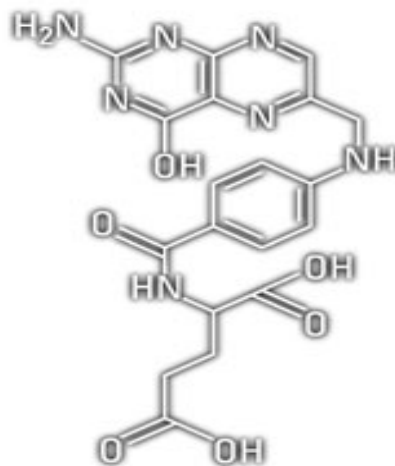


Α.Τ.Ε.Ι. ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΟΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΤΗΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ
ΥΓΕΙΑ: ΚΥΡΙΩΣ ΣΤΗ ΣΥΛΛΗΨΗ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ
ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΓΑΛΟΥΧΙΑΣ, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΡΩΤΩΝ
ΜΗΝΩΝ ΖΩΗΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ»

ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΕΥΔΟΚΙΑ



ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, 2008

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
SUMMARY	5
1. ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ	7
1.1 Βιταμίνες.....	7
1.2 Ιστορική αναδρομή του φολικού οξέος	8
1.3 Δομή φολικού οξέος	8
1.4 Πηγές φολικού οξέος	9
1.5 Μέτρηση της ποσότητας του φολικού οξέος στα τρόφιμα.....	10
1.6 Λειτουργίες φολικού οξέος.....	11
1.7 Ιδιότητες φολικού οξέος	12
1.8 Ημερήσια ανάγκη	13
1.9 Τοξικότητα.....	13
1.10 Συμπτώματα έλλειψης	14
1.11 Αίτια Έλλειψης Φολικού Οξέος	14
1.11.1 Έλλειψη φολικού οξέος από τη διατροφή	14
1.11.2 Εγκυμοσύνη	14
1.11.3 Λευχαιμία, νεόπλασμα, λέμφωμα, μυέλωμα	15
1.11.4 Φλεγμονώδες καταστάσεις	15
1.11.5 Ομοκυστεϊνουρία	15
1.11.6 Αιμοδιύλιση	15
1.11.7 Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατικά νοσήματα	15
1.11.8 Φάρμακα, τα οποία ανταγωνίζονται το φολικό οξύ	15
2.3.9 Αλκοόλ.....	15
1.11.10 Διάφορες συγγενείς ανωμαλίες που αφορούν τον μεταβολισμό του φολικού οξέος	15
2. ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΟΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ.....	16
2.1 Εισαγωγή	16
2.1.1 Φολικό οξύ και αλκοολισμός.....	17
2.1.2 Καρκίνος του παχέος εντέρου.....	17
2.1.3 Καρκίνος του τραχήλου	18
2.1.4 Καρκίνος των ωοθηκών	19
2.1.5 Καρκίνος της ουροδόχου κύστης.....	19
2.1.6 Καρδιαγγειακές παθήσεις	20
2.1.7 Ψωρίαση.....	22
2.1.8 Alzheimer.....	24
2.1.9 Αναιμία	25
2.1.10 Κατάθλιψη	26
2.1.11 Ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (NTDs)	27
2.2 Χορήγηση φολικού οξέος για πρόσληψη παθήσεων	28
3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΟΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	29
3.1 Το φολικό οξύ και τα συνένζυμα του	29
3.2 Μεταβολισμός φολικού οξέος	33
3.3 Μεταβολισμός του φολικού οξέος σε σχέση με την ομοκυστεΐνη	34
3.4 Βιοχημικός ρόλος του φολικού οξέος.....	34
4. ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ ΠΡΙΝ ΤΗ ΣΥΛΛΗΨΗ	39
4.1 Εισαγωγή	39
4.2 Έρευνες σχετικά με τη χρήση φολικού οξέος στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, πριν τη σύλληψη	41

4.3 Ανασταλτικοί παράγοντες λήψης φολικού οξέος πριν τη σύλληψη.....	43
4.4 Συστάσεις σχετικές με τη λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας	45
4.5 Έρευνες σχετικές με την αξιολόγηση της προώθησης του φολικού οξέος	48
4.6 Έρευνες για την αξιολόγηση της επίδρασης στην ενίσχυσης τροφίμων με φολικό οξύ	51
5. ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ	55
5.1 Εισαγωγή	55
5.2 Ομοκυστεΐνη και φολικό οξύ.....	57
5.3 Προεκλαμψία και φολικό οξύ.....	59
5.4 Αποβολή και φολικό οξύ	61
5.5 Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) πριν την εγκυμοσύνη, συνδέεται αρνητικά με την ποιότητα διατροφής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.....	62
5.6 Φολικό οξύ και δίδυμη εγκυμοσύνη.....	66
6. ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ.....	68
6.1 Εισαγωγή	68
6.2 Σχέση μεταξύ γαλακτοπαραγωγής και ανεπάρκειας φολικού οξέος και βιταμίνης B ₁₂ στις γυναίκες με ή χωρίς λήψη συμπληρώματος βιταμινών.....	69
7. ΝΗΠΙΑ – ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ	70
7.1 Εισαγωγή	70
7.2 Βάρος γέννησης νηπίων και φολικό οξύ	72
8. ΤΡΟΠΟΙ ΚΑΛΥΨΗΣ ΑΝΑΓΚΩΝ ΦΟΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ.....	74
8.1. Εκπαίδευση των γυναικών με την επιλογή κατάλληλων τροφίμων πλούσιων σε φολικό οξύ	74
8.2 Λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος.	75
8.3 Εμπλουτισμός τροφίμων (ενίσχυση) με φολικό οξύ.....	75
9. ΤΡΟΦΙΜΑ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΠΑΡΕΧΟΥΝ ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ	77
9.1 Οι διαιτητικές τιμές αναφοράς για το φολικό οξύ	78
9.2 Ο κίνδυνος υπερκατανάλωσης φολικού οξέος στην υγείας	79
10. ΕΠΙΛΕΓΟΝΤΑΣ ΜΙΑ ΥΓΙΕΙΝΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	80
10.1 Προτεινόμενα Γεύματα Πλούσια σε Φολικό Οξύ	81
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	82

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το φολικό οξύ είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος Β, απαραίτητη για την ομαλή αύξηση και το μεταβολισμό των κυττάρων. Το φολικό οξύ παρέχει ένα μόριο άνθρακα για τη σύνθεση πουρίνης και θυμιδίνης, καθώς επίσης και συμμετέχει στον κύκλο μεθυλίωσης ομοκυστεΐνης-μεθειονίνης.

Το φολικό οξύ είναι άφθονο στα τρόφιμα, εντούτοις κατά την επεξεργασία (π.χ. μαγείρεμα) καταστρέφονται περισσότερες από τις μισές ενώσεις του, οπότε και καθίστανται μη απορροφήσιμες. Στις πλούσιες πηγές φολικού οξέος συμπεριλαμβάνονται το συκώτι, τα φυλλώδη πράσινα λαχανικά, τα εσπεριδοειδή και η μπύρα, ενώ μέτριες πηγές είναι το ψωμί και οι πατάτες.

Ανεπάρκεια φολικού οξέος μπορεί να εμφανιστεί όταν υπάρχει αυξημένη ανάγκη για φολικό οξύ, η οποία δεν καλύπτεται από τη λήψη του, όταν δεν καλύπτει η διαιτητική πρόσληψη φολικού οξέος τις συνιστώμενες ανάγκες και τέλος όταν αυξάνεται η έκκριση του φολικού οξέος. Φάρμακα, τα οποία παρεμποδίζουν το μεταβολισμό του φολικού οξέος μπορούν επίσης να αυξήσουν την ανάγκη για αυτήν τη βιταμίνη και άρα τον κίνδυνο ανεπάρκειάς της. Φυσικές καταστάσεις, οι οποίες αυξάνουν την ανάγκη για φολικό οξύ ή την αυξημένη έκκρισή του, περιλαμβάνουν την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία (θηλασμός), την κατάχρηση οινόπνευματος, το σύνδρομο δυσαπορρόφησης, τη νεφρική ανεπάρκεια, ασθένειες του ήπατος και την αναιμία.

Το φολικό οξύ είναι πολύ σημαντικό για όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ενώ ο κίνδυνος ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα μειώνεται σημαντικά όταν λαμβάνεται φολικό οξύ συμπληρωματικό σε μια υγιεινή διατροφή πριν από και κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου κύησης. Οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα οδηγούν σε δυσμορφίες της σπονδυλικής στήλης (π.χ. δισχιδής ράχη), του κρανίου και του εγκεφάλου (π.χ. ανεγκεφαλία). Επιπλέον το επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από το φολικό οξύ ενισχύθηκε λόγω του ευεργετικού ρόλου (ομοκυστεΐνη) που μπορεί να διαδραματίσει στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων, καθώς και σε πληθώρα άλλων παθήσεων, όπως μερικοί τύποι καρκίνων (αυχενικός, βρογχικός, παχέος εντέρου και μαστού), νόσος Alzheimer, συναισθηματικές διαταραχές, σύνδρομο Down, ρήξη πλακούντα ή αποβολή εγκυμοσύνης και προεκλαμψία. Οι περισσότερες από αυτές τις ανωμαλίες μπορούν να εξηγηθούν μέσα στο πλαίσιο των φολικών-εξαρτώμενων αντιδράσεων μεταφοράς ενός άνθρακα που περιλαμβάνουν μεθειονίνη, πουρίνη και πυριμιδίνη τη βιοσύνθεση.

Στη δερματολογία, η ενίσχυση φολικού οξέος έχει προταθεί κυρίως για προστασία από την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης. Η μειωμένη πρόσληψη φολικού

οξέος εμφανίζεται να συνδέεται με τη βαριάς μορφής ψωρίαση και συσχετίζεται με τα βελτιωμένα επίπεδα ομοκυστεΐνης.

Η Αμερικάνικη Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας συστήνει στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ενίσχυση της διατροφής τους με 400 μg φολικού οξέος, σύσταση, η οποία συμπίπτει με τις αντίστοιχες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και του Καναδά. Ενίσχυση του φολικού οξέος βασικών τροφίμων, όπως το σιτάρι, προτάθηκε ήδη από το 1990 από τον οργανισμό FDA (Food and Drug Administration), πρακτική η οποία δεν έχει υιοθετηθεί από όλες τις χώρες. Δεδομένου ότι οι μισές κυήσεις δεν είναι προγραμματισμένες και η περάτωση του νευρικού σωλήνα ολοκληρώνεται περίπου 23 - 28 ημέρες μετά τη σύλληψη, πολλές έγκυες θα έχουν χάσει αυτήν την κρίσιμη περίοδο για τη συμπληρωματική λήψη με το φολικό οξύ. Έγκυες γυναίκες, οι οποίες καταναλώνουν ανταγωνιστές του φολικού οξέος έχουν ανεπάρκειά του, ή είχαν προηγούμενο παιδί με γενετική ανωμαλία, συστήνονται να λάβουν υψηλότερες δόσεις (500 μg) του φολικού οξέος.

SUMMARY

Folic acid is a water-soluble B vitamin essential for normal cell growth and metabolism. Folates serve as a carbon donor for the synthesis of purines and thymidine as well as in the remethylation cycle of homocysteine to methionine.

Folates are abundant in foods; however, cooking or processing destroys these compounds and more than half of folates are not absorbed. Rich sources of folates include liver, leafy green vegetables, citrus fruit and beer; moderate sources are bread and potatoes.

A deficiency of folate can occur when an increased need for folate is not matched by an increased intake, when dietary folate intake does not meet recommended needs, and when folate excretion increases. Medications that interfere with the metabolism of folate may also increase the need for this vitamin and risk of deficiency. Medical conditions that increase the need for folate or result in increased excretion of folate include: pregnancy and lactation (breastfeeding), alcohol abuse, malabsorption, kidney dialysis, liver disease and certain anemias.

Folic acid is very important for all women who may become pregnant. Adequate folate intake during the periconceptual period, the time just before and just after a woman becomes pregnant, protects against neural tube defects. Neural tube defects result in malformations of the spine (spina bifida), skull, and brain (anencephaly). The risk of neural tube defects is significantly reduced when supplemental folic acid is consumed in addition to a healthful diet prior to and during the first month following conception. Furthermore, interest in the health benefits of folic acid has increased considerably. Recent interest in this vitamin has increased because of its relationship with homocysteine and consequently the beneficial role it may play in the prevention of cardiovascular diseases, some other types of diseases and some types of cancers (cervical, bronchial, colon and breast), Alzheimer's disease, affective disorders, Down's syndrome, unexplained recurrent early pregnancy loss, and pre-eclampsia. Most of these disorders can be explained within the context of folate-dependent one-carbon transfer reactions involving methionine, purine and pyrimidine biosynthesis or epigenetic effects.

In dermatology, folic acid supplementation has been mainly used to protect from methotrexate toxicity. A reduced folate status appears to be associated with severe psoriasis, and correlates with raised plasma homocysteine levels.

The US Public Health Service and Institute of Medicine recommends that women of childbearing potential should fortify their diet with 400 µg of folic acid. Health Canada and the European Union have identical recommendations. The fortification of folic acid in staple foods, such as grains was mandated by the FDA in

1998. This practice, however, has not been adopted by all countries. Since 50% of pregnancies are unplanned and the neural tube closes around 23 – 28 days post-conception, many women will have missed this crucial period for supplementation. Women who consume folate antagonists, have folate deficiencies, or have had a previous child with a NTD are recommended to ingest higher doses (500 µg) of folic acid.

1. ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ

1.1 Βιταμίνες

Οι βιταμίνες είναι βασικές οργανικές ουσίες, οι οποίες βρίσκονται σε μικρές ποσότητες αλλά αποτελούν θεμελιώδη συστατικά των τροφίμων. Είναι απαραίτητες στον άνθρωπο για τη φυσιολογική σωματική, ψυχική ανάπτυξη και αναπαραγωγή, δεδομένου ότι το σώμα είτε δεν μπορεί να τις συνθέσει καθόλου, είτε τις συνθέτει σε ανεπαρκείς ποσότητες και κάτω από συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Οι απαιτήσεις του ανθρώπινου σώματος συνήθως καλύπτονται εύκολα από μια ισορροπημένη διατροφή. Έλλειψη μπορεί να οδηγήσει σε υπερβιταμίνωση και αν χειροτερέψει σε αβιταμίνωση. Οι δύο αυτές περιπτώσεις είναι δυνατόν να παρουσιαστούν όχι μόνο σαν αποτελέσματα της ανεπαρκούς πρόσληψης με την τροφή, αλλά και ως αποτέλεσμα διαταραχών στην απορρόφηση, λόγω άγχους ή ασθένειας.

Παρά το γεγονός ότι η πρώτη βιταμίνη ανακαλύφθηκε σχετικά πρόσφατα (1911), οι ερευνητές είχαν υποπτευθεί την παρουσία ορισμένων «απροσδιόριστων» θρεπτικών συστατικών στην τροφή, αλλά μέχρι τα τέλη του 19ου αιώνα δεν είχαν καταφέρει να ερμηνεύσουν τη βιοχημική δράση των διαφόρων συστατικών της τροφής. Τα θρεπτικά αυτά συστατικά ονομάστηκαν «βιταμίνες» από τη λατινική λέξη «Vita» που σημαίνει ζωή και τη λέξη «Αμίνη», μιας και η πρώτη από αυτές που ανακαλύφθηκε περιείχε άζωτο (1,2).

Οι βιταμίνες χωρίστηκαν σε κατηγορίες ανάλογα με τη λειτουργία τους. Αρχικά, ως όνομα τους δόθηκε γράμμα του λατινικού αλφαβήτου (A, B, C, D) ανάλογα με τη χρονολογική σειρά ανακάλυψής τους, ή το αρχικό γράμμα της λέξης που δήλωνε το ρόλο της βιταμίνης στη διατροφή (π.χ. βιταμίνη K, από τη λέξη coagulation που σημαίνει πήξη, κροκίδωση ή θρόμβωση). Αργότερα, όταν έγιναν γνωστές οι χημικές τους δομές, τους δόθηκαν και χημικά ονόματα. Έτσι σήμερα χρησιμοποιούνται και τα δύο ονόματα (π.χ. βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ).

Οι βιταμίνες δρουν ως καταλύτες και συνδυάζονται με πρωτεΐνες δημιουργώντας μεταβολικά ενεργά ένζυμα, ώστε να λαμβάνουν χώρα εκατοντάδες σημαντικών αντιδράσεων στο σώμα.

Οι βιταμίνες δεν αποτελούν πηγή θερμίδων και δεν συνεισφέρουν ουσιαστικά στη μάζα του σώματος. Όμως, ρυθμίζουν χημικές αντιδράσεις κατά τις οποίες τα βασικά διατροφικά στοιχεία (λίπη, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες) μετατρέπονται σε ενέργεια και ζωικούς ιστούς. Οι βιταμίνες στον οργανισμό μπορούν να δράσουν ως συνένζυμα, βιολογικά αντιοξειδωτικά, συμπαραγοντες μείωσης οξειδωτικών αντιδράσεων του μεταβολισμού και ως ορμόνες. Επίσης, οι βιταμίνες ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τις λιποδιαλυτές και τις υδατοδιαλυτές.

Οι **λιποδιαλυτές βιταμίνες** περιλαμβάνουν τις βιταμίνες A, D, E και K. Σε αυτές ανήκουν οι βιταμίνες, οι οποίες διαλύονται μόνο σε λίπος και μεταφέρονται συνδεδεμένες με λιπαρά οξέα, καθώς επίσης μπορούν να αποθηκεύονται στο ήπαρ και στα λιποκύτταρα του λιπώδους ιστού.

Οι **υδατοδιαλυτές βιταμίνες** περιλαμβάνουν τη βιταμίνη C και την ομάδα των βιταμινών B (θειαμίνη, νιασίνη, πυριδοξίνη, παντοθενικό οξύ, φυλλικό οξύ και βιοτίνη). Είναι απλά μόρια, τα οποία περιέχουν υδρογόνο, οξυγόνο και άνθρακα ενώ μερικά θείο, άζωτο και κοβάλτιο. Ο βαθμός διάλυσης τους στο νερό είναι διαφορετικός και η ιδιότητα αυτή επηρεάζει την απορρόφηση τους από το έντερο και στη συνέχεια την απέκκριση τους και την αποθήκευση τους στους ιστούς του οργανισμού. Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες δεν απαντούν σε μορφή προβιταμίνης,

βρίσκονται σε πολλούς ζωικούς ιστούς, δρουν κυρίως ως συνένζυμα και χρησιμοποιούνται για μεταφορά ενέργειας από ένα ενεργειακό σύστημα σε άλλο.

Στην ελεύθερη μορφή τους οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες είναι ανενεργές και ενεργοποιούνται μόλις συνδεθούν ενζυμικά. Αφού σχηματιστεί ένα ενεργό συνένζυμο πρέπει να συνδεθεί με το κατάλληλο συστατικό πρωτεΐνης έτσι ώστε να μπορέσουν να πραγματοποιηθούν οι διάφορες αντιδράσεις.

1.2 Ιστορική αναδρομή του φολικού οξέος

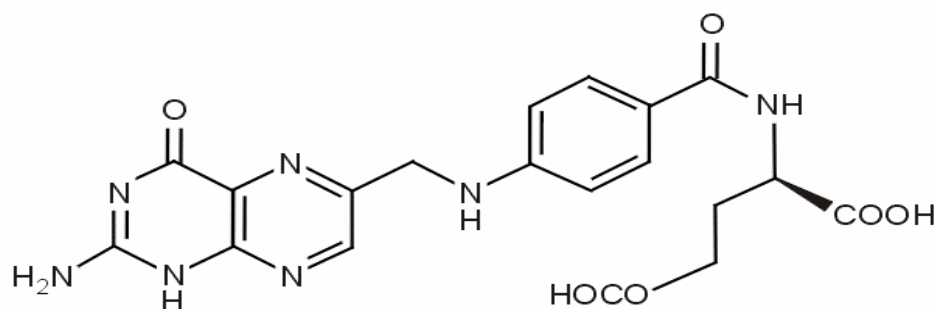
Το φολικό οξύ (γνωστό και ως φολακίνη και βιταμίνη Μ) και το φυλλικό οξύ (ανιονική μορφή) είναι μορφές της υδατοδιαλυτής βιταμίνης Β₉. Η ονομασία φυλλικό οξύ προέρχεται από τη λατινική λέξη *folium* που σημαίνει φύλλο.

Ονομάστηκε έτσι από τον Mitchell, ο οποίος την απομόνωσε το 1941 από τα φύλλα του σπανακιού. Η χημική σύνθεση της βιταμίνης αυτής πραγματοποιήθηκε το 1945. Μια παρατήρηση του Δρ. Luky Wills το 1931 οδήγησε στην αναγνώριση του φολικού οξέος (σαν παράγοντα ζύμης) σαν μια θρεπτική ουσία, η οποία αποτρέπει την αναιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ο 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 νεογνήτα. Διαπίστωσε ότι η διαφορά αυτή οφειλόταν στις διαφορές στις διατροφικές συνήθειες. Αναιμία δεν παρουσιαζόταν στις περιπτώσεις όπου η διατροφή περιελάμβανε λαχανικά. Ακόμη διαπιστώθηκε ότι η αναιμία κατά την εγκυμοσύνη, όπως και η συχνότητα ανωμαλιών του κεντρικού νευρικού συστήματος των νεογνών υποχωρούσαν με χορήγηση υδατικών εκχυλισμάτων λαχανικών (ιδιαίτερα από σπανάκι και φασόλια, τα οποία είναι πλούσια και σε σίδηρο). Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στον εντοπισμό της υπεύθυνης ουσίας, η οποία ήταν το φυλλικό ή φολικό οξύ (3).

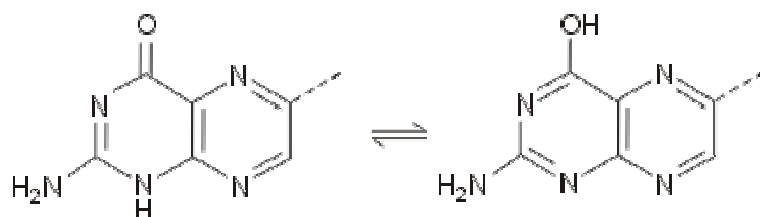
1.3 Δομή φολικού οξέος

Το φολικό οξύ (πετρούλομονογλουταμινικό οξύ), το οποίο είναι η πιο οξειδωμένη και σταθερή μορφή της βιταμίνης, απαντά σπάνια στα τρόφιμα, αλλά είναι η μορφή που χρησιμοποιείται στα συμπληρώματα και στα ενισχυμένα τρόφιμα. Το φολικό οξύ αποτελείται από ένα μόριο *p*-αμινοβενζοϊκού οξέως συνδεδεμένο από το ένα άκρο με ένα περιδινικό δακτύλιο και από το άλλο άκρο με ένα μόριο γλουταμινικού οξέος. Τα περισσότερα φυσικά φυλλικά είναι τα πετρούλογλουταμινικά τα οποία περιέχουν ένα έως έξι γλουταμινικά μόρια ενωμένα με πεπτιδικό δεσμό με την γ καρβοξυλομάδα του γλουταμινικού.



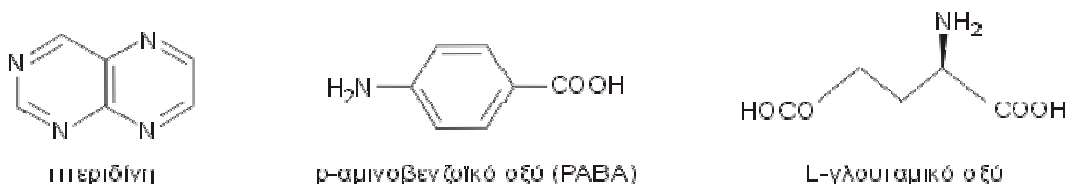
Σχήμα 1: Χημική δομή του φολικού οξέος

Στον παραπάνω τύπο, το τμήμα της πτεριδίνης παρουσιάζεται στην κετονική μορφή, ωστόσο συχνά στη βιβλιογραφία παρουσιάζεται και στην ενολική μορφή, όπως στο σχήμα 2:



Σχήμα 2: Ενολική μορφή του φολικού οξέος

Το φολικό οξύ είναι ένωση αποτελούμενη από τρία διακριτά τμήματα: ένα υδροξυ-αμινο-παράγωγο της πτεριδίνης, Ρ-αμινοβενζοϊκό οξύ και L-γλουταμικό οξύ.



Σχήμα 3: Τα διακριτά τμήματα του φολικού οξέος

Η χημική ονομασία του φολικού οξέος κατά IUPAC είναι (S)-2-(4-((2-άμινο-4-υδροξυπτεριδίνη-6-ύλο)μεθυλάμινο)βενζάμινο)πεντανεδιοϊκό οξύ. Μια άλλη ονομασία του φολικού 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 π-αμινοβενζοϊκό οξύ) ή μία ομάδα συζευγμένων ή μη παραγώγων του. Τα παράγωγα αυτά συντίθενται από διάφορα ανώτερα φυτά, όπως και από μικροοργανισμούς (3).

1.4 Πηγές φολικού οξέος

Καλύτερες πηγές: Οι καλύτερες πηγές φολικού οξέος είναι τα λαχανικά, ειδικά τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Το κρέας, το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα περιέχουν χαμηλά επίπεδα φολικού οξέος. Οι ζωικής προέλευσης τροφές, εκτός από το ήπαρ είναι φτωχές σε φολικό οξύ και μια διατροφή χωρίς φυτικές πηγές της βιταμίνης μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια. Το οξύ αυτό, επίσης παράγεται από αβλαβείς μικροοργανισμούς σε υγιές εντερικό περιβάλλον.

Πηγές φυσικής βιταμίνης B₉: Τα σκούρα, πράσινα, πλατύφυλλα λαχανικά, ο φλοιός σιταριού, το μπρόκολο, τα μπιζέλια, τα σπαράγγια, ορισμένα είδη φασολιών, οι πατάτες, το σπανάκι, το μαρούλι, η μαγιά της μπίρας, τα μανιτάρια, τα καρύδια, τα φιστίκια, τα αυγά, τα ψάρια, το συκώτι, τα φρούτα και οι χυμοί τους, όπως τα ακτινίδια, το αβοκάντο, οι χουρμάδες, οι μπανάνες, τα πορτοκάλια, η σόγια, τα αμύγδαλα, τα κάστανα και η μελάσα. Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1) παρατίθενται ορισμένες τροφές σύμφωνα με την περιεκτικότητά τους σε φολικό οξύ.

Πίνακας 1: Περιεκτικότητα ορισμένων τροφών σε φολικό οξύ (4)

Πλούσιες πηγές	Ήπαρ και νεφροί
Καλές πηγές	Αβοκάντο, φασόλια, τεύτλα, σέλινο, αυγά, ψάρια, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, λαχανάκια Βρυξελλών, λάχανα, κουνουπίδι, μαρούλι, σπανάκι, καρύδια, πορτοκάλια, χυμός από πορτοκάλι, σόγια και προϊόντα από ολικό αλεύρι σιταριού
Φτωχές πηγές	Κοτόπουλο, γάλα σε σκόνη, γάλα, τα περισσότερα φρούτα, κρέατα πλούσια σε μυώδη ιστό, προϊόντα δημητριακών ιδιαίτερα ραφινρισμένων και τα περισσότερα λαχανικά – ρίζες, συμπεριλαμβανομένης και της πατάτας
Απουσία φολικού οξέος	Λίπη, λάδια και ζάχαρη
Συμπληρωματικές πηγές	Ζύμη, σιτάρι και φολικό οξύ του εμπορίου (πτερούλο-L-γλουταμικό οξύ και PGA)

1.5 Μέτρηση της ποσότητας του φολικού οξέος στα τρόφιμα

Η μέτρηση της περιεκτικότητας των τροφίμων σε φολικό οξύ χρησιμοποιώντας παραδοσιακές αναλυτικές μεθόδους, αποδίδουν μικρότερες τιμές περιεκτικότητας. Αυτό συμβαίνει λόγω των ρυθμιστικών διαλυμάτων, τα οποία χρησιμοποιούνται για την ομογενοποίηση των τροφίμων πριν την ανάλυση. Τα διαλύματα αυτά δεν εκχυλίζουν όλη την ποσότητα του φολικού οξέος που περιέχονται στα τρόφιμα. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να γίνεται βελτιωμένη και προσεκτική εκχύλιση.

Ο τρόπος ανάλυσης του φολικού οξέος διαφέρει και εξαρτάται από το είδος του τροφίμου. Συνήθως γίνεται με εκχύλιση ή με κατεργασία των τροφίμων με πεπτιδικά ένζυμα. Γενικά όμως, οι παραπάνω μετρήσεις οδηγούν σε τιμές φολικού οξέος, οι οποίες είναι σημαντικά μικρότερες από την πραγματική περιεκτικότητα του στα τρόφιμα.

1.6 Λειτουργίες φολικού οξέος

Όπως και οι άλλες βιταμίνες του συμπλέγματος Β, το φολικό οξύ δρα ως συνένζυμο σε μεγάλο αριθμό βιοχημικών αντιδράσεων. Είναι μέρος δύο συνενζύμων, τα οποία είναι απαραίτητα στη σύνθεση νέων κυττάρων. Μετά την απορρόφηση του, το φολικό οξύ αλλάζει μορφή με μια σειρά από αναγωγικές αντιδράσεις όπου τελικά σχηματίζονται τουλάχιστον πέντε μορφές συνενζύμων, που η βασική τους ένωση είναι το τετραϋδροφολικό οξύ. Η πρωταρχική δράση των συνενζύμων αυτών είναι η μεταφορά μονάδων με ένα άτομο άνθρακα από τη μία ένωση στην άλλη.

Το φολικό οξύ είναι συνένζυμο για (5):

- ο Τη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη (6)
- ο Τη μετατροπή της σερίνης σε γλυκίνη
- ο Τη σύνθεση του θυμιδικού οξέος (7) (ρυθμιστικό στάδιο της σύνθεσης DNA)
- ο Το μεταβολισμό της ιστιδίνης
- ο Τη σύνθεση των πουρινών (8)

Τα συνένζυμα αυτά είναι υπεύθυνα για τις ακόλουθες σημαντικές λειτουργίες – αντιδράσεις:

- 1) Το σχηματισμό των πουρινών και των πυριμιδίνων τα οποία, με τη σειρά τους, απαιτούνται για τη σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων DNA και RNA, τα οποία είναι ζωτικά για τους πυρήνες όλων των κυττάρων του ζώντος οργανισμού. Αυτή η δράση του φολικού οξέος εξηγεί το σημαντικό ρόλο του στη διαίρεση του κυττάρου και στην αναπαραγωγή.
- 2) Το σχηματισμό της αίμης, δηλαδή της πρωτεΐνης, η οποία περιέχει σίδηρο στο μόριο της αιμοσφαιρίνης.
- 3) Την αλληλομετατροπή του αμινοξέος σερίνη, η οποία περιέχει τρία άτομα άνθρακα, σε γλυκίνη ή το αντίθετο, δηλαδή αμινοξέος που περιέχει δύο άτομα άνθρακα.
- 4) Το σχηματισμό του αμινοξέος τυροσίνη από τη φαινυλαλανίνη, καθώς και του γλουταμινικού οξέος από την ιστιδίνη.
- 5) Το σχηματισμό του αμινοξέος μεθειονίνη από την ομοκυστεΐνη.
- 6) Τη σύνθεση της χολίνης από τη μεθανολαμίνη.
- 7) Τη μετατροπή της νικοτιναμίδης σε N-μεθυλονικοτιναμίδα, η οποία είναι ένας από τους μεταβολίτες της νιασίνης και ο οποίος απεκκρίνεται με τα ούρα.

1.7 Ιδιότητες φολικού οξέος

Το φολικό οξύ είναι μία φωτεινή κρυσταλλική σκόνη, ελαφρά διαλυτή στο νερό, ασταθής σε όξινα διαλύματα, σχετικά ασταθής στη θερμότητα και καταστρέφεται μάλλον εύκολα όταν εκτεθεί στο φως. Σημαντικές ιδιότητες του φολικού οξέος φαίνονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Σημαντικές ιδιότητες του φολικού οξέος (9)

◆ Σαν συνεργάτης της βιταμίνης B ₁₂ το φολικό οξύ είναι βασικό συστατικό για την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων.
◆ Απαραίτητο για την ανάπτυξη και τη διαίρεση όλων των κυττάρων του σώματος.
◆ Βοηθά το μεταβολισμό των πρωτεϊνών και συμβάλλει στην ομαλή ανάπτυξη.
◆ Σημαντικός παράγων στις θεραπευτικές και επουλωτικές διαδικασίες.
◆ Συμβάλλει στη δημιουργία αντισωμάτων για πρόληψη και καταπολέμηση μολύνσεων.
◆ Βασικό συστατικό για την υγεία του δέρματος και των μαλλιών.
◆ Βοηθά στην πρόληψη του πρόωρου ασπρίσματος των μαλλιών.
◆ Ενδείκνυται για περιπτώσεις διάρροιας, υδρωπικίας, στομαχικού έλκους και κλιμακτηριακών προβλημάτων.
◆ Μειώνει την αρτηριοσκλήρυνση και προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα.
◆ Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε θεραπευτικές αγωγές για αρτηριοσκλήρωση, κυκλοφορικές διαταραχές, αναιμία, κακώσεις ή εγκαύματα από ακτινοβολίες.
◆ Είναι απαραίτητο για την αντιμετώπιση της αναιμίας, για τη σύνθεση του DNA και του RNA του οργανισμού.

1.8 Ημερήσια ανάγκη

Το αποθηκευμένο στον οργανισμό φολικό οξύ είναι περίπου 101 μg και εναποθηκεύεται κυρίως στο ήπαρ. Οι κατώτερες ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού στους ενήλικους είναι 100 μg, ενώ 13 μg αποβάλλονται καθημερινά κυρίως από τα ούρα.

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη για το φολικό είναι περίπου 3 mg/kg σωματικού βάρους. Η συνήθης διατροφή περιέχει καθημερινά περίπου 600-700 μg φολικού οξέος, ενώ οι ανάγκες ενός ενήλικα ανθρώπου καλύπτονται με 200 μg περίπου της βιταμίνης. Συνιστάται η πρόσληψη των εξής ημερήσιων αναγκών (3):

- Στους ενήλικους άντρες η ημερήσια πρόσληψη πρέπει να είναι περίπου 200 μg φολικού οξέος.
- Στις ενήλικες γυναίκες η ημερήσια πρόσληψη πρέπει να είναι περίπου 180 μg φολικού οξέος.
- Υψηλές ποσότητες φολικού οξέος της τάξεως 800 μg ημερησίως συνιστώνται κατά την εγκυμοσύνη, όπου τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται ταχέως.
- Στις θηλάζουσες γυναίκες συνιστάται 600 μg ημερήσιας πρόσληψης της βιταμίνης.
- Στα βρέφη συνιστώνται περίπου 50 μg ημερήσιας πρόσληψης φολικού οξέος.
- Στα παιδιά (1-10 ετών) η ημερήσια πρόσληψη πρέπει να είναι περίπου 100-300 μg φολικού οξέος.

Ανεπάρκεια μπορεί να προκληθεί όχι μόνο από χαμηλή πρόσληψη, αλλά και από εμποδιζόμενη απορρόφηση ή από μία ασυνήθιστα υψηλή μεταβολική ανάγκη για τη βιταμίνη. Άτομα, τα οποία καταναλώνουν πολύ αλκοόλ ή άλλα προϊόντα κενά σε θερμίδες, είναι ευπαθή. Επίσης, όλες οι καταστάσεις, οι οποίες συνδέονται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, όπως η εγκυμοσύνη, ο καρκίνος, ή ασθένειες, οι οποίες καταστρέφουν το δέρμα, όπως η ιλαρά, αυξάνουν την ανάγκη για φολικό οξύ (3).

1.9 Τοξικότητα

Δεν υπάρχουν ενδείξεις τοξικότητας ή κάποιων κινδύνων σε περιπτώσεις λήψης σχετικά μεγάλων ποσοτήτων φολικού οξέος, αν και αναφέρεται ότι πρέπει να αποφεύγεται η λήψη ποσοτήτων μεγαλύτερων από 1 mg ημερησίως. Επίσης αναφέρεται ότι μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες ποσότητες μπορούν να εντείνουν τις κρίσεις σε περιπτώσεις επιληπτικών ατόμων (5).

Συμπτώματα τοξικότητας είναι η διάρροια, η αϋπνία και η ερεθιστικότητα. Λόγω της στενής του σχέσης με τη βιταμίνη B₁₂, υψηλή δόση φολικού μπορεί να υπερκεράσει έλλειψη της βιταμίνης B₁₂.

1.10 Συμπτώματα έλλειψης

Η έλλειψη του φολικού οξέος από τον οργανισμό έχει ως συνέπεια τη μη παρεμβολή του 5,10 μεθυλοτετραϋδροφολικού, ώστε να μετατραπεί η δεσοξουρακίλη σε θυμίνη. Με τον τρόπο αυτό, η ελάττωση της σύνθεσης κυρίως της θυμίνης, επηρεάζει τη σύνθεση του DNA, με αποτέλεσμα τη μεγαλοβλαστική παραμόρφωση των ερυθροκυττάρων (5).

Έτσι η έλλειψη φολικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία (10). Η αναιμία οφείλεται στον ανεπαρκή σχηματισμό των νουκλεοπρωτεΐνων, που με τη σειρά τους, προκαλούν προβλήματα ωρίμανσης των μεγαλοβλαστών, δηλαδή των νέων ερυθρών αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα είναι χαμηλά, εξαιτίας του μειωμένου αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επίσης, τα λευκά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια και τα επίπεδα του φολικού οξέος στο αίμα είναι χαμηλά.

Άλλα συμπτώματα είναι η φλεγμαίνουσα εξέρυθρη γλώσσα (γλωσσίτιδα), διαταραχές της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος, οι οποίες συχνά εκδηλώνονται με διαρροϊκές κενώσεις, καθώς και η μειονεκτική σωματική ανάπτυξη. Πρόσφατες έρευνες, μάλιστα, υποδηλώνουν ότι πιθανόν να συνυπάρχει και διανοητική επιβάρυνση. Κατάσταση ανεπάρκειας της βιταμίνης αυτής είναι δυνατόν να προκληθεί από ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη, μειωμένη απορρόφηση ή χρησιμοποίηση ή ακόμη και από κάποιες ασυνήθιστες ανάγκες του ατόμου, οι οποίες προκαλούνται από αυξημένες απώλειες ή απαιτήσεις των ιστών του σώματος.

Η χορήγηση φολικού οξέος σε ασθενείς με μεγαλοβλαστική αναιμία επιφέρει θεαματική ανάρρωση. Το φολικό οξύ, όμως, δεν αντικαθιστά τη βιταμίνη B₁₂ στη θεραπεία της κακοήθους αναιμίας. Παρόλο που η έλλειψη του επιβαρύνει, συνήθως, την κακοήθη αναιμία, ωστόσο μόνο η βιταμίνη B₁₂ θεραπεύει ή εξαφανίζει τα νευρολογικά συμπτώματα (11).

1.11 Αίτια Έλλειψης Φολικού Οξέος

1.11.1 Έλλειψη φολικού οξέος από τη διατροφή

Το ολικό ποσό της βιταμίνης που βρίσκεται στους διάφορους ιστούς του σώματος και κυρίως στο ήπαρ κυμαίνεται από 6-20 mg. Έτσι η αποθηκευμένη βιταμίνη μπορεί να καλύψει τις ανάγκες του οργανισμού για μερικούς μήνες. Γι αυτό είναι σημαντική η καθημερινή λήψη 200 μg φολικού οξέος από τη διατροφή. Το φολικό οξύ βρίσκεται σχεδόν σε όλες τις τροφές, αλλά οι πλουσιότερες σε περιεκτικότητα είναι τα πράσινα λαχανικά και το ήπαρ. Η βιταμίνη καταστρέφεται εύκολα κατά το μαγείρεμα ιδίως σε υψηλές θερμοκρασίες.

Η έλλειψη φολικού οξέος από τη διατροφή δεν είναι σπάνια. Ηλικιωμένα άτομα, άτομα χωρίς οδοντοστοιχία, χαμηλής οικονομικής δυνατότητας, αλκοολικοί και ψυχιατρικοί ασθενείς συχνά στερούνται διατροφής πλούσιας σε φολικό οξύ. Έλλειψη φολικού οξέος παρατηρείται και από βρέφη, τα οποία τρέφονται αποκλειστικά από γάλα κατσίκας (που είναι πολύ φτωχό σε φολικό οξύ). (4)

1.11.2 Εγκυμοσύνη

Συνήθως εκδηλώνεται το τρίτο τρίμηνο της κύησης και οφείλεται στις αυξημένες ανάγκες της εγκύου και του εμβρύου σε φολικό οξύ (αιμοποίηση της εγκύου, ανάπτυξη της μήτρας, του πλακούντα και του εμβρύου) (4).

1.11.3 Λευχαιμία, νεόπλασμα, λέμφωμα, μυέλωμα

Στα νοσήματα αυτά υπάρχει αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης ελαφράς έλλειψης φολικού οξέος λόγω αυξημένων αναγκών για τη δημιουργία του νεοπλασματικού φορτίου (4).

1.11.4 Φλεγμονώδεις καταστάσεις

Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, όπως φυματίωση, ρευματοειδής αθρίτιδα, νόσος Crohn, ψωρίαση, αποφολιδωτική δερματίτιδα, βακτηριακή ανδοκαρδίτιδα και χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις προκαλούν έλλειψη φολικού οξέος εξαιτίας της ανορεξίας και/ή των αυξημένων αναγκών (4).

1.11.5 Ομοκυστεϊνουρία

Έλλειψη φολικού οξέος υφίσταται στους περισσότερους από τους ασθενείς με ομοκυστεϊνουρία και πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη μετατροπή της ομοκυστεϊνης σε μεθειονίνη (4).

1.11.6 Αιμοδιύλιση

Σε αντίθεση με τη βιταμίνη B₁₂, το φολικό οξύ είναι ασθενώς συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, με αποτέλεσμα να αποχωρίζεται εύκολα από αυτές και να χάνεται από την αιμοδιύλιση. Εκτός από αυτήν την απώλεια, οι ασθενείς αυτοί έχουν και πολλούς άλλους παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν στην έλλειψη του φολικού οξέος (π.χ. κακή απορρόφηση, διατροφή) (4).

1.11.7 Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατικά νοσήματα

Στους ασθενείς αυτούς φαίνεται ότι υπάρχει απώλεια φολικού οξέος (>100 μg την ημέρα), πιθανόν λόγω απελευθέρωσης του από τα ηπατικά κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη (4).

1.11.8 Φάρμακα, τα οποία ανταγωνίζονται το φολικό οξύ

Τα φάρμακα αυτά προκαλούν έλλειψη φολικού οξέος εξαιτίας του μηχανισμού δράσης τους. Ονομάζονται «ανταγωνιστές του φολικού οξέος», γιατί αναστέλλουν τη σύνθεση πυριμιδίνης ή γιατί δεσμεύουν το φολικό οξύ και το στερούν έτσι από τον οργανισμό. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων είναι: η μεθοτρεξάτη, η διλαντίνη, η ισονιαζίδη και η πυριμεθανίνη. Στα φάρμακα αυτά συγκαταλέγονται και τα αντισυλληπτικά (4).

2.3.9 Αλκοόλ

Η ελαττωμένη απορρόφηση του φολικού οξέος αλλά και η πτωχή διαίτα, που συχνά χαρακτηρίζει τους αλκοολικούς, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του φολικού οξέος (4).

1.11.10 Διάφορες συγγενείς ανωμαλίες που αφορούν τον μεταβολισμό του φολικού οξέος

Η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ και φολικού οξέος προκαλεί μεγαλοβλαστική αναιμία και μπορεί να οδηγήσει σε μακροκυτταρικές αλλαγές στα ερυθρά αιμοσφαίρια αλλά και σε ουδετερόφυλα (4).

2. ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΟΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

2.1 Εισαγωγή

Το φολικό οξύ είναι μία βιταμίνη ουσιαστική για την ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η ανεπαρκής πρόσληψη του φολικού οξέος κατά τη διάρκεια της σύλληψης και της πρόωρης εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Στην ενήλικη ζωή η ανεπάρκεια φολικού οξέος παράγει μια χαρακτηριστική μορφή αναιμίας («μεγαλοβλαστική»). Η ανεπάρκεια φολικού οξέος, η οποία δεν προκαλεί αναιμία, έχει βρεθεί ότι συνδέεται με υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης. Τέτοιοι βαθμοί ανεπάρκειας φολικού οξέος μπορούν να προκύψουν λόγω ανεπάρκειας φολικού οξέος στη διατροφή ή λόγω της ανεπαρκούς απορρόφησης ή της μεταβολικής χρησιμοποίησης του φολικού οξέος λόγω των γενετικών παραλλαγών. Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, άνοιας και νόσο Alzheimer.

Υπάρχει επομένως ενδιαφέρον για το κατά πόσο τα διαιτητικά συμπληρώματα του φολικού οξέος (ένα τεχνητό χημικό ανάλογο φυσικό φολικό οξύ) μπορούν να βελτιώσουν τη γνωστική λειτουργία των ανθρώπων με κίνδυνο τη γνωστική πτώση που συνδέεται με τη γήρανση ή την άνοια. από την επιρροή της ομοκυστεΐνης του μεταβολισμού ή μέσω άλλων μηχανισμών (12). Υπάρχει κίνδυνος εάν το φολικό οξύ δίνεται στους ανθρώπους με ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές παθήσεις (13,14).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ προκαλεί επίσης ενός τύπου αναιμία ίδιου με αυτήν της ανεπάρκειας φολικού οξέος αλλά και προκαλεί αμετάκλητη ζημία στα κεντρικά και περιφερειακά νευρικά συστήματα. Η χορήγηση φολικού οξέος (15) θα διορθώσει την αναιμία της ανεπάρκειας βιταμίνης B₁₂ και έτσι τη διάγνωση διανοητικής καθυστέρησης αλλά δεν θα αποτρέψει την πρόοδο σε νευρολογικές παθήσεις. Για αυτόν το λόγο οι δοκιμές των συμπληρωμάτων φολικού οξέος μπορούν να περιλάβουν την ταυτόχρονη χορήγηση της βιταμίνης B₁₂.

