

JAVNOZDRAVSTVENI VIDIKI PREPREČEVANJA NAPAK NEURALNE CEVI S FOLNO KISLINO

PUBLIC HEALTH PERSPECTIVES OF THE PREVENTION OF NEURAL TUBE DEFECTS WITH FOLIC ACID

Jerneja Farkaš-Lainščak¹, Živa Novak-Antolič², Cirila Hlastan-Ribič^{1,3}, Lijana Zaletel-Kragelj¹

Prispelo: 20. 8. 2008 - Sprejeto: 11. 1. 2009

Pregledni znanstveni članek
UDK 618:614

Izvleček

Napake nevrnalne cevi so heterogena in kompleksna skupina napak centralnega živčnega sistema. Z uživanjem zadostnih odmerkov folne kisline pred zanositvijo in med nosečnostjo lahko preprečimo 60-70 % primarnih in 72 % ponovnih napak nevrnalne cevi. Za učinkovito zmanjšanje pogostosti napak nevrnalne cevi so potrebne sočasne dejavnosti na vseh ravneh preventive. Lahko spodbujamo zdravo prehranjevanje, spodbujamo uživanje vitaminskih dodatkov s folno kislino, dodajanje folne kisline nekaterim živilom, zgodnje odkrivanje in zdravljenje. Dodajanje folne kisline nekaterim živilom se je izkazalo tudi kot potencialno koristen ukrep pri preprečevanju nekaterih oblik kroničnih nenalezljivih bolezni, vendar ostajajo pri tem nekatere nerešene strokovne in etične dileme.

Ključne besede: folna kislina, napake nevrnalne cevi, preprečevanje

Review article
UDC 618:614

Abstract

Neural tube defects are a group of heterogenous and complex congenital anomalies of the central nervous system. Adequate intake of folic acid prior to conception and during early pregnancy prevents 60 % - 70 % of primary and 72 % of recurrent neural tube defects. To effectively reduce the prevalence of neural tube defects, numerous activities at all levels of prevention have to be conducted simultaneously. These include: promoting healthy diet, taking folic acid supplements, fortifying staple foods with folic acid, and introducing prenatal screening and treatment. Folic acid fortification of staple foods has proved potentially effective in preventing some chronic noncommunicable diseases. Nonetheless, some ethical dilemmas and professional problems remain unsolved.

Key words: folic acid, neural tube defects, prevention

1 Uvod

Napake nevrnalne cevi so heterogena in kompleksna skupina napak centralnega živčnega sistema. So med najpogostejšimi prirojenimi napakami, pogostost napak nevrnalne cevi v državah Evropske unije znaša okrog 10/10.000 rojstev (1). Splošno je sprejeto, da so napake nevrnalne cevi posledica motenj v zapiranju nevrnalne cevi, čeprav so v literaturi opisani tudi primeri ponovnega odprtja že zaprte nevrnalne cevi (2, 3). Poznavanje morfoloških in molekularnih zakonitosti razvoja nevrnalne cevi izhaja iz vrste različnih poskusov

na piščančjih in mišjih zarodkih (4, 5), zato številna vprašanja mehanizmov zapiranja nevrnalne cevi pri človeku še vedno ostajajo neodgovorjena (3). Pri človeku naj bi zapiranje nevrnalne cevi potekalo na več mestih hkrati in se normalno zaključilo v 28 dneh po zanositvi. Na tistem mestu, kjer je zapiranje moteno, pride do nastanka napake nevrnalne cevi. Če se pojavijo nepravilnosti v zapiranju sprednjega dela nevrnalne cevi, lahko nastanejo anencefalija, akranija ali encefalokela. Pri motnjah v zapiranju zadnjega dela nevrnalne cevi se pojavijo spina bifida *occulta*, meningokela in mielomeningokela. Spina bifida *occulta* je najblažja

¹Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

²Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

³Zdravstveni dom Ljubljana, CINDI Slovenija, Ulica stare pravde 2, 1000 Ljubljana

Kontaktni naslov: e-pošta: jerneja.farkas@mf.uni-lj.si

oblika napake nevralne cevi in pogosto ostane neprepoznana. V raziskave so zato večinoma vključeni posamezniki z meningokelo ali mielomeningokelo, ki ju s skupnim izrazom imenujemo spina bifida *cystica*. V strokovni literaturi se za spino bifido *cystico* pogosto uporablja kar izraz spina bifida (6, 7). Izmed vseh napak nevralne cevi se tako najpogosteje pojavljata spina bifida (50 %) in anencefalija (38 %) (8, 9).

Vse prirojene napake, še posebej pa napake nevralne cevi, so pomembni vzroki perinatalne umrljivosti (10). Novorojenčki z anencefalijo se največkrat rodijo mrtvi ali umrejo kmalu po rojstvu, tisti s spino bifido pa imajo ob celoviti in intenzivni medicinski oskrbi takoj po rojstvu veliko možnosti za preživetje. Zdravstvene težave novorojenčkov, ki preživijo, se nadaljujejo v odraslo obdobje in so pogosto posledica same napake nevralne cevi ali njene operativne poprave (paraliza, hidrocefalus, siringomielija, endokrine motnje, inkontinenca za vodo in blato, deformacije spodnjih okončin in hrbtenice, težave pri učenju, motena rast ipd.). Ti posamezniki imajo skozi vse življenje zmanjšano funkcionalno zmožnost. Zaradi slabe samopodobe in občutka odvisnosti od drugih se lahko pojavijo tudi duševne motnje (11, 12). Kinsman in sodelavci so v 10-letnem obdobju spremljali tiste odrasle posameznike, ki so se rodili s spino bifido. Ugotovili so, da je za 47 % njihovih hospitalizacij vzrok zdravstvena težava, povezana z napako nevralne cevi (13).

Stroški oskrbe posameznika z napako nevralne cevi so visoki. V Združenih državah Amerike (ZDA) so izračunali, da znašajo vseživljenjski stroški za posameznika, rojenega s spino bifido, okrog 636.000 ameriških dolarjev. Med stroške so uvrstili neposredne in posredne stroške zdravstvene oskrbe ter oskrbe v vzgojno-izobraževalnih zavodih (14). Z ekonometričnimi metodami pa ne moremo oceniti t.i. neotipljivih stroškov, ki jih posameznik z napako nevralne cevi in njegova družina plačujejo v smislu psihičnih obremenitev in motenega normalnega življenja (11, 12).

