

## Μύθοι και αλήθειες για το φυλλικό οξύ

Αναστασάκης Ελευθέριος, Δασκαλάκης Γεώργιος, Αντσακλής Αριστείδης

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Αλληλογραφία: Ελευθέριος Αναστασάκης

Κουντουριώτου 14, 152 35, Άνω Βορλίτσια, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ: +30 6944697762, Fax: +30 210 8054928

E-mail: loufty28@yahoo.gr

### Περίληψη

Σκοπό της ανασκόπησης αποτελεί η διερεύνηση του ενδείξεων και του όφελους από τη χορήγηση φυλλικού οξέως. Γνωστό από δεκαετίες, το φυλλικό οξύ αποτελεί αναντικατάστατο εργαλείο στη φαρέτρα του Μαιευτήρα για την ομαλή έκβαση της κύησης. Αναζητήθηκαν μελέτες από το PubMed, το Medline και τη βάση δεδομένων του Cochrane. Πληθώρα καλά σχεδιασμένων μελετών δείχνουν ότι η συστηματική χορήγηση φυλλικού οξέως προγεννητικά, μειώνει την εμφάνιση ανωμαλιών διαπλάσεως του νευρικού σωλήνα (ΑΔΝΣ) αλλά και άλλων συγγενών ανωμαλιών. Οι (ΑΔΝΣ) περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα ανωμαλιών διάπλασης του εμβρύου και η συχνότητα τους υπολογίζεται σε 1/1000 κύσεις. Στην ανασκόπηση που ακολουθεί περιγράφεται ο ρόλος του φυλλικού οξέως στη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου, στην παθοφυσιολογία των ΑΔΝΣ, τα προτεινόμενα σχήματα χορήγησης και ο ρόλος μίας υγιούς διατροφής.

Λέξεις κλειδιά: φυλλικό οξύ, ανωμαλίες διάπλασης του νευρικού σωλήνα, συγγενείς ανωμαλίες, πρόληψη

### Εισαγωγή

Σκοπό της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η διερεύνηση του ρόλου του φυλλικού οξέως στην Μαιευτική. Η επίδραση των επιπέδων του φυλλικού οξέως στην έκβαση της κύησης έχει διερευνηθεί εδώ και αρκετές δεκαετίες. Πρώτος ο Wills<sup>1</sup> αντιμετώπισε την μεγαλοβλαστική αναιμία κατά την κύηση με τη χρήση εκχυλίσματος μαγιάς το 1931. Άλλοι ερευνητές μελέτησαν την θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας στην κύηση και τη συσχέτισαν με την έλλειψη φυλλικού οξέως<sup>2</sup>.

Μελέτες που διενεργήθηκαν στις δεκαετίες του 50'

και του 60' οδήγησαν στο συμπέρασμα, ότι η χορήγηση φυλλικού οξέως κατά τη διάρκεια της κύησης μειώνει την πιθανότητα ένδειας σε φυλλικό οξύ και η χορήγηση του στο 2ο και 3ο τρίμηνο αποτέλεσε σύνηθες προληπτικό μέτρο δημόσιας υγείας. Το 1970 το Αμερικανικό Συμβούλιο Τροφών και Διατροφής<sup>3</sup> συνέστησε την προφυλακτική χορήγηση φυλλικού οξέως σε όλες τις επίτοκες (200-400 μg/d). Η πρακτική αυτή που υιοθετήθηκε στις αναπτυσσόμενες χώρες, μείωσε δραματικά τις περιπτώσεις έλλειψης φυλλικού οξέως που οδηγούσαν σε μεγαλο-

βλαστική αναιμία. Η προγεννητική χορήγηση φυλλικού οξέως μαζί με σίδηρο μειώνει την πιθανότητα ανεπάρκειας στα δύο πλέον συνηθισμένα ιχνοστοιχεία που σχετίζονται με παθολογία της κύησης.