Σε έρευνα (2003) φάνηκε πως 2 mg φολικού οξέος και 1 mg βιταμίνης B₁₂ καθημερινά για 12 εβδομάδες μείωσαν σημαντικά τις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης. Το φολικό οξύ απαιτείται για την αύξηση και τη διαίρεση των κυττάρων, τη σύνθεση νουκλεϊκού οξέος και στις διαδικασίες επισκευής του DNA. Στα καρκινικά κύτταρα όπου η αντένσταση του DNA και η κυτταροδιαίρεση εμφανίζονται σε γρήγορο ποσοστό, η αφαίρεση του φολικού οξέος ή ο διαταραγμένος μεταβολισμός του, προκαλεί παρεμπόδιση στην αύξηση όγκων. Τα παραπάνω είναι η βάση της λήψης αντιφολικών φαρμάκων στη χημειοθεραπεία του καρκίνου.

Επομένως, οι αυξημένες λήψεις ή συγκεντρώσεις φολικού οξέος προστατεύουν από την ανάπτυξη διάφορων μορφών καρκίνου (16-18). Επίσης, το φολικό οξύ φαίνεται ότι διαδραματίζει έναν διπλό προστατευτικό ρόλο ενάντια στην έναρξη του καρκίνου αλλά και στη διευκόλυνση της αύξησης των νεοπλασματικών κυττάρων (16-20).

2.1.1 Φολικό οξύ και αλκοολισμός

Η ανεπάρκεια του φολικού οξέος έχει παρατηρηθεί στους αλκοολικούς. Μια αναθεώρηση του 1997 της θρεπτικής θέσης των χρόνιων αλκοολικών, βρέθηκε χαμηλή θέση του φολικού οξέος σε περισσότερο από 50% από εκείνους που ερευνήθηκαν (21). Η αιθανόλη παρεμποδίζει την απορρόφηση του φολικού οξέος και αυξάνει την έκκριση του από τους νεφρούς. Επιπλέον, κατά κύριο λόγο άτομα, τα οποία κάνουν κακή χρήση του οινοπνεύματος έχουν διατροφή κακής ποιότητας που δεν παρέχει τη συνιστώμενη κατανάλωση φολικού οξέος (22). Η αυξημένη λήψη φολικού οξέος μέσω της διατροφής ή η κατανάλωση φολικού οξέος μέσω των ενισχυμένων τροφίμων ή των συμπληρωμάτων, μπορεί να είναι ευεργετικές στην υγεία των αλκοολικών.

2.1.2 Καρκίνος του παχέος εντέρου

Η ανεπάρκεια του φολικού οξέος αυξάνει τον κίνδυνο διαφόρων ασθενειών συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του παχέος εντέρου (23). Σε αντίθεση με την επίδραση του καρκίνου από την ανεπάρκεια φολικού οξέος στους κανονικούς ιστούς, διάφορα στοιχεία δείχνουν ότι η μείωση του καταστέλλει την πρόοδο των υπαρχόντων νεοπλασμάτων και ενισχύουν την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στη χημειοθεραπεία. Το φολικό οξύ μεσολαβεί στη μεταφορά ενός άνθρακα απαραίτητο για τη βιοσύνθεση de novo πουρινών και θυμιδίνης και ως εκ τούτου είναι ουσιαστικός παράγοντας για τη σύνθεση και την επισκευή του DNA, όπως επίσης της συντήρησης της ακεραιότητας και της σταθερότητας του DNA. Επιπλέον, το φολικό οξύ μπορεί να έχει επιπτώσεις στα κυψελοειδή επίπεδα της S -αδενοσυλομεθειονίνης, τα οποία ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων μεθυλίωσης και ελέγχου του DNA.

Αν και έχουν χαρακτηριστεί καλά τα αποτελέσματα της μείωσης του φολικού οξέος στην ακεραιότητα του DNA και στην επόμενη ανάπτυξη καρκίνου, την πρόοδο και τη θεραπεία του παχέος εντέρου στα επιθυλιακά κύτταρα, είναι κατά ένα μεγάλο μέρος άγνωστο αυτή τη στιγμή πώς η μείωση φολικού οξέος διαμορφώνει τα συγκεκριμένα προς τα πάνω γονίδια στις διαβάσεις του καρκίνου που ρυθμίζουν αυτές τις διαδικασίες (19).

Ερευνήθηκαν τα αποτελέσματα της μείωσης φολικού οξέος στην έκφραση των γονιδίων που περιλαμβάνονται στις διαβάσεις του καρκίνου σε τέσσερις γραμμές κυττάρων αδενοκαρκινωμάτων άνω και κάτω τελειών σε έναν *in vitro* μοντέλο της ανεπάρκειας φολικού οξέος (20). Τα στοιχεία προτείνουν ότι η ανεπάρκεια του φολικού οξέος έχει επιπτώσεις στην έκφραση των βασικών γονιδίων, τα οποία συσχετίζονται με τον έλεγχο κύκλων κυττάρων, την επισκευή DNA και την αγγειογένεια κατά τρόπο κύτταρο-συγκεκριμένο. Η κύτταρο-ιδιομορφία στις αλλαγές έκφρασης γονιδίων σε απάντηση στην ανεπάρκεια του φολικού οξέος οφείλεται πιθανώς στις σημαντικές διαφορές στα μοριακά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, τα ποσοστά αύξησης και τις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις του φολικού οξέος μεταξύ των τεσσάρων γραμμών κυττάρων.

Έχουν ερευνηθεί οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το φολικό οξύ έχει επιπτώσεις στη σταθερότητα του DNA στα αποθανατισμένα κετονικά ανθρώπινα κολονοκύτταρα (HCEC). Η θραύση σκελών DNA, το μικροσωμάτιο ουρακίλης και η επισκευή DNA, σε απάντηση στην οξειδωση και τη ζημιά αλκυλοποίησης, καθόρισαν τα ικανοποιητικά και ανεπαρκή επίπεδα φολικού οξέος κολονοκυττάρων από τη

μονοκύτταρη ηλεκτροφόρηση πηκτωμάτων. Επιπλέον, η μεθυλική ενσωμάτωση στο γονιδιακό DNA μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το βακτηριακό ένζυμο SssI μεθύλαση.

Το καλλιεργημένο ανθρώπινο DNA κολονοκυττάρων περιείχε ενδογενή σπασίματα και την ουροκήλη σκελών. Η ανεπάρκεια φολικού οξέος αύξησε σημαντικά τη θραύση σκελών και το μικροσωμάτιο ουρακίλης σε αυτά τα κύτταρα. Αυτή η αρνητική επίπτωση στη σταθερότητα του DNA ήταν εξαρτημένη από τη συγκέντρωση σε επίπεδα, τα οποία βρέθηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα (1-10 ng/ml).

Η μεθυλίωση του DNA μειώθηκε σε HCEC, η οποία αυξήθηκε λόγω έλλειψης φολικού οξέος. Αντιθέτως, η υπερμεθυλίωση δεν ήταν εξαρτημένη από τη συγκέντρωση. Η ανεπάρκεια του φολικού οξέος εξασθένησε τη δυνατότητα HCEC να αποκατασταθεί η οξειδωση και η ζημιά αλκυλοποίησης. Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν ότι το φολικό οξύ διαμορφώνει την επισκευή του DNA, τη θραύση σκελών DNA και το μικροσωμάτιο ουρακίλης στα αποθανατισμένα ανθρώπινα κολονοκύτταρα και ότι η ανεπάρκεια φολικού οξέος μειώνει ουσιαστικά τη σταθερότητα DNA σε αυτά τα κύτταρα (23).

2.1.3 Καρκίνος του τραχήλου

Η χαμηλή θέση του φολικού οξέος μπορεί να είναι σημαντική στην αιτιολόγηση διαφόρων επιθυλιακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του τραχήλου. Το φολικό οξύ είναι ουσιαστικό στη σύνθεση των πουρινών, των νουκλεοτιδίων, της πιριμιδίνης και της θυμιδίνης και είναι πιθανόν οι δυσαναλογίες στους προδρόμους του DNA να επηρεάζουν αρνητικά τη σταθερότητα του DNA και να μπορούν τελικά να οδηγήσουν στον κακοήγη μετασχηματισμό. Αναφέρεται η ανάπτυξη μιας τροποποιημένης δοκιμής που χρησιμοποιείται για το βακτηριδιακό γλυκοσυλιωμένο DNA ενζυμικής ουρακίλης επισκευής DNA, για να ανιχνευτεί η ουρακίλη στο ανθρώπινο DNA (24).

Ερευνήθηκαν με συγκεκριμένη δοκιμή η επίδραση των επιπέδων της διάταξης του φολικού οξέος και της δεοξυριδίνης στο μικροσωμάτιο ουρακίλης στα κανονικά ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και τα καλλιεργημένα ανθρώπινα κύτταρα όγκων. Τα *hela cells*¹ και τα περιφερειακά λεμφοκύτταρα που επώαστηκαν ως αγαρόζη-ενσωματωμένα νουκλεοτίδια, με μία μονάδα γλυκοσυλιωμένου DNA ουρακίλης ανά mg του DNA, περιείχαν χαμηλά επίπεδα ουρακίλης στο DNA τους. Και τα *hela cells* και τα υποκινημένα λεμφοκύτταρα που καλλιεργήθηκαν μέσω της αύξησης της ανεπάρκειας του φολικού οξέος. Η επώαση των λεμφοκυττάρων σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια φολικού οξέος αύξησε σημαντικά το επίπεδο ουρακίλης που ανιχνεύθηκε έναντι των κυττάρων ελέγχου (25).

Τα *hela cells* παρουσίασαν αύξηση στη συγκεκριμένη ζημιά DNA (σπάσιμο σκελών). Η δεοξυριδίνη αύξησε σημαντικά το επίπεδο ουρακίλης που ανιχνεύθηκε στο DNA της ανεπάρκειας φολικού οξέος και *Hela* ελέγχου κυττάρων. Φαίνεται ότι αυτή η τροποποιημένη δοκιμή κομητών ανιχνεύει συγκεκριμένα την ουρακίλη στα ενιαία ανθρώπινα κύτταρα. Πρέπει, επομένως, να αποδειχθεί πολύτιμος ο καθορισμός του ρόλου της θέσης του φολικού οξέος στην αστάθεια και τον καρκίνο του DNA.

¹ Κύτταρα που χρησιμοποιούνται για μελέτη κυτταρικών διαδικασιών, αρχικά λήφθηκαν από καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας.

2.1.4 Καρκίνος των ωοθηκών

Χαμηλή λήψη υδροδιαλυτής βιταμίνης Β, φολικού οξέος συνδέεται με το στήθος και την ορθοκολιτική καρκινογένεση, ειδικά μεταξύ των οινοπνευματοδών ποτών. Εντούτοις, είναι περιορισμένα τα επιδημιολογικά στοιχεία, τα οποία συνδέουν συγκεκριμένα την πρόσληψη φολικού οξέος με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών.

Σε σουηδική έρευνα εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φολικού οξέος από τις τροφών και της εμφάνισης καρκίνου του συνολικού επιθηλίου των ωοθηκών και των υποκατηγοριών της με την ανάλυση των στοιχείων (ομάδα βασισμένη σε πληθυσμό καρκινοπαθώς γυναικών, ηλικίας 38-76, η οποία είχε συμπληρώσει ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων) (16). Η ελλατωμένη πρόσληψη φολικού οξέος συνδέθηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στο επιθήλιο των ωοθηκών. Μεταξύ των γυναικών που κατανάλωσαν περισσότερο από 20 g αιθανόλης (2 ποτά) την εβδομάδα, υπήρξε ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της εισαγωγής φολικού οξέος και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του επιθηλίου των ωοθηκών. Αλλά και μεταξύ των γυναικών που κατανάλωσαν 20 g ή λιγότερο αιθανόλης την εβδομάδα δεν υπήρξε καμία τέτοια συσχέτιση.

Η συσχέτιση μεταξύ του φολικού οξέος και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ουσιαστικά δεν ποίκιλε μεταξύ των υποκατηγοριών του καρκίνου στο επιθήλιο των ωοθηκών.

Τα συμπεράσματα, τα οποία προκύπτουν είναι ότι η υψηλή εισαγωγή φολικού οξέος μπορεί να διαδραματίσει βασικό ρόλο στη μείωση του κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών, ειδικά μεταξύ των γυναικών που καταναλώνουν αιθανόλη.

2.1.5 Καρκίνος της ουροδόχου κύστης

Ατομα με μειωμένη πρόσληψη φολικού οξέος, εμφανίζουν κίνδυνο για καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Σε μελέτη αξιολογήθηκε η πρόσληψη φολικού οξέος σε 409 ασθενείς με καρκίνο κυστών και 451 υγιείς (17). Χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων για να υπολογιστεί το φολικό οξύ (μg/kcal/ημέρα), αντίστοιχα φολικό οξύ φυσικών τροφών (DFE) από τις πηγές τροφίμων (μg DFE/kcal/ημέρα) και DFE² από όλες τις πηγές (μg DFE/kcal/ημέρα).

Οι ασθενείς με καρκίνο κύστεων, παρουσίασαν -στατιστικά σημαντικά μειωμένη πρόσληψη φολικού οξέος από τα θέματα ελέγχου για φολικό οξύ τροφίμων και DFE από τις πηγές τροφίμων-, αλλά όχι για DFE από όλες τις πηγές. Στις πιο υψηλές προσλήψεις φολικού οξέος, υπήρξε 54% μειωμένος κίνδυνος για το καρκίνο της ουροδόχου κύστης μετά από τη ρύθμιση της ηλικίας, του φύλου, της εθνικότητας, του καπνίσματος και της συνολικής ενεργειακής λήψης. Ομοίως, η υψηλή πρόσληψη φολικού οξέος συνδέθηκε με 59% μειωμένο κίνδυνο για DFE από πηγές τροφίμων και 35% μειωμένο κίνδυνο για DFE από όλες τις πηγές.

Συμπερασματικά, η υψηλή πρόσληψη φολικού οξέος συνδέθηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Αυτά τα στοιχεία μπορεί να έχουν σημαντική επίπτωση στην πρόληψη καρκίνου, εντούτοις, θα απαιτηθούν μεγάλες κλινικές δοκιμές βασισμένες στον πληθυσμό, για να τα επιβεβαιώσουν.

² Φολικό οξύ φυσικών τροφών

2.1.6 Καρδιαγγειακές παθήσεις

Τα τελευταία χρόνια το φολικό οξύ αναφέρεται και ως «θαυματουργή» ουσία με σημαντικό ρόλο στις μεταβολικές λειτουργίες του οργανισμού και επιπλέον μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. Η ομοκυστεΐνη είναι ένα αμινοξύ (προϊόν απομεθυλίωσης της μεθειονίνης), το οποίο δεν αποτελεί κανονικό συστατικό των πρωτεϊνών. Έχει διαπιστωθεί ότι αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο αίμα αποτελεί αιτία καρδιαγγειακών επεισοδίων (26).

Μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση φολικού οξέος σε συνδυασμό με τη βιταμίνη B₁₂ αυξάνει τη ροή του αίματος με αποτέλεσμα να μειώνετε η συγκέντρωση ομοκυστεΐνης (9). Ωστόσο, έχουν διατυπωθεί και αντίθετες απόψεις ως προς την αποτελεσματικότητα της χορήγησης βιταμινών του συμπλέγματος B (σε ποσότητες πέραν των διατροφικά απαιτούμενων) για την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων (27-28).

Το φολικό οξύ είναι μια κρίσιμη βιταμίνη στον καθορισμό των επιπέδων ομοκυστεΐνης πλάσματος, ο οποίος είναι στη συνέχεια ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Αποτελέσματα μεγάλων κλινικών δοκιμών με τη διαιτητική συμπλήρωση φολικού οξέος (29), βιταμίνης B₁₂ και βιταμίνης B₆ (28) έχουν δείξει ότι η ομοκυστεΐνη μειώνοντας τη θεραπεία είναι αποτελεσματική στη δευτεροβάθμια πρόληψη των θανατηφόρων τραυμάτων (27,30,31), αλλά δεν είχαν καμία επίδραση στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει αναφερθεί στους ηλικιωμένους με γνωστική εξασθένιση (π.χ. άνοια) και ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη.

Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης είναι, επίσης συχνά στους ασθενείς με χρόνιες νόσους συμπεριλαμβανομένης της ρευματοειδής αρθρίτιδας, της συστημικής ψωρίασης, του ερυθρελάτου λύκου (ΣΕΛ) και της χρόνιας ψωριασικής αρθρίτιδας, οι οποίες έχουν τάση για επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση που οδηγεί στους αυξημένους θανάτους από τα καρδιαγγειακά γεγονότα.

Τα συνολικά αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης (tHcy) μπορούν να περιληφθούν στην αιτιολογία της καρδιαγγειακής νόσου, ενώ μπορούν να οδηγήσουν σε πρόβλημα των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αρτηριακών τοιχωμάτων. Η λήψη φολικού οξέος μπορεί να βοηθήσει στην αποτροπή καταστρεπτικών αποτελεσμάτων με τη μείωση της tHcy. Πρόσφατη μελέτη έχει δείξει μία αντιαθηρογενή ιδιότητα του φολικού οξέος στην προστασία των λιποπρωτεϊνών από την οξειδωση (32). Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε μία τεχνική προσέγγισης σε ζωντανούς οργανισμούς. Η λιποπρωτεΐνη VLDL (πολύ χαμηλής πυκνότητας) και η λιποπρωτεΐνη LDL (χαμηλής πυκνότητας), απομονώθηκαν και οξειδώθηκαν έπειτα από παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων είτε του φολικού οξέος είτε του s-μεθύ-τετραϋδροφολικού (S-MTHF).

Από πειράματα σε γυναίκες, μετά τη λήψη συμπληρώματος (1 mg/ημ) φολικού οξέος, απομονώθηκε η VLDL (πριν και μετά τη λήψη) για την οξειδωση του S-MTHF, και ως αποτέλεσμα το φολικό οξύ αύξησε σημαντικά την αντίσταση της VLDL και της LDL στην οξειδωση. Μετά τη λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος, η tHcy μειώθηκε, το φολικό οξύ ορού αυξήθηκε και η VLDL και η LDL επέδειξαν σημαντική αύξηση αντίστασης στην οξειδωση. Τα αποτελέσματα φανερώνουν ότι η τεχνητή μόνο ενεργός μορφή του φολικού οξέος S-MTHF έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Επίσης, στους ζωντανούς οργανισμούς, καταδείχτηκε ότι η λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος μείωσε την tHcy και προστατεύσε τη VLDL και τη LDL από την οξειδωση. Τα συμπεράσματα αυτά παρέχουν περαιτέρω υποστήριξη για

τη λήψη των συμπληρωμάτων φολικού οξέος στην ενίσχυση πρόσληψης της αθηροσκλήρυνση.

Η αθηροσκλήρυνση είναι μια σημαντική αιτία της καρδιαγγειακών νοσημάτων και της θνησιμότητας τα τελευταία χρόνια. Η υπερομοκυστεϊναιμία αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για πρόωρη αθηροσκλήρυνση και φλεβική θρόμβωση. Προτείνεται ότι η χορήγηση φολικού οξέος, βιταμίνης B₆ και βιταμίνης B₁₂ μπορεί να μειώσει τα επίπεδα ομοκυστεϊνης.

Από πειραματική μελέτη σε κουνέλια, προκλήθηκε υπερομοκυστεϊναιμία (για 2 μήνες) με τη χορήγηση μεθειονίνης και μελετήθηκαν τα αποτελέσματα του φολικού οξέος, της βιταμίνης B₆ και της βιταμίνης B₁₂ στα επίπεδα ομοκυστεϊνης (30). Έλαβαν μέρος συνολικά 40 κουνέλια, τα οποία διαιρέθηκαν σε 4 ομάδες. Σε κάθε ομάδα αντίστοιχα χορηγήθηκε: μεθειονίνη (100 mg/kg/ημέρα), μεθειονίνη (100 mg/kg/ημέρα) συν τη βιταμίνη B₆ (30 mg/kg/ημέρα), μεθειονίνη (100 mg/kg/ημέρα) συν τη βιταμίνη B₁₂ (80 mg/kg/ημέρα) και μεθειονίνη (100 mg/kg/ημέρα) συν το φολικό οξύ (20 mg/kg/ημέρα). Η μείωση των επιπέδων της μεθειονίνης στην πρώτη ομάδα ήταν σημαντικές σε σχέση με τη δεύτερη και τρίτη ομάδα. Η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος οδήγησε σαφώς σε μείωση των επιπέδων ομοκυστεϊνης, η βιταμίνη B₁₂ ήταν λίγο αποτελεσματική ενώ η βιταμίνη B₆ δεν παρουσίασε καμία επίδραση. Ακόμη, προέκυψε ότι η επεξεργασία φολικού οξέος μπορεί να είναι ικανοποιητική για τα αρνητικά αποτελέσματα ομοκυστεϊνης.

Πραγματοποιήθηκε έρευνα για τον καθορισμό της επίδραση της μακροπρόθεσμης θεραπείας με μεθοτρεξάτης (MTX) και της λήψης συμπληρώματος φολικού οξέος στα επίπεδα διατροφής και ομοκυστεϊνης στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (33). Έλαβαν μέρος συνολικά 79 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν χαμηλή δόση MTX για 1 χρόνο. Οι ασθενείς έλαβαν ψευδοφάρμακο ή 5 ή 27,5 mg συμπληρώματος φολικού οξέος την εβδομάδα. Καθορίστηκαν τα επίπεδα φολικού οξέος, ερυθροκυττάρων και ομοκυστεϊνης. Το διατροφικό φολικό οξύ των ασθενών, οι οποίοι έλαβαν χαμηλή δόση MTX μειώθηκε χωρίς λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος. Τα επίπεδα ομοκυστεϊνης αυξήθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια ενός έτους στην ομάδα ψευδοφαρμάκου (34). Τα χαμηλά επίπεδα διατροφικού φολικού οξέος και η υπερομοκυστεϊναιμία εμφάνισαν τη μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα ψευδοφαρμάκου απ' ό,τι στις ομάδες με λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος (86). Το συμπέρασμα, το οποίο προκύπτει είναι ότι για τη μακροπρόθεσμη, χαμηλή θεραπεία δόσεων MTX, υπάρχουν τουλάχιστον 3 λόγοι να εξεταστεί η χορήγηση συμπληρώματος φολικού οξέος:

- (1) για να αποτραπεί η τοξικότητα MTX,
- (2) για να αποτραπεί ή να ελεγχθεί η ανεπάρκεια φολικού οξέος και
- (3) για να αποτραπεί η υπερομοκυστεϊναιμία, η οποία θεωρείται από πολλούς μελετητές παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις.

Η χορήγηση τουλάχιστον 500 mg φολικού οξέος απαιτείται καθημερινά για τον έλεγχο της υπερομοκυστεϊναιμίας. Το ποσό αυτό είναι δύσκολο να καλυφθεί μέσω διατροφικών επιλογών επειδή τα τρόφιμα έχουν χαμηλό περιεχόμενο και βιολογική διαθεσιμότητα φολικού οξέος.

Στόχος της μελέτης ήταν να ασχοληθεί με τη σύγκριση των ποσών πρόσθετου φολικού οξέος, τα οποία προέρχονται από συνδυασμό πλούσιων και ενισχυμένων τροφίμων φολικού οξέος ή συμπληρώματα στις συνολικές συγκεντρώσεις ομοκυστεϊνης (35). Στην έρευνα έλαβαν μέρος είκοσι ασθενείς με υπερομοκυστεϊναιμία και στεφανιαία νόσο (31). Στους ασθενείς χορηγήθηκαν καθημερινά συνδυασμός τροφίμων 500 mg φολικού οξέος ή μια κάψουλα 500 mg συνθετικού φολικού οξέος πάνω από 2-5 εβδομάδες. Το φολικό οξύ αυξήθηκε

εμφανώς και η tHcy μειώθηκε και στις δύο θεραπείες. Τα τρόφιμα, πλούσια σε φολικό οξύ μείωσαν την tHcy κατά 8,6% και οι συνθετικές κάψουλες φολικού οξέος κατά 8%. Η μελέτη αυτή (33) παρουσίασε, για πρώτη φορά, ότι διατροφή πλούσια σε φολικό οξύ είναι τόσο αποτελεσματική όσο και οι κάψουλες φολικού οξέος στις μειωμένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης και προσθέτει περαιτέρω υποστήριξη στη σύσταση διατροφής για αποτροπή καρδιαγγειακών παθήσεων.

Μετά από μεταμόσχευση καρδιάς, συχνά εμφανίζεται υπερομοκυστεϊναιμία, αλλά η αυξημένη λήψη φολικού οξέος προκαλεί μείωση στις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης. Το 1998 στο Καναδά, σε εθνικό επίπεδο, τα τρόφιμα ενισχύθηκαν σε φολικό οξύ. Έγινε αξιολόγηση (34) της ενίσχυσης του φολικού οξέος σε σχέση με τη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στον πληθυσμό με μεταμόσχευση καρδιάς.

Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις συνολικής ομοκυστεΐνης, φολικού οξέος και κοβαλαμίνης, πριν την ενίσχυση αλλά και μετά. Η ανάλυση επαναλήφθηκε μετά τη συγκεκριμένη λήψης συμπληρώματος πολυβιταμίνης για 10 βδομάδες. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις tHcy βασικών γραμμών και στις συγκεντρώσεις φολικού οξέος μεταξύ 1997 και 1998. Εντούτοις, βρέθηκε μείωση στις συγκεντρώσεις της κοβαλαμίνης ορού, συσχετισμό μεταξύ μειωμένων συγκεντρώσεων κοβαλαμίνης και μεθειονίνης γενότυπου synthase A 27566, αλλά όχι με κοινούς πολυμορφισμούς, οι οποίοι συνδέθηκαν με την ομοκυστεΐνη του μεταβολισμού. Μετά από λήψη συμπληρώματος πολυβιταμίνης, παρατηρήθηκε μία τάση προς την περαιτέρω μείωση στις συγκεντρώσεις tHcy και σημαντική αύξηση του φολικού οξέος και κοβαλαμίνης ορού στις συγκεντρώσεις.

Η εθνική ενίσχυση φολικού οξέος συνδέθηκε με μειωμένη tHcy και αύξηση των συγκεντρώσεων φολικού οξέος στον πληθυσμό με μεταμόσχευσης καρδιάς. Η πρόσθετη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμινών προκάλεσε περαιτέρω μείωση στη tHcy και αύξηση φολικού οξέος. Τέλος, η ενίσχυση του φολικού οξέος παρουσίασε ανεπάρκεια κοβαλαμίνης σε μερικούς ασθενείς, η οποία συνδέθηκε με τη μεθειονίνη και με την αλλαγή synthase A27566.

2.1.7 Ψωρίαση

Η ψωρίαση αποτελεί χρόνια δερματική πάθηση, η οποία συνδέεται σημαντικά με την παχυσαρκία, το διαβήτη, την υπέρταση, την υπερουριαιμία και τη δυσλιπιδαιμία (36-38). Έχει αναφερθεί ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θανάτου από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τα οποία συνδέονται με τη δριμύτητα ψωρίασης. (Mallbris και λοιποί) ότι οι ασθενείς που νοσηλεύονται για την ψωρίαση, και που επηρεάζονται από τη βαριά μορφή ψωρίαση, έχουν μια εμφανώς αυξημένη τυποποιημένη αναλογία θνησιμότητας για τις στεφανιαίες καρδιακές παθήσεις, την εγκεφαλοαγγειακή ασθένεια και την πνευμονική εμβολή (39). Οι βιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι κρύβονται κάτω από την ένωση μεταξύ της ψωρίασης και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας δεν είναι απολύτως σαφείς. Διάφοροι παράγοντες και συνοδοί νοσηρότητας τρόπου ζωής μπορούν να αυξήσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στα άτομα με την ψωρίαση.

Επιπλέον, προτάθηκε ότι μια αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης και οι σχέσεις της με τις αλλαγμένες ενδοθηλιακές μεταδιδόμενες μέσω κυττάρων πρωτεΐνες που συνδέονται με τα αυξανόμενα λιπίδια και την οξειδωση λιποπρωτεϊνών μπορούν να διαδραματίσουν έναν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των ανθυποθρομβωτικών γεγονότων στους ασθενείς με ψωρίαση (40). Τα αυξημένα επίπεδα υπερομοκυστεϊναιμίας μπορούν να συνδεθούν με την ανεπάρκεια φολικού

οξέος. Μια ήπια ανεπάρκεια φολικού οξέος στους ασθενείς με ψωρίαση έχει τεθεί συμπαράγοντας (41), και επιβεβαιώθηκε πρόσφατα από δύο ανεξάρτητες μελέτες (40). Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα φολικού οξέος συσχετίζονται με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης και με την ένταση της κλινικής εικόνας της ψωρίασης. Ο μηχανισμός μιας πιθανής ανεπάρκειας φολικού οξέος στην ψωρίαση δεν είναι απολύτως σαφής, αλλά μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της μειωμένης απορρόφησης από το έντερο ή/και της αυξημένης χρησιμοποίησης βιταμινών στο δέρμα. Μια σχέση μεταξύ της γαστροεντερικής ασθένειας και της ψωρίασης ή της ψωριασικής αρθρίτιδας έχει προταθεί (42).

Οι μικροσκοπικές αλλαγές στο έντερο των ασθενών με την ενεργό ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα χωρίς συμπτώματα εντέρων εμφανίζονται να είναι αρκετά κοινές (43,44). Εντούτοις, ο πλέον πιθανός μηχανισμός της ανεπάρκειας φολικού οξέος φαίνεται πως έχει αυξημένη χρησιμοποίηση φολικού οξέος από τα επιδερμικά κύτταρα δερμάτων ως συνέπεια το γρήγορο ποσοστό κύκλου εργασιών (45).

Επιπλέον, πρόσφατα στοιχεία παρουσίασαν μια βελτίωση της ευαισθησίας ινσουλίνης στα άτομα που λαμβάνουν τη συμπλήρωση με το φολικό οξύ για 12 εβδομάδες μαζί με μια μείωση της ομοκυστεΐνης (46). Αν και η λήψη συμπλήρωσης με το φολικό οξύ δεν είναι αποτελεσματική στη βελτίωση της ψωρίασης, εμφανίζεται ως λογική θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με τη μέτρια έως βαριάς μορφής ψωρίαση που έχουν υπερομοκυστεϊναιμία.

Οι δερματολόγοι χρησιμοποιούν μεθοτρεξάτη κυρίως για να θεραπεύσουν την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα. Μια πρόσφατη ευρωπαϊκή έρευνα έδειξε ότι ακριβώς κάτω από τα δύο τρίτα των δερματολόγων ορίστε τη συμπλήρωση με φολικό οξύ και μεθοτρεξάτη στους ασθενείς ψωρίασης η πιο κοινή θεραπευτική αγωγή δόσεων είναι 5 mg καθημερινά, εκτός από την ημέρα της χορήγησης μεθοτρεξάτης (47). Η πιο πρόσφατη αναθεώρηση στη λήψη συμπλήρωσης φολικού οξέος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη για τους ασθενείς με την ψωρίαση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η χρήση φολικού οξέος αυξάνει την πιθανότητα της αποτελεσματικής, μακροπρόθεσμης, ανεκτής και τοξικότητα-ελεύθερης θεραπείας για τους ασθενείς που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη (48). Εντούτοις, μια πιο πρόσφατη μελέτη 12 εβδομάδων, έδειξε ότι η καθημερινή συμπλήρωση με 5 mg φολικού οξέος μείωσε την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης στους ασθενείς με ψωρίαση (49) Μια παρόμοια μελέτη στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα εξέθεσε μια πιθανή επίδραση μείωση του φολικού οξέος στην αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης, αλλά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτή η επίδραση είναι, ενδεχομένως, μικρή και θα μπορούσε να υπερνικηθεί από την ελαφρώς αυξημένη δόση μεθοτρεξάτης χωρίς αυξημένη τοξικότητα.

Αυτό απαραίτητως δεν δείχνει ότι το φολικό οξύ δεν είναι ευεργετικό σε αυτές τις περιπτώσεις. Παραμένει πιθανό ότι το φολικό οξύ μειώνει την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης σε έναν μεγαλύτερο βαθμό από την μείωση της αποτελεσματικότητας, με αυτόν τον τρόπο παράγοντας ένα γενικό όφελος, ακόμα κι αν η δόση της μεθοτρεξάτης που απαιτείται για να ελέγξει την ασθένεια αυξάνεται (50).

Καθόσον, υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο στην αποτελεσματικότητα. Στην πραγματικότητα, η ποικιλία της δόσης και του συγχρονισμού του φολικού οξέος δεν εμφανίζεται να έχει επιπτώσεις στην αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης, ενώ ο ακριβής συγχρονισμός της συμπλήρωσης φολικού οξέος μπορεί να διαδραματίσει έναν σχετικό ρόλο στη διατήρηση της θεραπευτικής επίδρασης της μεθοτρεξάτης. Όταν δίνεται το φολικό οξύ 24 ώρες ενώπιον της

διοίκησης μεθοτρεξάτης, παρατηρείται μια μείωση της αποτελεσματικότητας της μεθοτρεξάτης (51).

2.1.8 Alzheimer

Τα πρόσφατα επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία προτείνουν ότι άτομα με χαμηλά επίπεδα φολικού οξέος και υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης, διατρέχουν αυξανόμενο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου Alzheimer, αλλά ο μηχανισμός είναι άγνωστος.

Εξετάστηκε η υπόθεση ότι ο εξασθενημένος μεταβολισμός ως αποτέλεσμα της ανεπάρκειας φολικού οξέος και των υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης προωθεί τη συσσώρευση της ζημιάς του DNA και ευαισθητοποιεί τους νευρώνες amyloid στην τοξικότητα β-επιπέδων. Η επώαση των υποκάμπειων σχηματισμών² στην ανεπάρκεια φολικού οξέος ή παρουσία μεθοτρεξάτης (ανασταλτικός παράγοντας για το μεταβολισμό του φολικού οξέος) ή ομοκυστεΐνης, προκάλεσε τη νέκρωση κυττάρων και κατέστησε τους νευρώνες τρωτούς στο θάνατο.

Η ανεπάρκεια μεθυλικής χορήγησης προκάλεσε το μικροσωμάτιο ουρακίλης και τη ζημιά DNA και ενδυνάμωσε πολύ την τοξικότητα abeta ως αποτέλεσμα της επισκευής της προσκληθείσας οξειδωτικής τροποποίησης των βάσεων του DNA. Μία έρευνα σε ποντίκια έδειξε ότι η ανεπάρκεια φολικού οξέος και ομοκυστεΐνης εξασθενίζουν την επισκευή DNA στους νευρώνες, η οποία τους ευαισθητοποιεί στην οξειδωτική ζημιά.

Μία άλλη έρευνα σε ηλικιωμένο πληθυσμό, εξέτασε τη σχέση της ομοκυστεΐνης με τον κίνδυνο της πρόσφατης διαγνωσθείσας άνοιας και της νόσου Alzheimer. Ανεξάρτητα από την υπερομοκυστεϊναιμία και τους άλλους παράγοντες σύγχυσης οι χαμηλές συγκεντρώσεις φολικού οξέος ($\leq 11,8$ nmol/l) συνδέθηκαν με το αυξημένο κίνδυνο άνοιας και Alzheimer, ενώ δεν υπήρξε σημαντική ένωση για την βιταμίνη B₁₂.

Προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις tHcy πλάσματος και οι χαμηλές συγκεντρώσεις ορών φολικού οξέος είναι ανεξάρτητοι παράγοντες της ανάπτυξης άνοιας και της νόσου Alzheimer.

Από μία καναδική μελέτη της υγείας και γήρανσης, όπου έλαβαν μέρος 446 άτομα με φυσική δραστηριότητα και μετρήθηκε το φολικό οξύ τους. Μετά από 5 χρόνια, 194 άτομα εμφάνισαν εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια, 65 είχαν άνοια και 45 Alzheimer.

Το φολικό οξύ συνδέθηκε με τον κίνδυνο του Alzheimer και εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων στις ρυθμισμένες αναλύσεις πριν τον συνυπολογισμό της άσκησης, η συσχέτιση μεταξύ φολικού οξέος, άνοιας και Alzheimer ήταν 29% και 25% χαμηλότερες αντίστοιχα.

Η άσκηση ήταν ένας σημαντικός παράγοντας σύγχυσης της σχέσης φολικού οξέος-Alzheimer-άνοιας αλλά και της αποφυγής εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων. Αντίθετα από το φολικό οξύ, η άσκηση συνδέθηκε σημαντικά με το Alzheimer και την άνοια στις ρυθμισμένες αναλύσεις.

² Τμήμα του εγκεφάλου, το οποίο σχετίζεται με την μνήμη και την μάθηση.

2.1.9 Αναιμία

Η αναιμία εμφανίζεται όταν υπάρχει ανεπαρκής αιμογλοβίνη στα ερυθροκύτταρα του αίματος για να φέρει αρκετό οξυγόνο στα κύτταρα και τους ιστούς. Μπορεί να προκύψει από μια ευρεία ποικιλία ιατρικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης της ανεπάρκειας του φολικού οξέος. Με την ανεπάρκεια του φολικού οξέος, το σώμα μπορεί να παράγει μεγάλα ερυθροκύτταρα του αίματος που δεν περιέχουν την επαρκή αιμογλοβίνη, η ουσία στα ερυθροκύτταρα του αίματος που φέρνει το οξυγόνο στα κύτταρα του σώματός.

Η ανεπάρκεια φολικού οξέος εμπλέκεται με την αιτιολογία της αναιμίας διατροφικής έλλειψης και των δυσμενών εκβάσεων εγκυμοσύνης για το έμβρυο (5). Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη θέση του φολικού οξέος όσον αφορά τα κορίτσια της εφηβείας και των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Από μία έρευνα όπου διεξάχθηκε στην Σρι Λάνκα, σε γυναίκες ηλικίας 19-30, αξιολογήθηκε η σχέση της αναιμίας με τα χαμηλά επίπεδα φολικού οξέος. Λήφθηκαν στοιχεία όπως η κατανάλωση τροφίμων με βάση την κοινωνικοοικονομική θέση και τα ανθρωπομετρικά στοιχεία, ενώ μετρήθηκαν συγκεντρώσεις της Hb, του φολικού οξέος ορού, της βιταμίνης B₁₂, της φεριτίνης και της ομοκυστεΐνης πλάσματος. Το 43% των θεμάτων που μελετήθηκαν είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις ορού φολικού οξέος (3 ng/ml) και το 47% είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις Fe (φεριτίνη ορού <20 μg/l).

Η γενική επικράτηση της αναιμίας ήταν 12,9% και 43,9% των αναιμικών θεμάτων είχε χαμηλά επίπεδα φολικού οξέος και χαμηλή συγκέντρωση φεριτίνης (φεριτίνη ορού <12 μg/l).

Οι χαμηλές συγκεντρώσεις φολικού οξέος καθώς και η χαμηλή συγκέντρωση φεριτίνης συνδέθηκαν με την αναιμία. Η συγκέντρωση φολικού οξέος ορού συνδέθηκε με τη λήψη φολικού οξέος όπως αποδεικνύεται από έναν υπολογισμένο δείκτη φολικού οξέος. Ο δείκτης συνδέθηκε αντιστρόφως, με το κοινωνικό επίπεδο και θετικά με το οικονομικό επίπεδο θέσης και μόρφωσης. Σ' αυτή την έρευνα του πληθυσμού με χαμηλά επίπεδα φολικού οξέος, εκτός από τα μειωμένα επίπεδα φεριτίνης συνδέθηκαν με την αναιμία. Η υψηλή επικράτηση της χαμηλής πρόσληψης φολικού οξέος που παρατηρήθηκε, δίνει έμφαση στην ανάγκη της εκπαίδευσης της διατροφής ώστε να βελτιωθούν οι λήψεις φολικού οξέος, φερριτίνης και άλλων μικροθρεπτικών στοιχείων μεταξύ των εφήβων κοριτσιών και νέων γυναικών.

Μία άλλη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε στην Αφρική (10), για να αξιολογήσει τη συμβολή του σιδήρου, του φολικού οξέος και της ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂ στην αναιμία, στις έγκυες γυναίκες. Η πλειοψηφία των γυναικών (54%) ήταν στο τρίτο τρίμηνο κύησης. Λήφθηκαν δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό του αιματοκρίτη, για τη μέτρηση του σιδήρου ορού, της συνολικής σιδηρό-δεσμευτικής ικανότητας, της φερριτίνης, του φολικού οξέος, της βιταμίνης B₁₂ και της ομοκυστεΐνης. Η ελονοσία εμφανίστηκε στο 9,4% των γυναικών. Με βάση την αξία της αιμογλοβίνης, το 30% των γυναικών ήταν ταξινομημένο ως αναιμικές.

Ο σημαντικότερος παράγοντας, ο οποίος συμβάλλει στην αναιμία, ήταν η ανεπάρκεια Fe βασισμένη στη συγκέντρωση φερριτίνης ορού (<10 ng/ml). Η μέση συγκέντρωση ομοκυστεΐνης για όλα τα θέματα ήταν 1,1 pmol/l και συσχετίστηκε αντιστρόφως με τις συγκεντρώσεις φολικού οξέος και βιταμίνης B₁₂. Αυξήθηκε εμφανώς η ομοκυστεΐνη ορού σε επίπεδα βιταμίνης B₁₂ κάτω από 250 pmol/l.

Συνοπτικά, στις έγκυες γυναίκες της Β.Νιγηρία, η πιο κοινή αιτία αναιμίας ήταν η ανεπάρκεια Fe και οι υψηλές συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης που οφείλονταν πιθανότατα στο οριακό επίπεδο του φολικού οξέος και της βιταμίνης B₁₂.

2.1.10 Κατάθλιψη

Σημαντικού βαθμού κατάθλιψη έχει βρεθεί ότι προκαλούν τα χαμηλά επίπεδα των ερυθροκυττάρων και η μειωμένη θέση της βιταμίνης B₁₂. Μειωμένες συγκεντρώσεις φολικού οξέος πλάσματος ή ορού έχει βρεθεί επίσης στους ασθενείς με επαναλαμβανόμενες αναταραχές διάθεσης που αντιμετωπίζονται με τη λήψη λιθίου. Μια σύνδεση μεταξύ της κατάθλιψης και του χαμηλού φολικού οξέος έχει βρεθεί ομοίως στους ασθενείς με αλκοολισμό. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι οι πληθυσμοί του Χονγκ Κονγκ και της Ταϊβάν με τις παραδοσιακές κινεζικές διατροφές (πλούσιες σε φολικό οξύ), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με σημαντική κατάθλιψη, έχουν υψηλές συγκεντρώσεις φολικού οξέος στον ορό.

Εντούτοις, αυτές οι χώρες έχουν τα πολύ χαμηλά ποσοστά ζώης σημαντικής κατάθλιψης. Τα μειωμένα επίπεδα φολικού οξέος συνδέονται επιπλέον με μια φτωχή απάντηση στα αντικαταθλιπτικά χάπια και η επεξεργασία με το φολικό οξύ αποδεικνύεται για να βελτιώσει την απάντηση στα αντικαταθλιπτικά χάπια (52). Μια πρόσφατη μελέτη επίσης προτείνει ότι η υψηλή θέση βιταμίνης B₁₂ μπορεί να συνδεθεί με την καλύτερη έκβαση επεξεργασίας. Το φολικό οξύ και η βιταμίνη B₁₂ είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες του μεταβολισμού ενός άνθρακα, στους οποίους διαμορφώνεται το S-αδενοσυλμεθειονίνη (SAM). Το SAM δίνει τις μεθυλικές ομάδες που είναι κρίσιμες για τη νευρολογική λειτουργία. Αυξανόμενη ομοκυστεΐνη πλάσματος είναι ένας λειτουργικός δείκτης του φολικού οξέος και της ανεπάρκειας βιταμίνης B₁₂. Τα αυξανόμενα επίπεδα ομοκυστεΐνης βρίσκονται στους καταθλιπτικούς ασθενείς. Σε μελέτη από τη Νορβηγία η αυξανόμενη ομοκυστεΐνη πλάσματος συνδέθηκε με τον αυξανόμενο κίνδυνο της κατάθλιψης.

Υπάρχουν ουσιαστικά στοιχεία μιας κοινής μείωσης φολικού οξέος ορών/ερυθροκυττάρων, τη βιταμίνη ορών B₁₂ και μια αύξηση της ομοκυστεΐνης πλάσματος στην κατάθλιψη.

Επιπλέον, ο πολυμορφισμός MTHFR C677T που εξασθενίζει το μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης αποδεικνύεται για να υπεραντιπροσωπευτεί μεταξύ των καταθλιπτικών ασθενών, το οποίο ενισχύει την ένωση. Βάσει των τρεχόντων στοιχείων, προτείνεται ότι οι από του στόματος δόσεις του φολικού οξέος (800 μg καθημερινά) και της βιταμίνης B₁₂ (1 mg καθημερινά) πρέπει να δοκιμαστούν για να βελτιώσουν την έκβαση επεξεργασίας στην κατάθλιψη (52).

