

# Suplementacja witaminowa w czasie ciąży



Royal College of  
Obstetricians and  
Gynaecologists

Ustalenie standardów postępowania  
w celu poprawy zdrowia kobiet

Scientific Advisory Committee,  
Opinion Paper, numer 16, sierpień 2009

## 1. Wstęp

Celem niniejszego opracowania jest przegląd dowodów na temat suplementacji witaminowej w czasie ciąży na terenie Wielkiej Brytanii. W tym opracowaniu nie będą omawiane zagadnienia dotyczące zastosowania witamin w krajach o niskim i średnim dochodzie, w których mogą pojawiać się inne korzyści zdrowotne takiej suplementacji. Witaminy są to związki organiczne niezbędne do prawidłowego funkcjonowania, wzrostu i rozwoju komórek. Wyodrębniono 13 niezbędnych witamin: A, C, D, E, K i witaminy z grupy B, w tym B<sub>1</sub> (tiamina), B<sub>2</sub> (ryboflawina), B<sub>3</sub> (niacyna), B<sub>5</sub> (kwas pantotenowy), B<sub>6</sub> (pirydoksyna), B<sub>7</sub> (biotyna), B<sub>9</sub> (kwas foliowy), B<sub>12</sub> (kobalamina). Omawiany temat może być rozważany w dwóch aspektach: zastosowania preparatów wielowitaminowych (zawierających zazwyczaj kwas foliowy) oraz stosowania dużych dawek poszczególnych witamin w celu zapobiegania konkretnym schorzeniom.

## 2. Suplementacja wielowitaminowa i kwasu foliowego

Zainteresowanie suplementacją wielowitaminową pojawiło się po opublikowaniu badań obserwacyjnych, w których stwierdzono istnienie związku między niedokrwistością spowodowaną niedoborem folianów<sup>1</sup> i zmniejszonym spożyciem kwasu foliowego przez matkę<sup>2</sup> a wadami cewy nerwowej. W związku z tym wdrożono kilka randomizowanych badań kontrolowanych dotyczących suplementacji różnych witamin w okresie okołokoncepcyjnym.<sup>3</sup> W powstałym później przeglądzie bazy Cochrane stwierdzono, że suplementacja kwasu foliowego wyraźnie zapobiega powstawaniu wad cewy nerwowej (ryzyko względne 0,28, 95% przedział ufności [PU] 0,13-0,58)<sup>4</sup> i obecnie zaleca się suplementację kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym w dawce 400 µg/24 h. W 2007 Food Standards Agency Board jednomyślnie orzekła, że należałoby wprowadzić obligatoryjne wzbogacanie chleba lub mąki kwasem foliowym,<sup>5</sup> pod warunkiem otrzymania wyników mających się zakończyć do końca 2008 roku kilku badań oceniających wpływ kwasu foliowego na ryzyko powstawania zmian przedrakowych, zwłaszcza raka jelita grubego.<sup>6</sup> Proponowano, aby do każdego 100 gramów mąki dodawać 300 µg kwasu foliowego, co według szacunków miałyby spowodować zwiększenie przeciętnego spożycia kwasu foliowego w populacji o około 78 µg/24 h. Do czasu powstania tego tekstu (początek 2009 roku)

ciągle jeszcze oczekiwano na uaktualnienie danych.

