

Nej, ingen folsyraberikning till alla i Sverige – i alla fall inte ännu

Cancer och hjärt-kärlsjukdomar kan öka och troliga DNA-förändringar oroar

GÖRAN HALLMANS, professor, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, näringsforskning, Umeå universitet; medlem i SLVs expertgrupp för kost-hälsa
goran.hallmans@nutrires.umu.se

Sedan 1996 och 1997 har obligatorisk folsyraberikning av vetemjöl ägt rum i USA och Kanada. När berikningen infördes uppfattades den som ett mycket viktigt instrument för att förbättra folkhälsan i respektive land. Sedan dess har ett antal andra länder följt efter. Syftet med berikningen är att minska antalet neuralrördefekter (ryggmärgbräck). SBU har nyligen bedömt de undersökningar som gjorts på området [1]. Sammantaget anses de ha ett begränsat bevisvärde, men alla undersökningar pekar mot att det finns en effekt.

Antalet fall av neuralrördefekt minskar något

Omräknat till svenska förhållanden och med hänsyn tagen till samtliga undersökningar på området beräknas enligt SBU-rapporten antalet fall som föds med neuralrördefekt minska med cirka fem per år i Sverige (en skattad minskning på 25 procent). Samtidigt har man skattat att antalet sent avbrutna graviditeter till följd av folsyraberikning kommer att minska från ca 100 till 75 per år.

SBU-experterna är överens om att effekten i båda fallen är så liten att den inte skulle gå att mäta eller utvärdera efter införd berikning. Samtidigt bör man ha klart för sig att folat- eller andra B-vitaminbristtillstånd kan vara kopplade till andra former av missbildningar.

Interventionsstudier med oväntade och oroande resultat

De senaste åren har oroväckande rapporter dykt upp om oväntade effekter av folsyraberikning. Det kanske mest uppseendeväckande är att resultaten kommer från ett antal stora randomiserade studier, som alla visat tendenser till ökad incidens av cancer vid supplementering med folsyra jämfört med placebo [2-5]. Även om fynden inte alltid är statistiskt signifikanta är de konsekventa på ett sådant sätt att de inte kan ignoreras – detta i synnerhet som studierna ofta är gjorda med en rent motsatt hypotes: att påvisa olika former av gynnsamma effekter av folsyra.

Nyligen har det dessutom visats att incidensen av kolorektal cancer i både USA och Kanada faktiskt vände från en minskning under flera år till en ökning i samband med att folsyraberikning introducerades [6]. Denna observation leder till att det enda möjliga beslutet angående obligatorisk berikning i Sverige är ett klart nej, i alla fall inte än! Om det finns ett samband mellan berikningen och den ökade incidensen av kolorektal cancer innebär detta att effekten av en berikning är mycket snabb, vilket inte alls är orimligt.

Allt tyder på att folat är en tillväxtfaktor för etablerade tumörer, och folatantagonister används för att hämma tillväxten av cancer [7]. Beträffande exempelvis kolorektal cancer anses 25–50 procent av amerikaner och kanadensare ha förstadiet

form av adenom vid en ålder av 50 år. På motsvarande sätt är förstadiet till prostatacancer och bröstcancer mycket vanliga i motsvarande åldersgrupp, och förekomsten ökar med ökande ålder. Om fler länder inför berikning får vi dessutom sämre möjligheter att kartlägga betydelsen av folat och folsyraberikning för utvecklingen av neuralrördefekter och andra sjukdomar, inklusive cancer, genom att möjligheterna till jämförande studier elimineras.

Låga folatnivåer hos svenskar – kan vara en fördel

Den svenska befolkningen har relativt låga folatnivåer jämfört med många andra länder av flera skäl: låg konsumtion av frukt och grönsaker, låg förekomst av berikade produkter på marknaden och möjligen också låg användning av folatsupplement. I en prospektiv studie från norra Sverige var låga plasmanivåer av folat associerade med minskad risk för tjocktarmscancer [8]. Ett likartat resultat observerades även för prostatacancer i en univariat analys [9], och en uppföljning pågår av dessa resultat. En konklusion från denna studie är att en folsyraberikning troligen skulle göra det omöjligt att upptäcka möjliga skyddseffekter av ett lågt folatstatus.