2.1.11 Ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (NTDs)

Η χαμηλή θέση του φολικού οξέος και η υψηλή συγκέντρωση ομοκυστεΐνης πλάσματος, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα και των καρδιαγγειακών παθήσεων (53).

Η ομοκυστεΐνη, η οποία είναι υπεύθυνη για το φολικό οξύ, μπορεί να επηρεαστεί από τις γενετικές μεταβολές στο μεταβολισμό του φολικού οξέος. Η μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία στις έγκυες γυναίκες έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών (NTDs). Η λήψη συμπληρωμάτων πολυβιταμινών που περιέχουν φολικό οξύ, πριν τη σύλληψη, μπορεί να ομαλοποιήσει το μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης για να μειώσει τον κίνδυνο για NTD.

Οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα χαρακτηρίζονται ως ανωμαλίες του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού και των προστατευτικών μεμβρανών τους. Οι βλάβες του νευρικού σωλήνα επέρχονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ως αποτέλεσμα ανωμαλιών στην ανάπτυξη του εμβρύου. Ο νευρικός σωλήνας, ο οποίος εμφανίζεται κατά μήκος της ράχης του εμβρύου περίπου την τρίτη εβδομάδα της κύησης (17-30 ημερών μετά τη σύλληψη), είναι αυτός που εξελίσσεται αργότερα στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και τις προστατευτικές μεμβράνες και των δύο (54). Εάν ο σωλήνας αυτός δεν μπορεί να αναπτυχθεί πλήρως, ενδέχεται να επέλθουν βλάβες στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό.

Οι NTD είναι μία ομάδα γενετικών ανωμαλιών, οι οποίες περιλαμβάνουν την ανεγκεφαλία, την εγκεφαλοκήλη και τη δισχιδή ράχη. Τα νήπια με δισχιδή ράχη έχουν ποικίλους βαθμούς εξασθένησης, οι οποίοι κυμαίνονται από λίγη αξιοπρόσεχτη ανικανότητα ως την αυστηρή, ισόβια ανικανότητα (55). Επίσης ο νευρικός σωλήνας αποτυγχάνει να κλείσει σωστά, εφάπτοντας στο κατώτερο σημείο. Οι συνθήκες αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε παράλυση των κάτω άκρων ή σε απόληξη των εντέρων και της ουροδόχου κύστης.

Τα νήπια με ανεγκεφαλία, αντιμετωπίζουν μία θανατηφόρα κατάσταση κατά την οποία ο εγκέφαλος δεν ολοκληρώνεται επιτυχώς ή δεν υπάρχει. Δημιουργείται από την ανικανότητα του νευρικού σωλήνα να κλείσει μέχρι το τελικό σημείο.

Οι ανωμαλίες αυτές είναι αποτρέψιμες μέσω της λήψης φολικού οξέος τη περίοδο πριν τη σύλληψη (56).

Σε μελέτες έχει βρεθεί προστατευτική δράση του συμπληρώματος φολικού οξέος πριν τη σύλληψη 360 g σε 4 mg καθημερινά, ότι μειώνει το ποσοστό επανάληψης NTDs. Επιπλέον στις λίγες μελέτες, οι οποίες υπολογίζουν τη λήψη φολικού οξέος από τη διατροφή, έχει βρεθεί χαμηλός κίνδυνος NTD με την υψηλή λήψη φολικού οξέος από τη διατροφή. Στις εγκύους, οι οποίες έχουν ήδη ένα παιδί με κάποια γενετική ανωμαλία ή έχουν οι ίδιες, συστήνεται ένα συμπλήρωμα 5 mg καθημερινά.

Το φολικό οξύ όταν λαμβάνεται με μορφή συμπληρώματος, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο εγκυμοσύνης, ο οποίος επηρεάζεται από NTD κατά 70%. Όπως επίσης, συνδέεται με τα ισορροπημένα επίπεδα ερυθροκυττάρων, τα οποία έχουν συνδεθεί με τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών (57).

Το Κέντρο Ελέγχου & Πρόσληψης Ασθενειών των ΗΠΑ (CDC), πρότεινε όλες τις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, ότι πρέπει να καταναλώνουν καθημερινά 400 µg συνθετικού φολικού οξέως από τα ενισχυμένα τρόφιμα ή/και τα συμπληρώματα και να διατηρούν μία ισορροπημένη υγιεινή διατροφή με τρόφιμα πλούσια σε φολικό οξύ.

2.2 Χορήγηση φολικού οξέος για πρόσληψη παθήσεων

Πίνακας 3: Χορήγηση φολικού οξέος για πρόσληψη παθήσεων

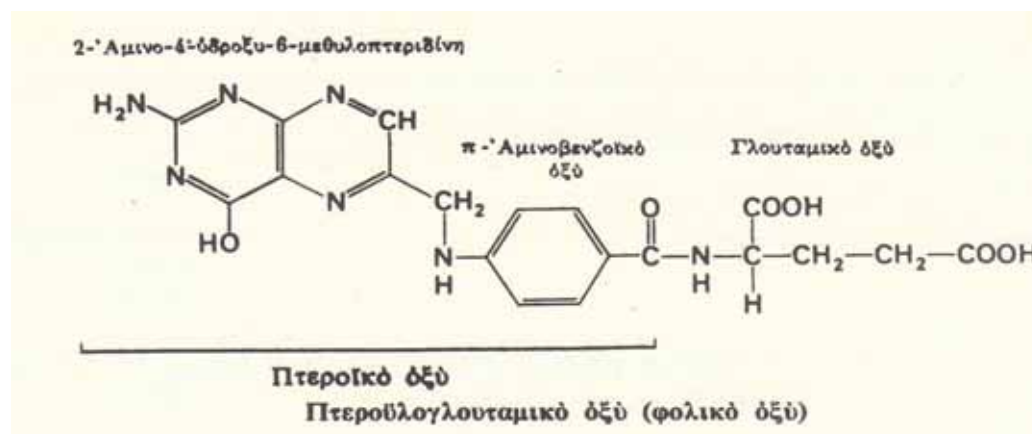
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΔΟΣΗ	ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ
Ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα	800 mg/day	1++
Υπερομοκυστεϊναιμία	0,5–5 mg/day (+ vitamin B ₆ and B ₁₂)	1++
Δευτεροβάθμια πρόληψη μή θανατηφόρου οξέος εφράγματος του μυοκαρδίου	2,5 mg/day (+ vitamin B ₆ and B ₁₂)	1+
Δευτεροβάθμια πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων	0,5–5 mg/day (+ vitamin B ₆ and B ₁₂)	1++
Συμπλήρωμα φολικού οξέος κατά τη διάρκεια θεραπείας με μεθοτρεξάτη (MTX)	1 mg/day (folic acid) 15 mg/week (folinic acid)	1+
Ψωρίαση	Άγνωστο	

3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΟΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

3.1 Το φολικό οξύ και τα συνένζυμα του

Η βιταμίνη φολικό ή φυλλικό οξύ ονομάστηκε από το Mitchell, ο οποίος την απομόνωσε το 1941 από τα φύλλα του σπανακιού. Η χημική σύνθεση αυτής της βιταμίνης πραγματοποιήθηκε το 1945 (3).

Το μόριο του φολικού οξέος ή πτεροϋλογλουταμινικού οξέος αποτελείται από ένα παράγωγο πτεριδίνης, π-αμινοβενζοϊκό οξύ και γλουταμινικό οξύ (σχήμα 4).



Σχήμα 4: Πτεροϊκό οξύ

Το φολικό οξύ μετατρέπεται με αναγωγή στο ενεργό συνένζυμο που είναι το τετραϋδροφολικό οξύ. Το τετραϋδροφολικό οξύ συμβολίζεται ως THFA ή FH₄ (σχήμα 5).

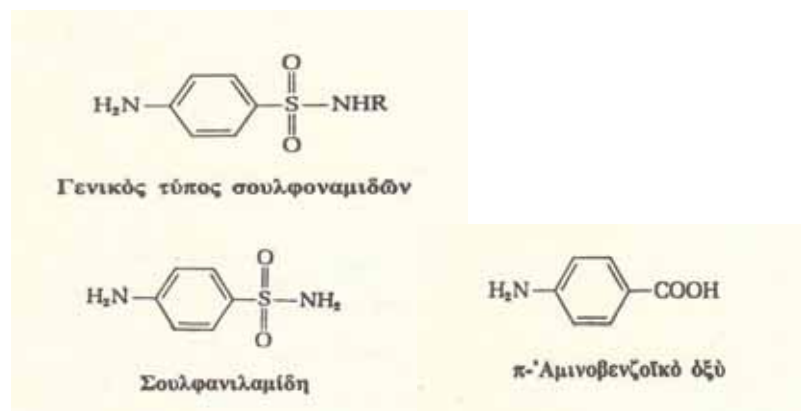


Σχήμα 5: τετραϋδροφολικό οξύ

Εκτός από τη μορφή αυτή του φολικού οξέος με συμμετοχή ενός μορίου L-γλουταμικού οξέος υπάρχουν σε ορισμένα είδη και μορφές όπου έχουμε συμμετοχή και άλλων μορίων γλουταμινικού οξέος συνδεδεμένων με πεπτιδικό δεσμό μεταξύ τους. Οι πεπτιδικοί δεσμοί γίνονται μεταξύ γ-καρβοξυλίου και α-αμινομάδας των υπολειμμάτων γλουταμινικού οξέος.

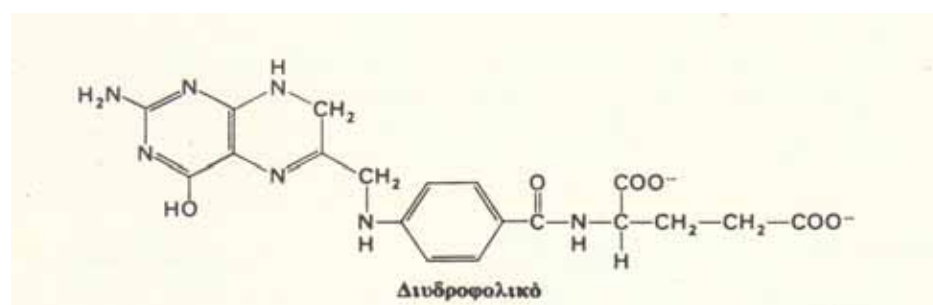
Φυτά και πολλά βακτηρίδια μπορούν να συνθέσουν το δακτύλιο της πτεριδίνης, καθώς και το p-βενζοϊκό οξύ και να τα ενώσουν για να σχηματίσουν πτεροϊκό οξύ από το οποίο στην συνέχεια σχηματίζουν THFA. Οι σουλφοναμίδες, οι οποίες χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη ως αντιβακτηριακά φάρμακα,

αναστέλλουν το σχηματισμό του φολικού οξέος σε πολλά βακτηρίδια. Αυτό συμβαίνει, επειδή οι σουλφοναμίδες είναι δομικά ανάλογα του π-αμινοβενζοϊκού οξέος και με συναγωνιστική αναστολή εμποδίζουν την ενσωμάτωση του και το σχηματισμό πτεροϊκού οξέος (3).



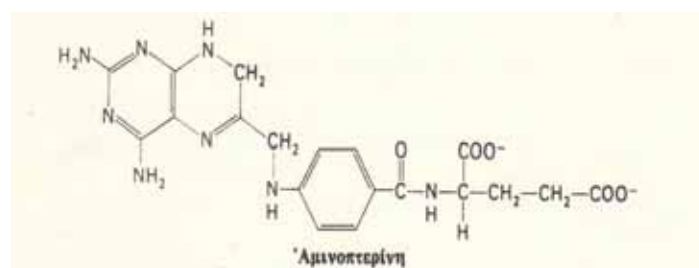
Σχήμα 6: Σουλφοναμίδες

Τα ζώα δεν είναι σε θέση να συνθέσουν φολικό οξύ και πρέπει να προσλαμβάνουν τη βιταμίνη αυτή από την τροφή τους. Το THFA οξειδώνεται εύκολα από το ατμοσφαιρικό οξυγόνο σε φολικό οξύ κατά την παρασκευή της τροφής και έτσι η βιταμίνη προσλαμβάνεται ως φολικό οξύ (58-60). Το φολικό οξύ μετά την απορρόφηση του από το έντερο ανάγεται μέσα στα κύτταρα σε THFA σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο γίνεται μία βραδεία αναγωγή με NADPH σε 7,8-διϋδροφολικό οξύ.

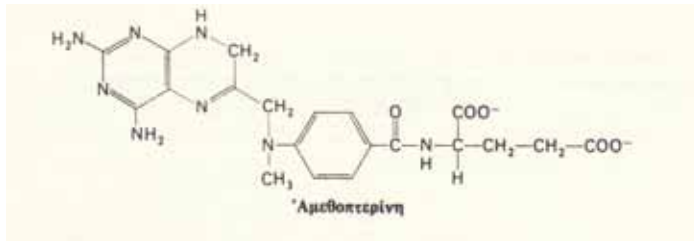


Σχήμα 7: Διϋδροφολικό οξύ

Η αντίδραση αυτή καταλύεται από το ίδιο ένζυμο, το οποίο επιτελεί και τη γρήγορη αναγωγή του διϋδροφολικού οξέος σε τετραϋδροφολικό οξύ με χρήση πάλι NADPH (60). Το ένζυμο αυτό ονομάζεται διϋδροφολική αναγωγή και συγκέντρωσε το ενδιαφέρον, επειδή δύο πολύ ισχυρά αντικαρκινικά (κυτταροστατικά) φάρμακα, η αμινοπτερίνη και η αμεθοπτερίνη ή μεθοτρεξάτη, το αναστέλλουν.



Σχήμα 8: Αμινοπτερίνη



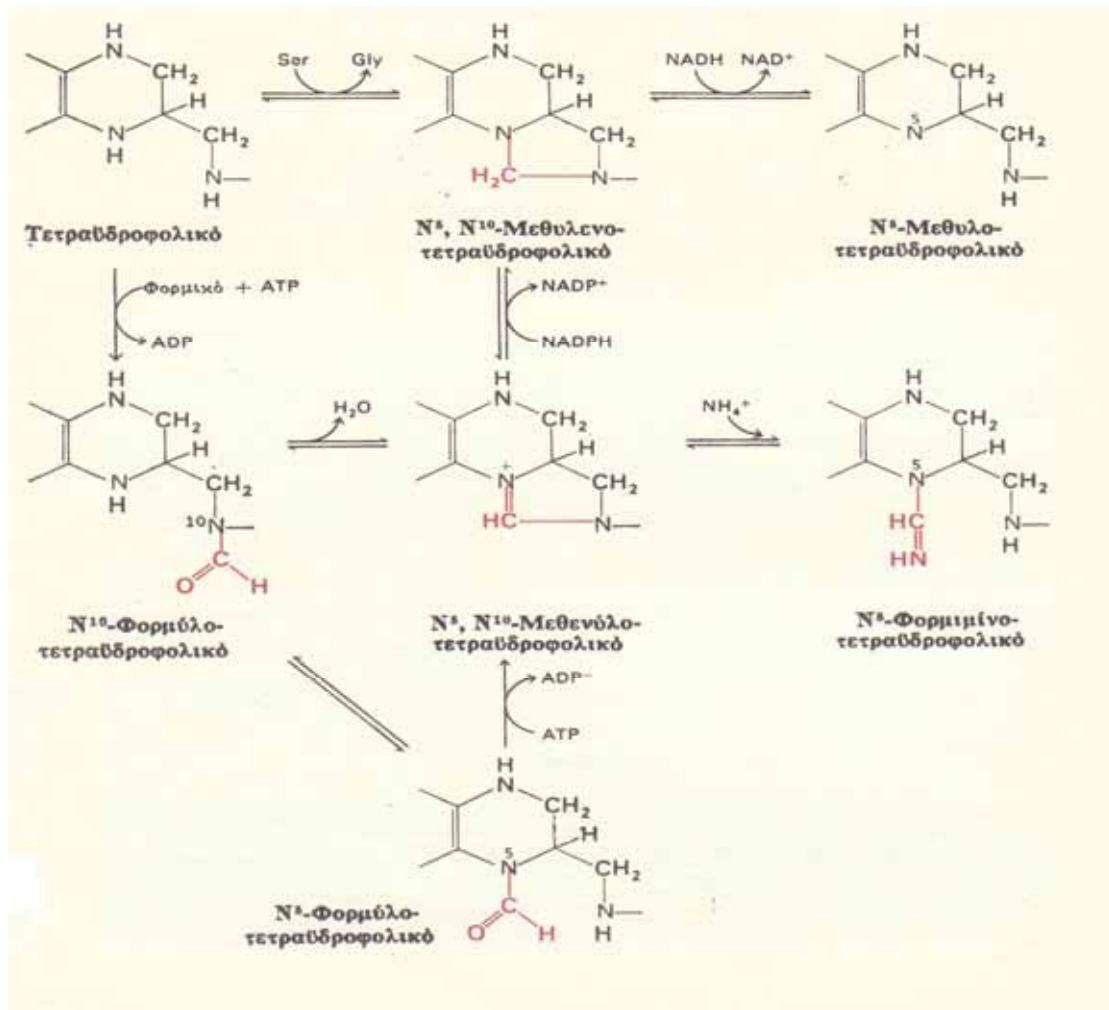
Σχήμα 9: Αμεθοπτερίνη ή μεθοτρεξάτη

Τα δύο αυτά αντιβολικά μέσα «μοιάζουν» χημικά με το διϋδροφολικό οξύ και αναστέλλουν το ένζυμο ακόμα και σε συγκεντρώσεις 10^{-8} – 10^{-9} M. Επειδή το THFA και παράγωγα του απαιτούνται για τη σύνθεση πουρινών και θυμίνης (61), γι αυτό καρκινικά κύτταρα, τα οποία πολλαπλασιάζονται γρήγορα έχουν μεγάλες ανάγκες για το ένζυμο αυτό (61).

Βέβαια όλα τα κύτταρα απαιτούν διϋδροφολική αναγωγή, για αυτό οι αντιβολικές ενώσεις είναι σε τελική ανάλυση τοξικές και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για παρατεταμένη θεραπεία (62). Παρόλα αυτά τα αντιβολικά φάρμακα χρησιμοποιούνται σήμερα με σχετική επιτυχία στην φαρμακευτική (63).

Η λειτουργία του THFA είναι να αποδέχεται μονοανθρακικές ομάδες από διάφορες πηγές και να μετατρέπεται σε μεθύλο-, μεθυλένο-, μεθενύλο-, φορμύλο- και φορμινίνο- παράγωγα. Η μονοανθρακική ομάδα συνδέεται στο N_5 ή στο N_{10} άτομο αζώτου του THFA ή και στα δύο. Όλα αυτά τα παράγωγα του τετραϋδροφολικού οξέος είναι δότες μονοανθρακικών ομάδων σε αρκετές βιοσυνθετικές αντιδράσεις.

Το παράγωγο N_5 , N_{10} – μεθυλενόTHFA είναι το σπουδαιότερο. Οι κυριότερες πηγές της μονοανθρακικής ομάδας στην περίπτωση αυτή είναι τα αμινοξέα σερίνη και γλυκίνη. Έτσι με την δράση της υδροξυμεθυλοτρανσφεράσης, η οποία χρησιμοποιεί ως συνένζυμο φωσφορική πυριδοξάλη ή σερίνη δίνει γλυκίνη και συγχρόνως μια μονοανθρακική ομάδα στο THFA, η οποία μετατρέπεται σε N_5 , N_{10} – μεθυλενόTHFA (3).



Σχήμα 10: Παράγωγα του τετραυδροφολικού οξέος

Στο ήπαρ η αντιστρεπτή αντίδραση (3):

$\text{Γλυκίνη} + \text{THFA} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{CO}_2 + \text{NH}_4^+ + \text{N}_5, \text{N}_{10} - \text{μεθυλενόTHFA} + \text{NADH}$
 χρησιμεύει επίσης στον σχηματισμό του N₅, N₁₀ – μεθυλενόTHFA

N₅, N₁₀ – μεθυλενόTHFA. Το παράγωγο αυτό παράγεται αντιστρεπτά κυρίως από το N₅, N₁₀ – μεθυλενόTHFA με τη δράση της αντίστοιχης δεϋδρογονάσης.

N₅ – φορμύλοTHFA και N₁₀ – φορμύλοTHFA. Το N₁₀ – παράγωγο παράγεται από φορμικό οξύ και THFA με δαπάνη ATP και την δράση της N₁₀ – φορμύλοTHFA συνθετάσης. Το παράγωγο αυτό μπορεί να μετατραπεί σε ή να παραχθεί από N₅, N₁₀ – μεθυλενόTHFA με τη δράση μιας ειδικής κυκλοϋδρολάσης. Ακόμη το N₁₀ – φορμύλοTHFA μπορεί να μετατραπεί αντιστρεπτά στο N₅ – φορμύλοTHFA.

N₅ – φορμιμίνοTHFA. Το παράγωγο αυτό παράγεται από την αντίδραση THFA και φορμιμινογλουταμικού με τη δράση της γλουταμικής φορμιμινοτρανσφεράσης:
 $\text{N-Φορμιμινο-L-Γλουταμικό} \rightarrow \text{Γλουταμικό} + \text{N}_5 - \text{φορμιμίνοTHFA}$

Στην συνέχεια ακολουθεί απώλεια NH₄⁺ και κυκλοποίηση, η οποία οδηγεί στο N₅, N₁₀ – μεθυλενόTHFA.

N₅ – μεθυλενόΤΗFA. Το παράγωγο αυτό σχηματίζεται με την αναγωγή του N₅, N₁₀ – μεθυλενόΤΗFA με την δράση της N₅, N₁₀ – μεθυλενόΤΗFA αναγωγάσης.

3.2 Μεταβολισμός φολικού οξέος

Σχετικά με την απορρόφηση του φολικού οξέος και των παρεμφερών ουσιών, παρατηρείται μεγάλη διακύμανση, από 10% για τη ζύμη μέχρι 80% για τη βιταμίνη, η οποία βρίσκεται στο ήπαρ και στο αυγό. Θεωρείται βέβαιο ότι ο αριθμός των μορίων του γλουταμινικού οξέος στη σύνθεση του φολικού παραγώγου επηρεάζει το βαθμό απορρόφησης του.

Οι ενώσεις του φολικού οξέος απορροφώνται, είτε με ενεργητική μεταφορά ή με διάχυση, στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου, παρόλο που μικρότερες ποσότητες είναι δυνατόν να απορροφηθούν κατά μήκος ολόκληρου του λεπτού εντέρου. Η γλυκόζη, η βιταμίνη C και ορισμένα αντιβιοτικά διευκολύνουν και επαυξάνουν την απορρόφηση τους (64).

Τα παράγωγα του φολικού οξέος στις τροφές βρίσκονται σε δύο μορφές, την ελεύθερη και τη δεσμευμένη (πολυγλουταμινικές ενώσεις). Η ελεύθερη μορφή αντιπροσωπεύει το 25% της ολικής ποσότητας του φολικού οξέος των τροφών και απορροφάται εύκολα στο εντερικό τοίχωμα. Ενώ στα γλουταμινικά παράγωγα, πριν την απορρόφηση τους, αποσπάται η γλουταμινική ρίζα τους από τα άκρα της αλύσου μετά από σύζευξη της ελεύθερης μορφής με κάποιο ένζυμο. Δεν είναι γνωστό αν η σύνδεση αυτή πραγματοποιείται στον αυλό ή στο τοίχωμα του λεπτού εντέρου.

Επομένως, η απορρόφηση του φολικού οξέος ρυθμίζεται έμμεσα από μηχανισμούς «αποσυζευκτικούς» που βρίσκονται στην τροφή, όπως συμβαίνει π.χ. στη ζύμη. Ο βαθμός της απορρόφησης των συζευγμένων μορφών του φολικού οξέος φαίνεται να σχετίζεται με το μήκος της αλύσου (65).

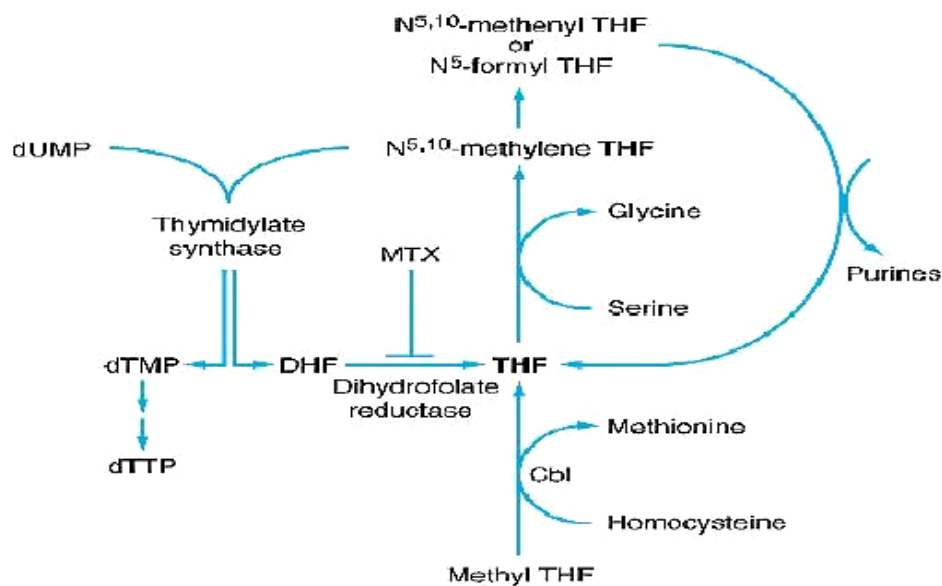
Η φολική ένωση μετά την απορρόφηση της, συνδέεται με μια πρωτεΐνη-μεταφορέα όπου τελικά καταλήγει στο ήπαρ. Στο ήπαρ υφίσταται μεθυλίωση και η μορφή αυτή μεταφέρεται στο μυελό των οστών.

Αυτή η μεθυλιωμένη μορφή του φολικού οξέος αντιπροσωπεύει την κύρια μορφή της βιταμίνης στο σώμα. Τα επίπεδα της στο ορό του αίματος κυμαίνονται από 7 μέχρι 16 mg/1000ml. Οι ολικά αποθηκευμένες ποσότητες της ανέρχονται στα 5-12 mg, ενώ οι μισές από αυτές βρίσκονται στο ήπαρ.

Η μέτρηση του φολικού οξέος στον ορό και στα ερυθρά αιμοσφαίρια, είναι η μέθοδος με την οποία καθορίζεται η διατροφική επάρκεια της δίαιτας σε φολικό οξύ.

Η βιταμίνη αποβάλλεται σε μικρές ποσότητες, τόσο στα ούρα όσο και στα κόπρανα.

3.3 Μεταβολισμός του φολικού οξέος σε σχέση με την ομοκυστεΐνη



Σχήμα 11: Μεταβολισμός του φολικού οξέος σε σχέση με την ομοκυστεΐνη

Το φολικό οξύ είναι απαραίτητο για την *de novo* βιοσύνθεση των πουρινών, του δεοξυθυμιδικού μονοφωσφορικού οξέος (dTMP) και της μεθειονίνης ως ενδιάμεσος μεταφορέας μιας ομάδας, η οποία περιέχει ένα άτομο άνθρακα. Ενεργή μορφή του φολικού οξέος αποτελεί το συνένζυμο τετραϋδροφολικό οξύ (THF). Το THF χρειάζεται μία μονοανθρακική ομάδα κυρίως από την σερίνη, η οποία μετατρέπεται σε γλυκίνη κατά την διάρκεια της πορείας. Για τη σύνθεση πουρινών, μια μονοανθρακική ομάδα οξειδώνεται πρώτα προς φορμικό οξύ και στη συνέχεια μεταφέρεται στο υπόστρωμα. Για τη σύνθεση της μεθειονίνης, αντίδραση που απαιτεί παρουσία κοβαλαμίνης, μια ανθρακική ομάδα μετατρέπεται κατ' αρχήν σε μεθυλομάδα και μεταφέρεται στην ομοκυστεΐνη (66).

Στις αντιδράσεις αυτές, ο συμπάροντας που απελευθερώνεται είναι το τετραϋδροφολικό οξύ (THF), το οποίο μπορεί άμεσα να συμμετέχει στην μεταφορά μιας άλλης ομάδας. Κατά την παραγωγή dTMP από dUMP, η μονοανθρακική ομάδα μετατρέπεται από φορμαλδεϋδομάδα σε μεθυλομάδα. Τα άτομα υδρογόνου, τα οποία χρησιμοποιούνται σε αυτήν την αντίδραση, προέρχονται από το συμπάροντα, ο οποίος απελευθερώνεται ως διϋδροφολικό οξύ (DHF). Για να συμμετέχει περαιτέρω στον κύκλο μεταφοράς της μονοανθρακικής ομάδας, το DHF πρέπει να μετατραπεί σε THF με τη συνδρομή της ρεδοκτάσης του διϋδροφολικού οξέος (67).

3.4 Βιοχημικός ρόλος του φολικού οξέος

Το φολικό οξύ είναι συμπάροντας και λειτουργεί ως υπόστρωμα για τη βιολογική μεθυλίωση τη σύνθεση και τη λειτουργία νουκλεϊνικού οξέος ως ρυθμιστικά μόρια (σχήμα 12). Ενεργεί ως κινητός παράγοντας σε διάφορες βασικές ενζυματικές αντιδράσεις, χωρίς να δεσμεύεται στενά στο αποένζυμο και φέρει τα υπολείμματα ενός άνθρακα. Στην πραγματικότητα, το φολικό οξύ λειτουργεί ως υπόστρωμα στις αντιδράσεις, οι οποίες περιλαμβάνονται. Οι ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις διαφορετικού φολικού οξέος είναι γενικά πολύ χαμηλές από τις

σταθερές τιμές για τα ένζυμα, και έτσι το ποσοστό ή η σταθερή κατάσταση της αντίδρασης μπορεί να αλλάξει πέρα από αρκετά μια μεγάλη σειρά των κυψελοειδών συγκεντρώσεων φολικού οξέος (68). Οι μετρήσεις της συγκέντρωσης συνολικής ομοκυστεΐνης πλάσματος, που απεικονίζει την ενδοκυτταρική συγκέντρωση ομοκυστεΐνης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αναπληρωματικός δείκτης της πιθανής σειράς.

Η ομοκυστεΐνη μπορεί να μετατραπεί σε μεθειονίνη από τη σύνθεση της μεθειονίνης και το 5-μεθυλοτετραϋδροφολικό οξύ (5-μεθυλικός-THF) είναι το υπόστρωμα, το οποίο δίνει τη μεθυλική ομάδα. Η συγκέντρωση συνολικής ομοκυστεΐνης πλάσματος ελαττώνεται όταν οι συγκεντρώσεις φολικού οξέος πλάσματος αυξάνονται από 2 nmol/L σε 15 nmol/L (69-70). Κατά συνέπεια, πέρα από τουλάχιστον αυτήν τη σειρά, οι αλλαγές στη συγκέντρωση αίματος φολικού οξέος θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη δυνατότητα μεθυλίωσης των ιστών του σώματος. Δεν υπάρχει κανένας κατάλληλος δείκτης της θέσης της σύνθεσης νουκλεϊνικού οξέος, αλλά είναι πιθανό ότι αυτό μπορεί να ποικίλει μέσα σε μια παρόμοια σειρά των συγκεντρώσεων φολικού οξέος πλάσματος (71). Παραδείγματος χάριν, το μικροσωμάτιο της ουρακίλης στο DNA, λόγω της ανεπαρκούς βιοσύνθεσης της θυμιδίνης, συσχετίζεται με τη συγκέντρωση αίματος φολικού οξέος (61).

Μια πρόσθετη κυψελοειδής λειτουργία του φολικού οξέος είναι ως ρυθμιστικό μόριο, το οποίο ασκεί τα αλλοστερικά αποτελέσματα σε διάφορα ένζυμα στον κύκλο φολικού οξέος και μεθειονίνης, όπως η αναγωγή του μεθυλοτετραϋδροφολικού οξέος (MTHFR), η γλυκίνη-ν-μεθυλτρανσφεράση και η υδροξυμεθυλοτρανσφεράση της σερίνης (72-76). Αυτός ο ρυθμιστικός ρόλος του φολικού οξέος δεν γίνεται εύκολα αντιληπτός, αλλά θα επηρεαστεί όχι μόνο από τη συγγένεια των ενζύμων για φολικό οξύ αλλά και από τη συγκέντρωση σταθερού φολικού οξέος στο κύτταρο (74).

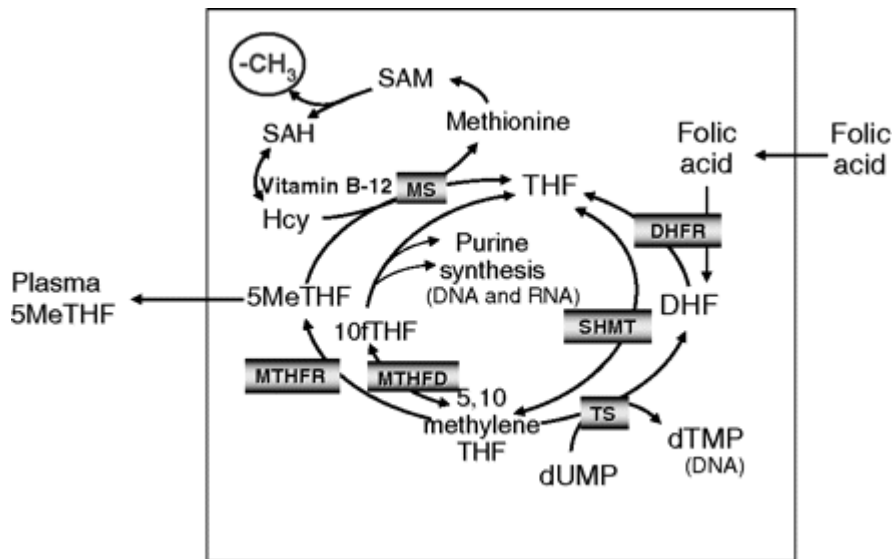
Αν και η συγκέντρωση φολικού οξέος μέσα στα κύτταρα υπόκειται σε πολλές ρυθμιστικές διαδικασίες (73-74), οι συγκεντρώσεις πλάσματος φολικού οξέος σαφώς και επηρεάζουν τις κυψελοειδείς συγκεντρώσεις του φολικού οξέος.

Επειδή πολλά ένζυμα, τα οποία χρησιμοποιούν το φολικό οξύ έχουν σταθερές τιμές υψηλότερες από τη συνηθισμένη κυψελοειδή συγκέντρωση (68,76), η αλλαγή της διαίτας φολικού οξέος, η οποία θα απεικονιστεί στις συγκεντρώσεις πλάσματος, θα επηρεάσει τη λειτουργία των διαδικασιών στα κύτταρα, τα οποία χρησιμοποιούν φολικό οξύ.

Φολικό οξύ εισάγουν τα μαστοφόρα κύτταρα ως μονογλουταμίνες, αλλά τροποποιούνται γρήγορα από την προσθήκη 4-8 γλουταμίνης υπολειμμάτων για να διαμορφώσουν τις μακριές πλευρικές αλυσίδες. Το πολυγλουταμινικό οξύ αυξάνει πολύ τη συγγένεια φολικού οξέος και ως υποστρώματα του ενζύμου τους και ως ανασταλτικούς παράγοντες άλλων ενζύμων στη διάβαση του φολικού οξέος (72,77).

Επίσης, το πολυγλουταμινικό οξύ αποτελεί μηχανισμό ώστε να παγιδέψει φολικό οξύ μέσα στα μαστοφόρα κύτταρα επειδή τα μακράς αλύσου πολυγλουταμινικά οξέα δεν είναι αποδεκτά από τους μεταφορείς μεμβρανών αρμόδιους για την έκκριση, πέρα από τη μεμβράνη κυττάρων (73). Οι συνέπειες των πολύ υψηλών ενδοκυτταρικών συγκεντρώσεων φολικού οξέος δεν είναι γνωστές, αλλά μπορεί να είναι σημαντικό ότι το πολύ φολικό οξύ που απαιτούν τα ένζυμα, εμποδίζεται από το υπερβολικό υπόστρωμα (71).

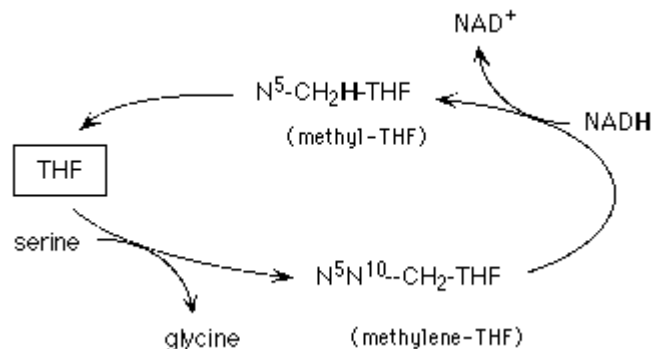
Κατά συνέπεια, παρατηρείται μια κατάσταση με την οποία οι μέτριες αυξήσεις στις κυψελοειδείς συγκεντρώσεις φολικού οξέος θα ενεργοποιήσουν διάφορα φολικός-εξαρτώμενα ένζυμα, ενώ οι μεγάλες αυξήσεις στις συγκεντρώσεων εμποδίζουν πραγματικά τα σχετικά ένζυμα.



Σχήμα 12: Κύκλος φολικού οξέος

Το φολικό οξύ δεν είναι ένας κανονικός μεταβολίτης και πρέπει να μειωθεί, πρώτα σε διϋδροφολικό οξύ έπειτα σε τετραϋδροφολικό οξύ, πιθανώς στο συκώτι, προτού να μπορέσει να εισαγάγει τον κύκλο του φολικού οξέος (σχήμα 12). Το ίδιο ένζυμο, διϋδροφολική ρεδουκτάση (DHFR), καταλύει και τις δύο αυτές αντιδράσεις.

Το THF παίρνει την ομάδα μεθυλενίου του από τη σερίνη. Η κυκλική διαδικασία που περιλαμβάνει μεθυλικό-THF είναι όπως φαίνεται στο σχήμα 13:



Σχήμα 13: Κυκλική διαδικασία που περιλαμβάνει μεθυλικό-THF

Μια δεύτερη σημαντική περιοχή όπου το φολικό οξύ είναι σημαντικό στη βιοχημεία είναι στις αντιδράσεις μεθυλίωσης (78).

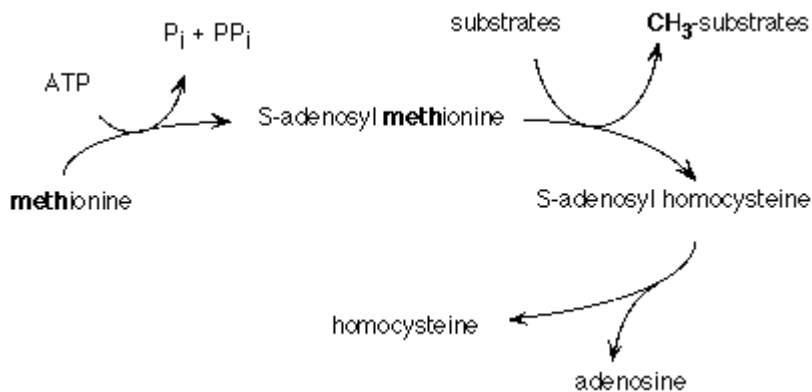
Ο σημαντικότερος μεταφορέας των μεθυλικών ομάδων είναι S-αδενοσυλ-μεθειονίνη (SAM). Ο δεσμός του S-αδενοσυλ δεν είναι κοινή λειτουργική ομάδα αλλά η συμμετοχή του ATP φανερώνει ότι μια ενεργός ένωση έχει παραχθεί. Μερικές από τις σημαντικές αντιδράσεις στις οποίες το SAM περιλαμβάνεται είναι:

- Μεθυλίωση του DNA και του RNA. Το DNA και το RNA- μεθυλενίων χρησιμοποιούν το SAM ως πηγή μεθυλικών ομάδων. Ένας σημαντικός

στόχος των μεθυλενίων είναι η 5^η θέση της κυτοσίνης του DNA. Ο βαθμός μεθυλίωσης συσχετίζεται με τη μεταγραφική δραστηριότητα (Globin γονίδια, π.χ μεθυλιώνονται ιδιαίτερα στα μη-ερυθρά κύτταρα αλλά όχι στα ερυθρά κύτταρα).

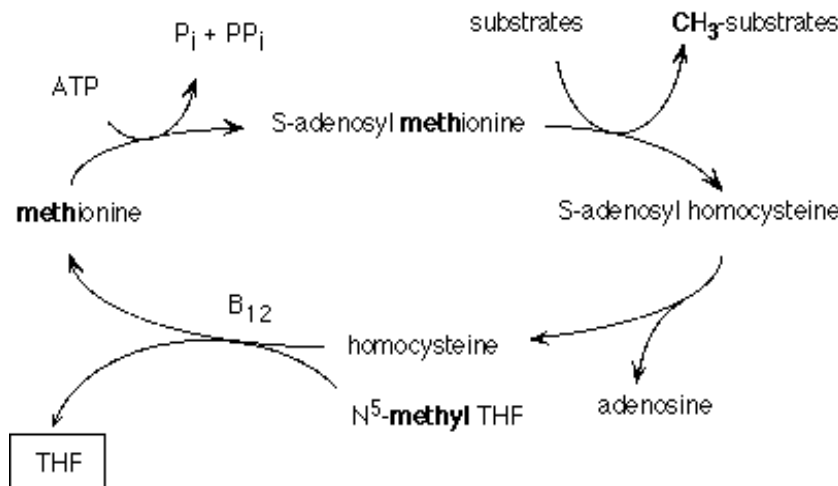
- Η μετατροπή της επινεφρίνης (νορεπινεφρίνη) καταλύεται επίσης από N-μεθυλ-τρανσφεράση που χρησιμοποιεί το SAM. Επειδή η μεθειονίνη είναι ένα ουσιαστικό αμινοξύ, εάν περιορίσει τη χολίνη θα μπορούσε να έχει θρεπτική απαίτηση.

Αφότου μεταφερθεί η μεθυλική ομάδα, το προϊόν, το οποίο παράγεται είναι S-αδενοσυλ-ομοκυστεΐνη. Η υδρόλυση δίνει (ομοκυστεΐνη και αδενοσίνη).



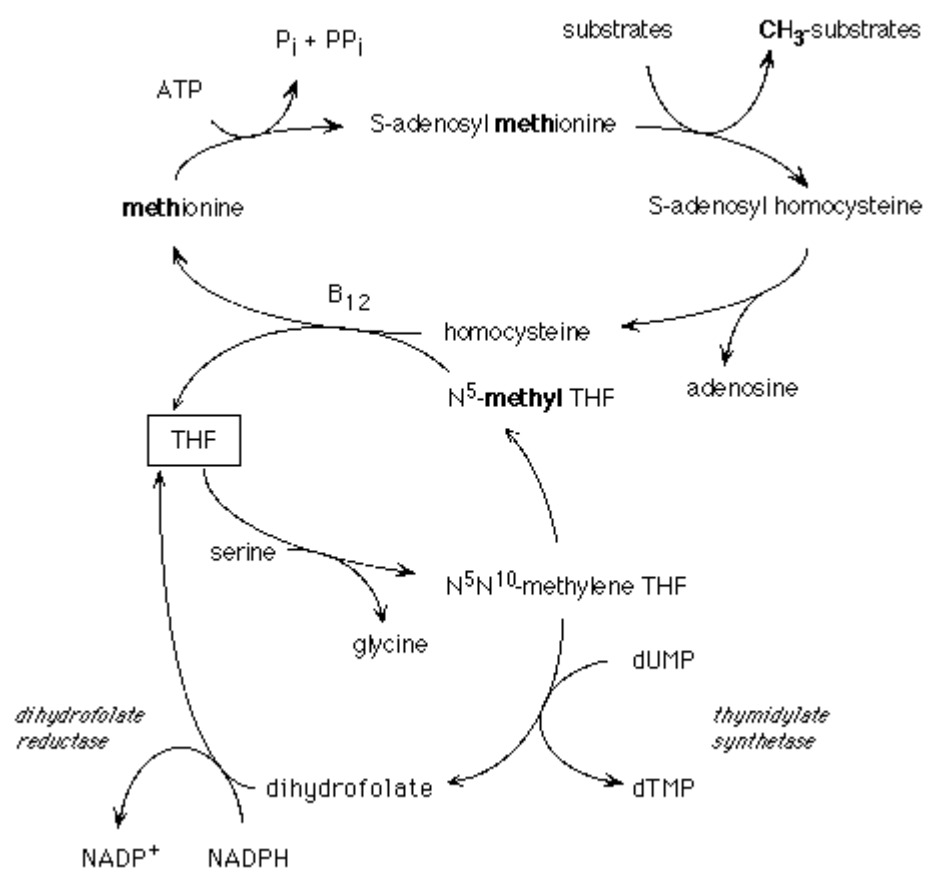
Σχήμα 14

Προκειμένου να αναπαραχθεί μεθειονίνη, η ομοκυστεΐνη πρέπει να μεθυλιωθεί. Ο παράγοντας μεθυλίωσης είναι η μεθυλική μορφή του THF:



Σχήμα 15

Η σύνθεση μεθειονίνης απαιτεί τη βιταμίνη B₁₂ (κοβαλαμίνη). Στην ανεπάρκεια βιταμινών B₁₂ υπάρχει μια συγκέντρωση του υποστρώματος, N⁵-μεθυλικό-THF που δεν μπορεί να είναι σχετικά ανακυκλωμένος. Αυτό προκαλεί ανεπάρκεια άλλων μορφών του THF που απαιτούνται για άλλες αντιδράσεις, ιδιαίτερα στη σύνθεση DNA. Η απώλεια εντύπων THF λόγω της ανικανότητας να χρησιμοποιηθεί μεθυλικό-THF αναφέρεται ως «μεθυλική παγίδα» (79).



