tkivima. Sulfonamidski antibiotici, kao strukturni analozi paraaminobenzojeve kiseline (PABK), ometaju sintezu folne kiseline (pokazuju antivitaminsko dejstvo). Tetraciklini mogu da uticu na aktivnost folne kiseline [2].

KALCIJUM

Kalcijum je najzastupljeniji mineral u ljudskom organizmu, neophodan za mnogobrojne fiziološke procese. Ovaj mineral čini približno 2 % ukupne telesne mase. Čovek telesne mase od 70 kg sadrži oko 1200 g kalcijuma. Kalcijum učestvuje u izgradnji kostiju i zuba, kontroliše funkciju mišića i održava srčani rad, neophodan je za prenos

signala u nervnom sistemu. Više od 99 % kalcijuma se nalazi u kostima, ali i preostalih 1 % je podjednako značajan za pravilno funkcionisanje organizma. Aktivnost svih ekcitolnih tkiva zavisi od normalne koncentracije kalcijuma, kao i oslobađanje većine hormona i neurotransmitera, zatim mišićna kontrakcija, integritet membrana, kao i koagulacija krvi. Pored navedenih osnovnih funkcija, kalcijum kao koenzim učestvuje u mnogim metaboličkim procesima, reguliše transport kroz ćelijske membrane, učestvuje u sintezi hormona i sintezi enzima neophodnih za proces varenja.

Normalno funkcionisanje nervnih i mišićnih ćelija, egzokrinih i endokrinih žlezda, oslobađanje kateholamina iz srži nadbubrega, neurotransmitera i histamina je zavisno od normalne koncentracije jonizovanog kalcijuma. Kalcijum je neophodan za kontrakciju srčanog mišića, sprovođenje električnih impulsa kroz sprovodni sistem srca, kao i za kontraktilnost glatkih mišića krvnih sudova.

Kosti su uglavnom sastavljene od kristalnog oblika kalcijum-fosfata. Za pravilnu izgradnju kostiju potrebno je dovoljno kalcijuma u ishrani. Danas je jedan od najrasprostranjenijih deficita u svetu deficit kalcijuma, kao u nerazvijenim, tako i u razvijenim zemljama. Bez obzira na mnoge mere koje se preduzimaju (obogaćivanje soka od pomorandže ovim mineralom, kao i mnogobrojnih kampanja industrije mleka), deficit kalcijuma je i dalje jedan od vodećih deficita, čak i u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD).

Prirodni izvori kalcijuma

Mleko, sir i drugi mlečni proizvodi su odlični izvor kalcijuma. Drugi dobri izvori su proizvodi obogaćeni kalcijumom, (djus od pomorandže, sojino mleko, tofu), konzervisana riba, tamno lisnato povrće, orasi. Prilikom pripreme hrane u domaćinstvu, ali i u industrijskim razmerama, treba imati u vidu da su gubici kalcijuma veliki. Da bi se oni izbegli, namirnice treba pripremati u što kraćem vremenskom periodu i u minimalnoj količini vode.

Oblici u kojima se kalcijum nalazi u preparatima

Oblici kalcijuma u kojima je zastupljen u suplementima mogu biti neorganski (kalcijum-karbonat) i organski (helirani oblici kalcijuma). Smatra se da su organska jedinjenja izvor kalcijuma koji se u organizmu bolje iskoriscava.

Poznato je da čovek ne može da apsorbuje odjednom više od 500 mg kalcijuma, i zato se ukupna dnevna doza raspoređuje u 2 ili 3 doze. Kako nije moguće celokupnu dozu kalcijuma uneti u jednoj multivitaminsko-mineralnoj tableti, suplemente kalcijuma treba uzimati pojedinačno, i to u različito vreme od ostalih suplementa.

Dnevne potrebe za kalcijumom

Potrebe za kalcijumom se uglavnom zadovoljavaju dnevnim unosom hrane, izuzev kada su potrebe povećane. Sportisti mogu imati koristi od dodatnog unosa kalcijuma, jer je zapaženo da kalcijum dovodi do smanjenja grčeva u mišićima. Osobe koje pate od hipertireoidizma ili bolesti bubrega ne treba da koriste suplemente kalcijuma. Jedna od uobičajenih upotreba suplemenata kalcijuma je u prevenciji osteoporoze, koja je narocito prisutna kod žena u postmenopauzalnom periodu. Pokazano je povoljno dejstvo suplemenata kalcijuma kod pre menstrualnog (PMS) sindroma, gojaznosti, kardiovaskularnih oboljenja, moždanog udara, preeklampsije [2]

