

# Folsyra skyddar mot neuralrörsdefekter

Men hur många kvinnor i fertil ålder har fått information om detta?

**Ett tillskott av folsyra före och under tidig graviditet har visat sig reducera antalet barn födda med neuralrörsdefekter. Ändå har informationen till kvinnor i fertil ålder i Sverige varit i det närmaste obefintlig. I många andra länder har man länge använt folsyra som kostsupplement samt som tillsats till vissa livsmedel. En nationell strategi bör utformas för att reducera antalet fall av neuralrörsdefekt i Sverige.**

Under perioden 1983–1996 föddes i Sverige mer än 850 barn med neuralrörsdefekter, »neural tube defects», NTD [1-5]. Samtidigt har ett betydande antal graviditeter avbrutits genom selektiv abort efter det att NTD konstaterats. Medan incidensen av anencefali har reducerats markant sedan fosterdiagnostiken byggdes ut i slutet av 1970-talet har frekvensen av spina bifida sjunkit relativt obetydligt, trots ett närmare hundraprocentigt utnyttjande av ultraljudsundersökning under graviditet.

En ökad förståelse för NTDs etiologi har under 1990-talet skapat nya möjligheter för primärprevention. Detta har man tagit fasta på i många länder, dock ej i Sverige.

## Författare

REINHOLD KIHLEBERG  
tekn lic, Österskär

THE-HUNG BUI  
biträdande överläkare, institutionen för molekylär medicin, kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska sjukhuset, Stockholm  
e-post: bui@gen.ks.se

CONNIE JÖRGENSEN  
docent, överläkare, kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Lund

LARS SÖDERHJELM  
professor emeritus, Stockholm.

En minskad förekomst av NTD har observerats hos foster/barn till kvinnor som före konception och under graviditetens inledande skede tagit ett kosttillskott innehållande B-vitaminet folsyra [6-12]. Genomförandet av en studie [13], i vilken inget samband noterades, har senare ifrågasatts [11]. Den skyddande effekten av ett folsyrasupplement påvisades också i några tidiga interventionsstudier, vilka emellertid ej var vetenskapligt invändningsfria med avseende på randomisering eller deltagarantal [14-18].

## Multicenterstudie

Av detta skäl inleddes i Storbritannien i mitten av 1980-talet en multicenterstudie med deltagande av sju länder, den s k MRC-studien (Medical Research Council, England). Undersökningen, som omfattade 1 817 kvinnor med förhöjd risk (tidigare NTD-graviditet), avbröts i förtid 1991 eftersom resultaten visade en markant reduktion (72 procent) av antalet fall av NTD i de grupper som givits folsyra [19].

En utvärderingsgrupp bedömde resultatet vara giltigt även för kvinnor med en normal risknivå [20], vilket bekräftades 1992 när resultaten från en annan interventionsstudie publicerades [21]. I denna studie gavs multivitaminer med folsyra till förstagsångsfödorskor. I behandlingsgruppen (n=2 104) noterades inga fall av NTD, jämfört med sex fall i kontrollgruppen (n=2 052). Den totala incidensen i kontrollgruppen är högre än den som uppskattas i Sverige.

I MRC-interventionsstudien [19] gavs 4 mg folsyra per dag till kvinnor som tidigare drabbats av en NTD-graviditet. Man valde en hög dos eftersom det skulle ha varit svårt att få stöd för en förnyad undersökning om en låg dos inte hade visat effekt. I interventionsstudien, som omfattade kvinnor som inte tidigare fött barn [21], gavs 0,8 mg. Inga egentliga försök har gjorts att fastställa minsta mängd folsyra med signifikant skyddseffekt eller vilken mängd som ger ett optimalt skydd för individer i normalrisk- respektive högriskgrupp.

Några tidiga, ej randomiserade interventionsstudier [14, 16, 22] påvisade emellertid en signifikant nedgång av

**I Norge** har man tagit fram en informationsbroschyr om folsyra och neuralrörsdefekter riktad till personal inom hälsosektorn (Statens Ernæringsråd, Oslo).

antalet fall av NTD bland kvinnor med förhöjd upprepningsrisk efter tillförsel av endast 0,36 mg folsyra dagligen (OR, oddsratio, 0,11; 95 procents konfidensintervall 0,01–0,85) [23].