Μία επιπλέον υπόθεση, σχετιζόμενη με τη χρήση του φυλλικού οξέως, τεκμηριώθηκε το 1990. Για πολλά χρόνια οι ερευνητές υποπτεύονταν τη συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων φυλλικού οξέως και της εμφάνισης εμβρυικών ανωμαλιών, ειδικότερα ανωμαλιών διαπλάσεως του νευρικού σωλήνα (ΑΔΝΣ)<sup>4,5</sup>. Παρολαυτά, η συσχέτιση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε μέχρι τις αρχές του 1990. Μεγάλες μελέτες απέδειξαν ότι η προγεννητική χορήγηση φυλλικού οξέως μειώνει την εμφάνιση<sup>6</sup> αλλά και την επανεμφάνιση<sup>7</sup> των ΑΔΝΣ.

Το φυλλικό οξύ βοηθά στην παραγωγή και διατήρηση των νέων κυττάρων. Είναι σημαντικό συστατικό σε περιόδους που χαρακτηρίζονται από ταχεία κυτταρική διαίρεση και ανάπτυξη (πχ. εμβρυική και νεογνική περίοδος). Οι οδηγίες από επίσημους φορείς Δημόσιας Υγιεινής αύξησαν την ευαισθητοποίηση του γενικού πληθυσμού με στόχο την πρόληψη συγγενών ανωμαλιών όπως οι ΑΔΝΣ με τη χρήση φυλλικού οξέως.

Αρκετές μελέτες συμπέραναν ότι η χορήγηση φυλλικού οξέως, κατά την περί την σύλληψη περίοδο, μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης και άλλων ανωμαλιών όπως ανωμαλιών της καρδιάς<sup>6,8,9</sup> του ουροποιητικού<sup>6,10</sup> σχιστίες<sup>6,11,12,13</sup> ανωμαλιών των άκρων<sup>6</sup> και πλωρικής στένωσης<sup>14</sup>. Έχει υπολογισθεί ότι οι μισές από αυτές τις ανωμαλίες μπορούν να προληφθούν, εάν οι γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας καταναλώνουν ικανή ποσότητα φυλλικού οξέως, είτε μέσω της χορήγησης συμπληρωμάτων είτε μέσω της κατανάλωσης τροφών εμπλουτισμένων με φυλλικό οξύ<sup>15,16,17</sup>.

### **Επιδημιολογία και κληρονομικότητα στις ανωμαλίες διαπλάσεως του νευρικού σωλήνα**

Οι ανωμαλίες σύγκλισης του νευρικού σωλήνα αποτελούν μείζονες συγγενείς ανωμαλίες που οφείλονται στην αποτυχία σύγκλισης του νευρικού σωλήνα στο ανώτερο ή στο κατώτερο άκρο του μεταξύ της τρίτης και τέταρτης εβδομάδας μετά τη σύλληψη (ημέρα 26 έως ημέρα 28 μετά τη σύλληψη)<sup>18</sup>. Ο επιπολασμός (0.5-4.0/1000 γεννήσεις) των ΑΔΝΣ μεταβάλλεται στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές του πλανήτη και παρουσιάζει μειωμένη επίπτωση (1.58/1000 γεννήσεις έως 0.86/1000 γεννήσεις) ανάλογα με την αναπλήρωση του φυλλικού οξέως στη διατροφή<sup>19</sup>. Στις Ηνωμένες Πολιτείες

της Αμερικής οι ΑΔΝΣ αποτελούν μια από τις συνηθέστερες συγγενείς ανωμαλίες με ποσοστό 1/1000 γεννήσεις<sup>20</sup>.

Ο κίνδυνος επανεμφάνισης αντανάκλα τη γενετική προδιάθεση που υποκρύπτει κάθε γεωγραφική περιοχή. Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος επανεμφάνισης με την χρήση φυλλικού οξέως μειώνεται σε ποσοστό 1%. Στον Καναδά η εμφάνιση ΑΔΝΣ κατά τη γέννηση μειώθηκε από 10/10.000 ζώντα έμβρυα το 1991, σε 5.8/10.000 στο συνολικό αριθμό γεννήσεων (ζώντα νεογνά και ενδομήτριοι θάνατοι το 1999)<sup>21</sup>. Η παρατηρούμενη μείωση στην εμφάνιση των ΑΔΝΣ οφείλεται επίσης στην αυξανόμενη χρήση των δοκιμασιών πληθυσμιακής διαλογής με τη χρήση υπερήχων αλλά και βιοχημικών δοκιμασιών, που καταλήγει στη διακοπή της κύησης όταν ανιχνεύεται πάσχον έμβρυο. Επίσης, στην συμπλήρωση των τροφών με φυλλικό οξύ καθώς και στην αυξανόμενη χρήση πολυβιταμινούχων σκευασμάτων<sup>21</sup>.