Σχήμα 16: Επισκόπηση των βασικών αντιδράσεων που περιλαμβάνουν τη μεταφορά ενός άνθρακα

4. ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ ΠΡΙΝ ΤΗ ΣΥΛΛΗΨΗ

4.1 Εισαγωγή

Οι περισσότερες γυναίκες σήμερα δεν γνωρίζουν ότι η πρόσληψη φολικού οξέος πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα του εμβρύου. Τα στοιχεία, τα οποία δημοσιεύτηκαν πριν από 10 χρόνια φανερώνουν ότι το φολικό οξύ έχει προστατευτικό ρόλο στις ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, κατά την πρώτη εμφάνιση αλλά και στην επανάληψή του (80-81), καθώς ειδικές επιτροπές εξέδωσαν παγκόσμιες συστάσεις για το φολικό οξύ. Στην ουσία, οι οδηγίες αυτές συστήνουν στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, οι οποίες θέλουν να καταστούν έγκυες, να λάβουν ημερησίως 400 μg φολικού οξέος (82-84). Γενικά, η συνιστώμενη περίοδος για την λήψη του φολικού οξέος είναι τρεις μήνες πριν την σύλληψη και κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης.

Το υπουργείο υγείας της Μεγάλης Βρετανίας ανακοίνωσε ότι μία στις πέντε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αγνοούν τις πιθανές ευεργετικές ιδιότητες του φολικού οξέος, ενώ έχουν δοθεί συστάσεις στις γυναίκες, οι οποίες προσπαθούν να αποκτήσουν παιδί ή είναι έγκυες, να λαμβάνουν συμπληρώματα φολικού οξέος. Στη δημοσκόπηση που πραγματοποιήθηκε, βρέθηκε ότι μόλις το 1/5 των γυναικών ηλικίας 15-55 ετών στη Μεγάλη Βρετανία, γνωρίζουν ότι υπάρχουν οφέλη από την πρόσληψη φολικού οξέος αλλά δεν γνωρίζουν ότι θα έπρεπε να λαμβάνεται πριν αλλά και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Και ενώ οι διαταραχές του νευρικού σωλήνα πλήττουν περισσότερα από 2000 μωρά κάθε χρόνο, στη Μεγάλη Βρετανία μόλις το 15% των γυναικών, οι οποίες είναι έγκυες ή που θα προσπαθήσουν να αποκτήσουν παιδί, έλαβαν συμπληρώματα φολικού οξέος.

Οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (NTDs) είναι κοινές και αποτελούν σοβαρές γενετικές ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αν και μερικές περιπτώσεις NTDs προκαλούνται από την υπερομοκυστεϊναιμία, ως αποτέλεσμα του γενετικού πολυμορφισμού ενός θερμοφίλου ενζύμου, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η αιτία είναι άγνωστη.

Η συμπλήρωση της διατροφής με πολυβιταμινούχο, το οποίο περιέχει φολικό οξύ ή υψηλή δόση φολικού οξέος μόνο στην περίοδο πριν τη σύλληψη μείωσε την επανάληψη NTDs από 83% σε 91% και 71%, αντίστοιχα. Δύο συγγραφικές μελέτες επέμβασης κατέδειξαν υψηλή αποτελεσματικότητα στη λήψη συμπληρώματος με τη μορφή πολυβιταμινούχου πριν τη σύλληψη (το οποίο περιέχει φυσιολογική δόση: 0,8 mg φολικού οξέος) στην αρχική πρόληψη του πρώτου περιστατικού ενός NTD (μείωση περίπου 92% της επίπτωσης NTDs). Ενώ παράλληλα, η υψηλή δόση φολικού οξέος (περίπου 6 mg) μόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου πριν τη σύλληψη αποδείχθηκε λιγότερο αποδοτική.

Η λήψη συμπληρώματος πολυβιταμινούχου φολικού οξέος πριν τη σύλληψη μειώνει το περιστατικό του ουρικού κομματιού, των οροφατικών κυττάρων, των καρδιαγγειακών γενετικών ανωμαλιών και τις γενετικές ανεπάρκειες άκρων. Η προληπτική επίδραση μπορεί να είναι αποτέλεσμα άλλων μηχανισμών δράσης (π.χ. αποζημίωση εξασθετισμένης μύτωσης που προκαλείται από ανεπάρκεια φολικού οξέος).

Η καλύτερη επιλογή για πολυβιταμινούχο και λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος είναι κατά τη διάρκεια της περιόδου πριν τη σύλληψη. Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό εγκυμοσύνων δεν είναι προγραμματισμένο, ενώ ακόμη και στις

προγραμματισμένες εγκυμοσύνες, ο τύπος της αρχικής πρόληψης δεν εφαρμόζεται ευρέως. Επιπλέον, απαιτούνται αλλαγές στις προηγούμενες συστάσεις δεδομένου ότι ένα πολυβιταμινούχο, το οποίο περιέχει φυσιολογική δόση φολικού οξέος (0,5-0,8 mg) φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερο στη μείωση του πρώτου περιστατικού NTD και άλλων γενετικών ανωμαλιών.

Τέλος, υπάρχουν τρόφιμα (π.χ. αλεύρι, ψωμί), τα οποία μπορούν να ενισχυθούν με φολικό οξύ ή τρεις βιταμίνες Β (φολικό οξύ, B₁₂ και B₆). Επαρκής λήψη φολικού οξέος επιτυγχάνεται μέσω της κατανάλωσης λαχανικών, φρούτων και ενισχυμένων προϊόντων σιταριού και λήψης φολικού οξέος μέσω συμπληρωμάτων (στρατηγική μείωσης κινδύνου). Το γεγονός αυτό, παρέχει πρακτικά μέσα ώστε να εξασφαλιστούν όλες οι γυναίκες, ειδικά εκείνες από τα χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά υπόβαθρα ή/ και με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, οι οποίες είναι πιθανότερο να μην έχουν προγραμματισμένες εγκυμοσύνες και επαρκή λήψη φολικού οξέος.

Το Κέντρο Ελέγχου ασθενειών και πρόληψης (CDC) και η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) συστήνουν στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να καταναλώνουν 0,4 mg φολικού οξέος ανά ημέρα (85-86).

Το κύριο εμπόδιο στη λήψη πριν τη σύλληψη είναι η έλλειψη προγραμματισμού εγκυμοσύνης. Μέχρι σήμερα οι εκστρατείες προώθησης εμφανίζονται να είναι ατελέσφορες στη μείωση της επικράτησης NTDs. Συνεπώς η ενίσχυση των βασικών τροφίμων, είναι ο μόνος πρακτικός και αξιόπιστος τρόπος της αρχικής πρόσληψης NTD. Η αναγκαιότητα της αυξημένης πρόσληψης φολικού οξέος δεν πρέπει να περιορίζεται μόνο στην κύηση και τη γαλουχία, αλλά και σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (87).

Πράγματι, όσο υψηλότερο είναι το φολικό οξύ του αίματος κατά τη στιγμή της σύλληψης, τόσο περισσότερο μειώνεται ο κίνδυνος διαταραχών της κύησης ή των ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα του εμβρύου. Ενδεικτικά, η Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας των ΗΠΑ, από το Σεπτέμβριο του 1992, συνιστά σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να λαμβάνουν συμπληρωματικά, πριν τη σύλληψη, 400 μg φολικού οξέος/ ημέρα. Όμως η τεράστια σημασία του φολικού οξέος στην προληπτική φροντίδα υγείας πηγάζει από το γεγονός ότι τα χαμηλά επίπεδα του στον ορό συνδυάζονται με την αύξηση της ομοκυστεΐνης του ορού.

Είναι σημαντικό το φολικό οξύ να λαμβάνεται προτού η γυναίκα καταστεί έγκυος, ώστε να επιτευχθεί μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Οι γυναίκες συχνά δεν ξέρουν ότι είναι έγκυες τις πρώτες 4-8 εβδομάδες, οι οποίες είναι και οι πιο κρίσιμες. Ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός, δημιουργούνται πολύ νωρίς και συχνά, τα όργανα αυτά έχουν ήδη δημιουργηθεί, προτού η γυναίκα να αντιληφθεί την εγκυμοσύνη. Έτσι για να επιτευχθεί το μέγιστο όφελος στην μείωση NTDs, πρέπει οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να λαμβάνουν καθημερινά τουλάχιστον 400 μg φολικού οξέος, πιθανώς και 600 μg (88-89). Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει τις αρμόδιες αρχές ορισμένων χωρών να επιβάλλουν την ενίσχυση των δημητριακών προϊόντων με φολικό οξύ, 140 μg / 100 gr αλευριού.

Το φολικό οξύ είναι κρίσιμο συστατικό στην παρεμπόδιση των ανωμαλιών γέννησης. Οι προμηθευτές υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να επωφελούνται από τις επισκέψεις, οι οποίες πραγματοποιούνται από τις μέλλουσες μητέρες προκειμένου να τις συμβουλευθούν, όσο αυτό είναι εφικτό, για τη χρησιμότητα του φολικού οξέος και όχι μόνο στις γυναίκες υψηλού κινδύνου (δηλαδή εκείνες με ιστορικό νηπίου με NTD), οι οποίες πρέπει να λαμβάνουν υψηλότερη δόση.

4.2 Έρευνες σχετικά με τη χρήση φολικού οξέος στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, πριν τη σύλληψη

Λιγότερο από το 40% των γυναικών των ΗΠΑ καταναλώνουν τα συμπληρώματα φολικού οξέος πριν την σύλληψη σε μια εποχή που μπορεί ο κίνδυνος ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (NTDs) να μειωθεί από την λήψη συμπληρώματος με φολικό οξύ (90).

Πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική έρευνα στην Καλιφόρνια (μεταξύ Αυγούστου 2003 - Ιανουαρίου 2004), μέσω της υπηρεσίας πληροφοριών τερατογένεσης (TIS), όπου αξιολογήθηκε η επικράτηση και τα χαρακτηριστικά των εγκύων επισκεπτών, στις οποίες δεν χορηγήσαν συμπληρώματα βιταμινών φολικού οξέος τη περίοδο πριν τη σύλληψη (91). Επίσης, ερευνήθηκε η στάση των γυναικών απέναντι στις συμβουλές για τη συνέχιση της λήψης βιταμινών φολικού οξέος μετά την κύηση προκειμένου να προστατευθεί μια μελλοντική εγκυμοσύνη.

Στην έρευνα αυτή, συμφώνησαν να συμμετάσχουν συνολικά 327 γυναίκες, τις οποίες κάλεσε η υπηρεσία πληροφοριών τερατογένεσης. Σε περισσότερο από το μισό (53,2%) του δείγματος δε χορηγήθηκαν συμπληρώματα φολικού οξέος στην περίοδο πριν τη σύλληψη. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του παραπάνω ποσοστού είναι ότι οι γυναίκες αυτές, είχαν υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος Εγκύων (ΔΜΣ), ήταν νεαρής ηλικίας, ανήκαν σε μία φυλή, ήταν χαμηλού μορφωτικού επιπέδου και είχαν μη προγραμματισμένη εγκυμοσύνη (92).

Το ¼ του ποσοστού των γυναικών, το οποίο συμμετείχαν στην έρευνα, δήλωσε πως είναι πρόθυμες να συνεχίσουν τις βιταμίνες φολικού οξέος και μετά από την εγκυμοσύνη τους, εάν ενθαρρύνονταν από κάποιον ειδικό ιατρό, για το ενδεχόμενο μίας άλλης εγκυμοσύνης (90). Το υπόλοιπο ποσοστό προσδιόρισε τα προβλήματα υλοποίησης των συμβουλών αυτών, ειδικά όταν μια ενδεχόμενη εγκυμοσύνη δεν είναι προγραμματισμένη, καθώς θεωρούν ότι το φολικό οξύ, το οποίο λαμβάνουν καθημερινά στη διατροφή τους είναι επαρκές.

Το συμπέρασμα, το οποίο προκύπτει από την έρευνα αυτή, είναι ότι οι περισσότεροι δεν είναι θετικοί στις συστάσεις σχετικά με τη συμπλήρωση βιταμινών φολικού οξέος πριν την σύλληψη. Αυτό προτρέπει τους ειδικούς της TIS και τους ειδικούς ιατρούς να επέμβουν σε τρέχουσες εγκυμοσύνες διαμέσου της ενθάρρυνσης της συντήρησης λήψης συμπληρωμάτων και στο υπόλοιπο διάστημα της εγκυμοσύνης (93-95).

Αν και οι συστάσεις σχετικά με τη λήψη του φολικού οξέος, εκδόθηκαν από τις αρμόδιες αρχές για την υγεία σε διάφορες χώρες στις αρχές του 1990, η λήψη του φολικού οξέος πριν τη σύλληψη είναι ακόμα σε απογοητευτικά επίπεδα. Ανεξάρτητα από τις πολιτικές ενίσχυσης τροφίμων, η προώθηση του φολικού οξέος απαιτείται για τη βελτίωση των επιπέδων φολικού οξέος μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (96).

Για το λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκαν μελέτες (1997 και αντίστοιχα 2000 στην Ανατολική Ιρλανδία), με στόχο την αξιολόγηση της γνώσης και λήψης του φολικού οξέος καθώς και των καθοριστικών παραγόντων μεταξύ των εγκύων γυναικών. Παρατηρήθηκαν 300 έγκυες γυναίκες, οι οποίες βρίσκονταν στο αρχικό στάδιο εγκυμοσύνης από τρία νοσοκομεία/ μαιευτήρια του Δουβλίνου. Χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο με σχετικές ερωτήσεις για τη γνώση και λήψη του φολικού οξέος καθώς και ερωτήσεις δημογραφικής και μαιευτικής φύσης.

Στην πρώτη μελέτη του 1997, το 76% των εναγομένων είχαν ακούσει για το φολικό οξύ, το 16% το είχαν λάβει πριν από την εγκυμοσύνη και το 51% κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στην δεύτερη μελέτη του 2000, το 92% των εναγομένων

είχαν ακούσει για το φολικό οξύ, το 67% γνώριζε ότι μπορεί να αποτρέψει τις NTDs, το 30% ενθαρρύνθηκε να το λάβει πριν τη σύλληψη αλλά μόνο το 18% το πραγματοποίησε, ενώ οι προγραμματισμένες εγκυμοσύνες ήταν μόνο το 30%.

Οι γυναίκες, οι οποίες είχαν προγραμματίσει την εγκυμοσύνη τους, ήταν παντρεμένες και σχετικά εύπορες, ήταν πιθανότερο να είναι ενήμερες για το φολικό οξύ, καθώς επίσης και να γνωρίζουν το προστατευτικό ρόλο του στις ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (97). Οι λιγότερο εύπορες γυναίκες έτειναν να χρησιμοποιήσουν ως πηγή πληροφοριών το γενικό ιατρό τους απ' ό,τι τους ειδικούς για τέτοιου είδους πληροφορίες.

Ύστερα από ανάλυση, προέκυψε ότι ο γάμος και ο προγραμματισμός της εγκυμοσύνης ήταν σημαντικοί προδιαθετικοί παράγοντες της γνώσης για το φολικό οξύ, ενώ οι συμβουλές εγκυμοσύνης, οι οποίες δόθηκαν πριν τη σύλληψη και η σχετική ευημερία ήταν καθοριστικές για την αίσια έκβαση της εγκυμοσύνης.

Το συμπέρασμα, το οποίο προκύπτει από την παραπάνω έρευνα, είναι ότι πολλές γυναίκες γνωρίζουν για το φολικό οξύ αλλά δεν το λαμβάνουν πριν τη σύλληψη. Οι περισσότερες γυναίκες συνδέουν το φολικό οξύ με την διάρκεια της εγκυμοσύνης και λιγότερο με την καθημερινότητά τους. Η μεγαλύτερη έμφαση στη χρήση του πριν τη σύλληψη θα μπορούσε να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της λήψης του. Επίσης είναι σημαντικό να εστιάσουν οι ειδικοί στις λιγότερο εύπορες γυναίκες για την προώθηση του φολικού οξέος.

Στην μελέτη οργάνωσης συντήρησης υγείας, η οποία έλαβε χώρα στη Μινεάπολη (St Paul, Minn), έλαβαν μέρος συνολικά 189 υγιείς γυναίκες ηλικίας 22-35 ετών, οι οποίες εγγράφηκαν στο πρόγραμμα Diana. Το πρόγραμμα αυτό, περιέχει μια μελέτη βασισμένη στο γυναικείο πληθυσμό πριν τη σύλληψη και περιλάμβανε περιγενέθλιους κινδύνους για τις αναπαραγωγικές εκβάσεις.

Το πρόγραμμα Diana, επέλεξε διαδοχικά το συνολικό δείγμα, για να λάβει πρόσθετες εργαστηριακές αναλύσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν τη λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος, την κατανάλωση του από τα ενισχυμένα δημητριακά, τα συμπληρώματα βιταμίνης C και το επίπεδο ψευδαργύρου ορών για να προβλέψουν τα επίπεδα φολικού οξέος ερυθροκυττάρων.

Μία προηγούμενη έρευνα είχε καταδείξει ότι τα επίπεδα φολικού οξέος ερυθροκυττάρων όταν είναι πιο υψηλά από 906 nmol/L (400 ng/ml) μπορούν να αποβούν βέλτιστα για την πρόληψη των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα. Οι χρήστες συμπληρωμάτων φολικού οξέος, καταλάωναν 450 μg ανά ημέρα, τα οποία αντιστοιχούν στα προστατευτικά επίπεδα φολικού οξέος ερυθροκυττάρων. Σε αυτούς, οι οποίοι δε λαμβάνουν φολικό οξύ, θα μπορούσε να προταθεί η λήψη 500 μg φολικού οξέος ανά ημέρα από τρόφιμα ή ενισχυμένα δημητριακά με φολικό οξύ για να επιτευχθούν τα 906 nmol/L (400 ng/ml) φολικού οξέος ερυθροκυττάρων.

Τα επίπεδα φολικού οξέος ερυθροκυττάρων πάνω από 906 nmol/L βρέθηκαν εκ πρώτης στις γυναίκες, οι οποίες καταλάωναν συμπληρώματα φολικού οξέος. Μόνο το 1/4 του δείγματος είχε επίπεδα φολικού οξέος ερυθροκυττάρων πιο υψηλά από 906 nmol/L, ενώ το 1/8 είχε χαμηλά επίπεδα σε σχέση με τα συνιστώμενα. Η προσθήκη καθημερινού συμπληρώματος 400 μg φολικού οξέος στην καθημερινή διατροφή, θα μπορούσε να βελτιώσει τα επίπεδα φολικού οξέος ερυθροκυττάρων, πάνω από 906 nmol/L (400 ng/ml).

Από την εν λόγω έρευνα, εξάγεται το συμπέρασμα ότι η χορήγηση 400 μg συμπληρώματος φολικού οξέος την ημέρα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, θα μπορούσε να αυξήσει αποτελεσματικά τα επίπεδα φολικού οξέος ερυθροκυττάρων, τα οποία συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (98). Ενώ παράλληλα, τα προστατευτικά επίπεδα φολικού οξέος ερυθροκυττάρων θα

μπορούσαν να ληφθούν με την άφθονη κατανάλωση λαχανικών, φρούτων και ενισχυμένων δημητριακών με φολικό οξύ.

Οι προσπάθειες για να αυξηθεί η λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος και η κατανάλωση του μέσω της τροφής στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, θα πρέπει να υπερβούν την ενίσχυση των καθορισμένων προϊόντων δημητριακών και σιταριού ώστε να επωφεληθούν οι γυναίκες σε όλες τις κοινωνικές, εκπαιδευτικές και οικονομικές ομάδες.

4.3 Ανασταλτικοί παράγοντες λήψης φολικού οξέος πριν τη σύλληψη

Από διάφορες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των τυχαίων δοκιμών και των παρατηρητικών μελετών, έχει διαπιστωθεί ότι η μητρική λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος πριν από τις αρχές της εγκυμοσύνης, μειώνει τον κίνδυνο ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα στα νήπια (99-103). Λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω εκθέσεις, οι αρμόδιες αρχές για την υγεία σε πολυάριθμες χώρες, συστήνουν την λήψη φολικού οξέος πριν τη σύλληψη, στις εύφορες γυναίκες (103).

Στην Νορβηγία, οι επίσημες οδηγίες από το 1998 δηλώνουν ότι όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να λαμβάνουν καθημερινά 0,4 mg συμπληρώματος φολικού οξέος, ένα μήνα πριν μέχρι το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών (104). Η υποχρεωτική ενίσχυση των τροφίμων με φολικό οξύ έχει ήδη αρχίσει στις Ηνωμένες Πολιτείες καθώς και σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, όπως και στη Νορβηγία (103). Παρόλο τις συστάσεις και τις εκστρατείες πληροφόρησης για τα συμπληρώματα φολικού οξέος πριν τη σύλληψη και στις αρχές της εγκυμοσύνης, η γενική λήψη της βιταμίνης αυτής πριν τη σύλληψη είναι χαμηλή στη Νορβηγία (104-105). Η λήψη φολικού οξέος μέσω των τροφών, έχει αποδειχτεί ότι είναι ανεπαρκής (106), πράγμα που καθιστά αναγκαία την προώθηση του φολικού οξέος.

Οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες είχαν εστιάσει το ενδιαφέρον της έρευνας γύρω από την περίοδο της νευρικής περάτωσης των σωλήνων και όχι πέρα από το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από μια μεγάλη ομάδα εγκύων γυναικών της Νορβηγίας και εξετάστηκαν τα σχέδια και οι παράγοντες της λήψης συμπληρωμάτων φολικού οξέος, δύο μήνες πριν από τη σύλληψη μέχρι τον όγδοο μήνα της κύησης.

Μερικοί πιθανοί παράγοντες λήψης φολικού οξέος που συμπεριέλαβε η έρευνα είναι: το εισόδημα των γονέων, η μόρφωση τους, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI kg/m²) πριν την εγκυμοσύνη, οι θεραπείες γονιμότητας, τεχνητή λίπανση (IVF και ωοθηκική υποκίνηση), το κάπνισμα και ο προγραμματισμός της εγκυμοσύνης.

Διαπιστώθηκε ότι 72% των συμμετεχόντων γυναικών το 2000-2003 είχε λάβει τα συμπληρώματα φολικού οξέος σε κάποιο βαθμό πριν από ή κατά τη διάρκεια την εγκυμοσύνη αλλά μόνο το 10% τα είχε λάβει τακτικά από ένα μήνα πριν από τη σύλληψη και όλο το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Οι γυναίκες, οι οποίες είχαν χορηγηθεί τα συμπληρώματα φολικού οξέος τακτικά κατά τη διάρκεια της περιόδου πριν τη σύλληψη ήταν πιθανότερο να είναι ηλικιωμένες, παντρεμένες ή να συμβιώνουν, να μην καπνίζουν, να έχουν υψηλό εισόδημα, να είναι μορφωμένες (τριτοβάθμια εκπαίδευση), να έχουν προγραμματίσει την εγκυμοσύνη τους και να έχουν λάβει θεραπείες γονιμότητας.

Η μελέτη αυτή αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη προσπάθεια προσέγγισης των παραγόντων λήψης συμπληρωμάτων φολικού οξέος μεταξύ των εγκύων γυναικών. Το δυναμικό αυτής της μελέτης, είναι οι αναλυτικές πληροφορίες για τη βιταμίνη και

την άρρηκτη λήψη συμπληρωμάτων, την ανάλυση ενός πλήθους πιθανών παραγόντων της λήψης συμπληρωμάτων και το ενδεχόμενο σχέδιο μελέτης, στις οποίες τα στοιχεία όσον αφορά τις εκθέσεις και τη λήψη συμπληρωμάτων συλλέγονται πριν από την παράδοση.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου 2000-2003, το ποσοστό συμμετοχής ήταν 43% και η ομάδα κάλυψε περίπου το 12% του συνολικού εγκύου πληθυσμού στη Νορβηγία (107). Σε σύγκριση με τις πληροφορίες από τα εθνικά στοιχεία για το 2003 (108) έδειξε ότι οι γυναίκες με μόρφωση επιπέδων τριτοβάθμιας εκπαίδευσης είναι αντιπροσωπευτικές στην ομάδα (εθνική: 31%, ομάδα: 56%).

Επιπλέον, μια δημογραφική σύγκριση με τη χρήση των στοιχείων από το ιατρικό ληξιαρχείο γέννησης της Νορβηγίας το 2002 (109) έδειξε ότι οι ανύπαντρες (ομάδα: 3,4%, ληξιαρχείο: 6,9%) και οι ηλικιωμένες <25 ετών (ομάδα: 12,1%, ληξιαρχείο: 17,1%) αντιπροσωπεύθηκαν ανεπαρκώς στην ομάδα, αν και η λήψη του φολικού οξέος φάνηκε να είναι παρόμοια (ληξιαρχείο, χρήση πριν την σύλληψη: 9,0%, ομάδα, χρήση πριν την σύλληψη: 8,2%). Μερικές γυναίκες παρείχαν ανακριβείς πληροφορίες για τον τύπο, το συγχρονισμό και τη συχνότητα της λήψης συμπληρωμάτων.

Τα αποτελέσματά σχετικά με τις διαφορές στα χαρακτηριστικά μεταξύ των χρηστών συμπληρωμάτων φολικού οξέος πριν την σύλληψη και των μη χρηστών είναι σύμφωνα με άλλες εκθέσεις (104-105,110-114). Στη μελέτη, η μητρική εκπαίδευση και η οικογενειακή κατάσταση ήταν ισχυροί παράγοντες της λήψης.

Επίσης, ο προγραμματισμός της εγκυμοσύνη και το IVF (τεχνητή λίπανση), αφορούσαν έντονα τη λήψη πριν τη σύλληψη. Ακόμα, διαπιστώθηκε ότι άτομα, τα οποία έλαβαν συμπληρώματα φολικού οξέος εξετέθησαν συχνότερα τις χρόνιες παθήσεις (ειδικά διαβήτης και καρδιακές παθήσεις). Αν και η ένωση της πατρικής εκπαίδευσης με τη λήψη ήταν πιο αδύναμη από αυτή της μητρικής εκπαίδευσης, είναι κατανοητό ότι η δύναμη πατέρων επηρεάζει επίσης τη λήψη συμπληρωμάτων και είναι έτσι σημαντικός παράγοντας στην προώθηση της λήψης φολικού οξέος πριν τη σύλληψη. Οι γυναίκες, οι οποίες έλαβαν αντιεπιληπτικά φάρμακα εμφανίζονται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο να γεννήσουν παιδιά με ανωμαλίες γέννησης και ενθαρρύνονται να λάβουν υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων φολικού οξέος (115).

Εντούτοις, το ποσοστό των γυναικών, το οποίο έλαβαν συμπληρώματα μετά από το 3^ο μήνα κύησης ήταν περίπου δύο φορές υψηλότερο μεταξύ των γυναικών με επιληψία απ' ό,τι στις γυναίκες που δεν είχαν την ασθένεια. Το γεγονός αυτό πιθανώς φανερώνει ότι οι περισσότερες επιληπτικές γυναίκες δεν εξοικειώθηκαν με τις πρόσθετες συστάσεις, αλλά ότι άρχισαν τη λήψη συμπληρωμάτων μετά αφ ότου ενημερώθηκαν από την πρώτη εμβρυϊκή εξέταση τους, η οποία πραγματοποιείται συνήθως κατά τη διάρκεια του τρίτου μήνα της κύησης. Στο υπόβαθρο αυτής της εύρεσης και των προηγούμενων εκθέσεων (105), περισσότερες προσπάθειες πρέπει να πραγματοποιηθούν για τη βελτίωση της λήψης πριν τη σύλληψη από τις γυναίκες με επιληψία στη Νορβηγία.

Κοντά στο 80% των γυναικών, ανέφεραν ότι είχαν προγραμματίσει την εγκυμοσύνη τους. Ακόμα, μόνο το 16% των συμμετεχόντων της μελέτης είχε λάβει συμπληρώματα φολικού οξέος ένα μήνα πριν τη σύλληψη. Ακόμη και στην ιδιαίτερα παρακινημένη ομάδα γυναικών, οι οποίες είχαν συλλάβει από IVF (τεχνητή λίπανση), μόνο το 32% είχε λάβει τα συμπληρώματα ένα μήνα πριν τη σύλληψη. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι το 25% ατόμων που έλαβαν συμπληρώματα σε αυτήν τη μελέτη άρχισε τη χρήση κατά τη διάρκεια του δεύτερου μήνα κύησης και σχεδόν οι μισοί τα διέκοψαν κατά τη διάρκεια του τρίτου μήνα κύησης. Αυτό φανερώνει ότι πολλές γυναίκες έλαβαν τα συμπληρώματα φολικού οξέος σχετικά με την εγκυμοσύνη τους, αλλά ότι τα αρχίζουν πάρα πολύ αργά, όσον αφορά την πρόληψη NTD. Το 72% των

γυναικών είχαν λάβει το φολικό οξύ κάποια στιγμή πριν από ή κατά τη διάρκεια την εγκυμοσύνη τους, το 17% είχε αρχίσει τη λήψη μετά από το πρώτο τρίμηνο εγκυμοσύνης, το οποίο δείχνει ότι είναι ακόμα εφικτό μέσω των αποτελεσματικών εκστρατειών και των προωθήσεων να αυξηθεί η λήψη των συμπληρωμάτων κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της εγκυμοσύνης.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης είναι σχετικά όχι μόνο στις χώρες όπου η ενίσχυση τροφίμων με φολικό οξύ είναι υπό εξέταση (όπως η Νορβηγία), αλλά και στις χώρες (όπως Ηνωμένες Πολιτείες, Καναδάς και Χιλή) όπου η ενίσχυση έχει εφαρμοστεί ήδη για να μειώσει τις NTDs. Αν και η υποχρεωτική ενίσχυση τροφίμων με φολικό οξύ έχει βελτιώσει τη θέση του φολικού οξέος στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (116-118), πολλές εύφορες γυναίκες δε λαμβάνουν καθημερινά το συστηνόμενο επίπεδο 0,4 mg φολικού οξέος μέσω της διατροφής τους μόνο (119-120). Είναι επομένως σημαντικό ότι οι εύφορες γυναίκες διατηρούν τη λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος για να συναντήσουν τις συστάσεις για την πρόληψη των NTD (119-120).

Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στις δυσμενείς καταστάσεις έκβασης εγκυμοσύνης σε NTDs (121-123). Εάν η λήψη φολικού οξέος θα μπορούσε να μειώσει την επίπτωση τέτοιων εκβάσεων, αυτό θα παρείχε ακόμα ένα λόγο στα προγράμματα *Interventional*, τα οποία στοχεύουν στην προώθηση της λήψης συμπληρώματος φολικού οξέος μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας.

Συμπερασματικά, αν και οι περισσότερες από τις συμμετέχουσες γυναίκες το 2000-2003 έλαβαν συμπληρώματα φολικού οξέος σε κάποιο βαθμό πριν από ή κατά τη διάρκεια την εγκυμοσύνη, το γενικό ποσοστό της λήψης φολικού οξέος πριν τη σύλληψη ήταν χαμηλό. Τα προγράμματα *Interventional* με σκοπό να βελτιώσουν τη γενική λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος πρέπει να εστιάσουν στους δημογραφικούς και κοινωνικοοικονομικούς όρους και σε άλλους παράγοντες, οι οποίοι συσχετίζονται με χαμηλή λήψη, καθώς και σε γυναίκες με ιστορικό NTDs.

4.4 Συστάσεις σχετικές με τη λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Η IOM έχει συστήσει στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να καταναλώνουν 400 μg φολικού οξέος από εμπλουτισμένα προϊόντα δημητριακών και σιταριού. Περίπου τα 2/3 των γυναικών από την Αμερική αναπαραγωγικής ηλικίας, συνεχίζουν να καταναλώνουν λιγότερο από το ποσό, το οποίο συστήνει η IOM.

Από το ποσοστό των γυναικών, το οποίο καταναλώνει ≥ 400 μg φολικού οξέος/ ημέρα, το 76% λαμβάνει συμπληρώματα φολικού οξέος. Επιπλέον, το ποσοστό των γυναικών, το οποίο καταναλώνει καθημερινά ≥ 400 μg φολικού οξέος από ενισχυμένα τρόφιμα ή συμπληρώματα ή και τα δύο, ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με το έθνος και τη φυλή. Τα παραπάνω ποσοστά κυμαίνονται από 19,1% στις μη ισπανικές μαύρες γυναίκες, 21% στις ισπανικές γυναίκες και 40,5% στις μη ισπανικές λευκές γυναίκες.

Τα συμπεράσματα αυτά, είναι σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, η οποία προτείνει τη χορήγηση φολικού οξέος στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μετά από την ενίσχυση φολικού οξέος στις Ηνωμένες Πολιτείες, επηρεάζεται ανάλογα με την ηλικία, τη φυλή και την εθνικότητα της γυναίκας (124).

Βέβαια, σαφώς και υπάρχουν πιθανές πηγές ανακρίβειας στις εκτιμήσεις της λήψης φολικού οξέος από τη διατροφή, στην παραπάνω μελέτη. Παρόλο που η NHANES το 2001-2002 χρησιμοποίησε πρόσφατα στοιχεία σχετικά με τα τρόφιμα USDA και τη θρεπτική βάση δεδομένων για τις διαιτητικές μελέτες ώστε να υπολογιστούν οι λήψεις, είναι σχετική η ακρίβεια των εισαγωγών φολικού οξέος που υπολογίζονται από την κατανάλωση ενισχυμένων τροφίμων. Υπάρχουν κάποια στοιχεία, τα οποία δηλώνουν ότι το πραγματικό ποσό του φολικού οξέος στα ενισχυμένα τρόφιμα μπορεί να διαφέρει από αυτό που απαιτείται από το FDA και η διαφορά αυτή μπορεί να οδηγήσει στην υποτίμηση της λήψης φολικού οξέος (125-128).

Η NHANES παρέχει τις θρεπτικές εισαγωγές τροφίμων από μία ενιαία ανάκληση 24ώρου της κατανάλωσης τροφίμων. Οι εκτιμήσεις μόνο μίας ημέρας μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές της συνηθισμένης κατανάλωσης φολικού οξέος μιας γυναίκας, ενώ οι περισσότερες μέρες πιθανός να παρείχαν αντιπροσωπευτικές εκτιμήσεις (129-130).

Ο υπολογισμός μιας ρυθμισμένης καθημερινής λήψης φολικού οξέος γεωμετρικού μέσου όρου 128 μg από τα ενισχυμένα τρόφιμα στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας στην Αμερική, ήταν ελαφρώς μεγαλύτερος από την κατ' εκτίμηση λήψη σε μερικές μελέτες (125,131-132) και ουσιαστικά λιγότερος από αυτές (126,128,133). Η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι η δυνατότητα υποτιμά τη λήψη φολικού οξέος από τα ενισχυμένα τρόφιμα και έχει επιπτώσεις στις τιμές, οι οποίες υπολογίζονται για γυναίκες με μειωμένες λήψεις φολικού οξέος, ενώ περισσότερο θα έχει επιπτώσεις στις τιμές για τις γυναίκες, οι οποίες είχαν υψηλές λήψεις φολικού οξέος.

Παραδείγματος χάριν, εάν η λήψη φολικού οξέος από τα ενισχυμένα τρόφιμα ήταν 25% υψηλότερη από αυτή που υπολογίστηκε από τα τρόφιμα USDA και τη θρεπτική βάση δεδομένων, το ποσοστό των γυναικών, το οποίο κατανάλωσε <200 μg φολικό οξύ/ ημέρα από ενισχυμένα τρόφιμα μειώθηκε από 70,4% σε 60,3%. Αντίθετα, το ποσοστό των γυναικών, το οποίο κατανάλωσε \geq 400 μg/ημέρα, αυξήθηκε από 8,0% σε 12,5%.

Σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές στη μέση καθημερινή λήψη φολικού οξέος από τα ενισχυμένα τρόφιμα μεταξύ των μη ισπανικών μαύρων γυναικών και των μη ισπανικών λευκών γυναικών. Το χαμηλό ποσοστό των μη ισπανικών μαύρων γυναικών, το οποίο κατανάλωσε το συνιστώμενο ποσό φολικού οξέος από όλες τις πηγές μπορεί να εξηγήσει την απουσία σημαντικής μείωσης επικράτησης δισχιδής ράχης και ανεγκεφαλίας στα νεογνά των μη ισπανικών μαύρων γυναικών που συμμετείχαν σε μελέτη (134). Οι γυναίκες 15-34 ετών, ήταν πιθανότερο να καταναλώσουν ενισχυμένα τρόφιμα απ' ό,τι ήταν οι γυναίκες 35-49 ετών. Αυτή η διαφορά θα μπορούσε να οφείλεται σε μια αυξημένη κατανάλωση έτοιμων δημητριακών από τις γυναίκες 15-34 ετών.

Η συνεχόμενη έρευνα του 1994-1996 του USDA, για τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων, διαπίστωσε ότι οι γυναίκες 12-29 ετών, είχαν υψηλές λήψεις έτοιμων δημητριακών από τις γυναίκες 30-49 ετών (135). Τα έτοιμα δημητριακά ήταν το τρίτο τρόφιμο, το οποίο συνεισφέρει στην υψηλή συνολική λήψη φολικού οξέος, από τη NHANES το 1999-2000 (136).

Η λήψη των συμπληρωμάτων ήταν ο σημαντικότερος παράγοντας στην επίτευξη της συνιστώμενης καθημερινής λήψης φολικού οξέος για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά το ποσοστό λήψης συμπληρωμάτων ήταν χαμηλό μεταξύ των μη ισπανικών μαύρων γυναικών (19,3%) και των ισπανικών γυναικών (20,8%) απ' ό,τι μεταξύ των μη ισπανικών λευκών γυναικών (43,9%).

Επειδή το μεγαλύτερο ποσοστό του φολικού οξέος λαμβάνεται από τα συμπληρώματα, οι φυλετικές και εθνικές διαφορές ως προς τη λήψη συμπληρωμάτων είναι πιθανοί βασικοί παράγοντες του καθορισμού της επαρκούς κατανάλωσης φολικού οξέος ως προς την καθημερινή λήψη. Διαπιστώθηκε ότι 5,7% όλων των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στις Ηνωμένες Πολιτείες, καταναλώνουν συμπληρώματα και ενισχυμένα τρόφιμα, τα οποία παρέχουν >100μg φολικό οξύ/ημέρα, το ανεκτό ανώτερο επίπεδο (UL), το οποίο τέθηκε από την ΙΟΜ.

Το UL είναι η υψηλότερη συνηθισμένη λήψη μιας θρεπτικής ουσίας, η οποία δεν θέτει κανέναν κίνδυνο δυσμενών αποτελεσμάτων (137). Η ΙΟΜ καθιέρωσε το UL για τη λήψη φολικού οξέος σε 1000 μg/ημέρα για να εξασφαλίσει τα άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ ώστε να μη διατρέχουν κίνδυνο για νευρολογικές ανωμαλίες (138). Βάσει των πολλαπλών εκθέσεων ατόμων με αναιμία, η ΙΟΜ καθόρισε ότι το χαμηλότερο επίπεδο δυσμενούς έκβασης (γνωστό ως LOAEL) για τη μεμονωμένη κατανάλωση φολικού οξέος είναι 5000 μg/ημέρα και το UL έθεσε αυθαίρετα στο 1/5 της αξίας αυτής. Επίσης, η ΙΟΜ σημείωσε ότι η επικράτηση της ανεπάρκειας βιταμίνης B₁₂ μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας ήταν πολύ χαμηλή και ότι η κατανάλωση φολικού οξέος (ή πάνω από το UL) είναι απίθανο να έχει δυσμενή αποτελέσματα (138).

Οι πρόσθετες μελέτες έχουν ασχοληθεί με άλλα πιθανά οφέλη και κινδύνους φολικού οξέος σε σχέση με τον καρκίνο, τις καρδιαγγειακές παθήσεις, την άνοια και την οστεοπόρωση (139-147). Εντούτοις, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καθορίσει τη σειρά λήψης φολικού οξέος που παρέχει τα βέλτιστα γενικά οφέλη υγείας για τον πληθυσμό συνολικά.

Η ΙΟΜ έχει συστήσει όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να καταναλώνουν 400μg/ημέρα του φολικού οξέος από συμπληρώματα, ενισχυμένα τρόφιμα ή και τα δύο, εκτός από το φολικό οξύ των τροφίμων, το οποίο περιλαμβάνεται σε μια ισορροπημένη διατροφή (138). Ο συνδυασμός των ενισχυμένων τροφίμων με φολικό οξύ (128μg/ημέρα) και το φολικό οξύ των τροφών (128 μg/ημέρα), δίνουν παρόμοια αποτελέσματα με τις συστάσεις του NHANES το 1999-2000 (292 μg/ημέρα) (138). Εντούτοις, τα στοιχεία του NHANES το 2001-2002 φανερώνουν ότι μόνο το 1/3 των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες πλησιάζει τη σύσταση της ΙΟΜ και ότι μόνο το 8% των γυναικών το επιτυγχάνουν με κατανάλωση ενισχυμένων τροφίμων. Επιπλέον, μια μεγάλη διαφορά βρέθηκε μεταξύ των ομάδων φυλής /έθνος, με το 40,5% των μη ισπανικών λευκών γυναικών αλλά μόνο το 19,1% των μη ισπανικών μαύρων γυναικών και το 21% των ισπανικών γυναικών συναντούν τις συστάσεις.

Σχεδόν οι μισές από τις κυήσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι απρογραμματίστες (148) και η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος είναι σημαντικά χαμηλή μεταξύ των γυναικών με τις απρογραμματίστες εγκυμοσύνες έναντι εκείνων με τις προγραμματισμένες εγκυμοσύνες (149).

Η ενίσχυση βοηθά τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να αυξήσουν τη λήψη φολικού οξέος και να αποτρέψουν τις ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (NTDs) στα νήπιά τους. Εντούτοις, με το παρόν επίπεδο ενίσχυσης, περίπου τα 2/3 των μη εγκύων γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στην Αμερική δεν καταναλώνουν το συνιστώμενο ποσό φολικού οξέος. Η μικρή κατανάλωση είναι ένα μεγάλο πρόβλημα μεταξύ των ισπανικών και μη ισπανικών μαύρων γυναικών απ' ό,τι μεταξύ των μη ισπανικών λευκών γυναικών. Οι ισπανικές γυναίκες έχουν υψηλή επικράτηση και οι μη ισπανικές μαύρες γυναίκες έχουν χαμηλή επικράτηση εγκυμοσύνων επηρεασμένων από NTD (134).

Σε αυτές τις διαφορές στην επικράτηση NTD πρέπει να περιληφθούν οι γενετικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες εκτός από τις διαφορές στη λήψη φολικού οξέος που παρατηρήθηκαν. Αν και οι μέσες συγκεντρώσεις φολικού οξέος ορών είναι περισσότερο από διπλασιασμένες και η συγκέντρωση φολικού οξέος ερυθροκυττάρων έχει αυξηθεί κατά 59% στις ομάδες φυλή-έθνους μετά από την ενίσχυση με φολικό οξύ στις Ηνωμένες Πολιτείες (150-151), τα συμπεράσματά φανερώνουν ότι οι περισσότερες γυναίκες πρέπει να καταναλώσουν καθημερινά συμπλήρωμα για να λάβουν το συνιστώμενο ποσό φολικού οξέος.

Για να επιτευχθεί ο στόχος υγείας στους ανθρώπους το 2010 της μείωσης NTDs κατά 50% και της αύξησης του ποσοστού σε 80% των γυναικών ηλικίας 15-44 ετών να λαμβάνουν 400 μg φολικό οξύ/ ημέρα πριν τη σύλληψη (152), τα προγράμματα δημόσιας υγείας πρέπει να συνεχίσουν να ενθαρρύνουν τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να λάβουν διαιτητικά συμπληρώματα φολικού οξέος. Αυτά τα προγράμματα πρέπει να στοχεύσουν στις νεότερες γυναίκες και ειδικά τις ισπανικές και μη ισπανικές μαύρες γυναίκες, για να μειώσουν τους κινδύνους μιας εγκυμοσύνη επηρεασμένης από δισχιδή ράχη ή ανεγκεφαλία.

4.5 Έρευνες σχετικές με την αξιολόγηση της προώθησης του φολικού οξέος

Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες εκστρατείες ανά τον κόσμο σχετικά με την προώθηση και τη διάδοση του σημαντικού ρόλου του φολικού οξέος πριν, κατά και μετά τη σύλληψη (153-155). Το τμήμα υγείας συμβουλεύει όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, να λάβουν συμπληρώματα φολικού οξέος πριν από τη σύλληψη και στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Ενώ, παράλληλα, μελέτες έδειξαν ότι ο κίνδυνος ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, μειώνεται στις γυναίκες, οι οποίες λαμβάνουν φολικό οξύ πριν από τη σύλληψη (156-157).

Οι έρευνες, οι οποίες έχουν λάβει χώρα στο βρετανικό πληθυσμό, φανερώνουν ότι η λήψη αυτών των συμβουλών είναι ανεπαρκής. Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η λήψη των συμβουλών σε μια ομάδα γυναικών του Νορθάμπτον μεταξύ της διάρκειας των μηνών του Ιανουαρίου και του Ιουνίου του 2001. Έλαβαν μέρος 301 καυκάσιες γυναίκες ηλικίας 16-42 ετών, οι οποίες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο με σχετικές ερωτήσεις για τα θρεπτικά συμπληρώματα πριν, από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και ένα ημερολόγιο πενθήμερης ζύγισης τροφίμων, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για να υπολογίσει τις διαιτητικές λήψεις φολικού οξέος.