Den dominerande uppfattningen internationellt är att extra tillförsel av 0,4 mg folsyra per dag torde ge ett adekvat skydd. För kvinnor som av olika skäl bedöms löpa en ökad risk (främst tidigare NTD-graviditet, men även vid vissa sjukdomar eller mediciner) rekommenderas en tillförsel av 4–5 mg per dag. En kritisk utvärdering av befintliga undersökningar har nyligen genomförts i en s k »Cochrane review» [23]. De viktigaste resultaten citeras här i fri översättning: Perikonceptionell tillförsel av folsyra ger en väsentlig reduktion av incidensen av neuralrörsdefekter, OR 0,28 (95 procent konfidensintervall 0,15–0,53). Nedsättningen är likartad för förstagsångsdefekter – i de fall modern ej tidigare har haft ett foster eller ett barn med NTD, OR 0,13 (95 procents konfidensintervall 0,03–0,65) – och för återkommande defekter, OR 0,32 (95 procents konfidensintervall 0,16–0,64).

## Prevalens av NTD

Enligt svenska myndigheter är förekomsten av NTD väsentligt högre i län-

der där man agerat för att höja kvinnornas folsyraintag än den är i Sverige [24]. I synnerhet har England framhållits som ett högriskland. Även om detta var fallet tidigare visar statistikuppgifter från slutet av 1980- och början av 1990-talet en annan bild [25-27]. Prevalensen av NTD i England och Wales, som var hög på 1970-talet, sjönk med närmare 80 procent mellan 1972 och 1985. Detta kan endast delvis förklaras av det ökande antalet selektiva aborter [28]. Incidensen i Sverige mellan 1992 och 1996 av barn födda med anencefali och spina bifida har varierat mellan 0,28 och 0,41 per 1 000 födda [1-5], vilket kan jämföras med < 0,2 i England och Wales [27, 29].

Det låga antalet barn som föds med NTD i Storbritannien är sannolikt en följd av att man där som screeningmetod utnyttjar såväl ultraljud som serumbestämning av alfafetoprotein hos den blivande modern. Även siffrorna från Storbritannien för »total» incidens [30], inkluderande graviditeter som avbryts på grund av foster med neuralrörsdefekter, ligger snarare lägre än motsvarande uppskattning i Sverige (ca 1,0 per 1 000 födda).

### Homocystein och defekt i folatomsättningen

Vid ett otillräckligt intag av folsyra/folater, liksom även av vitamin B<sub>12</sub>, ökar nivån i blodet av homocystein (Hcy), en metabolit i aminosyraomsättningen som normalt förekommer i mycket låga koncentrationer [31]. Redan för 30 år sedan angavs Hcy ha ogynnsamma toxiska effekter på kärlsystemet [32]. Hcy-tillförsel har bl a utnyttjats för att inducera NTD i en djurmodell [33], och förhöjda nivåer av Hcy har rapporterats hos mödrar som fött barn med NTD [34, 35].

Under 1980-talet upptäcktes en mutation som påverkar ett viktigt enzym i folatomsättningen, med nedsatt aktivitet som följd [36]. Enzymet, metylen-tetrahydrofolatreduktas (MTHFR) deltar i remetyleringen av Hcy till metionin [37]. Mutationen är vanligt förekommande; andelen homozygoter i en normalbefolkning synes ligga omkring 8-12 procent i många länder, inklusive Sverige [38-42].

Hos individer med denna enzymdefekt och ett folatintag i nedre normalområdet stiger halten av Hcy [43, 44], vilket tyder på ett ökat behov av folsyra. Frekvensen av denna mutation har visats vara förhöjd i familjer med barn som drabbats av NTD; genförändringen betraktas därför som en riskfaktor för uppkomst av NTD [38, 45, 46].

Ytterligare en vanlig mutation i samma gen har nyligen påvisats, och dubbel heterozygoti för de båda mutationerna

rapporterats påverka såväl enzymaktivitet som Hcy- och folatomsättning [47]. Tillsammans anges mutationerna kunna förklara högst 30-50 procent av folsyrens kliniska effekter [48].