Pomemben vzrok za nastanek napak nevralne cevi je pomanjkanje folne kisline v obdobju pred zanositvijo in med nosečnostjo. Folna kislina je dobila svoje ime iz latinske besede »folium«, *list*. Pravilno poimenovanje bi tako moralo biti folijska kislina, vendar se je pri nas zakoreninil izraz folna. Uvrščamo jo v skupino vitaminov B. Ker je naše telo ne more sintetizirati samo, jo moramo vnesti s hrano. V hrani se nahaja v obliki folatov, ki so zelo občutljivi na svetlobo in toploto. Med pripravo hrane se velik del folatov uniči, hkrati pa se folati slabo absorbirajo iz črevesja. Nekatere

snovi v živilih (npr. inhibitorji encimov, ki preprečujejo odcepitev poliglutamatov) zmanjšujejo izkoristljivost folatov iz mešane hrane. Ocenjuje se, da je povprečna biorazpoložljivost folne kisline iz mešane hrane tako le 50 % (15). Glavni viri folatov so zelenolistna zelenjava, stročnice, žita in sadje, nekaj jih najdemo tudi v jetrih in jajcih. Folna kislina je bila prvič umetno sintetizirana leta 1945 in od takrat se kot dopolnilo ali v zdravilih uporablja izključno v sintetični obliki. Sodeluje pri tvorbi in obnovi rdečih in belih krvnih celic, potrebna je za normalno delovanje prebavnega trakta in živčnega sistema. Zaradi vloge pri delitvi celic se potrebe po folni kislini v obdobju nosečnosti dodatno povečajo (16). S prispevkom želimo predstaviti preprečevanje napak nevralne cevi s folno kislino z javnozdravstvenega vidika. Opisane so možnosti uživanja folne kisline, izkušnje iz držav, ki so zakonsko uvedle dodajanje folne kisline nekaterim živilom ter prednosti in slabosti, ki jih tak ukrep predstavlja za prebivalstvo. V kratkem so predstavljene tudi druge možnosti preprečevanja napak nevralne cevi in stanje v Sloveniji.

2 Vzroki za nastanek napak nevralne cevi

Številne epidemiološke raziskave so pokazale, da imajo pomembno vlogo pri nastanku napak nevralne cevi genetski in okoljski dejavniki. Raziskovalci so opazovali krajevno in časovno variabilnost v pojavljanju napak nevralne cevi ter variabilnost v pojavljanju glede na raso, etnično pripadnost in socialnoekonomski položaj (17). Ugotovili so, da imajo ženske s sladkorno boleznijo, vnetimi črevesnimi boleznimi in ženske, ki jemljejo nekatera zdravila (valproat, karbamazepin, folatne antagoniste), večje tveganje za pojav napak nevralne cevi pri plodu (18, 19). Proučevali so tudi vlogo debelosti in hipertermije v zgodnji nosečnosti ter vpliv izpostavljenosti staršev raznim dejavnikom tveganja v delovnem in domačem okolju (20-22). Sredi 70. let prejšnjega stoletja so poskušali vsem izsledkom najti skupni izvor v prehrani. V različnih zemljepisnih področjih in časovnih obdobjih je prehrana lahko zelo različna, saj nanjo vpliva kultura, tradicija in socialnoekonomski položaj. Posebej pomembno vlogo ima ustrezna prehrana v obdobju nosečnosti, ko poteka intenzivna delitev celic in razvoj ploda. Raziskave, ki so sledile, so zato poskušale še natančneje opredeliti, katerim hranilnim snovem lahko pripišemo največjo vlogo pri nastanku napak nevralne cevi.

Leta 1976 so Smithells in sodelavci pri ženskah, ki so rodile novorojenčke z napako nevralne cevi,

izmerili nizke serumske vrednosti mikronutrientov, vključno z nekaterimi vitamini (23). Ta ugotovitev jih je napeljala k snovanju kontrolirane randomizirane raziskave o uživanju vitaminov v obdobju načrtovanja nosečnosti. Zaradi etičnih zadržkov so lahko izvedli le nerandomizirano raziskavo, v kateri so 973 ženskam, ki so že imele plod ali novorojenčka z napako nevralne cevi in so načrtovale nosečnost, ponudili multivitaminski dodatek z vsebnostjo 360µg folne kisline. Za uživanje multivitaminskega dodatka se je odločilo 454 (46,7 %) žensk in pri njih so ugotovili 86 % manjše tveganje za ponoven pojav napake nevralne cevi pri plodu (24). Ker je bila raziskava nerandomizirana, rezultati niso vodili do javnozdravstvenih ukrepov na področju uživanja folne kisline. Prva randomizirana raziskava je bila izvedena leta 1991 pod pokroviteljstvom Britanskega sveta za raziskave v medicini (British Medical Research Council). Vključenih je bilo 1817 žensk, ki so že imele plod ali novorojenčka z napako nevralne cevi, razvrščene pa so bile v štiri skupine. V prvi skupini so ženske uživale 4000µg folne kisline, v drugi sedem različnih vitaminov (brez folne kisline), v tretji sedem vitaminov in folno kislino, četrta skupina pa je bila kontrolna. Pri 1195 nosečnostih, za katere so bili na voljo vsi potrebni podatki, so ugotovili 27 napak nevralne cevi. Pri ženskah, ki so uživale folno kislino je bilo tveganje za ponoven pojav napake nevralne cevi pri plodu za 72 % manjše (relativno tveganje (RT) 0,28, 95 % interval zaupanja (IZ) 0,12-0,71). Uživanje ostalih vitaminov ni imelo značilnega učinka (25). Naslednje leto sta Czeizel in Dudás objavila rezultate randomizirane madžarske raziskave, v kateri so 4753 žensk razdelili v dve skupini. Prva skupina žensk je dnevno uživala multivitaminski dodatek z vsebnostjo 800µg folne kisline, druga skupina pa dodatek, ki je vseboval elemente v sledovih in vitamin C. Ženske so pričele z uživanjem dodatkov vsaj en mesec pred načrtovano zanositvijo, končale pa najmanj po dveh izostalih menstruacijah. Podatki o celotnem poteku nosečnosti so bili zbrani za 2104 žensk, ki so uživale multivitaminski dodatek in za 2052 žensk, ki so uživale dodatek z elementi v sledovih in vitaminom C. Napake nevralne cevi so se značilno pogosteje pojavile pri plodovih žensk, ki so uživale dodatek z elementi v sledovih in vitaminom C (22,9/1000 vs. 13,3/1000, $p=0,02$) (26).