Το 67% των γυναικών της έρευνας κατανάλωσαν φολικό οξύ μέσω συμπληρωμάτων στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ενώ το 43% των γυναικών χορηγήθηκε φολικό οξύ πριν την σύλληψη. Οι γυναίκες κάτω των 21 ετών, ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν λάβει συμπληρώματα φολικού οξέος από τις μεγαλύτερες γυναίκες όπως επίσης να καπνίζουν και να προέρχονται από χαμηλή κοινωνική τάξη. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα τα οποία έλαβαν συμπληρώματα, η λήψη φολικού οξέος ήταν 511 +/- 17 μg/ημέρα και σε άτομα, τα οποία δεν έλαβαν συμπληρώματα, η λήψη φολικού οξέος ήταν 237 +/- 5 μg/ημέρα. Το 24,5% των γυναικών της έρευνας είχε κάτω από τη συνιστώμενη τιμή εγκυμοσύνης (δηλ. 300 μg φολικού οξέος/ημέρα).

Επομένως, βάση ερευνών, προκύπτει το συμπέρασμα ότι θα πρέπει να υπάρξει οργανωμένη ενημέρωση στις νεαρές γυναίκες από τα κατώτερα κοινωνικά στρώματα και ίσως να απαιτηθεί πρόσθετη υποστήριξη και έλεγχος (158-161).

Μια αναδρομική μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε κάποια μεσογειακή χώρα, διεξήχθη από την 1^η Ιουλίου έως τις 30 Νοεμβρίου του 2000. Ο κύριος στόχος

της μελέτης, ήταν να αξιολογηθεί η συνειδητοποίηση της ανάγκης για λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος, καθώς επίσης και η πραγματική κατανάλωση πριν τη σύλληψη, ώστε να αποτραπούν οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα.

Περίπου 1200 γυναίκες, οι οποίες νοσηλεύτηκαν σε νοσοκομείο μεσογειακής χώρας, πέρασαν από συνέντευξη την περίοδο μετά τον τοκετό, για να αξιολογηθεί η γνώση τους περί του συνδρόμου του νευρικού σωλήνα και της λήψης φολικού οξέος, πριν, από και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Οι περισσότερες γυναίκες (85,7%) ανέφεραν ότι είχαν γνώση για το φολικό οξύ αλλά όχι συγκεκριμένα για την προστατευτική του δράση ενάντια στις ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, αν και στην πραγματικότητα περίπου οι μισές γυναίκες (50,6%) ήταν ενήμερες για την ανάγκη λήψης φολικού οξέος. Ένα πολύ μικρό ποσοστό (8,1%) γυναικών έλαβε φολικό οξύ πριν τη σύλληψη, αλλά μόνο το 6,9% το έλαβε τη σωστή χρονική περίοδο (δηλ 4εβδ πριν & 4εβδ μετά την κύηση).

Η λογιστική ανάλυση οπισθοδρόμησης, έδειξε ότι η συνειδητοποίηση της ανάγκης να ληφθεί το φολικό οξύ σε συνδυασμό με τη λήψη συμβουλών πριν από τη σύλληψη και της γνώσης NTDs, ήταν οι ισχυρότερες μεταβλητές σε σχέση με τη λήψη φολικού οξέος κατά τη διάρκεια της σωστής περιόδου.

Αν και το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού γνωρίζει την ανάγκη λήψεως φολικού οξέος, το πραγματικό αντίκτυπο των εν λόγω συστάσεων, είναι σχεδόν αμελητέο. Οι πληροφορίες από την πρωτοβάθμια περίθαλψη δείχνουν ότι η ενημέρωση των ασθενών για την ανάγκη λήψης φολικού οξέος πριν τη σύλληψη και για την αποτροπή των NTDs, φαίνονται να είναι κρίσιμες στη βελτίωση της τελικής λήψης φολικού οξέος, κατά τη διάρκεια της προστατευτικής περιόδου (160-164).

Από το 1993, το ιρλανδικό τμήμα υγείας έχει συστήσει τη λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος πριν τη σύλληψη. Το Συμβούλιο Ιατρικής Έρευνας (Medical Research Council) για τη δοκιμή βιταμινών, έδωσε έμφαση στη σημασία του φολικού οξέος και στην πρόληψη των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα. Για το λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκε έρευνα, στο Δουβλίνο, με στόχο να τεκμηριωθεί η γνώση και η συμπεριφορά των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, στο φολικό οξύ πριν τη σύλληψη.

Στην μελέτη, συμμετείχαν συνολικά 335 γυναίκες με ποσοστό απάντησης 84%. Περίπου τα 2/3 (63,5%) του δείγματος είχαν γνώση για το φολικό οξύ. Η γνώση συνδέθηκε σημαντικά με την υψηλή κοινωνική τάξη και την τριτοβάθμια εκπαίδευση. Μόνο το 5,4% είχε ενθαρρυνθεί να λάβει το φολικό οξύ πριν τη σύλληψη καθώς επίσης και το 2,7% των γυναικών της μελέτης έλαβε συμπληρώματα φολικού οξέος. Τα 3/4 (75,9%) του δείγματος, θα ήταν πρόθυμα να λάβουν συμπληρώματα φολικού οξέος πριν τη σύλληψη, εάν θεωρούσαν ότι θα μείωνε τον κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών του βρέφους. Η πλειοψηφία (77,4%) θα προτιμούσε να λάβει φολικό οξύ με τη μορφή ταμπλέτων, παρά πρόσθετο στα τρόφιμα.

Το συμπέρασμα της μελέτης δείχνει ότι μικρό ποσοστό των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στο Δουβλίνο, έχουν ενθαρρυνθεί σχετικά με το φολικό οξύ και εξίσου μικρό ποσοστό γυναικών λαμβάνουν τα συμπληρώματα. Εντούτοις, εάν ενημερωθεί κατάλληλα η πλειοψηφία των γυναικών θα ήταν πρόθυμες να λάβουν το φολικό οξύ πριν τη σύλληψη με τη μορφή ταμπλέτων (165-167).

Παράλληλα, τον Οκτώβριο του 1994 ξεκίνησε στην Νότια Αυστραλία μία εκστρατεία και ολοκληρώθηκε τον Αύγουστο του 1995. Η εκστρατεία περιλάμβανε τη γνώση για το φολικό οξύ, τα τρόφιμα πλούσια σε φολικό οξύ κατά την περίοδο πριν τη σύλληψη και τη συμμετοχή των ιατρικών υπηρεσιών στη συμβουλή των γυναικών για τη λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος και ταμπλέτων πριν την

περίοδο της σύλληψης και για την προστασία από τις ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα.

Πραγματοποιήθηκε έρευνα (168) για να αξιολογηθεί η εν λόγω εκστρατεία, η οποία ήταν σχετική με την προώθηση και την εφαρμογή της γνώσης για την επαρκή κάλυψη με το φολικό οξύ, την περίοδο πριν τη σύλληψη και για την ικανότητα μείωσης κινδύνου από γενετικές ανωμαλίες. Συμμετείχαν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και τέσσερις ομάδες από ιατρικές υπηρεσίες. Η αξιολόγηση έγινε μέσω τηλεφωνικών συνεντεύξεων σε υπολογιστή, οι οποίες αναλύθηκαν σε τυχαίο σχηματισμό σε όλο το κράτος πριν και μετά την εκστρατεία και μόνο από ερωτηματολόγια σε ιατρικές υπηρεσίες στις γυναίκες μεταγενετικής περιόδου.

Παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της γνώσης για το φολικό οξύ κατά την εκστρατεία. Οι ιατρικές υπηρεσίες και οι γυναίκες μεταγενετικής περιόδου είχαν πιο υψηλά αρχικά επίπεδα γνώσης για το φολικό οξύ, το οποίο αυξήθηκε σημαντικά. Επίσης αυξήθηκε σημαντικά το ποσοστό των γυναικών, το οποίο λαμβάνει συμπληρώματα φολικού οξέος πριν τη σύλληψη, καθώς επίσης διπλασιάστηκαν οι πωλήσεις ταμπλέτων, οι οποίες περιέχουν φολικό οξύ. Η συνολική επικράτηση των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα μειώθηκε μεταξύ του 1996 και 1999 από μία βασική γραμμή 2,0 ανά 1000 γεννήσεις σε 1,1 ανά 1000 γεννήσεις.

Τα συμπεράσματα, τα οποία προκύπτουν από τη συγκεκριμένη εκστρατεία - αξιολόγηση, φανερώνουν ότι μία σύντομη εκπαιδευτική εκστρατεία με περιορισμένο προϋπολογισμό μπορεί να προαγάγει επιτυχώς το φολικό οξύ, αλλά, βεβαίως και οι εναλλακτικές στρατηγικές, όπως η ενίσχυση, είναι πιθανό να απαιτηθούν για να επιτευχθεί η επαρκής λήψη φολικού οξέος, την περίοδο πριν τη σύλληψη για μεγάλο μέρος των γυναικών.

Ωστόσο, παρά τις συστάσεις στις γυναίκες να λάβουν συμπληρώματα φολικού οξέος, η μείωση του αριθμού των γενετικών ανωμαλιών που εμφανίζονται κάθε έτος, είναι απογοητευτική (169).

Πραγματοποιήθηκε έρευνα για την αξιολόγηση του επιπέδου συμμόρφωσης των εγκύων γυναικών, στις συστάσεις σχετικά με την λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος. Η έρευνα έλαβε χώρα στην Αυστραλία την περίοδο μεταξύ Μαΐου και Σεπτεμβρίου του 2005 σε 304 έγκυες γυναίκες από εμβρυϊκές κλινικές στην υγειονομική υπηρεσία Lyell Mc Ewin του νοσοκομείου παιδών και γυναικών Modbury. Στο 30% του δείγματος, επιτεύχθηκε η πλήρης συμμόρφωση σχετικά με τις συστάσεις για λήψη συμπληρώματος και συγχρονισμού της δόσης. Η μερική συμμόρφωση επιτεύχθηκε κατά 43%, ενώ 27% δεν έλαβε καθόλου συμπληρώματα φολικού οξέος.

Τα αποτελέσματα φανερώνουν ότι οι στρατηγικές προώθησης υγείας δεν έχουν φθάσει εξίσου σε όλα τα τμήματα του πληθυσμού, αλλά και ότι δεν υπάρχει διαφορά με τα ενισχυμένα τρόφιμα σε φολικό οξύ. Επίσης, συστήνεται η υποχρεωτική ενίσχυση βασικών τροφίμων στην Αυστραλία ώστε να είναι πιθανότερο να φθάσει σε όλες τις γυναίκες ανεξάρτητα από τα δημογραφικά και συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά και ως εκ τούτου να παρέχεται ευκαιρία βελτίωσης για την πρόληψη των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (175).

4.6 Έρευνες για την αξιολόγηση της επίδρασης στην ενίσχυσης τροφίμων με φολικό οξύ

Το φολικό οξύ ορών είναι ένας ευαίσθητος δείκτης της διαιτητικής λήψης φολικού οξέος (176). Όπως μπορεί να φανεί από την ανάλυσή του Lawrence και της ομάδας του, η ενίσχυση τροφίμων έχει βελτιώσει τη μέση θέση φολικού οξέος των συνολικών ενήλικων γυναικών στις ΗΠΑ. Καμία άλλη έκθεση δεν έχει δημοσιευμένα φύλα έρευνας και σχεδόν πλήρη σειρά ηλικίας των ενηλίκων στις ΗΠΑ, όσον αφορά τις τιμές του φολικού οξέος ορών ή ερυθροκυττάρων που χρησιμοποιούν σύνολα δεδομένων NHANES πριν και μετά την ενίσχυση για τη σύγκριση.

Δημοσιεύθηκε μια έκθεση από το Κέντρο Ελέγχου Πρόληψης Ασθενειών (CDC) το 2002, όσον αφορά μια υποομάδα πληθυσμού των ΗΠΑ, με αποτελέσματα τη θέση φολικού οξέος στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, χρησιμοποιώντας σύνολα δεδομένων NHANES III και NHANES το 1999-2000 (177). Σε αυτήν την έκθεση CDC, οι μεσαίες συγκεντρώσεις φολικού οξέος ορών για τις γυναίκες 15-44 ετών αυξήθηκαν από 4,8-13,0 ng/ml από NHANES III σε NHANES το 1999-2000, το οποίο αντιστοιχεί σε 10,9 nmol/L και 29,5 nmol/L, αντίστοιχα. Η αύξηση αυτή είναι συγκρίσιμη με τα συμπεράσματά των δύο ομάδων ηλικίας, τα οποία καλύπτουν περίπου την ίδια σειρά ηλικίας που περιγράφεται στην έκθεση CDC. Στην ανάλυσή, οι γυναίκες 20-39 και 40-59 ετών, οι διάμεσοι ανήλθαν από 8,8 και 9,5 nmol/L φολικού οξέος ορών σε 22,3 και 25,0 nmol/L, αντίστοιχα.

Επομένως, τα ελαφρώς πιο υψηλά επίπεδα μετά από την ενίσχυση που αναφέρθηκε από το CDC θα μπορούσαν να προκύψουν από τα υψηλά επίπεδα ορών στους χρήστες συμπληρωμάτων και από τις διαφορές στις σειρές μεγεθών και ηλικίας δειγμάτων. Στη μελέτη απογόνου του Framingham, οι συγκεντρώσεις φολικού οξέος ανδρών και γυναικών (32-80 ετών) αυξήθηκαν από 11-23 nmol/L μεταξύ των ατόμων, τα οποία δεν έλαβαν συμπληρώματα βιταμινών (178).

Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με την μελέτη του Lawrence και της ομάδας του, όπου η μέση συγκέντρωση όλων των ατόμων αυξήθηκε από 11 έως 27 nmol/L (179).

Εν περιλήψει, τα αποτελέσματα μετά την ενίσχυση δείχνουν ότι αυξημένο ποσοστό του πληθυσμού, υπερβαίνει το κατώτατο συνιστώμενο επίπεδο φολικού οξέος των 7 nmol/L. Όσον αφορά την πρόληψη των NTDs, οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας υπερβαίνουν το χαμηλότερο όριο της αποδεκτής σειράς των επιπέδων φολικού οξέος ($\geq 13,6$ nmol/L), το οποίο συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο NTDs (180).

Το φολικό οξύ των ερυθροκυττάρων (RBC) είναι το καλύτερο μέτρο της μακροπρόθεσμης θέσης φολικού οξέος από τις συγκεντρώσεις ορών επειδή ο δείκτης αυτός απεικονίζει τα επίπεδα φολικού οξέος ιστού. Ένα επίπεδο φολικού οξέος RBC >906 nmol/L έχει συνδεθεί σημαντικά με το μειωμένο κίνδυνο εγκυμοσύνης, η οποία επηρεάζεται από τις ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Μεταβολικά, η αυξημένη λήψη φολικού οξέος αυξάνει αρχικά τις συγκεντρώσεις φολικού οξέος ορών και κατόπιν τις συγκεντρώσεις ερυθροκυττάρων. Το φολικό οξύ ενσωματώνεται στα ερυθροκύτταρα κατά τη διάρκεια του σχηματισμού τους στο μυελό των οστών (176). Μια αξία 305 nmol/L φολικού οξέος ερυθροκυττάρων έχει επιλεγεί ως σημείο διακοπών για την επαρκή θέση του (176) για το γενικό ενήλικο πληθυσμό.

Διαπιστώθηκε ότι η ενίσχυση έχει βελτιώσει σημαντικά τη μεσαία θέση φολικού οξέος ερυθροκυττάρων στο συνολικό αμερικανικό πληθυσμό με αύξηση πάνω από 50% σε 541 nmol/L, ενώ μόνο λιγότερο από 4% του συνολικού αμερικανικού πληθυσμού έχει ανεπάρκεια φολικού οξέος RBC. Μέσα στις δύο κατηγορίες ηλικίας γυναικών, οι οποίες περιλαμβάνουν τις γυναίκες αναπαραγωγικής

ηλικίας (20-39 και 40-59 ετών), το μεσαίο φολικό οξύ RBC αυξήθηκε σε 505 nmol/L και 587 nmol/L, αντίστοιχα. Περισσότερο από 90% αυτών των γυναικών δεν έφθασε τα επίπεδα RBC των συνιστώμενων 906 nmol/L (400 ng/mL), επίπεδο που έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται με σημαντική μείωση κινδύνου NTD (181).

Μέχρι σήμερα, δύο άλλες μελέτες (RBC το 2002) έχουν ερευνήσει την επίδραση της ενίσχυσης του ανεφοδιασμού τροφίμων με φολικό οξύ. Το Κέντρο Ελέγχου Πρόσληψης και Ασθενειών (CDC) ανέφερε ότι το μεσαίο επίπεδο φολικού οξέος RBC στις ΗΠΑ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (15-44 έτη) αυξήθηκε από 363 nmol/L σε 598 nmol/L μεταξύ NHANES III και NHANES το 1999-2000 (177). Το αποτέλεσμα αυτό είναι σύμφωνο με την έκθεσή, η οποία φανερώνει ότι η πλειοψηφία των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στις ΗΠΑ, δεν πλησιάζουν στο συνιστώμενο επίπεδο φολικού οξέος RBC από τη διαιτητική λήψη φολικού οξέος μόνο.

Η άλλη πρόσφατη έκθεση, η οποία εξετάζει τις αλλαγές στη θέση του φολικού οξέος RBC είναι η έκθεση από το Caudill και την ομάδα του (182). Ο Caudill και η ομάδα του, ερεύνησαν 135 γυναίκες 18-45 ετών από την Καλιφόρνια, (οι οποίες δεν έλαβαν συμπληρώματα), μετά από την υποχρεωτική ενίσχυση με το φολικό οξύ. Το επίπεδο ερυθροκυττάρων μετά την ενίσχυση ήταν 1307 ± 349 nmol/L, φανερώνοντας ότι αυτή η σχετικά μικρή ομάδα των γυναικών πλησιάζει το συνιστώμενο επίπεδο φολικού οξέος RBC. Αυτό το επίπεδο φολικού οξέος RBC είναι περισσότερο από δύο φορές πιο υψηλό από το μέσο επίπεδο του CDC και βρέθηκε στις γυναίκες η συγκρίσιμη ηλικία στο σύνολο δεδομένων NHANES το 1999-2000. Η μεγάλη αυτή αύξηση στη συγκέντρωση του φολικού οξέος RBC δεν μπορεί εύκολα να εξηγηθεί.

Τα λαχανικά και ο χυμό πορτοκαλιού, είναι οι δύο πιο σημαντικές διαιτητικές πηγές φολικού οξέος τροφίμων, οι οποίες καταναλώνονται κατά κόρων στην Καλιφόρνια, λόγω των ενταγμένων εκστρατειών διατροφής και υγείας απ' ό,τι σε άλλα μέρη της χώρας.

Εν περιλήψει, αν και τα επίπεδα φολικού οξέος στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας υπερβαίνουν τα ανώτατα όρια, η ομάδα δε φθάνει στα επίπεδα φολικού οξέος RBC, τα οποία συνδέονται με σημαντική μείωση του κινδύνου NTD. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να λάβουν συμπληρώματα φολικού οξέος προκειμένου να επιτευχθεί το συνιστώμενο επίπεδο φολικού οξέος RBC.

Όσον αφορά τις γενικές οδηγίες των ΗΠΑ στον ενήλικο πληθυσμό μόνο πολύ μικρό μέρος του δε φθάνει στα επαρκή επίπεδα φολικού οξέος RBC. Η ανάλυσή περιέλαβε έρευνα για τις αλλαγές στη συνολική διαιτητική λήψη φολικού οξέος λόγω της ενίσχυσης. Εντούτοις, ο ανεξάρτητος προσδιορισμός της λήψης φολικού οξέος από την ενίσχυση τροφίμων δεν θα μπορούσε να εκτελεσθεί, επειδή οι πίνακες σύνθεσης τροφίμων που χρησιμοποιούνται για τη βάση δεδομένων NHANES δε διακρίνουν τη διαφορά μεταξύ του φυσικού και του συνθετικού φολικού οξέος.

Επομένως, η λήψη στα διαιτητικά αντίτιμα φολικού οξέος, δεν μπορεί να καθοριστεί. Εξαιτίας αυτού του λόγου, δεν συγκρίνεται η διαιτητική λήψη μετά την ενίσχυση με τα κατ' εκτίμηση επίπεδα απαίτησης, τα οποία αναφέρονται στα διαιτητικά αντίτιμα φολικού οξέος (DFE). Οι συνολικές λήψεις φολικού οξέος που αναφέρονται σε αυτήν τη μελέτη, υποτιμούν την αύξηση μετά την ενίσχυση του φολικού οξέος, λόγω αυτής της δυσαρμονίας στις μονάδες.

Εντούτοις, οι απόλυτες αλλαγές που παρατηρούνται από τη λήψη φολικού οξέος οφείλονται πιθανώς στο προστιθέμενο φολικό οξύ. Η μέση απόλυτη αύξηση στη συνολική λήψη φολικού οξέος σε όλα τα θέματα ήταν 76μg ανά ημέρα (αύξηση

28%), το οποίο είναι μέσα στην κατ' εκτίμηση σειρά του FDA ότι η ενίσχυση θα εφοδίαζε τα άτομα με πρόσθετο 70-130 μg του φολικού οξέος ανά ημέρα. Εντούτοις, οι αλλαγές στα επίπεδα αίματος στην ανάλυσή είναι ουσιαστικά υψηλότερες, με τις αυξήσεις 57 και 136% στον ορό και τις συγκεντρώσεις φολικού οξέος RBC, αντίστοιχα. Η μεγάλη απόκλιση οφείλεται πιθανώς σε μια υποτίμηση της διαιτητικής λήψης φολικού οξέος, επειδή έχει αναφερθεί ότι πολλά εμπλουτισμένα τρόφιμα μπορεί να περιέχουν υψηλά επίπεδα φολικού οξέος, απαιτούμενα από τους ομοσπονδιακούς κανονισμούς (183).

Τα αποτελέσματα αυτά, δίνουν έμφαση στους υπάρχοντες περιορισμούς ως προς τη μέτρηση της διαιτητικής λήψης φολικού οξέος στις ΗΠΑ. Καμία βάση δεδομένων που αναλύει τα επίπεδα φολικού οξέος στα τρόφιμα δεν είναι διαθέσιμη και οι πληροφορίες για τις ετικέτες τροφίμων που παρέχονται από τους κατασκευαστές έχουν αναφερθεί ως αναξιόπιστες. Πολλά προϊόντα περιέχουν υψηλά επίπεδα φολικού οξέος μετά από απαίτηση του κανονισμού FDA (183-184).

Χρησιμοποιώντας ανάλυση για αύξηση του επιπέδου φολικού οξέος αίματος, μπορεί να υπολογιστεί η εκτίμηση της αλλαγής στη δίαιτα μετά από την ενίσχυση, η οποία φανερώνει τη πιθανή έκβαση στην έκταση της υποτίμησης, η οποία εμφανίζει επιπτώσεις στα διαιτητικά στοιχεία. Παρατηρήθηκε μια απόλυτη αλλαγή στα επίπεδα φολικού οξέος ορών 16 nmol/L (7 μg/L) στο γενικό πληθυσμό στις ΗΠΑ.

Ο Quinlivan και ο Gregory (185) δημοσίευσαν αποτελέσματα από ανάλυση γραμμικής μεταβολής, χρησιμοποιώντας στοιχεία από τις δημοσιευμένες μελέτες, για να αξιολογήσουν τη σχέση μεταξύ της χρόνιας λήψης φολικού οξέος και τις αλλαγές που προκύπτουν στη συγκέντρωση φολικού οξέος ορών. Οι συντάκτες αναφέρουν ότι η καθημερινή λήψη 70μg πρόσθετου φολικού οξέος, μπορεί να αλλάξει περίπου 4,3 nmol/L τη συγκέντρωση πλάσματος ορών. Λαμβάνοντας υπόψη το συντελεστή συσχετισμού $\rho = 0,984$ του γραμμικού συσχετισμού τους, μπορεί να υπολογιστεί η αύξηση φολικού οξέος ορών (η οποία είναι 16 nmol/L) και συνδέεται με πρόσθετα 260μg φολικού οξέος από την ενίσχυση τροφίμων, δηλαδή η διπλάσια αύξηση λήψης φολικού οξέος από το προσδοκούμενο FDA (70-130 μg/ημέρα). Η εκτίμηση της πρόσθετης λήψης 260 μg φολικού οξέος είναι σύμφωνη με στοιχεία της μελέτη του Ζακ και της ομάδας του (178).

Επίσης ο Lawrence και η ομάδα του (179) προτείνει ότι τα διαιτητικά επίπεδα λήψης φολικού οξέος πραγματικά έχουν αυξηθεί περισσότερο από 200μg/ημέρα. Εάν η ενίσχυση έχει πραγματοποιηθεί στο πληθυσμό των ΗΠΑ με πρόσθετο φολικό οξύ 260μg ανά ημέρα, μπορεί να προκαλέσει την ανησυχία ότι μεγάλος αριθμός ατόμων μπορεί να υπερβεί το ανεκτό ανώτερο επίπεδο λήψης (UL) φολικού οξέος. Η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ μπορεί να καλυφθεί από την λήψη φολικού οξέος που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπανόρθωτες νευρολογικές διαταραχές. Κατά συνέπεια, οι προσπάθειες πρέπει να στραφούν στην αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων και την ασφάλεια του προγράμματος ενίσχυσης τροφίμων, ειδικά όσον αφορά τα άτομα, τα οποία λαμβάνουν συμπληρώματα και τους ηλικιωμένους.

Εντούτοις, μέχρι να διατεθεί μια βάση δεδομένων, η οποία εκθέτει τα πραγματικά τρόφιμα και το περιεχόμενο τους σε φολικό οξύ, δεν θα είναι δυνατό να καθοριστεί ακριβώς το ποσοστό του πληθυσμού, το οποίο υπερβαίνει το UL.

Η ανάλυσή παρουσίασε αλλαγές στην ταξινόμηση των πηγών τροφίμων που συμβάλλουν στη διαιτητική λήψη φολικού οξέος, όπως προβλέπεται από τα τρόφιμα που ενισχύθηκαν (όπως ψωμί, ρύζι και ζυμαρικά), τα οποία έγιναν οι σημαντικότερες πηγές φολικού οξέος μετά την ενίσχυση.

Εν κατακλείδι, ο σκοπός της μελέτης ήταν να ερευνηθούν τα αποτελέσματα της ενίσχυσης του φολικού οξέος στον ενήλικα πληθυσμό των ΗΠΑ. Ιδιαίτερο

ενδιαφέρον δόθηκε στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, δεδομένου ότι η ενίσχυση εφαρμόστηκε για να βελτιώσει τη θέση του φολικού οξέος αυτής της υποομάδας και να μειώσει τις επιπτώσεις NTDs. Αν και η ενίσχυση αύξησε τα επίπεδα φολικού οξέος ορών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας σε μια αποδεκτή συγκέντρωση, λιγότερο από 10% αυτών των γυναικών, έφθασαν σε επίπεδο φολικού οξέος RBC, το οποίο συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο NTDs.

Επομένως, είναι πιθανό ότι οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να καταναλώσουν πρόσθετο φολικό οξύ μέσω των συμπληρωμάτων, προκειμένου να επιτευχθούν τα επίπεδα φολικού οξέος RBC.

Εξετάζοντας τις αλλαγές στη θέση του φολικού οξέος λόγω της ενίσχυσης, αυτή η μελέτη στηρίχθηκε πρώτιστα στους δείκτες αίματος της θρεπτικής θέσης, λόγω των περιορισμών στα διαιτητικά στοιχεία λήψης φολικού οξέος που παρήχθησαν από αυτήν τη μελέτη. Αυτοί οι περιορισμοί δίνουν έμφαση στην επείγουσα ανάγκη για παραγωγή αξιόπιστων βάσεων δεδομένων σύνθεσης τροφίμων για τα εμπλουτισμένα προϊόντα δημητριακών-σιταριού και των προϊόντων, τα οποία περιέχουν εμπλουτισμένα προϊόντα δημητριακών-σιταριού. Αυτές οι βάσεις δεδομένων πρέπει να αναπτυχθούν χρησιμοποιώντας τα στοιχεία όσον αφορά τις πραγματικές συγκεντρώσεις του φολικού οξέος τροφίμων.

5. ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ

5.1 Εισαγωγή

Η περίοδος της εγκυμοσύνης αποτελεί μια περίοδο αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων, στην οποία οι μικρές και συνεχείς φυσιολογικές προσαρμογές επηρεάζουν το μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών. Εάν η διατροφή της εγκύου είναι ανεπαρκής σε ποιότητα και σε ποσότητα, τότε οι συνέπειες είναι αρνητικές τόσο για το έμβρυο όσο και για την ίδια.

Η φτωχή διαιτητική πρόσληψη φολικού οξέος και οι χαμηλές συγκεντρώσεις του στον ορό και στα ερυθροκύτταρα της εγκύου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δυσμενούς έκβασης εγκυμοσύνης (186). Οι φυσιολογικές τιμές του φολικού οξέος στα ερυθροκύτταρα, οι οποίες αντανακλούν τη συγκέντρωση φολικού οξέος στο ήπαρ (αποθήκες φολικού οξέος), αποτελούν τον κύριο δείκτη επαρκούς διατροφικής κατάστασης της εγκύου (187).

Το φολικό οξύ είναι απαραίτητο για τη βιοσύνθεση του DNA, του tRNA και ορισμένων αμινοξέων, καθώς και για την ομαλή κυτταρική διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό. Οι βλάβες του νευρικού σωλήνα (NTDs - μηνιγγομυελοκήλη, εγκεφαλοκήλη, δισχιδής ράχη, ανεγκεφαλία) συμβαίνουν επί αποτυχίας σύγκλεισής του στα πρώτα στάδια της κύησης. Η έλλειψη φολικού οξέος παίζει σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεια των NTDs. Ερευνητικές εργασίες έχουν δείξει ότι η έλλειψη φολικού οξέος είναι μια συχνή κατάσταση στην κύηση, η οποία προκαλείται από τη χαμηλή διαιτητική πρόσληψη σε σχέση με τις μεταβολικές απαιτήσεις της εγκυμοσύνης (188).

Στην πραγματικότητα, οι μεταβολικές απαιτήσεις της εγκύου αυξάνονται κατά 147%, ενώ η διαθεσιμότητα του φολικού οξέος ελαττώνεται λόγω μειωμένης εντερικής απορρόφησής του, αυξημένου καταβολισμού του και αυξημένης νεφρικής κάθαρσής του. Υπό αυτές τις περιστάσεις, μια λανθάνουσα και πρώην ασυμπτωματική γενετική ανωμαλία στον μεταβολισμό του φολικού οξέος ίσως εκδηλωθεί και οδηγήσει σε έλλειψη του 5-μεθυλοτετραϋδροφολικού οξέος και άλλων ειδικών μεταβολικών του μορφών.

Όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να λαμβάνουν 400 μg συνθετικού φολικού οξέος την ημέρα από εμπλουτισμένα τρόφιμα και συμπληρώματα, μαζί με 200 μg διαιτητικού φολικού οξέος, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η συνιστώμενη ποσότητα φολικού οξέος (600 μg/ημέρα). Πλούσιες πηγές διαιτητικού φολικού οξέος είναι τα φρέσκα φρούτα και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Η λήψη 600 μg φολικού οξέος θα πρέπει να συνεχιστεί τουλάχιστον μέχρι τις πρώτες 6-8 εβδομάδες της κύησης, τότε δηλαδή που κλείνει ο νευρικός σωλήνας του εμβρύου. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι γυναίκες που έχουν την εμπειρία ενός παλαιότερου NTD, είναι απαραίτητο να λαμβάνουν 4000-5000 μg συνθετικού φολικού οξέος, έτσι ώστε να αποφύγουν με πιθανότητα 72% μία ακόμη κύηση με NTD (189). Επίσης, οι έγκυες που καπνίζουν, πίνουν αλκοόλ ή παίρνουν ναρκωτικά συνιστάται να λαμβάνουν καθημερινά συμπλήρωμα φολικού οξέος της τάξης των 300 μg.

Τα 1000 μg/ημέρα φολικού οξέος αποτελούν το ανώτατο όριο πρόσληψής του. Προσλήψεις φολικού οξέος μεγαλύτερες από αυτή την τιμή συνήθως υποκρύπτουν την κακοήθη αναιμία, η οποία οφείλεται στην έλλειψη βιταμίνης B₁₂

και χαρακτηρίζεται από νευρολογικές διαταραχές (190). Είναι χαρακτηριστικό ότι η έλλειψη B₁₂ και η κακοήθης αναιμία εμφανίζονται συχνά σε ηλικιωμένα άτομα.

Το φολικό οξύ, το οποίο βρίσκεται στα συμπληρώματα και στα εμπλουτισμένα τρόφιμα, απορροφάται περισσότερο σε σχέση με το φολικό οξύ των τροφίμων. Υπολογίζεται ότι απορροφάται 50% του φολικού οξέος των τροφίμων, ενώ στα εμπλουτισμένα τρόφιμα απορροφάται το 85% και στα συμπληρώματα το 100% (191). Αυτό συμβαίνει διότι το φολικό οξύ, το οποίο περιέχεται στα συμπληρώματα είναι μονογλουταμινικό και έτσι έχει μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από το φολικό οξύ των τροφών, το οποίο είναι πολυγλουταμινικό και πρέπει πρώτα να υποστεί ενζυμική διάσπαση στο έντερο.

Από μελέτες φαίνεται ότι η συμμόρφωση των εγκύων όσον αφορά στη λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος είναι μικρή και το παράδοξο είναι ότι τα συμπληρώματα αυτά λαμβάνονται κυρίως από έγκυες με επαρκή διατροφική κατάσταση σε φολικό οξύ και όχι από έγκυες με περιορισμένη διαιτητική πρόσληψη φολικού οξέος. Επίσης, μη επαρκής λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος φαίνεται να λαμβάνεται από έγκυες ανύπαντρες, νεαρές σε ηλικία (μικρότερες των 20 ετών) και χαμηλού μορφωτικού επιπέδου (186).

Η μειωμένη πρόσληψη φολικού οξέος κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσει εκτός από NTDs, χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού, αποκόλληση του πλακούντα, αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα, αυξημένο κίνδυνο αποβολής, καθυστερημένη ωρίμανση του νευρικού συστήματος του βρέφους, ανωμαλίες του ουροποιητικού και του καρδιαγγειακού συστήματος του βρέφους και μεγαλοβλαστική αναιμία της εγκύου (188). Η μεγαλοβλαστική αναιμία οφείλεται στην ανεπαρκή διατροφική κατάσταση της εγκύου κυρίως στο 2ο τρίμηνο της κύησης (192).

Επιπλέον, η υπερομοκυστεϊναιμία, ένας δείκτης έλλειψης φολικού οξέος ή διαταραχής του μεταβολισμού του φολικού οξέος, έχει συσχετιστεί με σοβαρές επιπλοκές εγκυμοσύνης, όπως υπέρταση κύησης, προεκλαμψία και αποκόλληση του πλακούντα. Όλοι αυτοί είναι παράγοντες κινδύνου για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και πρόωρο τοκετό. Επίσης, ακόμη και οι μέτριες αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεϊνης εμποδίζουν τη σύγκλιση του νευρικού σωλήνα, καθιστώντας αναγκαία την περιγενετική συμπληρωματική χορήγηση φολικού οξέος.

Η χορήγηση συμπληρώματος φολικού οξέος βελτιώνει τη γονιμότητα (μεγαλύτερος ρυθμός συλλήψεων και πολλαπλών κυήσεων). Αν και οι περισσότερες έρευνες έχουν δείξει ότι η έλλειψη φολικού οξέος σχετίζεται με τις αποβολές, υπάρχουν και λίγες μελέτες που υποστηρίζουν ότι και η χορήγηση συμπληρώματος φολικού οξέος σχετίζεται με αποβολές (193).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια μεγάλη κατανάλωση λαχανικών σχετίζεται με επαρκή επίπεδα φολικού οξέος, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο κίνδυνος έλλειψής του κατά τη διάρκεια της κύησης (194).

Οι ερευνητικές προτεραιότητες στο μέλλον πρέπει να περιλαμβάνουν την αναθεώρηση των διατροφικών βάσεων δεδομένων όσον αφορά στο φολικό οξύ, διότι οι ήδη υπάρχουσες υποεκτιμούν το περιεχόμενο των τροφίμων σε φολικό οξύ και δεν περιλαμβάνουν το φολικό οξύ των εμπλουτισμένων τροφίμων (187). Επιπλέον, οι διατροφικές βάσεις δεδομένων χρειάζεται να παρουσιάζουν ξεχωριστά τις ποσότητες για το συνθετικό φολικό και το φολικό των τροφών. Θα πρέπει να γίνουν προσπάθειες για να βελτιωθούν οι εκτιμήσεις βιοδιαθεσιμότητας του συνθετικού φολικού οξέος και του φολικού οξέος των τροφών, έτσι ώστε να αναθεωρηθούν τα DRIs (Dietary Reference Intakes). Χρειάζονται νέες πληροφορίες έτσι ώστε να καθοριστούν τα DRIs για το φολικό οξύ ανά τρίμηνο εγκυμοσύνης, καθώς φαίνεται

ότι υπάρχουν διαφορετικές ανάγκες για φολικό οξύ στα διάφορα στάδια της κύησης.

5.2 Ομοκυστεΐνη και φολικό οξύ

Η θέση του φολικού οξέος στη μητέρα, περιλαμβάνεται στην παθογένεση των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (NTDs), αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι σαφής, εμφανίζεται πιθανή μια θρεπτική ή γενετική ανωμαλία στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης μέσω της σύνθεσης μεθειονίνης. Οι γυναίκες, οι οποίες είχαν προηγουμένως νήπια με NTDs βρέθηκαν ότι έχουν υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος σε σχέση με τις γυναίκες, οι οποίες είχαν φυσιολογικό έμβρυο (195-196).

Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορούν να είναι δείκτες παρουσίας μιας μεταβολικής ανωμαλίας, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο NTDs ή άλλων γενετικών ανωμαλιών (197). Τα κύτταρα του νευρικού σωλήνα, τα οποία διαιρούνται γρήγορα, μπορούν να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στο φολικό οξύ λόγω της σημασίας του στο μεθυλικό μεταβολισμό, στο νουκλεϊνικό οξύ και στη βιοσύνθεση αμινοξέος (198).

Η υπερομοκυστεναιμία όχι μόνο θεωρείται ένας ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την αγγειακή ασθένεια (199), αλλά συνδέεται με περιπλοκές και δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης (200), συμπεριλαμβανομένου NTDs (201), πρόωρη διακοπή εγκυμοσύνης (202-203) και αποκόλληση πλακούντα (204). Πρόσφατα, έχει αναφερθεί ότι από την 15^η εβδομάδα της κύησης, οι γυναίκες, οι οποίες είναι πιθανό να εμφανίσουν βαριά μορφή προεκλαμψίας έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις συνολικής ομοκυστεΐνης πλάσματος (tHcy) έναντι των γυναικών παρόμοιας περιόδου κύησης (205).

Το φολικό οξύ είναι ο σημαντικότερος καθοριστικός παράγοντας της συγκέντρωσης tHcy, με τα καθιερωμένα στοιχεία ότι η λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος έχει χαμηλή επίδραση ομοκυστεΐνης (206). Οι έγκυες γυναίκες έχουν υψηλή απαίτηση σε φολικό οξύ λόγω της αυξημένης χρησιμοποίησης φολικού οξέος στον καταβολισμό (207) έτσι αναμένεται να είναι μειωμένη η θέση του φολικού οξέος και επομένως υψηλότερη η συγκέντρωση tHcy, ιδιαίτερα στα μεταγενέστερα στάδια της κύησης. Αντίθετα, διάφορες μελέτες στην πραγματικότητα έχουν αναφέρει ότι οι συγκεντρώσεις tHcy είναι χαμηλές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έναντι των τιμών πριν την κύηση (208-209).

Κατά συνέπεια, η σχέση μεταξύ της μητρικής θέσης του φολικού οξέος και της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σύνθετη. Αυτό συντίθεται περαιτέρω από το γεγονός ότι καμία διαχρονική μελέτη ομοκυστεΐνης στην εγκυμοσύνη μέχρι σήμερα δεν έχει περιλάβει τα αντίστοιχα μέτρα θέσης του φολικού οξέος.

Πραγματοποιήθηκε μία διαχρονική μελέτη με στόχο την αξιολόγηση του φολικού οξέος στη διαμόρφωση της συγκέντρωσης tHcy κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συγκεκριμένα, επιδιώχθηκε να εξεταστεί εάν η συμπλήρωση φολικού οξέος σε πρόσφατη εγκυμοσύνη ήταν πιθανού οφέλους στη μητρική υγεία όσον αφορά τις συγκεντρώσεις tHcy και τη θέση του φολικού οξέος.

Η χαμηλή θέση του φολικού οξέος συνδέεται με την αυξημένη συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης του πλάσματος (tHcy), παράγοντας κινδύνου, οι οποίοι συνδέεται με τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης, όπως η ποεκλαμψία. Στην μελέτη χρόνων, όπου έλαβαν μέρος 101 έγκυες γυναίκες (12^η, 20^η και 35^η εβδομάδα κύησης), 35 μη εγκυμονούσες γυναίκες και μια υποομάδα, η οποία βρισκόταν τρεις μέρες μετά τον τοκετό, καθορίστηκε η tHcy και η αντίστοιχη θέση του φολικού οξέος.

Η ομοκυστεΐνη πλάσματος ήταν σημαντικά μειωμένη καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έναντι των μη εγκύων γυναικών, με χαμηλές τιμές στο δεύτερο τρίμηνο και υψηλές στο τρίτο τρίμηνο της κύησης. Εντούτοις, η συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης ήταν χαμηλή στις έγκυες γυναίκες, οι οποίες λάμβαναν συμπληρώματα φολικού οξέος απ' ό,τι σε αυτές που δεν τα λάμβαναν, με τελική επίδραση στο τρίτο τρίμηνο της κύησης (5,45 έναντι 7,4 $\mu\text{mol/L}$). Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, οι συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης ήταν σημαντικά υψηλές στις έγκυες γυναίκες με ιστορικό αποβολής απ' ό,τι στις γυναίκες χωρίς ιστορικό αποβολής (8,15 έναντι 6,38 $\mu\text{mol/L}$).

Το συμπέρασμα, το οποίο προκύπτει από την πρώτη μελέτη χρόνων είναι ότι η συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης αυξάνεται στην εγκυμοσύνη (208-209), μία αύξηση που μπορεί να προληφθεί από τη συνέχιση της χορήγησης συμπληρωμάτων φολικού οξέος.

Διάφορες εξηγήσεις έχουν προταθεί για τις μειωμένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στην εγκυμοσύνη, από πολλούς ερευνητές. Πρόσφατα, ο Murphy και η ομάδα του (209), πραγματοποίησαν ανάλογη μελέτη όπου προτεινόταν ως προς τη μείωση της ομοκυστεΐνης πιθανόν να ευθύνονται και οι αλλαγές του νεφρικού θερμοδυναμικού (210-211). Επιπλέον, ο Power και η ομάδα του (212), ανέφεραν ότι και ο νεφρικός χειρισμός της ομοκυστεΐνης κατά τη διάρκεια φυσιολογικής εγκυμοσύνης, μπορεί να συμβάλλει στις αλλαγές, οι οποίες παρατηρούνται στην ομοκυστεΐνη πλάσματος αλλά δεν μπορεί να τις εξηγήσει εντελώς.

Σαφώς, το ενδιαφέρον περιστρέφεται γύρω από το μηχανισμό πίσω από τη μείωση της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης στην περίοδο της εγκυμοσύνης, καθώς και η επαναφορά των τιμών μετά την κύηση. Από την έκθεση του Murphy και της ομάδας του (213), προκύπτει ότι οι συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρέμειναν ίδιες με αυτές πριν την εγκυμοσύνη, στις γυναίκες, οι οποίες κατανάλωναν συμπληρώματα φολικού οξέος.

Η διαχρονική μελέτη που εξετάζεται, είχε μία σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τις άλλες έρευνες, έλαβε υπόψη τις συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (και του τρίτου τριμήνου) (209). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα αποτελέσματα της έρευνας φανερώουν ότι οι συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης είναι πιο χαμηλές το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ενώ από το τρίτο τρίμηνο σιγά σιγά αυξάνονται για να επιστρέψουν στις τιμές που προϋπήρχαν πριν την κύηση. Παράλληλα δεν προσαρμόζεται καμία ορμόνη ή δείκτης νεφρικής λειτουργίας, στο σχέδιο αλλαγής της συγκέντρωσης tHcy.

Οι αυξήσεις, οι οποίες παρουσιάζει η ομοκυστεΐνη κατά την κύηση, γίνονται αντιληπτές μόνο μετά την 20^η εβδομάδα της κύησης. Επομένως, είναι πιθανό η μειωμένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στον έγκυο πληθυσμό να συσχετίζεται με τις αλλαγές στο μητρικό μεταβολισμό του αμινοξέος, ο οποίος επηρεάζεται από τις εμβρυϊκές απαιτήσεις.