Motsvarande resultat har observerats i en mycket stor undersökning på den norska JANUS-kohorten [10], där den muterade MTHFR 677 TT-genotypen, som uppvisar låga folatvärden, är tydligt associerad med minskad risk för kolorektal can-

SAMMANFATTAT

Orsaken till neuralrördefekter är okänd, men det är uppenbart att ett lämpligt tillskott av folsyra till fertila kvinnor kan minska förekomsten.

Frågan är hur detta skall kunna ske utan att en hel befolkning utsätts för förhöjd exponering för ett biologiskt mycket verksamt ämne.

Oroväckande rapporter om oväntade effekter av folsyraberikning har dykt upp under de senaste åren. Det kanske mest uppseendeväckande är att resultaten kommer från ett antal randomiserade studier, som alla visat tendenser till ökad incidens av cancer i grupper som tillförts folsyra jämfört med placebo. Även om fynden inte alltid är statistiskt signifikanta är de konsekventa på ett sådant sätt att de inte kan ignoreras.

Resultaten berör tjocktarmscancer, bröstcancer och prostatacancer, dvs några av våra viktigaste cancerformer.

Nyligen har det dessutom påvisats att incidensen av tjocktarmscancer i både USA och Kanada faktiskt vände från en minskning under flera år till en övergående ökning i samband med att berikningen introducerades.

Dessa observationer leder till att det enda möjliga beslutet angående obligatorisk berikning i Sverige blir ett klart nej, i alla fall inte än!

Lösningen för Sveriges del bör de närmaste åren vara att satsa på forskning inom området. Dessutom bör olika former av riktad folsyratillförsel till kvinnor i barnafödande ålder utredas och testas praktiskt.

»... incidensen av kolorektal cancer i både USA och Kanada faktiskt vände från en minskning under flera år till en ökning i samband med att folsyraberikning introducerades.«

cer, vilket vi även fann i vårt material [8]. Samtidigt fann man att höga nivåer av homocystein, markör för låga nivåer av folat i blodprov som tagits i medeltal 13 år före diagnos, var associerade med ökad risk för cancer. Detta fynd stämmer med en dubbel effekt av folat med en skyddseffekt innan tumörutvecklingen påbörjats [7]. Flertalet prospektiva enkätstudier uppvisar denna form av skyddseffekt associerad med ett högt intag av naturligt förekommande folater i kosten [7].

Folsyra och cancer

Exempel på resultat från randomiserade cancerstudier är följande: I en stor multicenterstudie randomiserades drygt 1 000 individer som nyligen genomgått resektion av ett kolonadenom till att erhålla antingen 1 mg folsyra per dag eller placebo under en period av 3–5 år. Ökad förekomst av dysplastiska adenom observerades i folsyragrupperna, liksom signifikant ökad förekomst av multipla kolonadenom och av annan cancer än kolorektal, speciellt prostatacancer [2].

I två nyligen genomförda, stora, randomiserade och placebo-kontrollerade sekundärpreventiva studier av hjärt-kärlsjukdom med användning av folsyrasupplement, som haft cancer som sekundärt effektmått, har det påvisats en icke-signifikant ökad risk för cancer i NORVIT-studien [5] och specifikt koloncancer i HOPE 2-studien [4].

Vid en uppföljning av en randomiserad graviditetsstudie med en supplementering av 5 mg folsyra per dag påvisades en 70-procentigt ökad risk för cancermortalitet hos gruppen som erhöll folsyra (hazard-kvot, HR, 1,70; 95 procents konfidensintervall, CI, 1,06–2,72) [3]. Risken att dö i bröstcancer var fördubblad (HR 2,02).