Tabela 3. Preporučene dnevne doze kalcijuma prema uzrastu

Uzrast	AU (mg)	GGB (mg)
0 do 6 meseci	210	
7 do 12 meseci	270	
1 do 3 godine	500	2500
4 do 8 godina	800	2500
9 do 13 godina	1300	2500
devojčice i dečaci 14-18 godina	1300	2500
žene i muškarci 19-50 godina	1000	2500
žene i muškarci preko 50 godina	1200	2500
u trudnoći i laktaciji	1000	2500

Deficit kalcijuma

Nedovoljan unos kalcijuma hranom može prouzrokovati brojne poremećaje, kao što su rahitis, osteomalacija, osteoporoza (smanjenje gustine koštane mase i sklonost ka prelomima), visok krvni pritisak. Vodeći simptomi hipokalcijemije (smanjenja sadržaja kalcijuma u serumu) su tetanija, povećana neuromuskularna ekcitabilnost, parestezije, laringospazam, grčevi u mišićima, toničko-kloničke konvulzije. Uzroci mogu biti hipoparatiroidizam, bubrežna insuficijencija, hronično smanjen unos kalcijuma i vitamina D, kao i stanje nakon hirurškog uklanjanja paratiroidnog adenoma.

Deficit kalcijuma kod dece dovodi do pojave rahitisa kod koga dolazi do poremećaja razvoja kostiju; one postaju meke i deformišu se. Kod odraslih je deficit kalcijuma uzročnik osteomalacije. Dugotrajni deficit kod odraslih može da doprinese i nastanku osteoporoze, koja sa naročito često javlja kod starije populacije. Nizak nivo kalcijuma može da dovede do pojave spazama, poremećaja rada srca i neuronske transmisije.

Smanjenje jonizovanog kalcijuma u serumu dovodi do tetanije mišića. Smanjenje kalcijuma može biti uzrokovano povišenjem pH krvi, smanjenom apsorpcijom iz gastrointestinalnog trakta, deficitom u ishrani, ili povećanim izlučivanjem putem bubrega (bilo da su oboleleli, ili zbog smanjenja lučenja paratiroidnog hormona).

Interakcije kalcijuma sa lekovima i hranom

Jedna od najpoznatijih interakcija je između antibiotika iz grupe tetraciklina i suplemenata kalcijuma. Usled vezivanja kalcijuma za tetracikline stvaraju se kompleksna jedinjenja koja se slabo apsorbuju, pa dolazi do smanjenja apsorpcije i kalcijuma i antibiotika. Istovremeno uzimanje kalcijuma, bisfosfonata i hinolona smanjuje resorpciju hinolona. Antacidi na bazi aluminijum-hidroksida se ne smeju unositi zajedno sa preparatima kalcijuma, i iz tog razloga se savetuje interval od dva sata između primene ovih preparata i preparata kalcijuma. Isto se preporučuje i prilikom terapije tetraciklinskim ili fluorohinolonskim antibiotičima u smislu onemogućavanja interakcija između ovih lekova i preparata kalcijuma. Kako kalcijum smanjuje apsorpciju cinka, mangana, gvožđa i magnezijuma, suplemente ovih minerala je poželjno uzimati u različito vreme od suplemenata kalcijuma.

Sastojak soje, fitinska kiselina, može takođe smanjiti apsorpciju kalcijuma. Povećani unos soli, kafe i alkohola može smanjiti apsorpciju kalcijuma. [2,5]

Toksičnost i neželjena dejstva kalcijuma

Simptomi hiperkalcijemije obuhvataju mučninu, povraćanje, abdominalne bolove, opstipaciju, ileus, oštećenje bubrega, emocionalnu labilnost, stupor, konfuziju, mišićnu slabost, peptičke ulceracije, pankreatitis, kao i ozbiljne poremećaja srčanog rada i komu. Simptomi izazvani prekomernim unosom kalcijuma nastaju kada su unete količine iznad 2500 mg. Prilikom primene svih suplemenata, pa tako i preparata kalcijuma, treba voditi računa da ukupan dnevni unos odgovara zbiru količine unete hranom i količine unete suplementom.

Preporučeni dnevni unos tokom trudnoće

Preporučeni dnevni unos kalcijuma tokom trudnoće i laktacije iznosi 1000 mg. Značajna količina kalcijuma se izlučuje u mleko tokom laktacije, ali ne prouzrokuje neželjenije efekte na novorođenče [2,6,7].

Ukoliko postoji deficit kalcijuma tokom trudnoće i laktacije, mogu se koristiti tablete ili efervete kalcijuma.

Promene u metabolizmu kalcijuma tokom trudnoće

Paratiroidni hormon (PTH), 1,25-dihidroksiholekaciferol (aktivna forma vitamina D) i kalcitonin su osnovni regulatori homeostaze kalcijuma. Oni održavaju nivo kalcijuma u uskim granicama preko tri mehanizma: stimulacijom renalne reapsorpcije kalcijuma, povećanjem intestinalne apsorpcije kalcijuma i mobilizacijom kalcijuma iz kostiju.