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι οι έγκυες γυναίκες, οι οποίες έλαβαν συμπληρώματα φολικού οξέος είχαν μειωμένες τιμές ομοκυστεΐνης σε αντίθεση με τις γυναίκες που δεν έλαβαν κανένα συμπλήρωμα, επίδραση, η οποία εμφανίζεται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Επειδή μια ενδεχόμενη μελέτη επέμβασης με ψευδοφάρμακο δεν ήταν εφικτή, η μελέτη περιορίστηκε μόνο σε μία παρατηρητική προσέγγιση για το αν το δείγμα της μελέτης δήλωνε ότι καταναλώνει συμπληρώματα φολικού οξέος. Εντούτοις, φάνηκε ότι η θέση του φολικού οξέος, είναι ένας καθοριστικός παράγοντας ομοκυστεΐνης στο τρίτο τρίμηνο απ' ό,τι στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

Ενδεχομένως προκύπτει ότι οι μηχανισμοί, οι οποίοι ρυθμίζουν το μηχανισμό της ομοκυστεΐνης στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης, μπορούν να καλύψουν την ενδογενή υπερομοκυστεΐναιμία, ενώ στα μεταγενέστερα στάδια της εγκυμοσύνης, οι συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης πλησιάζουν τις τιμές μετά την κύηση. Τα στοιχεία που προκύπτουν, προτείνουν ότι η φυσιολογική αύξηση της ομοκυστεΐνης στο τελευταίο μισό του τρίτου τριμήνου, μπορεί να διαμορφωθεί από τη λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος.

Στην εξεταζόμενη μελέτη, οι έγκυες γυναίκες με ιστορικό αποβολής, βρέθηκαν ότι έχουν σημαντικά υψηλές συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης την 35^η εβδομάδα της κύησης, σε σύγκριση με τις έγκυες γυναίκες χωρίς ιστορικό αποβολής. Αυτή η σχέση, παρέμεινε η πιο κοινή γενετική αιτία αυξημένης ομοκυστεΐνης, ακόμα και μετά από τον έλεγχο για πιθανούς συγγέοντες παράγοντες, όπως η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος MTHFR C677T πολυμορφισμού.

Μία πρόσφατη μετανάλυση, ανέφερε ότι αν και ομοζυγοτική για τον πολυμορφισμό του MTHFR αντιπροσωπεύει μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο πρόωρης επαναλαμβανόμενης αποβολής εγκυμοσύνης, είναι λιγότερο προφανής παράγοντας κινδύνου από αυξημένη ομοκυστεΐνη (203). Όταν εξετάστηκε η επίδραση αυτού του πολυμορφισμού, στην εξεταζόμενη μελέτη, βρέθηκε μία αυξημένη επικράτηση του TT γενότυπου μεταξύ των γυναικών με ιστορικό αποβολής έναντι εκείνων με χωρίς (24% έναντι 10%).

Η εξεταζόμενη μελέτη, είναι η πρώτη διαχρονική μελέτη, η οποία εξετάζει τη συκέντρωση της ομοκυστεΐνης και τη θέση του φολικού οξέος, σε μια φυσιολογική εγκυμοσύνη. Τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, οι οποίες φανερώνουν ότι οι συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης είναι μειωμένες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επομένως, η διαχρονική μελέτη φανερώνει ότι οι συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης είναι μειωμένες πριν το δεύτερο τρίμηνο και αυξάνονται σταδιακά μέχρι να πλησιάσουν τις τιμές μετά την εγκυμοσύνη, στο τρίτο τρίμηνο.

Κατά συνέπεια, η συνεχόμενη λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πέρα από τη συνιστώμενη περίοδο η οποία είναι η 12^η εβδομάδα της κύησης, μπορεί να βοηθήσει να αποτραπούν οι επιπλοκές εγκυμοσύνης, οι οποίες αποδίδονται στην υπερομοκυστεΐναιμία, όπως η προεκλαμψία.

Τα συμπεράσματα αυτά, έχουν ιδιαίτερη σημασία για πολλές χώρες (συμπεριλαμβανομένων των περισσότερων ευρωπαϊκών χωρών) στις οποίες δεν υπάρχει καμία υποχρεωτική πολιτική ενίσχυσης φολικού οξέος και δίνετε έμφαση στην ανάγκη για τυχαία ελεγχόμενη δοκιμή ώστε να καθοριστούν τα αποτελέσματα της συνεχούς λήψης συμπληρωμάτων φολικού οξέος στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (214).

5.3 Προεκλαμψία και φολικό οξύ

Πρόσφατες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η λήψη συμπληρώματος με πολυβιταμινούχα, τα οποία περιέχουν φολικό οξύ συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο προεκλαμψίας (215). Το φολικό οξύ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προεκλαμψίας με τη βελτίωση των πλακουντιακών και ενδοθηλιακών λειτουργιών και άμεσα ή έμμεσα με τη μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης (216-220).

Σε μελέτη ομάδων γυναικών του Καναδά, διαπιστώθηκε ότι το 92% είχε περιορισμένη λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος ή πολυβιταμινών φολικού οξέος στο δεύτερο τρίμηνο και μεταξύ τους, είχε συμπλήρωση 1 mg ή υψηλότερη, δύο

φορές το συνιστώμενο επίπεδο για την πρόληψη των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα από τις συστάσεις υγείας του Καναδά (221). Το 63% των πολυβιταμινών φολικού οξέος συνδέθηκε με αυξημένη ομοκυστεΐνη πλάσματος και μειωμένο επίπεδο φολικού οξέος, ενώ μείωσε τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Στη μελέτη, οι γυναίκες χωρίς τη λήψη συμπληρώματος άνηκαν σε χαμηλή κοινωνικοοικονομική θέση, η οποία μπορεί να οδηγήσει στον αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας (222).

Αφ' ενός, οι γυναίκες χωρίς λήψη συμπληρώματος ήταν πιθανότερο να είναι νεώτερες και να καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο κίνδυνο προεκλαμψίας (222-223). Έτσι, τα πιθανά αποτελέσματα της ηλικίας της μητέρας, της κοινωνικοοικονομικής θέσης και του καπνίσματος μπορεί να είχαν ακυρώσει το ένα το άλλο και μπορεί να είχαν περιορίσει το αντίκτυπο στην παρατηρηθείσα ένωση μεταξύ λήψης συμπληρώματος και προεκλαμψίας.

Στην μελέτη δεν παρατηρήθηκε ένωση μεταξύ της μεταλλαγής γονιδίων MTHFR και της προεκλαμψίας, το οποίο είναι σύμφωνο με τη μελέτη (224). Υπάρχει υποψία ότι το υψηλό επίπεδο λήψης συμπληρωμάτων φολικού οξέος στον πληθυσμό, μπορεί να είχε καταστείλει τη γενετική επίδραση προεκλαμψίας. Μια προηγούμενη μελέτη εξέθεσε μια ένωση μεταξύ της λήψης συμπληρώματος με πολυβιταμίνες φολικού οξέος και μειωμένο κίνδυνο προεκλαμψίας (215,225).

Το 1997-2001 πραγματοποιήθηκε μελέτη ομάδων στις γυναίκες του Πίτσμπουργκ, όπου διαπιστώθηκε ότι η κανονική λήψη των πολυβιταμινών φολικού οξέος σε λιγότερο από 16 εβδομάδες κύησης συνδέθηκε με μείωση 45% του κινδύνου προεκλαμψίας. Αυτή η εύρεση ήταν σύμφωνη με την παραπάνω έρευνα του Καναδά.

Εντούτοις, μια προηγούμενη μελέτη για αυτό το ζήτημα έχει διάφορες αδυναμίες. Η μελέτη του Πίτσμπουργκ δε διεύθυνε τις δοκιμές για το φολικό οξύ και τα επίπεδα ομοκυστεΐνης (215). Η μελέτη αυτή είχε το μεγαλύτερο μέγεθος δειγμάτων με τις αναλυτικές πληροφορίες για τα σχέδια λήψης συμπληρωμάτων όπως ο τύπος, η διάρκεια και η δόση του συμπληρώματος. Κατορθώθηκε να μετρηθούν διάφορες πτυχές του μεταβολισμού του φολικού οξέος, συμπεριλαμβανομένης της γενετικής συμπλήρωσης, των επιπέδων φολικού οξέος και της ομοκυστεΐνης ταυτόχρονα.

Η προεκλαμψία είναι πιθανώς μια διαταραχή 2 σταδίων: στο στάδιο I (πιθανότατα στο τέλος του πρώτου τριμήνου ή στις αρχές του δεύτερου τριμήνου), αναπτύσσεται δυσλειτουργία στον πλακούντα και στο στάδιο II (πιθανότατα στην αρχή του τρίτου τριμήνου), το μητρικό σύνδρομο προεκλαμψίας, δευτεροβάθμιο στη συστημική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (226). Η λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος μεγάλων δόσεων στην πρόωρη κύηση μπορεί να λειτουργήσει και στα δύο στάδια ανάπτυξης της προεκλαμψίας. Το φολικό οξύ απαιτείται σε όλα τα κύτταρα για την αύξηση. Ο πλακούντας αναπτύσσεται από ένα μόνο κύτταρο σε μια σύνθετη οντότητα με βάρος περίπου 500gr κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο επαρκής ανεφοδιασμός φολικού οξέος μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εμφύτευση και την ανάπτυξη του πλακούντα. Το φολικό οξύ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προεκλαμψίας με τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε πλακουντιακό και συστημικό επίπεδο, άμεσα ή έμμεσα από την επίδρασή του στη μείωση του επιπέδου ομοκυστεΐνης (216). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (227-229) είναι αποδείξιμη μέσα στις αρτηρίες με μυϊκό τοίχωμα των γυναικών με προεκλαμψία.

Οι νέες γυναίκες με ανεπάρκεια φολικού οξέος ή με υπερομοκυστεϊναιμία μπορούν να είναι επιρρεπείς όχι μόνο στην συστημική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αλλά και στον ενδοαγγειακό πλακούντα (219).

Σε αυτή τη μελέτη, εάν οι γυναίκες άρχισαν τη λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος πριν ή μετά τη σύλληψη, ή εάν ήταν διακομμένη η λήψη στο τρίτο τρίμηνο, το ποσοστό προεκλαμψίας ήταν ομοίως χαμηλό απ' ό,τι στις γυναίκες, οι οποίες δεν έλαβαν συμπλήρωμα, το οποίο προτείνεται για την πρόληψη προεκλαμψίας (τη λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος προς το τέλος του πρώτου τριμήνου ή αρχή του δεύτερου τριμήνου).

Οι περισσότερες γυναίκες στη μελέτη είχαν λάβει συμπληρώματα πολυβιταμινών φολικού οξέος. Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για να θεωρηθεί ότι το φολικό οξύ μπορεί να είχε διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην προεκλαμψία από άλλες βιταμίνες. Κατ' αρχάς, υπάρχει ισχυρή βιολογική λογική για να θεωρηθεί ότι το φολικό οξύ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προεκλαμψίας (228). Κανένας παρόμοιος βιολογικός μηχανισμός δεν θα μπορούσε να βρεθεί σε άλλες βιταμίνες. Εντούτοις, επειδή η επίδραση του συμπληρώματος φολικού οξέος ήταν μικρότερη από το συμπλήρωμα πολυβιταμινών φολικού οξέος και άλλων βιταμινών (π.χ. βιταμίνη Β₆) μπορούν να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη προεκλαμψίας.

5.4 Αποβολή και φολικό οξύ

Δεν έχει προσδιοριστεί ο μηχανισμός κατά τον οποίο τα χαμηλά επίπεδα φολικού οξέος μπορεί να προκαλέσουν αποβολή. Η ανεπάρκεια του φολικού οξέος έχει συνδεθεί με τη ρήξη πλακούντα από προεκλαμψία (229) και με πρόωρα αγγειακά νοσήματα, τα οποία συνδέονται με την ανεπάρκεια φολικού οξέος καθώς επίσης και τον κίνδυνο αποβολής. Τα χαμηλά επίπεδα φολικού οξέος αυξάνουν την επίπτωση των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα και τα έμβρυα, τα οποία επηρεάζονται από αυτές τις ανωμαλίες (230) συχνότερα προέρχονται από γυναίκες, οι οποίες έχουν ιστορικό προηγούμενης αποβολής (231).

Εντούτοις, οι ανωμαλίες του νευρικού θα μπορούσαν να εξηγήσουν μόνο σε ένα μέρος της ένωσης μεταξύ των χαμηλών επιπέδων φολικού οξέος και των αποβολών. Επίσης είναι γνωστό ότι το φολικό οξύ διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στη σύνθεση και τον καθορισμό DNA, με την παροχή των ομάδων άνθρακα για τη σύνθεση πουρινών και μεθειονίνης και μεθυλικών ομάδων που απαιτούνται για παροχή και καθορισμό του DNA από τη μεθυλίωση. Κατά συνέπεια, έχει προταθεί ότι τα γρήγορα αναπτυσσόμενα κύτταρα στο έμβρυο μπορούν να επηρεασθούν από την αποτυχία του φολικού οξέος (232) να παράγει το ικανοποιητικό DNA και για να ρυθμίσει το DNA τη λειτουργία αυτή, θα μπορούσε να οδηγήσει σε αποβολή.

Από τη στρωματοποίηση των αναλύσεων από το εμβρυϊκό καρύοτυπο, διαπιστώθηκε ότι περιορίστηκε πρώτιστα ο κίνδυνος αποβολών με ανώμαλα καρύοτυπα. Χρωμοσωματικά, η ανώμαλη σύλληψη αποβάλλεται αυθόρμητα, παρόλο που δε βρέθηκε καμία διαφορά στη δριμύτητα της εμβρυϊκής ανωμαλίας καρύοτυπου από τα επίπεδα φολικού οξέος. Είναι δυνατόν, η χαμηλή θέση του φολικού οξέος να αναγκάσει μεγάλο ποσοστό αυτών των ανωμαλιών, να εμφανιστεί την 6^η-12^η εβδομάδα κύησης.

Λίγες μελέτες ήταν σε θέση να προσδιορίσουν τις εμβρυϊκές απώλειες, οι οποίες εμφανίζονται κατά την 6^η εβδομάδα κύησης. Συμπεριλαμβανομένων αυτών των περιπτώσεων, αυτή η μελέτη (233) καταδεικνύει ότι τα υψηλά επίπεδα φολικού οξέος συνδέονται άρρηκτα με μείωση του κίνδυνου αποβολής, ακόμα και σε περιπτώσεις πρόωρης εγκυμοσύνης. Αντίθετα από τις προηγούμενες έρευνες, εξετάστηκε η θέση του φολικού οξέος, βασισμένη μελέτη σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού, όπου μετρήθηκαν τα επίπεδα φολικού οξέος κατά τη διάρκεια της

εμβρυϊκής απώλειας αντίστοιχα με την περίοδο κύησης. Οι ασθενείς πέρασαν από προσωπική συνέντευξη χρησιμοποιώντας ένα δομημένο ερωτηματολόγιο.

Τα αποτελέσματα, σαφώς παρουσιάζουν την ανάγκη να ελεγχθούν οι πιθανοί συγγέοντες παράγοντες, ειδικά η μητρική ηλικία. Παράλληλα υπάρχουν περιορισμοί στην έρευνα, όπως το ότι μόνο το 5% των ασθενών της μελέτης έλαβε συμπληρώματα φολικού οξέος, πιθανώς λόγω της μη ενημέρωσης για τη σύσταση των συμπληρωμάτων στις έγκυες γυναίκες, εκείνη την περίοδο στη Σουηδία. Το μειωμένο ποσοστό λήψης συμπληρωμάτων οδήγησε στη δυσκολία να εξεταστεί η ομάδα χωριστά. Είναι αδύνατον να προσδιοριστούν όλες οι πρόωρες εμβρυϊκές απώλειες, δεδομένου του ότι πολλές διεξάγονται πριν καν αναγνωριστεί η εγκυμοσύνη και πριν από την 6^η εβδομάδα κύησης (234). Το καρυότυπο δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί σε όλα τα δείγματα και το ποσοστό επιτυχίας της έρευνας περιορίστηκε μέχρι την εβδομάδα κύησης.

Εν κατακλείδι, η υψηλή θέση του φολικού οξέος συνδέθηκε με τη μείωση του κινδύνου αποβολής, ενώ τα μειωμένα επίπεδα φολικού οξέος συνδέθηκαν με αύξηση του κίνδυνου αποβολής.

5.5 Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) πριν την εγκυμοσύνη, συνδέεται αρνητικά με την ποιότητα διατροφής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η επαρκής μητρική διατροφή, είναι υψίστης σημασίας στην εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο που είναι κρίσιμη η εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Έχει αναφερθεί ότι οι υπέρβαρες γυναίκες είναι πλέον πιθανές να φοβηθούν το κέρδος βάρους που συνδέεται με την εγκυμοσύνη. Εντούτοις, λίγες μελέτες έχουν ερευνήσει τις ενώσεις μεταξύ του Δείκτη Μάζας Σώματος εγκυμοσύνης (BMI) και των θρεπτικών εισαγωγών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Έλαβε χώρα μελέτη με σκοπό να ερευνηθούν οι πιθανές ενώσεις μεταξύ του ΔΜΣ (BMI) και των θρεπτικών εισαγωγών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 72 γυναίκες μέσης ηλικίας 33 ετών, μη καπνίστριες, εξετάστηκαν από τρεις διδάσκοντες του νοσοκομείου του Λονδίνου, συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο βασικών πληροφοριών και ένα ημερολόγιο 4ήμερης ζύγισης τροφίμων, κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου κύησης.

Το BMI εγκυμοσύνης συνδέθηκε αντιστρόφως με την ενέργεια τροφίμων, Southgate and Englyst fibre, το σίδηρο και το φολικό οξύ (μεμονωμένη λήψη ενέργειας: βασικός μεταβολισμός (που υπολογίζεται) <1,2). Το BMI εγκυμοσύνης συνδέθηκε αντιστρόφως με τη λήψη φολικού οξέος. Οι διατροφές της Englyst fibre ήταν στατιστικά χαμηλότερες από τη μέση διατροφική σύσταση, σε αυτήν την ομάδα.

Στην μελέτη, προσδιορίστηκε ότι οι γυναίκες με υψηλό BMI εγκυμοσύνης, είναι πιθανό να παρουσιάσουν μειωμένες θρεπτικές λήψεις από τις εκθέσεις. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ότι η λήψη φολικού οξέος ήταν σημαντικά μειωμένη στις υπέρβαρες γυναίκες.

Η θρεπτική θέση μιας γυναίκας πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει επιπτώσεις στην αύξηση του εμβρύου, την εξέλιξη και πορεία της εγκυμοσύνης, καθώς επίσης και τη μακροπρόθεσμη υγεία της (235-240). Η θέση βάρους προ-εγκυμοσύνης, έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας αρχικός δείκτης θρεπτικής θέσης των γυναικών και προδιαθετικός παράγοντας για την αναπαραγωγική υγεία (242-243). Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία πριν την εγκυμοσύνη έχουν συνδεθεί όχι μόνο με το υπερβολικό βάρος (243), αλλά και με τις επιπλοκές εγκυμοσύνης όπως τη

καισαρική τομή (244), το διαβήτη κύησης (245), την προεκλαμψία (246), την προκληθείσα υπέρταση από την εγκυμοσύνη (247) και την αναιμία μετά τον τοκετό (237).

Σε σχέση με την έκβαση νηπίων, πριν την εγκυμοσύνη το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία έχουν συνδεθεί ανεξάρτητα με τη μακροσωμία (244-245), τις ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (249) και τη θνησιμότητα των νηπίων (244,250). Οι περισσότερες από τις μητρικές εκβάσεις νηπίων επηρεάζονται από τη διατροφή, αλλά το αντίκτυπος της διατροφής μπορεί να επισκιάζεται από την ισχυρή ένωση της τρέχουσας θέσης βάρους.

Ενώ η ένωση του υπερβολικού βάρους προ-εγκυμοσύνης με τις δυσμενείς εκβάσεις είναι σαφής και εντυπωσιακή, ο μηχανισμός που κρύβεται κάτω από αυτήν την ένωση παραμένει ασαφής. Στην πραγματικότητα, η σημασία της ποιότητας διατροφής σε αυτές τις εκβάσεις είναι άγνωστη. Η διατροφή θα μπορούσε άμεσα να οδηγήσει στη δυσμενή έκβαση εγκυμοσύνης λόγω των οριακών θρεπτικών ανεπαρκειών (π.χ. χαμηλή λήψη σιδήρου που οδηγεί σε αναιμία, ή χαμηλή λήψη φολικού οξέος που οδηγεί σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα ή την πρόωρη γέννηση) (236-237), μέσω της θρεπτικής υπερβολής (π.χ. πλούσια σε λίπη και χαμηλή σε υδατάνθρακες) και του διαβήτη κύησης (251) ή μέσω της έμμεσης επιρροής στις εμβρυϊκές εκβάσεις που μεσολαβούν από το μητρικό κέρδος βάρους (252). Εναλλακτικά, οι παράγοντες μη-διατροφής είναι σημαντικοί (π.χ. φυσική δραστηριότητα). Εάν οι στρατηγικές δημόσιας υγείας πρόκειται να αναπτυχθούν για να βελτιώσουν τις εκβάσεις για τις παχύσαρκες έγκυες γυναίκες, θα είναι κρίσιμο πρώτα να κατανοηθεί η σχέση μεταξύ της θέσης βάρους και της ποιότητας διατροφής στον πληθυσμό.

Τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν ότι ο δείκτης μάζας σώματος πριν την εγκυμοσύνη (BMI) συνδέεται αντιστρόφως με την ποιότητα διατροφής στην εγκυμοσύνη. Σε αυτήν την έκθεση, διαμορφώνεται η ένωση του BMI πριν την εγκυμοσύνη και της ποιότητας διατροφής μεταξύ των εγκύων γυναικών σε μια ενδεχόμενη μελέτη ομάδων, η οποία ελέγχει τις κοινωνικοδημογραφικές, συμπεριφορές υγείας και φυσικής δραστηριότητας.

Η μελέτη, χρησιμοποίησε στοιχεία από την ομάδα Pregnancy Infection and Nutrition (PIN), μια ενδεχόμενη μελέτη καθοριστικών παραγόντων της πρόωρης γέννησης. Η μελέτη διεξήχθη μεταξύ 1995 – 2000 και έλαβαν μέρος 3163 γυναίκες που βρίσκονταν στην 24^η - 29^η εβδομάδα κύησης. Οι γυναίκες αυτές συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (μεταξύ 26^{ης} – 28^{ης} εβδομάδας κύησης), καθώς επίσης ακολουθήθηκε τηλεφωνική συνέντευξη (μεταξύ 26^{ης} – 31^{ης} εβδομάδας κύησης), η οποία παρείχε πληροφορίες σχετικά με τα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, την κατάσταση υγείας και το προηγούμενο και τρέχον ιατρικό ιστορικό.

Η αξιολόγηση της διατροφής έγινε από ένα τροποποιημένο ερωτηματολόγιο FFQ, το οποίο εξέτασε τη διατροφή της εγκύου μέχρι το δεύτερο τρίμηνο αλλά και 12 μήνες πριν τη σύλληψη (253). Με βάση τα διατροφικά στοιχεία που παρήχθησαν από το FFQ, κατασκευάστηκε ένας ποιοτικός δείκτης διατροφής για την εγκυμοσύνη (DQI-P) (250). Το DQI-P βασίστηκε σε οχτώ διαιτητικά συστατικά, του ποσοστού ανά ημέρα σε σιτάρι, φρούτα και λαχανικά, του ποσοστού μέσης απαίτησης EAR (Estimated Average Requirement) φολικού οξέος, σιδήρου και ασβεστίου, του ποσοστού των θερμίδων από το λίπος και του σχεδίου αποτελέσματος γευμάτων. Τα τρία πρώτα συστατικά απεικονίζουν τη διαιτητική επαρκής κατανάλωσης σιταριού, λαχανικών και φρούτων που βασίζονται στις διαιτητικές οδηγίες του Dietary Guidelines for Americans 2000 (254) και της πυραμίδας τροφίμων (255). Τα επόμενα

τρία συστατικά του DQI-P απεικονίζουν τη λήψη θρεπτικών ουσιών ιδιαίτερα σημαντικών για την εγκυμοσύνη: φολικό οξύ, σίδηρος και ασβέστιο. Αυτές οι θρεπτικές ουσίες αντιπροσωπεύουν τη δίαιτα αποκλειστικά με συμπληρώματα βιταμίνης και ανόργανα άλατα. Το έβδομο συστατικό ήταν ποσοστό της ενέργειας από το λίπος στη διατροφή, βασισμένο στις συστάσεις από τις διαιτητικές οδηγίες για Αμερικανούς (254). Το τελικό συστατικό αφορά το γεύμα και τη διαμόρφωση του.

Το ίδρυμα ιατρικής (IOM) συστήνει ότι οι γυναίκες πρέπει να ακολουθήσουν ένα σχέδιο τριών γευμάτων κατά τη διάρκεια της κύησης (239). Μια προηγούμενη έρευνα έχει δείξει ότι τα σχέδια γεύματος των εγκύων γυναικών και η συχνότητα της κατανάλωσης τροφίμων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σχετικά με τη σχέση μεταξύ της μητρικής διατροφής και της πρόωρης γέννησης (238,256). Τα μέτρα σύνθεσης διατροφής έχουν βρεθεί ότι ισχύουν εσωτερικά έτσι ώστε τα τρόφιμα και οι θρεπτικές ουσίες που περιλαμβάνουν το δείκτη και εκείνοι που δεν μετριοούνται άμεσα από την αύξηση του δείκτη ή το αποτέλεσμα αυξάνεται (253,257).

Από το βάρος πριν την εγκυμοσύνη και το ύψος, κατασκευάστηκε το BMI (258) και καθορίστηκε ένα καθ' υπολογισμό βάρος για κάθε στάδιο της εγκυμοσύνης, με βάση τις συστάσεις της IOM (240). Στην συνέχεια, αξιολογήθηκε το BMI ως εξής: >19,8 (ελλειποβαρή), 19,8 – 26 (φυσιολογικό), >26-29 (υπέρβαρο) και >29 (παχύσαρκο) (239). Τα παραπάνω στοιχεία BMI χρησιμοποιήθηκαν επειδή οι συστάσεις κύησης κέρδους βάρους είναι βασισμένες σε αυτές τις κατηγορίες. Η ελλειποβαρής κατηγορία χρησιμοποιήθηκε ως κατηγορία αναφοράς επειδή (235) η πλειοψηφία των γυναικών (63,5%) που ταξινομήθηκαν ως ελλειποβαρής είχαν τιμές BMI μεταξύ 18,5 και 19,8, το οποίο ταξινομείται ως φυσιολογικό βάρος από την παγκόσμια υγεία (World Health Organization) (236). Η σχέση μεταξύ των τροφίμων και των θρεπτικών ουσιών και της θέσης βάρους εμφανίστηκε να είναι μια σχέση δόσης-αντίδρασης, ενώ (237) η ελλειποβαρής ομάδα είχε υψηλό ποιοτικό αποτέλεσμα διατροφής.

Οι συμμετέχοντες PIN για αυτήν την ανάλυση ήταν 56% λευκής φυλής, 36% μαύρης φυλής και 6% άλλης φυλής. Το 52% ήταν παντρεμένοι, το 29% δεν είχε προηγούμενο παιδί και η μέση ηλικία ήταν 26 (15-45 έτη). Τα συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά έδειξαν ότι το 79% των συμμετεχόντων PIN έλαβαν μια βιταμίνη/ένα συμπλήρωμα με ανόργανα άλατα τακτικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το 17% συμμετείχε σε φυσική δραστηριότητα πριν από την εγκυμοσύνη και 39% κάπνισε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα ποσοστά των γυναικών σε κάθε κατηγορία BMI (ελλειποβαρή, φυσιολογικό, υπέρβαρο και παχύσαρκο) ήταν 15, 46, 12 και 27%, αντίστοιχα.

Τα κατά τρόπο ενδιαφέροντα υψηλά αποτελέσματα του δείκτη DQI-P, κατείχαν οι γυναίκες, οι οποίες συμμετείχαν σε κάποια φυσική δραστηριότητα πριν την εγκυμοσύνη και είχαν λάβει βιταμίνες. Το BMI εμφανίστηκε αυξημένο σε σχέση με το συνιστώμενο, το μέσο ποσό σιταριού-φρούτων-λαχανικών που συνάντησε τις συνιστώμενες τιμές της IOM για το σχέδιο γευμάτων μειώθηκε, ενώ αυξήθηκε το ποσοστό που δεν συνάντησε το συνιστώμενο EAR για το σίδηρο και το φολικό οξύ. Το μέσο ποσοστό και των οχτώ κατηγοριών, ποικίλει ανάλογα με το BMI. Οι παχύσαρκές γυναίκες είχαν χαμηλές λήψεις στα ποσά σιταριού-φρούτων-λαχανικών, σιδήρου και φολικού οξέος σε σχέση με τις ελλειποβαρής γυναίκες, καθώς και υψηλές λήψεις ενέργειας από το λίπος σε σχέση με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους.

Συνολικά, οι παχύσαρκές γυναίκες είχαν τα πιο χαμηλά γενικά αποτελέσματα DQI-R και από τις ελλειποβαρής αλλά και από τις φυσιολογικού βάρους γυναίκες.

Η μελέτη των διαιτητικών σχεδίων είναι σύνθετη και η δημιουργία των διαιτητικών δεικτών είναι δύσκολο να υπερνικήσει αυτό το πρόβλημα. Παραδείγματος χάριν, αν και η ένωση μεταξύ του φολικού οξέος και των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα είναι καθιερωμένη, υπάρχουν πρόσθετες θρεπτικές ουσίες όπως ο ψευδάργυρος, η βιταμίνη B₆ και η μεθειονίνη που μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα.

Επομένως, η κατανόηση της ένωσης αυτών των θρεπτικών ουσιών, που μετριέται από το σύνθετο αποτέλεσμά τους, μπορεί να είναι σημαντική. Ο Carmichael έχει παρουσιάσει μια ένωση μεταξύ των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα και διαιτητικού ποιοτικού αποτελέσματος, το οποίο βασίστηκε στην κατανάλωση ασβεστίου, φολικού οξέος, σιδήρου, βιταμίνης B₆, βιταμίνης A και του ποσοστού των θερμίδων από το λίπος και τα γλυκά (237). Αν και έμφαση για τη δημόσια υγείας δίνεται όσο αναφορά την ποιότητα διατροφής, υπάρχουν λίγα κατάλληλα όργανα για να μετρήσουν την ποιότητα διατροφής καλά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Πρόσφατα, ο υγιής δείκτης κατανάλωσης (HEI), ένας δείκτης βασισμένος στα τρόφιμα, εξετάστηκε για την αξιοπιστία του ώστε να μετρηθούν οι σημαντικότερες θρεπτικές ουσίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά δεν χαρακτηρίστηκε ικανοποιητικός (259). Παραδείγματος χάριν, η κάλυψη των μακροθρεπτικών συστατικών που υπολογίστηκε από το τρόφιμο-βασισμένο στο HEI ήταν παρόμοια για έγκυες γυναίκες και μη, εντούτοις, οι λήψεις μικροθρεπτικών συστατικών μεταξύ των εγκύων γυναικών για το σίδηρο και το φολικό οξύ ήταν υπερβολικά χαμηλές, με μόνο 4% των εγκύων γυναικών να συναντούν τη σύσταση φολικού οξέος ενώ καμία δεν συναντά τη σύσταση σιδήρου. Αυτή η δύναμη πρόκειται λόγω της εξάρτησης στα συμπληρώματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που δεν είναι μέρος του HEI, να συναντήσει τις συστάσεις, ή λόγω της ανεπάρκειας του τρόφιμο-βασισμένου HEI για τη λήψη μικροθρεπτικών συστατικών στις έγκυες γυναίκες (259). Αυτή η μελέτη έδειξε ότι το DQI-P και αρκετά από τα συστατικά του, μειώθηκαν με την αύξηση του BMI. Η θέση βάρους προ-εγκυμοσύνης μπορεί να έχει βαθιές επιρροές στη διατροφή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεδομένου ότι είναι παράγοντας κέρδους βάρους κύησης, ο οποίος συνδέεται με την πρόωρη γέννηση (260).

Σε μια πρόσφατη μελέτη των γυναικών του Βελγίου, οι διαφορές βρέθηκαν στη διαιτητική συμπεριφορά μεταξύ των εγκύων και μη, γυναικών. Οι έγκυες γυναίκες εξέθεσαν τις υψηλότερες λήψεις των φρούτων, του σιταριού, του βοδινού κρέατος, των γαλακτοκομικών και του λίπους και μείωσαν τη λήψη των ακατέργαστων λαχανικών για λόγους ασφάλειας τροφίμων. Αν και τα συμπεράσματα δε διαφοροποιούν σε βάρος τη θέση, οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι έγκυες γυναίκες μπορούν να καταβάλουν συνειδητές προσπάθειες να βελτιώσουν τη διατροφή τους και ότι η εγκυμοσύνη μπορεί να αντιμετωπισθεί ως ευκαιρία για μια θετική διαιτητική αλλαγή (261). Στη μελέτη, οι παχύσαρκες γυναίκες είχαν σημαντικά χαμηλότερη ποιότητα διατροφής από όλες τις άλλες γυναίκες. Μια αξιολόγηση των οκτώ κατηγοριών τροφίμων και των θρεπτικών συστατικών του DQI-P έδειξε ότι το ποσοστό σιταριού και φρούτων, το ποσοστό των γυναικών που συνάντησαν τη σύσταση σχεδίων γεύματος IOM και το ποσοστό των γυναικών που συναντούν το EAR για το σίδηρο και το φολικό οξύ όλες μειώθηκαν ως BMI αυξημένο.

Μια μέτρια σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας πριν την εγκυμοσύνη και της κακής ποιότητας διατροφής παρέμεινε για να ρυθμίσει τις διάφορες παραδοσιακές κοινωνικοοικονομικές μεταβλητές και το κάπνισμα σε σύγκριση με τις ελλειποβαρείς γυναίκες. Μετά από τη ρύθμιση της φυσικής δραστηριότητας προ-εγκυμοσύνης και της λήψης βιταμινών, η ένωση παρέμεινε σημαντική. Η φυσική δραστηριότητα είναι

ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας BMI και μέρος της εξίσωσης ενεργειακής ισορροπίας.

Εντούτοις, δεδομένου ότι η δύναμη των δεικτών στις συμπεριφορές υγείας μπορούν να εξηγήσουν την ποιότητα διατροφής μιας γυναίκας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ρυθμίστηκε για να υπολογιστεί η ένωση του BMI πριν την εγκυμοσύνη και της ποιότητας διατροφής στα τελικά πρότυπα. Το υπερβολικό βάρος έχει συνδεθεί με την αναιμία ανεπάρκειας σιδήρου μεταξύ των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας στο γενικό πληθυσμό (262). Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία εγκυμοσύνης έχουν βρεθεί ότι συνδέονται με τη μετά τον τοκετό αναιμία (248).

Τα συμπεράσματά, τα οποία δηλώνουν ότι το αυξημένο BMI συνδέεται με το ποσοστό των γυναικών που δεν συνάντησαν το EAR για το σίδηρο, προτείνει ότι η διαιτητική δύναμη σιδήρου συμβάλλει στα χαμηλά επίπεδα σιδήρου για τις υπέρβαρες γυναίκες κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την εγκυμοσύνη. Η διαπίστωση ότι η λήψη φολικού οξέος διαφέρει από τη θέση BMI έχει σχέση λόγω του αυξημένου κινδύνου διάφορων ανωμαλιών γέννησης, ο οποίος συνδέεται με την ύπαρξη παχυσαρκίας (263-264).

Τα αποτελέσματα παρουσιάζουν μέτρια ένωση μεταξύ BMI και της μελέτης διατροφής περαιτέρω της επάρκειας διατροφής μεταξύ των εγκύων γυναικών λαμβάνοντας υπόψη την αυξημένη επιδημία παχυσαρκίας. Εάν μια τέτοια ένωση είναι επιβεβαιωμένη στις μελλοντικές μελέτες, οι παχύσαρκες έγκυες γυναίκες πρέπει να στοχεύσουν για την παροχή συμβουλών και τις διατροφικές επεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της γενικής ποιότητας διατροφής, με ιδιαίτερη έμφαση στη συχνότητα των γευμάτων, της λήψης υδατανθράκων και μικροθρεπτικών συστατικών.

5.6 Φολικό οξύ και δίδυμη εγκυμοσύνη

Έχει υπάρξει μεγάλο ενδιαφέρον από τους ερευνητές, για το αν η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος πριν τη σύλληψη, αυξάνει την πιθανότητα δίδυμων εγκυμοσύνων. Οι μελέτες, οι οποίες συμφωνούν με την πιθανότητα αυτή, ίσως να μην έλαβαν υπόψη τις εγκυμοσύνες που ακολούθησαν βοηθητικές μεθόδους αναπαραγωγής, καθώς στις φυσιολογικές εγκυμοσύνες δεν εμφανίζεται σημαντική αύξηση διδύμων (266-267).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει μια μελέτη βασισμένη σε γυναίκες, οι οποίες υποβλήθηκαν τεχνητή λίπανση, καθώς βρέθηκε θετική σχέση ανάμεσα στις συγκεντρώσεις φολικού οξέος και της επίπτωσης των δίδυμων γεννήσεων (268). Οι μελετητές υπολόγισαν ότι εάν η ενίσχυση του φολικού οξέος εισαχθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο στο ίδιο επίπεδο στα τρόφιμα όπως στις Ηνωμένες Πολιτείες, θα υπάρξουν επιπλέον 600 δίδυμες γεννήσεις ως αποτέλεσμα των βοηθητικών μεθόδων αναπαραγωγής.

Παρόλο που οι δίδυμες γεννήσεις συχνά αντιμετωπίζονται σαν θετικό γεγονός, οι δίδυμες εγκυμοσύνης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο, για τη μητέρα αλλά και για το έμβρυο. Οι δίδυμες εγκυμοσύνες παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, προεκλαμψίας, αιμορραγία μετά τον τοκετό και μητρικής θνησιμότητας. Επιπλέον, τα δίδυμα νήπια είναι πιθανότερο να γεννηθούν πρόωρα, με χαμηλό βάρος γέννησης και με μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας (269). Κατά συνέπεια, ακόμα και μια μέτρια αλλαγή στη αναπαραγωγή, η οποία εμφανίζεται σε γυναίκες, οι οποίες υποβάλλονται σε τεχνητή λίπανση, μπορεί να αντισταθμίσει την ευεργετική επίδραση

της ενίσχυσης του φολικού οξέος σε NTDs. Μια ακόμη σημαντική αύξηση στη συχνότητα των διδύμων έχει παρατηρηθεί ως δευτεροβάθμια επίδραση της περιγενέθλιας λήψης συμπληρώματος φολικού οξέος (269).

Πραγματοποιήθηκε έρευνα (270) για την εξακρίβωση της αύξησης της συχνότητας των διδύμων εγκυμοσύνων μετά από την έναρξη της συμπλήρωσης φολικού οξέος αλευριού, σε νοσοκομείο της Χιλής. Η συχνότητα των διδύμων εγκυμοσύνων συγκρίθηκε στο πανεπιστήμιο του κλινικού νοσοκομείου της Χιλής, πριν και μετά από την έναρξη της ενίσχυσης του αλευριού με φολικό οξύ.

Παρατηρήθηκε μία αύξηση 34% στη συχνότητα των διδύμων κατά τη διάρκεια μετά από την περίοδο ενίσχυσης (2001-2004) όπου συγκρίθηκε με την προηγούμενη περίοδο (1998-2000). Καθώς επίσης μία μείωση στη συχνότητα των αρσενικών διδύμων, σε σύγκριση με τις μη δίδυμες εγκυμοσύνες, κατά τη μετά περιόδου ενίσχυσης (271).

Από την παραπάνω έρευνα προκύπτει το συμπέρασμα ότι αυξήθηκε η συχνότητα των διδύμων μετά από τη λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος αλευριού, στο δείγμα πληθυσμού της Χιλής.

6. ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ

6.1 Εισαγωγή

Ο θηλασμός προσφέρει πολλά οφέλη, τόσο στη μητέρα όσο και στο βρέφος. Αν και ο γαλακτισμός αποτελεί μια αυτόματη φυσιολογική διαδικασία, ο θηλασμός είναι μία συμπεριφορά που μαθαίνεται και που αποδεικνύεται αποτελεσματική σε περιβάλλοντα που την υποστηρίζουν. Ο ρόλος των επαγγελματιών υγείας είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την προαγωγή του θηλασμού και την παροχή ενημέρωσης και ενθάρρυνσης στις νέες μητέρες. Η επιστημονική έρευνα (272) των τελευταίων 30 ετών έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι ο αποκλειστικός θηλασμός αποτελεί το καλύτερο τρόπο διατροφής για τους πρώτους 4-6 μήνες ζωής.

Το μητρικό γάλα παράγεται για να καλύψει τις ανάγκες του ανθρώπινου οργανισμού στο πρώτο στάδιο της ζωής του, από τη στιγμή που θα βρεθεί έξω από το σώμα της μητέρας. Το ώριμο μητρικό γάλα περιέχει τα ίδια θρεπτικά συστατικά με το γάλα της αγελάδας, αλλά σε διαφορετική αναλογία (273). Για παράδειγμα, τα 100ml μητρικού γάλακτος περιέχουν 3,1-6,2 μg φολικού οξέος, ενώ το γάλα αγελάδας περιέχει 5 μg φολικού οξέος. Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι το γάλα που παράγει κάθε θηλαστικό περιέχει θρεπτικά συστατικά στις αναλογίες που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του βρέφους του συγκεκριμένου θηλαστικού.

Η διαδικασία του θηλασμού απαιτεί αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης των περισσότερων θρεπτικών συστατικών. Ο όγκος του παραγόμενου γάλακτος δεν επηρεάζεται από την καθημερινή πρόσληψη τροφής της μητέρας, αλλά η σύσταση του εξαρτάται από τον τρόπο διατροφής της. Για παράδειγμα, οι συγκεντρώσεις του μητρικού γάλακτος σε σελήνιο, ιώδιο και κάποιες βιταμίνες του συμπλέγματος Β (φολικό οξύ) μπορεί να είναι χαμηλές, αν η διατροφή της μητέρας δεν περιλαμβάνει επαρκείς ποσότητες των ανωτέρων θρεπτικών συστατικών (274).

Σε γενικές γραμμές, το μητρικό γάλα περιέχει όλες τις βιταμίνες, οι οποίες είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη του βρέφους. Πάντως, όταν η πρόσληψη βιταμινών από τη μητέρα είναι χρόνια χαμηλή, επηρεάζεται η περιεκτικότητα του μητρικού γάλακτος σε αυτές. Ως γενικός κανόνας, η περιεκτικότητα του μητρικού γάλακτος σε υδατοδιαλυτές βιταμίνες επηρεάζεται περισσότερο από την διατροφή της μητέρας από ότι επηρεάζεται η περιεκτικότητα σε λιποδιαλυτές βιταμίνες.

Για τα περισσότερα μικροθρεπτικά συστατικά απαιτείται αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης τους, από την θηλάζουσα μητέρα. Η ημερήσια πρόσληψη καλύπτεται από τη συνιστώμενη αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης κατά τον θηλασμό, αρκεί η διαίτα να είναι ισορροπημένη και να παρέχει ποικιλία τροφίμων από όλες τις ομάδες (275).

Έτσι η επιπρόσθετη συμπλήρωση βιταμινών (με την μορφή συμπληρώματος) δεν είναι απαραίτητη αν ακολουθείται μία ισορροπημένη διατροφή. Επομένως και η λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος δεν συστήνεται, μπορεί κάλλιστα να αποφευχθεί με την καθημερινή πρόσληψη επαρκούς ποσότητας φολικού οξέος των τροφίμων.

Παρακάτω, παρατίθενται οι καθημερινά συνιστώμενες ποσότητες φολικού οξέος σε μg (πίνακας 4):

Πίνακας 4: Καθημερινά συνιστώμενες ποσότητες φολικού οξέος σε µg

FDA (1973)	Φολικό οξύ (µg)		ΗΠΑ	Φολικό οξύ (µg)
Θηλασμός	300		Θηλάζουσες 6μήνες	280
			Θηλάζουσες μετά 6μήνες	260

Τον Απρίλιο του 1998 η Εθνική Ακαδημία Επιστημών ανάγγειλε νέες συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις φολικού οξέος, διπλασιάζοντας τη συνιστώμενη ποσότητα για όλες τις ηλικίες, ανδρών και γυναικών. Οπότε κατά τον θηλασμό η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 500 μικρογραμμάρια ανά ημέρα (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Συνιστώμενη ημερήσια δόση

Ηλικία	Θηλασμός (µg/ημέρα)
14-18	500
19 ⁺	500

6.2 Σχέση μεταξύ γαλακτοπαραγωγής και ανεπάρκειας φολικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ στις γυναίκες με ή χωρίς λήψη συμπληρώματος βιταμινών

Πραγματοποιήθηκε μελέτη για 9 μήνες, κατά την οποία συλλέχθηκαν δείγματα αίματος για τρεις εβδομάδες, από 91 γυναίκες που γέννησαν υγιές παιδί. Τα δείγματα συλλέχθηκαν κατά τον 4^ο και 9^ο μήνα μετά τον τοκετό και αναλύθηκαν για την εξέταση του επιπέδου κυκλοφορίας της ομοκυστεΐνης (tHcy), του μεθυλμαλονικού οξέος (MMA), του φολικού οξέος και της βιταμίνης B₁₂. Οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν ανάλογα με τον βαθμό θηλασμού και τη γαλακτοπαραγωγή τεσσάρων μηνών μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια της μελέτης (276), καταγράφηκαν οι παράγοντες τρόπου ζωής με τη βοήθεια δομημένων συνεντεύξεων.

Η tHcy των 72 γυναικών που αποκλειστικά θήλαζαν κατά μέσο όρο ήταν 5,8 (3,1-8,3) micromole / 13 βδομάδες μετά τον τοκετό, 6,1 (4,1-10,3) micromole / 14 μήνες μετά τον τοκετό και 5,3 (3,6-8,7) micromole / 19 μήνες μετά τον τοκετό. Αξίζει να σημειωθεί ότι 9 μήνες μετά τον τοκετό, καμία γυναίκα δε θήλαζε αποκλειστικά.

