

Stosowanie kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym i wzbogacanie nim żywności w zapobieganiu wadom cewy nerwowej



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Ustalenie standardów postępowania
w celu poprawy zdrowia kobiet

*Scientific Advisory Committee,
Opinion Paper, numer 4, kwiecień 2003*

1. Wstęp

Wady cewy nerwowej (WCN), takie jak: otwarty rozszczep kręgosłupa, bezmózgowie i przepuklina mózgowa stanowią powikłanie 1,5/1000 ciąż w Wielkiej Brytanii¹ i są pierwszymi wadami wrodzonymi, którym można zapobiegać dzięki działaniom publicznej opieki zdrowotnej. Wpływ okołokoncepcyjnego stosowania kwasu foliowego na zmniejszenie częstości zarówno występowania, jak i ponownego wystąpienia WCN został potwierdzony w randomizowanych badaniach kontrolowanych dobrej jakości.^{2,3}

Stosowanie suplementacji wymaga świadomego wysiłku ze strony kobiet planujących zajście w ciążę, ponieważ kwas foliowy jest niezbędny do procesów embriogenezy. Stwierdzono, że rozpoczęcie profilaktyki po zajściu w ciążę prawdopodobnie nie będzie zapobiegać tym poważnym, powodującym niepełnosprawność wadom. Po-

mimo kampanii prowadzonej przez publiczną opiekę zdrowotną tylko około jedna trzecia kobiet stosuje suplementację kwasu foliowego przed zajściem w ciążę. Ponieważ wiele kobiet nie planuje zajścia w ciążę, zwłaszcza z grupy ryzyka ze względu na nieprawidłowe zwyczaje żywieniowe lub status społeczno-ekonomiczny, wydaje się, że jedynym rozsądnym sposobem uzyskania odpowiedniego stężenia kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym jest wzbogacanie nim żywności. W Stanach Zjednoczonych od 1998 roku są wzbogacane wszystkie produkty zbożowe.

Upřednio, w 1997 roku, RCOG przez Scientific Advisory Committee zalecał w Wielkiej Brytanii obowiązkowe wzbogacanie żywności kwasem foliowym, zwłaszcza mąki służącej do wypieku chleba. Słuszność powyższego zalecenia potwierdziły wyniki zawarte w Report of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy (COMA).⁴ Po opublikowaniu tego raportu organem doradczającym w Department of Health stała się agencja Food Standards Agency (FSA). W marcu 2002 roku Department of Health zwołał posiedzenie swoich członków, na którym po raz kolejny przedstawiono zalecenie RCOG. W maju 2002 roku FSA zdecydowała o wycofaniu swojego poparcia dla obowiązkowego wzbogacania żywności

kwasem foliowym.⁵ W niniejszym dokumencie przedstawiono podstawy podjęcia tej decyzji, sprzecznej z zaleceniami RCOG. Jej kontrowersyjny charakter uwidaczniają wiodące artykuły opublikowane w wielu czasopiśmiech.⁶

2. Dowody wskazujące, że suplementacja kwasu foliowego zapobiega wadom cewy nerwowej

2.1. Dieta a wady wrodzone

W 1970 roku Smithells i wsp. jako pierwsi dostrzegli związek między dietą, klasą społeczną a występowaniem wad wrodzonych. Wykazując zmiany zawartości folianów w krwinkach czerwonych, witaminy C w krwinkach białych i ryboflawiny w krwinkach czerwonych zauważyli, że wady wrodzone ośrodkowego układu nerwowego, w tym cewy nerwowej, częściej występują u kobiet z niższych klas społeczno-ekonomicznych, u których stwierdzono także niższe stężenia folianów w krwinkach czerwonych i witaminy C w krwinkach białych w pierwszym trymestrze ciąży.

Smithells i wsp. sugerowali, że niskie stężenie witamin w surowicy stanowi odzwierciedlenie nieprawidłowej diety, a suplementacja wielowitaminowa może zapobiegać niektórym wadom wrodzonym, w tym cewy ner-

W imieniu Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przygotowali: Mr RB Fraser FRCOG, Sheffield, Professor NM Frisk FRCOG, London i zrecenzowali:

Dr AJ Copp, Institute of Child Health, London, Professor RJ Lilford FRCOG, Birmingham, Professor JM Scott, Department of Biochemistry, Trinity College, Dublin, Professor NJ Wald FRCOG, London, Professor DRR Williams, epidemiologist, University of Wales, Swansea, Dr S Wilson, Department of Primary Care and General Practice, University of Birmingham. Za ostateczną wersję odpowiada Scientific Advisory Committee RCOG.

wowej. W związku z powyższym przeprowadzili nierandomizowane badanie kontrolowane bez placebo. Kobiety, których dzieci z poprzedniej ciąży miały wady cewy nerwowej, zaproponowano zastosowanie suplementacji wielowitaminowej, która zawierała 360 µg kwasu foliowego. U kobiet, które stosowały suplementację, ryzyko ponownego wystąpienia WCN u ich dzieci zmniejszyło się o 75%.⁸

