

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ  
ΤΕΙ ΚΡΗΤΗΣ, ΣΗΤΕΙΑ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

**ΝΕΥΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΣΩΛΗΝΑ (NTDs) ΚΑΙ Η  
ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ**



Της φοιτήτριας: Λαντζάκης Μαρίας

Υπεύθυνη καθηγήτρια: κα Σφακιανάκη Ειρήνη

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Summary – Περίληψη.....	4-5
Εισαγωγή.....	6-7
ΚΕΦ 1. NTDs νοσήματα – Νευρικές διαταραχές του νωτιαίου σωλήνα.....	7
1.1 Ορισμός.....	7-8
1.2 Συγγενείς ανωμαλίες του νωτιαίου μυελού και/ή των μηνίγγων.....	8-9
1.3 Συγγενείς ανωμαλίες του εγκεφάλου και/ή των μηνίγγων.....	9-11
1.4 Αιτιολογία των NTDs.....	11-12
1.5 Διάγνωση των NTDs.....	12-13
1.6 Αντιμετώπιση των NTDs νοσημάτων.....	13
ΚΕΦ 2. Φυλλικό οξύ.....	14
2.1 Ορισμός και πηγές φυλλικού οξέος.....	14
2.2 Ανάγκες του φυλλικού οξέος.....	15
2.3 Σημασία του φυλλικού οξέος στην διατροφή μας.....	15-16
2.4 Φυλλικό οξύ και εγκυμοσύνη.....	16-18
ΚΕΦ 3. Μεταβολισμός του φυλλικού οξέος και οι γενετικοί παράγοντες.....	18
3.1 Μεταβολισμός του φυλλικού οξέος – Μονοανθρακικές ομάδες.....	18-19
3.2 Απορρόφηση και μεταφορά του φυλλικού οξέος.....	19-22
ΚΕΦ 4. Η ευεργετική δράση του φυλλικού στην πρόληψη των NTDs νοσημάτων.....	22
4.1 Η Ευρώπη και τα NTDs.....	22-23
4.2 Συμπληρώματα φυλλικού οξέος και NTDs.....	24-25
4.3 Η ευεργετική δράση των συμπληρωμάτων σε σχέση με τις φυσικές πηγές φυλλικού στα τρόφιμα.....	25-28

4.4 Εμπλουτισμένα τρόφιμα με φυλλικό οξύ και τα NTDs.....	28-29
4.5 Συστάσεις για την πρόληψη των NTDs.....	29-30
Συμπεράσματα .....	31
Βιβλιογραφία.....	31-36
Παράρτημα.....	37

## SUMMARY

Neural tube closure takes place during early embryogenesis and requires interactions between genetic and environmental factors. Failure of neural tube closure (neural tube defects – NTDs) is a common congenital malformation that results in morbidity and mortality. A major clinical achievement has been the use of periconceptional folic acid supplements, which prevents 50–75% of cases of neural tube defects. Each year, more than 4500 pregnancies in the European Union are affected by neural tube defects. Unambiguous evidence of the effectiveness of periconceptional folic acid in preventing neural tube defects has been available since 1991, and improving folate status sufficiently could result in the prevention of more than two thirds of all neural tube defects. However, the mechanism underlying the beneficial effects of folic acid is far from clear. Biochemical, genetic and epidemiological observations have led to the development of the methylation hypothesis, which suggests that folic acid prevents neural tube defects by stimulating cellular methylation reactions. Exploring the methylation hypothesis could direct us towards additional strategies to prevent neural tube defects.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το κλείσιμο του νευρικού σωλήνα πραγματοποιείται στο αρχικό στάδιο της εμβρυογένεσης λόγω γενετικών και περιβαλλοντικών αλληλοεπιδράσεων. Η αποτυχία κλεισίματος του νευρικού σωλήνα (νευρικές διαταραχές του νωτιαίου σωλήνα – NTDs) είναι μια κοινή εκ γενετής δυσμορφία η οποία καταλήγει σε νοσηρότητα ή και θάνατο. Κύριο κλινικό επίτευγμα είναι η χρήση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος πριν την σύλληψη του εμβρύου, η οποία προλαμβάνει το 50-75% των περιπτώσεων με NTDs. Κάθε χρόνο, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, περισσότερες από 4500 εγκυμοσύνες επηρεάζονται από τα NTDs νοσήματα. (33)

Από το 1991, η πρόληψη των NTDs με λήψη φυλλικού οξέος λίγο πριν από την εγκυμοσύνη ήταν ένα αναμφίβολο στοιχείο καθώς η επαρκής λήψη φυλλικού οξέος μπορεί να προστατέψει πάνω από τα 2/3 των περιπτώσεων NTDs. Ωστόσο, ο μηχανισμός των ευεργετικών επιδράσεων του φυλλικού οξέος δεν είναι γνωστός.

Βιοχημικές, γενετικές και επιδημιολογικές παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει στην διερεύνηση της θεωρίας της μεθυλίωσης, κατά την οποία υποστηρίζεται ότι το φυλλικό οξύ προστατεύει από τα NTDs νοσήματα με τη βοήθεια κυτταρικών αντιδράσεων. Μελετώντας την θεωρία της μεθυλίωσης θα μπορούσαμε να κατευθυνθούμε και σε άλλους τρόπους πρόληψης των NTDs νοσημάτων.

## Εισαγωγή

Η εγκυμοσύνη αποτελεί περίοδο αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων όπου παρατηρούνται μικρές και συνεχείς φυσιολογικές προσαρμογές που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών. Ανεπαρκής διατροφική κατάσταση της εγκύου σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά μπορεί να έχει δυσμενείς επιδράσεις τόσο για την ίδια την έγκυο όσο και για το έμβρυο. Ενώ οι αρχικές- παλαιότερες έρευνες μελετούσαν την συσχέτιση πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών και έκβασης της εγκυμοσύνης, οι σύγχρονες έρευνες έχουν στραφεί στην διερεύνηση των μικροθρεπτικών συστατικών ως περιοριστικούς παράγοντες για την εμβρυϊκή ανάπτυξη και έκβαση της εγκυμοσύνης.

Η τρίτη εβδομάδα κυήσεως αποτελεί την αρχή της πρώιμης εμβρυϊκής περιόδου. Οι καταβολές ή απαρχές όλων των μειζόνων εξωτερικών ή εσωτερικών δομών σχηματίζονται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Στα τέλη της όγδοης εβδομάδας όλα τα κύρια οργανικά συστήματα έχουν πλέον αρχίσει να αναπτύσσονται, αλλά τα περισσότερα από αυτά παρουσιάζουν ελάχιστη λειτουργική δραστηριότητα. Καθώς σχηματίζονται τα όργανα, το σχήμα του εμβρύου μεταβάλλεται, ούτως ώστε την 56η ημέρα να παρουσιάζει σαφώς ανθρώπινη όψη(1). Η νευριδίωση αποτελεί μείζον γεγονός, το οποίο αρχίζει στο τέλος της τρίτης εβδομάδας και περιλαμβάνει το σχηματισμό της νευρικής πλάκας, των νευρικών πτυχών, της νευρικής ακρολοφίας και του νευρικού σωλήνα. Η συνένωση των νευρικών πτυχών την τέταρτη εβδομάδα σχηματίζει το νευρικό σωλήνα (Εικόνα 1, παράρτημα), που αποτελεί την καταβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στο κρανιακό άκρο του εμβρύου οι νευρικές πτυχές παχύνονται και σχηματίζουν την καταβολή του εγκεφάλου. Στα μέσα της τέταρτης εβδομάδας, στο ύψος των σωματιών, σχηματίζεται ο νευρικός σωλήνας, ο οποίος όμως παραμένει ευρέως ανοικτός στον κρανιακό και στον ουραίο νευρόπορο. Ο κρανιακός (πρόσθιος) νευρόπορος φυσιολογικώς συγκλείεται από την 24η έως την 26η ημέρα, ενώ ο ουραίος (οπίσθιος) νευρόπορος συγκλείεται την 28η ημέρα.(1)

Όταν ο αναπτυσσόμενος νευρικός σωλήνας αποτύχει να κλείσει στις 28 ημέρες της κύησης, ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός του εμβρύου δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά. Οι πιο κοινές διαταραχές του νευρικού σωλήνα (Neural Tube Defects – NTDs) είναι η δισχιδής ράχη και η ανεγκεφαλία, όπου

μπορούν να προκαλέσουν χρόνια αναπηρία ή και θάνατο. Το κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου ασθενειών ( CDC) αναφέρει ότι περίπου 2.500 βρέφη γεννιούνται κάθε χρόνο στις ΗΠΑ με NTD νοσήματα.(2)

Έχει προταθεί ότι οι παραπάνω γενετικές δυσμορφίες που αναπτύσσονται στην τρίτη και τέταρτη εβδομάδα μετά την σύλληψη, προκαλούνται από αλληλεπίδραση του γενετικά επιρρεπές εμβρύου με μητρικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις. Εφόσον λίγα μπορούν να γίνουν για να τροποποιηθούν οι γενετικοί παράγοντες, η κύρια πρόληψη αυτών των δυσμορφιών εξαρτάται από τον περιορισμό των περιβαλλοντικών τερατογόνων αιτιών (3). Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η διατροφή της εγκύου είναι σημαντική για την εμφάνιση τέτοιου είδους γενετικών ανωμαλιών. Η έλλειψη βιταμινών κυρίως του φυλλικού, φαίνεται να παίζει σημαντικότατο ρόλο στην παθογένεια των NTDs (3). Το φυλλικό οξύ είναι απαραίτητο για την βιοσύνθεση του DNA, tRNA και ορισμένων αμινοξέων καθώς και για την ομαλή διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό (3).

## **ΚΕΦ 1. NTDs νοσήματα – Νευρικές διαταραχές νωτιαίου σωλήνα**

### **1.1. Ορισμός**

Τα NTD νοσήματα είναι ομάδα συγγενών δομικών διαταραχών, οι οποίες είναι το αποτέλεσμα αδυναμίας κλεισίματος του νευρικού σωλήνα κατά την ανάπτυξη. Ως συνέπεια αυτής της αδυναμίας, μπορεί να προκύψουν διαταραχές κρανιακής σύντηξης, περιλαμβανομένης της ανεγκεφαλίας και εγκεφαλοκήλης, ή διαταραχές της νωτιαίας σύντηξης, περιλαμβανομένης της δισχιδούς ράχης, της οσφυϊκής μηνιγγομυελοκήλης και μηνιγγοκήλης(εικ. 2, παράρτημα) (4). Παρότι μπορεί να υπάρχει οικογενειακό ιστορικό τέτοιων διαταραχών, ένα ποσοστό περίπου 85% πασχόντων παιδιών γεννιούνται από γυναίκες, οι οποίες δεν διέτρεχαν κίνδυνο. (4)

Η ανάπτυξη NTD ,έχει αποδοθεί σε προγεννητική έλλειψη φυλλικού οξέος, αλλά μπορεί να εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες προδιάθεσης. Για την ελάττωση του κινδύνου NTD, η Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας των ΗΠΑ προτείνει την ημερήσια πρόσληψη 0,4 mg φυλλικού οξέος από όλες τις γόνιμες

γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία. Η προηγούμενη συμπλήρωση με φυλλικό οξύ αποτρέπει τη βλάβη του νευρικού σωλήνα κατά τις πρώτες 3 έως 4 εβδομάδες της ανάπτυξης του, όταν πολλές γυναίκες αγνοούν ακόμα την εγκυμοσύνη τους. Η σημασία της επαρκούς πρόσληψης πριν από την εγκυμοσύνη αποφαίνεται από το γεγονός ότι η βλάβη στο αναπτυσσόμενο έμβryo συχνά συμβαίνει προτού η γυναίκα αντιληφθεί την εγκυμοσύνη της. Ο νευρικός σωλήνας αναπτύσσεται από την νευρική πλάκα στις 3 εβδομάδες κύησης. Στις 4 εβδομάδες, έχει ολοκληρωθεί το κλείσιμο εκτός από τα κρανιακά και ραχιαία άκρα. Το κρανιακό κλείσιμο πραγματοποιείται στις 24 μέρες κύησης και το ραχιαίο στις 26.(4)

Σε NTDs όπως η ανεγκεφαλία, ανιχνεύονται αυξημένα ποσά της αν-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (MSFAP) στον ορό της μητέρας.(4, 1) Η εξέταση για MSFAP πραγματοποιείται μεταξύ 15<sup>ης</sup> και 19<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης. Η αν-εμβρυϊκή πρωτεΐνη εντοπίζεται επίσης στο αμνιακό υγρό. Η πρόγνωση βρεφών γεννημένων με NTD εξαρτάται από την περιοχή και το βαθμό επέκτασης. Παρά την υποστηρικτική μέριμνα, ορισμένα ελαττώματα (όπως η ανεγκεφαλία) είναι μοιραία σύντομα μετά την γέννηση. Άλλα όπως η μυελομηνιγγοκήλη ενδέχεται να έχουν καλή έκβαση από χειρουργική επέμβαση πραγματοποιούμενη εντός 24 με 48 ωρών μετά την γέννηση. Παρ' όλα αυτά, σε ορισμένες περιπτώσεις η χειρουργική επέμβαση δεν βελτιώνει τη δυσμορφία, αναπηρία, και τα χρόνια προβλήματα υγείας τα οποία επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής του ατόμου.(4)

## **1.2. Συγγενείς ανωμαλίες του νωτιαίου μυελού και/ ή των μηνίγγων**

Ο όρος δισχιδής ράχη περιγράφει την ανωμαλία που προκύπτει από την αδυναμία ένωσης των δύο μισών τόξων. Εμφανίζεται συνήθως στην κατώτερη θωρακική, οσφυϊκή και ιερή περιοχή. Όταν δεν παρατηρείται κάποια επιπλέον ανωμαλία και το ελάττωμα καλύπτεται με δέρμα, πολλές φορές μελαγχρωματικό και ίσως από μια μικρή συλλογή τριχών, τότε αναφέρεται ως καλυμμένη δισχιδής ράχη. Συνήθως η καλυμμένη δισχιδής ράχη δεν προκαλεί νευρολογικά προβλήματα εκτός αν συνδυάζεται με αναπτυξιακά προβλήματα του νωτιαίου μυελού ή των ριζών.