Η πλέον συνήθης αιτία των ΑΔΝΣ είναι η πολυπαράγοντική κληρονομικότητα αλλά και χρωμοσωματικές, τερατογόνες και μονογονιδιακές αιτίες που δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε σχέση με την έλλειψη ή τη χορήγηση φυλλικού οξέως<sup>18</sup>. Οι κυριότερες αιτίες συνοψίζονται στον πίνακα 1.

### **Διατροφή και φυσιολογία**

Το φυλλικό οξύ είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος Β. Στο ανθρώπινο έντερο υπάρχουν βακτήρια ικανά για τη σύνθεση του, αλλά οι παραγόμενες ποσότητες είναι ελάχιστες και δεν επαρκούν για τις ημερήσιες ανάγκες<sup>22</sup>. Άρα η κύρια πηγή φυλλικού οξέως είναι η διατροφή. Τροφές πλούσιες σε φυλλικό είναι τα δημητριακά, το σπανάκι, οι φακές, τα σπαράγγια, τα μπιζέλια, τα λαχανάκια Βρυξελλών, τα πορτοκάλια και το καλαμπόκι.

Το φυλλικό οξύ έχει δύο λειτουργίες. Αποτελεί συνένζυμο για τα ένζυμα που συνθέτουν το DNA και RNA, και απαιτείται για τη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθιονίνη. Στα αρχικά στάδια της εμβρυικής ανάπτυξης οι απαιτήσεις σε νουκλεϊκό οξύ και σε πρωτεΐνες είναι ιδιαίτερα αυξημένες και ανάλογες είναι και οι απαιτήσεις σε φυλλικό οξύ. Όταν τα επίπεδα του φυλλικού είναι ανεπαρκή, τα νουκλεϊκά οξέα αναστέλλονται καθώς και η παραγωγή DNA για τις κυτταρικές μιτώσεις<sup>22</sup>.

### **Μηχανισμός πρόληψης των ΑΔΝΣ**

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός πρόληψης των ΑΔΝΣ μέσω της χορήγησης φυλλικού οξέ-

**Πινάκας 1: Αναγνωρισμένα νοσήματα που σχετίζονται με ΑΔΝΣ**

1. Πολυπαραγοντικά.	Ανωμαλίες του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης (MTHFR)
2. Μονογονιδιακά.	Σύνδρομο AR (acrocallosal) Σύνδρομο Cerebro-costo mandibular Σύνδρομο παν-κυταρροπενίας (Fanconi) Σύνδρομο Fraser Σύνδρομο Hydrolethalus Σύνδρομο Jarcho-Levin Σύνδρομο Mechel-Gruber Σύνδρομο AD Waardenburg's
3. Χρωμοσωμικά.	Σύνδρομο Miller-Dieker (deletion 17p13.3) Τριπλοειδία Τρισωμία 9 (μωσαϊσμός) Τρισωμία 13 Τρισωμία 18 Σύνδρομο child (μετάλλαξη του γονιδίου NSDHL X q 28)
4. Τερατογόνα.	Εμβρυική υπερθερμία Fetal alcohol syndrome Σύνδρομο Fetal aminopterin/methotrexate Σύνδρομο-Fetal-valproate/ carbamazepine/maternal epilepsy Σακχαρώδης διαβήτης (προϋπάρχον/προ-της σύλληψης).
5. Αγνώστου Αιτιολογίας.	Caudal dysplasia sequence Εκστροφία της κλοάκης Laterality sequences Limb-body wall complex Μονοζυγωτική πολύδυμος κύηση.