2.2. Kwas foliowy w zapobieganiu wadom cewy nerwowej

Badanie, które przeprowadzili Smithells i wsp., budzi kontrowersje przede wszystkim dlatego, że nie zastosowano placebo ani podwójnie ślepej próby. W odpowiedzi na to badanie Medical Research Council (MRC) przeprowadziła własne podwójnie ślepe kontrolowane placebo badanie z zastosowaniem czteroramiennego modelu mieszanego: suplementacja wielowitaminowa i kwasem foliowym (4 mg/24 h), sama suplementacja wielowitaminowa, sam kwas foliowy (4 mg/24 h) i placebo. Celem badania było sprawdzenie, czy u kobiet, których dzieci z poprzedniej ciąży miały wady cewy nerwowej, osiągnięto prawdziwe działanie prewencyjne, a jeśli tak, to czy aktywnym składnikiem był sam kwas foliowy, czy też suplementacja wielowitaminowa. W 1991 roku badanie wykazało, że można zredukować częstość występowania WCN o około 75%, a ten wynik osiąga się dzięki zastosowaniu kwasu foliowego, a nie suplementacji wielowitaminowej bez kwasu foliowego.⁹

W 1992 roku Czeizel i wsp.³ opublikowali rezultaty randomizowanego badania suplementacji wielowitaminowej (zawierającej kwas foliowy w dawce 800 µg/24 h) u kobiet, które zaprzęstały stosowania antykoncepcji w celu zajścia w ciążę. U dzieci 2104 kobiet, które stosowały suplementację wielowitaminową zawierającą kwas foliowy, stwierdzono rzadsze występowanie wad wrodzonych ogółem i nie obserwowano żadnego przypadku wady cewy nerwowej w porównaniu z sześcioma przypadkami w grupie dzieci 2052 kobiet stosujących placebo (spodziewana częstość występowania).

Po opublikowaniu tych wyników Department of Health (DH) Expert Advisory Group wydała zalecenie, aby kobiety, których dzieci z poprzednich ciąż miały wady cewy nerwowej, przyjmowały 4 mg/24 h kwasu foliowego (zazwyczaj przepisuje się tabletki po 5 mg) w okresie przed zapłodnieniem i przez pierwsze osiem tygodni ciąży.¹⁰ W celu zapobiegania pierwszemu wystąpieniu WCN zalecono stosowanie suplementacji kwasu foliowego w dawce 400 µg/24 h u wszystkich kobiet planujących ciążę.

3. Metody działania publicznej służby zdrowia

3.1. Prozdrowotna inicjatywa edukacyjna w Wielkiej Brytanii

Department of Health zobowiązał Health Education Authority (HEA) do opublikowania swoich zaleceń z 1992 roku, w których stwierdzono, że każda kobieta planująca lub mogąca zajść w ciążę powinna spożywać produkty bogate w kwas foliowy i stosować codziennie suplementację kwasu foliowego w dawce 400 µg aż do ukończenia 12 tygodnia ciąży.¹¹ Na początku lek można było otrzymać tylko na receptę, ale później uznano, że taniej będzie rozprowadzać go bez recepty przez sieć aptek i supermarketów. Podstawą tego zalecenia było stwierdzenie, że naturalne źródła kwasu foliowego nie są w stanie zapewnić poziomu spożycia w czasie ciąży zalecanego przez Department of Health. W swojej pracy Doyle i wsp. z Londynu¹² wykazali na przykład, że wśród kobiet stosujących nieodpowiednią dietę, które urodziły dzieci o małej urodzeniowej masie ciała, dzienne spożycie kwasu foliowego wynosiło 162 µg w porównaniu z 331 µg wśród kobiet, które uznano za stosujące prawidłową dietę. Jest ono porównywalne do poziomu referencyjnego spożycia RNI (reference nutrient intake, wskaźnik wyznaczany dla białek, witamin i składników mineralnych) zalecanego przez COMA, wynoszącego 300 µg/24 h dla dorosłych w Wielkiej Brytanii i 400 µg przed zajściem w ciążę i w początkowym jej okresie. Stało się jasne, że kobiety z grupy naj-

wiejszego ryzyka urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej raczej nie są w stanie przyjąć wystarczającej ilości kwasu foliowego z pożywieniem i dlatego należy je zachęcać do stosowania suplementacji kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym. Dzięki kampanii przeprowadzonej przez Health Education Authority w latach 1995-1998 i innym działaniom promującym te zalecenia zostały podchwyczone przez znaczną liczbę kobiet planujących ciążę. Wyniki wielu przeprowadzonych ankiet wykazały jednak, że chociaż większość kobiet słyszała o konieczności przyjmowania kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym i stosowała go przez pewien okres w czasie ciąży, tylko mniejszość zaczynała stosować suplementację przed zajściem w ciążę. Na przykład opublikowane w 2002¹³ ankiety wykazały, że tylko 43% kobiet w Northampton stosowało suplementację kwasu foliowego przed planowanym zajściem w ciążę. Nie stosowały się do tych zaleceń przede wszystkim kobiety poniżej 21 roku życia, palące tytoń i z niskimi dochodami. Kobiety, które nie stosowały suplementacji, spożywały przeciętnie 237 µg kwasu foliowego dziennie, czyli o 25% mniej od zalecanej dawki. Dane te wskazują, że grupy wysokiego ryzyka wystąpienia WCN raczej nie odniosą korzyści z zaleceń publicznej służby zdrowia dotyczących okołokoncepcyjnego stosowania suplementacji kwasu foliowego.