Όσο αναφορά τη συγκέντρωση της βιταμίνης B₁₂ και του φολικού οξέος, δεν παρατηρήθηκε καμιά σημαντική αλλαγή. Οι γυναίκες, οι οποίες θήλαζαν αποκλειστικά χωρίς να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμινών, είχαν το υψηλότερο μέσο όρο ομοκυστεΐνης (tHcy) σε σύγκριση με αυτές οι οποίες λάμβαναν συμπληρώματα βιταμινών και θήλαζαν 4 και 9 μήνες μετά τον τοκετό (7,0 έναντι 5,4 micromole/l & 5,8 έναντι 4,5 micromole/l αντίστοιχα). Επίσης παρατηρήθηκαν έξι γυναίκες, οι οποίες είχαν αυξησει (>15 micromole/l) την tHcy, από τις οποίες οι τέσσερις θήλαζαν αποκλειστικά και δεν λάμβαναν συμπληρώματα βιταμινών (277).

Το συμπέρασμα της μελέτης, τα οποία προκύπτουν είναι ότι δεν παρατηρήθηκε καμιά γενική ένδειξη (στο συγκεκριμένο δείγμα) της μείωσης φολικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ κατά τη διάρκεια της γαλακτοπαραγωγής. Εντούτοις, οι γυναίκες οι οποίες έλαβαν τα συμπληρώματα φολικού οξέος, είχαν μειωμένη ομοκυστεΐνη και υψηλά επίπεδα φολικού οξέος. Το παραπάνω φανερώνει την ευεργετική δράση της συμπλήρωσης φολικού οξέος σε όλη τη διάρκεια της γαλακτοπαραγωγής.

7. ΝΗΠΙΑ – ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ

7.1 Εισαγωγή

Το φολικό οξύ διαδραματίζει ένα ζωτικής σημασίας ρόλο στη σύνθεση και τη μεθυλίωση DNA (να κατασιγάσει την έκφραση γονιδίων) και συμβάλλει έτσι στην ανάπτυξη και την έκφραση των γονιδίων.

Οι μεταβολικές μορφές του φολικού οξέος περιλαμβάνονται στη σύνθεση των νουκλεοτιδίων και στο κύκλο μεθειονίνης, ο οποίος παράγει τις μεθυλικές ομάδες, οι οποίες είναι ουσιαστικές για τη μεθυλίωση DNA (278).

Η ανεπάρκεια του φολικού οξέος στη σύλληψη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να συμβάλει στην ανώμαλη ανάπτυξη. Εντούτοις, η υπερβολική έκθεση θα μπορούσε να έχει αρνητικά αποτελέσματα στην ανάπτυξη, όπως για παράδειγμα, να κατασιγάσει τα γονίδια που πρέπει να παραμείνουν ενεργά. Λίγα είναι γνωστά για την επίδραση της προγενέθλιας λήψης του φολικού οξέος και των πολυβιταμινών του στην ανάπτυξη παιδιών.

Τα ευεργετικά ή ουδέτερα αποτελέσματα στις περιγενέθλιες εκβάσεις συμπεριλαμβανομένου του βάρους γέννησης και της ηλικίας κύησης είναι λίγα από αυτά (279). Επιπροσθέτως, άλλα συμπληρώματα βιταμίνης και ανόργανα άλατα συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης A, της βιταμίνης C, του ψευδάργυρου και του ασβεστίου έχουν βιολογικά αποτελέσματα στην εμβρυϊκή υγεία νηπίων είτε άμεσα είτε έμμεσα (280-286).

Η σωστή διατροφή του παιδιού πρέπει να αρχίζει πριν τη γέννησή του ακόμα, με την ιδιαίτερα προσεγμένη διατροφή της εγκύου διότι η διατροφή της επηρεάζει το έμβρυο στο στάδιο της διάπλασης του και ιδιαίτερα την ωρίμανση του νευρικού συστήματος και του εγκεφάλου και κατ' επέκταση επιδρά και στην πνευματικότητα του. Η σωστή διατροφή, επομένως, βάζει τα θεμέλια της καλής υγείας, σωματικής και πνευματικής ανάπτυξής του ατόμου.

Η διατροφή του βρέφους έχει μεγάλη σημασία σε τρεις περιόδους:

- περίοδος θηλασμού,
- μεταβατική περίοδος,
- διατροφή τύπου ενήλικα.

Στην παιδική ηλικία η έλλειψη φολικού οξέος μπορεί να εκδηλωθεί ως διαταραχή στην ανάπτυξή του. Έρευνες έχουν καταδείξει ότι, η ανεπάρκεια φολικού οξέος προκαλεί χαμηλό βάρος και ύψος στα νήπια ενώ η υψηλή θέση βιταμίνης C στη μητέρα προάγει το μεγάλο βάρος και ύψος νηπίων. Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν τη σημασία της ανεπάρκειας φολικού οξέος και βιταμίνης C κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Επιπλέον, γονικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το βάρος, το ύψος, η εργασία και η περίοδος του θηλασμού, είναι σημαντικοί λόγοι στην ανάπτυξη του παιδιού κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής.

Εντούτοις, προκύπτουν στοιχεία ότι τα αντιοξειδωτικά μικροθρεπτικά χαρακτηριστικά της μητέρας, επηρεάζουν την ανάπτυξη των νηπίων κατά το πρώτο έτος μετά τη γέννηση. Η διατροφή του νηπίου κατά το πρώτο έτος, έχει τη μεγαλύτερη, ίσως, σημασία απ ό,τι σε οποιαδήποτε άλλη περίοδο της ζωής του για αυτό, πρέπει να ξεκινά από νωρίς μια ισορροπημένη διατροφή. Μετά τη γέννηση, τα νήπια με ανεπάρκεια φολικού οξέος, εμφανίζουν αναιμία, ανοσολογικά προβλήματα

και νευρολογικές διαταραχές όπως επιληψία και διανοητική καθυστέρηση. Η ισορροπημένη διατροφή αποτελεί το βασικότερο κομμάτι για τη σωστή ανάπτυξη του σώματος και των οργάνων του, ενώ παράλληλα είναι σημαντικός παράγοντας καλής υγείας.

Η περίοδος της εγκυμοσύνης, καθώς και η ενδομήτρια ζωή για το βρέφος, χαρακτηρίζεται από σημαντικές βιολογικές, αλλά και ψυχολογικές αλλαγές. Οι αλλαγές αυτές, επηρεάζουν τόσο τη μητέρα, όσο και το έμβρυο, καθώς και την αλληλεπίδραση αυτών με το περιβάλλον. Πολλές παθολογικές διαδικασίες κατά την εγκυμοσύνη - ορμονικές, βιολογικές αλλά και ψυχολογικές - μπορούν να οδηγήσουν σε εμφάνιση stress στο έμβρυο και τελικά να καταλήξουν σε μη επιθυμητή έκβαση της κύησης, όπως πρόωρος τοκετός ή καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη (287). Τόσο η καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη, όσο και ο πρόωρος τοκετός συνεχίζουν να αποτελούν μια σημαντική αιτία εμβρυϊκής και νεογνικής θνησιμότητας.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η διατροφή της μητέρας παίζει καθοριστικό ρόλο και στην ανάπτυξη του πλακούντα του εμβρύου (288). Η κακή μητρική διατροφή έχει χαρακτηριστεί ως κύριος ενδομήτριος περιβαλλοντικός παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει σε διαταραγμένη ανάπτυξη, τόσο του πλακούντα όσο και του βρέφους. Η διατροφή της μητέρας είναι ο πιο σημαντικός και ο πιο εύκολα μεταβαλλόμενος παράγοντας, ο οποίος επηρεάζει τόσο την υγεία της μητέρας και όσο την έκβαση της εγκυμοσύνης (289-291).

Πίνακας 6: Συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις φολικού οξέος για παιδιά (291)

FDA (1973)	Ηλικία	Φολικό οξύ (mg)		ΗΠΑ	Ηλικία	Φολικό οξύ (mg)
Νήπια	1	60		Βρέφη	0,0-0,5	25
	1-3	100			0,5-1,0	35
	4-5	100		Παιδιά	1-3	50
	7-8	100			4-6	75
					7-10	100
Αγόρια	10-12	100		Αγόρια	11-14	150
	13-15	200			15-18	200
Κορίτσια	10-12	100		Κορίτσια	11-14	150
	13-15	200			15-18	180

Τον Απρίλιο του 1998 η Εθνική Ακαδημία Επιστημών ανάγγειλε νέες συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις φολικού οξέος, διπλασιάζοντας τη συνιστώμενη ποσότητα για όλες τις ηλικίες, ανδρών και γυναικών (Πίνακας II και Πίνακας III).

Πίνακας 7: Επαρκής λήψη φολικού οξέος για νήπια (292)

Ηλικία (μήνες)	Αγόρια & Κορίτσια (μg/ημέρα)
0-6	65
7-12	80

Πίνακας 8: Συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις φολικού οξέος σε παιδιά (292)

Ηλικία (χρόνια)	Αγόρια & Κορίτσια (μg/ημέρα)
1-3	150
4-8	200
9-13	300
14-18	400

7.2 Βάρος γέννησης νηπίων και φολικό οξύ

Τα χαμηλά επίπεδα φολικού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνεχίζονται με χαμηλό βάρος γέννησης, περιγενέθλιος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις.

Μελετήθηκαν οι σχέσεις μεταξύ των επιπέδων φολικού οξέος ερυθροκυττάρων αίματος, του βάρους γέννησης και της αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας (βασικός παράγοντας στις πρόωρες παθοφυσιολογικές διαδικασίες των καρδιακών παθήσεων) στα νεογέννητα νήπια (293).

Στην μελέτη έλαβαν μέρος 82 νήπια, από τα οποία 30 είχαν χαμηλό βάρος γέννησης, και οι μητέρες τους. Χρησιμοποιήθηκε μία τεχνική Doppler λείζερ για να μετρήσει το ράντισμα δερμάτων κατά τη διάρκεια του διαδερμικού ιοντισμού της ακετυλοχολίνης (endothelium-dependent vasodilator) και καθόρισαν το φολικό οξύ των ερυθροκυττάρων, τη βιταμίνη B₁₂ και τα επίπεδα ομοκυστεΐνης.

Η απάντηση ραντίσματος στην ακετυλοχολίνη ήταν χαμηλότερη στα νήπια χαμηλού βάρους γέννησης απ' ότι στα νήπια φυσιολογικού βάρους γέννησης (ελέγχου). Η απάντηση της ακετυλοχολίνης συσχετίστηκε με τα επίπεδα φολικού οξέος ερυθροκυττάρων, στα νήπια και στις μητέρες τους. Τα επίπεδα φολικού οξέος ερυθροκυττάρων νηπίων χαμηλού βάρους γέννησης και ελέγχου, δε διέφεραν σημαντικά, αλλά οι μητέρες των νηπίων χαμηλού βάρους γέννησης, είχαν χαμηλά επίπεδα φολικού οξέος σε σχέση με τις μητέρες των νηπίων ελέγχου (294).

Στην ανάλυση, το χαμηλό βάρος γέννησης και τα επίπεδα φολικού οξέος ερυθροκυττάρων, συνέβαλλαν ανεξάρτητα στην ενδοθηλιακή λειτουργία στα νεογέννητα νήπια. Τα επίπεδα βιταμίνης B₁₂ και ομοκυστεΐνης ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες και δε συσχετίστηκαν με την ενδοθηλιακή λειτουργία.

Τα παραπάνω συμπεράσματα παρέχουν τα πρώτα στοιχεία για τη σχέση μεταξύ των επιπέδων φολικού οξέος και της αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας στα νεογέννητα νήπια.

Το 1/3 των νηπίων της Ινδίας έχουν χαμηλό βάρος γέννησης (<2,5 kg) όπου αποδίδεται στον υποσιτισμό της μητέρας. Επομένως, στην παρούσα έρευνα, εξετάστηκε η σχέση της διατροφής της μητέρας και του μεγέθους γέννησης, καθώς το ενδιαφέρον εστιάστηκε στην λήψη μακροθρεπτικών συστατικών, στην ποιότητα διατροφής και τη θέση των μικροθρεπτικών συστατικών.

Στην έρευνα έλαβαν μέρος 797 γυναίκες, αγρότισσες από την Ινδία, οι οποίες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων και ανάκληση 24ώρου, για να εξεταστεί η λήψη φολικού οξέος ερυθροκυττάρων, φεριτίνης ορού και

συγκέντρωσης βιταμίνης C, κατά την 18^η και 28^η (+/- 2) εβδομάδα κύησης. Οι γυναίκες ήταν μετρίου αναστήματος (151,9 +/- 5,1cm) και ελλιποβαρής (41,7 +/- 5,1 kgr), με μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη, ιδιαίτερα των πρωτεϊνών: στην 18^η εβδ. (7,4 +/- 2,1MJ & 45,4 +/- 14,1 gr) και στην 28^η εβδ. (7,0 +/- 2,0MJ & 43,5 +/- 13,5 gr) της κύησης.

Τα παραπάνω φανερώνουν ότι το βάρος γέννησης και το μήκος των εμβρύων ήταν εξίσου χαμηλό (2665 +/- 258 gr & 47,8 +/- 2,0cm, αντίστοιχα). Η ενεργειακή πρόσληψη και η λήψη πρωτεϊνών, δε συνδέθηκε με το βάρος γέννησης, αλλά συνδέθηκε η πιο υψηλή κατανάλωση στις 18 εβδομάδες κύησης με το ύψος, το βάρος και το πάχος δερματικής πτυχής γέννησης (295).

Εντούτοις, το βάρος γέννησης συνδέθηκε έντονα με την κατανάλωση γάλακτος την 18^η εβδομάδα κύησης, καθώς και πράσινων λαχανικών και φρούτων την 28^η εβδομάδα κύησης. Το φολικό οξύ των ερυθροκυττάρων την 28^η εβδ κύησης, συνδέθηκε θετικά με το βάρος γέννησης. Η έλλειψη ένωσης μεταξύ του μεγέθους γέννησης και της μητρικής λήψης πρωτεϊνικής ενέργειας αλλά και των ισχυρών ενώσεων της θέσης του φολικού οξέος με την κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε μικροθρεπτικά συστατικά, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα μικροθρεπτικά συστατικά είναι σημαντικοί περιοριστικοί παράγοντες της εμβρυϊκής ανάπτυξης.

8. ΤΡΟΠΟΙ ΚΑΛΥΨΗΣ ΑΝΑΓΚΩΝ ΦΟΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Για την επαρκή κάλυψη των αναγκών με φολικό οξύ υπάρχουν τρεις τρόποι:

- Εκπαίδευση του πληθυσμού για επιλογή κατάλληλων τροφίμων πλούσιων σε φολικό οξύ.
- Λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος.
- Εμπλουτισμός τροφίμων (ενίσχυση) με φολικό οξύ.

8.1. Εκπαίδευση των γυναικών με την επιλογή κατάλληλων τροφίμων πλούσιων σε φολικό οξύ

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να ενθαρρύνονται για τα οφέλη της λήψης συμπληρώματος φολικού οξέος κατά τη διάρκεια των επισκέψεων wellness (ανανέωση ελέγχου γέννησης, τεστ ΠΑΠ, ετήσια εξέταση κ.τ.λ.), ειδικά εάν προβλέπεται εγκυμοσύνη (296).

Οι γυναίκες πρέπει να ενθαρρύνονται ώστε να ακολουθούν μία ισορροπημένη διατροφή, όπως συστήνεται και στον οδηγό τροφίμων του Καναδά (καλές και άριστες πηγές φολικού οξέος: μπρόκολο, σπανάκι, μπιζέλια, λαχανάκια Βρυξελών, καλαμπόκι, φασόλια, φακές, πορτοκάλια).

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, θα πρέπει να ενθαρρύνονται για να λάβουν πολυβιταμίνες, οι οποίες περιέχουν 0,4 mg με 1,0 mg φολικού οξέος καθημερινά.

Οι γυναίκες, οι οποίες χορηγούνται πολυβιταμίνες με συμπλήρωμα φολικού οξέος, πρέπει να ενθαρρύνονται ώστε να μη λάβουν καθημερινά μία δόση συμπληρώματος βιταμινών, όπως ενδείκνυται στην ετικέτα του προϊόντος.

Οι γυναίκες, οι οποίες ανήκουν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου για NTDs (προηγούμενη επιρρεασθείσα εγκυμοσύνη από NTD, οικογενειακό ιστορικό, ινσουλινο-εξαρτώμενος διαβήτης, θεραπεία επιληψίας με βαλπροϊκό οξύ ή καρβαμαζεπίνη), πρέπει να πληροφορηθούν ότι συστήνεται η συμπλήρωση φολικού οξέος υψηλών δόσεων (0,4 mg – 5,0 mg καθημερινά). Θα πρέπει να ληφθεί μόνο ως φολικό οξύ και όχι σε σχήμα πολυβιταμινούχο, λόγω του κινδύνου υπερβολικής λήψης άλλων βιταμινών, όπως η βιταμίνη Α.

Η επιλογή 5,0 mg φολικού οξέος ημερησίως, η οποία είναι η συνιστώμενη δόση για τις γυναίκες που θέλουν να καταστούν έγκυες, πρέπει να γίνει κάτω από ιατρική επίβλεψη για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ή η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ (υπερκατάτμηση των πολυμορφοπύρινων κυττάρων, μακροκυτταρικών δεικτών, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, ελαφρώς υψηλό επίπεδο λακτάσης διάσης διϋδρογενασών, επιβεβαιωμένο επίπεδο ερυθροκυττάρων αίματος).

Τα σημάδια ή τα συμπτώματα της ανεπάρκειας βιταμίνης B₁₂, θα πρέπει να εξεταστούν πριν αρχίσει η λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος, μεγαλύτερη από 1,0 mg. Θα πρέπει να ληφθεί ιστορικό τουλάχιστον από τις προηγούμενες τρεις γενιές (καταγωγή) της εγκύου γυναίκας και του βιολογικού πατέρα, για τον προσδιορισμό του κινδύνου για τις γενετικές ανωμαλίες (δηλ NTD, καρδιακό, χρωμοσωματικό, γενετικό).

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενθαρρύνονται ώστε να πραγματοποιούν όλες τις διαγνωστικές εξετάσεις και δοκιμές, οι οποίες ενδείκνυται για τις γενετικές ανωμαλίες: μητρικός ορός «τριπλής οθόνης δεικτών» την 15^η – 20^η εβδομάδα, τον υπέρηχο 16^η – 20^η εβδομάδα και την αμνιοπαραγκέντηση μετά από την 15^η εβδομάδα της κύησης, εάν υπάρχει θετική διαγνωστική εξέταση (297).

8.2 Λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος.

Τα συμπληρώματα φολικού οξέος πρέπει να λαμβάνονται από τις έγκυες γυναίκες, πριν τη σύλληψη αλλά και τους πρώτους τρεις μήνες της εγκυμοσύνης. Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίνεται στις έγκυες γυναίκες, οι οποίες έχουν ιστορικό προηγούμενης εγκυμοσύνης με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η μειωμένη πρόσληψη φολικού οξέος κατά την εγκυμοσύνη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ελλειμμάτων στο νευρικό σωλήνα του νεογνού, προεκλαμψίας, πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα, πρόωρου τοκετού και γέννηση ελλειποβαρών νεογνών (298).

Επίσης τα συμπληρώματα φολικού οξέος συστήνονται σε έφηβες εγκύους, σε περιπτώσεις πολλαπλών εμβρύων, καθώς και σε γυναίκες που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα, οινόπνευμα, ναρκωτικά και σε καπνίστριες (298).

Όταν η διαιτητική πρόσληψη φολικού οξέος είναι ανεπαρκής, τότε χρειάζεται απαραίτητα η χορήγηση συμπλεγμάτων πολυβιταμινών ή συμπληρώματος φολικού οξέος. Η δοσολογία των συμπληρωμάτων φολικού οξέος είναι ένα δισκίο ημερήσιος, ξεκινώντας ένα μήνα πριν και τρεις μήνες μετά τη σύλληψη. Το κάθε δισκίο περιέχει συνήθως 300 ή 400 μg συνθετικού φολικού οξέος και συνήθως χορηγείται από το στόμα πριν το γεύμα.

8.3 Εμπλουτισμός τροφίμων (ενίσχυση) με φολικό οξύ.

Οι επιστήμονες εξετάζουν άλλους τρόπους να ενισχυθεί η πρόσληψη φολικού οξέος. Ένας τομέας ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για τη χρηματοδοτούμενη από την ΕΕ, ομάδα Folate FuncHealth (299) αφορά στην αύξηση της κατανάλωσης φυσικού φολικού οξέος από τα τρόφιμα. Στη συνέχεια παρατίθενται μερικά από τα ευρήματά τους (300):

- Το επίπεδο φολικού οξέος στα προϊόντα ζύμωσης, όπως το ψωμί, η μύρα και το κρασί, μπορεί να αυξηθεί με την επιλογή στελεχών μαγιάς, τα οποία είναι πλούσια σε φολικό οξύ.
- Άλλοι μικροοργανισμοί ζύμωσης, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων γαλακτικού οξέος, συνθέτουν επίσης φολικό οξύ. Η σωστή επιλογή της αρχικής καλλιέργειας μπορεί να αυξήσει κατά 20 φορές την περιεκτικότητα σε φολικό οξύ γαλακτοκομικών προϊόντων ζύμωσης, όπως το τυρί και το γιαούρτι.
- Η περιεκτικότητα σε φολικό οξύ των επεξεργασμένων τροφίμων, όπως οι σούπες και οι χυμοί φρούτων, μπορεί να αυξηθεί με την επιλογή ποικιλίας φρούτων και λαχανικών, που είναι καλές πηγές φολικού οξέος και με τη χρήση ηπιότερων τεχνικών επεξεργασίας, οι οποίες οδηγούν σε μικρότερες απώλειες φολικού οξέος.
- Το φολικό οξύ συγκεντρώνεται στο εξωτερικό μέρος των δημητριακών, οπότε η χρήση τεχνικών άλεσης των δημητριακών που διατηρούν το εξωτερικό τους μέρος μπορεί να αυξήσει την περιεκτικότητα του αλευριού σε φολικό οξύ.

Το φολικό οξύ έχει αναδειχτεί λόγω του προστατευτικού ρόλου του ενάντια στις γενετικές ανωμαλίες όπως οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (NTD). Θεωρητικά, η πρόσληψη 400 μg/ημερησίως αποκλειστικά είναι μεν εφικτή αλλά όχι καθημερινά πραγματοποιήσιμη. Επιπλέον, το φολικό οξύ των τροφών είναι λιγότερο απορροφήσιμο σε σχέση με το συνθετικό φολικό οξύ.

Η λήψη συμπληρωμάτων φολικού οξέος είναι μία ικανοποιητική μέθοδος για την κάλυψη ημερήσιων αναγκών τόσο στις γυναίκες κατά τη κρίσιμη περίοδο της εγκυμοσύνης αλλά και των ηλικιωμένων (300), οι οποίοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης B₁₂. Ωστόσο, πολλές είναι οι περιπτώσεις όπου το συμπλήρωμα δε λαμβάνεται όπως και όταν πρέπει. Γι αυτό το λόγο, ο εμπλουτισμός κατάλληλων και διαδεδομένων τροφίμων σε φολικό οξύ, όπως ρολοί προγευμάτων σίτου, δημητριακά πρωινού, αλεύρι και ψωμί ενισχυμένο σε φολικό οξύ, κρίθηκε απαραίτητο και εφαρμόστηκε σε χώρες όπως οι ΗΠΑ, η Σουηδία, η Βρετανία και ο Καναδάς. Με τον τρόπο αυτό, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και ομάδες-στόχοι πληθυσμού λαμβάνουν τη «σωστή» ποσότητα φολικού οξέος.

Η βρετανική συμβουλευτική επιτροπή σχετικά με τη διατροφή (SACN) έχει συστήσει (301) ότι πρέπει να εισαχθεί η υποχρεωτική ενίσχυση του αλευριού με το φολικό οξύ, με ορισμένους όρους, ώστε να μειωθούν οι γενετικές ανωμαλίες των νηπίων.

Παρ ότι στη χώρα μας πραγματοποιήθηκε έρευνα από την οποία προέκυψαν περιπτώσεις εμβρύου με NTD, ωστόσο ο εμπλουτισμός με το φολικό οξύ στην Ελλάδα δεν είναι υποχρεωτικός. Πολλά τρόφιμα, τα οποία κυκλοφορούν στην αγορά είναι εμπλουτισμένα, όπως γαλακτοκομικά προϊόντα, δημητριακά πρωινού καθώς και τρόφιμα που απευθύνονται σε παιδιά.

Ειδικά, ο εμπλουτισμός, παρουσιάζει και ορισμένα προβλήματα. Έχει βρεθεί ότι υψηλές ποσότητες λήψης φολικού οξέος μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα (302). Επίσης, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφαλή λήψη υψηλών ποσοτήτων φολικού οξέος από ομάδες εκτός των ομάδων-στόχων, όπως είναι τα παιδιά. Τα παιδιά, είναι γνωστό, ότι καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες δημητριακών πρωινού που είναι εμπλουτισμένα, κάτι που δεν έχει αποδειχτεί ότι είναι απόλυτα ασφαλές. Έτσι, πέρα από το εάν πρέπει να γίνεται εμπλουτισμός, γεννάτε και το ερώτημα «σε ποιο βαθμό πρέπει να γίνεται».

Ο Oakley υποστηρίζει ότι το ανώτερο όριο φολικού οξέος ημερησίως θα πρέπει να είναι ίσο ή λιγότερο του 1 mg (303) ενώ προτείνει την κατανάλωση εμπλουτισμένου αλεύρου σε ημερήσια δίαιτα. Αποτελέσματα ερευνών έδειξαν ότι όταν υπήρξε μείωση στην ημερήσια πρόσληψη φολικού οξέος, υπήρξε και αντίστοιχη μείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επομένως, οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μπορούν και πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα φολικού οξέος για να φθάσουν στα επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα οποία έχουν συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο παθήσεων όπως ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (NTD).

Αντίθετα, ο Mills υποστηρίζει πως πριν υπάρξουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του ήδη υπάρχοντος εμπλουτισμού στη μείωση των NTDs (304-305), δεν θα πρέπει να αυξηθούν τα επίπεδα πρόσληψης φολικού οξέος.

Ο Wharton πρότεινε την αύξηση πρόσληψης φολικού οξέος από τις ομάδες-στόχους του πληθυσμού χωρίς ωστόσο να υπάρξουν σαφείς ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του εγχειρήματος.

Τέλος, ο Herbert προτείνει τον ταυτόχρονο εμπλουτισμό τροφίμων με φολικό οξύ και βιταμίνη B₁₂ (306). Με τον υποχρεωτικό εμπλουτισμό σε φολικό οξύ και την B₁₂, εκτός της σαφούς προστασίας από NTD θα υπήρχε και προστασία από ανεπάρκεια B₁₂ και από υπερομοκυστεϊναιμία, με σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών παθήσεων.

9. ΤΡΟΦΙΜΑ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΠΑΡΕΧΟΥΝ ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ

Τα φυλλώδη πράσινα λαχανικά (όπως το σπανάκι και το λάχανο), τα φρούτα (όπως τα εσπεριδοειδή και οι χυμοί) και τα ξηρά φασόλια και τα μπιζέλια είναι όλα φυσικές πηγές φολικού οξέος (307).

Το 1996, η διοίκηση τροφίμων και φαρμάκων (FDA) δημοσίευσε τους κανονισμούς που απαιτούν την προσθήκη του φολικού οξέος στα εμπλουτισμένα ψωμιά, τα δημητριακά, τα αλεύρια, τα ζυμαρικά, το ρύζι, το καλαμπόκι και άλλα προϊόντα σιταριού (308-311). Δεδομένου ότι τα δημητριακά και τα σιτάρια καταναλώνονται ευρέως στις ΗΠΑ, τα προϊόντα αυτά συνεισφέρουν σημαντικά ως πηγή φολικού οξέος, στην αμερικανική διατροφή. Ο Πίνακας 9 προτείνει ποικίλες διαιτητικές πηγές φολικού οξέος.

Πίνακας 9: Επιλεγμένες πηγές φολικού οξέος τροφίμων (307)

Τρόφιμα	μgrams (μg)%	DV [^]
*Δημητριακά Πρωινού, ενισχυμένα 100% του DV	400	100
Συκώτι, μαγειρεμένο	185	45
Μαυρομάτικα μπιζέλια, μαγειρεμένα	105	25
Δημητριακά Προγεύματος, ενισχυμένα 25% του DV	100	25
Σπανάκι, μαγειρεμένο	100	25
Φασόλια, βρασμένα	90	20
Σπαράγγια, βρασμένα	85	20
*Ρύζι άσπρο, ενισχυμένο, μαγειρεμένο	65	15
Φασόλια κονσέρβας, βρασμένα	60	15
Σπανάκι, ωμό	60	15
Μπιζέλια, βρασμένα	50	15
Μπρόκολο, κομμένο, βρασμένο	50	15
Μπρόκολο, ωμό	45	10
Αβοκάντο, κομμένο, ωμό	45	10
Φιστίκια, όλοι οι τύποι, ξηρά, ψημένα	40	10
Μαρούλι, τεμαχισμένο	40	10
Χυμός τομάτας, σε κονσέρβα	35	10
Χυμός πορτοκαλιού, συμπυκνωμένος	35	10
Πορτοκάλι, όλες οι ποικιλίες	30	8
*Άσπρο ψωμί	25	6
* Ψωμί, ολικής άλεσης	25	6
Αυγό, φρέσκο, ωμό	25	6
Πεπόνι, ακατέργαστο	25	6
Παπάγια, ακατέργαστη	25	6
Μπανάνα, ακατέργαστη	20	6

* Τα στοιχεία που μαρκάρονται με αστερίσκο (*) ενισχύονται με το φολικό οξύ ως τμήμα του προγράμματος οχύρωσης με το φολικό οξύ (Folate Fortification Program).

^ DV = καθημερινή εκτίμηση. Τα DVs είναι αριθμοί αναφοράς που αναπτύσσονται από τη διοίκηση τροφίμων και φαρμάκων (FDA) για να βοηθήσουν τους καταναλωτές να καθορίσουν εάν τα τρόφιμα περιέχουν πολλή ή λίγο μιας συγκεκριμένης θρεπτικής ουσίας. Το DV για το φολικό οξύ είναι 400 μικρογραμμάρια (μg). Οι περισσότερες ετικέτες τροφίμων δεν απαριθμούν την περιεκτικότητα σε μαγνήσιο τροφίμων. Το τοις εκατό DV (%DV) που απαριθμείται στον πίνακα δείχνει το ποσοστό του DV που παρέχεται στο καθένα τρόφιμο. Τρόφιμα που παρέχουν 5% του DV ή λιγότεροι είναι μια χαμηλή πηγή ενώ τρόφιμα που παρέχουν 10-19% του DV είναι μια καλή πηγή. Τρόφιμα που παρέχουν 20% ή περισσότερους του DV είναι υψηλά σε εκείνη την θρεπτική ουσία. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα τρόφιμα που παρέχουν τα χαμηλότερα ποσοστά του DV συμβάλλουν επίσης σε μια υγιεινή διατροφή.

9.1 Οι διατροφικές τιμές αναφοράς για το φολικό οξύ

Οι συστάσεις για το φολικό οξύ δίνονται στις Διατροφικές Εισαγωγές Αναφοράς (DRIs) που αναπτύσσονται από το Ίδρυμα Ιατρικής της Εθνικής Ακαδημίας των Επιστημών (312). Οι διατροφικές λήψεις αναφοράς είναι ο γενικός όρος για ένα σύνολο τιμών αναφοράς που χρησιμοποιούνται για τον προγραμματισμό και την αξιολόγηση της θρεπτικής λήψης για τους υγιείς ανθρώπους.

Τρεις σημαντικοί τύποι τιμών αναφοράς που περιλαμβάνονται στο DRIs είναι συνιστώμενες ημερήσιες τροφικές δόσεις (RDA), επαρκείς εισαγωγές (AI), και ανεκτά ανώτερα επίπεδα λήψης (UL). Το RDA συστήνει τη μέση καθημερινή λήψη, η οποία είναι επαρκής για να καλύψει τις θρεπτικές απαιτήσεις σχεδόν όλων (97-98%) των υγιών ατόμων σε κάθε ομάδα ηλικίας και φύλου (312). Ένα AI τίθεται όταν υπάρχει ανεπαρκές επιστημονικό στοιχείο διαθέσιμο για να καθιερώσει ένα RDA. Το AIS συναντά ή ξεπερνά το ποσό που απαιτείται για να διατηρήσει μια θρεπτική κατάσταση επάρκειας σχεδόν σε όλα τα μέλη μιας συγκεκριμένης ομάδας ηλικίας και φύλου. Το UL, αφ' ενός, είναι η μέγιστη καθημερινή εισαγωγή απίθανη να οδηγήσει στις δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία (312).

Το RDAs για το φολικό οξύ εκφράζεται ως διατροφικό φολικό αντίτιμο (Dietary Folate Equivalent). Το διατροφικό φολικό αντίτιμο (DFE) αναπτύχθηκε για να βοηθήσει τον απολογισμό για τις διαφορές στην απορρόφηση του φυσικού διατροφικού φολικού οξέος και του βιοδιαθέσιμου συνθετικού φολικού οξέος (312-313). Ο Πίνακας 10 απαριθμεί το RDAs για το φολικό οξύ, το οποίο εκφράζεται σε μικρογραμμάρια (μg) DFE, για τα παιδιά και τους ενήλικους (312).

Πίνακας 10: Συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις φολικού οξέος σε παιδιά & ενήλικους (312)

Ηλικία	Αντρες & Γυναίκες (μg/ημέρα)	Εγκυμοσύνη (μg/ημέρα)	Θηλασμός (μg/ημέρα)
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

1 DFE = 1 μg φολικού οξέος τροφίμων = 0,6 μg φολικού οξέος από τα συμπληρώματα και τα ενισχυμένα τρόφιμα

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες για το φολικό οξύ ώστε να καθιερώσουν ένα RDA για τα νήπια. Μια επαρκής εισαγωγή (AI) έχει καθιερωθεί, η οποία είναι βασισμένη στο ποσό φολικού οξέος που καταναλώνεται από τα υγιή νήπια που θηλάζουν (312). Ο Πίνακας 11 απαριθμεί την επαρκή εισαγωγή φολικού οξέος, σε μικρογραμμάρια (μg), για τα νήπια.

Πίνακας 11: Επαρκής λήψη φολικού οξέος για τα νήπια (312)

Ηλικία (μήνες)	Αγόρια & Κορίτσια (μg/ημέρα)
0-6	65
7-12	80

Η Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής (NHANES III 1988-94) και οι συνεχόμενες έρευνες για κατανάλωση τροφίμων (1994-96 CSFII) έδειξαν ότι τα περισσότερα άτομα, τα οποία ερευνήθηκαν δεν καταναλώνουν επαρκής ποσότητες φολικού οξέος (314-315). Εντούτοις, το πρόγραμμα ενίσχυσης φολικού οξέος, το οποίο άρχισε το 1998, έχει αυξήσει το περιεχόμενο των πιο συχνά καταναλώσιμων τροφίμων σε φολικό οξύ, όπως τα δημητριακά και τα σιτάρια. Κατά συνέπεια, οι περισσότερες διατροφές στις Ηνωμένες Πολιτείες (US) παρέχουν πλέον τα συνιστώμενα ποσά φολικού οξέος (316).

9.2 Ο κίνδυνος υπερκατανάλωσης φολικού οξέος στην υγείας

Η λήψη φολικού οξέος από τα τρόφιμα δεν συνδέεται με οποιοδήποτε κίνδυνο υγείας. Ο κίνδυνος τοξικότητας από τη λήψη φολικού οξέος από συμπληρώματα ή/και ενισχυμένα τρόφιμα είναι επίσης χαμηλός (317). Το φολικό οξύ είναι μια υδροδιαλυτή βιταμίνη, έτσι οποιαδήποτε υπερβολική χορήγηση εκκρίνεται συνήθως στα ούρα. Υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι υψηλά επίπεδα φολικού οξέος μπορούν να προκαλέσουν τις συλλήψεις στους ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν σπασμολυτικά φάρμακα (318). Καθένας, ο οποίος λαμβάνει τέτοια φάρμακα πρέπει να συμβουλευτεί με έναν ειδικό ιατρό πριν χορηγηθεί συμπλήρωμα φολικού οξέος.

Το ίδρυμα ιατρικής έχει καθιερώσει ένα ανεκτό ανώτερο επίπεδο λήψης (UL) για φολικό οξύ από ενισχυμένα τρόφιμα ή συμπληρώματα (δηλ. φολικό οξύ) για πολύ

καιρό ένα και ανωτέρω. Οι εισαγωγές επάνω από αυτό το επίπεδο αυξάνουν τον κίνδυνο δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία.

Στους ενήλικους, το συμπληρωματικό φολικό οξύ δεν πρέπει να υπερβεί το UL για να αποτρέψει το φολικό οξύ από το να προκαλέσει συμπτώματα ανεπάρκειας βιταμινών B₁₂ (312). Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι το UL αναφέρεται στο ποσό συνθετικού φολικού οξέος, το οποίο καταναλώνεται ανά ημέρα από τα ενισχυμένα τρόφιμα ή/και τα συμπληρώματα.

Δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος υγείας και κανένα UL, για τις φυσικές πηγές φολικού οξέος που βρίσκονται στα τρόφιμα. Ο πίνακας 12 απαριθμεί τα ανώτερα επίπεδα λήψης (UL) για το φολικό οξύ, σε μικρογραμμάρια (μg), για τα παιδιά και τους ενήλικους.

Πίνακας 12: Ανεκτά επίπεδα λήψης φολικού οξέος σε παιδιά και ενήλικους (312)

Ηλικία (χρόνια)	Άνδρες & Γυναίκες (μg/ημέρα)	Εγκυμοσύνη (μg/ημέρα)	Θηλασμός (μg/ημέρα)
1-3	300	N/A	N/A
4-8	400	N/A	N/A
9-13	600	N/A	N/A
14-18	800	800	800
19+	1000	1000	1000

10. ΕΠΙΛΕΓΟΝΤΑΣ ΜΙΑ ΥΓΙΕΙΝΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Κανένα τρόφιμο δεν μπορεί να παρέχει όλες τις θρεπτικές ουσίες στα ποσά, τα οποία χρειάζονται (319). Όπως υποδεικνύεται στον πίνακα 9, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα ξηρά φασόλια και τα μπιζέλια, και πολλοί άλλοι τύποι λαχανικών και φρούτων παρέχουν φολικό οξύ. Επιπλέον, τα ενισχυμένα τρόφιμα είναι μια σημαντική πηγή φολικού οξέος. Δεν είναι ασυνήθιστο να βρεθούν τα τρόφιμα όπως μερικά έτοιμα για κατανάλωση δημητριακά που ενισχύονται με 100% του RDA με φολικό οξύ.

Η ποικιλία των διαθέσιμων ενισχυμένων τροφίμων έχει διευκολύνει τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας στις ΗΠΑ να καταναλώσουν τα συνιστώμενα 400 μg φολικού οξέος ανά ημέρα από τα ενισχυμένα τρόφιμα ή/και τα συμπληρώματα (319). Οι μεγάλοι αριθμοί ενισχυμένων τροφίμων στην αγορά, αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο το UL. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τον κίνδυνο της ανεπάρκειας βιταμινών B₁₂, η οποία μπορεί να προκληθεί από πάρα πολύ φολικό οξύ. Είναι σημαντικό, τα άτομα που λαμβάνουν συμπληρώματα φολικού οξέος να εξετάζεται αν η διατροφή τους περιλαμβάνει ήδη τις επαρκείς πηγές διαιτητικού φολικού οξέος τροφίμων.

Παρακάτω, παρατίθενται προτάσεις γευμάτων, για κάλυψη των συνιστώμενων αναγκών φολικού οξέος, στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, τις εγκυμονούσες, τις θηλάζουσες αλλά και σε όλες τις γυναίκες μέσης ηλικίας.

10.1 Προτεινόμενα Γεύματα Πλούσια σε Φολικό Οξύ

ΠΡΩΙΝΑ	1 φλιτζάνι (240 ml) γάλα + 30 g ενισχυμένα δημητριακά + 1 χυμό πορτοκάλι (240 ml)	220 μg
	ή 1 γιαούρτι (200 ml) + 30 g ενισχυμένα δημητριακά + 1 χυμό πορτοκάλι (240 ml)	216 μg
	ή 1 φλιτζάνι (240 ml) γάλα + 30 g δημητριακά + 1 χυμό πορτοκάλι (240 ml)	172 μg
	ή 1 γιαούρτι (200 ml) + 30 g δημητριακά + 1 χυμό πορτοκάλι (240 ml)	168 μg
ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ	φράουλες (200 g)	50 μg
	ή πεπόνι (200 g)	50 μg
	ή 1 πορτοκάλι μέτριο (80 g)	24 μg
	ή 1 μπανάνα μέτρια (120 g)	24 μg
ΓΕΥΜΑΤΑ	1 μερίδα φακές (180 g) + 1 φέτα ψωμί άσπρο + σπαράγγια (6 τεμάχια) με λεμόνι	410 μg
	ή 1 μερίδα συκώτι (115 g) + 1 φέτα ψωμί άσπρο + μαρούλι με λεμόνι (200 g)	302 μg
	ή 1 μερίδα φασόλια (180 g) + 1 φέτα ψωμί άσπρο + μπρόκολο με λεμόνι (200 g)	280 μg
	ή 1 μερίδα ρύζι (200 g) με χυμό τομάτας (60 g) + 1 φέτα ψωμί άσπρο + μπρόκολο με λεμόνι (200 g)	260 μg
	ή 1 μερίδα σπανακόρυζο (230 g) + 1 φέτα ψωμί άσπ	240 μg
	ή 1 μερίδα μπιζέλια (180 g) + 1 φέτα ψωμί άσπρο + μαρούλι με λεμόνι (200 g)	180 μg
ΔΕΙΠΝΑ	Σαλάτα σπανάκι ώμο με λεμόνι (200 g) + 1 φέτα μαύρο ψωμί + 1 μπανάνα (120 g)	180 μg
	ή Σαλάτα σπαράγγια με λεμόνι (6 τεμάχια) + 1 φέτα μαύρο ψωμί + φράουλες (200 g)	140 μg
	ή Σαλάτα μαρούλι με λεμόνι (200 g) + 1 φέτα μαύρο ψωμί + πεπόνι (200 g)	140 μg
	ή Σαλάτα μπρόκολο με λεμόνι (200 g) + 1 φέτα μαύρο ψωμί + 1 πορτοκάλι (80 g)	135 μg

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. www.mednutrition.gr/content/view/1155/146/
2. www.ogiatros-simvoulevei.gr/arthra_ian_40vitamines.htm
3. Τρακατέλλης Αντώνης, Βιοχημεία, 2004, τόμος Α', μέρος 2, 2^η έκδοση Κυριακίδη, 626-632.
4. Γεώργιος Ν. Ζιάκας, Εσωτερική Παθολογία, Θεσσαλονίκη 2004, Εκδόσεις Επιστημονικών Βιβλίων και Περιοδικών, τόμος δεύτερος, τρίτη έκδοση, University Studio Press, 1078-1083.
5. Γαλανόπουλος Π., Κουβάρη Λιάπη Χ., Κιούσης Ν., Γρίβας Γ., Σπανός Ν., Δερβέντη Μ., Φαρμακολογία, 2005, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 200-492.
6. Matthews RG, Baugh CM., Interactions of pig liver methylenetetrahydrofolate reductase with methylenetetrahydropteroylpolyglutamate substrates and with dihydropteroylpolyglutamate inhibitors, 1980, Biochemistry, 19:2040–2045.
7. Komatsu M, Tsukamoto I., Effect of folic acid on thymidylate syntheses and thymidine kinase in regenerating rat liver after partial hepatectomy, 1998, Biochim. Biophys. Acta, 1379:289–296.
8. Allegra CJ., Drake JC., Jolivet J., Chabner BA., *Inhibition of phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide transformylase by methotrexate and dihydrofolic acid polyglutamates*, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci, 82:4881–4885.
9. Toole JF, Malinow MR, Shambles LE, Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention, 2004, JAMA, 291:565–575
10. [www.eatwell.gov.uk/healthy diet/nutrition essentials/vitamins and minerals](http://www.eatwell.gov.uk/healthy%20diet/nutrition%20essentials/vitamins%20and%20minerals).
11. Strain JJ. Dowey L., *B-vitamins, homocysteine metabolism and CND*, 2004, Proceedings of the Nutrition Society, 63:597-603
12. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J., *Folate and vitamin B12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment among older Americans in the age of folic acid fortification*, 2007, American Journal Clin. Nutr., 85:193–200.
13. Savage D, Lindenbaum J., Folate-cyanocobalamin interactions. In Bailey L ed. Folate in health and disease, 1995, Marcel Dekker, 237–285.
14. Savage DG, Lindenbaum J., Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects, 1995, Baillieres Clin Haematol, 8:657–678.

