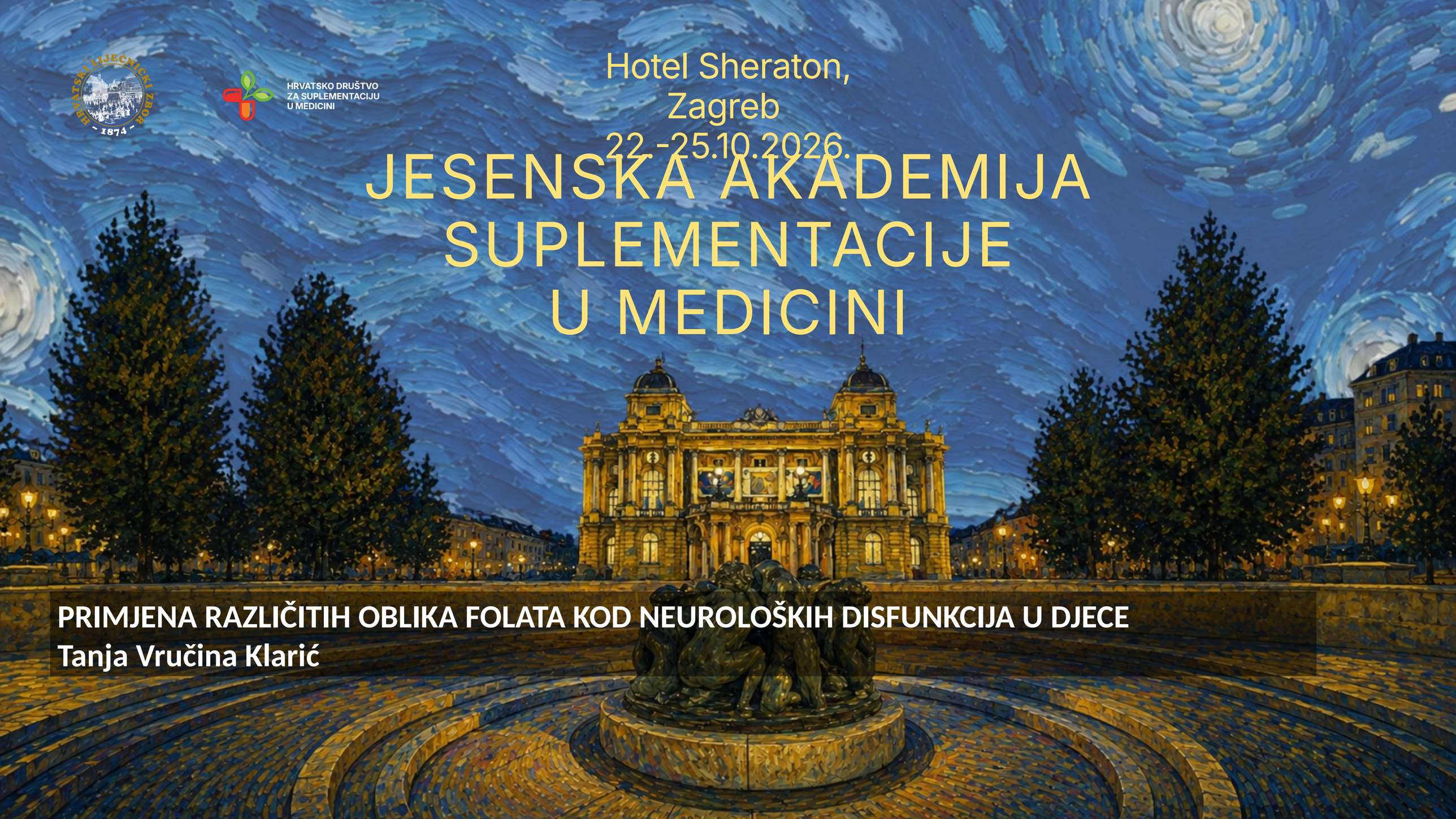