3.2. Związek między stężeniem kwasu foliowego a ryzykiem wystąpienia wady cewy nerwowej

Grupa Scotta przeprowadziła w Dublinie analizę krwi kobiet w ciąży w celu oceny zależności dawka-odpowiedź między stężeniem folianów w krwinkach czerwonych (i osoczu) matki a ryzykiem wystąpienia wady cewy nerwowej. WCN wystąpiły u 6,6/1000 dzieci kobiet, u których stężenie było niższe niż 150 µg/l i tylko u 0,8/1000 ze stężeniem folianów w krwinkach czerwonych ≥ 400 µg/l.¹⁴ Grupa badaczy oceniła, że w populacji, w której ryzyko wystąpienia WCN wynosi ogółem 1,9/1000 urodzeń, działania inter-

wencyjne prowadzące do wzrostu stężenia folianów w krwinkach czerwonych w okresie okołokoncepcyjnym u wszystkich kobiet, które zaszyłyby w ciążę, do wartości powyżej 400 µg/l, pozwoliłoby na zmniejszenie ryzyka wystąpienia wad cewy nerwowej o około 50–60%. Ta grupa przeprowadziła następnie pięcioramienne randomizowane badanie suplementacji kwasu foliowego:

- kwas foliowy 400 µg/24 h
- żywność wzbogacona kwasem foliowym dostarczająca dodatkowe 400 µg/24 h
- żywność zawierająca naturalny kwas foliowy w dawce odpowiadającej dodatkowym 400 µg/24 h
- porada dietetyczna zalecająca zwiększenie spożycia naturalnego kwasu foliowego
- grupa kontrolna.

Wzrost stężenia folianów w poszczególnych grupach wynosił odpowiednio 141, 173, 28, 53 i 9 µg/l. Te wyniki wskazują, że tylko suplementacja kwasem foliowym lub wzbogacanie nim żywności mogłoby pozwolić na osiągnięcie terapeutycznie korzystnego stężenia folianów w krwinkach czerwonych.¹⁵

Następnie przeprowadzono badania mające na celu ustalenie poziomu wzbogacania żywności, który pozwoliłby na uzyskanie stężenia folianów w krwinkach czerwonych w wysokości ≥ 400 µg/l. Suplementacja 100, 200 lub 400 µg na dobę spowodowała, że mediana stężenia po zakończeniu leczenia wyniosła odpowiednio 375, 475 i 571 µg/l w porównaniu z brakiem wzrostu stężenia folianów w krwinkach czerwonych w grupie otrzymującej placebo. Badacze doszli do wniosku, że wzbogacanie żywności tak, aby dostarczała 400 µg kwasu foliowego na dobę, powinno zapobiegać występowaniu wad cewy nerwowej, jednak kosztem takiego działania jest niepotrzebne narażanie wielu ludzi na działanie wysokich dawek kwasu foliowego. Dostarczanie 200 µg/24 h także zapobiegałoby występowaniu wad cewy nerwowej (szacunkowy spadek ryzyka o 41% w porównaniu z 47% przy dawce 400 µg/24 h), a byłoby bezpieczniejsze dla całej populacji. Ponieważ w grupie

otrzymującej 100 µg/24 h bilans stężenia kwasu foliowego był korzystny, można powiedzieć, że ciągle przyjmowanie takiej dawki kwasu foliowego (np. ze wzbogaconą żywnością) także doprowadziłoby do znacznego spadku częstości występowania WCN.¹⁶ Dla porównania, w swoim raporcie COMA zalecała powszechne wzbogacanie mąki kwasem foliowym w dawce 240 µg/100 g, co doprowadziłoby do średniego całkowitego spożycia kwasu foliowego na poziomie 405 µg/24 h i przeciętnego wzrostu stężenia kwasu foliowego u kobiet w wieku 16–45 lat do 201 µg/24 h.⁴

Wald i wsp.¹⁷ przeprowadzili metaanalizę 13 badań dotyczących suplementacji kwasu foliowego i stwierdzili liniowy wzrost stężenia folianów w surowicy (nie w czerwonych krwinkach) o 0,94 µg/ml na każde dodatkowe spożycie 100 µg/24 h. Badacze sugerowali, że zalecenie COMA dotyczące stosowania 240 µg/24 h doprowadziłoby do zmniejszenia częstości występowania wad cewy nerwowej tylko o około 20% w porównaniu ze spadkiem o 85% w przypadku stosowania przez kobiety suplementacji w dawce 5 mg kwasu foliowego. Nie ma jednak randomizowanych badań dotyczących stosowania dużych dawek kwasu foliowego w zapobieganiu WCN.

4. Biologiczne aspekty prawdopodobnej roli kwasu foliowego w zapobieganiu wadom cewy nerwowej

Interpretacja wyników badań dotyczących wpływu mikroelementów na wczesną ciążę wymaga jasnego oddzielenia idei uzupełniania w przypadku niedoborów pokarmowych (niewłaściwa dieta, zaburzenia wchłaniania itd.) od farmakologicznego działania ponadfizjologicznych poziomów danego składnika pokarmowego w konkretnych warunkach, np. wrodzony niedobór enzymu powodujący konieczność większej podaży substratu w celu zniewelowania skutków tej wady.