Όταν η δισχιδής ράχη συνδυάζεται με εξωτερική προβολή (σαν σάκος) διαμέσου του ελλείμματος του νωτιαίου μυελού και των μηνίγγων, τότε



αναφέρεται ως κυστική δισχιδής ράχη. Η συχνότητα της μορφής αυτής είναι 8 στις 10000 γεννήσεις και δημιουργεί σοβαρότατα νευρολογικά προβλήματα. Όταν το περιεχόμενο του σάκου αποτελείται από μήνιγγα και ΕΝΥ τότε η ανωμαλία καλείται δισχιδής ράχη με μηνιγγοκήλη. Όταν το περιεχόμενο αποτελείται επιπλέον από νωτιαίο μυελό ή/και νευρικές ρίζες, τότε καλείται δισχιδής ράχη με μηνιγγομυελοκήλη. Αυτή η τελευταία μορφή αποτελεί το 75% των περιπτώσεων κυστικής δισχιδούς ράχης και συνδυάζεται πολύ συχνά με υδροκέφαλο. Τη μηνιγγομυελοκήλη μπορεί να καλύπτει δέρμα ή μια λεπτή εύθραυστη μεμβράνη. Τέλος στην πιο σοβαρή μορφή της δισχιδούς ράχης που ονομάζεται δισχιδής ράχη με μυελοσχίση, ο νωτιαίος μυελός είναι ανοικτός σαν μια αποπλατυσμένη μάζα νευρικού ιστού, ακριβώς γιατί δεν επιτεύχθηκε ένωση των δύο νευρικών πλακών.(4)

### **1.3. Συγγενείς Ανωμαλίες του Εγκεφάλου και/ή των Μηνίγγων:**

Διάφοροι γενετικοί και/ή περιβαλλοντολογικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν τη δημιουργία ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα στην κεφαλική περιοχή, με αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρών συγγενών ανωμαλιών που μπορεί να είναι και ασύμβατες με τη ζωή. Εξάλλου διαταραχές στην ιστογένεση του εγκεφάλου έχουν σαν αποτέλεσμα νοητική καθυστέρηση, όπως επίσης η έκθεση σε ακτινοβολία και ιούς. Συχνά ανωμαλίες στη διάπλαση των οστών του θόλου του κρανίου συνδυάζονται με συγγενείς ανωμαλίες του εγκεφάλου.

Όπως και στο νωτιαίο μυελό έτσι και στον εγκέφαλο μπορεί να έχουμε προβολή διαμέσου ενός οστικού ελλείμματος, των μηνίγγων (κρανιακή μηνιγγοκήλη), των μηνίγγων και τμήματος του εγκεφάλου (μηνιγγοεγκεφαλοκήλη) ή τέλος, προβολή μηνίγγων και τμήματος του εγκεφάλου που περιέχει μέρος του κοιλιακού συστήματος (μηνιγγοϋδροεγκεφαλοκήλη).

Όταν ο πρόσθιος νευρόπορος δεν κλείνει δημιουργούνται οι σοβαρότερες και θανατηφόρες ανωμαλίες: Ο εγκέφαλος μπορεί να αναπτύσσεται ανώμαλα ή καθόλου, ενώ παράλληλα συνυπάρχει έλλειμμα ή απουσία των οστών του κρανιακού θόλου. Η κατάσταση κατά την οποία μεγάλο τμήμα του εγκεφάλου εξωθείται από το κρανίο ή βρίσκεται εκτεθειμένο, καλείται εξεγκεφαλία (exencephaly). Ανεγκεφαλία

(anencephaly) είναι η ανωμαλία κατά την οποία ο εγκέφαλος παρουσιάζεται σαν μια σπογγώδης, αγγειακή μάζα αποτελώντας κυρίως δομές του οπίσθιου εγκεφάλου. Επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις ανεγκεφαλίας παρατηρείται μια υποτυπώδης παρουσία του στελέχους και των βασικών γαγγλίων πολλοί χρησιμοποιούν τον όρο μεροανεγκεφαλία (meroanencephaly) σαν πιο σωστό στην περιγραφή της ανωμαλίας. Η συχνότητα της είναι περίπου μια στις 1000 γεννήσεις και παρατηρείται τέσσερις φορές συχνότερα στα θήλαα. Ακρανία πάντοτε συνοδεύει την κατάσταση αυτή, ενώ κάποτε μπορεί να συνδυάζεται με ραχιόσχιση (= εκτεταμένη σε μεγάλο μήκος αδυναμία σύγκλισης του ΝΣ). Το υπερηχογράφημα σε συνδυασμό με τη μέτρηση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (α-fetoprotein) στο αμνιακό υγρό, συμβάλλει στην προγεννητική διάγνωση της μεροανεγκεφαλίας (ανεγκεφαλίας).(4)

Υδροκεφαλία, είναι η κατάσταση κατά την οποία υπάρχει κάποια διαταραχή μεταξύ παραγωγής και απορρόφησης του ΕΝΥ, που οδηγεί στη μεγάλη του αύξηση και κατά συνέπεια στη διάταση του κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου. Σχεδόν σε κάθε περίπτωση παρατηρείται απόφραξη, σε κάποιο σημείο της οδού κυκλοφορίας του ΕΝΥ, ενώ η υπερπαραγωγή ΕΝΥ, είναι σπάνιο φαινόμενο (choroid plexus papilloma). Όταν η απόφραξη εντοπίζεται στο κοιλιακό σύστημα και εμποδίζεται η παροχέτευση του ΕΝΥ έξω από αυτό χαρακτηρίζουμε τον τύπο της υδροκεφαλίας ως εσωτερικό ή μη-επικοινωνούντα. Όταν η απόφραξη εντοπίζεται στον υπαραχνοειδή χώρο, το ΕΝΥ κυκλοφορεί ελεύθερα από τις κοιλίες μέχρι το σημείο του κωλύματος και ο τύπος της υδροκεφαλίας αυτής ονομάζεται επικοινωνών.(4)

Η απόφραξη μπορεί να προκαλείται από συγγενή αιτία, όπως στένωση υδραγωγού, ατρησία τρημάτων Luschka και Magendie (κύστη Dandy-Walker), ανωμαλία Arnold Chiari και από επίκτητα αίτια, όπως ουλές ή λοιμώξεις των κοιλιών, μάζες, φλεγμονές της χοριοειδούς ή/και αραχνοειδούς μήνιγγας από λοιμώξεις ή αιμορραγίες. Η επίπτωση της υδροκεφαλίας αναφέρεται ότι είναι περίπου 3-4 στα 1000 ζωντανά νεογνά.(4) Εντυπωσιακή είναι η συχνότητα συνδυασμού της με δισχιδή ράχη που κυμαίνεται από 15-50% όλων των περιπτώσεων Δ.Ρ. Στη συγγενή υδροκεφαλία από κώλυμα στο κοιλιακό σύστημα το 70% των περιπτώσεων αφορά στένωση του υδραγωγού του Sylvius. Στη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> χρόνου ζωής το 90% των περιπτώσεων επίκτητης υδροκεφαλίας οφείλεται σε φλεγμονές των λεπτών μηνίγγων ενώ

μετά τον 1<sup>ο</sup> χρόνο αυξάνεται σημαντικά η συχνότητα των όγκων που προκαλούν απόφραξη. Η προγεννητική διάγνωση της υδροκεφαλίας, γίνεται με τη χρήση υπερηχογραφήματος, μέτρησης της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης στον ορό της μητέρας και στο αμνιακό υγρό.

Μικροκεφαλία. Στην περίπτωση αυτή το μέγεθος του εγκεφάλου και του θόλου του κρανίου είναι μικρό αλλά το πρόσωπο διατηρεί τις φυσιολογικές του διαστάσεις. Από τους περισσότερους, σαν μι-κροκέφαλος, θεωρείται το άτομο του οποίου η περίμετρος της κεφαλής είναι μικρότερη κατά 3 σταθερές αποκλίσεις (SD) από τη μέση τιμή για την ηλικία και το φύλο του. Σοβαρή νοητική καθυστέρηση συνοδεύει την ανωμαλία αυτή. 1% περίπου των εγκλειστών νοσηλευομένων για νοητική καθυστέρηση είναι μικροκέφαλοι, ενώ η συχνότητα της ανωμαλίας στο γενικό πληθυσμό σύμφωνα με στοιχεία του Π.Ο.Υ. κυμαίνεται από 1 στα 2.200 έως 1 στα 24.000 ζωντανά νεογνά. Έχει αναγνωρισθεί γενετικός τύπος μικροκεφαλίας, χωρίς άλλες σύνοδες ανωμαλίες ενώ υπάρχουν πολλές χρωμοσωμιακές ανωμαλίες (π.χ. Σ. Down, Σ. Edwards, Σ. Cri-du-chat) στις οποίες παρουσιάζεται σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα. Επίσης, διάφοροι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες-ουσίες, που επιδρούν στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο ιδιαίτερα στο 2ο τρίμηνο της κύησης, έχουν σαν αποτέλεσμα μικροκεφαλία. Για παράδειγμα, αναφέρονται η ακτινοβολία, οι ενδομήτριες λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό, τοξόπλασμα, ερυθρά, το αλκοόλ και το αντιεπιληπτικό φάρμακο υδαντοΐνη.(4)

#### 1.4. Αιτιολογία των NTDs

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η πλειοψηφία των NTDs νοσημάτων μπορεί να προληφθεί από την κατάλληλη πρόσληψη φυλλικού οξέος κατά την κύηση. Ωστόσο η παραπάνω συσχέτιση φυλλικού με τα NTDs δεν βοηθάει για τον ακριβή σχεδιασμό της αιτιολογίας των NTDs. Φαίνεται πως πολυάριθμες παθοφυσιολογικές καταστάσεις, συνδυασμένες με χρωμοσωμιακές ανωμαλίες καθώς και η περιβαλλοντική έκθεση (πχ φάρμακα και τοξικά παράγωγα) μπορούν να προκαλέσουν τα NTDs νοσήματα.(5) Πιο συγκεκριμένα, οι παράγοντες μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες, σε γενετικούς και σε περιβαλλοντολογικούς.(5)

- *Γενετικοί παράγοντες:*

Πιθανοί παράγοντες που επηρεάζουν το γενετικό υλικό σε ορισμένα NTDs περιλαμβάνουν: α. Το φύλο β. την εθνικότητα του ατόμου γ. τα αυξημένα επίπεδα μονοζυγωτικών ζευγαριών διδύμων και δ. την αυξημένη επικράτηση της νόσου σε συγγενικό πρόσωπο.

- Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες:

Πέρα από το φυλλικό οξύ που θα ασχοληθούμε στην συνέχεια και θα ερευνήσουμε, κάποιοι πιθανοί παράγοντες είναι: α. ο διαβήτης, β. η υπερθερμία, γ. η χρήση φαρμάκων όπως η αμινοπτερίνη, η θαλιδομίνη, το βαλπροϊκό οξύ και άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα και δ. το αλκοόλ.