15. Savage D, Gangaidzo I, Lindenbaum J, *Vitamin B12 deficiency is the primary cause of megaloblastic anemia in Zimbabwe*, 1994, *British Journal Haematol.*, 86:844- 850.
16. Kim YI., *Role of folate in colon cancer development and progression*, 2003, *Journal Nutr.*, 133(suppl):373S–379S.
17. Kim YI., *Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention?*, 2006, *Gut.*, 55:1387–1389.
18. Kim YI., *Does a high folate intake increase the risk of breast cancer?*, 2006, *Nutr. Review*, 64:468–475.
19. Kim YI., *Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review*, 2007, *Mol. Nutr. Food Res.*, 51:267–292.
20. Ulrich CM, Potter JD, *Folate supplementation: too much of a good thing?*, *Cancer Epidemiol.*, 2006, *Biomarkers Prev.*, 15:189–193.
21. Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, Cardoso JN, Leitao CN, Mira FC., *Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: Correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status*, 1996, *American Journal Clin. Nutr.*, 63:220-224.
22. Gloria L, Cravo M, Camilo ME, Resende M, Cardoso JN, Oliveira AG, Leitao CN, Mira FC., *Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: Relation to dietary intake and alcohol consumption*, 1997, *American Journal Gastroenterol.*, 92:485-489.
23. Duthie SJ, Narayanan S., *Folate, DNA stability and colo-rectal neoplasia*, 2004, *Proceedings of the Nutrition Society*, 63:571-578.
24. Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE., *Biological and clinical implications of the MTHFR677T polymorphism*, *Trends Pharmacol.*, 2001, *Sci.*, 22:195–201.
25. Kim YI., *5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and pharmacogenetics: a new role of single nucleotide polymorphisms in the folate metabolic pathway in human health and disease*, 2005, *Nutr. Rev.*, 63:398–407.
26. Refsum H., *Is folic acid the answer?*, 2004, *American Journal Clin. Nutr.*, 80:241–242.
27. HOPE, *Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease*, 2006, *New England Journal Med.*, 354:1567–1577.
28. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, *Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction.*, 2006, *New England Journal Med.*, 354:1578–1588.

29. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial, 2007, *JAMA*, 297:2351–2359.
30. Wang X., Qin X., Demirtas H., Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis, *Lancet*, 2007, 369:1876–882.
31. Spence JD., Bang H., Shambles LE., Stampfer MJ., Vitamin Intervention for Stroke Prevention trial: an efficacy analysis, 2005, *Stroke*, 369:1876–1882.
32. Schnyder G., Roffi M., Flammer Y., Pin R., Hess OM., Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial, 2002, *JAMA*, 288:973–979.
33. Symmons DP., Looking back: rheumatoid arthritis—aetiology, occurrence and mortality, 2005, *Rheumatology*, 44:14–17.
34. Khanna D., Park GS., Paulus HE, Reduction of the efficacy of methotrexate by the use of folic acid: post hoc. analysis from two randomized controlled studies, 2005, *Arthritis Rheum*, 52:3030–3038.
35. Dervieux T., Furst D., Lein DO., Pharmacogenetic and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicentered cross sectional observational study, 2005, *Ann. Rheum. Dis.*, 64:1180–1185.
36. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I., Figueiredo A., Quintanilha A., Teixeira F., Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease., 2001, *Clin. Chim. Acta.*, 303:33–39.
37. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, *The comorbid state of psoriasis patients in a University dermatology practice.*, 2005, *Journal Dermatolog. Treat.*, 16:319–323.
38. Henseler T, Christophers E., *Disease concomitance in psoriasis*, 1995, *Journal American Academy Dermatol.*, 32:982–986.
39. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekbom A, *Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis in patients but not in outpatients*, 2004, *Europe Journal Epidemiol.*, 19:225–230.
40. Kural BV, Örem A, Cimsit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A., Plasma homocysteine and its relationship with atherothrombotic markers in psoriatic patients., 2003, *Clinica Chimica Acta*, 332:23–30.
41. Hild H., Folate losses from the skin in exfoliative dermatitis, 1969, *Arch. Intern. Med.*, 123:51–54.
42. Najarian DJ, Gottlieb AB., *Connections between psoriasis and Crohn's disease*, 2003, *Journal American Academy Dermatology.*, 155:1165–1169.

43. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A., *Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms*, 2000, *Journal Rheumatol.*, 27:1241–1246.
44. Schatteman L, Mielants H, Veys EM., *Gut inflammation in psoriatic arthritis: A prospective ileocolonoscopy study*, 1995, *Journal Rheumatol.*, 22:680–683.
45. Fry L, Macdonald A, Almeyda J, Griffin CJ, Hoffbrand AV., *The mechanism of folate deficiency in psoriasis*, 1971, *British Journal Dermatol.*, 84:539–44.
46. Solini A, Santini E, Ferrannini E., *Effect of short-term folic acid supplementation on insulin sensitivity and inflammatory markers in overweight subjects*, 2006, *Int Journal Obes.*, 30:1197–202.
47. Boffa MJ., *Methotrexate for psoriasis: Current European practice. A postal survey*, 2005, *Journal European Academy Dermatol. Venereol.*, 19:196–202.
48. Strober BE, Menon K, *Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis*, 2005, *Journal American Acad. Dermatol.*, 53:652–659.
49. Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J., *Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, 2006, *British Journal Dermatol.*, 154:1169–1174.
50. Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, *Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: A forty-eight week, multicenter, randomized, 2001, double-blind, placebo-controlled study*, *Arthritis Rheum*, 44:1515–1524.
51. Joyce DA, Will RK, Hoffman DM, Laing B, Blackbourn SJ, *Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folinic acid*, 1991, *Ann. Rheum. Dis.*, 12:913–914.
52. Lewis SJ, Lawlor DA, Davey Smith G, et al. *The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis*, 2006, *Mol. Psychiatry*, 11:352–360.
53. University of Massachusetts Lowell, Clinical Laboratory and Nutritional Sciences, *Has enhanced folate status during pregnancy altered natural selection and possibly Autism prevalence? A closer look at a possible link.*, *Med Hypotheses*, 2008 May 29.
54. Witczak M, Ferenc T, Wilczyński J., *Abstract Pathogenesis and genetics of neural tube defects*, 2007 Dec, *Ginekol. Pol.*, 78:981-985.
55. MRC Vitamin Study Research Group, *Prevention of neural tube defects; results of the Medical Research Council Vitamin Study*, 1991, *The Lancet*, 338:131-137.

56. Christensen B, Arbour L, Tran P, *Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects*, 1999, American Journal Med. Genet., 84:151–157.
57. Candito M, Rivet R, Herbeth B, Boisson C, Rudigoz RC, Luton D, Journel H, Oury JF, Roux F, Saura R, Vernhet I, Gaucherand P, Muller F, Guidicelli B, Heckenroth H, Poulain P, Blayau M, Francannet C, Roszyk L, Brustié C, Staccini P, Gérard P, Fillion-Emery N, Guéant-Rodriguez RM, Van Obberghen E, Guéant JL., *Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study*, 2008 May 1, American Journal Med. Genet. A., 146:1128-1133.
58. Whitehead VM., Kamen BA., Beaulieu D., Levels of dihydrofolate reductase in livers of birds, animals, primates, and man, 1987, Cancer Drug Deliv., 4:185–189.
59. Bailey SW., Syslo MC., Ayling J., An assay for dihydrofolate reductase in human tissues by HPLC with fluorometric detection, 2002, FASEB J., 16:A267.
60. Wright AJ, Dainty JR, Finglas PM., *Folic acid metabolism in human subjects revisited: potential implications for proposed mandatory folic acid fortification in the UK*, 2007, British Journal Nutr., 98:667–675.
61. Blount BC., Mack MM., Wehr CM., Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage, 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 94:3290–3295.
62. Robien K., Folate during antifolate chemotherapy: what we know and do not know, 2005, Nutr. Clin. Pract., 20:411–422.
63. McGuire JJ., Anticancer antifolates: current status and future directions, 2003, Curr. Pharm. Des., 9:2593–2613.
64. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon JP., Fusi F., Occhi F., De Santis L. Abstract, Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles, 2008 May 5, Fertil Steril.
65. Smith AD, Kim YI, Refsum H., Is folic acid good for everyone?, 2008 Mar, American Journal Clin. Nutr., 87(3):517-533.
66. Ray JG, Goodman J, O'Mahoney PR, Mamdani MM, Jiang D., High rate of maternal vitamin B12 deficiency nearly a decade after Canadian folic acid flour fortification, 2008 Jun, Q.J.M., 101:475-477.
67. Barior BM and HF Bunn, Megaloblastic Anemia, Chapter 108, 200, Harrison's Principles of Internal Medicine.

68. Nijhout HF., Reed MC., Budu P., Ulrich CM., A mathematical model of the folate cycle: new insights into folate homeostasis, 2004, *J. Biol. Chem.*, 279:508–516.
69. Hoffman ML, Scoccia B, Kurczynski TW, Shulman LP, Gao W., *Abnormal folate metabolism as a risk factor for first-trimester spontaneous abortion*, 2008 Mar, *Journal Reprod. Med.*, 53:207-212.
70. Refsum H, Nurk E, Smith AD, The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease, 2006, *Journal Nutr.*, 136:1731S– 1740S.
71. Selhub J., Jacques PF., Wilson PWF., Rush D., Rosenberg IH., Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population, 1993, *JAMA*, 270:2693– 8.
72. Matthews RG, Daubner SC., Modulation of methylenetetrahydrofolatereductase activity by S-adenosylmethionine and by dihydrofolate and its polyglutamate analogues, 1982, *Adv. Enzyme Regul.*, 20:123–131.
73. Shane B., Folate chemistry and metabolism In: Bailey LB ed. Folate in health and disease, 1995, Marcel Dekker, 1–22.
74. Wagner C., Biochemical role of folate in cellualr metabolism. In: Bailey LB, ed. Folate in health and disease, 1995, Marcel Dekker, 23–42.
75. Nijhout H, Reed M, Anderson D, Mattingly J, James S, Ulrich C., Long-range allosteric interactions between the folate and methionine cycles stabilize DNA methylation reaction rate, 2006, *Epigenetics*, 1:81–97.
76. Green JM, MacKenzie RE, Matthews RG., Substrate flux through methylenetetrahydrofolate dehydrogenase: predicted effects of the concentration of methylenetetrahydrofolate on its partitioning into pathways leading to nucleotide biosynthesis or methionine regeneration, 1988, *Biochemistry*, 27:8014–8022.
77. McGuire JJ, Bertino JR., Enzymatic synthesis and function of folylpolyglutamates, 1981, *Mol. Cell. Biochem.*, 38:19–48.
78. Luka Z, Pakhomova S, Loukachevitch LV, Egli M, Newcomer ME, Wagner C., Acetylation of N-terminal valine of glycine N-methyltransferase affects enzyme inhibition by folate, 2008 May 2, *Biochim. Biophys. Acta*.
79. Cipollone D, Carsetti R, Tagliani A, Rosado MM, Borgiani P, Novelli G, D'Amati G, Fumagalli L, Marino B, Businaro R., Abstract Folic acid and methionine in the prevention of teratogen-induced congenital defects in mice, 2008 Apr 14, *Cardiovasc. Pathol*.

80. Czeizel AE, Dudas I., Prevention of first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation, 1992, *New England Journal Med.*, 327:1832-1835.
81. MRC Vitamin Study Research Group, Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study, 1991, *Lancet*, 338:131-137.
82. Department of Health, Report from an Expert Advisory Group., Folic acid and the prevention of neural tube defects, Department of Health London, 1992.
83. Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, *Recommendation for the use of folic acid to reduce the number of spina bifida and other neural tube defects*, 1992, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 41:1-7.
84. National Health and Medical Research Council, Revised statement on the relationship between dietary folic acid and neural tube defects such as spina bifida, 1993, *NHMRC Melbourne*, 41:1-7.
85. www.cdc.gov/ncbddd/fact/folnow.htm.
86. whqlibdoc.who.int/publications/
87. American Academy of Pediatrics, Committee on genetics. Folic acid for the prevention of neural tube defects, 1999, *Pediatrics*, 104:325–327.
88. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK., Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis, 2000, *Fertil. Steril.*, 74:1196-1199.
89. Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, Van de Molen EF, Spuijbroek MD, Steegers-Theunissen RP, Blom HJ, *Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction*, 1996, *Europe Journal Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 66:23-29.
90. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women, 1998, *JAMA*.
91. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD., *Neural-tube defects*, 1999, *New England Journal Med.*, 341:1509 –1519.
92. Czeizel AE, Dudas I., Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation, 1992, *New England Journal Med.*, 327:1832–1835.
93. Centers for Disease Control and Prevention, Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects, 1992, *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*.
94. Food and Drug Administration, Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; folic acid (folacin), final rule, 1996, *Fed. Regist.*

95. Centers for Disease Control and Prevention, *Folate status in women of childbearing age United States 1999, 2000*, Morb. Mortal. Wkly Rep., 49:962–5.
96. Centers for Disease Control and Prevention, *Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate United States 1995–1996 and 1999–2000*, 2004, Morb. Mortal. Wkly Rep., 53:847–850
97. US Department of Agriculture food and nutrient database for dietary studies, 2004, US Department of Agriculture Agricultural Research Service.
98. Anand J, Raper N, Tong A., *Quality assurance during data processing of food and nutrient intakes*, 2006, Journal Food Compos. Anal., 19:S86–90.
99. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation, 1980, Lancet, 1:339–340.
100. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, *Prevention of neural-tube defects with folic acid in China, China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention.*, 1999, New England Journal Med., 341:1485–1490.
101. Czeizel AE, Dudas I., *Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation*, 1992, New England Journal Med., 327:1832–1835.
102. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD., Neural-tube defects, 1999, New England Journal Med., 341:1509–1519.
103. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working?, 2005, BMJ, 330:571–573.
104. Daltveit AK, Vollset SE, Lande B, Oien H., Changes in knowledge and attitudes of folate, and use of dietary supplements among women of reproductive age in Norway 1998–2000, 2004, Scand J. Public Health, 32:264–271.
105. Braekke K, Staff AC., Periconceptional use of folic acid supplements in Oslo, 2003, Acta Obstet. Gynecol. Scand., 82:620–627.
106. Brevik A, Vollset SE, Tell GS, *Plasma concentration of folate as a biomarker for the intake of fruit and vegetables: the Hordaland Homocysteine Study*, 2005, American Journal Clin. Nutr., 81:434–439.
107. Magnus P, Irgens LM, Haug K, The Norwegian Mother and Child Cohort Study, 1998, Int. Journal Epidemiol.
108. www.ssb.no/english/
109. Medical Birth Registry of Norway, Norwegian Institute of Public Health. Births in Norway: annual report 2001-2002, 2004, Medical Birth Registry of Norway.

110. Jong-Van den Berg LT, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA., Trends and predictors of folic acid awareness and periconceptional use in pregnant women, 2005, *American Journal Obstet. Gynecol.*, 192:121–128.
111. McDonnell R, Johnson Z, Doyle A, Sayers G., *Determinants of folic acid knowledge and use among antenatal women*, 1999, *Journal Public Health Med.*, 21:145–149.
112. Sen S, Manzoor A, Deviasumathy M, Newton C., Maternal knowledge, attitude and practice regarding folic acid intake during the periconceptional period, 2001, *Public Health Nutr.*, 4:909–912.
113. Knudsen VK, Orozova-Bekkevold I, Rasmussen LB, Mikkelsen TB, Michaelsen KF, Olsen SF., Low compliance with recommendations on folic acid use in relation to pregnancy: is there a need for fortification?, 2004, *Public Health Nutr.*; 7:843–850.
114. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, *Correlates of intake of folic acid-containing supplements among pregnant women*, 2006, *American Journal Obstet. Gynecol.*, 60:351–355.
115. Morrell MJ., Folic acid and epilepsy, 2002, *Epilepsy Curr.*, 2:31–34.
116. Centers for Disease Control and Prevention, Folate status in women of childbearing age United States 1999, 2000, *Morb. Mortal Wkly Rep.*, 53:847–850.
117. Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, Cole DE, Increased red cell folate concentrations in women of reproductive age after Canadian folic acid food fortification, 2002, *Epidemiology*, 20:519-29.
118. Hertrampf E, Cortes F, Erickson JD, Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile, 2003, *Journal Nutr.*, 133:3166–3169.
119. Werler MM, Louik C, Mitchell AA., Achieving a public health recommendation for preventing neural tube defects with folic acid, 1999, *American Journal Public Health*, 89:1637–1640.
120. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Use of vitamins containing folic acid among women of childbearing age–United States, *Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2004, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*
121. Charles DH, Ness AR, Campbell D, Smith GD, Whitley E, Hall MH., Folic acid supplements in pregnancy and birth outcome: re-analysis of a large randomised controlled trial and update of Cochrane review, 2005, *Pediatric Perinat. Epidemiology*, 19:112–124.

122. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA., Risk of gestational hypertension in relation to folic acid supplementation during pregnancy, 2002, *American Journal Epidemiol.*, 156:806–812.
123. Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Khoo CS, Fischer RL., Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy, 1996, *American Journal Clin. Nutr.*, 63:520–525.
124. Bentley TG, Willett WC, Weinstein MC, Kuntz KM., Population-level changes in folate intake by age, gender, and race/ethnicity after folic acid fortification, 2006, *American Journal Public Health*, 96:1–8.
125. Yetley EA, Rader JI., Modeling the level of fortification and post-fortification assessments: U.S. experience., 2004, *Nutr. Rev.*, 62:S50–59.
126. Rader JI, Weaver CM, Angyal C., Total folate in enriched cereal-grain products in the United States following fortification, 2000, *Food Chem.*, 70:275–289.
127. Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PW, Rader JI, Rosenberg IH, Jacques PF., Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions, 2002, *Journal Nutr.*, 132:2792–2798.
128. Quinlivan EP, Gregory JF, Effect of food fortification on folic acid intake in the United States, 2003, *American Journal Clin. Nutr.*, 77:221–225.
129. Firth Y, Murtaugh MA, Tangney CC., Estimation of individual intakes of folate in women of childbearing age with and without simulation of folic acid fortification, 1998, *Journal American Diet Assoc.*, 98:985–988.
130. Willett W., *Nutritional epidemiology*, 1998, Oxford University Press.
131. Food and Drug Administration, Food labeling: health claims and labeling statements: folate and neural tube defects, 1993, *Fed. Regist.*, 58:554–595.
132. Lewis CJ, Crane NT, Wilson DB, Yetley EA., *Estimated folate intakes: data updated to reflect food fortification, increased bioavailability, and dietary supplement use*, 1999, *American Journal Clin. Nutr.*, 70:198–207.
133. Johnston KE, Tamura T., Folate content in commercial white and whole wheat sandwich breads, 2004, *Journal Agric. Food Chem.*, 52:6338–6340.
134. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD., Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995–2002, 2005, *Pediatrics*, 116:580–586.
135. www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12355000/pdf/Csfi3yr.pdf
136. Dietrich M, Brown CJ, Block G., *The effect of folate fortification of cereal-grain products on blood folate status, dietary folate intake, and dietary folate sources*

among adult non-supplement users in the United States, 2005, Journal American Coll. Nutr., 24:266–274.

137. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: an application in dietary assessment, 2000, Washington DC: National Academy Press.
138. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline, Washington, 1998, DC: National Academy Press.
139. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ., Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach, 2005, *Int. Journal Cancer*, 113:825–828.
140. Ulrich CM, Potter JD, Folate supplementation: too much of a good thing?, 2006, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 15:189–193.
141. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons, 2004, *New England Journal Med.*, 350:2042–2049.
142. Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture, 2004, *New England Journal Med.*, 350:2033–2041.
143. Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G., Meta-analysis of MTHFR 677C->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate?, 2005, *BMJ*, 331:1053–1058.
144. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction, 2006, *New England Journal Med.*, 354:1578–1588.
145. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial, 2004, *JAMA*, 291:565–575.
146. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease, *New England Journal Med.*, 2006, 354:1567–77.
147. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Improvement in stroke mortality in Canada and the United States 1990 to 2002, 2006, *Circulation*, 113:1335–1343.
148. Henshaw SK., Unintended pregnancy in the United States., 1998, *Fam. Plann. Perspect.*, 30:24–29, 46.
149. Rosenberg KD, Gelow JM, Sandoval AP, Pregnancy intendedness and the use of periconceptional folic acid, 2003, *Pediatrics*, 111:1142–1145.

150. Ganji V, Kafai MR., *Trends in serum folate, RBC folate, and circulating total homocysteine concentrations in the United States: analysis of data from National Health and Nutrition Examination Surveys 1988–1994 1999–2000, and 2001–2002*, 2006, *Journal Nutr.*, 136:153–158.
151. Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ, Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000, 2005, *American Journal Clin. Nutr.*, 82:442–450.
152. Healthy people 2010, 2000, Washington, DC: US Department of Health and Human Services.
153. Food and Drug Administration: Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid, 1997, *Federal Register*, 8781–8797.
154. Centers for Disease Control and Prevention: Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate—United States, 1995–1996 and 1999–2000, 5-7-2004, *MMWR*.
155. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis, 2002, *Br. Med. Journal*, J325:1202.
156. Vasan RS, Beiser A, D’Agostino, RB Levy D, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Wilson PW: Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction, 2003, *JAMA*, 289:1251–1257.
157. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, Brunner D, Behar S, Sela BA, Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease, 2003, *Stroke*, 34:632–636.
158. Ames BN, Micronutrients prevent cancer and delay aging, 1998, *Toxicol. Lett*, 102–103:5–18.
159. Cravo ML, Pinto AG, Chaves P, Cruz JA, Lage P, Nobre Leitao C, Costa Mira F., Effect of folate supplementation on DNA methylation of rectal mucosa in patients with colonic adenomas: correlation with nutrient intake, 1998, *Clin. Nutr*, 17:45–49.
160. Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB., Dietary folate consumption and breast cancer risk., 2000, *Journal Natl. Cancer Inst.*, 92:266–269.
161. Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM, Olson JE, Therneau TM, Folsom AR, Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women, *Epidemiol.*, 2001, *JAMA*, 281:1632–1637.

162. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC: A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer, 1999, JAMA,
163. National Center for Health Statistics, Plan and operation of the third national health and nutrition examination survey 1988–1994, 1994, Vital and Health Statistics.
164. National Center for Health Statistics, Sample design: third national health and nutrition examination survey, 1992, Vital and Health Statistics.
165. National Center for Health Statistics, "NHANES 1999–2000 Public Data Release File Documentation", 2002, National Center for Health Statistics.
166. Wright JD, Wang C-Y, Kennedy-Stephenson J, Ervin RB, "*Dietary Intake of Ten Key Nutrients for Public Health, United States: 1999–2000*", Centers for Disease Control and Prevention, 2003, Prevention, 334:1–4.
167. National Center for Health Statistics, "NHANES 1999–2000, Addendum to the NHANES III Analytic Guidelines", 2002, National Center for Health Statistics.
168. Wolter KM., Introduction to Variance Estimation, 1990, Springer-Verlag.
169. U.S. Department of Health and Human Services, "NHANES III Dietary Interviewer's Manual", 1992, MD: Westat.
170. National Center for Health Statistics, "Dietary Interviews Procedures Manual." Hyattsville, 1999, MD: National Center for Health Statistics,
171. Folate status in women of childbearing age-United States 1999, MMWR, 2000, MMWR, 49:962–965.
172. Wright JD, Bialostosky K, Gunter EW, Carroll MD, Najjar MF, Bowman BA, Johnson CL, Blood folate and vitamin B12: United States 1988–94, 1998, Vital Health Stat., 11:1–78.
173. Gunter EW, Lewis BG, Koncikowski SM, "Laboratory Procedures Used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988–1994", Hyattsville, 1996, MD: National Center for Health Statistics.
174. National Center for Health Statistics, "Laboratory Procedures Manual", Hyattsville, 2001, MD: National Center for Health Statistics.
175. Sutor CW, Bailey LB, Dietary folate equivalents: interpretation and application., 2000, Journal American Diet. Assoc., 100:88–94.
176. Food and Nutrition Board and Institute of Medicine, "Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline", 2000, DC: National Academy Press.

177. Folate status in women of childbearing age, by race/ethnicity-United States 1999–2000, 2003, *MMWR*, 51:808–810.
178. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH, The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations, 1999, *New England Journal Med.*, 340:1449–1454.
179. Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M, Umekubo MA, Trends in serum folate after food fortification, 1999, *Lancet*, 354:915–916.
180. Sauberlich HE, Dowdy RP, Skala JH, "Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status: Folacin", 1974, OH: CRC Press, 49–57.
181. Brown JE, Jacobs DRJ, Hartman TJ, Barosso GM, Stang JS, Gross MD, Zeuske MA, Predictors of red cell folate level in women attempting pregnancy, 1997, *JAMA*, 277:548–552.
182. Caudill MA, Le T, Moonie SA, Esfahani ST, Cogger EA, Folate status in women of childbearing age residing in Southern California after folic acid fortification, 2001, *Journal American Coll. Nutr.*, 129–134.
183. Rader JI, Weaver CM, Angyal G, Total folate in enriched cereal-grain products in the United States following fortification, 2000, *Food Chem.*, 70:275–289.
184. Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PW, Rader JI, Rosenberg IH, Jacques PF, *Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions*, 2002, *Journal Nutr.*, 2792–2798.
185. Quinlivan EP, Gregory JF, Effect of food fortification on folic acid intake in the United States, 2003, *American Journal Clin. Nutr.*, 77:221–225.
186. Scholl TO, Johnson WG., *Folic acid: Influence on the outcome of pregnancy*, 2000, *American Journal Clin. Nutr.*, 1295S-1303S.
187. Bailey LB., *New standard for dietary folate intake in pregnant women*, 2000, *American Journal Clin. Nutr.*, 1304S-1307S.
188. McPartlin J, Halligan A, Scott JM, Darling M, Weir DG, Accelerated folate breakdown in pregnancy, 1993, *Lancet*, 341:148-149.
189. McNulty H, Cuskelly GJ, Ward M., *Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neural tube defects*, 2000, *American Journal Clin. Nutr.*, 71:1308S-1311S.
190. Mills JL., *Fortification of foods with folic acid-how much is enough?*, 2000, *New England Journal Med.*, 342:1442-1445.
191. Caudill MA, Cruz AC, Gregory JF, Hutson AD, Bailey LB, *Folate status response to controlled folate intake in pregnant women*, 1997, *Journal Nutr.*, 127:2363-2370.

192. Hess SY, Zimmermann MB, Brogli S, Hurrell RF., A national survey of iron and folate status in pregnant women in Switzerland, 2001, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 71(5): 268-273.
193. George L, Mills JL, Johansson A, Nordmark A, Olander B, Granath F, Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion, 2002, *JAMA*, 288:1867-1873.
194. Koebnick C, Heins U, Hoffmann I, Dagnelie P, Leitzmann C., Folate status during pregnancy in women is improved by long-term high vegetable intake compared with the average western diet, *Journal Nutr.*, 2001, 131:733-739.
195. Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Trijbels FJ, Finkelstein JD, Blom HJ, Thomas CM, Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects?, 1994, *Metabolism*, 43:1475-1480.
196. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG, Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects, 1995, *Lancet*, 345:791.
197. Holmes VA, Wallace JM, Alexander HD, Gilmore WS, Bradbury I, Ward M, Scott JM, McFaul P, McNulty H., Homocysteine is lower in the third trimester of pregnancy in women with enhanced folate status from continued folic acid supplementation, 2005 Mar, *Clin. Chem.*, 51(3): 629-34.
198. Green NS., Folic acid supplementation and prevention of birth defects, 2002, *Journal Nutr.*, 132:2356S-2360S.
199. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG., A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes, 1995, *JAMA*, 274:1049-1057.
200. Vollestad ST, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, *Plasma homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study*, 2000, *American Journal Clin. Nutr.*, 71:962-968.
201. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG, Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects, 1995, *Lancet*, 345:149-151.
202. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss, 1993, *Fertil. Steril.*, 60:820-825.
203. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK, Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis, 2000, *Fertil Steril*, 74:1196-1199.

204. Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, Van de Molen EF, Spuijbroek MD, Steegers-Theunissen RP, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction, 1996, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 66:23-29.
205. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF., Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia, 2001, *American Journal Obstet. Gynecol.*, 185:781-785.
206. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials, *BMJ*, 316:894-898.
207. McPartlin J, Halligan A, Scott JM, Darling M, Weir DG., Accelerated folate breakdown in pregnancy, 1993, *Lancet*, 341:148-149.
208. Anderson A, Hultberg B, Brattstrom L, Isaksson A., Decreased serum homocysteine in pregnancy, 1992, *Europe Journal Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 30:377-379.
209. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR, Changes in homocysteine levels during normal pregnancy, 1999, *American Journal Obstet. Gynecol.*, 180:660-664.
210. Murphy MM, Fernandez-Ballart JD, Scott JM., Reply to: L. Brattstrom. Pregnancy-related decrease in total plasma homocysteine, 2003, *American Journal Clin. Nutr.*, 76:614-619.
211. Brattstrom L., Pregnancy-related decrease in total plasma homocysteine, 2003, *American Journal Clin. Nutr.*, 77:993.
212. Powers RW, Majors AK, Kerchner LJ, Conrad KP., Renal handling of homocysteine during normal pregnancy and pre-eclampsia, 2004, *Journal Soc. Gynecol. Investigation*, 11:45-50.
213. Murphy MM, Scott JM, Arija V, Molloy AM, Fernandez-Ballart JD., Maternal homocysteine before conception and throughout pregnancy predicts fetal homocysteine and birth weight, *Clin. Chem*, 2004, 50:1406-1412.
214. Murphy MM, Scott JM, Molloy AM, Arija V, Fernandez-Ballart JD., *Association between estradiol and homocysteine fluctuation during pregnancy*, 2003, *Journal Inherit. Metab. Dis.*, 26:35.
215. Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM., Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia, 2006, *American Journal Epidemiol.*, 164:470-477.
216. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease., 1997, *JAMA*, 277:1775-1781.

217. Ray JG, Laskin CA., Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placenta abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss, 1999, *Placenta*, 20:519-529.
218. Ashworth JR, Warren AY, Johnson IR, Baker PN., Plasma from pre-eclamptic women and functional change in myometrial resistance arteries, 1998, *British Journal Obstet Gynecol.*, 105:459-461.
219. Roberts JM, Taylor RM, Goldfein A., Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia, 1991, *American Journal Hypertens*, 4:700-708.
220. Olthof MR, Bots ML, Katan MB, Verhoef P., *Effect of folic acid and betaine supplementation on flow-mediated dilation: a randomized, controlled study in healthy volunteers.*, 2006, *PLoS. Clin. Trials*, 1:10.
221. Health Canada, Canadian Perinatal Health Report 2003, 2003, Ministry of Public Works and Government Services Canada.
222. ACOG practice bulletin, *Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia*, *American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2002, *Int. Journal Gynaecol. Obstet.*, 77:67-75.
223. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lammers C., Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: cross-section study, 2005, *American Journal Obstet Gynecol.*, 192:342-349.
224. Powers RW, Dunbar MS, Gallaher MJ, Roberts JM., The 677 C-T methylenetetrahydrofolate reductase mutation does not predict increased maternal homocysteine during pregnancy, 2003, *Obstet Gynecol.*, 101:762-766.
225. Anothiadis C, Shirodaria C, Warrick N, Cai S, de Bono J, Lee J., 5-Methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling, 2006, *Circulation*, 114:1193-1201.
226. Roberts JM, Speer P., Antioxidant therapy to prevent preeclampsia, 2004, *Semin. Nephrol.*, 24:557-564.
227. Title LM, Ur E, Giddens K, McQueen MJ, Nassar BA., Folic acid improves endothelial dysfunction in type 2 diabetes—an effect independent of homocysteine-lowering, 2006, *Vasc. Med*, 11:101-109.
228. Hietala R, Turpeinen U, Laatikainen T., Serum homocysteine at 16 weeks and subsequent preeclampsia, 2001, *Obstet Gynecol.*, 97:527-529.
229. Ray JG, Laskin CA., Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review, 1999, *Placenta*, 20:519-529.

230. Byrne J, Warburton D. Neural tube defects in spontaneous abortions, 1986, American Journal Med. Genet., 25:327-333.
231. Carmi R, Gohar J, Meizner I, Katz M., Spontaneous abortion: high risk factor for neural tube defects in subsequent pregnancy, 1994, American Journal Med. Genet., 51:93-97.
232. Scott JM, Weir DG, Kirke PN., Folate and neural tube defects. In: Bailey LB, ed. Folate in Health and Disease, 1995, Marcel Dekker, 329-360.
233. George L, Mills JL, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, Cnattingius S., Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion, 2002, JAMA, 16:1867-1873.
234. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Incidence of early loss of pregnancy, 1988, New England Journal Med., 319:189-194.
235. Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ., Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain in the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery, 1996, Journal of Nutrition, 126:146-153.
236. Siega-Riz AM, Savitz DA, Zeisel SH, Thorp JM, Herring A., Second trimester folate status and preterm birth, 2004, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 191:1851-1857.
237. Carmichael SL, Shaw GM, Selvin S, Schaffer DM., Diet quality and risk of neural tube defects, 2003, Medical Hypotheses, 60:351-355.
238. Siega-Riz AM, Herrmann TS, Savitz DA, Thorp J., The frequency of eating during pregnancy and its effect on preterm delivery, 2001, American Journal of Epidemiology, 153:647-652.
239. Institute of Medicine, Nutrition During Pregnancy and Lactation: An Implementation Guide. Committee on Nutritional Status during Pregnancy and Lactation. Food and Nutrition Board, Subcommittee for Clinical Application Guide, 1992, National Academy Press.
240. Institute of Medicine, Nutrition During Pregnancy, 1990, National Academy Press.
241. Siega-Riz AM, Promislow JE, Savitz DA, Thorp JM, McDonald T., *Vitamin C intake and the risk of preterm delivery*, 2003, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 189:1-7.
242. Philipps C, Johnson NE., The impact of quality of diet and other factors on birth weight of infants, 1977, American Journal of Clinical Nutrition, 30:215-25.
243. Lederman SA, Alfasi G, Deckelbaum RJ., Pregnancy-associated obesity in black women in New York City, 2002, Maternal and Child Health Journal, 6:37-42.

244. Vahratian A, Siega-Riz AM, Savitz DA, Zhang J., Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of cesarean delivery in nulliparous women, 2005, *Annals of Epidemiology*, 15:467–74.
245. Solomon CG, Willett WC, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus, *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278:1078–83.
246. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM., The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index, *Annals of Epidemiology*, 2005, 15:475–482.
247. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC., High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy, 1999, *Obstetrics and Gynecology*, 94:543–550.
248. Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA., Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects, 1996, *Journal of the American Medical Association*, 275:1089–1092.
249. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS., Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes, 1998, *New England Journal of Medicine*, 338:147–152.
250. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS., Effects of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy, 2004, *American Journal of Clinical Nutrition*, 70: 479–486.
251. Shaw GM, Todoroff K, Carmichael SL, Schaffer DM, Selvin S., Lowered weight gain during pregnancy and risk of neural tube defects among offspring, 2001, *International Journal of Epidemiology*, 30:60–65.
252. Bodnar LM, Siega-Riz AM., A diet quality index for pregnancy captures variation in diet and differences in sociodemographic characteristics, 2002, *Public Health Nutrition*, 5:801–809.
253. www.ars.usda.gov/cnpp/DietGd.pdf.
254. www.nal.usda.gov/fnic/Fpyr/guide.pdf.
255. Herrmann TS, Siega-Riz AM, Hobel CJ, Aurora C, Dunkel-Schetter C., Prolonged periods without food intake during pregnancy increase risk for elevated maternal corticotropin-releasing hormone concentrations, 2001, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185:403–412.
256. Kant AK, Schatzkin A, Graubard BI, Schairer C., A prospective study of diet quality and mortality in women., 2000, *Journal of the American Medical Association*, 283:2109–2115.

257. Stevens-Simon C, Roghmann K, Mcanarney E., *Relationship of self-reported prepregnant weight and weight gain during pregnancy to maternal body habitus and age.*, 1992, *Journal of the American Dietetic Association*, 92:85–87.
258. Pick ME, Edwards M, Moreau D, Edmond EA., *Assessment of diet quality in pregnant women using the Healthy Eating Index*, 2005, *Journal of the American Dietetic Association*, 105:240–246.
259. Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA, *Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on risk of preterm delivery*, 2006, *Epidemiology*, 17:170–177.
260. Verbeke W, Bourdeaudhuij ID., *Dietary behavior of pregnant versus non-pregnant women*, 2007, *Appetite* 48:78–86.
261. Ramakrishnan U, Kuklina E, Stein A., *Iron stores and cardiovascular disease risk factors in women of reproductive age in the United States*, 2002, *American Journal of Clinical Nutrition*, 111: 1152–1157
262. Bodnar LM, Siega-Riz AM, Cogswell ME, *High prepregnancy BMI increases the risk of postpartum anemia*, 2004, *Obesity Research*, 12:941–948.
263. Watkins ML, Rasumssen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA, *Maternal obesity and risk for birth defects*, 2003, *Pediatrics*, 111:1152–1157.
264. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D., *Risk of neural tube defect affected pregnancies among obese women*, 1996, *Journal of the American Medical Association*, 275:1127-1128.
265. Derbyshire E, Davies J, Costarelli V, Dettmar P., *Prepregnancy body mass index and dietary intake in the first trimester of pregnancy*, 2006, *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 19:267–273.
266. Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A, *Folate supplementation and twin pregnancies*, 2005, *Epidemiology*, 16:201–205.
267. Berry RJ, Kihlberg R, Devine O., *Impact of misclassification of in vitro fertilisation in studies of folic acid and twinning: modelling using population based Swedish vital records*, 2005, *BMJ*, 330:815.
268. Haggarty P, McCallum H, McBain H, *Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: prospective cohort study*, 2006, *Lancet*, 367:1513–1519.
269. Kinzler WL, Ananth CV, Vintzileos AM., *Medical and economic effects of twin gestations*, 2000, *Journal Soc. Gynecol. Investig.*, 7:321–327.
270. Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A, *Folate supplementation and twin pregnancies*, 2005, *Epidemiology*, 16:201–205.

271. Cleves MA, Hobbs CA, Collins HB, Andrews N, Smith LN, Robbins JM. Folic acid use by women receiving routine gynecologic care, 2004, *Obstet Gynecol*, 103:746–753.
272. Institute of Medicine, National Academy of Science: Nutrition during lactation. Washington DC, 1991, National Academy Press.
273. Position of the American Dietetic Association: promotion of breastfeeding, 1997, *J Am Diet Assoc*, 97:662-666.
274. Byerley LO, Kirksey A. Effects of different levels of vitamin C intake on the vitamin C concentration in human milk and the vitamin C intakes of breast-fed infants, 1985, *Am J Clin Nutr*, 41:665-671.
275. National Research Council, Food and Nutrition Board. Subcommittee on the 10th Edition of the RDAs. Recommended Dietary Allowances, 1989, 10th Edition, Washington DC: National Academy Press.
276. Murphy MM, Scott JM, McPartlin JM, Fernandez-Ballart JD., The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study, 2002, *American Journal Clin. Nutr.*, 76:614-619.
277. Leino A., Fully automated measurement of total homocysteine in plasma and serum on the Abbott IMx analyzer, 1999, *Clin. Chem.*, 45:569-571.
278. Ulrey, C. L., Liu, L., Andrews, L. G., & Tollefsbol, T. O., The impact of metabolism on DNA methylation, 2005, *Human Molecular Genetics*, 14:R139–R147.
279. Czeizel A. E., Dudas, I. & Metneki, J., *Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report*, 1994, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 255:131–139.
280. Koo, W. W., Walters, J. C., Esterlitz, J., Levine, R. J., Bush, A. J., & Sibai, B., Maternal calcium supplementation and fetal bone mineralization, 1999, *Obstetrics and Gynecology*, 94:577–582.
281. McGrath, N., Bellinger, D., Robins, J., Msamanga, G. I., Tronick, E., & Fawzi, W. W., Effect of maternal multivitamin supplementation on the mental and psychomotor development of children who are born to HIV-1-infected mothers in Tanzania, 2006, *Pediatrics*, 117:e216–e225.
282. Schmidt, M. K., Muslimatun, S., West, C. E., Schultink, W., & Hautvast, J. G., Mental and psychomotor development in Indonesian infants of mothers supplemented with vitamin A in addition to iron during pregnancy, 2004, *The British Journal of Nutrition*, 91:279–286.
283. Lee, B. E., Hong, Y. C., Lee, K. H., Kim, Y. J., Kim, W. K., Chang, N. S., Park, E. A., Park, H. S., & Hann, H. J., Influence of maternal serum levels of vitamins

C and E during the second trimester on birth weight and length, 2004, *European Journal of Clinical Nutrition*, 58:1365–1371.

284. Hininger, I., Favier, M., Arnaud, J., Faure, H., Thoulon, J. M., Hariveau, E., Favier, A., & Roussel A., *Effects of a combined micronutrient supplementation on maternal biological status and newborn anthropometrics measurements: A randomised double-blind, placebo-controlled trial in apparently healthy pregnant women*, 2004, *European Journal of Clinical Nutrition*, 58:52– 59.
285. Merialdi, M., Caulfield, L. E., Zavaleta, N., Figueroa, A., Costigan, K. A., Dominici, F., & Dipietro, J. A., *Randomized controlled trial of prenatal zinc supplementation and fetal bone growth*, 2004, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79:826–830.
286. Jarjou, L. M., Prentice, A., Sawo, Y., Laskey, M. A., Bennett, J., Goldberg, G. R., & Cole, T. J., *Randomized, placebocontrolled, calcium supplementation study in pregnant Gambian women: Effects on breast-milk calcium concentrations and infant birth weight, growth, and bone mineral accretion in the first year of life*, 2006, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83:657–666.
287. Halbreich U., *The association between pregnancy processes preterm delivery, low birth weight and postpartum depressions the need for interdisciplinary integration*, 2005, *American Journal Obstet. Gynecol.*, 1312-1322.
288. Mathews, F., Yudkin, P. & Neil, *Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: prospective cohort study*, 1999, *Bunj.*, 319:339-43.
289. Picciqno, F., *Physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements*, 2003, *Journal Nutr.*, 1975-2025.
290. Kramer M., *The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview.*, 2003, *Journal Nutr.*, 1525-1565.
291. King J. C., *The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely, spaced pregnancies*, 2003, *Journal Nutr.*, 133:1725-1765.
292. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes: Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*, 1998, National Academy Press. Washington,
293. Fernandes JC, Wang H, Jreysaty C, Benderdour M, Lavigne P, Qiu X, Winnik FM, Zhang X, Dai K, Shi Q., *Bone-protective Effects of Nonviral Gene Therapy With Folate-Chitosan DNA Nanoparticle Containing Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene in Rats With Adjuvant-induced Arthritis*, 2008 May 20, *Mol. Ther.*
294. Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ., *Institute of Medicine maternal weight gain recommendations and pregnancy outcome in a predominantly Hispanic population*, 1994, *Obstetrics and Gynecology*, 126:146–153.

295. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD., Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation, 2005, *Lancet*, 365:224–232.
296. Irgens LM., The Medical Birth Registry of Norway. Epidemiological research and surveillance throughout 30 years, 2000, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 79:435–439.
297. Robbins AS, Chao SY, Fonseca VP., What's the relative risk? A method to directly estimate risk ratios in cohort studies of common outcomes, 2002, *Ann. Epidemiol.*, 12:452–454.
298. Shaw GM, Shaffer D, Velie EM Modand K, Harris JA., Periconceptual vitamin use, dietary folate and the occurrence of neural tube defects, 1995, *Epidemiology*, 6:219-228.
299. www.ifr.ac.uk/Folate
300. Jägerstad M. Piironen V., Increasing natural food folates through bioprocessing and biotechnology, 2005, *Trends in Food Science and Technology*, 16:298-306.
301. Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ., Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000, 2005, *American Journal Clin. Nutr.*, 82:442–450.
302. Smith AD., *Folic acid fortification: the good, the bad, and the puzzle of vitamin B-12*, 2007, *American Journal Clin. Nutr.*, 85:3–5.
303. Institute of Medicine, Folate. In: IOM, ed. *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*, 1998, Washington, DC: National Academies Press,
304. Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R., Folic acid: a public-health challenge, 2006, *Lancet*, 367:1352–1361.
305. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada, 2007, *New England Journal Med.*, 357:135–142.
306. Reynolds E., Vitamin B12, folic acid, and the nervous system, 2006, *Lancet Neurol.*, 5:949–60.
307. www.nal.usda.gov/fnic/cgi-bin/nut_search.pl
308. Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN, Weir DG, Scott JM., Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects, 1997, *Lancet*, 350:1666-1669.

309. Oakley GP Jr., Adams MJ, Dickinson CM, More folic acid for everyone, 1996, Journal Nutr., 126:751-755.
310. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, Gluckman RA, Upson BM., Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease, 1998, New England Journal Med., 338:1009-1015.
311. Crandall BF, Corson VL, Evans MI, Goldberg JD, Knight G, Salafsky IS., American College of Medical Genetics statement on folic acid: Fortification and supplementation, 1998, American Journal Med. Genet., 78:381.
312. Institute of Medicine., Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline, 1998, National Academy Press. Washington, DC, 100:88-94.
313. Sutor CW and Bailey LB., Dietary folate equivalents: Interpretation and application, 2000, Journal American Diet Association, 100:87-94.
314. Raiten DJ and Fisher KD., Assessment of folate methodology used in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1995, Journal Nutr., 125:1371S-1398S.
315. Bialostosky K, Wright JD, Kennedy-Stephenson J, McDowell M, Johnson CL., Dietary intake of macronutrients, micronutrients and other dietary constituents: United States 1988-94 Vital Health Stat., 2002, National Center for Health Statistics, 168.
316. Lewis CJ, Crane NT, Wilson DB, Yetley EA., Estimated folate intakes: Data updated to reflect food fortification, increased bioavailability, and dietary supplement use, 1999, American Journal Clin. Nutr., 70:198-207.
317. Hathcock JN., Vitamins and minerals: Efficacy and safety, 1997, American Journal Clin. Nutr., 66:427-437.
318. Herbert V. Folic Acid. In: Shils M, Olson J, Shike M, Ross AC, ed. Nutrition in Health and Disease, 1999, Williams & Wilkins.
319. www.usda.gov/cnpp/DietGd.pdf.