Šele objava izsledkov teh dveh raziskav (25, 26) je sprožila intenzivnejša prizadevanja na področju javnozdravstvenega obvladovanja napak nevralne cevi, saj je postalo jasno, da lahko 60-70 % primarnih in 72 % ponovnih napak nevralne cevi uspešno preprečimo z uživanjem folne kisline pred zanositvijo

in med nosečnostjo. Kljub letom intenzivnega epidemiološkega, kliničnega in eksperimentalnega raziskovanja ostaja etiologija preostalih 30 % napak nevralne cevi kompleksna in slabo poznana. Raziskovalci poročajo o povezanosti napak nevralne cevi z nekaterimi kromosomskimi (avtosomne trisomije) in genskimi okvarami (cerebrokostomandibularni sindrom, Fraserjev sindrom, Meckel-Gruberjev sindrom, Waardenburgov sindrom) (27). V svetu potekajo številne raziskave genov, ki kodirajo encime za različne metabolične poti (npr. gen za 5,10-metilen tetrahidrofolat reduktazo, metilen tetrahidrofolat dehidrogenazo, metionin sintazo, cistationin β -sintazo in druge), in raziskave, usmerjene v poglobljeno proučevanje metabolizma folatov, vloge folne kisline v sintezi nukleotidov in metilacijskih reakcijah v celičnih kompartmentih (28, 29).

3 Dejavnosti na področju preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino

Države po svetu so različno pristopile k preprečevanju napak nevralne cevi s folno kislino. V nadaljevanju bosta predstavljeni državi, ki sta prvi sprejeli zakonske podlage za dodajanje folne kisline nekaterim živilom, nato pa dejavnosti v evropskih državah in Sloveniji.

3.1 Dejavnosti na področju preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino v Združenih državah Amerike in Kanadi

Leta 1992 je Javnozdravstvena služba ZDA (US Public Health Service) izdala priporočila, v katerih je svetovala ženskam v rodnem obdobju, da dnevno zaužijejo 400µg folne kisline (30). V ZDA so tudi ocenili, da je okrog 50 % vseh nosečnosti nenačrtovanih, pri čemer obstaja velika verjetnost, da se nevralna cev ploda razvije, preden ženska spozna, da je noseča (31). Zato so priporočila namenili vsem ženskam v rodnem obdobju in ne le določeni starostni skupini žensk znotraj tega obdobja. Leta 1998 je ameriški Medicinski inštitut (Institute of Medicine) izdal enaka priporočila glede dnevnega vnosa folne kisline za vse ženske v rodnem obdobju, pri čemer so zadosten vnos folne kisline poskušali doseči preko povečanja uživanja sadja in zelenjave, vitaminskih dodatkov s folno kislino (multivitaminske tablete) in živil, ki jim je dodana folna kislina (32). Tega leta so namreč v ZDA pričeli z dodajanjem folne kisline nekaterim živilom (moka, kosmiči, testenine), in sicer v odmerku 140µg folne kisline/100g moke in kosmičev ter 200-270µg folne kisline/100g testenin (33). Po uvedbi dodajanja

folne kisline nekaterim živilom je povprečna serumska koncentracija folatov pri Američanih narasla, pogostost napak nevralne cevi pa je bila leta 2000 za 27 % nižja kot v obdobju pred tem ukrepom (34). Po podatkih ameriškega Centra za nadzor bolezni (Center for Disease Control and Prevention) je pred uvedbo dodajanja folne kisline nekaterim živilom (1995-1996) znašala pogostost napak nevralne cevi (spina bifida in anencefalija) 1,06/1000 rojstev, po ukrepu (1999-2000) pa 0,76/1000 rojstev (vključeni so bili mrtvorojeni in živorojeni novorojenčki ter umrli plodovi v starosti 20 tednov ali več) (35).

V Kanadi so med letoma 1993 in 1997 razna strokovna združenja z vrsto promocijskih dejavnosti opozarjala na pomen zadostnega vnosa folne kisline pred in med nosečnostjo, vendar do pomembnega zmanjšanja pogostosti napak nevralne cevi ni prišlo (36). Leta 1997 so pričeli dodajati folno kislino nekaterim živilom, predvsem zaradi možnosti izvoza teh živil v ZDA. V novembru leta 1998 pa so tudi v Kanadi sprejeli zakonske podlage za dodajanje folne kisline moki, kosmičem in testeninam (150µg folne kisline/100g moke in kosmičev ter 200-270µg folne kisline/100g testenin) z namenom, da bi za 30-70 % povečali povprečni vnos folne kisline pri ženskah v rodnem obdobju (36). De Wals in sodelavci so ugotovili, da je v Kanadi prišlo do večjega zmanjšanja pogostosti napak nevralne cevi po uvedbi dodajanja folne kisline nekaterim živilom, kot so ga beležili v ZDA. Pogostost napak nevralne cevi se je po uveljavitvi dodajanja folne kisline nekaterim živilom zmanjšala z 1,58/1000 rojstev (1993-1997) na 0,86/1000 rojstev (2000-2003), kar pomeni 46 % zmanjšanje pogostosti. Še bolj navdušujoče je bilo dejstvo, da so regionalne razlike v pogostosti napak nevralne cevi skoraj izginile (33).

3.2 Dejavnosti na področju preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino v Evropi

V Evropi so Busby in sodelavci iz delovne skupine EUROCAT Folic Acid Working Group v letih 1980 - 2001 pri 8913 plodovih ali novorojenčkih zabeležili napako nevralne cevi s pomočjo 31 registrov za prirojene napake iz 16 evropskih držav (3298 živorojenih novorojenčkov, 844 mrtvorojenih novorojenčkov in 4771 prekinitve nosečnosti po prenatalni diagnozi napake nevralne cevi). V državah Evropske unije, razen na Irskem in v Veliki Britaniji, se pogostost napak nevralne cevi vse od 80. let prejšnjega stoletja giblje okrog 10/10.000 rojstev. Na Irskem in v Veliki Britaniji je bila na začetku 80. let prejšnjega stoletja pogostost napak nevralne cevi visoka (45/10.000 rojstev),