Η υψηλότερη εκτίμηση νεογνών με NTDs είχε σημειωθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο με κρούσματα περισσότερα από 1%. Άλλες περιπτώσεις σημειώθηκαν επίσης στην Κίνα, στην Αίγυπτο και στην Ινδία με ποσοστό 1% περίπου.(5)

Ωστόσο ,είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι τα παραπάνω υψηλά επίπεδα NTDs έχουν μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Αυτή η μείωση αρχικά συνδέεται με την εφαρμογή αποτελεσματικών εξετάσεων και διαγνωστικών πρωτοκόλλων , καθώς επίσης και με την αυξημένη πρόσληψη διαιτητικού φυλλικού οξέος . Στην πραγματικότητα, η κυρίως πρόληψη των NTDs με την πρόσληψη φυλλικού οξέος από την διατροφή και από συμπληρώματα (0,4 mg φυλλικού οξέος /ημέρα για όλες τις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και 4 mg φυλλικού /ημέρα για τις γυναίκες με προηγούμενες εγκυμοσύνες επηρεασμένες από NTDs) φαίνεται να μειώνει τις πιθανότητες της νόσου κατά περίπου 50%. (6)

### 1.5. Διάγνωση των NTDs

Το υπερηχογράφημα και οι εξετάσεις της αν-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (AFP),κατά την εγκυμοσύνη, βοήθησαν στην διάγνωση των NTDs νοσημάτων στην σύγχρονη μαιευτική μέριμνα, ενώ η επέμβαση για την δισχιδή ράχη που γίνεται μέσα στην μήτρα θεωρείται μια σημαντική αντιμετώπιση για την παιδιατρική χειρουργική.(7)

Η εξέταση του μητρικού ορού χρησιμοποιώντας αν-εμβρυϊκή πρωτεΐνη εφαρμόστηκε στην δεκαετία του '70. Το 1977 βρέθηκε η τιμή της AFP μεγαλύτερη από 2,5 MoM (multiples of the median) σε 88% των περιπτώσεων

ανεγκεφαλίας, 79% των περιπτώσεων δισχιδούς ράχης και 3% ανεπηρέαστης εγκυμοσύνης στις 16-18 εβδομάδες κυοφορίας. Η εξέταση AFP πραγματοποιείται μεταξύ 15<sup>ης</sup> και 20<sup>ης</sup> ή 22<sup>ης</sup> εβδομάδας κυήσεως χρησιμοποιώντας τα MoM ,για να ελεγχθεί η κατάσταση της εγκυμονούσας.(8) Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και γυναικολογίας (ACOG) (9, 10) υποστήριξε ότι τα επίπεδα της αν-εμβρυικής πρωτεΐνης AFP είναι μια δραστική εξέταση για τα NTDs. Πρέπει να προσφέρεται σε όλες τις εγκυμονούσες οι οποίες δεν σκοπεύουν να κάνουν έλεγχο για χρωμοσωμιακές ανωμαλίες ή άλλες γενετικές διαταραχές. Σύμφωνα με έρευνα του Reichler et al (11), βρέθηκε ότι από τις 529 ασθενείς με αυξημένα AFP επίπεδα, ένα ποσοστό 3.38% είχαν επίπεδα AFP 2.5-2.9 MoM, ποσοστό 7.79% είχαν επίπεδο 3.0-3.9 MoM, 13.11% σε επίπεδο 4.0-4.9 MoM, 18.18% σε επίπεδο 5.0-6.9 MoM και ένα ποσοστό 40.28% σε επίπεδο αν-εμβρυικής πρωτεΐνης μεγαλύτερο από 7.0 MoM. Στην παραπάνω έρευνα(11) ο κίνδυνος για NTDs ποικίλλει σε ποσοστό από 1.45% (2.5-2.9 MoM), 3.25% (3.0-3.9 MoM), 4.92% (4.0-4.9 MoM), 10.90% (5.0-6.9 MoM) έως 13.46% (μεγαλύτερο από 7.0 MoM). Γυναίκες με επίπεδο αν-εμβρυικής πρωτεΐνης υψηλότερο από το προκαθορισμένο (συνήθως 2-2.5 MoM) πρέπει να ανατρέχουν σε διαγνωστικές εξετάσεις για γενετικό έλεγχο. Ένα τυπικό πρωτόκολλο εξέτασης που προτείνεται ,είναι το ακόλουθο(12):

1. Εάν η AFP είναι  $< 2.0$  MoM , δεν χρειάζεται επιπλέον εξετάσεις.
2. Εάν η AFP είναι  $\geq 2.0$  MoM, ο υπέρηχος κρίνεται απαραίτητος!

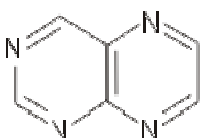
### **1.6. Αντιμετώπιση των NTDs νοσημάτων**

Οι περισσότερες περιπτώσεις NTDs νοσημάτων οδηγούν στον θάνατο αμέσως μετά την γέννηση του εμβρύου. Εξάιρεση είναι η μυελομηνιγγοκήλη η οποία ενδέχεται να ωφεληθεί από χειρουργική επέμβαση πραγματοποιούμενη εντός 24 έως 48 ωρών μετά την γέννηση. Παρόλα αυτά ,σε ορισμένες περιπτώσεις η χειρουργική επέμβαση δεν βελτιώνει την δυσμορφία, αναπηρία και τα χρόνια προβλήματα υγείας τα οποία επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής του ατόμου.(4)

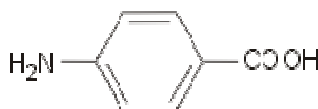
## ΚΕΦ. 2. Φυλλικό οξύ

### 2.1. Ορισμός και πηγές του φυλλικού οξέος

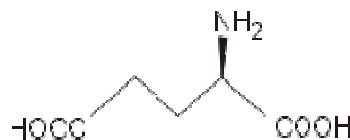
Το φυλλικό οξύ (φολικό οξύ ή φολασίνη) είναι ένωση αποτελούμενη από τρία διακριτά τμήματα: ένα υδροξυ-αμινο-παράγωγο της πτεριδίνης, *p*-αμινοβενζοϊκό οξύ και L-γλουταμικό οξύ.



πτεριδίνη



*p*-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA)



L-γλουταμικό οξύ

Μια χημική ονομασία του φυλλικού οξέος είναι πτεροϋλο-L-γλουταμικό οξύ (pteroyl-L-glutamic acid, PGA) [πτεροϊκό οξύ είναι το τμήμα του μορίου που περιλαμβάνει το πτεριδινικό παράγωγο και το *p*-αμινοβενζοϊκό οξύ]. Το φυλλικό οξύ είναι η πλέον οξειδωμένη μορφή της κατηγορίας των φυλλικών (ή -σπανιότερα- φολικών) ενώσεων και ανήκει στο σύμπλεγμα των βιταμινών Β (βιταμίνη Β9 ή Βc ή Μ). Η ονομασία "φυλλικό οξύ" που χρησιμοποιείται στην ελληνική βιβλιογραφία αποτελεί ελληνική απόδοση της ονομασίας "folic acid" (λατινικά: **folium** = φύλλο).<sup>(13)</sup> Το φυλλικό οξύ βρίσκεται ελεύθερο ή ενωμένο με επιπλέον μόρια γλουταμικού οξέος σε αφθονία στα λαχανικά, τα φασόλια, εσπεριδοειδή, το συκώτι και τα δημητριακά ολικής άλεσης.

Τα πράσινα φύλλα από το σπανάκι, τα γογγύλια, τα φρούτα και οι χυμοί τους, τα ξερά φασόλια και τα μπιζέλια, τα δημητριακά ολικής άλεσης, ο κρόκος του αυγού, το γάλα και η μύρα περιέχουν υψηλές ποσότητες φυλλικού οξέος. Το φυλλικό οξύ λαμβάνεται σε μεγάλες ποσότητες με εκχύλιση φύλλων σπανακιού. (5)

Όπως και οι άλλες βιταμίνες του συμπλέγματος Β, το φυλλικό οξύ δρα ως συνένζυμο σε μεγάλο αριθμό βιοχημικών αντιδράσεων. Η ανεπάρκεια σε φυλλικό οξύ αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή έλλειψης βιταμίνης Β.

## 2.2. Ανάγκες του φυλλικού οξέος

Η ημερήσια συνιστώμενη ποσότητα φυλλικού οξέος για ενήλικες είναι περίπου 0,4 mg και αυτή πρέπει να αυξάνεται κατά 50% κατά την εγκυμοσύνη και κατά την περίοδο γαλουχίας.(14,59) Δεν υπάρχουν ενδείξεις τοξικότητας ή κάποιων κινδύνων σε περιπτώσεις λήψης σχετικά μεγάλων ποσοτήτων φυλλικού οξέος, αν και αναφέρεται ότι πρέπει να αποφεύγεται η λήψη ποσοτήτων μεγαλύτερων από 1 mg ημερησίως.(60) Επίσης αναφέρεται ότι μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες ποσότητες μπορούν να εντείνουν τις κρίσεις σε περιπτώσεις επιληπτικών ατόμων.

Παρακάτω ακολουθεί πίνακας με τις συνιστώμενες τιμές του φυλλικού οξέος για ενήλικες και παιδιά:

Ηλικία (έτη)	Γυναίκες και άνδρες (μg/day)	Εγκυμοσύνη (μg/day)	Θηλασμός (μg/day)
1-3	150	N/A	N/A
4-8	200	N/A	N/A
9-13	300	N/A	N/A
14-18	400	600	500
19+	400	600	500

Πίνακας 1 : Συνιστώμενες τιμές (RDAs) για παιδιά και ενήλικες.(14)

## 2.3 Σημασία του φυλλικού οξέος στην διατροφή

Τα τελευταία χρόνια το φυλλικό οξύ αναφέρεται και ως «θαυματουργή» ουσία με σημαντικό ρόλο στις μεταβολικές λειτουργίες του οργανισμού και ότι επιπλέον μειώνει τους κινδύνους για καρδιαγγειακές ασθένειες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υψηλή συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο πλάσμα του αίματος συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές ασθένειες και αποπληξία. Η **ομοκυστεΐνη** (homocysteine) είναι ένα αμινοξύ (προϊόν απομεθυλίωσης της μεθειονίνης) το οποίο δεν αποτελεί κανονικό συστατικό των πρωτεϊνών (15). Έχει διαπιστωθεί ότι αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο αίμα αποτελεί αιτία καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Μελέτες έδειξαν ότι φυλλικό οξύ χορηγούμενο σε συνδυασμό με την βιταμίνη B<sub>12</sub> αυξάνει τη ροή του αίματος με αποτέλεσμα να μειώνει τη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης(15). Ωστόσο, έχουν διατυπωθεί και αντίθετες απόψεις ως προς την αποτελεσματικότητα της χορήγησης βιταμινών B (σε ποσότητες πέραν των διατροφικά απαιτούμενων) για την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων. Άλλες επιδημιολογικές έρευνες δείχνουν θετικά αποτελέσματα για το συσχετισμό λήψης συμπληρωματικών ποσοτήτων φυλλικού οξέος και μείωσης του κινδύνου νεοπλασματικών νόσων του παχέος εντέρου και αδενωμάτων. Επιπλέον, υπήρξαν ορισμένες ενδείξεις μείωσης του κινδύνου για καρκίνο του μαστού σε γυναίκες, που κάνουν συχνή χρήση αλκοολούχων ποτών. Υπάρχουν ενδείξεις που συνδέουν δίαιτες φτωχές σε φυλλικό οξύ με αυξημένες συχνότητες καρκίνων διαφόρων μορφών και κυρίως του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Επιδημιολογικές αποδείξεις για τον προληπτικό ρόλο του φυλλικού οξέος στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι αμφιλεγόμενες.

Η κύρια σημασία όμως του φυλλικού οξέος, όπου απασχολεί και την πτυχιακή εργασία ,είναι η πρόληψη των NTDs νοσημάτων με χορήγηση κατάλληλης ποσότητας φυλλικού οξέος στην περίοδο της εγκυμοσύνης. Για την παραπάνω πρόληψη ,λοιπόν, γίνεται ανασκόπηση παρακάτω.

#### 2.4. Φυλλικό οξύ και εγκυμοσύνη

Πριν από 70 χρόνια, η Δρ. **Lucy Wills** παρατήρησε ότι ορισμένες έγκυες γυναίκες είχαν υψηλό ποσοστό αναιμίας σε σχέση με άλλες γυναίκες στην ίδια κατάσταση και το ίδιο ίσχυε και για τα νεογέννητα. Διαπίστωσε ότι η διαφορά αυτή οφειλόταν στις διαφορές στις διατροφικές συνήθειες. Αναιμία δεν παρουσιαζόταν στις περιπτώσεις που η διατροφή περιελάμβανε λαχανικά. Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι η αναιμία κατά την εγκυμοσύνη, όπως και η συχνότητα ανωμαλιών του κεντρικού νευρικού συστήματος των νεογέννητων υποχωρούσαν με χορήγηση υδατικών εκχυλισμάτων λαχανικών (ιδιαίτερα από σπανάκι και φασόλια που είναι πλούσια και σε σίδηρο). Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στον εντοπισμό της υπεύθυνης ουσίας η οποία ήταν το φυλλικό οξύ.