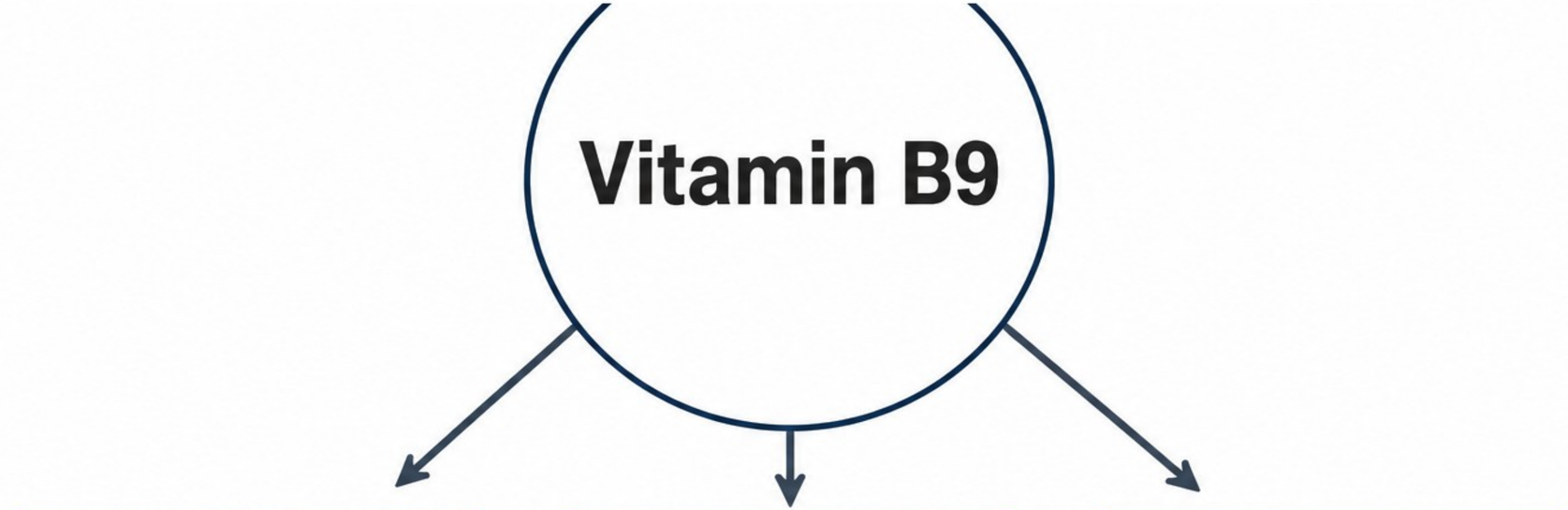