vendar je še pred pričetkom promocijskih dejavnosti o pomenu uživanja folne kisline upadla na 15/10.000 rojstev, nato pa sledila trendom ostalih evropskih držav (1). Prve evropske države, ki so oblikovale vladno politiko zmanjševanja pogostosti napak nevralne cevi s pripravo priporočil o uživanju vitaminskih dodatkov s folno kislino, so bile Velika Britanija, Irska in Nizozemska. V drugi polovici 90. let 20. stoletja so jim sledile Švica, Danska, Norveška, Portugalska, Francija in Španija. Malta in Finska sta svoji politiki temeljili izključno na promociji uživanja sadja in zelenjave. Avstrija, Belgija, Nemčija, Italija in Slovenija na tem področju nimajo sprejete vladne politike, so pa v teh državah strokovna združenja izdala priporočila glede vnosa folne kisline (37, 38). Kljub vladnim politikam, izdanim priporočilom in promocijskim dejavnostim, se pogostost napak nevralne cevi v evropskih državah ni bistveno spremenila (1, 37, 38). Ker je na Irskem dovoljeno dodajati folno kislino nekaterim živilom, ni pa zakonsko obvezno, so Hoey in sodelavci leta 2005 izvedli presečno pregledno raziskavo, v kateri je 441 naključno izbranih preiskovancev, starih od 18 do 92 let, izpolnjevalo vprašalnik o življenjskem slogu, nato pa so jim odvzeli kri za določitev koncentracije folatov in homocisteina. Ugotovili so, da tudi prostovoljno dodajanje folne kisline nekaterim živilom (proizvajalec se odloči sam, upošteva pa priporočene odmerke) pomembno vpliva na dvig koncentracije folatov in zmanjšanje koncentracije homocisteina v krvi (39), kar je okrepilo razmišljanja o možnosti dodajanja folne kisline nekaterim živilom tudi v drugih evropskih državah (1, 37, 38).

3.3 Dejavnosti na področju preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino v Sloveniji

V Sloveniji je bilo v letih 1987 - 1995 zabeleženih 204.996 rojstev, med katerimi je bilo 116 novorojenčkov z napako nevralne cevi (prekinitve nosečnosti zaradi diagnoze napake nevralne cevi v zgodnji nosečnosti so pri tem izključene). Pojavnost napak nevralne cevi v teh letih je tako znašala 0,56/1000 rojstev (40). Po podatkih Perinatalnega informacijskega sistema je bilo v obdobju od leta 1996 do 1998 rojenih 28 novorojenčkov z napako nevralne cevi (3 anencefalije, 7 encefalokel, 17 spin bifid in 1 iniencefalija). Pet novorojenčkov je bilo mrtvorojenih, od 23 živorojenih pa jih je 6 umrlo po porodu (41). Od prvih priporočil v Sloveniji, ki izvirajo iz leta 1995, nastala pa so v sodelovanju s farmacevtsko družbo Merck, se ženskam v rodnem obdobju priporoča uživanje folne kisline v odmerku 400µg dnevno, ki se naj prične pred zanositvijo in traja do 8. tedna nosečnosti. Za ženske

z visokim tveganjem za pojav napak nevralne cevi pri plodu pa se priporoča dnevni odmerek 4000 μ g in jemanje do poroda. V to skupino štejemo tiste ženske, ki imajo družinsko anamnezo pojava napake nevralne cevi, ki so že rodile otroka z napako nevralne cevi, ženske, ki imajo sladkorno bolezen, metabolični sindrom, epilepsijo ali dedne motnje v metabolizmu folatov (42).

Leta 1999 je bila med nekaterimi slovenskimi ginekologi in nosečnicami/otročnicami opravljena raziskava, s katero sta Završnik in Novak-Antolič želeli ugotoviti, kakšno je dejansko stanje na področju poznavanja preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino. V njej sta 218 ginekologom poslali anketni list z 9 vprašanji o delovanju in odmerjanju folne kisline. Odzvalo se je 153 ginekologov (70-odstotna odzivnost). V isti raziskavi sta anketirali 500 naključno izbranih nosečnic/otročnic, ki so ležale na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Večina ginekologov se je s folno kislino seznanila iz strokovnih publikacij, člankov ali predavanj. Pravilen odmerek za preprečevanje primarnih napak nevralne cevi je poznalo 65 % ginekologov, ki so odgovorili na anketo. Skoraj vsi ginekologi (91 %) so poročali, da seznanijo svoje bodoče nosečnice o pomenu jemanja folne kisline, vendar pride na posvet pred zanositvijo le 19% bodočih nosečnic. Kar 67 % jih pride po zanositvi, tako da lahko ginekologi svetujejo jemanje folne kisline šele ob prvem pregledu v nosečnosti. O seznanjenosti s folno kislino je poročalo 79 % v raziskavo vključenih nosečnic/otročnic, le 7 % pa jih je poznalo preprečevanje napak nevralne cevi s folno kislino. Najpogosteje so dobile informacijo o folni kislini od zdravnika, pogosto pa tudi iz medijev. Le 27 % tistih, ki so jemale folno kislino, jo je pričelo uživati pred zanositvijo in kar 73 % šele, ko so izvedele za nosečnost. Pokazalo se je tudi, da je jemanje folne kisline pogostejše v skupini starejših nosečnic (41). Na področju preprečevanja napak nevralne cevi s folno kislino potrebujemo v Sloveniji novejša izsledke. S tem namenom trenutno potekata raziskavi o vnosu folne kisline v različnih populacijskih skupinah in o opredelitvi izida nosečnosti in obolenosti otrok pri ženskah z ugotovljeno napako nevralne cevi.

4 Možnosti za preprečevanje napak nevralne cevi po ravneh preventive

Dejavnosti na področju preprečevanja in obvladovanja napak nevralne cevi lahko potekajo na vseh ravneh

preventive, pri čemer pa se pojavljajo nekatere strokovne in etične dileme.

4.1 Primarno-primarna raven preventive

Ukrepi na primarno-primarni ravni so splošni in namenjeni celotnemu prebivalstvu. Gre za nemedicinske ukrepe ohranjanja in krepitev zdravja, ki vključujejo spodbujanje zdravega življenjskega sloga (43). V primeru preprečevanja napak nevralne cevi je v ospredju spodbujanje zdravega načina prehranjevanja, s poudarkom na zadostnem uživanju živil, bogatih s folati. Slabost splošnih ukrepov je, da pogosto ne dosežejo vseh skupin prebivalstva v enaki meri, za njihovo udeleževanje pa je potrebna sprememba vedenja (37, 38).