Το φυλλικό οξύ παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιγραφή του DNA, στη σύνθεση του RNA και στη μίτωση (mitosis, κυτταρική διαίρεση μετά από διπλασιασμό του γενετικού υλικού), καθώς και στη διεργασία της μεθυλίωσης του DNA και τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Το φυλλικό οξύ αποδείχθηκε εξαιρετικά αποτελεσματική κυτταροπλαστική και αιμοποιητική ουσία και αποτελεί εξαιρετικό προληπτικό των ανωμαλιών του κεντρικού νευρικού συστήματος, του νωτιαίου μυελού και της σπονδυλικής στήλης στα νεογέννητα. Με συστηματικές επιστημονικές έρευνες έχει επιβεβαιωθεί ότι η πρόσληψη κατά τη διατροφή ανεπαρκών ποσοτήτων φυλλικού οξέος και άλλων βασικών βιταμινών είναι ιδιαίτερα επιβαρυντική κατά την εγκυμοσύνη, τη γαλουχία, αλλά και σε χρόνιες παθολογικές καταστάσεις όπως: αλκοολισμός, ασθένειες του ήπατος, ορισμένες αναιμίες κ.λπ. Τα συμπτώματα ανεπάρκειας φυλλικού οξέος στις εγκύους δεν γίνονται εύκολα αντιληπτά, ιδιαίτερα κατά την κρίσιμη περίοδο των πρώτων μηνών εγκυμοσύνης. Η ανεπάρκεια αυτή μπορεί να προκαλέσει στο έμβρυο σοβαρές ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Για τους παραπάνω λόγους έχει κριθεί ιδιαίτερα απαραίτητο να υπάρχει επάρκεια σε φυλλικό οξύ στη διατροφή των γυναικών ακόμη και πριν από την εγκυμοσύνη και φυσικά κατά τη διάρκειά της. Η ευεργετική δράση της συμπληρωματικής λήψης φυλλικού οξέος επί των συγγενών ανωμαλιών έχει τεκμηριωθεί με έρευνες σε περιοχές, όπως η Κίνα, όπου το ποσοστό των παιδιών που γεννιούνται με ανωμαλίες είναι υψηλό.

Προσθήκη φυλλικού οξέος στα τρόφιμα: Η Διεύθυνση Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration (FDA)), όπως και οι αντίστοιχες Ευρωπαϊκές υπηρεσίες τροφίμων(61), έχουν επιβάλλει τα συσκευασμένα τρόφιμα να παρέχουν στον καταναλωτή πληροφορίες για τις ποσότητες των περιεχόμενων διάφορων ωφέλιμων συστατικών, ώστε ο καταναλωτής να γνωρίζει πιο ποσοστό ωφέλιμων συστατικών παραλαμβάνει κατά τη διατροφή του σε σχέση με τη συνιστώμενη ημερήσια παροχή (Recommended Daily Allowances, RDAs). Τυπικά, ένα τρόφιμο που παρέχει το 5% της συνιστώμενης ημερήσιας παροχής ενός ωφέλιμου συστατικού, αποτελεί «φτωχή» τροφή, εάν παρέχει το 10-19% αποτελεί «καλή» τροφή και εάν παρέχει πάνω από το 20% του συγκεκριμένου συστατικού, αποτελεί «πολύ καλή» τροφή.

Η ιατρική κοινότητα σε πολλές χώρες διέγνωσε με επιδημιολογικές έρευνες ότι προσθήκη φυλλικού οξέος σε μικρές ποσότητες στο αλεύρι για την παρασκευή ψωμιού (βασικό θρεπτικό υλικό της διατροφής κατοίκων των δυτικών χωρών) περιορίζει την αναιμία εγκύων και νεογέννητων. Από το 1996 η FDA έχει δημοσιεύσει νομοθετικές ρυθμίσεις για την προσθήκη καθαρού φυλλικού οξέος στα αρτοσκευάσματα, το αλεύρι, τα δημητριακά, το ρύζι και άλλα τρόφιμα. Παρόμοιες προτάσεις έχουν γίνει από τις υπηρεσίες υγείας και τροφίμων σε χώρες όπως ο Καναδάς, η Γερμανία, η Ολλανδία, η Αυστραλία, η Ν. Ζηλανδία και η Αγγλία. Οι προτάσεις αυτές έχουν ακόμη προαιρετικό χαρακτήρα, επειδή η προσθήκη φυλλικού οξέος στα τρόφιμα μπορεί να παρεμποδίσει τη διάγνωση της έλλειψης βιταμίνης B<sub>12</sub>, που είναι και αυτή εξαιρετικά σημαντική για την υγεία του ανθρώπου.

### **ΚΕΦ. 3. Μεταβολισμός του φυλλικού οξέος και οι γενετικοί παράγοντες**

#### **3.1. Μεταβολισμός του φυλλικού οξέος – Μονοανθρακικές ομάδες**

Η ζωτική κυτταρική λειτουργία βασίζεται στον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, κατά τον οποίο μεταφέρονται ομάδες μονοανθράκων. Το φυλλικό οξύ δρα ως δέκτης και ως δότης μονοανθρακικών μονάδων σε μια πληθώρα σημαντικών ενζυμικών αντιδράσεων. Οι μονοανθρακικές ομάδες λαμβάνονται από τις αντιδράσεις του τετραυδροφυλλικού οξέος, οι οποίες είναι απαραίτητες για ορισμένες κύριες λειτουργίες, όπως η βιοσύνθεση του νουκλειικού οξέος, η βιοσύνθεση της πρωτεΐνης, ο μεταβολισμός των αμινοξέων, η βιογένεση των μεθυλομάδων και ο μεταβολισμός των βιταμινών.(16)

Οι μονοανθρακικές ομάδες μεταφέρονται στο τετραυδροφυλλικό οξύ, δημιουργώντας το 5,10- μεθυλοτετραυδροφυλλικό οξύ(5,10-MTHF) το οποίο εμπλέκεται στην βιοσύνθεση της θυμιδίνης. Πέρα όμως από τον ρόλο της βιοσύνθεσης της θυμιδίνης του DNA και του RNA, το φυλλικό οξύ παρέχει μια πηγή μεθυλομάδων για περισσότερες από 100 μεθυλοτρανσφεράσες σε αντιδράσεις. Αυτό συμβαίνει με την μετατροπή του 5,10-MTHF σε 5-MeTHF,

όπου και χρησιμοποιείται για την αντίστοιχη μετατροπή της ομοκυστεΐνης (Hcy) σε μεθειονίνη με την βοήθεια της βιταμίνης B12 .(17)

Μια εναλλακτική πηγή μονοανθρακικών είναι η FiGlu.(18) Μια φορμιμινομάδα μεταφέρεται στο τετραυδροφυλλικό οξύ μαζί με αμμωνία και 5,10-MTHF με την δράση 2 ενζύμων, την γλουταμική φορμιμινοτρανσφεράση και την φορμιμινοTHF κυκλοδεαμινάση. Αυτό το μονοπάτι αντιπροσωπεύει μόνο μια πηγή των μονοανθρακικών ομάδων και μπορεί να υπάρξει μόνο στο συκώτι και στο νεφρό. Περίσσεια μονοανθρακικών ομάδων μετατρέπονται σε CO<sub>2</sub> με την βοήθεια της φορμυλοτετραυδοφυλλική δευδρογονάση. Το παραπάνω ένζυμο επίσης καταλύει την υδρόλυση του 10-φορμυλοτετραυδροφυλλικού σε τετραυδοφυλλικό. Η δραστηριότητα αυτής της πρωτεΐνης περιορίζεται στο συκώτι. Η δράση της υδρόλυσης δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη. Ίσως να αντιπροσωπεύει έναν επιπλέον μηχανισμό αναγέννησης του αναπληρωμένου THF υπό συνθήκες στις οποίες η χρήση του αντικατεστημένου φυλλικού να μειωθεί. (19)

Ένα σημαντικό κομμάτι του μεταβολισμού αποτελεί η μετατροπή του 5,10-MTHF σε 5-MeTHF από το ένζυμο μεθυλονετετραυδοφυλλική ρεδοκτάση (MTHFR). Η μεθυλομάδα του 5-MeTHF προσφέρεται στην Hcy με αποτέλεσμα την σύνθεση της μεθειονίνης με την βοήθεια του ενζύμου μεθειονίνη συνθάση (MS). Είναι το μόνο ένζυμο που μπορεί να μεταβολίσει την μεθυλομάδα του 5-MeTHF. Η MS παίζει έναν κύριο ρόλο στον μεταβολισμό των μεθυλομάδων, αφού επιτρέπει την επαναχρησιμοποίηση της Hcy ως μεταφορέας μεθυλομάδων.

### **3.2. Απορρόφηση και Μεταφορά του φυλλικού οξέος**

Οι διαιτητικές φυλλικές πολυγλουταμίνες μετατρέπονται σε μονογλουταμίνες πριν γίνει η απορρόφηση τους. Δύο διαφορετικά είδη ανθρώπινης πτερουπολυγλουταμινικής υδρολάσης έχουν περιγραφεί: Ένα είδος στο έντερο το οποίο δρα σε ουδέτερο pH, και ένα άλλο στο συκώτι. Σε αυτό το σημείο το pH είναι κρίσιμο και η απορρόφηση γίνεται σε pH 6.0, το οποίο μειώνεται σε 5.0 ή αυξάνεται σε 7.0. Κατά την απορρόφηση, τα φυλλικά πολυγλουταμινικά μετατρέπονται σε 5-MeTHF. Ωστόσο δεν είναι εξακριβωμένο αν η μετατροπή γίνεται πρώτα στο έντερο ή στο συκώτι ή και στα δύο. Το 5-MeTHF μονογλουταμινικό είναι η κύρια μορφή φυλλικού και

μεταφέρεται μέσα στις κυτταρικές μεμβράνες και έτσι ο ιστός προμηθεύεται με φυλλικό οξύ. Η μεταφορά του φυλλικού περιλαμβάνει την μεταφορά στον πλακούντα και στα νεφρικά σωληνωτά κύτταρα. Το ένζυμο 5,10 – μεθυλενοτετραυδροφυλλική ρεδουκτάση το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 εμπλέκεται στον μεταβολισμό του φυλλικού. Το MTHFR( το γονίδιο το οποίο παράγει το παραπάνω ένζυμο) μπορεί να μειωθεί λόγω γενετικής αλλαγής και τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης να αυξηθούν ενώ της μεθειονίνης να μειωθούν.

Έχουν παρατηρηθεί τρία κύρια μονοπάτια για την μεταφορά του φυλλικού οξέος. Τα παραπάνω πιθανώς να μην λειτουργούν σε όλα τα είδη των κυττάρων. Το μονοπάτι για την είσοδο του φυλλικού στο κύτταρο φαίνεται να είναι διαφορετικό για ορισμένα κύτταρα. Η απορρόφηση του φυλλικού εξαρτάται από την ικανότητα του μεταφορέα και τον μηχανισμό του υποδοχέα.

#### 1. Μεταφορέας RFC (reduce folate carrier)

Οι πτερουλογλουταμίνες (PteGlu) μεταφέρονται από ειδικούς μεταφορείς, τους RFC (reduce folate carrier). Ο RFC είναι μια πρωτεΐνη υπεύθυνη για την διείσδυση των παραπάνω ουσιών στα κύτταρα. Το παραπάνω σύστημα έχει μια πιο στενή σχέση με το 5-MeTHF συγκριτικά με τις PteGlu. Ο RFC μεσολαβεί κυρίως για να μειώσει την ροή του φυλλικού στο αίμα αποθηκεύοντας το στα κύτταρα . Ο μεταφορέας δρα σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος και καθοδηγούμενο από ανιόντα. Η ανιονική ανταλλαγή πιθανώς να είναι και ο μηχανισμός με τον οποίο πραγματοποιείται η μεταφορά.(5)

Ο RFC μεταφέρει έναν γενετικό πολυμορφισμό, τον RFC -1 G80A ο οποίος δρα στην μετατροπή της αργινίνης σε ιστιδίνη και έχει συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα φυλλικού στα ερυθρά αιμοσφαίρια και αυξημένο κίνδυνο NTDs νοσημάτων αντίστοιχα.(20) Μόλις το φυλλικό διαπεράσει την μεμβράνη του κυττάρου, μετατρέπεται σε τετραυδοφυλλικό με την βοήθεια της διυδροφυλλικής ρεδουκτάσης. Αφού περάσουν μερικά στάδια του μεταβολισμού ,το 5- MeTHF πρέπει να μετατρέψει την ομοκυστεΐνη σε μεθειονίνη. Τότε το ένζυμο 5,10- μεθυλενοτετραυδροφυλλική ρεδουκτάση λαμβάνει δράση στον μεταβολισμό του φυλλικού.(61)

Το MTHFR γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 και υπάρχουν δύο πανομοιότυπα γονότυπα , το C677T και το A1298C. Όταν η μεθυλενοτετραυδροφυλλική ρεδοκταση μειώνεται λόγω γενετικών μεταβολών, η ομοκυστεΐνη αυξάνεται, ενώ η μεθειονίνη μειώνεται. Για τον παραπάνω λόγο, η επιστημονική κοινότητα υποστηρίζει ότι οι γενετικές αλλαγές στο γονίδιο του MTHFR μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τον μεταβολισμό του φυλλικού και πως επίσης μια συγκεκριμένη ποσότητα φυλλικού πιθανώς να μην είναι ικανοποιητική για τα 2/3 του πληθυσμού που παρουσιάζουν αυτή την αλλαγή.(61)