Wyniki przeprowadzonych ostatnio metaanaliz wykazały także istnienie związku między suplementacją kwasu foliowego u matki a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia innych wad wrodzonych, w tym układu sercowo-naczyniowego (iloraz szans [OR] 0,61, 95% PU 0,40-0,92) i zaburzeń rozwoju kończyn (OR 0,57, 95% PU 0,38-0,85),<sup>7</sup> a także kilku nowotworów złośliwych u dzieci, w tym białaczek, guzów mózgu i neuroblastoma.<sup>8</sup> Niepokój budzi możliwość wzrostu liczby ciąży bliźniaczych w przypadku stosowania okołokoncepcyjnej suplementacji kwasu foliowego. Dwa duże badania kohortowe dotyczące stosowania suplementacji kwasu foliowego w okresie okołokoncepcyjnym nie wykazały takiego związku (OR 0,91, 95% PU 0,82-1,00; OR 1,02, 95% PU 0,85-1,24),<sup>9,10</sup> – w drugim z tych badań stwierdzono, że zależność ciąży bliźniaczych i suplementacji kwasu foliowego zanikała po skorygowaniu o ciążę po IVF i uwzględnieniu zaniżania liczby zgłoszeń. Wykorzystując dane z czterech badań dotyczących suplementacji kwasu foliowego autorzy ostatniego przeglądu systematycznego wyliczyli jednak, że maksymalny wzrost wskaźnika ciąży bliźniaczych wynosi 4,6% i stwierdzili, że w celu potwierdzenia lub obalenia tej teorii niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych dobrze zaprojektowanych badań, które uwzględniałyby dokładne dane dotyczące leczenia niepłodności.<sup>11</sup>

Niepokój budzi także fakt, że suplementacja kwasu foliowego w dawce

W imieniu Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przygotował: Dr LC Chappell MRCOG, London i zrecenzowali:

Professor C Cooper, MRC Epidemiology Resource Centre, Southampton, Dr R Fox MRCOG, Taunton, Mr. RB Fraser FRCOG, Sheffield: RCOG Consumers Forum, Professor L Young, Wolfson Center for Stem Cells, Tissue Engineering and Modelling (STEM), Nottingham.

Głównymi recenzentami z ramienia Scientific Advisory Committee byli: Mr MA Khaled FRCOG, Professor S Thornton FRCOG, przewodniczący.

Za ostateczną wersję odpowiada Scientific Advisory Committee RCOG.

400 µg/24 h nie prowadzi do obniżenia zwiększonego ryzyka wad cewy nerwowej u dzieci otyłych kobiet.<sup>12</sup> W niektórych krajach (np. Kanadzie) zaleca się, aby kobiety ze wskaźnikiem masy ciała powyżej 35 kg/m<sup>2</sup> stosowały suplementację kwasu foliowego w dawce 5 mg/24 h,<sup>13</sup> jednak ciągle jeszcze nie ma ostatecznych dowodów pochodzących z randomizowanych badań kontrolowanych wskazujących na korzyści płynące ze stosowania takiej strategii.

Dokładna ocena rozpowszechnienia stosowania suplementacji wielowitaminowej lub kwasu foliowego jest bardzo trudna. Częste przeprowadzanie badań kliniczno-kontrolnych zwiększa prawdopodobieństwo występowania zjawiska niedokładnego przypominania sobie faktów (kiedy badane osoby mogą podawać inny sposób stosowania danej suplementacji niż osoby z grupy kontrolnej), a retrospektywne przypominanie sobie faktu stosowania preparatów wielowitaminowych we wczesnej ciąży także może prowadzić do nieścisłości. Wiele preparatów jest dostępnych bez recepty, dlatego też nie można w prosty sposób przełożyć liczby zrealizowanych recept na stosowanie suplementacji. Definicje suplementacji wielowitaminowej są różne, większość badań koncentruje się jednak na kwasie foliowym jako głównym składniku. W ostatnim przeglądzie systematycznym oceniono, że w okresie okołokoncepcyjnym kwas foliowy stosuje 21-48% kobiet w Wielkiej Brytanii, podczas gdy świadomość działań prewencyjnych kształtuje się na poziomie 66-81%,<sup>14</sup> czyli zbliżonym do poziomu tej świadomości w Europie, Stanach Zjednoczonych i Australazji. Autorzy podkreślają potrzebę kompleksowych działań mogących zwiększyć odsetek suplementacji, zwłaszcza w grupach o najniższym jej stosowaniu (niski dochód i młody wiek), ale przyznają, że każde z tych działań będzie natrafiać na znaczne trudności, zwłaszcza w świetle bardzo wysokiego wskaźnika nieplanowanych ciąż w Wielkiej Brytanii. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) w swoich wytycznych dotyczą-

cych rutynowej opieki nad zdrową kobietą w ciąży (Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman) zaleca stosowanie suplementacji kwasu foliowego w dawce 400 mikrogramów na dobę przed poczęciem i do ukończenia 12 tygodnia ciąży.<sup>15</sup> Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających lub negujących istnienie korzyści płynących z suplementacji kwasu foliowego u kobiet w krajach rozwiniętych po ukończeniu 12 tygodnia ciąży mających na celu poprawę innych wyników u matki lub dziecka.