Folsyra och hjärt-kärlsjukdom

I ett mekanistiskt perspektiv kan en stark tillväxtfaktor som folat även vara ett problem för progress av den aterosklerotiska processen, som ju också omfattar proliferation av olika cellslag. En lång rad observationsstudier talar för ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar i samband med ett lågt folatstatus, som leder till höga nivåer av homocystein [7]. Dessa observationer har medfört att man genomfört tre stora sekundärpreventiva studier: I den sekundärpreventiva NORVIT-studien [5], som pågick i drygt tre år, påvisades ingen positiv effekt av tillförsel av olika kombinationer av B-vitaminer inklusive folsyra (0,8 mg/dag). Tvärtom fanns det ökad risk för hjärt-kärlsjukdom (relativ risk, RR, 1,22; 95 procents CI 1,00–1,50).

Folatsupplementering med 1,2 mg/dag i sex månader har i en randomiserad, dubbelblindad studie gett upphov till en tydligt ökad restenosering av inopererade stentar i koronarkärl [11].

I den sekundärpreventiva HOPE 2-studien, som pågick under fem år, observerades ingen effekt på den totala sjukligheten i hjärt-kärlsjukdom [4] vid ett tillskott av 2,5 mg folsyra dagligen. I en subgruppsanalys hittades en skyddseffekt för stroke och ökad risk för instabil angina.

Slutsatsen är att flertalet observationsstudier beträffande både cancer och hjärt-kärlsjukdom [7] uppvisat en helt annan bild än den som setts i interventionsstudierna. Vi bör i detta fall lita mer på resultaten av interventionsstudierna, bl a beroende på att det ofta är svårt att fullt ut justera för andra livsstilsfaktorer i observationsstudier. Bilden som kommer fram från de

randomiserade interventionsstudierna är för närvarande splittrad, och några rekommendationer kan inte ges på basen av deras samlade resultat. En tydlig indikation finns dock om en möjlig skyddseffekt av folsyrasupplementering mot stroke men inte mot kranskärlssjukdom, där snarast en motsatt effekt noterats. En nyligen publicerad metaanalys av relevanta randomiserade interventionsstudier talar för att den primärpreventiva skyddseffekten av folsyrasupplementering är ca 18 procent mot stroke [12]. Fler studier krävs dock för en konklusiv rekommendation. Sådana studier är på gång och beräknas vara avslutade om ett par år.

Önskad epigenetiska effekter och genetisk selektion

Supplementering med folsyra kan också ha oönskad epigenetiska långtidseffekter. Med epigenetik menas förändringar i DNA utan att själva bassekvensen ändras. Beträffande folat gäller det framför allt DNA-metylering. Genom att ge gravida möss en kost supplementerad med folsyra och relaterade näringsämnen har man via ändrad DNA-metylering lyckats ändra fenotypen, i detta fall färgen på pälsen, hos mössens avkomma. Om folsyraberikning kan leda till liknande effekter hos människa är okänt, men det är en skrämmande tanke. Det är även klarlagt att epigenetiska förändringar kan ärvas, och vi vet inget om de eventuella epigenetiska effekter som en generell berikning kan få efter flera generationer. Detta är ytterligare ett skäl för att berikning inte skall genomföras i fler länder.

Låt oss se vad som händer i de länder som valt att berika. En möjlighet är att de tystade, metylerade tumörsuppressorgenerna ärvs av kommande generationer, vilket kan leda till en kraftig ökning av cancer i framtiden. Om detta skräckscenario blir verklighet vet vi inte – utvecklingen kan bli den rakt motsatta, med ökad DNA-stabilitet, som leder till minskad cancer-risk. En annat problem är de genetiska selektionsfenomen som observerats i samband med att befolkningar tillförts mer folat. Det finns en vanlig mutation i en viktig gen i folatmetabolismen, MTHFR-genen. Homozygoter för den muterade TT-genotypen har lägre folatnivåer. Tillförsel av folat under graviditeten har i studier ökat förekomsten av TT-genotypen hos barnen [13]. Det har exempelvis uppmätts högre prevalens av denna gen hos nyfödda än hos aborterade foster. En berikning skulle alltså kunna selektera fram en ökad förekomst av TT-genotypen.