## 2. Υποδοχείς του φυλλικού οξέος – FRs (folate receptors)

Το δεύτερο σύστημα , η μεταφορά φυλλικού μέσω υποδοχέα γίνεται με τους υποδοχείς του φυλλικού (FRs – Folate receptors). Αυτοί οι υποδοχείς μεταφέρουν το φυλλικό δεσμεύοντας φυσιολογικά επίπεδα φυλλικού οξέος. Δεσμεύουν πιο εύκολα το φυλλικό οξύ, σε σχέση με μειωμένες ποσότητες φυλλικών ,όπως το 5-MeTHF ή το 5-φορμυλοτετραυδροφυλλικό. Ο υποδοχέας FR περιγράφεται ως μια πρωτεΐνη δεσμευμένη με φυλλικό στον ιστό και στο πλάσμα. Είναι κρίσιμη για την αφομοίωση, την κατανομή και την διατήρηση του φυλλικού από την τροφή και έχει αναγνωριστεί σε διάφορα κύτταρα, σε εξωκυττάρια υγρά, και στους ιστούς των θηλαστικών. Οι υποδοχείς πιθανώς να λειτουργούν με σκοπό να συγκεντρώσουν την 5-MeTHF στην επιφάνεια του κυττάρου και να παραδώσουν την βιταμίνη σε ένα κυστίδιο. (5,62)

Οι FRs χωρίζονται σε διαλυτούς και σε αυτούς που περικλείονται με μεμβράνη. Οι παραπάνω μορφές των υποδοχέων σχετίζονται μεταξύ τους, αλλά διαφέρουν στην λειτουργία τους. Οι διαλυτοί υποδοχείς χορηγούν κατάλληλο μηχανισμό για την συγκέντρωση των φυλλικών παραγώγων, προστατεύουν τους δεσμούς, μειώνουν τα φυλλικά από την οξείδωση και τέλος δρουν σαν αποθηκευμένη πρωτεΐνη για να συντηρήσουν τα φυλλικά. Οι υποδοχείς καλυπτόμενοι με μεμβράνη συσσωρεύουν το φυλλικό στην επιφάνεια των κυττάρων και μεσολαβούν στην μεταφορά του μέσα στα κύτταρα. Στο ανθρώπινο σώμα οι υποδοχείς FRs είναι γνωστοί ως FR β και FR'.(5)

Η ποσότητα φυλλικού που εισέρχεται στα κύτταρα μπορεί να μειωθεί εξ' αιτίας πιθανών γενετικών διαταραχών στους υποδοχείς των φυλλικών. Έτσι, μια ελλιπής μεταφορά του φυλλικού οξέος στα κύτταρα μπορεί να εμπλακεί στην αιτιολογία των NTDs νοσημάτων. Επιπλέον ορισμένα ένζυμα θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην ανάπτυξη των NTDs. Διαταραχές σε ένζυμα που συμμετέχουν σε αντιδράσεις του MTHFR και της Hcy, πιθανώς να προκαλούν την αύξηση που έχει παρατηρηθεί στα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε έγκυες γυναίκες.

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2004 εξακρίβωσε ότι τα αυτοαντισώματα δρουν εναντίον των υποδοχέων του φυλλικού οξέος σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης με NTD. (21) Το αυτοαντίσωμα μπλοκάρει τον δεσμό του φυλλικού με τον υποδοχέα του πάνω στην μεμβράνη του πλακούντα και εμποδίζει την είσοδο του φυλλικού. Στην ίδια έρευνα παρατηρήθηκε ότι η συμπληρωματική λήψη του φυλλικού οξέος μειώνει τον κίνδυνο για NTDs, αφού η παραπάνω λήψη παρέχει στην μητέρα ικανοποιητική ποσότητα φυλλικού ακόμα και για την μειωμένη ενδοκυτταρική δράση των ενζύμων και του φυλλικού οξέος.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι ότι το φυλλικό οξύ, το οποίο συνδέεται στενά με τους υποδοχείς μπορεί να μετατοπίσει ένα αυτοαντίσωμα το οποίο έχει ασταθής σχέση με τον υποδοχέα. Σε ποσοστό 75% του δείγματος της έρευνας (γυναίκες κατά την κύηση) επιβεβαιώθηκε ότι τα αυτοαντισώματα δρουν ενάντια στους υποδοχείς του φυλλικού, ποσοστό ίσο περίπου με το ποσοστό του μειωμένου κινδύνου για εμφάνιση NTDs λόγω λήψης συμπληρωμάτων. (63)

Φαίνεται λογικό πως η ποσότητα του φυλλικού που σχετίζεται με τις διαταραχές του νευρικού σωλήνα να είναι μειωμένη λόγω της δράσης των αυτοαντισωμάτων στους υποδοχείς του φυλλικού. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από την συγκεκριμένη έρευνα, όπως και σε άλλες, δεν είναι ικανά για να προσδιορίσουμε την ακριβή σχέση μεταξύ των υποδοχέων και των αυτοαντισωμάτων. Παράλληλα ο μηχανισμός για τον οποίο οι υποδοχείς του φυλλικού μετατρέπονται σε αντιγόνα δεν έχει προσδιοριστεί.

Αφού ο κίνδυνος για εμφάνιση NTDs μπορεί να αυξηθεί μετά από πιθανή αποβολή ή έκτρωση, η αυτοανοσία μπορεί να μειωθεί από τους υποδοχείς ως αποτέλεσμα τραύματος και πρωτεόλυσης των ιστών, τα οποία μαζί με τους γενετικούς παράγοντες μπορούν να πολεμήσουν την γένεση των

αυτοαντισωμάτων. Στην έρευνα, βρέθηκε ότι 7 στις 12 γυναίκες που είχαν μια εγκυμοσύνη με NTD εμφάνισαν αυτοαντισώματα εναντίον των υποδοχέων του φυλλικού πριν την εγκυμοσύνη τους. Η εμφάνιση τους μπορεί να ήταν η συνέπεια μιας προηγούμενης ανυποψίαστης αποβολής, η οποία μπορεί να συμβεί στο 30% των εμφυτεύσεων του εμβρύου σε γόνιμες γυναίκες.

### 3. Μεταφορά φυλλικού στο έμβρυο

Οι απαιτήσεις σε φυλλικό οξύ κατά την εγκυμοσύνη είναι διπλάσιες από τις καθημερινές ανάγκες φυλλικού της γυναίκας για την ανάπτυξη του εμβρύου, τον πλακούντα και τον μητρικό ιστό. Οι FRs κατέχουν ένα σημαντικό ρόλο για την μεταφορά του φυλλικού μέσω του πλακούντα. Η μεταφορά του φυλλικού οξέος από την μητέρα στο έμβρυο αποτελείται από δύο βήματα. Το πρώτο βήμα είναι η συγκέντρωση των συστατικών: το 5-MeTHF δεσμεύεται στους υποδοχείς του φυλλικού μέσα στο πλακούντα. Στο δεύτερο βήμα τα φυλλικά μεταφέρονται στην κυκλοφορία του πλακούντα μαζί με συγκέντρωση άλλων θρεπτικών συστατικών. Ωστόσο είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι κατά την διαδικασία της νευριδίωσης, ο πλακούντας δεν έχει αναπτυχθεί πλήρως. (5,63) Ο ακριβής μηχανισμός της μεταφοράς του φυλλικού από την μητέρα στο έμβρυο είναι ακόμα άγνωστος, αλλά υποθέτουμε ότι εμπλέκεται ο παραπάνω μηχανισμός.

## **ΚΕΦ. 4. Η ευεργετική δράση του φυλλικού οξέος στην πρόληψη των NTDs νοσημάτων**

### **4.1. Η Ευρώπη και τα NTDs**

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, κάθε χρόνο, εμφανίζονται 4500 εγκυμοσύνες με NTDs. (33) Η συμπληρωματική χρήση του φυλλικού έγινε διαθέσιμη το

1991 με σκοπό την προστασία του εμβρύου από τις διαταραχές του νευρικού σωλήνα. Σύμφωνα με την Eurocat οι συνολικές γεννήσεις από το 1980- 2001 σε 16 χώρες έφτασαν τις 9,273.212, συμπεριλαμβανομένου 8.913 νεογνά και έμβρυα με διαταραχές του νευρικού σωλήνα. Από τα παραπάνω νεογνά 3.298 γεννήθηκαν , τα 844 βρήκαν ακαριαίο θάνατο μετά την γέννα και 4.771 έμβρυα δεν γεννήθηκαν ποτέ μετά την διάγνωση των NTDs.(33) Στην Αγγλία και στην Ιρλανδία η χρόνια επικράτηση των NTDs έχει μειωθεί από 45/10000 το 1980 σε 10/10000 το 1990. Σε αντίθεση ,στην υπόλοιπη Ευρώπη η επικράτηση των NTDs στην δεκαετία του 80 και ύστερα ήταν σχεδόν 10/10000.

Οι πρώτες χώρες ,στην Ευρώπη, που εφάρμοσαν πολιτική λήψης συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος ήταν η Αγγλία (1992), η Ιρλανδία (1993) και η Ολλανδία (1993). Η Σουηδία, η Δανία, η Νορβηγία, η Πορτογαλία, η Γαλλία και η Ισπανία ακολούθησαν στην πορεία. Η Μάλτα και η Φιλανδία είχαν συστήσει να γίνεται λήψη φυλλικού μόνο μέσω διατροφής τους. Η Αυστρία, το Βέλγιο, η Κροατία, η Γερμανία και η Ιταλία δεν εφάρμοσαν καμιά πολιτική αλλά δεν έλειψαν βέβαια οι συστάσεις και οι οδηγίες για το φυλλικό ως προς τις εγκυμονούσες και τις μέλλουσες μητέρες.( 34

Με την λήψη συμπληρωμάτων , η Αγγλία και η Ιρλανδία μείωσαν τα περιστατικά με NTDs κατά 32% ενώ στις υπόλοιπες χώρες η πτώση αποτέλεσε ένα ποσοστό 17%. Όσον αφορά τις χώρες που δεν έλαβε μέτρα για την συμπληρωματική λήψη του φυλλικού οξέος παρουσιάστηκε μια μικρή μείωση της τάξεως του 9%.

Η επικράτηση των NTDs νοσημάτων δεν μειώθηκε ουσιαστικά ,από την προηγούμενη δεκαετία στην Ευρώπη, εκτός από τις μισές χώρες όπου εφάρμοσαν πολιτική αντιμετώπιση για την καταπολέμησή τους. Η ποσοστιαία πτώση στην Αγγλία και στην Ιρλανδία ήταν 32% και φαίνεται να έχουν ξεπεράσει τις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες. Φαίνεται λοιπόν ότι μόνο οι συστάσεις για τα συμπληρώματα του φυλλικού οξέος δεν είναι αρκετά ικανοποιητικό μέσο πρόληψης των NTDs νοσημάτων. Πολλές γυναίκες δεν λαμβάνουν τα απαιτούμενα συμπληρώματα πριν ξεκινήσει η εγκυμοσύνη τους ή δεν ενημερώνονται για τις πιθανές παρεμβάσεις που μπορούν να γίνουν στην διατροφή τους με σκοπό την μεγαλύτερη πρόσληψη του φυλλικού οξέος ενώ οι περισσότερες εγκυμοσύνες στις περισσότερες χώρες είναι απρογραμματίστες. (35)



Τα επίπεδα του φυλλικού οξέος μπορούν όμως, πέρα από τα συμπληρώματα, να αυξηθούν στις περισσότερες εγκυμονούσες μέσω της πρόσληψης φυλλικού από εμπλουτισμένα τρόφιμα σε καθημερινή βάση. Ο παραπάνω τρόπος για την μείωση του κινδύνου για NTDs θα βοηθούσε περισσότερο τις χώρες και σε κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Είναι απαραίδεκτο, λοιπόν να μην εφαρμόζεται σε όλες τις χώρες πολιτική αντιμετώπιση για την πρόληψη των NTDs νοσημάτων, και να εφαρμόζεται περισσότερο ο υπέρηχος του εμβρύου για τυχόν διακοπή της εγκυμοσύνης σε περίπτωση παρουσίας διαταραχής του νευρικού σωλήνα στο έμβρυο.

#### 4.2 Συμπληρώματα φυλλικού οξέος και NTDs

Πολυάριθμες έρευνες υποστηρίζουν ότι η ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών, και πιο συγκεκριμένα η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος μπορεί να έχει δυσμενή αποτελέσματα για το έμβρυο. Μια μαία από την Ολλανδία ,που εργαζόταν από το 1693 έως το 1745 παρατήρησε μια αύξηση στα NTDs νοσήματα το έτος 1722 και το 1732, δύο χρονιές που σχετιζονταν με φτωχίες σοδιές(36) Παρατήρησε επίσης ότι τα παιδιά με NTDs προήλθαν από τις πιο φτωχές οικογένειες της αστικής περιοχής. Βέβαια ,παρόμοιες συνέπειες παρατηρήθηκαν και κατά την διάρκεια του Β΄ Παγκοσμίου πολέμου. Πέρα από την χαρακτηριστική μείωση των συνολικών γεννήσεων και του βάρους των νεογέννητων, την συγκεκριμένη αυτή περίοδο, υπήρχε και μια σημαντική αύξηση των NTDs νοσημάτων.