ως δεν είναι γνωστός. Η κυριότερη θεωρία υποστηρίζει ότι η ευπάθεια σε ΑΔΝΣ προκαλείται από γενετικό λάθος στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέως και όχι από διατητική έλλειψη του. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζει ότι το έμβρυο έχει μειωμένη τροφοδοσία σε φυλλικό ακόμα και όταν τα επίπεδα του στο αίμα είναι φυσιολογικά. Όταν ο μεταβολισμός του φυλλικού οξέως είναι ελλειπόμενος, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης αυξάνονται. Με αυτόν τον τρόπο μεταβάλλεται η δραστηριότητα των παρακάτω ενζύμων: της συνθετάσης της κυσταθιονίνης, της συνθετάσης της μεθιονίνης και της<sup>5,10</sup> μεθυλικής τετραυδρικής αναγωγάσης. Τα αποτελέσματα μελετών έχουν δείξει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της λειτουργίας των παραπάνω ενζύμων και της εμφάνισης ΑΔΝΣ, και υποστηρίζουν την θεωρία ότι οι ΑΔΝΣ είναι πολυπαραγοντικό αποτέλεσμα με βάση γενετικά προσδιορισμένο ελάττωμα<sup>23,24,25,26,27</sup>. Μία λιγότερο αποδεκτή θεωρία υποστηρίζει ότι η

μείωση της εμφάνισης ΑΔΝΣ με τη χρήση φυλλικού οξέως είναι αποτέλεσμα της εκλεκτικής αποβολής των νοσούντων εμβρύων που προκαλεί το φυλλικό οξύ<sup>28</sup>.

#### **Αποτελεσματικότητα της χορήγησης φυλλικού οξέως έναντι των ΑΔΝΣ.**

Το υπουργείο Υγείας των ΗΠΑ το 1992 εξέδωσε οδηγία για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (15-44 ετών) όπου συνιστάται ημερήσια πρόσληψη 0.4 mg φυλλικού οξέως. Το 1996 η Αμερικανική Υπηρεσία Προληπτικής Ιατρικής USPSTF εξέδωσε παρόμοια οδηγία βασισμένη στα αποτελέσματα μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης (RCT)<sup>6</sup>. Η μελέτη αυτή έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση των ΑΔΝΣ σε γυναίκες έπειτα από χορήγηση 0.8 mg φυλλικού οξέως στην περί-τη-σύλληψη περίοδο (ένα μήνα πριν από προγραμματισμένη σύλληψη). Οι συγγραφείς κατέγραψαν ένα περιστατικό ΑΔΝΣ σε πληθυσμ

σμό 3056 επιτόκων που ελάμβαναν φυλλικό οξύ έναντι εννέα περιστατικών σε 3056 επίτοκες που δεν τους χορηγούνταν. Η διαφορά αυτή παρέμεινε σημαντική έπειτα από στατιστική διόρθωση για τον τόκο, την παρουσία χρόνιων νοσημάτων και το ιστορικού εμβρυικού θανάτου και συγγενούς ανωμαλίας.

Το 1995, ο Shaw και συν στη μελέτη τους ανακάλυψαν σχετικό κίνδυνο OR = 0.65 (CI, 0.45 έως 0.94) με τη χρήση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέως τρεις μήνες προ της σύλληψης<sup>14</sup>. Μικρότερη μελέτη που στατιστικά διόρθωνε ως προς τη διατητητική πρόσληψη φυλλικού οξέως, αναφέρει σχετικό κίνδυνο OR = 0.55 (CI, 0.25-1.22) για την καθημερινή χρήση και OR = 0.92 (CI, 0.55- 1.55) για περιστασιακή χρήση συμπληρωμάτων που περιείχαν φυλλικό οξύ. Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι και τα δύο αποτελέσματα δεν παρουσιάζουν στατιστική σημαντικότητα<sup>29</sup>.

Το ζήτημα της επανεμφάνισης των ΑΔΝΣ ερευνήθηκε από διπλή τυφλή μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1195 υψηλού κινδύνου κήσεις από 33 κέντρα αναφοράς. Το ποσοστό υποτροπής ήταν 1% έναντι 3.5% στις επίτοκες που ελάμβαναν 4 mgf φυλλικού οξέως προ της σύλληψης και για τις πρώτες έξι εβδομάδες της κύησης<sup>7</sup>. Σε μετα-ανάλυση 13 μελετών από τον Wald και συν<sup>30</sup> που αξιολογεί την χρήση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέως, φαίνεται ότι το όφελος είναι μεγαλύτερο σε πληθυσμούς επιτόκων με χαμηλή περιεκτικότητα φυλλικού οξέως στο αίμα. Η μελέτη συμπεραίνει ότι η δοσολογία, σε γυναίκες που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη, θα πρέπει να είναι 5 mgf ημερησίως.

