

Sverige bör införa obligatorisk folsyraberikning – nu

Antalet neuralrörsdefekter minskar och skyddet mot stora folksjukdomar ökar

MARGARETHA JÄGERSTAD, professor, institutionen för livsmedelsvetenskap, Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala; medlem i SLVs expertgrupp för kost-hälsa
 margaretha.jagerstad@lmv.slu.se

I Sverige inträffar årligen ca 100 000 graviditeter som fullföljs, varav en stor del är oplanerade. Ett hundratal av dessa graviditeter drabbas av skador på fostrets neuralrör, vilket leder till ryggmärgsbräck (spina bifida) eller hjärnskador (t ex anencefali). De svåraste skadorna leder till missfall, och många fall (60–70) upptäcks vid ultraljudsundersökningen på mödravårdscentralen från 16:e till 18:e veckan. Dessa gravida kvinnor erbjuds abort, som sker relativt sent i graviditeten. Omkring 25–30 barn med ryggmärgsbräck föds årligen i Sverige, med svåra och livslånga funktionshinder som följd [1].

På 1990-talet kom studier som visade att folsyratillförsel minskar risken för neuralrörsdefekt. Eftersom neuralröret anläggs tidigt och sluts redan i 3:e–4:e veckan, innan kvinnan är medveten om att hon är gravid, måste folsyratillförseln vara tillräcklig redan när befruktningen sker. För att lösa detta i praktiken har många länder infört obligatorisk folsyraberikning av mjöl eller bröd. USA införde detta redan 1998, och flera länder, t ex Kanada, Chile, Australien och Nya Zeeland, har följt efter. Uppföljningsstudier har visat att frekvensen drabbade graviditeter/foster har sjunkit med mellan 20 och 70 procent i de länder som infört obligatorisk berikning [1]. I många EU-länder diskuteras nu folsyraberikning, men än är det bara Irland som fattat beslut om detta.

Svenska experter splittrade i frågan

I Sverige gav Livsmedelsverket och Socialstyrelsen Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) i uppdrag att utreda nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekt. SBU-utredningen publicerades i våras, med slutsatsen att den inte entydigt kunde rekommendera obligatorisk folsyraberikning av mjöl [1].

Under våren har utredningen sänts på remiss, och svaren har visat att experter och beslutsfattare är splittrade i denna fråga. Som folatforskare och medlem i Livsmedelverkets expertgrupp för kost-hälsafrågor har jag fört fram synpunkter i vårens remissomgång. I denna debattartikel bygger jag vidare på dessa remissynpunkter och ger huvudskälen som talar för berikning.

Stort gap mellan faktiskt folatintag och rekommendationer

I Sverige rekommenderas kvinnor i barnafödande åldrar att äta 400 µg folat per dag. Under graviditet och amning rekommenderas 500 µg folat per dag [2]. De stora nationella kostundersökningarna som Livsmedelsverket utförde under 1980-talet [3] och tio år senare [4] visar att medel-/medianintaget av folat bland kvinnor i barnafödande ålder ligger på ca 200 µg per dag. Den genomsnittliga intagsnivån är ganska lika mellan de två studierna gjorda med tio års mellanrum. Dessa siffror över-

ensstämmer också med kostvaneundersökningar i flertalet västländer som ännu inte infört folsyraberikning. I en genomgång av folatintaget i flera EU-länder hamnade medel- och spridningsvärden på 291 µg per dag (197–326) för män och 247 µg per dag (168–320) för kvinnor [5].

Kan man lita på intagssiffrorna för folater?

Insamlingen av kostdata kan baseras på mer eller mindre validerade frekvensformulär, intervjuer eller kostregistreringar. Beräkningen av folatintaget baseras på kostdatabaser med medelvärden på folatinnehåll framtagna med mikrobiologisk analysmetod.

Under senare år har analysmetoderna för kostens folater förfinats och kontrollerats med mer selektiva metoder baserade på kromatografiska metoder (HPLC eller LCMS). Vi fann då att folathalterna storleksmässigt överensstämmer ganska bra vid en jämförelse mellan dessa förfinade analysmetoder och den mindre selektiva mikrobiologiska analysmetoden [6–9]. Därtill kan naturliga folater förstöras i hanteringen av livsmedel från jord till bord. Detta tar moderna kostberäkningsprogram i beaktande och korrigerar för. Dagens kunskap om folatintag bland kvinnor i barnafödande ålder är därför enligt

FAKTA 1

Folat är ett samlingsnamn för alla syntetiska och naturliga (reducerade, substituerade och konjugerade) folatformer. **Folsyra** är namnet på den syntetiska (oxiderade) formen.