Ökad risk för tvillinggraviteter

I Lancet har nyligen en studie presenterats [14] som mycket starkt talar för att det kan finnas ett samband mellan folatstatus och tvillinggraviteter. Författarna påvisade att det vid in vitro-fertilisering uppkom ökad risk för tvillinggraviteter vid folsyrasupplementering. I SBU-rapporten konstaterades att det i randomiserade studier med högre doser av folsyra tycks finnas ökad förekomst av tvillingar. Detta är ytterligare ett belegg för den kraftfulla biologiska effekt som folsyra uppvisar, i synnerhet beträffande påverkan på DNA, på snabbt växande vävnader och på snabbt delande celler, vilket ses embryonalt och vid cancer. Däremot uppfattas överrisken för tvillinggraviteter som liten vid doser som omfattas av en berikning, enligt SBU-utredningen [1].

Folsyra – biologiskt aktivt ämne med okänd effekt

Det finns flera andra skäl till att berikning med folsyra bör utvärderas ytterligare. Ett skäl är vår bristande kunskap om bety-

»Supplementering med folsyra kan också ha oönskad epigenetiska långtidseffekter.«

delsen av folsyra, som absorberas till 100 procent och som inte metaboliseras utan omvandlas till den naturliga formen metyl-H4-folat. Detta sker över en nivå av 266 µg/dag. Den biologiska effekten av höga nivåer av ett biologiskt aktivt ämne som folsyra, som i ett normaltillstånd inte finns i kroppen, är okänd. Berikningen kan även påverka effekten av vissa antifolatmediciner som används vid behandling av olika sjukdomar med snabb celltillväxt, speciellt cancer, så att deras farmakologiska effekt minskar. Förhållandet att antifolatmediciner är en väl etablerad behandlingsmetod för att minska tillväxten av tumörer är ett indirekt bevis för att folat är en signifikant tillväxtfaktor för maligna processer [7].

Forskning, inte folsyra, kan förebygga missbildningar

Genom ökad satsning på forskning, inte genom folsyraberikning, kan neuralrördefekter förebyggas. Trots låg folatnivå hos befolkningen i Sverige har vi i ett internationellt perspektiv låg förekomst av neuralrördefekter, enligt SBU.

Orsaken till neuralrördefekter är okänd, men det är uppenbart att ett lämpligt tillskott av folsyra till fertila kvinnor kan minska förekomsten signifikant. Frågan är hur detta skall kunna ske utan att en hel befolkning utsätts för kraftigt ökad exponering för ett biologiskt mycket verksamt ämne. Beroende på de risker, främst ökad cancerrisk, som finns med en obligatorisk berikning med folsyra bör en sådan inte införas i Sverige.

Det bästa alternativet i rådande läge är att fortsätta forskningen inom området. Jag delar den bedömning som gjorts av SBU och Socialstyrelsen i ärendet. I Sverige har vuxna människor rätt att tacka nej till medicinsk behandling. Eftersom berikning inte skulle införas för att motverka allmän folatbrist i befolkningen (som t ex jod i salt eller D-vitamin i mjölk) utan för att tillföra extra folsyra till just kvinnor i fertil ålder kan det uppfattas som riktad behandling.

Folsyratillskott – bara till och med första trimestern

Allmänt rekommenderas kvinnor i fertil ålder att konsumera ett kosttillskott med folsyra fram till och med första trimestern, dvs under den period som fostret kan tillgodogöra sig folsyratillskott på ett optimalt sätt. I synnerhet är detta viktigt under den första perioden av den embryonala utvecklingen, med hög celldelningsaktivitet, där något kan gå fel och där dessa fel i tillväxten uppenbarligen kan repareras av farmakologiska doser av folsyra. Denna konklusion överensstämmer med den rekommendation som ges i SBU-rapporten [1]. Det är även

känt att graviditeten som sådan medför en ökad, övergående risk för cancer, en risk som kommer att accentueras ytterligare av folsyratillskott under hela graviditeten [3]. Det är anmärkningsvärt att kvinnor ofta slentrianmässigt får ett folsyratillskott vid den första kontakten med barnmorskan, då det är för sent. Därefter fortsätter tillskottet under hela graviditeten, vilket knappast är försvarbart. Folsyra bör tillföras enbart till och med första trimestern. På detta sätt reduceras risken för neuralrördefekter samtidigt som effekterna på kvinnans långsiktiga hälsa minimeras.