Οι πρώιμες επιδημιολογικές έρευνες επικεντρώθηκαν κυρίως στην αιτιολογία των NTDs. Ωστόσο ,τα τελευταία 10 με 20 χρόνια έγιναν έρευνες που εστιάζουν στα θετικά αποτελέσματα της πρόσληψης βιταμινών πριν την σύλληψη του εμβρύου, και συγκεκριμένα του φυλλικού οξέος για την πρόληψη των NTDs νοσημάτων.

Το κίνητρο για την μετατόπιση του ενδιαφέροντος ήταν μια μελέτη από τους Smithells και τους συνεργάτες τους.(37) Οι παραπάνω μέτρησαν τα επίπεδα βιταμίνης στο αίμα ,κατά το πρώτο τρίμηνο εγκυμοσύνης ,σε γυναίκες που κυοφορούσαν έμβρυο με NTD και παρατήρησαν ότι το φυλλικό οξύ στα ερυθρά αιμοσφαίρια ήταν σημαντικά χαμηλό ,συγκριτικά με γυναίκες σε φυσιολογική εγκυμοσύνη. Πρέπει να σημειωθεί ότι είχε μειωθεί μόνο το φυλλικό οξύ στα ερυθρά αιμοσφαίρια και όχι το φυλλικό του ορού του

αίματος. Το φυλλικό στα ερυθρά αιμοσφαίρια χρησιμοποιείται ως δείκτης για τις αποθήκες του φυλλικού οξέος στον οργανισμό ,ενώ το φυλλικό στον ορό του αίματος προσδιορίζει την πρόσφατη διαιτητική πρόσληψη. (folate homocysteine). Για τον παραπάνω λόγο λοιπόν, οι Smithells (37) ισχυρίστηκαν ότι οι αποθήκες του φυλλικού οξέος είναι χαμηλές στις γυναίκες με μια εγκυμοσύνη με NTD, ακόμα και αν τα πρόσφατα γεύματά τους περιείχαν αρκετή ποσότητα της βιταμίνης αυτής. Αυτή η έρευνα είχε σαν αποτέλεσμα την υπόθεση ότι η συμπληρωματική λήψη φυλλικού οξέος μπορεί να προστατεύσει από τα NTDs νοσήματα.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια δεν προμηθεύουν τον οργανισμό με φυλλικό οξύ. Αντίθετα έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με την συγκέντρωση του φυλλικού στο συκώτι.(38.). Το φυλλικό οξύ στα ερυθρά αιμοσφαίρια , όπως αναφέρθηκε, χρησιμοποιείται ως δείκτης για την ποσότητα του αποθηκευμένου φυλλικού οξέος στον οργανισμό μας. Για να υπάρχει μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης NTD το φυλλικό των ερυθρών (RBC folate) πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 906 nmol/L. Ωστόσο πρέπει να τονιστεί ότι το πλάσμα του αίματος παρέχει στον οργανισμό την ποσότητα φυλλικού που χρειάζεται η γυναίκα. Χαμηλές συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος στο πλάσμα έχουν δείξει να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο παρουσίας NTDs.

#### **4.3. Η ευεργετική δράση των συμπληρωμάτων σε σχέση με τις φυσικές πηγές φυλλικού στα τρόφιμα**

Στις πηγές φυλλικού οξέος μέσω της διατροφής, το φυλλικό οξύ λαμβάνεται στον οργανισμό ως πτερουλοπολυγλουταμικό οξύ ,ενώ αντίθετα στα συμπληρώματα βρίσκεται με την μορφή του πτερουλογλουταμικού οξέος. Η βιοδιαθεσιμότητα του φυλλικού στα τρόφιμα ποικίλλει. Για παράδειγμα, ένας αντι- φυλλικός παράγοντας στον αρακά ή στα χόρτα μπορεί να εμποδίσει την απορρόφηση του φυλλικού στον οργανισμό. Επιπρόσθετα, η έκθεση στην θερμότητα και στο φως κατά το μαγείρεμα και την αποθήκευση πιθανώς να προκαλέσει απώλεια της βιταμίνης. Απ' την άλλη πλευρά, η συνθετική μορφή της βιταμίνης που βρίσκεται στο συμπλήρωμα έχει σχετικά μεγάλη σταθερότητα και η απορρόφηση της είναι πιο εύκολη. Σύμφωνα ,λοιπόν ,με τα παραπάνω δεδομένα η ποσότητα φυλλικού στο αίμα της μητέρας ,πιθανώς να εξαρτάται από την μορφή στην

οποία βρίσκεται το φυλλικό οξύ και όχι μόνο από την ποσότητα την οποία λαμβάνει. Ο Brown και οι συνεργάτες του βρήκε οι γυναίκες που παίρνουν συμπληρώματα φυλλικού οξέος 4 εβδομάδες περίπου πριν την κύηση και το 3μηνο μετά την σύλληψη, μπορούν να αυξήσουν σημαντικά την ποσότητα του φυλλικού στα κύτταρα των ερυθρών αιμοσφαιρίων.(39) Παρ' όλα αυτά δεν βρέθηκαν τα ίδια αποτελέσματα και για τις γυναίκες όπου αύξησαν την διαιτητική τους πρόσληψη σε φυλλικό οξύ. Το παραπάνω αποδεικνύει την σημασία των συμπληρωμάτων και των εμπλουτισμένων τροφίμων στην καθημερινή βάση της εγκύου αφού με τον τρόπο αυτό τα επίπεδα του φυλλικού στα RBC αυξήθηκαν. Αντίθετα οι γυναίκες όπου δεν παίρνουν συμπληρώματα ενώ απλά καταναλώνουν περισσότερα φυσικά τρόφιμα πλούσια σε φυλλικό οξύ δεν παρουσίασαν την απαιτούμενη αύξηση του φυλλικού οξέος. Συμπερασματικά, το φυλλικό οξύ στα συμπληρώματα υπό μορφής πτερουλογλουταμικό οξέος είναι πιο αποτελεσματικό για την αύξηση του φυλλικού στα RBC συγκριτικά με τις φυσικές πηγές του φυλλικού.

Δυστυχώς ένα μικρό ποσοστό των μητέρων ακολουθούν τις ακριβείς οδηγίες για μια ασφαλή εγκυμοσύνη. Ακόμα πιο λίγες οι μητέρες που θα λάβουν συμπληρώματα φυλλικού οξέος για διάστημα 4 εβδομάδων πριν ακόμα από την σύλληψη του εμβρύου. Έρευνα που έλαβε μέρος στην Αυστραλία το 2007(40)έδειξε ότι μόνο το 29% πήρε συμπλήρωμα πριν την εγκυμοσύνη, ενώ το 23% έλαβε 400-500 μg φυλλικό για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την σύλληψη. Κατά την διάρκεια της κύησης 79% πήραν φυλλικό οξύ, από τις οποίες οι περισσότερες ξεκίνησαν την συμπληρωματική λήψη πριν τις 13 εβδομάδες. Μόνο το 8% των γυναικών δεν έλαβε καθόλου φυλλικό καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αποθαρρυντικά και τα αποτελέσματα από έρευνα που έγινε στην Ιρλανδία το 2007 (41) αφού μόλις το 13,9% έλαβε συμπλήρωμα φυλλικού πριν την σύλληψη, ενώ ποσοστό 58,8% δεν πήρε κανένα συμπλήρωμα. Πάνω από το 30% των μητέρων είχε φυλλικό οξύ στα ερυθρά αιμοσφαίρια χαμηλότερο από 400ng/L. NTDs νοσήματα παρατηρούνται σε περιπτώσεις όπου το φυλλικό στα RBC είναι μεταξύ 300-400 ng/L.

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα με χρονική διάρκεια δύο έτη ,κατέγραψε 9 περιστατικά NTD από τις 25.444 εγκυμοσύνες, οι οποίες είχαν λάβει συμπληρώματα φυλλικού οξέος πριν την σύλληψη του εμβρύου (επικράτηση NTDs= 0.35/1,000 εγκυμοσύνες). Αντίθετα οι γυναίκες που δεν

έλαβαν συμπληρώματα εμφάνισαν 48 περιπτώσεις NTDs από τις 26.599 εγκυμοσύνες. (επικράτηση NTDs νοσημάτων= 1.80/1,000 εγκυμοσύνες). Τα συμπληρώματα του φυλλικού οξέος πριν την σύλληψη, συγκεκριμένα 2 μήνες πριν ,και για τους 2 πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης πρέπει να λαμβάνονται υποχρεωτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης NTD νοσήματος. Επιπλέον οι εγκυμονούσες πρέπει να δώσουν έμφαση και στην συχνότητα της λήψης του συμπληρώματος η οποία πρέπει να ξεπερνάει τις 5 φορές εβδομαδιαίως.(42)

Στην Δυτική Αυστραλία, η χρήση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος προωθήθηκε το 1992 ,ενώ ο εμπλουτισμός μερικών τροφών έγινε επιτρεπτός από το 1996. Από το 1996 έως το 2006, σύμφωνα με έρευνα (43) που πραγματοποιήθηκε στην Αυστραλία , παρουσιάστηκε μια μείωση στα NTDs νοσήματα, συγκριτικά με την περίοδο από το 1980 μέχρι το 1992 .Συγκεκριμένα η ανεγκεφαλία μειώθηκε κατά 32% ,η δισχιδής ράχη κατά 23% και 34% η εγκεφαλοκλήλη.

Όταν μια εγκυμονούσα λαμβάνει την ποσότητα των 0,4 mg από τα συμπληρώματα φυλλικού οξέος ο κίνδυνος για παρουσία NTDs νοσημάτων μειώνεται από 40-80% (44,45). Οι συστάσεις όμως μόνο δεν φαίνεται να είναι αρκετά αποτελεσματικές. Στην πραγματικότητα, μόνο το 5% των γυναικών, από έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ελβετία(46), έλαβαν φυλλικό οξύ με τον σωστό τρόπο ενώ οι γιατροί δεν ήταν σωστά ενημερωμένοι για την πρόσληψη του φυλλικού από τις εγκυμονούσες. Η γέννηση ενός βρέφους με NTD νόσημα είναι μια πολύ στρεσογόνα κατάσταση για τους γονείς . Γί'αυτό και οι παιδίατροι δεν θέτουν ερωτήσεις στους γονείς για την ποσότητα φυλλικού οξέος που κατανάλωσε η μητέρα στο πρώτο διάστημα της κύησης ,για να αποφύγουν προκλητικά συναισθήματα ενοχής και αυτοκριτικής.

Πολλές εγκυμονούσες αγνοούν την ανάγκη και την χρησιμότητα της λήψης φυλλικού οξέος, ειδικά οι γυναίκες οι οποίες δεν είχαν προγραμματίσει την εγκυμοσύνη τους. Στην Ελβετία εκτιμάται ένα ποσοστό 50% γυναικών που δεν προγραμματίσαν την εγκυμοσύνη τους, σύμφωνα με το SSGO (Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics) και είναι ανάλογο με τα δεδομένα στοιχεία της Γαλλίας.

Οι πιο νεαρές μητέρες , οι λιγότερο μορφωμένες και οι αλλοδαπές είναι οι πιο ευάλωτες ομάδες για τα NTDs νοσήματα. Στην πραγματικότητα, το

ποσοστό των αλλοδαπών εγκυμονούσων γυναικών με NTDs είναι διπλάσιο απ' το ποσοστό των ξένων κατοίκων που μένουν στην Ελβετία. Το παραπάνω προκαλεί μεγάλο ενδιαφέρον και πιθανόν να παρουσιάζει επικοινωνιακές δυσκολίες και για τους γιατρούς αλλά και για τις εκστρατείες της δημόσιας υγείας. Γι' αυτόν το λόγο ,πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στην γλώσσα, σε κοινωνικά φράγματα και στην εκπαίδευση.(47) Ωστόσο ,παρά τις προσπάθειες για την δημόσια υγεία, υπάρχει ακόμα η άγνοια για την συμπληρωματική λήψη του φυλλικού οξέος και μόνο οι μισές γυναίκες που κυοφορούν ακολουθούν τις συστάσεις.

Σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία το 2006,(48)δόθηκαν στις εγκυμονούσες ερωτηματολόγια σχετικά με τον φυλλικό οξύ, τον τρόπο ζωής τους και την πρόσληψη τροφίμων πλούσια σε φυλλικό οξύ. Ποσοστό 35% από τις 1251 εγκυμονούσες δεν γνώριζαν τη σημασία του φυλλικού οξέος για την ανάπτυξη του εμβρύου ενώ το 31% πήρε συμπληρώματα. Το 47% των γυναικών ενημερώθηκε για το φυλλικό οξύ από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, ενώ από το Internet ένα ποσοστό του 17%. Οι ειδικοί υγείας έχουν ενημερώσει μόλις ένα ποσοστό 13%.