### 3. Suplementacja witaminy A

Chociaż istnieje znaczne zainteresowanie wpływem suplementacji witaminy A na zmniejszenie występowania ślepoty nocnej, niedokrwistości i śmiertelności ogólnej u matek w krajach rozwijających się, w których niedobór tej witaminy jest powszechny,<sup>16</sup> nie ma jednak danych potwierdzających zasadność jej stosowania w Wielkiej Brytanii. Ponieważ witamina A może mieć działanie teratogenne, zwłaszcza na komórki grzebieni nerwowych, nie zaleca się stosowania suplementacji dużymi dawkami tej witaminy w krajach rozwijających się. Ten wniosek wyciągnięto, w znacznym stopniu opierając się na badaniach kliniczno-kontrolnych oraz raportach na temat charakterystycznych embriopatologii związanych z kwasem 13-cis-retinowym (isotretinoina) – metabolitem witaminy A.<sup>17</sup> Z tego powodu w wytycznych postępowania prenatalnego NICE znajduje się zalecenie niestosowania suplementacji witaminy A (spożycie powyżej 700 µg) i unikania spożywania wątroby i produktów ją zawierających.<sup>15</sup>

### 4. Suplementacja witamin z grupy B

#### 4.1. Witamina B<sub>6</sub> (pirydoksyna)

Witamina B<sub>6</sub> rozpuszcza się w wodzie, bierze udział w tworzeniu mieliny, syntezie neuroprzekazników i powstawaniu hemu. Obniża także całkowite stężenie homocysteiny w surowicy (której podwyższone stężenie może

prowadzić do chorób sercowo-naczyniowych), tak jak witaminy B<sub>9</sub> (kwas foliowy) i B<sub>12</sub>. Chociaż w trzecim trymestrze ciąży dochodzi do spadku stężenia witaminy B<sub>6</sub>,<sup>18</sup> nie ma pewności, czy jest to normalna fizjologiczna odpowiedź na zwiększenie objętości krążącego osocza, czy też jest to wskaźnik jej niedoboru. Witamina B<sub>6</sub> zmniejsza nasilenie nudności, ale nie wymiotów, w pierwszym trymestrze ciąży (metaanaliza dwóch badań z udziałem 416 kobiet).<sup>19</sup> Uznano, że ma ona statystycznie istotny wpływ na obniżenie (o 16%; 95% PU 2-29%) ryzyka rozwoju próchnicy zębów u ciężarnych, zwłaszcza kiedy jest stosowana w postaci tabletek do ssania, co sugeruje działanie miejscowe.<sup>20</sup> Metaanaliza wpływu suplementacji witaminy B na inne stany, w tym: rzucawkę, stan przedrzucawkowy, małą urodzeniową masę ciała i wytwarzanie mleka przez matkę nie dostarczyła przekonujących wniosków, a obarczona była ograniczeniami w postaci braku wystarczających informacji na temat metodologii badania i niewystarczającej liczby pacjentek, które mogłyby być poddane dłuższej obserwacji.<sup>20</sup> Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było trudne do oceny ze względu na niewłaściwy sposób dostarczania informacji. Nie ma wyraźnych dowodów wspierających stosowanie suplementacji witaminy B<sub>6</sub> w czasie ciąży.