### Rekommendationer om folatintag

De nya nordiska näringsrekommendationerna (NNR) för folater/folsyra anger 300 µg per dag för både kvinnor och män [49]. Eftersom medelintaget för kvinnor i Sverige ligger under 200 µg [50] är det ett avsevärt steg mellan önskvärt och faktiskt intag. Läkare och myndigheter i många länder förordar dessutom ett extra intag av 400-500 µg folsyra per dag som ett skydd mot NTD för kvinnor i fertil ålder, alternativt för kvinnor som planerar en graviditet.

Stabiliteten hos kostens komplexa folater är låg; avsevärda förluster sker vid matlagning [51]. Folaternas upptag i tarmen påverkas dessutom bl a av konjugasinhibitorer i vissa livsmedel, vilket innebär en ca 50 procents reducerad biotillgänglighet i en blandad kost [52]. Den enkla syntetiska föreningen folsyra, som finns i vitaminberedningar, är stabilare och absorptionen är väsentligt högre än den hos kostfolater.

Det torde därför vara inte bara orealistiskt utan också direkt felaktigt att som enda råd uppmana kvinnor att öka sin konsumtion av frukt och grönsaker för att minska risken att få barn med NTD. Detta illustreras av en nyligen publicerad studie i vilken tillförsel av 400 µg folsyra, som kostsupplement eller i ett berikat livsmedel, resulterade i förhöjda nivåer av folater i röda blodkroppar (RBC), medan ett intag av 400 µg kostfolater inte medförde någon signifikant höjning [53].

Folathalten i RBC, som visats vara en god indikator på folatstatus, har även utnyttjats som en markör för risknivån avseende NTD. Enligt en studie baserad på blodprov från mer än 56 000 gravida är risken för att fostret skall drabbas av NTD omkring åtta gånger större hos kvinnor med låg halt av RBC-folat än hos kvinnor i gruppen som hade den högsta folatnivån [54]. Det förelåg ett kontinuerligt dos-respons samband mellan folatnivåer i RBC och risk för NTD.

### Folatintag, Hcy-koncentration och graviditetskomplikationer

Ett samband har noterats mellan å ena sidan ett lågt folatintag, låga halter av folat i serum eller RBC och förhöjda nivåer av Hcy och å andra sidan för tidig födsel/låg födelsevikt [55-58] samt olika graviditetskomplikationer (t ex preeklampsi [58-60], infarkter i placentan och abruptio placentae [61-63]). Kvinnor med upprepade, oförklarade

missfall synes i många fall ha ett lågt folatstatus eller förhöjda halter av cirkulerande Hcy [61, 64-66]. Homozygoti för mutationen i MTHFR-genen, som medför förhöjda Hcy-nivåer i blodet, har visats vara förenad med två till tre gånger större risk för tidiga spontana aborter [67].

En extra tillförsel av folsyra till kvinnor före och under graviditet kan således vara värdefull även av andra skäl än att reducera risken för NTD. I vissa länder är dessutom anemier till följd av folatbrist fortfarande ett stort problem [68]. I föreslagna nya rekommendationer i USA [69] tillråds gravida att inta 600 µg folsyra per dag, vilket är 50 procent mer än vad som anges i NNR [49].

### Åtgärder för att reducera NTD

Direkt efter publiceringen 1991 av MRC-interventionsstudien [19] informerade hälsoministeriet alla läkare i Storbritannien om betydelsen av ett folsyratillskott före och under tidig graviditet. Informationen har senare kompletterats bl a med utbildning av personal inom hälsosektorn och omfattande kampanjer i massmedierna [70].

En framgångsrik informationskampanj har genomförts även i Holland [71, 72]. I en uppföljande studie intog ca 70 procent av de tillfrågade gravida kvinnorna (n=575) ett dagligt folsyrasupplement på 500 µg [73]. I Norge har man inlett en informationskampanj inriktad på folsyrasupplement [74]. En dansk arbetsgrupp framhåller att incidensen av NTD i Danmark kommer att sjunka om folsyra-/folatintaget hos fertila kvinnor kan höjas [75].