Koncentracija PTH u serumu se smanjuje ili ostaje nepromenjena tokom trudnoće, dok se koncentracija 1,25-dihidroksiholekaciferola značajno povećava i to za 50-100% u drugom trimestru i za 100% u trećem trimestru. Koncentracija kalcitonina se takođe povećava [6,8].

Kao posledica promene koncentracije regulatornih enzima, tokom trudnoće postoje značajne farmakokinetičke promene na nivou metabolizma kalcijuma. Intestinalna apsorpcija kalcijuma je povećana kao posledica povećanja koncentracije 1,25 dihidroksiholekaciferola. Povećana intestinalna apsorpcija kalcijuma je važna fiziološka adaptacija koja obezbeđuje dodatne količine kalcijuma. Apsorpcija kalcijuma se povećava za 50-56% u drugom trimestru i 54-62% u trećem trimestru[6].

Nasuprot očekivanjima u vezi sa povećanim potrebama za kalcijumom, ekskrecija kalcijuma urinom se takođe povećava tokom trudnoće, i to za 30-125% u zavisnosti od unete količine. Smatra se da je povećana ekskrecija uzrokovana povećanom brzinom glomerularne filtracije, povećanim nivoom apsorpcije, kao i povećanim nivoom kalcijuma u cirkulaciji, tako da gubici ne ugrožavaju potrebe[6].

Povećane potrebe za kalcijumom tokom trudnoće, a posebno u trećem trimestru, fiziološki su regulisane promenom koncentracija odgovarajućih hormona. Ovi hormoni svojim dejstvom obezbeđuju dovoljne količine kalcijuma i za majku i za fetus. Samo ukoliko je unos kalcijuma optimalan za odgovarajući period trudnoće, tokom ovog fiziološkog stanja zahvaljujući preciznim mehanizmima regulacije, neće doći do deficita kalcijuma.

Tokom trudnoće dolazi do značajnih promena koštane mase buduće majke. Međutim, bez obzira na veliko interesovanje kada je ova tema u pitanju, minimalan je broj istraživanja koja se bave ovim problemom. Razlog tome je moguće štetno dejstvo dijagnostičkih metoda (zračenja) na fetus pri ispitivanju gustine koštane mase majke. U studiji koju su sproveli Black i saradnici u Liverpulu, Velika Britanija, merena je gustina koštane mase kod žena pre začeća i nakon porođaja. Rezultati su pokazali da se gustina koštane mase smanjila za 3%, mereno na nivou lumbalnih pršljenova i proksimalnog femura. Ipak, naučnici smatraju, da iako se tokom trudnoće snižava gustina koštane mase u izvesnoj meri, procesi reformiranja kostiju nakon porođaja, a posebno nakon perioda dojenja, u potpunosti nadoknađuje sniženu gustinu koštane mase, a nekad je i premaše [8].

Zaključak

Pored optimalne ishrane, koja obezbeđuje najveći deo potreba organizma trudnice za mikronutrijentima, dodatne potrebe organizma tokom trudnoće zahtevaju i dodatne količine određenih materija koje se mogu uneti putem suplemenata. Folna kiselina je mikronutrijent čije dodatne količine treba obezbediti svakoj trudnici, jer posledice po plod mogu biti fatalne. Kalcijum je zastupljen u svakodnevnoj ishrani, ali ukoliko ishrana ne obezbeđuje optimalan unos ovog minerala neophodan je dodatni unos.

Reference

1. <http://www.cdph.ca.gov/healthinfo/healthyliving/childfamily/Documents/MO-NAPA-FolicAcidBackgroundInfo.pdf>, 24.04.2008.
2. I. Miletić, S. Šobajić, Dijetetski suplementi na tržištu Srbije, Institut za bromatologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beograd, UMSS, BB Soft, Beograd 2007, str. 180-90
3. http://www.wheatfoods.org/_FileLibrary/Product/43/Folic%20Acid%20-%20Pregnancy.pdf, 29.04.2008.
4. M.J. Gibney, B.M. Margetts, J.M. Kearney, L. Arab, Public Health Nutrition, Blackwell Publishing, Oxford, UK, 3th edition, 2006.p. 290-301
5. O.A. Ladipo, Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements, Am J Clin Nutr 2000; 72 (suppl), p.280S-90S.
6. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/calcutugg/325603en.pdf>: 30.04.2008.
7. <http://www.springerlink.com/content/lxn5w631h50600kl/fulltext.pdf>: 05.05.2008.
8. J. Heringhausen, K.S. Montgomery, Maternal Calcium Intake and Metabolism During Pregnancy and Lactation, The Journal of Perinatal Education, 2005, 14(1), p.52-7.