Η χρήση του φυλλικού οξέως μειώνει τις ΑΚΝΣ, αλλά και τα νέα δεδομένα (2006) από το Οντάριο που επεξεργάστηκε η ομάδα Motherisk<sup>31</sup> δείχνουν ότι το 40% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας εμφανίζουν επίπεδα φυλλικού στο αίμα μικρότερα των 900 nmol/L και οι μισές από αυτές επίπεδα κάτω των 700 nmol/L. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα 900 nmol/L είναι η ελάχιστη απαίτηση για προστασία έναντι των ΑΔΝΣ<sup>32</sup>. Με βάση αυτά τα δεδομένα υπολογίζεται ότι 200.000 Καναδές επίτοκες έχουν υπολειπόμενη προστασία έναντι των ΑΔΝΣ.

### **Οι σύγχρονες Κατευθυντήριες Οδηγίες των Διεθνών Επιστημονικών Ενώσεων**

Το 2003, το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας αναθεώρησε παλαιότερη οδηγία του και συνιστά πλέον τη χορήγηση συμπληρώματος φυλλικού οξέως (0.4 mg) για όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας<sup>33</sup>.

Η Αμερικανική Ακαδημία Οικογενειακής Ιατρικής (AAFP) συνιστά για τις ελεύθερες ιστορικού ΑΔΝΣ γυναίκες που επιθυμούν τεκνοποιία τη χορήγηση φυλλικού οξέως σε δοσολογία από 0.4 έως 0.8 mg ημερησίως. Η ίδια επιστημονική εταιρία συνιστά τη χορήγηση 0.4 mg φυλλικού σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας<sup>34</sup>.

Η Αμερικανική Ακαδημία Οικογενειακής Ιατρικής και οι περισσότερες επιστημονικές ενώσεις όλων των χωρών συνιστούν τη χορήγηση 4 mg φυλλικού οξέως ημερησίως σε γυναίκες με ιστορικό εμβρύου ΑΔΝΣ. Τέλος η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής<sup>35,36</sup> και η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας<sup>37</sup> συνιστούν η κάθε μία τη δοσολογία 0.4 mg φυλλικού οξέως σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καθώς σημαντικό ποσοστό των κήσεων δεν είναι προγραμματισμένες.

### **Το όφελος του φυλλικού οξέως έναντι συγγενών ανωμαλιών πέραν των ΑΔΝΣ**

Το φυλλικό οξύ προσφέρει προστασία έναντι συγγενών ανωμαλιών όπως οι καρδιακές, του ουροποιητικού συστήματος, των σχιστιών, της πλωρικής στένωσης και των ανωμαλιών των άκρων<sup>6,8,12,14,29,40</sup> του ουροποιητικού<sup>38,10</sup> σχιστίες<sup>6,11,12,13</sup> ανωμαλίες των άκρων<sup>6</sup> και πλωρικής στένωσης<sup>14</sup>.

Σύγχρονη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας<sup>39</sup> που εξέτασε τον προστατευτική επίδραση του φυλλικού οξέως υπολόγισε την ακόλουθη μείωση:

Καρδιαγγειακές ανωμαλίες: (OR case-controls 0.78;[0.67-0.92] cohort/RCT 0.61[0.40-0.92]).

Ανωμαλίες των άκρων: (OR case-controls 0.48;[0.30-0.76] cohort/RCT 0.57[0.38-0.85]).

Σχιστίες της υπερώας: (OR case-controls 0.76;[0.62-0.93] cohort/RCT 0.42[0.06-2.84]).

Σχιστίες του προσώπου με ή χωρίς σχιστία της υπερώας: (OR case-controls 0.63;[0.54-0.73] cohort/RCT 0.58[0.28-1.19]).

Ανωμαλίες του ουροποιητικού: (OR case-controls 0.48;[0.30-0.76] cohort/RCT 0.68[0.35-1.31]).