Coraz bardziej zrozumiałe jest znaczenie mutacji 677 cytozyna→tymina (677C→T) genu reduktazy 5, 10-metylenotetrahydrofolianowej (*MTHFR*).

Jej skutkiem jest około 50% zmniejszenie aktywności tego enzymu i zwiększenie jego wrażliwości na temperaturę, co powoduje 25% wzrost stężenia homocysteiny we krwi, nawet wtedy, gdy spożycie folianów jest na odpowiednim poziomie. Ta mutacja występuje często i uznaje się, że ogrywa rolę w etiologii wad cewy nerwowej. Whitehead i wsp.¹⁸ jako pierwsi wykazali, że w genotypie homozygot mutacja 677C→T występuje częściej u osób z wadami cewy nerwowej w porównaniu z grupą kontrolną (iloraz szans [OR] 3,47, PU 1,28–9,41). W innym badaniu odkryto, że homozygotyczna mutacja 677C→T występuje u 5% osób z grupy kontrolnej w porównaniu z 16% matek i 10% ojców dzieci z wadami cewy nerwowej oraz 13% dzieci z tymi wadami.¹⁹ Chociaż defekt tego enzymu, który można zrównoważyć dzięki suplementacji kwasu foliowego prowadzącej do zmniejszenia stężenia homocysteiny we krwi, wymieniany jest w etiologii wad cewy nerwowej jako ten, któremu można zapobiec, stwierdza się go tylko u niewielkiej liczby osób z taką wadą. W przedstawionym ostatnim raporcie potwierdzono rolę *MTHFR*, ale nie udało się znaleźć dowodów na podobny wpływ polimorfizmu syntazy metioninowej czy β-cystationinowej.²⁰ Ponieważ mutacja 677C→T w ciążach powikłanych wadą cewy nerwowej obserwowana jest relatywnie rzadko, skrining w kierunku występowania tej wady miałby prawdopodobnie nieznaczny wpływ na zmniejszenie częstości występowania tej wady.

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na istnienie kilku potencjalnych mechanizmów zmniejszenia dzięki folianom częstości wad cewy nerwowej.²⁰ Hiperhomocysteinemia spowodowana dietą czy też o podłożu metabolicznym (np. homozygotyczność genu *MTHFR*) może zwiększyć działanie teratogenne przez swoją zdolność do działania podobnego do antagonisty receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) na neuroektodermę we wczesnym okresie zarodkowym,²⁰ chociaż zwiększanie stężenia homocysteiny u gryzoni nie

powoduje wad cewy nerwowej.²¹ Ewentualnie niedobór folianów mógłby mieć bezpośredni wpływ na nabłonek nerwowy, który w przeciwieństwie do komórek zarodkowych zawiera znaczną liczbę receptorów reagujących na foliany.²² Ani niedobór folianów podczas ciąży u gryzoni z rodziny myszowatych (*Muridae*), ani w hodowli embrionów szczurów nie powoduje jednak występowania wad cewy nerwowej.^{23,24} Niemniej kwas foliowy jest skuteczny w zapobieganiu wadom cewy nerwowej w wielu modelach mysich (model knockout *Cart 1*, model z mutacją *splotch*, model *crooked tail* oraz model knockout *Cited2*).²⁵⁻²⁸ Istnieją dowody na występowanie zaburzeń metabolizmu folianów tylko u jednego rodzaju z wyżej wymienionych (*splotch*), co sugeruje, że w modelach mysich kwas foliowy może mieć działanie zapobiegające nie przez wyrównywanie stężenia folianów, ale przez zwiększenie działania farmakologicznego, które ma prawdopodobnie wpływ na podział komórek lub ich śmierć. W świetle przedstawionych faktycznych i potencjalnych mechanizmów jasno widać, że badania eksperymentalne potwierdzają istnienie jednego lub więcej defektów powodujących powstawanie wad cewy nerwowej, które można skorygować dzięki suplementacji lub wzbogacania żywności kwasem foliowym.

4.1. Stężenie homocysteiny w płynie owodniowym a wady cewy nerwowej

W jednym z badań stwierdzono nieistotne podwyższenie stężenia homocysteiny w płynie owodniowym w ciążach niepowikłanych wadą cewy nerwowej u płodów z nieprawidłowym genotypem (homo- lub heterozygotyczna mutacja 677C→T), chociaż tendencja ta była nieistotna. Wśród embrionów z prawidłowym genotypem u 32% stężenie homocysteiny w płynie owodniowym było podwyższone w porównaniu z 10% w grupie kontrolnej.²⁹ Te obserwacje są zgodne z ogólną hipotezą mówiącą o wzroście ryzyka wystąpienia wady cewy nerwowej w przypadku homocysteinemii, która w niektórych przypadkach może być

wtórna do mutacji *MTHFR*, w innych zaś wynikać z niedoboru folianów w diecie. Ta ostatnia sugestia jest zgodna z geograficzną różnorodnością częstości występowania wad cewy nerwowej obserwowaną w badaniach epidemiologicznych przeprowadzanych do lat 90. XX wieku.¹ W Wielkiej Brytanii kobiety z grupy wysokiego ryzyka urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej mają niski status ekonomiczno-społeczny i stosują nieodpowiednią dietę, ubogą zwłaszcza w owoce i warzywa.¹²