HRVATSKO DRUŠTVO
ZA SUPLEMENTACIJU
U MEDICINI
Hotel Sheraton,
Zagreb
22.-25.10.2026.
JESENSKA AKADEMIJA
SUPLEMENTACIJE
U MEDICINI
PRIMJENA RAZLIČITIH OBLIKA FOLATA KOD NEUROLOŠKIH DISFUNKCIJA U DJECE
Tanja Vručina Klarić

Nisu svi oblici vitamina B9 međusobno zamjenjivi

Zašto je to važno kod neuroloških i neurorazvojnih poremećaja u djece?



Poremećaji metabolizma ili transporta folata mogu dovesti do funkcionalnog manjka biološki aktivnih folata u mozgu.

CILJ PREDAVANJA NIJE ODGOVORITI KOJI JE OBLIK FOLATA NAJBOLJI, VEĆ POKAZATI KAKO ODABRATI ODGOVARAJUĆI OBLIK FOLATA PREMA PATOFIZIOLOŠKOM MEHANIZMU I KLINIČKOJ SITUACIJI.

METABOLIZAM FOLATA: GDJE ULAZE RAZLIČITI OBLICI FOLATA?

Od folne kiseline do 5-metiltetrahidrofolata (5-MTHF)

1. FOLNA KISELINA
(neaktivni oblik)

- oksidirani sintetski oblik vitamina B9
- mora se reducirati kako bi postala metabolički aktivna

Folna kiselina

neaktivni oksidirani oblik

1. REDUKCIJA
dihidrofolat-reduktaza (DHFR)

Dihidrofolat (DHF)

2. REDUKCIJA
DHFR

2. KALCIJEV FOLINAT
(5-formiltetrahidrofolat)
reducirani oblik folata

- ne zahtijeva aktivaciju putem DHFR
- ulazi izravno u metabolizam reduciranih folata

Tetrahidrofolat (THF)

THF – središnji čvor folatnog metabolizma; polazište za stvaranje različitih aktivnih oblika folata potrebnih za jednugljični metabolizam.

3. PRENOS JEDNOUGLJIČNIH SKUPINA
serin hidroksimetiltransferaza (SHMT)
(uvjeti ovisno o potrebama stanice)

5.10-metilentetrahidrofolat

ključni donor jednougljičnih skupina

4. REDUKCIJA
metilen-tetrahidrofolat-reduktaza
(MTHFR, NADPH ovisno)

3. L-METILFOLAT
(5-metiltetrahidrofolat; 5-MTHF)
glavni biološki aktivni oblik

- ne zahtijeva daljnje metaboličke pretvorbe
- izravno sudjeluje u remetilaciji homocisteina u metionin

5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF)
(L-metilfolat)
glavni biološki aktivni oblik folata

OBLICI FOLATA I NJIHOVE ULOGE

5-formil-THF	(iz kalcijeva folinata) donor formilnih skupina
5,10-metilen-THF	donor metilen skupina za sintezu purina, timidilata i druge reakcije
5-MTHF	donor metilne skupine za remetilaciju homocisteina u metionin

Kalcijev folinat (5-formil-THF) zaobilazi potrebu za aktivacijom putem DHFR te ulazi izravno u metabolizam reduciranih folata.
L-metilfolat (5-MTHF) je krajnji aktivni oblik – izravno sudjeluje u remetilaciji homocisteina u metionin.

Zašto nisu svi oblici folata međusobno zamjenjivi?

U KLINIČKOJ PRAKSI

Sniženi folati u serumu
najčešće se tumače kao nutritivni deficit ili malapsorpcija

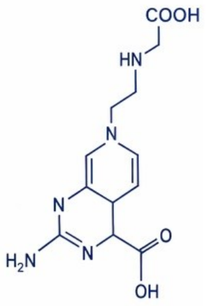
Rutinski pristup
nadoknada folnom kiselinom odgovarajuća u većine bolesnika

U dijela djece
uz snižene ili granične folate mogući funkcionalni poremećaji jednougljičnog metabolizma

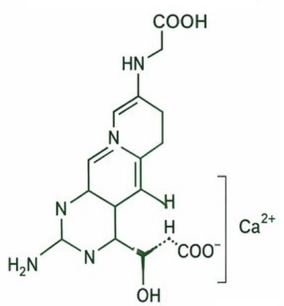
U dijela djece
moguće je poremećen prijenos folata u mozak unatoč urednim serumskim vrijednostima folata

Odabir oblika folata ne bi se trebao temeljiti samo na serumskim vrijednostima, već i na prisutnosti neuroloških disfunkcija te drugim kliničkim i dijagnostičkim pokazateljima

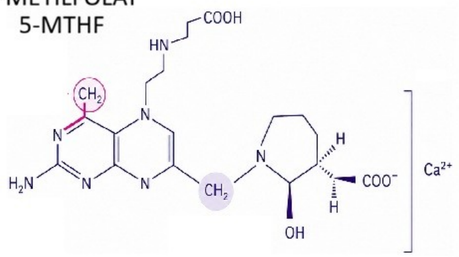
FOLNA KISELINA



KALCIJ FOLINAT



L-METILFOLAT
5-MTHF



SPECIFIČNOSTI OBLIKA FOLATA

FOLNA KISELINA
TERAPIJA IZBORA
kod nutritivnog deficita

L-METILFOLAT (5-MTHF)
ZA POREMEĆAJE METILACIJE

KALCIJEV FOLINAT
ZA ODREĐENE POREMEĆAJE TRANSPORTA I METABOLIZMA

KOD DJECE S NEUROLOŠKIM DISFUNKCIJAMA VALJA RAZMOTRITI I MOGUĆNOST POREMEĆAJA METABOLIZMA ILI TRANSPORTA FOLATA.