#### 4.4. Εμπλουτισμένα τρόφιμα με φυλλικό οξύ και NTDs νοσήματα

Το 1996 ο Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων (Food and Drug Administration FDA) έθεσε σε λειτουργία τον εμπλουτισμό των τροφίμων με φυλλικό οξύ σε τρόφιμα όπως το ψωμί, το αλεύρι, τα δημητριακά, τα μακαρόνια, το ρύζι και άλλα σιτηρά προϊόντα. Ο παρακάτω πίνακας περιέχει τρόφιμα εμπλουτισμένα με τις αντίστοιχες τιμές του φυλλικού οξέος.(USDA)(49)

Τρόφιμα	Micrograms (μg)	%DV
Δημητριακά πρωινού ,εμπλουτισμένα με 100% DV , ¾ φλ.	400	100
Δημητριακά πρωινού, εμπλουτισμένα με 25% από DV, ¾ φλ.	100	25
Ρύζι άσπρο, βρασμένο ½ φλ.	65	15
Noodles από αυγό,	50	15

μαγειρεμένο, ½ φλ.		
Ψωμί άσπρο, 1 φέτα	25	6
Ψωμί ολικής άλεσης, 1 φέτα.	25	6

Πίνακας 3. Εμπλουτισμένα τρόφιμα και η περιεκτικότητά τους σε φυλλικό οξύ (USDA, 2004). DV ( Daily Value)= Καθημερινή ανάγκη του φυλλικού οξέος εδώ.

Με την εισαγωγή των εμπλουτισμένων τροφών στην διατροφή της γυναίκας, έγινε ένα μεγάλο βήμα για την μείωση των περιστατικών εγκυμοσύνης με NTD. Την χρονιά που πρωτοεμφανίστηκαν τα εμπλουτισμένα τρόφιμα( συγκεκριμένα εμπλουτισμένα σιτηρά προϊόντα) στην αγορά των ΗΠΑ, του Καναδά και της Χιλής παρουσιάστηκε μείωση των NTDs μέχρι και 54%. Στις ΗΠΑ συγκεκριμένα μετά από εμπλουτισμό των σιτηρών προϊόντων , έχοντας ως σκοπό οι γυναίκες να λαμβάνουν ημερησίως 100 μg, τα NTDs μειώθηκαν κατά 19%.( 50 ) Μια ακόμα μεγαλύτερη μείωση των περιστατικών NTDs παρουσιάστηκε στην Χιλή. Κρούσματα δύο συγκεκριμένων μορφών NTDs ,ανεγκεφαλία και δισχιδής ράχη, μειώθηκαν κατά 41% και 51% αντίστοιχα. (51 )Στην Χιλή η εφαρμογή του διαιτητικού εμπλουτισμού, έγινε με σκοπό να παρέχει στην γυναίκα 400 μg φυλλικού οξέος περισσότερα.( 52 ) Σε δυο έρευνες , με λήψη συμπληρώματος φυλλικού 4000 και 800 μg φυλλικό οξύ, παρουσιάστηκε μείωση των NTDs κατά 72% και κατά 100% αντίστοιχα.( 53 ,54 ) Μια αύξηση της ποσότητας του φυλλικού στα εμπλουτισμένα τρόφιμα , όπως η παραπάνω μπορεί να επιφέρει αρνητικά αποτελέσματα για την εγκυμονούσα.

Ορισμένοι οργανισμοί υγείας ανησυχούν ότι οι γυναίκες ,ειδικά εκείνες που χρησιμοποιούν και συμπληρώματα βιταμινών, μπορούν να ξεπεράσουν τα όρια της επιτρεπόμενης ποσότητας του φυλλικού(UL) .(55 ) Το παραπάνω μπορεί να φέρει ως αποτέλεσμα την έλλειψη της βιταμίνης B12.

. Μεταξύ άλλων , ο εμπλουτισμός τροφίμων έχει ήδη εφαρμοστεί στις ΗΠΑ και στον Καναδά και έχει αυξήσει αισθητά τα επίπεδα του φυλλικού (56,57) στις εγκυμονούσες. Έτσι έχει παρουσιαστεί μια σημαντική μείωση της επικράτησης των NTDs από 20% μέχρι και 50%(58).

#### 4.5 Συστάσεις για την πρόληψη των NTDs

Η πιθανότητα ότι το φυλλικό οξύ συνδέεται ειδικά με τα NTDs ,αναφέρθηκε πρώτη φορά από τον Hibbard.(22) Σε μια ανασκοπητική μελέτη παρατήρησε ότι οι γυναίκες που είχαν εγκυμοσύνη με δυσμορφίες στο έμβρυο, είχαν και περισσότερες επιπτώσεις στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος. Χρησιμοποίησε το τεστ φορμινογλουταμίνης (Figlu), το οποίο βασίζεται στην αυξημένη απέκκριση φορμινογλουταμίνης μέσω ούρων ,επειδή η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος οδηγεί σε μειωμένη μετατροπή της Figlu σε γλουταμικό οξύ. Ο Hibbard και οι Smithells , επομένως επανέλαβαν την διαδικασία σε χωριστές ομάδες από γυναίκες οι οποίες είχαν παιδί με δυσμορφίες. Από αυτή την έρευνα διαπιστώθηκε ο βασικός ρόλος – κλειδί του φυλλικού οξέος για την πρόληψη των NTDs.

Πληθώρα επιδημιολογικών στοιχείων δείχνουν ότι η κατανάλωση φυλλικού οξέος πριν την εγκυμοσύνη , θα μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο των διαταραχών του νευρικού σωλήνα.(23).Σε χώρες σε όλο τον πλανήτη εφαρμόζεται πολιτική δημόσιας υγείας για την συμπληρωματική χρήση φυλλικού οξέος . Ωστόσο ,η πιο πετυχημένη προσέγγιση δημόσιας υγείας ήταν η εφαρμογή υποχρεωτικού εμπλουτισμού τροφίμων σε χώρες, συμπεριλαμβανομένου τις ΗΠΑ, τον Καναδά και την Χιλή. Εξετάζοντας πληθυσμούς με διάφορες γενετικές διαταραχές διαπιστώθηκε ότι η διάδοση των NTDs νοσημάτων μειώθηκε σημαντικά μετά τον εμπλουτισμό των τροφίμων με φυλλικό οξύ.(24) Ωστόσο η ποσοστιαία πτώση των NTDs εκτιμάται να είναι χαμηλότερη από 70%, αν και προηγήθηκαν συστάσεις της δημόσιας υγείας. Στην Ευρώπη οι περιπτώσεις NTDs φτάνουν και τις 4500/χρόνο.(25 Το παραπάνω δίνει έμφαση στην ανάγκη της ανανέωσης των προσπαθειών για ενημέρωση όλων των γυναικών για την λήψη συμπληρώματος φυλλικού οξέος σε ημερήσια ποσότητα ακόμα και αν η εγκυμοσύνη δεν είναι προγραμματισμένη. Ο νευρικός σωλήνας αναπτύσσεται στον πρώτο μήνα της κύησης, οπότε συχνά η γυναίκα δεν γνωρίζει για την εγκυμοσύνη της και άρα δεν ενισχύει τον οργανισμό της με την κατάλληλη ποσότητα φυλλικού οξέος.

Το 1998, ο IOM (the Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine) σύστησε ειδικά σε όλες τις γυναίκες που θα κυοφορούσαν να λαμβάνουν 0,4 mg συνθετικού φυλλικού οξέος καθημερινά από συμπληρώματα ή εμπλουτισμένες τροφές σε συνδυασμό με το φυλλικό από την διατροφή τους με σκοπό να μειωθεί ο κίνδυνος για εμφάνιση NTD

νοσήματος.(26) Ο SCF (Scientific Committee of Food) προτείνει μια συμπληρωματική λήψη της ποσότητας των 400 µg φυλλικού πριν την σύλληψη του εμβρύου και κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης , ενώ για τις γυναίκες που είχαν εμφανίσει στο παρελθόν κατά την εγκυμοσύνη τους NTD συστήνει 4 mg φυλλικού(27). Επιπλέον έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες με φυλλικό στα ερυθρά αιμοσφαίρια περισσότερο από 906 nmol/L παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση NTDs κατά την εγκυμοσύνη τους.( 28)

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Οι πρώτες 3 έως 4 εβδομάδες κύησης είναι μια σημαντική περίοδος για την σωστή και ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου. Η σωστή λήψη συμπληρωματικού φυλλικού οξέος από την μητέρα κατ' αυτό το διάστημα φαίνεται να είναι σημαντική για την πρόληψη των NTDs νοσημάτων. Ο κίνδυνος για εμφάνιση νευρικών διαταραχών του νωτιαίου σωλήνα φαίνεται να μειώνεται κατά 50-70% με την καθημερινή λήψη των 0,4 mg φυλλικού οξέος. Η εγκυμονούσα θα πρέπει να καταναλώνει εμπλουτισμένα τροφιμα με φυλλικό οξύ όπως δημητριακά, ρύζι ,μακαρόνια και ψωμί, καθώς επίσης και τρόφιμα πλούσια σε φυλλικό οξύ όπως πράσινα φυλλώδη λαχανικά, γάλα, δημητριακά και φρούτα.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του φυλλικού οξέος στα NTDs νοσήματα δεν έχει προσδιοριστεί. Στους πιθανούς μηχανισμούς παίζουν σημαντικό ρόλο οι υποδοχείς του φυλλικού οξέος, η μεταφορά και απορρόφηση του στα κύτταρα καθώς και το μονοπάτι της μεθυλίωσης.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Αγγελοπούλου Ρωξάνη. Εμβρυολογία 1&2, Εκδόσεις Πασχαλίδη 1993, Αθήνα.



2. Carol J. Lammi-Keefe, Sarah C. Couch, Eliot Philipson. Handbook of Nutrition and Pregnancy. Humana Press 2008
3. Steegers- Theunissen R, Boers G, Trijbels F, Finkelstein JD , Blom HJ, Thomas C, Borm GF, Wouters M and Eskes T. Maternal Hyperhomocysteinemia: A risk factor for neural- tube defects? *Metabolism* 1994 ;43(12):1475-80
4. Moore, Persaud, Shiota . Έγχρωμη κλινική εμβρυολογία, Εκδόσεις Πασχάλιδη 1997, Αθήνα.
5. Natalie M.J. van der Put, Henny W.M. van Straaten et al. Folate, Homocysteine and Neural Tube Defects : An overview. *Experimental Biology and Medicine* 226:243-270(2001)
6. John M. G. van Vugt, Lee P. Shulman. *Prenatal Medicine*. Informa Health Care, 2006
7. Taiwan J.. Prenatal diagnosis, Fetal Surgery, Recurrence Risk and Differential diagnosis of Neural Tube Defects, Department of Obstetrics Gynecology ,September 2008 . Vol 47. No 3
8. Canick JA, Kellner LH, Bombard AT. Prenatal screening for open neural tube defects. *Clin Lab Med* 2003;23:385-94.
9. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician- gynecologists Number 44, July 2003. (Replaces Committee Opinion Number 252, March 2001).
10. Loft AG, Hoddall E, Larsen SO, Norgaard-Pedersen B. A comparison of amniotic fluid alpha – fetoprotein and acetyl-cholinestrace in the prenatal diagnosis of open neural tube defects. *Prenatal Diagnosis* 2000;13:93-109
11. Reichler A, Hume RF Jr, Drugan A, Bardicef M, Isada NB, Jonshon MP, Evans MI. risk of anomaliew as a function of level of elevated maternal serum a-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecom* 1994;171:1052-5
12. Canick JA, Kellner LH, Bombard AT. Prenatal screening for open neural tube defects. *Clin Lab Med* 2003;23:385-94
13. Herbert V. Folic Acid. In: Shils M, Olson J, Shike M, Ross AC, ed. *Nutrition in Health and Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999
14. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. National Academy Press. Washington, DC, 1998

15. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Scafer EJ, Rosenberg IH. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-91
16. Appling DR. Compartmentation of folate-mediated one carbon metabolism in eukaryotes. *FASEB J* 5:2645–2651, 1991
17. Pasternack LB, Littlepage LE, Laude DA Jr., Appling DR. <sup>13</sup>C NMR analysis of the use of alternative donors to the tetrahydrofolate-dependent one-carbon pools in *Saccharomyces cerevisiae*. *Arch Biochem Biophys* **326**:158–165, 1996
18. Shane B, Stokstad ELR. Folates in the synthesis and catabolism of histidine. In: Blakley RL, Benkovic SJ, Eds. *Folates and Pterins, Vol 1*. New York: Wiley & Sons, pp 433–456, 1984
19. Kastanos EK, Woldman YY, Appling DR. Role of mitochondrial and cytoplasmic serine hydroxymethyltransferase isozymes in de novo purine synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemistry* **36**:14956–14964, 1997
20. Morin, I. Devlin, A.M., Leclerc, D. Sabbaghian, N. Halsted, C.H> Finenell, R. Roze. *Mol. Genetic Metabolism*. 2003, 79(3)197-200.
21. Sheldon P. Rothenberg, MD. , Maria P. da Costa et al. Autoantibodies against Folate Receptors in Women with a Pregnancy Complicated by a Neural- Tube Defect, *The New England Journal of Medicine* 2004;vol 350:134-142,N2
22. Nathalie MJ van der Put, Henry WM van Straaten et al. Folate ,Homocysteine and neural tube defects: An overview. *Experimental Biology and Medicine* 226:243-270(2001
23. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C (2001) Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001056
24. Ramakrishnan U , Imhoff- Kunsch B (2007). Anemia and iron deficiency in developing countries. In:Lammi –Keefe CJ, Couch SS(eds) . *handbook of nutrition and pregnancy* . Humana, Totowa ,N.J. 337- 354
25. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B. Preventing neural tube defects in Europe: population-based study. *BMJ* 2005;330:574–5
26. Viteri FE, Berger J (2005). Importance of pre- pregnancy and pregnancy iron status : can long- term weekly preventive iron and folic acid

supplementation achieve desirable and safe status? *Nutrition Rev* 6:S 65 – S76, 2005

**27.** Commission of the European Communities. Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food: 31st series. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1993.)