4.2. Czy selektywne obumieranie embrionów z wadami wrodzonymi stanowi wyjaśnienie?

Ponieważ ciążę powikłaną wadami strukturalnymi płodu i aneuploidą często kończą się poronieniem, Hook i Czeizel³⁰ zasugerowali, że widoczne w ich pracach zmniejszenie liczby wad cewy nerwowej i innych wad wrodzonych można wytłumaczyć nieznacznym wzrostem (1,8%) liczby poronień samoistnych w grupie stosującej suplementację kwasu foliowego lub preparaty wielowitaminowe. Innymi słowy, kwas foliowy może nie zapobiegać powstawaniu wad cewy nerwowej, ale wpływać na liczbę ciąż dotkniętych tym powikłaniem, w których skutkiem będzie płód potencjalnie zdolny do życia. W świetle tego u nieleczonych kobiet z homozygotyczną formą niedoboru syntetazy β -cystationinowej – wrodzony błąd metaboliczny skutkujący wyraźnym wzrostem homocysteiny i upośledzeniem umysłowym – wskaźnik utraty ciąż sięga 50%.

Jeżeli wyjaśnieniem byłoby obumieranie embrionów, dla części populacji mogłoby się to okazać nie do przyjęcia. W badaniach UK MRC² nie znaleziono dowodów na istnienie takiego mechanizmu, zaś analiza dużego badania z Chin, w którym szukano odpowiedzi na to pytanie, nie wykazała, aby u kobiet przyjmujących kwas foliowy przed zajściem w ciążę i w pierwszym jej trymestrze częściej dochodziło do poronień niż w grupie kontrolnej (9,0 vs 9,3%).³¹ Wygląda na to, że związek między niskim stężeniem kwasu foliowego a zwiększonym ryzykiem poronienia samoistnego

ogranicza się do ciąż powikłanych zaburzeniami chromosomowymi.³² Nie ma jednak żadnych badań dotyczących subklinicznych poronień związanych z suplementacją kwasu foliowego. Ostatecznie badania na zwierzętach wskazujące, że kwas foliowy naprawia neurulację u genetycznie predysponowanych embrionów, sugerują, że działa on naprawdę dzięki pierwotnej prewencji.

5. Wzbogacanie żywności: korzyści, ryzyko i optymalna dawka

Wzbogacanie mąki pszennej zostało zaakceptowane i wdrożone w kilku krajach, takich jak: Stany Zjednoczone, Kanada i Chile. Następstwem obowiązującego w Stanach Zjednoczonych od stycznia 1998 roku ustawowego wzbogacania wszystkich produktów zbożowych jest wzrost stężenia folianów w krwinkach czerwonych ze średniej 181 do 315 ng/ml. Po wprowadzeniu obowiązkowego wzbogacania żywności kwasem foliowym częstość porodów dzieci z wadami cewy nerwowej zmniejszyła się z 37,8 do 30,5 na 100 000 żywych urodzeń, co odpowiada 19% spadkowi (ilość zachorowań [prevalence ratio, PR] 0,81, 95% przedział ufności [PU] 0,75-0,87).³³ Wzbogacanie żywności kwasem foliowym w Kanadzie przyniosło bardzo znaczący, 48% spadek częstości występowania wad cewy nerwowej obserwowanych na początku drugiego trymestru ciąży ze 113 do 58 na 100 000 ciąż (PR 0,52, 95% PU 0,40-0,67).³⁴

Coraz więcej dowodów wskazuje na udział hiperhomocysteinemii w chorobach układu sercowo-naczyniowego u dorosłych. Interesujące, że po wprowadzeniu wzbogacania żywności kwasem foliowym zaobserwowano 3,4% spadek liczby dorosłych z podwyższonym stężeniem homocysteiny (obniżenie z 18,7 do 9,8 mmol/l³⁵) w Stanach Zjednoczonych, czemu towarzyszyło zmniejszenie o 25 000 liczby zgonów z powodu udaru i choroby niedokrwiennej serca.⁶ Wyniki metaanalizy prospektywnych badań osób bez chorób układu sercowo-naczyniowego

wskazują, że 25% spadek stężenia homocysteiny w osoczu mógłby zmniejszyć o 11% ryzyko choroby niedokrwiennej serca i o 19% ryzyko udaru mózgu.³⁶ Chociaż nie jest to główne uzasadnienie, zmniejszenie liczby chorób sercowo-naczyniowych może stanowić dowód, że cała populacja mogłaby odnosić korzyści ze wzbogacania żywności kwasem foliowym w celu zapobiegania występowaniu wad cewy nerwowej.

Scientific Advisory Committee utrzymuje swoje poparcie dla zaleceń COMA dotyczących wzbogacania mąki w Wielkiej Brytanii w dawce 240 µg/100 g spożywanej żywności. Zastrzeżenia dotyczące wzbogacania żywności przedstawiono w czterech omówionych poniżej podpunktach.