Folna kiselina

FOLNA KISELINA

- sintetski oblik vitamina B9 koji zahtijeva metaboličku aktivaciju
- kemijski stabilna
- široko primjenjivana kao lijek i dodatak prehrani

METABOLIČKA AKTIVACIJA FOLNE KISELINE

FOLNA KISELINA
(oksidirani oblik B9)

↓

APSORPCIJA

↓

DHFR
(dihidrofolat-reduktaza)
pretežito u jetri

↓

METABOLIČKE PRETVORBE

↓

5-MTHF
(5-metiltetrahidrofolat)
biološki aktivni oblik folata

Kapacitet DHFR u ljudi je ograničen. → **VISOKE DOZE → MOGUĆA POJAVA UMFA**
(nemetabolizirana folna kiselina)

KADA JE FOLNA KISELINA TERAPIJA IZBORA?

- **nutritivni deficit folata**
- **povećane potrebe tijekom trudnoće i planiranja trudnoće**
  (prevencija defekata neuralne cijevi)
- **malapsorpcijski sindromi**
  (celijakija, upalne bolesti crijeva, nakon resekcija crijeva)
- **megaloblastična anemija**
  uzrokovana nedostatkom folata
- **kronični alkoholizam**
- **lijekovi koji smanjuju koncentraciju ili ometaju metabolizam folata**
- **druga stanja povezana s povećanom potrošnjom ili gubitkom folata**

CILJ: obnova sistemskih zaliha folata

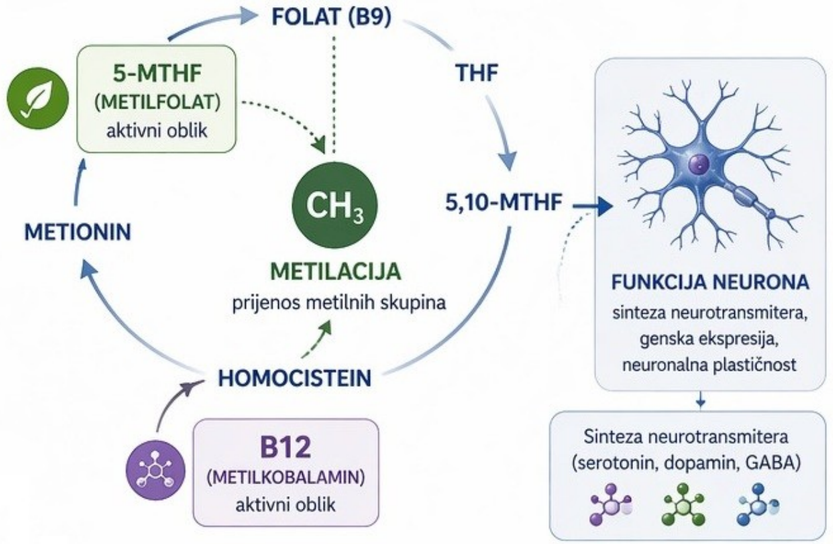
FOLNA KISELINA JE PRVI IZBOR ZA NUTRITIVNI DEFICIT FOLATA

L-metilfolat

L-METILFOLAT (5-MTHF)

- glavni biološki aktivni oblik folata u organizmu
- ne zahtijeva redukciju putem DHFR niti dodatne metaboličke pretvorbe
- izravan donor metilne skupine – sudjeluje u remetilaciji homocisteina u metionin

ULOGA L-METILFOLATA U REMETILACIJI HOMOCISTEINA U METIONIN



VAŽNO ZA UPAMTITI

Nije terapija izbora u svim poremećajima metabolizma folata.

Učinkovitost L-metilfolata ovisi o odgovarajućem statusu vitamina B12. Bez dovoljnog B12 remetilacija ne može učinkovito teći neovisno o dostupnosti L-metilfolata.