#### 4.2. Suplementacja innych witamin z grupy B

Właściwie prawie nie ma danych na temat ewentualnych korzyści lub szkód wynikających z suplementacji innych witamin z grupy B, w tym: B<sub>1</sub> (tiaminy), B<sub>2</sub> (ryboflawiny), B<sub>3</sub> (niacyny), B<sub>5</sub> (kwasu pantotenowego), B<sub>7</sub> (biotyny), B<sub>12</sub> (kobalaminy). Nie ma dowodów z randomizowanych badań kontrolowanych uzasadniających stosowanie suplementacji którejkolwiek z tych witamin w czasie ciąży.

### 5. Suplementacja witamin C i E

Witamina C jest rozpuszczalna w wodzie, występuje powszechnie w owocach i warzywach, odgrywa ważną rolę w syntezie kolagenu, gojeniu ran,

zapobieganiu niedokrwistości oraz jako antyoksydant. Witamina C występuje zazwyczaj w małych dawkach (poniżej 200 mg/24 h) w preparatach wielowitaminowych dla ciężarnych, jest też stosowana w większych dawkach (do 1000 mg/24 h) osobno lub łącznie z witaminą E jako suplementacja. Witamina E rozpuszcza się w tłuszczach, działa na błony lipidowe i wykazuje synergiczne działanie z witaminą C.<sup>21</sup> Ponieważ wykazano, że w patologii powikłań ciąży, w tym: stanu przedzręczawkowego, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych i spowolnienia wzrostu płodu,<sup>22</sup> a także wielu powikłań u noworodków<sup>23</sup> bierze udział stres oksydacyjny, istnieje duże zainteresowanie możliwością zapobiegania zachorowalności matek i dzieci dzięki zastosowaniu suplementacji witamin C i E. W opublikowanej w 2008 roku najświeższej metaanalizie dziesięciu badań (6533 kobiet) dotyczących suplementacji (w tym witamin C i E, ale także innymi suplementami, takimi jak likopen) nie wykazano różnic w ryzyku wystąpienia stanu przedzręczawkowego (RR 0,73, 95% PU 0,51-1,06), porodu przedwczesnego (przed 37 tyg. ciąży) (RR 1,10, 95% PU 0,99-1,22), urodzenia dziecka zbyt małego w stosunku do wieku płodowego (RR 0,83, 95% PU 0,62-1,11) lub śmierci dziecka z dowolnej przyczyny (RR 1,12, 95% PU 0,81-1,53).<sup>24</sup> Stwierdzono jednak znaczną różnorodność między badaniami, która stanowiła odzwierciedlenie faktu badania różnych suplementów, różnic w kryteriach ryzyka zastosowanych na początku badania i wielkości badań. W niedalekiej przyszłości zostaną opublikowane wyniki kolejnych dużych badań (takich jak CAPPS ze Stanów Zjednoczonych), jednak ze względu na brak dalszych dowodów nie zaleca się stosowania rutynowej suplementacji przy użyciu dużych dawek witamin C i E w czasie ciąży.

Wiadomo też, że witamina C zwiększa biodostępność obecnego w pożywieniu żelaza niehemowego,<sup>25</sup> co jest istotne dla kobiet w ciąży, u których występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości z niedoboru żelaza. Preparaty wielowitaminowe, takie jak

Healthy Start Vitamin (zalecane przez Department of Health/NHS tabletki dla ciężarnych),<sup>26</sup> dostarczają 70 mg witaminy C (łącznie z 400 µg kwasu foliowego i 10 µg witaminy D na dobę). Ten preparat wielowitaminowy jest dostępny w Wielkiej Brytanii za darmo dla niektórych (w tym niepełnoletnich) ciężarnych, a w niektórych rejonach jego koszt dla wszystkich ciężarnych jest niewielki.