4.2 Primarna raven preventive

Ukrepi na primarni ravni preventive so specifični, da bi pred natančno določenimi boleznimi obvarovali ogroženo skupino prebivalstva (43). Pri preprečevanju napak nevralne cevi sta na primarno raven preventive tako uvrščeni dve vrsti ukrepov, ki sta prvenstveno namenjeni ženskam v rodnem obdobju: 1. ozaveščanje o pomenu uživanja vitaminskih dodatkov s folno kislino pred in med nosečnostjo in 2. dodajanje folne kisline nekaterim živilom.

4.2.1 Uživanje vitaminskih dodatkov s folno kislino

Ozaveščanje o pomenu uživanja vitaminskih dodatkov s folno kislino in predstavitev tveganj, ki jih pomanjkanje folne kisline predstavlja za plod, je ključni del celostne obravnave žensk v rodnem obdobju. Pomembno vlogo pri tem ima ozaveščanje o pomenu načrtovanja nosečnosti, saj jemanje folne kisline v obdobju zanositve in prvih tednih nosečnosti največ prispeva k zmanjšanju tveganja za pojav primarnih in ponovnih napak nevralne cevi (44). V preteklosti so bila tovrstna svetovanja umeščena v zdravstvene ustanove, zdravniki ali drugo zdravstveno osebje pa so jih izvajali v različnem obsegu. Novejša raziskave so pokazale, da promocijske dejavnosti o pomenu uživanja dodatkov s folno kislino s svojo umeščenostjo v razna okolja (zdravstvene ustanove, srednje šole, fakultete, študentske domove, delovne organizacije) in ustrezno medijsko podporo (časopisi in revije, radijske in televizijske promocijske akcije, zloženke, plakati, spletne strani in klepetalnice) vzbudijo zanimanje širše javnosti za problematiko napak nevralne cevi (45). Slaba stran promocijskih dejavnosti pa je, da pogosto ne dosežejo najbolj ogroženih skupin prebivalstva in

nimajo dolgotrajnejšega preventivnega učinka (37, 38). Ključno vlogo pri odločanju žensk v rodnem obdobju za uživanje zdrave prehrane in vitaminskih dodatkov s folno kislino predstavljajo poleg ravni izobrazbe tudi stroški hrane in prehranskih dopolnil, saj lahko pri upoštevanju priporočenega obdobja uživanja za nekatere ženske predstavljajo pomembno finančno breme. K reševanju tega problema vodi medsektorsko sodelovanje in dviganje zavesti, da številne resorne politike s svojimi odločitvami vplivajo na ohranjanje in krepitev zdravja celotnega prebivalstva.

4.2.2 Dodajanje folne kisline nekaterim živilom

Drugi ukrep, ki ga pri preprečevanju napak nevralne cevi uvrščamo na primarno raven preventive, je dodajanje folne kisline nekaterim živilom. Za zmanjšanja pogostosti napak nevralne cevi so dodajanje folne kisline nekaterim živilom najprej uvedle ZDA in Kanada, nato so se intenzivne razprave o uvedbi tega ukrepa pričele v Avstraliji, Čilu in Južni Afriki (46, 47). Do leta 2003 se je 38 držav na svetu odločilo, da bo pričelo dodajati folno kislino v moko, vendar med njimi ni bilo držav članic Evropske unije (48). Evropske države so zadržanost do tega ukrepa utemeljevale z možnostjo pojavljanja nekaterih neželenih učinkov in politiko preprečevanja napak nevralne cevi usmerile v pripravo priporočil o zadostnem vnosu folne kisline, ki so vključevala uživanje zdrave prehrane in vitaminskih dodatkov s folno kislino (1, 38). Kljub priporočilom in izvajanju promocijskih dejavnosti, se pogostost napak nevralne cevi v Evropi ni zmanjšala. Evropski raziskovalci so razloge za to iskali v velikem številu nenačrtovanih nosečnosti, v tem, da promocijska sporočila ne dosežejo vseh skupin prebivalstva v enaki meri in ne vodijo v vedenjske spremembe (1, 37, 38). Posledično se je pričela krepiti zavest o dodajanju folne kisline nekaterim živilom, zato so na Madžarskem in Irskem dovolili dodajati folno kislino v moko (38, 40, 48, 49). V prvi polovici leta 2007 so se tudi v Veliki Britaniji med zdravstvenimi in prehranskimi strokovnjaki pričele razprave o sprejetju predloga dodajanja folne kisline v moko (50). V zadnjem času se v Evropi vse bolj krepijo razmišljanja o vpeljavi dodajanja folne kisline skupaj z vitaminom B12 v nekatera živila (48), Evropska komisija pa naj bi pripravila priporočila o referenčnih vrednostih za vitamine in minerale, ki se živilom lahko dodajajo (51).

4.3 Sekundarna in terciarna raven preventive

Na teh dveh ravneh preventive potekajo dejavnosti zgodnjega odkrivanja napak nevralne cevi in njihovega

zdravljenja. V Sloveniji poteka na primarni specialistični ravni v sklopu pregleda morfolologije ploda med 20. in 22. tednom nosečnosti tudi pregled glave in hrbtenice v sagitalnem in koronarnih presekih od vratnega do križnega dela. Namen tega pregleda je izključiti nepravilnosti v zapiranju nevralne cevi ter nepravilnosti v njeni obliki. Specialisti ginekologije in porodništva iz primarne ravni napotijo nosečnico z odkritimi nepravilnostmi nevralne cevi ali sumom nanje na sekundarno specialistično raven za nadaljnjo opredelitev vrste nepravilnosti oziroma drugo mnenje. Pridobitev tretjega mnenja poteka na terciarni specialistični ravni. Tam se izvajajo ustrezne genetske in biokemične diagnostične preiskave, ki omogočajo genetsko svetovanje in interdisciplinarno (ginekologi, pediatri, kirurgi, genetiki) opredelitev napovedi ter ukrepov (52). Bodoče starše je nato potrebno seznaniti z možnimi izidi za otroka. Informirana starša se odločita, ali želita nadaljevati ali prekiniti nosečnost. Kadar je nosečnost višja od 10 tednov, o tem odloča Komisija za prekinitev nosečnosti. Slednja pridobi mnenje od Komisije za strokovno-etična vprašanja Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra, ki pa za Komisijo za prekinitev nosečnosti ni obvezujoče. Po rojstvu novorojenčka z napako nevralne cevi se glede na njeno obliko in otrokovo stanje pediatri in kirurgi odločajo za najprimernejši način zdravljenja ter rehabilitacije.