KADA RAZMOTRITI PRIMJENU L-METILFOLATA?

- **Biokemijski pokazatelji**
  - povišen homocistein uz uredan ili snižen status folata
- B12 - kombinirani manjak folata i vitamina B12
- **Neurološki ili neurorazvojni simptomi** koji nisu razmjerni stupnju nutritivnog deficita
- **Pozitivna obiteljska anamneza -** sumnja na nasljedni funkcionalni poremećaj jednougljičnog metabolizma, osobito uz pridružene neurološke ili neuropsihijatrijske simptome
- **Potvrđeni ili suspektni poremećaji enzima jednougljičnog metabolizma** uz odgovarajuće biokemijske i kliničke nalaze

L-METILFOLAT RAZMOTRITE KOD SUMNJE NA POREMEĆAJ AKTIVACIJE ILI ISKORIŠTAVANJA FOLATA.

Kalcijev folinat

KALCIJEV FOLINAT (LEUKOVORIN)

reducirani oblik folata
stabilni derivat tetrahidrofolata

ne zahtijeva DHFR

desetljećima registriran lijek
onkologija i odabrani poremećaji metabolizma

NIJE INDIKACIJA

- nutritivni deficit folata
- funkcionalni poremećaj remetilacije

RAZLOG POVEĆANE POZORNOSTI NA KALCIJEV FOLINAT

Sve više istraživanja primjene kalcijeva folinata u djece s poremećajem iz spektra autizma (ASD), ponajprije u podskupini bolesnika s:

- **CEREBRALNIM DEFICITOM FOLATA (CFD)**
- **AUTOATITIJELIMA NA FOLATNI RECEPTOR ALFA** (FRα)
- **DRUGIM POREMEĆAJIMA TRANSPORTA FOLATA U SŽS**

Istodobno je njegova primjena u praksi porasla **zahvaljujući dostupnosti pripravaka na tržištu** i sve većoj informiranosti roditelja.

Važno je naglasiti da kalcijev folinat **nije univerzalna terapija za ASD,** nego liječenje koje treba razmatrati u jasno definiranim kliničkim situacijama i nakon odgovarajuće dijagnostičke obrade.

Kalcijev folinat nije zamjena za ostale oblike folata niti za druge terapijske pristupe u ASD-u.

KLJUČNE NAPOMENE O PRIMJENI KALCIJEVA FOLINATA

Zbog sve veće dostupnosti, kalcijev folinat se u dijelu bolesnika primjenjuje **empirijski, bez prethodne dijagnostičke obrade i jasno definirane indikacije.**

Kalcijev folinat nije samo još jedan oblik folata, nego **lijek s jasno definiranim mehanizmom djelovanja i specifičnim kliničkim indikacijama,** prvenstveno u bolesnika s poremećajem transporta folata u središnji živčani sustav.

STATUS I DOSTUPNOST:
U Europskoj uniji kalcijev folinat (leukovorin, 5-formiltetrahidrofolat) registriran je kao **lijek.**

U Sjedinjenim Američkim Državama dostupan je i kao **dodatak prehrani u manjim dozama.**

KALCIJEV FOLINAT RAZMOTRITE KOD SUMNJE NA POREMEĆAJ TRANSPORTA FOLATA U SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV

Cerebralni deficit folata (CFD)

Što je CFD?