5.1. Wolność wyboru

Pierwsze zastrzeżenie przedstawiane stanowczo przez Consumer's Association, lobbujący w tej sprawie w Food Standards Agency (FSA) mówi, że powszechne wzbogacanie żywności pozbawia obywateli możliwości wyboru. W zamian proponują oni umożliwienie konsumentom świadomego wyboru wzbogaconej żywności przez umieszczenie odpowiednich informacji na opakowaniach produktów spożywczych, stosowane już powszechnie np. w przypadku płatków śniadaniowych. Problem w tym, że ci, którzy mogliby najbardziej skorzystać na wzbogaconej żywności, raczej nie będą korzystał z takiej możliwości wyboru. W Wielkiej Brytanii istnieją już prawne regulacje dotyczące wzbogacania żywności innymi składnikami, takimi jak: wapń, żelazo, tiamina i niacyna, które dodawane są obowiązkowo do wszystkich rodzajów mąki z wyjątkiem tej z pełnego przemiału, oraz witaminami A i D dodawanymi do margaryny.⁴ Można by umożliwić wolność wyboru przez umieszczanie odpowiednich informacji na niektórych rodzajach chleba niezawierających kwasu foliowego, który powinien być tani.

5.2. Ryzyko maskowania niedoboru witaminy B₁₂ u starszych osób

Drugim zastrzeżeniem dotyczącym wzbogacania żywności jest ryzyko ma-

skowania niedoboru witaminy B₁₂ u starszych osób, prowadzące do nieodwracalnych zaburzeń neurologicznych w postaci podostrego zwyrodnienia powrózkowego rdzenia kręgowego. Według COMA mogłoby do tego dojść tylko w przypadku przyjmowania kwasu foliowego w dawce powyżej 1 mg/24 h, co przy proponowanym poziomie wzbogacania żywności dotyczyłoby w Wielkiej Brytanii mniej niż 2% populacji powyżej 50 roku życia.⁴ Nie ma żadnych dowodów na to, że wzbogacanie żywności kwasem foliowym na poziomie proponowanym przez COMA mogłoby przynosić szkodę, a jeśli nawet mogłoby tak być, to odpowiednim sposobem postępowania w takiej sytuacji byłoby wprowadzenie wzbogacania żywności zarówno witaminą B₁₂, jak i kwasem foliowym lub przeprowadzanie badań przesiewowych mających na celu określenie stężenia witaminy B₁₂ u starszych osób. Należy pamiętać, że niedobór kwasu foliowego często występuje też u starszych osób i że zapobieganie hiperhomocysteinemii przez wzbogacanie żywności może znacząco zmniejszyć liczbę zgonów z powodu chorób serca i udarów.³⁶

5.3. Narażenie ogromnej liczby osób na niepotrzebne przyjmowanie leku

Trzecim zastrzeżeniem dotyczącym wzbogacania żywności jest fakt, że miliony ludzi zostaną poddane przymusowemu leczeniu, z którego skorzystają tylko niektórzy. Chociaż można wyodrębnić grupy wysokiego ryzyka wystąpienia wad cewy nerwowej, przeprowadzając badania przesiewowe skierowane na identyfikację nosicieli poliformizmu enzymów biorących udział w cyklu kwasu foliowego, u których występuje hiperhomocysteinemia, to niestety taki skrining i suplementacja w obrębie tej grupy miałyby tylko niewielki wpływ na częstość występowania wad cewy nerwowej. Chociaż istnieje czynnik genetyczny, to jednak ważną rolę odgrywa wpływ środowiska, zwłaszcza na zachodnich terenach Wysp Brytyjskich. Dowodzą to też, że masowe wzbogacanie żywności przyniosłoby mniejsze rezultaty na terenie Wielkiej

Brytanii niż w innych krajach, ponieważ zdecydowana większość przypadków rozszczepu kręgosłupa wykrywana jest w czasie ciąży, która następnie zostaje przerwana. Rzeczywiście, opierając się na danych z 1998 roku, wzbogacanie żywności kwasem foliowym zapobiegłoby urodzeniu tylko 74 dzieci z wadami cewy nerwowej.⁴ Taka argumentacja nie uwzględnia jednak niezwykle istotnych psychicznych i emocjonalnych następstw usunięcia ciąży z powodu wad płodu.

5.4. Suplementacja kwasu foliowego a ciążę bliźniaczą

Czwarte zastrzeżenie dotyczy możliwości istnienia związku między przyjmowaniem kwasu foliowego a ciążami bliźniaczymi. Występowanie mutacji w genie *MTHFR* 677C→T jest różne w zależności od geograficznego umiejscowienia danej populacji. Najrzadziej występuje ona na obszarach, na których najczęściej występują ciążę bliźniaczą dwukosmówkowe (np. prawie 0% w Afryce), w średnim nasileniu w populacjach europejskich, a najczęściej (do 20%) na Dalekim Wschodzie, gdzie częstość występowania ciąż bliźniaczych jest bardzo mała i wynosi 6/1000 porodów. W przeprowadzonych w Niemczech badaniach stwierdzono, że allel *MTHFR* T częściej występuje u kobiet, które były w ciąży pojedynczej w porównaniu z tymi w ciąży bliźniaczej (iloraz szans 2,28, 95% PU 1,18-4,66).³⁷ Tym samym teoretycznie jest możliwe, że hiperhomocysteinemia związana z mutacją w genie *MTHFR* 677C→T zmniejsza liczbę urodzeń bliźniąt, a suplementacja kwasu foliowego mogłaby prowadzić do wzrostu liczby ciąż bliźniaczych. Wspierając tę tezę, Lumley i wsp.³⁹ zasugerowali, że każdy z wyników trzech randomizowanych badań,^{2,38} choć pojedynczo nieistotny, mógłby wskazywać na 40% wzrost liczby ciąż bliźniaczych lub dodatkowe 5,7 ciąż bliźniaczych na 1000 porodów.³⁹ Opierając się na Swedish Medical Births Registry, Ericson i wsp.⁴⁰ wykazali, po wykluczeniu ciąż po leczeniu niepłodności, że iloraz szans na zajście w ciążę bliźniaczą dwuzygotyczną przez kobiety stosują-