SAMMANFATTAT

Artikeln pläderar för obligatorisk folsyraberikning av flera skäl:
Länder som infört obligatorisk folsyraberikning har dokumenterat signifikant minskad frekvens av ryggmärgsbräck.
Kvinnor i barnafödande ålder intar idag i genomsnitt endast hälften av de folatmängder som rekommenderas i vårt land.
Adekvat folatillförsel måste finnas redan i samband med befruktningen. Eftersom en stor andel graviditeter är oplanerade kan kvinnorna inte gardera sig genom att individuellt öka folatintaget via sina ordinarie kostvanor. Det är också för sent i samband med det första besöket vid mödravårdscentralen. **Folsyraberikning** skulle resultera i bättre balans mellan intag och rekommendationer under hela graviditeten och amningen.
Även andra grupper i befolkningen som underkonsumerar folater skulle gynnas, t ex låg-energiförbrukare, glutenintoleranta m fl.
Indikationer på flera andra positiva hälsoeffekter än för reproduktionen av ett adekvat folatintag finns i litteraturen. En befarad ökad cancerrisk vid överkonsumtion av folater har av andra länders expertgrupper som infört obligatorisk folsyraberikning inte bedömts överväga nyttan av att berika.

»Dagens kunskap om folatintag bland kvinnor i barnafödande ålder är därför enligt min mening ganska korrekt uppskattad, och nivån ligger på omkring hälften av rekommendationerna.«

min mening ganska korrekt uppskattad, och nivån ligger på omkring hälften av rekommendationerna.

Folatstatus och neuralrörsdefekt

Ett annat sätt att värdera om folatintaget är tillräckligt är att beakta folatstatus, dvs halter i blod och vävnader. Folathalter i serum/plasma varierar över dygnet och speglar intaget/absorptionen och den aktiva folatmetabolismen. Folathalten i erythrocyterna anses bättre korrelera med kroppens folatdepåer. I en ny studie [10] visas erythrocytfolathalterna för icke-gravida kvinnor i barnafödande åldrar respektive incidensen av neuralrörsdefekt i tre asiatiska städer (Tabell I). I Tabell II visas risken för neuralrörsdefekt och procentuell fördelning av erythrocytfolater i olika riskintervall för neuralrörsdefekt från en irländsk studie [11].

Tabell II har kompletterats med procentuell fördelning av erythrocytfolatvärden (värden från screening före interventionen) hos svenska kvinnor i fertil ålder, hämtade från två mindre interventionsstudier utförda vid vår institution. I Tyskland är det endast 13 procent av kvinnorna i åldern 18–40 år som har erythrocytfolatvärden >900 nmol/l [12]. Vi har i dessa två oberoende interventionsstudier från Uppsala (Tabell II) funnit att en ökning av folatintaget i storleksordningen 100–150 µg folat/dag höjer erythrocytfolaterna med 20 procent [V Öhrvik, Uppsala, pers medd; 2007; 13]. Jag anser att de begränsade data som vi har rörande svenska kvinnors erythrocytfolatvärden stöder aktuella folatintagsdata, som ligger i linje med incidensen av neuralrörsdefekt i Sverige jämfört med andra länder.

Nytta mot risk

SBU-utredningen är starkt polariserad och avgränsad när den väger nyttan av att berika mjölk med folsyra i syfte att minska risken att föda barn med neuralrörsdefekt mot andra hälsorisker. Utredningen går systematiskt igenom olika hälsorisker som diskuteras och beskrivs i litteraturen, som maskering av vitamin B₁₂, tvillinggraviditeter och cancerrisk. Utredningen konstaterar att litteraturen är motstridig och svårtolkad, och

TABELL I. Incidens av neuralrörsdefekt (NTD) per 10 000 födda och erythrocytvärden i tre asiatiska länder [10].

Region	NTD-incidens	Erythrocytfolatvärden, nmol/l	n
Peking	30/10 000	563	220
Kuala Lumpur	24/10 000	674	389
Jakarta	15/10 000	872	129

några vetenskapligt entydiga bevis för risker med folsyraberikning kan SBU-utredningen inte presentera för någon av dessa faktorer.

Genom att ändå hänvisa till nya artiklar som presenterar farhågor och hypoteser om cancerrisker vid höga intag baserade på djurexperimentella studier och enstaka epidemiologiska studier försätter SBU-utredningen sig i en svår sits. Alla som följt kost-cancerfrågan under de senaste decennierna vet att det krävs flera mycket stora och långa epidemiologiska studier för att entydigt kunna visa eller motbevisa att ett enskilt essentiellt näringsämne vid fysiologiska intag ökar eller minskar risken för cancer. Sannolikt behövs intag som är två till tre gånger högre än rekommendationerna, i analogi med den finska ATPBCCPS-studien med antioxidanter i pillerform som gavs i överdoser under lång tid [14].