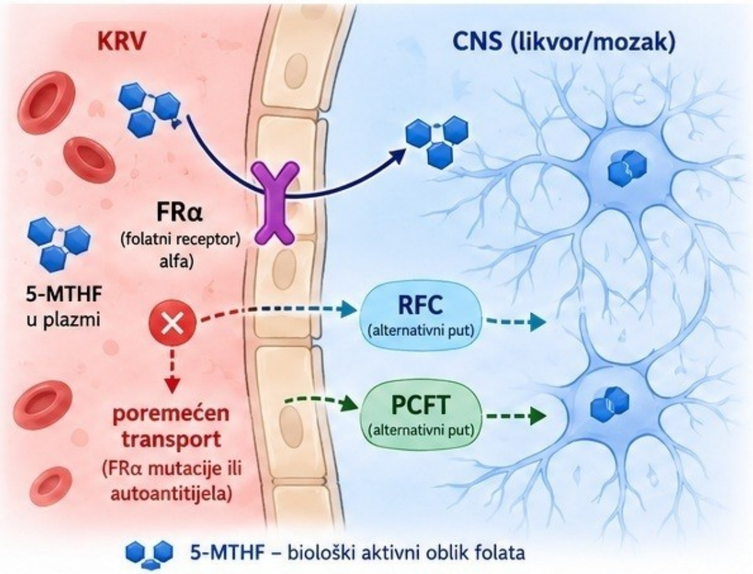
Snižena koncentracija 5-MTHF u cerebrospinalnoj tekućini uz uredne ili gotovo uredne serumske folate zbog poremećenog prijenosa ili matabolizma folata u središnjem živčanom sustavu.

Problem **nije u unosu**, nego u tome što **mozak ne dobiva dovoljno biološki aktivnog folata.**

Najčešći uzroci CFD-a

- Patogene varijante gena ***FOLR1*** (FRα receptor)
- **Autoantitijela na folatni receptor alfa** (FRα)
- **Drugi poremećaji transporta i metabolizma folata** (rjeđe)

Transport folata u mozak: ključna uloga FRα



Zašto upravo kalcijev folinat?



Kada posumnjati na CFD?

- poremećaj iz spektra autizma (ASD)
- razvojno kašnjenje ili regresija
- poremećaj govora i jezika
- epilepsija / epileptiformne promjene na EEG-u
- poremećaji pokreta, ataksija, spastičnost
- kognitivne teškoće, problemi pažnje i ponašanja

Dijagnostičku sumnju dodatno podupire

- FRα autoantitijela
- patogene varijante gena FOLR1

CFD PREDSTAVLJA JEDAN OD NAJBOLJE ISTRAŽENIH PRIMJERA CILJANE TERAPIJE U PODRUČJU NEURORAZVOJNIH POREMEĆAJA.

- Kalcijev folinat razmotrite kod sumnje na poremećaj transporta folata u središnji živčani sustav.
- Liječenje uvijek nakon odgovarajuće dijagnostičke obrade.

KALCIJEV FOLINAT – KLINIČKE INDIKACIJE, DOZIRANJE I VAŽNE NAPOMENE

1. KLINIČKE INDIKACIJE

Primjena kalcijeva folinata može se razmotriti kod:

- genetski potvrđenog cerebralnog deficita folata **(FOLR1)**
- **sumnje na CFD uz prisutna FRα autoantitijela i odgovarajuće neurološke ili neurorazvojne simptome**
- drugih poremećaja **transporta i metabolizma folata** prema preporuci neuropedijatra ili metaboličkog stručnjaka

Kalcijev folinat **nije zamjena** za **folnu kiselinu** u liječenju **nutritivnog nedostatka folata** niti za **L-metilfolat** u **funkcionalnim poremećajima metilacije**. Njegova je primjena indicirana kada postoji opravdana sumnja ili potvrda **poremećaja transporta folata u središnji živčani sustav.**

2. DOZIRANJE

U većini kliničkih studija koje su ispitivale primjenu kalcijeva folinata u CFD i ASD, primjenjivane su doze **0,5–2 mg/kg/dan**, podijeljeno u dvije dnevne doze, uz maksimalnu dnevnu dozu od **50 mg.**

Terapija se preporučuje uvoditi **postupnom titracijom**, osobito u djece sklone hiperaktivnosti, razdražljivosti, poremećajima spavanja ili epileptiformnim EEG promjenama.

Doze iznad 2 mg/kg/dan koriste se isključivo pod stručnim nadzorom i prema kliničkom odgovoru.

