

Folsyre og medfødte misdannelser

Anne-Lise Bjørke Monsen

Farmakologisk seksjon, Institutt for klinisk biologi, Universitetet i Bergen, Armauer Hansens hus, 5021 Bergen

SAMMENDRAG

Folsyre, et B vitamin, er viktig for en normal utvikling av fosterets nervesystem. En rekke intervensjonsstudier har vist at forekomsten av nevrالرrdsdefekter og misdannelser i hjerne/ryggmarg, kan reduseres med opptil 70% dersom mor får folsyretilskudd (0,4 / 4,0 mg) fra minst en måned før befruktning til og med tredje svangerskapsmåned. Perikonsepsjonell bruk av multivitaminer er også assosiert med reduksjon av andre medfødte misdannelser som leppe-/ganespalte, urinveis- og hjertemisdannelser og manglende eller misdannede lemmer hos fosteret.

Bjørke Monsen A-L. **Folic acid and fetal malformations.** *Nor J Epidemiol* 1997; 7 (1): 19-22.

ENGLISH SUMMARY

Folic acid, a B vitamin, is essential for normal development of the central nervous system during the early weeks of gestation. Both observational and intervention studies have demonstrated that periconceptional administration of folate (0.4 / 4.0 mg) reduces the occurrence and the recurrence rate of neural tube defects. Periconceptional multivitamin supplementation has also been associated with reduction of other congenital malformations like cleft lip/palate, urinary tract defects, cardiovascular defects and limb reductions.

Man har lenge vært klar over at det er en sammenheng mellom mors ernæringsstilstand i svangerskapet og forekomst av misdannelser hos barnet. Jordmor Catherina Schrader som praktiserte i Nederland fra 1693 til 1745 registrerte en økning i antallet nevrالرrdsdefekter etter perioder med dårlige avlinger og hungersnød (1). Dyrestudier fra begynnelsen av 1900-tallet viste at man kunne endre frekvensen av misdannelser hos avkommet ved å optimalisere dyrenes diett under svangerskapet. I 1914 hadde 99% av løveungene som ble født i London Zoo ganespalte, men etter at dyrenes diett ble forbedret, ble det kun født 2 unger med denne misdannelsen (2).

Den første som dokumenterte relasjonen mellom spesifikk ernæringsmangel og forekomst av misdannelser var Hale som i 1933 fant at vitamin A-mangel i svangerskapet var assosiert med en rekke forskjellige alvorlige misdannelser hos avkommet (3). Senere har man funnet at også for høye doser vitamin A har teratogen effekt (4,5), noe som er bakgrunnen for at man hos gravide fraråder for stort inntak både av multivitaminpreparater og av vitamin A rike matvarer.

EFFEKTEN AV FOLSYRE

På slutten av 1950-årene kom de første rapportene som relaterte folsyre til medfødte misdannelser og spesielt til nevrالرrdsdefekter (6-8). Dette er en felles-

betegnelse på misdannelser i hjerne og/eller ryggmarg. Alvorlighetsgraden varierer fra anencephali (manglende hjerne) til spina bifida (ryggmargsbrokk) der deler av ryggmargen er misdannet med varierende grad av lammelser som resultat. I Norge er det omkring 60 tilfeller av nevrالرrdsdefekter per år, og med en prevalens på 1/1000 er dette en av våre hyppigste alvorlige misdannelser (9). En rekke intervensjonsstudier har vist at opp til 70% av disse kan forebygges med folsyretilskudd til fertile kvinner (10,11).

Folsyre er et B-vitamin som er nødvendig for normal DNA-syntese, celledeling og vekst. Forstyrrelser i folatmetabolismen vil derfor kunne medføre skader i perioder med sterk vekst og vevsdifferensiering, som i den tidlige fasen av fosterets utvikling.

Medfødte misdannelser har en kompleks etiologi der både genetiske og miljømessige faktorer er viktige. De fleste kvinner som får barn med nevrالرrdsdefekt har ikke regulær folatmangel. Flere studier tyder på at årsaken til misdannelsen er en primær genetisk feil enten hos mor eller hos fosteret (12-14). Man har til nå imidlertid ikke visst hvordan folattilskudd forhindrer strukturelle fosterskader.