ce suplementację kwasu foliowego we wczesnej ciąży wynosi 1,45 (95% PU 1,06-1,98). Ericson i wsp. podejrzewali, że jeśli 30% populacji stosowałoby suplementację kwasu foliowego, to na 100 000 kobiet urodziłoby się o 45 noworodków z wadą cewy nerwowej mniej, ale liczba urodzonych bliźniąt wzrosłaby o 225. Autorzy obu powyższych prac doszli do wniosku, że wzrost powikłań i zgonów okołoporodowych związanych ze wzrostem liczby cięż bliźniaczych, wtórnym do wzbogacania żywności kwasem foliowym, mógłby przeważać korzyści płynące ze zmniejszenia częstości występowania wad cewy nerwowej. Nie we wszystkich pracach wykazano jednak istnienie tendencji do wzrostu liczby cięż bliźniaczych,⁴¹ zaś w jednym z badań przeprowadzonym w Chinach na szeroką skalę, które objęło ponad ćwierć miliona kobiet, stwierdzono spadek liczby cięż bliźniaczych wśród kobiet stosujących suplementację kwasu foliowego w porównaniu z grupą kontrolną (OR 0,91, 95% PU 0,82-1,00).⁴² Ponadto przeprowadzone ostatnio duże badanie wśród kobiet w Australii i Danii, którego wyniki opublikowano dotychczas tylko w formie streszczenia, wskazuje na brak występowania u obu bliźniąt dwuzygotycznych zwiększonej liczby alleli, których można by się spodziewać przy zmianach w genie *MTHFR* mogących przyczynić się do różnic występujących w powstawaniu cięż bliźniaczych.⁴³

Podsumowując, wyniki dostępnych badań nie wskazują, aby suplementacja lub wzbogacanie żywności kwasem foliowym miały jeden konkretny wpływ na częstość występowania cięż bliźniaczych. Dowody wskazujące na jej zwiększenie nie są zbyt mocne. Nawet w metaanalizie przeprowadzonej przez Lumleya i wsp.³⁹ sumaryczne ryzyko względne było nieistotne (1,40, PU 0,93-2,11), podczas gdy Ericson i wsp.⁴⁰ przeprowadzili swoje badanie, opierając się na retrospektywnych wiadomościach kobiet, z których tylko 1% potwierdziło stosowanie kwasu foliowego przed zajściem w ciążę. Być może w krajach, w których wprowadzono już wzbogacanie żywności kwasem fo-

liowym, zostaną przeprowadzone lepsze badania prospektywne, chociaż może się okazać, że wykluczenie wpływu rosnącej liczby zabiegów wspomaganego rozrodu z bazy danych, np. Stanów Zjednoczonych, będzie bardzo trudne.

7. Podsumowanie

Badania naukowe dobrej jakości wykazały, że przez stosowanie suplementacji lub wzbogacania żywności kwasem foliowym w grupie zwiększonego ryzyka można zapobiegać wrodzonej wadzie powodującej znaczną niepełnosprawność. Prowadzenie kampanii edukacyjnej nie dało pewności, że większość kobiet będzie stosować suplementację kwasu foliowego przed zajściem w ciążę. Szczególnie kobiety w Wielkiej Brytanii z grupy największego ryzyka i z tego powodu mogące odnieść największe korzyści z suplementacji prawdopodobnie są najmniej tego świadome i jest mało prawdopodobne, aby ją stosowały. Wzbogacanie żywności kwasem foliowym w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie przyniosło wymierny spadek częstości występowania wad cewy nerwowej. Nie ma dowodów, że takie działanie może być szkodliwe, natomiast istnieją poważne dowody wskazujące, że przynosi korzyści. Na tej podstawie Scientific Advisory Committee nadal zaleca Food Standards Agency i Department of Health obowiązkowe wzbogacanie mąki do wypieku chleba na poziomie sugerowanym w raporcie COMA.

© 2003 Ryoal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tłumaczenie i publikowanie artykułu Periconceptual folic acid and food fortification in the prevention of neural tube defects, Opinion Paper 4 przez Medical Tribune Polska za zgodą RCOG. Jakiegokolwiek kopiowanie w którymkolwiek języku w całości lub w części bez uprzedniego pisemnego zezwolenia wydawcy całkowicie zabronione.