3. VAŽNA FARMAKOLOŠKA NAPOMENA

Pri propisivanju kalcijeva folinata potrebno je razlikovati:

DL	VS.	L
racemični kalcijev folinat (DL-folinat) sadrži D- i L-izomer		kalcijev levofolinat (L-folinat) sadrži isključivo farmakološki aktivni L-izomer

Zbog toga jednaki broj miligrama ova dva pripravka nije farmakološki ekvivalentan.

≈ 1 mg L-folinata **≈ 2 mg DL-folinata**

- Pri zamjeni pripravaka dozu treba odgovarajuće prilagoditi.
- Budući da većina objavljenih studija ne navodi uvijek koji je pripravak korišten, pri interpretaciji literature i prenošenju terapijskih protokola u kliničku praksu potrebno je obratiti **posebnu pozornost na oblik primijenjenog folinata.**

Kalcijev folinat indiciran je kod opravdane sumnje ili potvrde poremećaja transporta folata u središnji živčani sustav.
Doza i oblik pripravka moraju biti pažljivo odabrani i prilagođeni svakom bolesniku.

REFERENCE: **1.** Shane B. Folate in Health and Disease. 2nd ed. CRC Press; 2010. **4.** Goldman ID. GeneReviews®. Updated 2025. **5.** Frye RE, et al. *Mol Psychiatry*. 2018;23(2):247–256. **9.** Rossignol DA, Frye RE. *J Pers Med*. 2021;11(11):1141. **11.** FDA. Wellcovorin (Leucovorin Calcium) Tablets. NDA 018342/S-15; 2026. **12.** AIFA. Calcio Folinato Sandoz. Foglio illustrativo; 2017. **13.** Bobrowski-Khoury N, et al. *J Pers Med*. 2021;11(8):710. **14.** Frye RE, et al. *J Pers Med*. 2024;14(1):62. **15.** Zhang C, et al. *Nutrients*. 2025;17(9):1602. **16.** AIFA. Lederfolin (calcio levo-folinato).

PRIMJENA RAZLIČITIH OBLIKA FOLATA KOD NEUROLOŠKIH DISFUNKCIJA U DJECE

Prije odabira oblika folata potrebno je odgovoriti na jedno ključno pitanje:
radi li se o nutritivnom nedostatku folata, funkcionalnom poremećaju jednougljičnog metabolizma ili poremećaju transporta folata u mozak?
Tek odgovor na to pitanje određuje treba li odabrati folnu kiselinu, L-metilfolat ili kalcijev folinat.

Tablica 1. Odabir odgovarajućeg oblika folata u kliničkoj praksi

Klinička situacija	Na što posumnjati?	Preporučena dijagnostička obrada	Preporučeni oblik folata
Sniženi serumski folati bez značajnih neuroloških simptoma	**Nutritivni deficit folata**	KKS, MCV, serumski folati, vitamin B12, procjena prehrane i malapsorpcije	**Folna kiselina**
Sniženi ili uredni folati uz povišen homocistein, kombinirani manjak B12 ili neurološke simptome nesrazmjerne nutritivnom deficitu	**Funkcionalni poremećaj jednougljičnog metabolizma / remetilacije**	Homocistein, vitamin B12, metilmalonska kiselina (prema indikaciji), folati, po potrebi genetska obrada	**L-metilfolat** (uz procjenu potrebe za metilkobalaminom)
ASD, razvojna regresija, epilepsija, poremećaj govora, poremećaji pokreta, sumnja na cerebralni deficit folata	**Poremećaj transporta folata u središnji živčani sustav (CFD)**	FRα autoantitijela, *FOLR1*, prema indikaciji 5-MTHF u likvoru i metabolička obrada	**Kalcijev folinat**

Ne liječimo nalaz folata.
Liječimo uzrok poremećaja metabolizma ili transporta folata.

Ne postoji najbolji oblik folata.
Postoji odgovarajući oblik folata za odgovarajući patofiziološki mehanizam.

PRAVILNA DIJAGNOZA → PRAVILAN ODABIR FOLATA → CILJANA TERAPIJA → BOLJI ISHODI

Hvala na pozornosti

Tanja Vručina Klarić, mag. pharm.spec.

tanja.ljekarna.salus@gmail.com