5 Razpravljanje

Najosnovnejša ukrepa preprečevanja napak nevralne cevi sta spodbujanje zdravega načina prehranjevanja in ozaveščanje o pomenu uživanja vitaminskih dodatkov s folno kislino pred in med nosečnostjo. Pomembno vlogo pri tem ima tudi spodbujanje načrtovanja nosečnosti, saj uživanje folne kisline v obdobju zanositve in prvih tednih nosečnosti največ prispeva k zmanjšanju tveganja za pojav primarnih in ponovnih napak nevralne cevi (44).

Drugi ukrep, ki ga pri preprečevanju napak nevralne cevi uvrščamo na primarno raven preventive, je dodajanje folne kisline nekaterim živilom. Razprave o prednostih in slabostih dodajanja folne kisline nekaterim živilom (moka, testenine, kruh, kosmiči, mleko in mlečni izdelki) še vedno potekajo. Zagovorniki tega ukrepa poudarjajo, da lahko na ta način povečamo vnos folne kisline, ne da bi pri tem zahtevali vedenjske spremembe posameznikov (53). Hkrati zmanjšamo možnost nezadostnega vnosa folne kisline pri ženskah, ki ne načrtujejo nosečnosti in zmanjšamo razlike v vnosu

folne kisline, ki nastanejo zaradi socialnoekonomskih neenakosti v dostopnosti do vitaminskih dodatkov s folno kislino (1, 37, 38). Dodatna prednost dodajanja folne kisline nekaterim živilom naj bi bila v zmanjšanju koncentracije homocisteina v serumu, za katerega je bilo že leta 1969 ugotovljeno, da sodeluje v procesu ateroskleroze (54). Kasneje so bile opravljene številne raziskave, ki so poskušale dokazati povezanost med koncentracijo homocisteina in različnimi oblikami bolezni srca in žilja (55, 56). Rezultati raziskav si nasprotujejo, zato raziskovalci menijo, da folna kislina različno vpliva na posamezne oblike bolezni srca in žilja in da je njena vloga pomembnejša v primarni preventivi teh bolezni (57, 58). Wang in sodelavci so v svoji meta analizi pokazali, da dodajanje folne kisline nekaterim živilom zmanjša tveganje za možgansko kap za 18 % (RT 0,82, 95 % IZ 0,68-1,00) in zaključili, da ima ta ukrep pomembno vlogo v primarni preventivi možganske kapi (57). Do enakih zaključkov so prišli tudi Yang in sodelavci, ki so primerjali umrljivost zaradi možganske kapi pred in po uvedbi dodajanja folne kisline nekaterim živilom v ZDA in Kanadi z umrljivostjo zaradi možganske kapi v Angliji in Walesu, kjer tega ukrepa niso sprejeli (59). Dhonukshe-Rutten in sodelavci so v 15 evropskih državah ugotavljali povezanost vitaminskega statusa prebivalstva z boleznimi srca in žilja. Pri prebivalcih, starih od 18 do 65 let, so pregledali podatke o vnosu folne kisline, folatov in vitamina B12. Ugotovili so, da najmanj folatov in folne kisline zaužijejo prebivalci Nizozemske, Danske, Norveške in Švedske, pri katerih so tudi izmerili višje koncentracije homocisteina. Zaključili so, da je potrebno za izboljšanje vitaminskega statusa prebivalstva in posledično za zmanjšanje tveganja za zbolevanje za boleznimi srca in žilja povečati promocijske dejavnosti o pomenu zdrave prehrane, multivitaminskih dodatkov in možnosti dodajanja folne kisline izbranim živilom (60). V prospektivni kohortni raziskavi *Nurses' Health Study*, ki je potekala med leti 1980 in 1994 in vključila 88.756 žensk, so ugotovili, da dolgoletno uživanje vitaminskih dodatkov s folno kislino lahko zmanjša tveganje za raka na debelem črevesu in danki (61). Dvojno slepa, s placebom kontrolirana, randomizirana klinična raziskava Colea in sodelavcev, v kateri je sodelovalo 1021 bolnikov z adenomom na debelem črevesu in danki, pa je pokazala, da uživanje 1mg folne kisline dnevno ne zmanjšuje tveganja za ponovni pojav benignih in malignih sprememb na debelem črevesu in danki (62). Najverjetneje je vloga folne kisline tudi v tem primeru večja v primarni preventivi. Nilsen in sodelavci so na vzorcu 280.127 nosečnic, nosečih z enojčki, pokazali,

da je uživanje multivitaminskih dodatkov s folno kislino povezano z manjšim tveganjem za prezgodnjo ločitev pravilno ležeče posteljice (razmerje obov (RO) 0,68, 95 % IZ 0,56-0,83) (63). Wen in sodelavci pa so pri nosečnicah (N=2951), ki so uživale multivitaminske dodatke z različno vsebnostjo folne kisline, ugotovili, da le-to zmanjšuje tveganje za pojav preeklampsije (RO= 0,37, 95 % IZ 0,18-0,75) (64).

Ukrep, ki je bil prvenstveno uveden z namenom preprečevanja napak nevralne cevi, se je kasneje izkazal kot potencialno koristen pri preprečevanju nekaterih oblik kroničnih nenalezljivih bolezni in nekaterih drugih zdravstvenih dogodkov. Zagovorniki dodajanja folne kisline nekaterim živilom se zato zavzemajo za povečanje odmerka folne kisline v teh živilih (65). Naslednji argument, ki govori v prid dodajanja folne kisline nekaterim živilom, je stroškovna učinkovitost tega ukrepa. V ZDA so izračunali, da dodajanje folne kisline nekaterim živilom stane 1 ameriški cent/osebo/leto ali 1000 ameriških dolarjev/preprečeno napako nevralne cevi. V državah, ki imajo veliko pogostost napak nevralne cevi, naj bi bila stroškovna učinkovitost tovrstnega ukrepa še bolj upravičena (66).