Συγγενής υδροκεφαλία: (OR case-controls 0.37;[0.24-0.56] cohort/RCT 1.54[0.53-4.50]).

Δεν παρατηρήθηκε προστατευτικό αποτέλεσμα μέσω της χορήγησης φυλλικού οξέως έναντι του συνδρόμου Down, και της πλωρικής στένωσης.

### **Συμπεράσματα**

Υπάρχει πληθώρα αποδείξεων ότι η συστηματική χορήγηση φυλλικού οξέως προγεννητικά μειώνει την εμφάνιση ΑΔΝΣ αλλά και άλλων συγγενών ανωμα-

λιών. Όπως περιγράφηκε υπάρχουν αρκετές διαφορετικές στρατηγικές για τη χορήγηση του φυλλικού οξέως και η επιλογή τους θα εξαρτηθεί σύμφωνα με τον πληθυσμό που στοχεύει η παρέμβαση.

Κριτικής σημασίας αποτελεί η ανάγκη ευαισθητοποίησης του γυναικείου πληθυσμού που βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία για τα οφέλη της προγεννητικής χορήγησης φυλλικού οξέως. Οι τροφές πλούσιες σε φυλλικό έχουν ήδη αναφερθεί στην παρούσα ανασκόπηση.

Για την καθ' ημέρα κλινική πρακτική συνιστούμε τη χορήγηση τουλάχιστον 0.4 mg φυλλικού έως 1 mg, σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καθημερινά, τρεις μήνες προ της σύλληψης, καθόλη τη διάρκεια της κύησης και στη λοχεία για 4 έως 6 εβδομάδες ή όσο διαρκεί η γαλουχία. Για τη πρόληψη επανεμφάνισης συγγενών ανωμαλιών και ΑΔΝΣ απαιτούνται 5 mg φυλλικού οξέως προ της σύλληψης και για τις πρώτες 12 εβδομάδες της κύησης. Για το υπόλοιπο διάστημα της κύησης και της λοχείας απαιτείται 0.4 έως 1 mg φυλλικού οξέως. Την ίδια δοσολογία χρειάζονται και οι επίτοκες υψηλού κινδύνου με νόσους όπως η επιληψία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>).

Από την ιατρική κοινότητα απαιτείται η ενημέρωση του γενικού πληθυσμού για τα οφέλη της χορήγησης φυλλικού οξέως, η εντόπιση των επιτόκων υψηλού κινδύνου, η παρέμβαση με φαρμακευτική αγωγή και η δημιουργία διαδικασιών ελέγχου για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης.

tions and the benefits of the prenatal administration of folic acid. For decades, the folic acid has served the Obstetricians as a valuable tool in order to achieve a positive pregnancy outcome. A plethora of well designed studies suggest that the systematic administration of folic acid prenatally decreases the incidence of NTD as well as other congenital anomalies. We reviewed the literature through a thorough search in the PubMed, the Medline and the Cochrane Database. This review describes the physiologic role of folic acid in the fetal development, its role in the pathophysiology of the NTDs, the recommended dosage regimen and the role of a healthy diet.

Key words: folic acid, neural tube defects, congenital anomalies, prevention

## Βιβλιογραφία

1. Wills L. Treatment of "pernicious anaemia of pregnancy" and "tropical anaemia" with special reference to yeast extract as a curative agent. *Br Med J.* 1931;1:1059-64.
2. Chanarin I. The megaloblastic anaemias. London, United Kingdom: Blackwell. 1969;786-829
3. US Food and Nutrition Board. Food and Nutrition Board, National Research Council. Maternal nutrition and the course of pregnancy. Washington, DC: 1970; National Academy of Sciences.
4. Hibbard ED, Smithells RW. (1965) Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* i. 1965;1254.
5. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Childh.* 1976; 51:944-50.
6. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992; 327:1832-5.
7. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991;338:131-7
8. Shaw GM, O Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet.* 1995;59:536-45.
9. Botto LD, Khoury MJ, Mulinara J, Erickson JD. Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study. *Pediatrics.* 1996; 98:911-7.
10. Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology.* 1995; 6:212-8.
11. Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA. Case-

## Truth and myths about folic acid

Anastasakis E., Daskalakis G., Antsaklis A.