## 6. Suplementacja witaminy D

Promienie słoneczne są głównym źródłem witaminy D w Wielkiej Brytanii, ponieważ jest ona fotosyntetyzowana w naskórku pod wpływem promieniowania UVB. Ryzyko niedoboru jest większe u osób o ciemnej karnacji, gdyż wytworzenie tej samej ilości witaminy D wymaga u nich dłuższej ekspozycji na promieniowanie niż w przypadku osób o jasnej karnacji. Ryzyko niedoboru zwiększa też dokładniejsze zakrywanie ciała ubraniem i wydłużanie czasu przebywania w pomieszczeniach zamkniętych. Niewystarczający poziom przezłożyskowego transportu 25-hydroksywitaminy D od matki do płodu w czasie ciąży znacząco zwiększa ryzyko krzywicy u dziecka, zwłaszcza w przypadku niemowląt nieotrzymujących witaminy D w kroplach lub karmionych piersią przez matki z niedoborem tej witaminy.<sup>27</sup> U około 15% dorosłych w Wielkiej Brytanii może występować niedobór witaminy D,<sup>28</sup> a wśród dorosłych pochodzenia południowoazjatyckiego ten wskaźnik może dochodzić do 90%.<sup>29</sup> Ostatnie badanie wykazało, że u młodocianych ciężarnych pochodzenia afrokaraibskiego nie obserwuje się typowej sezonowej różnicy w stężeniu witaminy D, jaka występuje u białych ciężarnych nastolatek, u których często stwierdza się niedobór tej witaminy.<sup>30</sup> Ze znaczącym wzrostem ryzyka wystąpienia niedoboru witaminy D u matki lub dziecka związana jest także otyłość występująca u matki przed ciążą, niezależnie od pochodzenia etnicznego.<sup>31</sup>

Znaczny niedobór witaminy D w czasie ciąży wiąże się z wystąpi-

eniem krzywicy u noworodka (rzadziej)<sup>32</sup> i spowolnieniem procesu mineralizacji kości w dzieciństwie.<sup>33</sup> Suplementacja witaminy D w czasie ciąży wiązana była poprzednio ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia świszczącego oddechu<sup>34</sup> i cukrzycy typu 1 u dziecka.<sup>35</sup> Wyniki przeprowadzonego ostatnio przeglądu systematycznego wskazują, że suplementacja witaminy D w czasie ciąży skutecznie wyrównuje jej stężenie u Azjatek i białych kobiet oraz poprawia wzrost w pierwszym roku życia u dzieci pochodzenia południowoazjatyckiego i dlatego u tych ostatnich może przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania krzywicy, bez żadnych dowodów na szkodliwość.<sup>36</sup> Dlatego też w 2008 roku dokonano uaktualnienia wytycznych postępowania prenatalnego NICE, wprowadzając dodatkowe zalecenia informowania kobiet na temat znaczenia utrzymywania odpowiednich stężeń witaminy D w czasie ciąży, zwłaszcza z grup zwiększonego ryzyka niedoboru witaminy D (kobiety pochodzenia południowoazjatyckiego, rasy czarnej i z Bliskiego Wschodu, z ograniczoną ekspozycją na światło słoneczne, stosujące dietę szczególnie ubogą w witaminę D oraz z BMI przed ciążą wynoszącym ponad 30 kg/m<sup>2</sup>), aby mogły ewentualnie wybrać przyjmowanie witaminy D w dawce 10 µg/24 h.<sup>15</sup> To stanowisko zostało poparte przez Scientific Advisory Committee on Nutrition.<sup>37</sup> Obecny brak dowodów na istnienie korzyści dla kobiet z grupy mniejszego ryzyka niedoboru witaminy D wskazuje na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań dotyczących suplementacji witaminy D u kobiet w ciąży z uwzględnieniem klinicznych punktów końcowych u noworodków i niemowląt i dokładnej ich analizy. Istnieje podobna luka w podstawowej wiedzy na temat optymalnego dawkowania, ponieważ istnieje niewiele solidnych empirycznych dowodów potwierdzających, że jest to 10 µg/24 h. Niezbędne są dalsze badania mające zwłaszcza na celu ustalenie dawki umożliwiającej skuteczną suplementację u ciężarnych z istniejącym wcześniej niedoborem witami-

ny D i optymalnego wieku ciążowego, od którego należałoby rozpocząć suplementację.