Vendar se evropske države v preteklosti predvsem zaradi možnosti pojavljanja negativnih zdravstvenih posledic pri bolnikih z megaloblastno anemijo zaradi pomanjkanja vitamina B12 (40) niso odločale za zakonsko opredeljeno uvedbo dodajanja folne kisline nekaterim živilom. Nasprotniki nadaljnje obogatitve so bili mnenja, da bi s tem ukrepom lahko zabrisali hematološke znake megaloblastne anemije zaradi pomanjkanja vitamina B12 in omogočili napredovanje nevroloških okvar (67). Wyckoff in Ganji sta ugotovila, da so osebe z nizko koncentracijo vitamina B12 v obdobju po začetku dodajanja folne kisline nekaterim živilom v ZDA, 3-krat pogosteje brez makrocitoze v krvni sliki v primerjavi z obdobjem pred tem ukrepom. Menita, da se pri diagnosticiranju megaloblastne anemije zaradi pomanjkanja vitamina B12 zdravniki v ZDA nikakor ne smejo zanašati le na krvno sliko, ampak morajo aktivno iskati druge klinične znake (68).

Zaključimo lahko, da so potrebne dodatne raziskave, s katerimi bi določili optimalno območje vrednosti vnosa folne kisline, kar bi imelo ugodne učinke na zdravje prebivalstva kot celote. S tem namenom je bil v ZDA vzpostavljen Nacionalni svet za folno kislino (National Council on Folic Acid), ki krepi zavest o pomenu folne kisline za zdravje celotnega prebivalstva med laično in strokovno javnostjo (37). Ameriški strokovnjaki menijo, da bodo cilji strategije Svetovne zdravstvene

organizacije (SZO) za ameriško regijo »*Healthy People 2010*«
glede uživanja folne kisline dosegljivi le ob sočasnih dejavnostih na vseh ravneh preventive. Ti cilji so: zmanjšati pogostost napak nevralne cevi za 50 % in doseči, da bi 80 % žensk v starostnem obdobju od 15 do 44 let vsakodnevno zaužilo 400 µg folne kisline (69). Tudi v Evropi raziskovalci menijo, da so za zmanjšanje bremena napak nevralne cevi potrebne sočasne dejavnosti na področju spodbujanja zdravega prehranjevanja, spodbujanja uživanja vitaminskih dodatkov s folno kislino in dodajanja folne kisline nekaterim živilom (37, 38, 48).

Če želimo v Sloveniji slediti evropskim in svetovnim trendom, moramo vzpostaviti strokovno telo, ki bo sestavljeno iz zdravnikov klinikov (specialisti ginekologije in porodništva, splošne oziroma družinske medicine, nevrologije, nevrokirurgije, interne medicine), zdravnikov, usmerjenih v preventivno delovanje (specialisti javnega zdravja, epidemiologije), drugih zdravstvenih delavcev (diplomirane babice in medicinske sestre), farmacevtov, strokovnjakov s področja prehrane in pedagoških delavcev. Po zgledu Nacionalnega sveta za folno kislino iz ZDA, ki je interinstitucionalno in interdisciplinarno sestavljen, bi se naloge strokovnega telesa osredinile na ovrednotenje bremena napak nevralne cevi, oceno vnosa folne kisline pri posameznih skupinah prebivalstva, pripravo usklajenih promocijskih dejavnosti in drugih ukrepov na vseh ravneh preventive, ki bi zajeli čim večje skupine prebivalstva.

6 Zaključek

Z ustreznimi ukrepi lahko napake nevralne cevi uspešno preprečujemo, kar se je že pokazalo v državah, ki so celostno pristopile k reševanju tega problema (33-35). Za ženske v rodnem obdobju je potrebno načrtovati ciljne promocijske dejavnosti, da bo več nosečnosti načrtovanih in da se bo izboljšala ozaveščenost glede pomena uživanja uravnotežene prehrane ter folne kisline v priporočenem dnevnom odmerku v času pred in med nosečnostjo. Z javnozdravstvenega vidika je najuspešnejše vzporedno izvajanje treh ukrepov: spodbujanje zdravega prehranjevanja, ozaveščanja o pomenu uživanja vitaminskih dodatkov s folno kislino in dodajanja folne kisline nekaterim živilom. Izkazalo se je, da imajo ti ukrepi potencialno koristne učinke na zdravje prebivalstva (57, 59, 61). Po trenutno dosegljivih podatkih se zdi, da je uživanje folne kisline učinkovito zlasti v primarni preventivi nekaterih kroničnih nenalezljivih bolezni, vendar ostajajo pri tem še nerešene strokovne in etične dileme (58).

Literatura

1. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B, a EUROCAT Folic Acid Working Group. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2005; 330: 574-5.
2. Campbell LR, Sohal GS. The pattern of neural tube defects created by secondary reopening of the neural tube. *J Child Neurol* 1990; 5: 336-40.
3. O'Rahilly R, Muller F. The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology* 2002; 65: 162-70.
4. Copp AJ, Bernfield M. Etiology and pathogenesis of human neural tube defects: insights from mouse models. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 624-31.
5. Greene ND, Copp AJ. Mouse models of neural tube defects: investigating preventive mechanisms. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 135: 31-41.
6. Sadler TW. Mechanisms of neural tube closure and defects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998; 4: 247-53.
7. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509-19.
8. EUROCAT - WHO collaborating centre for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies. Report 2004/05. Newtownabbey: EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2005. Pridobljeno 16.4.2008 s spletne strani: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/EUROCAT-Annual-Report-2005-for-WHO.pdf>.
9. Davies BR, Duran M. Malformations of the cranium, vertebral column, and related central nervous system: morphologic heterogeneity may indicate biological diversity. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 563-71.
10. Pinar H. Postmortem findings in term neonates. *Semin Neonatol* 2004; 9: 289-302.
11. Zurmohle UM, Homman T, Schroeter C, Rothgerber H, Hommel G, Ermert JA. Psychosocial adjustment of children with spina bifida. *J Child Neurol* 1998; 13: 64-70.
12. Schoenmakers MA, Uiterwaal CS, Gulmans VA, Gooskens RH, Helders PJ. Determinants of functional independence and quality of life in children with spina bifida. *Clin Rehabil* 2005; 6: 677-8.
13. Kinsman SL, Doehring MC. The cost of preventable conditions in adults with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 6: 17-20.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Folic acid. What are the costs linked with NTD's? Pridobljeno 4.8.2008 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/faqs.htm#cost>.
15. Referenčne vrednosti za vnos hranil. Nemško prehransko društvo, Avstrijsko prehransko društvo, Švicarsko društvo za raziskovanje prehrane, Švicarsko združenje za prehrano. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, 2004: 99-103.
16. Rondanelli M, Opizzi A, Berzero M. Focus on folic acid benefits. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007; 53: 273-7.
17. Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health* 1998; 88: 1674-80.
18. Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, Wyatt PR. Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. *QJM* 2004; 97: 651-3.
19. Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, Jones KL, Miller RK, Moore CA, et al. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology* 2002; 65: 153-61.
20. Dietl J. Maternal obesity and complications during pregnancy. *J Perinat Med* 2005; 33: 100-5.