PIŚMIENNICTWO

1. Abramsky L, Botting B, Chapple J, Stone D. Has advice on periconceptual folic acid supplementation reduced neural-tube defects? *Lancet* 1999;354:998-9.
2. Medical Research Council. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991;338:131-7.
3. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.

4. COMA and Report. Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Folic Acid and the Prevention of Disease. London: The Stationery Office; 2000.
5. Food Standards Agency. Board reaches conclusion on folic acid. 10 May 2002 [http://www.foodstandards.gov.uk/news/newsarchive/62488].
6. Oakley G. Delaying folic acid fortification of flour. *BMJ* 2002;324:1348-9.
7. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976;51:944-50.
8. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, Sheppard S, Harris R, Read AP, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983;i:1027-31.
9. MRC, VSRG. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
10. Department of Health, Scottish Office Home and Health Department, Welsh Office, Department of Health and Social Services Northern Ireland. Folic Acid and the Prevention of Neural Tube Defects. Report from an Expert Advisory Group. London: Department of Health;1992. p. 1-33.
11. Department of Health. Folic Acid and Neural Tube Defects: Guidelines on Prevention. London: Department of Health; 1992.
12. Doyle W, Srivastava A, Crawford MA, Bhatti R, Brooke Z, Costeloe KL. Inter-pregnancy folate and iron status of women in an inner-city population. *Br J Nutr* 2001;86:81-7.
13. Langley-Evans S. Fortification of dietary folate in periconceptual diet is essential. Rapid response; accessed 20 June 2002. [http://bmj.com/cgi/eletters/324/7350/1348#23145].
14. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995;274:1698-702.
15. Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996;347:657-9.
16. Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN, et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997;350:1666-9.
17. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.
18. Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, Kirke PN, Burke H, Molloy AM, et al. A genetic defect in 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *QJM* 1995;88:763-6.
19. van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995;346:1070-1.
20. Rosenquist TH, Finnell RH. Genes, folate and homocysteine in embryonic development. *Proc Nutr Soc* 2001;60:53-61.
21. Hansen DK, Grafton TF, Melnyk S, James SJ. Lack of embryotoxicity of homocysteine thiolactone in mouse embryos *in vitro*. *Reprod Toxicol* 2001;15:239-44.
22. Chen Z, Karaplis AC, Ackerman SL, Pogribny IP, Melnyk S, Lussier-Cacan S, et al. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum Mol Genet* 2001;10:433-43.
23. Cockcroft DL. Changes with gestational age in the nutritional requirements of postimplantation rat embryos in culture. *Teratology* 1988;38:281-90.
24. Heid MK, Bills ND, Hinrichs SH, Clifford AJ. Folate deficiency alone does not produce neural tube defects in mice. *J Nutr* 1992;122:888-94.
25. Zhao Q, Behringer RR, de Crombrugge B. Prenatal folic acid treatment suppresses acrania and meroanencephaly in mice mutant for the *Cart1* homeobox gene. *Nat Genet* 1996;13:275-83.
26. Carter M, Ulrich S, Oofuji Y, Williams DA, Ross ME. Crooked tail (Cd) models human folateresponsive neural tube defects. *Hum Mol Genet* 1999;8:2199-204.
27. Barrett JF, Savage J, Phillips K, Lifford RJ. Randomized trial of amniotomy in labour versus the intention to leave membranes intact until the second stage. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:5-9.
28. Fleming A, Copp AJ. Embryonic folate metabolism and mouse neural tube defects. *Science* 1998;280:2107-9.

29. Wenstrom KD, Johanning GL, Owen J, Johnston KE, Acton S, Tamura T. Role of amniotic fluid homocysteine level and of fetal 5, 10- methylenetetrahydrofolate reductase genotype in the etiology of neural tube defects. *Am J Med Genet* 2000; 90:12–6.
30. Hook EB, Czeizel AE. Can terathanasia explain the protective effect of folic-acid supplementation on birth defects? *Lancet* 1997;350:513–5.
31. Gindler J, Li Z, Berry RJ, Zheng J, Correa A, Sun X, et al. L. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet* 2001;358:796–800.
32. George L, Mills JL, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA* 2002;288:1867–73.
33. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981–6.
34. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002;360:2047–8.
35. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340:1449–54.
36. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015–22.
37. Hasbargen U, Lohse P, Thaler CJ. The number of dichorionic twin pregnancies is reduced by the common MTHFR 677C→T mutation. *Hum Reprod* 2000;15: 2659–62.
38. Kirke PN, Daly LE, Elwood JH. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. The Irish Vitamin Study Group. *Arch Dis Child* 1992;67:1442–6.
39. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Modelling the potential impact of population-wide periconceptual folate/multivitamin supplementation on multiple births. *BJOG* 2001;108:937–42.
40. Ericson A, Kallen B, Aberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res* 2001;4:63–6.
41. Mathews F, Yudkin P, Neil A. Folates in the periconceptual period: are women getting enough? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:954–9.
42. Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood: a population-based cohort study. *Lancet* 2003;361:380–4.
43. Montgomery G, Duffy D, Marley K, Zhao Z, Marsh A, Bomsma D, et al. The segregation distortion of MTHFR haplotypes is not increased in DZ twinning. *Am J Hum Genet* 2002;71:363.