Tidigare har föreslagits att kvinnor i Sverige med ökad risk (tidigare NTD-graviditet) skall ges ett dagligt folsyrasupplement på 5 mg perikonceptionellt [76]. Men i avsaknad av en förankring hos myndighet och/eller specialistföreningar synes rekommendationen inte ha blivit allmänt känd bland gynekologer och övriga läkare. Förslag har vidare framförts att alla kvinnor i fertil ålder bör rådas/hjälpas att öka sitt folsyraintag [77]. Närmare 95 procent av samtliga fall av NTD inträffar nämligen hos kvinnor utan känd familjehistoria avseende NTD [78].

Till denna stora målgrupp har informationen i Sverige varit i det närmaste obefintlig, med undantag för ett meddelandeblad till mödravårdscentraler och gynekologer, i maj 1996, från Socialstyrelsen och Livsmedelsverket [24], som dock är föga klagande:

»Myndigheterna vill idag avvakta den ovan nämnda utredningen, och kan därför i nuläget inte officiellt aktivt rekommendera kvinnor som tänker skaffa barn att komplettera med kosttill-

skott». Vidare sägs att »Frågan om en eventuell berikning med folsyra håller på att utredas och man räknar med att kunna lämna besked i mitten av maj» (1996). Något besked har emellertid till dags dato ej lämnats.

Som kontrast är rekommendationerna i många andra länder tämligen entydiga: kvinnor som kan bli gravida, eller, i vissa länder, kvinnor som planerar en graviditet, bör inta ett extra tillskott av 400–500 µg folsyra per dag. I Tyskland har fem läkarförbund i ett gemensamt uttalande ställt sig bakom en sådan rekommendation [79], i Australien har myndigheterna föreslagit att kvinnor med liten risk skall erbjudas ett dagligt folsyrasupplement på 500 µg [80]. I USA berikas sedan den 1 januari 1998 allt mjöl och alla mjölprodukter med folsyra [81], medan såväl folsyra som vitamin B<sub>6</sub> och B<sub>12</sub> tillsätts mjöl i Ungern [82]. Kina har inlett ett nationellt åtgärdsprogram (1995). Med hjälp av folsyratabletter, som erbjuds i samband med en undersökning vid inregistrering för giftermål, avser man att minska antalet fall av NTD.

### Konklusion

Som framgår ovan har det visats att ett tillskott av folsyra en månad före konception och under graviditetens första tre månader reducerar antalet fall av NTD såväl hos kvinnor med normal risk som hos kvinnor med ökad upprepningsrisk (tidigare foster/barn med NTD). Ett flertal studier indikerar därjämte att extra folsyra skulle kunna minska frekvensen av vissa graviditetskomplikationer.

Men hur många kvinnor i fertil ålder i Sverige är medvetna om folsyrans skyddseffekter? Det krävs information och klara rekommendationer från läkare, specialistföreningar och myndigheter samt åtgärder för att förbättra kvinnors möjligheter att höja sitt intag av folsyra/folater.

Bland tillämpade lösningar i andra länder kan nämnas folsyraberikning av mjöl och andra livsmedelsprodukter, t ex vissa brödsorter, frukostcerealier, juicer etc. I vissa länder inriktas rekommendationerna främst på kostsupplement (folsyratabletter). Optimalt torde vara en kombination av livsmedelsberikning, kostsupplement och en förbättrad kostsammansättning [77].

Sju år efter det att folsyratillförsel visats reducera antalet barn födda med NTD, och snart fyra år efter det att en officiell arbetsgrupp bildats i Sverige för att utreda sambandet folsyra–NTD, borde det vara hög tid att presentera en strategi som innefattar en stringent information till målgruppen, dvs kvinnor i fertil ålder, beträffande tillgängliga fakta och möjligheter!