Om Livsmedelsverkets beslut blir att inte införa folsyraberikning i Sverige bör resurser satsas på information och forskning inför framtida omprövningar av beslutet. Det finns all anledning för sjukvården att vässa sina metoder för att i tid upptäcka missbildningar. Ökad forskning kan leda till nya screeningtest som fångar upp riskgrupper. Screeningmetoder har utvecklats för andra former av avvikelser hos fostret.

Det finns all anledning att satsa finansiellt för att utveckla detta forskningsområde samtidigt som man bör satsa motsvarande resurser för att kartlägga riskerna bättre med en generell, obligatorisk folatberikning. Förslagsvis kan halva det belopp som en berikning skulle ha kostat utnyttjas för forskning inom det berörda området med en gemensam finansiering från berörd industri, handeln och staten. På detta sätt minskar kostnaderna samtidigt som ett bättre beslutsunderlag tas fram.

Framtidens marknadsföring av berikade produkter

Fertila kvinnor kan nås med information via utbildning och rådgivning, vilket bör ske i skolan, på ungdomsmottagningar, via sjukvården, via medier m m. De undersökningar som gjorts när sjukvården engagerat sig är upplyftande [15]. Speciella produkter bör tas fram för fertila kvinnor som alternativ till kosttillskott. Dessa produkter kan samtidigt vara järnberikade, eftersom denna grupp ofta har behov av ökat järntillskott för att kompensera menstruella förluster.

Ett sätt att tillgängliggöra och synliggöra dessa produkter vore att via lagstiftning eller via frivilliga överenskommelser med producenterna och handeln ta fram ett antal berikade produkter som ges en god positionering i butikshyllorna och som inte tillåts vara alltför dyra.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Rådgivare till Kvarnföreningen och Wasabröd.*

REFERENSER

- Nyttan av att berika mjölk med folsyra i syfte att minska risken för neuralrördefekter. Stockholm: SBU; 2007. http://www.sbu.se/Filer/Content0/publikationer/1/Folsyra_2007.pdf
- Cole B, Baron J, 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(21):2351-9.
- Charles D, Ness AR, Campbell D, Davey Smith G, Hall MH. Taking folic acid in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ*. 2004;329(7479):1375-6.
- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al; Heart- Outcomes-Prevention-Evaluation-HOPE-2- Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1567-77.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al; NORVIT-Trial- Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1578-88.
- Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G, et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(7):1325-9.
- Kim YI. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(3):267-92.
- Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Hallmans G, Stenling R, Riboli E, et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(10):1461-6.
- Hultdin J, Van Guelpen B, Bergh A, Hallmans G, Stattin L. Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine and prostate cancer risk: a prospective study. *Int J Cancer*. 2005;113(5):819-24.
- Ulvik A, Vollset SE, Hansen S, Gislefoss R, Jellum E, Ueland PM. Colorectal cancer and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T and methionine synthase 2756A>G polymorphisms: a study of 2,168 case-control pairs from the JANUS cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(12):2175-80.
- Lange H, Suryapranata H, De-Luca G, Borner C, Dille J, Kallmayer K, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2673-81.
- 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(9576):1876-82.
- Lucock M, Yates Z. Folic acid – vitamin and panacea or genetic time bomb? *Nat Rev Genet*. 2005;6(3):235-40.
- Haggarty P, McCallum H, McBain H, Andrews K, Duthie S, McNeill G, et al. Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: prospective cohort study. *Lancet*. 2006;367(9521):1513-9.
- Robbins JM, Cleves MA, Collins HB, Andrews N, Smith LN, Hobbs CA. Randomized trial of a physician-based intervention to increase the use of folic acid supplements among women. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1126-32.