21. Suarez L, Felkner M, Hendricks K. The effect of fever, febrile illnesses, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 815-9.
22. Shaw GM, Nelson V, Olshan AF. Paternal occupational group and risk of offspring with neural tube defects. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16: 328-33.
23. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976; 51: 944-50.
24. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, Sheppard S, Harris R, Read AP, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; 1: 1027-31.
25. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.
26. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-5.
27. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom* 2006; 46: 55-67.
28. Morrison K, Papapetrou C, Hol FA. Susceptibility to spina bifida: an association study of five candidate genes. *Ann Hum Genet* 1998; 62: 379-96.
29. O'Leary VB, Mills JL, Pangilinan F, Kirke PN, Cox C, Conley M, et al. Analysis of methionine synthase reductase polymorphisms for neural tube defects risk association. *Mol Genet Metab* 2005; 85: 220-7.
30. US Public Health Service. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: 1-7.
31. Forrest JD. Epidemiology of unintended pregnancy and contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1485-9.
32. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington: National Academy Press, 1998. Pridobljeno 5.5.2008 s spletne strani: <http://www.iom.edu/CMS/3788/4015.aspx>.
33. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry B, Sibbald B, et al. Reduction in neural tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357: 135-42.
34. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race-ethnicity: 1995-2000. *Pediatrics* 2005; 116: 580-6.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 362-5.
36. De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trends in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 919-23.
37. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, et al. International retrospective study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ* 2005; 330: 571-6.
38. Busby A, Albramsky L, Dolk H, Armstrong B, Addor MC, Anneren G, et al. Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. *Reprod Toxicol* 2005; 3: 393-402.
39. Hoey L, McNulty H, Askin N, Dunne A, Ward M, Pentieva K, et al. Effect of a voluntary food fortification policy on folate, related B vitamin status, and homocysteine in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1405-13.
40. Pušenjak S, Salobir-Gajšek U, Novak-Antolič Ž, Tul Nataša. Preprečevanje nepravilnosti v razvoju nevrnalne cevi pri plodu. *Zdrav Vars* 1998; 11: 521-22.
41. Završnik S, Novak-Antolič Ž. Dodajanje folne kisline preprečuje napake v zapiranju nevrnalne cevi. Stanje v Sloveniji. In: Novak-Antolič Ž, ed. *Prezgodnji porod in nedonošenček*. Zbornik prispevkov 8. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo 2001. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino, 2001: 177-84.
42. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. Preconceptional vitamin/folic acid supplementation: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 1003-26.
43. Zaletel-Kragelj L, Eržen I, Premik M. Uvod v javno zdravje. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje, 2007.
44. Morin P, De Wals P, Noiseux M, Niyonsenga T, Tribble D, Tremblay C. Pregnancy planning and folic acid supplement use: results from a survey in Quebec. *Prev Med* 2002; 35: 143-9.
45. Chan A, Pickering J, Haan E, Netting M, Burford A, Johnson A, et al. Folate before pregnancy: the impact on women and health professionals of a population-based health promotion campaign in South Australia. *Med J Aust* 2001; 174: 631-6.
46. Cornel MC, Erickson JD. Comparison of national policies on periconceptional use of folic acid to prevent spina bifida and anencephaly (SBA). *Teratology* 1997; 55: 134-7.
47. Lawrence M. Mandatory fortification with folic acid. What would Hippocrates say? *Aust Fam Physician* 2007; 36: 69-73.
48. Czernichow S, Noisette N, Blacher J, Galan P, Mennen L, Hercberg S, et al. Case for folic acid and vitamin B12 fortification in Europe. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 156-62.
49. Meijer WM, de Walle HE. Differences in folic acid policy and the prevalence of neural tube defects in Europe: recommendations for food fortification in a EUROCAT report. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2005; 149: 2561-4.
50. V Veliki Britaniji razmišljajo o dodajanju folne kisline v moko. Pridobljeno 16.4.2008 s spletne strani: <http://lifestyle.ena.com/prikaziCL.asp?CIID=11267>.
51. European Commission Health and Consumer protection Directorate-General. Discussion paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs. Brussels: European Communities, 2006.
52. Papp Z. Quality assurance in obstetric and gynecological ultrasound in Hungary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 305-6.
53. Boushey CJ, Edmonds JW, Welshimer KJ. Estimates of the effects of folic acid fortification and folic acid bioavailability for women. *Nutrition* 2001; 17: 873-9.
54. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
55. Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ* 2006; 333: 1114-7.
56. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 296: 2720-6.
57. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876-82.
58. Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 189-93.

59. Yang QH, Carter HK, Mulinare J, Berry RJ, Friedman JM, Erickson JD. Race-ethnicity differences in folic acid intake in women of childbearing age in the United States after folic acid fortification: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2002. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1409-16.
60. Dhonukshe-Rutten RA, de Vries JH, de Bree A, van der Put N, van Staveren WA, de Groot LC. Dietary intake and status of folate and vitamin B12 and their association with homocysteine and cardiovascular disease in European populations. *Eur J Clin Nutr* 2007; doi:10.1038/sj.ejcn.1602897.
61. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 7: 517-24.
62. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas. A randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297: 2351-9.
63. Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA, Ueland PM, Daltveit AK. Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 867-74.
64. Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 45.e1-7.
65. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202.
66. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural tube defects. *N Engl J Med* 2004; 350: 101-3.
67. Yetley EA, Rader JI. Modeling the level of fortification and post-fortification assessments: US experience. *Nutr Rev* 2004; 62: 50-9.
68. Wyckoff KF, Ganji V. Proportion of individuals with low serum vitamin B12 concentrations without macrocytosis is higher in the post-folic acid fortification period than in the pre-folic acid fortification period. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1187-92.
69. Healthy People 2010. Pridobljeno 16.5.2008 s spletne strani: <http://www.healthypeople.gov/Document/tableofcontents.htm#under>.