Z uwagi na duże zainteresowanie ewentualną rolą witaminy D w zapobieganiu stwardnieniu rozsianemu<sup>38</sup> informacje wynikające z badań epidemiologicznych, wskazujące na istnienie związku między suplementacją witaminy D a zmniejszeniem częstości występowania tej choroby, wymagają przeprowadzenia dalszych badań, w tym randomizowanych badań kontrolowanych ciężarnych i nieciężarnych w celu potwierdzenia lub wykluczenia istnienia takich ko- rzyści.

## 7. Suplementacja witaminy K

Witamina K obejmuje grupę rozpuszczalnych w tłuszczach witamin pełniących istotną rolę w potranslacyjnej modyfikacji białek, zwłaszcza biorących udział w procesach krzepnięcia krwi. Ryzyko wylewów dokomorowych u noworodków urodzonych przed 34 tygodniem ciąży skłoniło do przeprowadzenia badań dotyczących zastosowania suplementacji witaminy K w czasie ciąży. Metaanaliza siedmiu badań wykazała związek między witaminą K podawaną w czasie ciąży a nieistotnym zmniejszeniem liczby wylewów dokomorowych każdego stopnia (RR 0,76; 95% PU 0,54-1,06) bez poprawy wyników dotyczących rozwoju psychoneurologicznego w dzieciństwie.<sup>39</sup>

W przypadku kobiet przyjmujących w czasie ciąży leki przeciwpadaczkowe, które indukują enzymy wątrobowe (najczęściej fenytoina i karbamazepina), istnieje niebezpieczeństwo zmniejszenia stężenia zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia. Dowody na korzyści wynikające ze stosowania suplementacji witaminy K u matek są jednak słabe, ponieważ od czasu rozpoczęcia podawania noworodkom we wstrzyknięciu domięśniowo witaminy K bezpośrednio po urodzeniu nie wykazano istnienia ryzyka wystąpienia u nich choroby krwotocznej.<sup>40</sup> Ogólnokrajowe wytyczne, takie jak przedstawione przez Scottish Intercollegiate Guidelines Network zalecają doustne

podawanie witaminy K<sub>1</sub> (fitomenadion 10 mg/24 h) w ostatnim tygodniu ciąży w przypadku istnienia dodatkowego ryzyka wystąpienia choroby krwotocznej u noworodka (np. w przypadku chorób wątroby u matki czy spożyczanego porodu przedwczesnego).<sup>41</sup>

## 8. Uzasadnienie

Należy aktywnie zachęcać kobiety do stosowania suplementacji kwasu foliowego (400 µg/24 h) przed poczęciem i do ukończenia 12 tygodnia ciąży. Dodatkowo współpracując z lekarzami innych specjalizacji, należy wdrażać strategię mające na celu zmniejszenie liczby nieplanowanych ciąży oraz zwiększenie dostępu do lekarzy i położnych dla kobiet od pierwszych tygodni ciąży zgodnie z aktualnymi zaleceniami NICE. Wzbogacanie mąki kwasem foliowym może pomóc w zmniejszeniu częstości występowania wad cewy nerwowej i innych wad wrodzonych, ale nie powinno powodować rezygnacji z równoczesnego stosowania suplementacji kwasu foliowego. Należy wyodrębnić kobiety, u których występuje ryzyko niedoboru witaminy D (grupy wymienione wyżej) i zachęcać je do suplementacji w dawce 10 µg/24 h. Stosowanie takiej suplementacji należy promować wśród kobiet z grup najwyższego ryzyka niewystarczającej podaży witamin w diecie oraz tych, u których występują inne czynniki ryzyka (zwłaszcza otyłość). Urzędnicy w Department of Health powinni rozważyć, czy zapewnienie wszystkim ciężarnym darmowych preparatów wielowitaminowych o składzie podobnym do tabletek Healthy Start nie przyniosłoby większych korzyści dla zdrowia publicznego, które przeważałoby nad kosztami. Niezbędne są dalsze badania mające na celu ustalenie potencjalnych korzyści i szkód oraz optymalnego sposobu dawkowania witamin ze wszystkich grup.