**28.** Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995;274:1698–702)

**29.** Prasad PD, Ramamoorthy S, Moe AJ, Smith CH, Leibach FH, Ganapathy V. Selective expression of the high- affinity isoform of the folate receptor (FR- $\alpha$ ) in the human placental syncytiotrophoblast and choriocarcinoma cells. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1223:71-5

**30.** Boyles AL, Hammock P, Speer MC. Candidate gene analysis in human neural tube defects. *Am J Med Genet*. 2005;135:9-23

**31.** Rothenberg SP, da Costa MP et al. Autoantibodies against folate receptors in women with pregnancy complicated by a neural tube defect. *N Engl J Med*. 2004;350:134-42

**32.** Finnell RH, Gould A, Spiegelstein O. Pathobiology and genetics of neural tube defects. *Epilepsia*.2003;44(suppl 3):14-23

**33.** Araceli Busby, Lenore Abramsky, Helen Dolk, Ben Armstrong. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2005; 330:574-575

**34.** Eurocat Folic Acid Working Group. Eurocat Special Report: prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe. University of Ulster: Eurocat Central Registry, 2003.)

**35.** Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B, a Eurocat working group. Eurocat Special Report annex: preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. University of Ulster: Eurocat Central Registry, 2005.)

**36.** Michie CA. Neural tube defects in 18th century. *Lancet* **337**:504, 1991.

**37.** Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* **51**:944–950, 1976

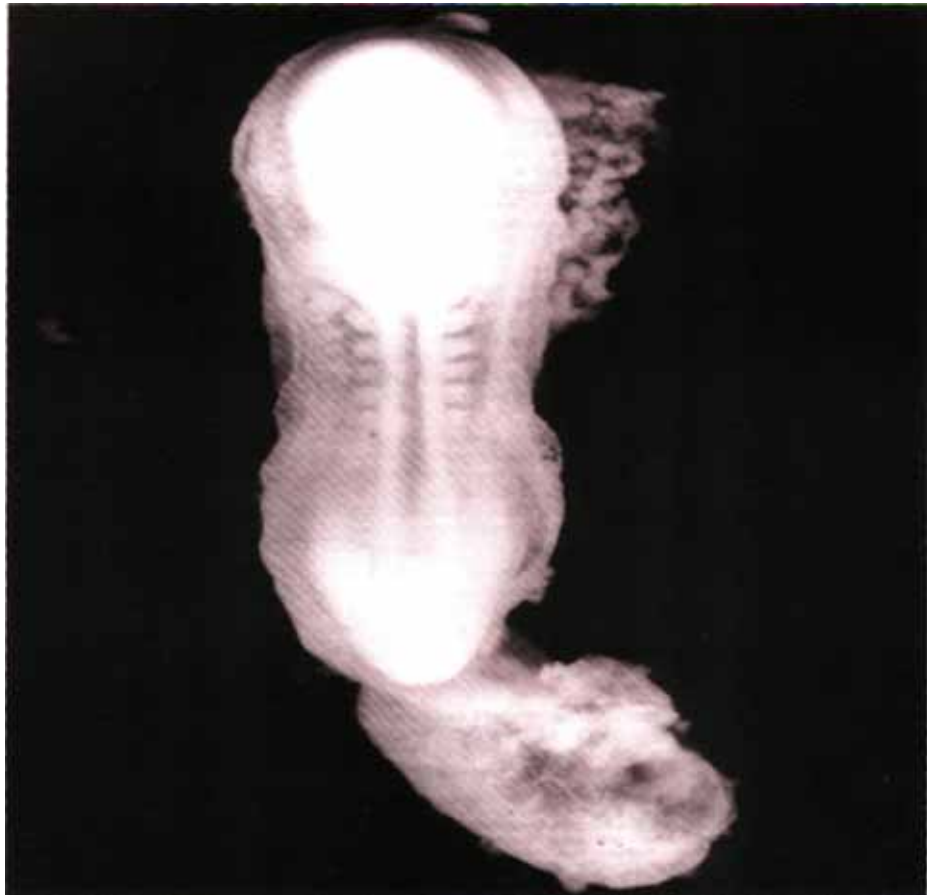
**38.** Wu A, Chanarin I, Slavin G, Levi AJ. Folate deficiency in the alcoholic—its relationship to clinical and haematological abnormalities, liver disease and folate stores. *Br J Haematol* 1975;29:469–78

39. Brown JE, Jacobs DR Jr, Hartman TJ, Barosso GM, Stang JS, Gross MD, Zeuske MA: Predictors of red cell folate level in women attempting pregnancy. *JAMA* 277: 548–552, 1997
40. Della A. Forster PhD, MMid et al. The use of folic acid and other vitamins before and during pregnancy in a group of women in Australia. *Midwifery* 2009, vol 25, p 134-146
41. Walsh, T. O' Broin, S Cooley, S. Donnelly et al. Maternal folate status and neural tube defects in Ireland : the need for a national food fortification program. *Ir. Med* 2007;100(5):469-72
42. Birth defects Res A Clin Mol Teratol. Prevention of NTDs with periconceptional multivitamin supplementation containing folic acid in China. 2008 Aug;82(8):592-6
43. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009 Apr;85(4):269-73
44. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, 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
45. Creizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Eng J Med.* 1992;327:1832-5
46. Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU), Andrea Poretti, Tanja Anheier et al. Neural tube defects in Switzerland from 2001 to 2007 :are periconceptual folic acid recommendations being followed? *Swiss Med* 2008;138(41-42):608-613
47. Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG.* 2004;111:399-408
48. Kondo A, Shimosuga Y, Oguchi H et al. Folic acid reduces the risk of neural tube defects: awareness and folate intake among pregnant woman in 2006, *Hinyokika Kyo* 2008;54(8):537-42
49. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2003. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 16. Nutrient Data Laboratory Home Page
50. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B-6, folate, vitamin B-12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998

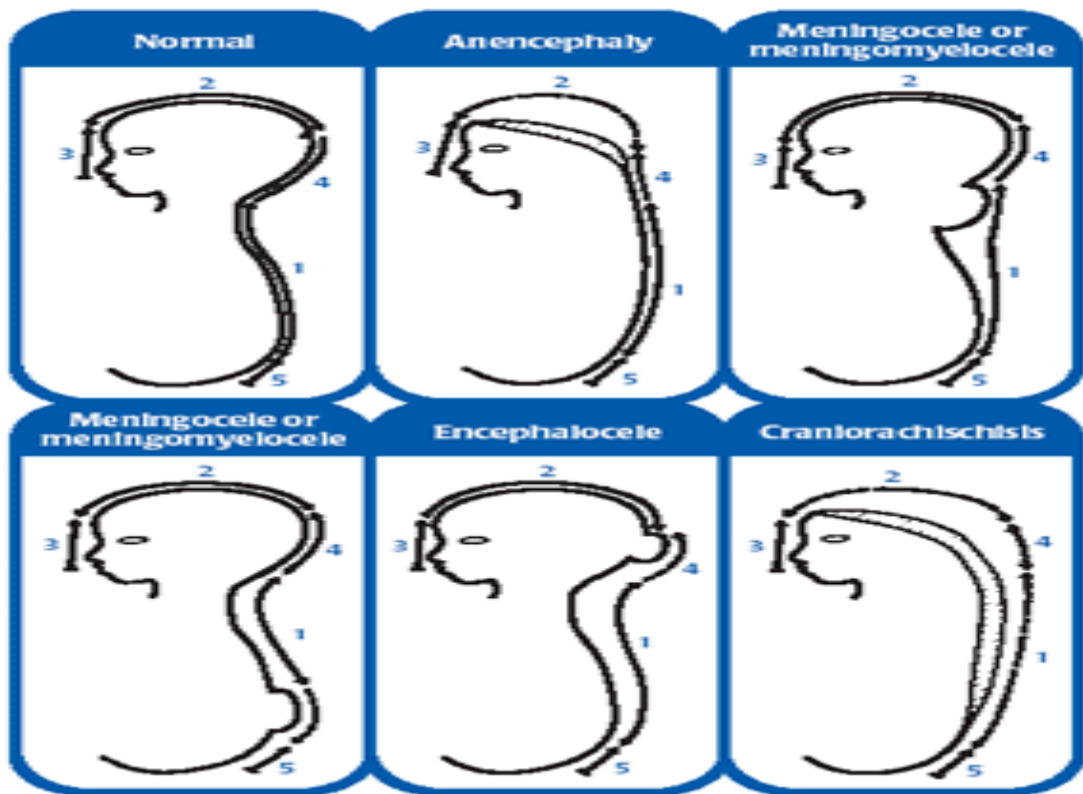
51. Lopez-Camelo JS, Orioli IM, Dutra MD, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A* 2005;135:120–5
52. Hertrampf E, Cortes F, Erickson JD, et al. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr* 2003;133:3166–9
53. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131–7.
54. 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
55. Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PW, Rader JI, Rosenberg IH, Jacques PF. Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *J Nutr* 2002;132:2792–8
56. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, 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
57. Creizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Eng J Med*. 1992
58. Persad VL, Van den Hof MC, Dude JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ*.2002;167:241-5
59. James L. Mills and Tonia C. Carter. Invited Commentary: Preventing Neural Tube Defects and More via Food Fortification? *American Journal of Epidemiology*, doi:10.1093/aje/kwn329
60. Barry Shane. Folate fortification: enough already? *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 77, No. 1, 8-9, January 2003.
61. SPSU. Neural tube defects in Switzerland from 2001 to 2007; are periconceptual folic acid recommendations being following? *Swiss Med Wkly* 2008; 138(41-42): 608-613.
62. Zhao, R., Min, S. H., Wang, Y., Campanella, E., Low, P. S., Goldman, I. D. (2009). A Role for the Proton-coupled Folate Transporter (PCFT-SLC46A1) in Folate Receptor-mediated Endocytosis. *J. Biol. Chem.* 284: 4267-4274, 2009

- 63.** Garcia-Cazorla, A., Quadros, E. V., Nascimento, A., Garcia-Silva, M. T., Briones, P., Montoya, J., Ormazabal, A., Artuch, R., Sequeira, J. M., Blau, N., Arenas, J., Pineda, M., Ramaekers, V. T. (2008). MITOCHONDRIAL DISEASES ASSOCIATED WITH CEREBRAL FOLATE DEFICIENCY. *Neurology* 70: 1360-1362. 2008
- 64.** Berrocal-Zaragoza, M. I., Murphy, M. M., Ceruelo, S., Quadros, E. V., Sequeira, J. M., Fernandez-Ballart, J. D. (2009). High Milk Consumers Have an Increased Risk of Folate Receptor Blocking Autoantibody Production but This Does Not Affect Folate Status in Spanish Men and Women. *J. Nutr.* 139: 1037-1041.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



**65. ΕΙΚ. 1.** Ραχιαία άποψη εμβρύου με τέσσερα ζεύγη σωματιών 10ου σταδίου κατά Carnegie, περί την 21η ημέρα. Το μεγαλύτερο μέρος του αμνιακού και του χοριακού σάκου έχουν αφαιρεθεί για να καταστεί ορατό το έμβρυο. Παρατηρήστε τις νευρικές πτυχές και τη βαθιά νευρική αύλακα. Στην κρανιακή χώρα οι νευρικές πτυχές έχουν παχυνθεί για να σχηματίσουν την καταβολή του εγκεφάλου. ( Αγγελοπούλου Ρωξάνη. Εμβρυολογία 1&2, Εκδόσεις Πασχαλίδη 1993, Αθήνα.)



**ΕΙΚ. 2** Εδώ παρουσιάζεται η φυσιολογική κατάσταση του νωτιαίου σωλήνα ενός εμβρύου, συγκριτικά με την ανεγκεφαλία, την μηνιγγοκύλη και την εγκεφαλοκήλη.