Cancerrisk eller cancerskydd

SBU-utredningen nämner bara i förbigående att det finns studier som indikerar (men ännu inte entydigt bevisar) att ett lågt folatstatus ökar cancerrisken och att ett högt folatstatus minskar cancerrisken. Den gör alltså ingen som helst värdering av litteraturen om folsyrans cancerskyddande effekter, trots att relativt omfattande studier om detta har publicerats under de senaste decennierna.

En av de senaste studierna är en bröstcancerstudie från Malmö som omfattade 12 000 kvinnor >50 år [15]. Den högsta folatintagspercentilen (349 µg) hade där 44 procent lägre bröstcancerrisk än den lägsta percentilen (178 µg). Folsyrans skyddande respektive riskpotentierande förmåga på cancersjukdomarna bör naturligtvis undersökas parallellt och vägas mot varandra samt grundas på metaanalyser av hög kvalitet.

Andra positiva skyddseffekter av ett optimalt folatstatus som indikerats (men ännu inte anses vetenskapligt bevisade)

TABELL II. Risk för neuralrörsdefekt (NTD) per 10 000 födda i relation till erythrocytfolatvärden och procentuell andel bland NTD-fall och kontroller inom olika erythrocytfolatintervall på Irland [11]. Motsvarande fördelning av erythrocytfolatvärden från två screeningkohorter av svenska icke-gravida kvinnor [Öhrvik, Uppsala, pers medd; 2007 presenteras som jämförelse; 13]. CI = konfidensintervall.

NTD-risk, Irland	Erythrocytfolat, nmol/l	Fall, Irland, procent n=81	Kontroller, Irland, procent n=266	Icke-gravida, Uppsala, procent [pers medd] n=67, 25–60 år	Icke-gravida, Uppsala, procent [13] n=30, 25–30 år
66/10 000 (95 procents CI 33; 117)	0–339	13,1	3,8	0	0
32/10 000 (95 procents CI 17; 55)	340–452	15,5	9,0	6	3
23/10 000 (95 procents CI 16; 33)	453–679	34,5	28,2	27	60
16/10 000 (95 procents CI 10; 24)	680–905	23,8	29,0	37	20
8/10 000 (95 procents CI 10; 24)	>906	13,1	30,0	30	17

FAKTA 2

Grupper som inte når upp till rekommenderade folatnivåer

- Kvinnor i barnafödande ålder (18–40 år), ca 2 miljoner (RDI 400 µg/dag) [2]
- Cirka 100 000 kvinnor varje år som blir gravida (RDI 500 µg/dag) [2]
- Cirka 100 000 ammande kvinnor (RDI 500 µg/dag) [2]

- Glutenintoleranta och andra med malabsorptionsbesvär
- Genetisk polymorfism [19]
- Lågenergiförbrukare/fysiskt inaktiva inom hela befolkningen (RDI 300 µg/dag) [2-4]

RDI = rekommenderat dagligt intag.

är skydd mot andra missbildningar under graviditeten, förbättrade kognitiva funktioner i anslutning till inlärning och minnesförmåga, demenssjukdomar, alzheimer [16], skydd mot viss typ av stroke [17] och sänkning av förhöjda homocysteinnivåer, som är en riskmarkör för kardiovaskulära sjukdomar [18]. Dessa möjliga positiva hälsoeffekter diskuteras alltså inte i SBU-utredningen. Det finns också en genetisk polymorfism hos befolkningen som antyder att 10 procent av befolkningen på grund av detta har förhöjda folatbehov för att kompensera för en defekt produktion av enzymer involverade i folatmetabolismen [19]. Inte heller denna aspekt vägs in i SBU-utredningens slutsatser.

Skäl för folsyraberikning nu!

Kunskapsläget visar klart att folatintaget hos kvinnor i barnafödande ålder inte når upp till de rekommendationer som gäller för att skydda mot neuralrördefekt. Indikationerna på andra hälsoskyddande effekter av ett högre folatintag respektive eventuella risker är ännu inte evidensbaserade. Att de positiva hälsoeffekterna överväger eventuella risker är fullt möj-

»Ett berikningsbeslut bör inte ha samma snäva syn som SBU-utredningen, dvs att sätta antalet födda med neuralrördefekter mot en förmodad men ännu inte evidensbaserad cancerrisk vid överkonsumtion av folater.«

ligt. Genom att länder som USA och Kanada infört obligatorisk berikning och dessutom tillåter frivillig berikning sedan tio år, är det deras befolkningar som först gynnas och som tar eventuella risker.