1st Department of Obstetrics and Gynaecology, "Alexandra" Maternity Hospital, University of Athens, Greece

Correspondence: Dr Eleftherios Anastasakis,  
14, Kountouriotou street, 152 35, Ano Vrilissia  
Athens, Greece  
Tel: +30 6944697762, Fax: +30 210 8054928  
E-mail: loufty28@yahoo.gr

## Summary

Neural tube defects (NTD) include a wide range of congenital anomalies. Their incidence is estimated as 1/1000 pregnancies. This review identifies the indica-

- control study of periconceptional folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol* . 1996;143:1229-34.
12. Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet*. 1995;345:393-6.
  13. Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology*. 1995; 51:71-8.
  14. Shaw GM, Schaffer D, Vellie EM, Morland K, Harris JA. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology*. 1995; 6:219-26.
  15. Hall JG. Folic acid: the opportunity that still exist. *CMAJ*. 2000;162:1571-2.
  16. Oakley GP. Folate deficiency is an “Imminent Health Hazard” causing a worldwide birth defects epidemic. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003; 67:903-4.
  17. Eichholzer M, Tonz O, Zimmerman R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet*. 2006; 367:1852-61.
  18. Jones KL. Smith’s recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia WB Saunders 2006;704-05.
  19. De Wals P, Tairou F, Van Allen M, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357:135-42.
  20. U.S. Preventive Services task force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150 (9):626-632.
  21. Health Canada. Canadian Perinatal Helath report. Canadian Perinatal Surveillance System. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada. 2003;1-227
  22. Knowledge and use of folic acid among women of reproductive age-Michigan, 1998. Center for disease control and prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;16;50(10):185-189.
  23. Eassier FB, Wannenberg SL. Methionine but not folinic acid or vitamine B12 alters the frequency of neural tube defects in Axd mutant mice. *J Nutr* 1993;123:27-34.
  24. Rosenquist TH, Rtashak SA, Selhnuv J. Homocystein induces congenital defects of the heart and neural tube: Effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:15227-32.
  25. Kirke PN, Mills JL, Whitehead AS, Molloy A, Scout JM. Methyl-entrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects. *Lancet* 1996; 348:1037-1038.
  26. Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349:1591-1593.
  27. Van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RPM, Frosst P, Trijbels FJM, Eskes TKAB, Van der Heuvel LP, et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; 346:1070-1071.
  28. Hook EB, Czezel AE. Can terathanasia explain the protective role of folic acid supplementson birth defects? *Lancet* 1997; 350:513-515.
  29. Thompson SJ, Torres ME, Stevenson RE, Dean JH, Best RG. Periconceptional multivitamin folic acid use, dietary folate, total folate and risk of neural tube defects in South Carolina. *Ann Epid*. 2003; 13:412-8.
  30. Wald N, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358:2069-73.
  31. Joint SOGS-Motherisk Clinical Practice Guideline No. 201; Pre-conceptional Vitamin/Folic Acid supplementation: The use of Folic Acid in combination with Multivitamin Supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *JOGS*. December 2007; 1003-1013.
  32. Brown JE, Jacobs D, Hartman T, Barosso G, Stang J, Gross M, et al. Predictors of red cell follate level in women attempting pregnancy. *JAMA*. 1997; 277(7):548-552.
  33. ACOG Committee on Practice Bulletins. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. Number 44. *Obstet Gynecol*. 2003;102:203-13.
  34. American Academy of Family Physicians. Summary of Recommendations for Clinical and Preventive Services. March 2008. [www.aafp.org/online/en/home/clinical/exam.html](http://www.aafp.org/online/en/home/clinical/exam.html) on September 2008.
  35. American Academy of Pediatrics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. Committee on Genetics. *Pediatrics*. 1999; 104:325-7.
  36. Klein JD. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Adolescence pregnancy; current trends and issues. *Pediatrics*. 2005; 116:281-6.
  37. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the quality Standards Subcommitte of the American Academy of Neurology. *Epilepsia*. 1998;39:1226-31.
  38. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology*. 2003; 61S23-6.
  39. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta analysis. *J Obstet Gynecol Can* 2006; 28(8):680-9.
  40. Czezel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet*. 1996; 62:179-83.