Nye undersøkelser tyder på at folat direkte eller indirekte har betydning for funksjonen til spesielle kontrollgener som styrer fosterutvikling, homeobox gener (15,16). Primære genetiske feil som affiserer folatmetabolismen hos fosteret eller en regulær

folatmangel, vil derfor hos disponerte individer kunne medføre en strukturell vevsskade. Folattilskudd synes å kunne oppheve effekten av primære genetiske feil eller folatmangel og normalisere fosterets folatmetabolisme.

NEVRALRØRSDEFEKTER

Epidemiologiske data har vist at forekomsten av nevrالرrørsdefekter er nært knyttet til miljømessige faktorer. Flere har observert økt forekomst i perioder med dårlig ernæringsstilstand i befolkningen, som under siste verdenskrig da frekvensen av nevrالرrørsdefekter steg i flere land (17). Et eksempel fra nyere tid er Jamaica der nevrالرrørsdefekter er uvanlig. I 1991 ble avlingene ødelagt av storm og 10-18 måneder senere fikk man en nesten tredobling av antallet rapporterte tilfeller. Denne økningen kom samtidig med en registrert økning av blodsykdommer som skyldtes folatmangel (18).

Hibbard fant i 1964 holdepunkt for en forstyrret folatmetabolisme hos gravide kvinner der man påviste nevrالرrørsdefekter hos fosteret (7). De første intervensjonsstudiene som kom på begynnelsen av 1980-tallet, undersøkte effekten av folattilskudd på gjentagelsesrisiko (19,20). Kvinner med tidligere nevrالرrørsdefekt affiserte svangerskap har 5-10% risiko for slike misdannelser ved senere svangerskap. Kvinnene fikk 4 mg folat daglig fra en måned før befruktning til og med tredje svangerskapsmåned. The Medical Research Council (MRC) Vitamin Study, en multisenterundersøkelse som i 1991 inkluderte 1817 gravide, ble stoppet fordi man fant 72% reduksjon av nevrالرrørsdefekter i gruppen som fikk folat (10).

Opp til 95% av nevrالرrørsdefektene er første gangs tilfeller. Effekten av folsyretilskudd til første-gangsgravide og til kvinner som tidligere hadde hatt normale svangerskap ble i perioden 1984-1995 undersøkt i syv forskjellige studier. I seks av disse fant man en signifikant reduksjon av nevrالرrørsdefekter i gruppen som fikk folatholdige multivitaminer en måned før befruktning til og med tredje svangerskapsmåned (11,21).

ANDRE MISDANNELSER

I flere intervensjonsstudier har man observert redusert frekvens av andre strukturelle misdannelser ved bruk av multivitamintilskudd i den perikonsepsjonelle perioden.

I en ungarsk randomisert dobbel-blind undersøkelse fant man 50% reduksjon i total forekomst av alvorlige misdannelser hos barn der mødrene hadde brukt multivitamintilskudd sammenlignet med barn født av kvinner som fikk placebo. I samme undersøkelse var det 78% reduksjon i forekomst av urinveismisdannelser (RR=0,22; 95% CI=0,05-0,99) og 52% reduksjon i hjerte-/karmisdannelser (RR=0,48;

95% CI=0,23-1,03, ikke signifikant) i gruppen som hadde fått multivitamintilskudd (11,22,23). Tilsvarende reduksjoner i forekomst av urinveis- og hjerte-/karmisdannelser ved bruk av multivitaminer er rapportert av andre (24,25).

En amerikansk undersøkelse fant 35% redusert risiko for forekomst av misdannede eller manglende lemmer hos fosteret ved bruk av perikonsepsjonelt multivitamintilskudd (25). I den ungarske undersøkelsen fant man også redusert forekomst av slike misdannelser, selv om forskjellen her ikke var signifikant (p=0.09) (23).

Leppe-/ganespalte er en hyppig forekommende misdannelse som har vært gjenstand for flere intervensjonsstudier. I to studier fant man 25-65% redusert forekomst av leppe-/ganespalte ved bruk av perikonsepsjonelt multivitamintilskudd (26,27). I en studie der kvinnen fikk folsyre som eneste vitamintilskudd, fant man ingen effekt på forekomst av leppe-/ganespalte (27).

I alle studier der man har funnet reduksjon av andre strukturelle misdannelser enn nevrالرrørsdefekter, har det vært brukt multivitaminer i tillegg til folsyre. Effekten kan derfor ikke assosieres til folsyre alene, men kan skyldes andre vitaminer som har vært gitt. Foreløpig har man kun holdepunkt for at perikonsepsjonell folsyretilskudd reduserer forekomst av nevrالرrørsdefekter.

ANBEFALINGER

De fleste strukturelle misdannelser opptrer tidlig i fosterutviklingen, ofte før kvinnen er oppmerksom på at hun er gravid. Nevralrørret er ferdig formet allerede 20-28 dager etter befruktning og effekten av folsyretilskuddet er nøye knyttet til den perikonsepsjonelle perioden. Nevralrørsdefekter kan kun forhindres dersom kvinnen har et høyt folatnivå i denne perioden (28). I praksis betyr det at folattilskuddet må startes før kvinnen blir gravid.

Folatdosen som er assosiert med prevensjon av første-gangs forekomst av nevrالرrørdefekter er 0,4-0,8 mg per dag. I 1992 anbefalte britiske helsemyndigheter at alle kvinner som planlegger graviditet bør ta folsyretabletter på 0,4 mg daglig fra det tidspunktet de forsøker å bli gravide (29). Tilsvarende anbefalinger er gitt av helsemyndighetene i Nederland, Australia, New Zealand og Kina.

Svært få graviditeter er imidlertid planlagte og dette har man i USA tatt konsekvensen av og anbefalt alle fertile kvinner å ha et folsyreinntak tilsvarende 0,4 mg daglig (30).

Folsyre finnes i mange matvarer. Gode folatkilder er lever, egg, grovt brød, frukt, appelsinjuice og grønnsaker, spesielt grønne grønnsaker som salat og spinat. Syntetisk folat i vitaminpreparater er mer varmestabilt og absorberes lettere i tarmen, men er ellers identisk med naturlig forekommende folat (21).

Man har per i dag ikke sikre data på folatinntaket hos norske, fertile kvinner. I land man kanskje kan sammenligne seg med som USA, er imidlertid inntaket av folatrike matvarer relativt lavt, hos kvinner gjennomsnittlig 0,2 mg per dag (21). I flere land har man derfor tilsatt folsyre til matvarer som brød, yoghurt, frokostblandinger og mel.

I 1993 anbefalte Statens helsetilsyn alle kvinner i fertil alder å spise litt ekstra av folatrike matvarer (31). Dette har imidlertid ikke hatt den forventede effekt, idet man i Norge har hatt en økning i antallet rapporterte tilfeller av nevrالرørdefekter i 1994 sammenlignet med foregående år (9). Statens Ernæringsråd har nå nedsatt en komite som skal vurdere om det norske kostholdet gir et tilstrekkelig høyt folatinntak eller om også norske kvinner trenger et syntetisk folsyretilskudd for å komme opp i en daglig anbefalt dose på 0,4 mg.

I alle land anbefales det at kvinner med kjent økt risiko for å få barn med nevrالرørdefekter tar 4 mg folsyre daglig fra minst en måned før planlagt graviditet til og med de tre første månedene i svangerskapet (31).

The American College of Obstetricians/Gynecologists anbefalte i 1993 at følgende pasientgrupper burde få behandling med 4 mg folsyre daglig ved planlagt graviditet: 1) par som tidligere har fått påvist nevrالرørdefekter hos fosteret, 2) par som hadde en nær slektning (søsken eller søskenbarn) med nevrالرørdefekt (risiko: 0,3–1,0%), 3) kvinner med insulin-krevende diabetes mellitus (risiko: 1%) og 4) kvinner med epilepsi som brukte valproat eller carbamazepin (risiko: 1%) (32).

Folsyretilskudd regnes for å være ufarlig. Legen bør imidlertid forsikre seg om at pasienten ikke har vitamin B12-mangel før man starter behandling. Folsyretilskudd er vist å kunne maskere tegn på vitamin B12-mangel og derfor utsette diagnosen, noe som kan medføre permanente nevrologiske skader (33).

Mange av de multivitaminpreparatene som selges i dagligvareforretninger i dag inneholder ikke folsyre. Tidligere fantes det i Norge kun reseptbelagte folsyretabletter i dosen 0,1 mg. Det finnes nå reseptfrie tabletter som inneholder 0,2 mg folsyre og som er til salgs i helsekost- og dagligvarebutikker.

REFERANSER

1. Michie CA. Neural tube defects in 18th century. *Lancet* 1991; **337**: 504.
2. Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology* 1996; **53**: 309-317.
3. Hale F. Pigs born without eyeballs. *J Hered* 1933; **24**: 105-106.
4. Cohlman SQ. Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital anomalies in the rat. *Science* 1953; **117**: 535-536.
5. Cohlman SQ. Congenital anomalies in the rat produced by excessive intake of vitamin A during pregnancy. *Pediatrics* 1954; **13**: 556-567.
6. Conway H. Effect of supplemental vitamin therapy on limitation of incidence of cleft lip and cleft palate in humans. *Plast Reconstr Surg* 1958; **22**: 450-453.
7. Hibbard BM. The role of folic acid in pregnancy – with particular reference to anaemia, abruption and abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1964; **71**: 529-542.
8. Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965; **i**: 1254.
9. Vollset SE, Irgens LM. Folsyre og svangerskap – sikker kunnskap, usikker praksis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; **116**: 217-218.
10. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects – results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; **338**: 131-137.
11. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the 1st occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1832-1835.
12. Yates JRW, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, Guzman-Rodriguez R, White M, Clark BJ. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? *Clin Genet* 1987; **31**: 279-287.
13. Ou CY, Stevenson RE, Brown VK, et al. 5,10 Metylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural tube defects. *Am J Med Genet* 1996; **63**: 610-614.
14. van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RPM, Frosst P, et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; **346**: 1070-1071.
15. Zhang J, Hagopian-Donaldson S, Serbedzija G, et al. Neural tube, skeletal and body wall defects in mice lacking transcription factor AP-2. *Nature* 1996; **381**: 238-241.
16. Zhao Q, Behringer RR, deCrombrugge B. Prenatal folic acid treatment suppresses acrania and meroanencephaly in mice mutant for the Cart 1 homeobox gene. *Nat Genet* 1996; **13**: 275-283.
17. Stein Z, Susser M, Gerhart S, Marolla F. *Famine and Development. The Dutch Hunger Winter of 1944-45*. London: Oxford University Press, 1975.

18. Duff EMW, Cooper ES, Danbury CM, Johnson BE, Serjeant GR. Neural tube defects in hurricane aftermath. *Lancet* 1991; **337**: 120-121.
19. Laurence KM, James N, Miller MH, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J* 1981; **282**: 1509-1511.
20. Smithells RW, Seller MJ, Harris R, Fielding DW, Schorah CJ, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention. *Lancet* 1983; **i**: 1027-1031.
21. Butterworth CE, Bendich A. Folic acid and the prevention of birth defects. *Annu Rev Nutr* 1996; **16**: 73-97.
22. Czeizel AE. Folic acid and prevention of birth defects. *JAMA* 1996; **275**: 1635.
23. Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996; **62**: 179-183.
24. Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995; **6**: 212-218.
25. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995; **59**: 536-545.
26. Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 1995; **346**: 393-396.
27. Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology* 1995; **51**: 71-78.
28. Sheppard S, Nevin NC, Seller MJ, et al. Neural tube defects recurrence after partial vitamin supplementation. *J Med Genet* 1989; **26**: 326-329.
29. Report from an Expert Advisory Group. Folic acid and the prevention of neural tube defects. London: Department of Health, 1992.
30. Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. Gjengitt i *JAMA* 1993; **269**: 1233-1238.
31. Tiltak som kan redusere forekomst av nevralsrørsdefekter. Rundskriv IK-4/93. Oslo: Statens helsetilsyn, 1993.
32. Rayburn WF, Stanley JR, Garrett ME. Periconceptional folate intake and neural tube defects. *J Am Coll Nutr* 1996; **15**: 121-125.
33. Campbell NRC. How safe are folic acid supplements? *Arch Intern Med* 1996; **156**: 1638-1644.