Ett berikningsbeslut bör inte ha samma snäva syn som SBU-utredningen, dvs att sätta antalet födda med neuralrördefekter mot en förmodad men ännu inte evidensbaserad cancerrisk vid överkonsumtion av folater. Man bör se till hela befolkningens behov. Det finns grupper i befolkningen som idag inte når upp till folatrekommendationerna (Fakta 2). En obligatorisk berikning är det snabbaste sättet att nå målgrupperna, och den kan också enkelt kontrolleras. Frivillig berikning är mer svårkontrollerad och når inte målgrupperna lika effektivt. Dessutom kan andelen i befolkningen som överkonsumerar folat då bli större.

I höst kommer Livsmedelsverket att besluta i berikningsfrågan. Oavsett om beslutet blir ett ja till berikning eller avvakande är det viktigt att redan nu initiera och planera studier för att uppdatera folatintag och status hos kvinnor i barnafödande åldrar och noga följa och kontinuerligt värdera kvaliteten i litteraturen om folaternas fysiologiska effekter – både de hälso-skyddande effekterna och riskaspekter vid högre intagsnivåer. För att få tillräcklig tyngd i detta viktiga arbete är en EU-gemensam samverkan och policy önskvärd.

■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrördefekter. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: SBU; 2007. Rapport 183.
2. Becker W, Lyhne N, Pedersen AN, Aro A, Fogelholm M, Thorsdottir I, et al. Nordic nutrition recommendations 2004 – integrating nutrition and physical activity. Scand J Nutr. 2004;48:178-87.
3. HULK 1989. Befolkningens kostvanor och näringsintag i Sverige 1989. Metod- och resultatanalys. Uppsala: Livsmedelsverket; 1989.
4. Riksmaten 1997–98. Kostvanor och näringsintag i Sverige. Metod- och resultatanalys. Uppsala: Livsmedelsverket; 2002..
5. De Bree A, van Dusseldorp M, Brouwer IA, van het Hof KH, Steegers-Theunissen RP. Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. Eur J Clin Nutr. 1997;51:643-60.
6. Patring J, Jastrebova J. Application of liquid chromatography-electrospray ionisation mass spectrometry for determination of dietary folates: effects of buffer nature and mobile phase composition on sensitivity and selectivity. J Chromatogr A. 2007;1143:72-82.
7. Stea TH, Johansson M, Jägerstad M, Fröhlich W. Retention of folates in processed peas, potatoes and broccoli for use in large-scale service system. Food Chemistry. 2007; 10(3):1095-107.
8. Johansson M, Jägerstad M, Fröhlich W. Folate in lettuce – a pilot study. Scand J Food Nutr. 2007; 51(1):22-30.
9. Johansson M, Furuhausen C, Fröhlich W, Jägerstad M. Folate content in frozen vegetarian ready meals and folate retention after different reheating methods. LMW-Food Science and Technology. In press 2007.
10. Green TJ, Skeaff CM, Venn BJ, Rockell JE, Todd JM, Khor GL, et al. Red cell folate and predicted neural tube defect rate in three Asian cities. Asia Pac J Clin Nutr. 2007;16(2):269-73.
11. Daly L, Kirk PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. JAMA. 1995;274:1698-702.
12. Thamm M, Mensink GB, Thierfelder W. Folic acid intake in child-bearing age. Gesundheitswesen. 1999;61:S207-12.
13. Johansson M, Witthöft CM, Bruce Å, Jägerstad M. Study of wheat breakfast rolls fortified with folic acid. The effect on folate status in women during a 3-month intervention. Eur J Nutr. 2002;41:279-86.
14. Alpha-Tocopherol BCCPS. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancers and other cancers in male smokers. N Engl J Med. 1994;330:1029-35.
15. Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Olsson H, Wirfält E. High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmö Diet and Cancer cohort. Am J Clin Nutr. 2007;86:434-43.
16. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2002;346:476-83.
17. Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Stegmayr B, Hallmans G, Nilsson TK, et al. Folate, vitamin B12, and risk of ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective, nested case-referent study of plasma concentrations and dietary intake. Stroke. 2005;36(7):1426-31.
18. Brouwer IA, van Dusseldorp M, Thomas CM, Duran M, Hautvast JG, Eskes TK, et al. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. Am J Clin Nutr. 1999;69:99-104.
19. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in diseases processes. Mol Genet Metab. 2000;71:121-38.