### Referenser

1. Socialstyrelsen, Epidemiologiskt Centrum. Det svenska missbildningsregistrets verksamhet 1992, 1993, 1994, 1995 och 1996.
11. Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, Morland K, Harris JA. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology* 1995; 6: 219–26.
15. Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *BMJ* 1981; 282: 1509–11.
19. MRC Vitamin Study Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–7.
20. Department of Health. Folic acid and the prevention of neural tube defects. Report from an expert advisory group. London: Department of Health, 1992.
21. 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.
23. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins to prevent neural tube defects. (Cochrane review). In: *The Cochrane Library* 1998, Issue 4: 1–13.
24. Socialstyrelsen. Aktuellt i folsyrafrågan. Mottagare: Mödravårdscentraler och gynekologer. Information från Livsmedelsverket och Socialstyrelsen gemensamt. Meddelandeblad 1996; 8.
27. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual report 1993. Roma: The International centre for birth defects, 1995.
33. Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: Effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 15227–32.
35. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee Y, Conley MR, Weir DG et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 1995; 345: 149–51.
38. van der Put NMJ, Eskes TKAB, Blom HJ. Is the common 677 C→T mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene a risk factor for neural tube defects? A meta analyses. *QJM* 1997; 90: 111–5.
53. Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996; 347: 657–9.
54. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DC, Scott JM. Folate levels and neural tube defects – implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 1698–702.
57. Scholl TO, Hediger ML, Shall JI, Chor-San Khoo, Fischer RL. Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 520–5.
58. Vollset SE, Bjorke-Monsen AL, Irgens LM, Gjessing HK, Emblem BM, Ueland PM et al. Plasma total homocysteine and previous pregnancies: the Hordaland homocysteine study. Abstract. *The Neth J Med* 1998; 52 (suppl): S34.
67. Nelen WLD, Steegers EAP, Eskes TKAB, Blom HJ. Genetic risk factor for

unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet* 1997; 350: 861.

76. Annerén G. Erbjud folsyrabehandling till kvinnor med ökad risk att föda barn med neuralrörsdefekt. *Läkartidningen* 1991; 88: 4110.

77. Kihlberg R. Folsyra skyddar mot neuralrörsdefekt. Alla kvinnor i fertil ålder bör öka sitt folsyrintag. *Läkartidningen* 1995; 92: 508–12.

*En fullständig referenslista kan erhållas från tekn lic Reinhold Kihlberg, Riddarvägen 37 B, 184 51 Österskär.*

e-post:

reinhold.kihlberg@osteraker.mail.telia.com

*Se även medicinsk kommentar i detta nummer.*

### Summary

**Folic acid provides protection against neural tube defects; but how many women of reproductive age have been informed about this?**

Reinhold Kihlberg, The-Hung Bui, Connie Jörgensen, Lars Söderhjelm

*Läkartidningen* 1999; 96: 1961–3.

The involvement of folic acid in the aetiology of neural tube defects (NTDs) has been discussed for decades. Both observational and controlled intervention trials have shown periconceptional folic acid supplementation (PFAS) to significantly reduce the incidence both of first-time and recurrent NTDs. PFAS may also be associated with reduction in the incidence of certain other congenital malformations, preterm delivery, and intra-uterine growth retardation. However, the mechanism whereby folic acid exerts its protective effect remains unclear. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase was the first folate-related enzyme to be associated with an increased risk of NTDs. This genetic variant may result in increased plasma homocysteine levels, which have been linked to an increased risk of NTDs. The folate-dependent genetic variants known today can explain no more than 30–50 per cent of the observed protective effect of folate. However, available evidence suggests low maternal folate status itself to be the major determinant of NTD risk. Since the vast majority of NTDs are first occurrences, and in Sweden a large proportion of fetuses with spina bifida remain undetected at routine ultrasonography during pregnancy, primary prevention by means of PFAS represents a major potential public health asset, capable of reducing both mortality and morbidity due to NTDs. Accordingly, implementation of a national strategy to reduce the incidence of NTDs, and promote awareness among health care providers and women of reproductive age of the benefits of PFAS is strongly to be recommended. Although supplemental folic acid tablets are the best proven means of improving folate status, compliance may be a problem, which emphasises the importance of considering a nutrient fortification programme as a complementary strategy for reducing the incidence of NTDs.

*Correspondence:* Dr The-Hung Bui, Senior Consultant, Dept of Clinical Genetics, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.