© 2009 Ryoal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tłumaczenie i publikowanie artykułu Witamin supplementation in pregnancy, Opinion Paper 16 przez Medical Tribune Polska za zgodą RCOG. Jakiegokolwiek kopiowanie w którymkolwiek języku w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia wydawcy całkowicie zabronione.

## PIŚMIENICTWO

1. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976;51:944-50.
2. Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust*. 1989;150:613-19.
3. 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.
4. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C, Dowswell T. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD001056. DOI: 10.1002/14651858.CD001056.
5. Food Standards Agency. Folic acid fortification [www.food.gov.uk/healthierating/folicfortification].
6. Kim YI. Folic acid fortification and supplementation – good for some but not so good for others. *Nutr Rev* 2007; 65:504-11.
7. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:680-9.
8. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:685-91.
9. Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003; 361:380-4.
10. Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A, Rønning T, Irgens LM, Baste V, et al. Folate supplementation and twin pregnancies. *Epidemiology* 2005;16:201-5.
11. Muggli EE, Halliday JL. Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *Med J Aust* 2007;186:243-8.
12. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 1996;275:1089-92.
13. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Motherisk Program. Preconceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29:1003-26.
14. Stockley L, Lund V. Use of folic acid supplements, particularly by low-income and young women: a series of systematic reviews to inform public health policy in the UK. *Public Health Nutr* 2008;11:807-21.
15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. London: RCOG Press; 2008.
16. Van den Broek N, Kulier R, Gülmezoglu AM, Villar J. Vitamin A supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001996. DOI: 10.1002/14651858.CD001996.
17. Miller RK, Hendrickx AG, Mills JL, Hummler H, Wiegand UW. Periconceptional vitamin A use: how much is teratogenic? *Reprod Toxicol* 1998;12:75-88.
18. Trumbo PR, Wang JW. Vitamin B-6 status indices are lower in pregnant than in nonpregnant women but urinary excretion of 4-pyridoxic acid does not differ. *J Nutr* 1993;123:2137-41.
19. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD000145. DOI: 10.1002/14651858.CD000145.
20. Thaver D, Saeed MA, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000179. DOI: 10.1002/14651858.CD000179.pub2.
21. Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979;278:737-8.
22. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004; 122:369-82.
23. Saugstad OD. Update on oxygen radical disease in neonatology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:147-53.

24. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD004227. DOI: 10.1002/14651858.CD004227.pub3.
25. Monsen ER. Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. *J Am Diet Assoc* 1988; 88:786–90.
26. National Health Service. Healthy Start vitamin supplements [www.healthstart.nhs.uk/en/fe/page.asp?n1=1&n2=8&n3=95&n4=97].
27. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008;88:520S–8S.
28. Ruston D, Hoare J, Henderson L, Gregory J, Bates CJ, Prentice A, et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults Aged 19 to 64 years. Volume 4. Nutritional Status (Anthropometry and Blood Analytes), Blood Pressure and Physical Activity. London: The Stationery Office; 2004.
29. Pal BR, Marshall T, James C, Shaw NJ. Distribution analysis of vitamin D highlights differences in population subgroups: preliminary observations from a pilot study in UK adults. *J Endocrinol* 2003;179:119–29.
30. Baker PN, Wheeler SJ, Sanders TA, Thomas JE, Hutchinson CJ, Clarke K, et al. A prospective study of micronutrient status in adolescent pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1114–24.
31. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr* 2007;137:2437–42.
32. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1740S–7S.
33. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006;367:36–43.
34. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788–95.
35. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving the Nutrition of Pregnant and Breastfeeding Mothers in Low-Income Households. Public Health Guidance 11. London: NICE; 2008.
37. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Update on Vitamin D. London; The Stationery Office; 2007. [www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn\_position\_vitamin\_d\_2007\_05\_07.pdf].
38. Chaudhuri A. Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2005;64:608–18.
39. Crowther CA, Crosby DD, Henderson-Smart DJ. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1): CD000229. DOI: 10.1002/14651858.CD000229.
40. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hillesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002;58:549–53.
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A National Clinical Guideline. Edinburgh: Royal College of Physicians; 2003 [www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf].