

Folat og neuralrørsdefekter

Skal kosten beriges?

Udarbejdet af:

Lone Banke Rasmussen

Ester Garne

Hanne Boskov Hansen

Aksel P. Lange

Niels Lyhne

Sjurdur F. Olsen

Tove Petersen

Flemming Skovby

Lars Ovesen

Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri

Fødevaredirektoratet

Folat og neuralrørsdefekter

Skal kosten beriges?

FødevarerRapport 2003:01

1. udgave, marts 2003

Copyright: Fødevaredirektoratet

Oplag: 500 eksemplarer

Tryk: Schultz Bogtryk

ISBN: 87-91189-70-5

ISSN: 1399-0829

Forsideillustration: Grafiker Mona Bønding

Pris: Kr. 70,-

Rapporten findes i elektronisk form på adressen:

www.foedevaredirektoratet.dk

Fødevaredirektoratet

Mørkhøj Bygade 19, DK-2860 Søborg

Tlf. +45 33 95 60 00, fax +45 33 95 60 01

Prissatte publikationer kan købes i boghandelen eller hos:

Danmark.dk

Tlf. 1881 (Danmark)

Tel. +45 35 45 00 00 (International calls)

E-post: Sp@itst.dk

www.netboghandel.dk

Fødevaredirektoratet er en del af Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri. Direktoratet står for administration, forskning og kontrol på veterinær- og fødevarerområdet.

Kontrollen med fødevarer og tilsyn med veterinære forhold varetages af 11 fødevareregioner fordelt over hele landet, mens regeldannelse, koordination af kontrollen og forskning foregår i Mørkhøj ved København.

Fødevaredirektoratet har ca. 1.600 årsværk i regionerne og ca. 550 i Mørkhøj.

Indholdsfortegnelse

1	Forord	4
2	Indledning	6
3	Forekomst af neuralrørsdefekter	7
4	Folat og neuralrørsdefekter	9
5	Laveste effektive dosis	11
5.1	Effekt af berigelse på NTD	13
5.2	Homocystein som funktionel markør	14
5.3	Effekt af berigelse på homocystein	15
5.4	Virkingen af kostfolat	15
5.5	Konklusion	16
6	Andre mulige sundhedsmæssige gevinster af øget folatindtagelse	18
6.1	Gravide.....	18
6.1.1	Folat og andre føtale malformationer	18
6.1.2	Folat og graviditetskomplikationer	19
6.2	Andre mulige positive effekter.....	20
6.2.1	Folat og hjertesygdomme	20
6.2.2	Folat og kræft	21
6.2.3	Folat og depression	24
6.2.4	Folat og kognitiv funktion hos ældre	24
6.2.5	Konklusion	25
7	Mulige bivirkninger ved øget folatindtagelse	26
7.1	Folsyre og tvillingegraviditet	26
7.2	Andre mulige bivirkninger.....	27
7.2.1	Maskering af vitamin B ₁₂ -mangel.....	27
8	Følges anbefalingerne om perikonceptionel folsyre?	28
8.1	Erfaringer fra Danmark	28
8.2	Erfaringer fra andre lande	29
8.2.1	Konklusion	30
9	Diskussion – Skal vi berige kosten i Danmark?	31
10	Konklusion og anbefaling	37
11	Referencer	39
12	Resumé	49
13	Summary	52
14	Bilag 1	54
15	Bilag 2	55

1 Forord

I marts 1997 udsendte Levnedsmiddelstyrelsen en rapport med titlen "Folat og neuralrørsdefekter". Konklusionen var dengang, at en øget folatindtagelse hos gruppen af fertile kvinder må forventes at nedsætte forekomsten af neuralrørsdefekter. Alle kvinder, der planlægger graviditet, blev anbefalet 400 µg folat pr. dag gennem kost eller kosttilskud. Kvinder med øget risiko for at føde et barn med neuralrørsdefekt anbefaledes folsyretilskud på 5 mg pr. dag.

Berigelse af kosten med folsyre blev diskuteret, men man fandt på daværende tidspunkt ikke, at det ville være rimeligt at påbegynde berigelse af mel eller andre levnedsmidler. Begrundelsen for dette var, at kun få personer ville have gavn af folsyreberigelse, mens alle ville blive "udsat" for en berigelse, som ville betyde at grupper i befolkningen fik en daglig indtagelse på mere end 1 mg, såfremt målgruppen skulle sikres 400 µg pr. dag.

Selvom rapportens konklusion var, at den øgede folatindtagelse til kvinder, der planlægger graviditet, kunne opnås både gennem kosten og gennem tilskud, har vi i praksis anbefalet tilskud. Der har været to informationsindsatser med udsendelse af pjecer til praktiserende læger, apoteker m.fl. samt en vis presseomtale, men det er indtrykket, at kendskab til anbefalingen ang. folsyretilskud er beskednen, og at kun en mindre del af kvinderne tager det anbefalede folsyretilskud.

En ny arbejdsgruppe blev derfor nedsat med henblik på at besvare følgende spørgsmål:

1. Hvilken ny viden er der kommet inden for området siden 1997? Litteraturgennemgang specielt med fokus på laveste effektive dosis, effekt af berigelse og toksikologiske aspekter af høj folsyreindtagelse samt erfaringer fra andre lande.
2. Hvor mange danske kvinder, der planlægger graviditet, tager folsyretilskud? Kan der registreres effekt af de omtalte informationsindsatser på antallet af kvinder, der tager folsyretilskud? Hvilken viden har vi om antallet af børn, og ændringer i antallet af børn, som fødes/aborteres med neuralrørsdefekt i Danmark?
3. Er anbefaling om folsyretilskud den mest hensigtsmæssige anbefaling, eller skal vi anbefale andre tiltag, eksempelvis berigelse?

I denne rapport diskuteres kun anbefalinger for kvinder uden en på forhånd kendt øget risiko for at blive gravid med et foster med neuralrørsdefekt. Anbefalingen til kvinder,

som tidligere har været gravid med et foster med neuralrørsdefekt og andre med øget risiko, er ikke til diskussion.

Deltagere i arbejdsgruppen:

Overlæge Aksel P. Lange, Holbæk Sygehus

Overlæge Flemming Skovby, Rigshospitalet

Bromatolog, ph.d. Hanne Boskov Hansen, FA3, Fødevedirektoratet

Afdelingslæge Tove Petersen, Sundhedsstyrelsen

Professor, dr. med. Sjurður F. Olsen, Center for epidemiologisk grundforskning

Overlæge Ester Garne, Kolding Sygehus

Ingeniør Niels Lyhne, Fødevedirektoratet

Cand.scient., ph.d. Lone Banke Rasmussen, Fødevedirektoratet

Afdelingsforstander Lars Ovesen, Fødevedirektoratet (formand)

Samtidigt med denne arbejdsgruppe nedsattes en arbejdsgruppe under Ernæringsrådet, som på grundlag af et nyt stort dansk empirisk materiale skulle søge at belyse dele af punkt 2 i kommissoriet; i hvilken udstrækning følges anbefalingen, stiger andelen af kvinder, der følger anbefalingen i takt med de omtalte informationsindsatser, og kan man karakterisere de kvinder, der ikke følger anbefalingen. Resultaterne af disse analyser og den bagvedliggende dokumentation præsenteres i en rapport fra Ernæringsrådet, der udgives samtidigt med nærværende rapport. Konklusionerne fra analyserne indgår i nærværende rapport og i udvalgets beslutningsgrundlag.

2 Indledning

Denne rapport skal ses som en opdatering af rapporten fra 1997: "Folat og neuralrørsdefekter" fra Levnedsmiddelstyrelsen og skal derfor læses i forlængelse af denne. Formålet med denne nye rapport er først og fremmest at tage spørgsmålet om berigelse eller andre tiltag op til fornyet overvejelse.

Rapporten fra 1997 konkluderede, at en øget folatindtagelse blandt fertile kvinder må formodes at nedsætte risikoen for neuralrørsdefekter i Danmark. Det blev anbefalet, at kvinder, der planlægger graviditet, dagligt får 400 µg folat enten via kosten eller via kosttilskud. Efterfølgende blev kvinder, der planlagde graviditet, af praktiske grunde anbefalet at tage tilskud med 400 µg folsyre i en multivitaminpille. Der blev bl.a. udarbejdet en pjece, som i 1999 og igen i 2001 blev sendt til alle praktiserende læger, apoteker, biblioteker m.m. Udover pjecerne har der været flere artikler i aviser og ugeblade, og på sundhedswebsider m.m. om anbefalingen, men der har ikke været gennemført en egentlig oplysningsindsats eller kampagne.

Som i den forrige rapport anvendes begrebet folat om kostens indhold og om kroppens indhold (f.eks. plasmafolat). Folat bruges også i generelle vendinger som folatmangel og folat-aktivitet. Folsyre anvendes som den danske oversættelse af det engelske ord folic acid. Folsyre er i praksis synonymt med folinsyre, men folsyre er den officielle betegnelse for stoffet i kosttilskud og lægemidler (se f.eks. Kemisk Ordbog og Lægemiddelkataloget). Forkortelsen NTD anvendes for neuralrørsdefekter (fra engelsk: neural tube defects).

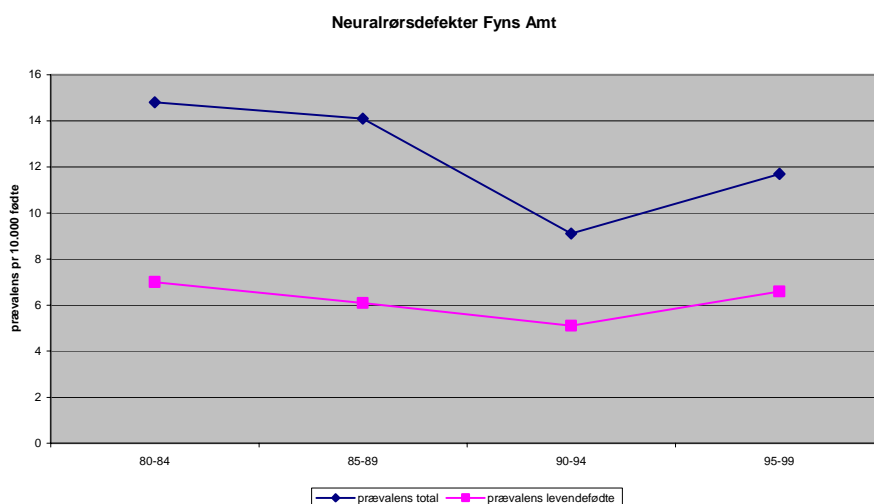
3 Forekomst af neuralrørsdefekter

Neuralrørsdefekter omfatter anencephalus, spina bifida og encephalocele og udgør 5% af alle misdannelser (Eurocat Working Group 2002).

I den første rapport om folat og neuralrørsdefekter angives prævalensen af NTD blandt levendefødte og dødfødte i Danmark 1983-88 som 5,8 pr. 10.000 fødte. Herudover nævnes et projekt om AFP (alpha-foetoprotein)-screening fra 1991-92 med en prævalens på 14,4 pr. 10.000 graviditeter (inklusive provokerede aborter). Der findes ingen nyere opgørelser over NTD i hele Danmark.

Det fynske EUROCAT misdannelsesregister, som er en del af et europæisk forsknings-samarbejde, har registreret data om NTD i Fyns amt siden 1980 (Eurocat Working Group 2002, www.eurocat.ulster.ac.uk). I registret findes data fra levendefødte, dødfødte samt provokerede aborter efter prænatal diagnostik af misdannelser. Der var i alt 124 tilfælde med NTD i Fyns amt i årene 1980-99, hvilket giver en samlet prævalens på 11,7 pr. 10.000 fødte. Omregnes dette til hele Danmark med 65.000 fødsler om året vil der årligt her i landet være omkring 76 tilfælde med NTD.

Da der i Fyns amt kun er 5-6.000 fødsler om året vil der være en betydelig variation i prævalens af NTD fra år til år. Figur 1 viser prævalens af NTD i Fyns amt fra 1980 til 1999 fordelt på 5-års intervaller. Der er et svagt fald i den samlede prævalens i den sidste 10-års periode i forhold til de første 10 år, mens prævalens af levendefødte er stationær over de 20 år. I Fyns amt er der ikke tilbud til gravide om ultralydsscreening for misdannelser.



Figur 1: Neuralrørsdefekter i Fyns amt 1980-99 med 5-års intervaller. Der er ingen signifikant forskel på de to 10-års perioder.

Fostre med anencephalus vil næsten altid blive diagnosticeret i løbet af graviditeten enten ved ultralydsscanning oftest i andet trimester af graviditeten, eller fordi jordemoderen ikke kan mærke fostrets hoved ved undersøgelse i tredje trimester (Garne 2002). Næsten alle graviditeter med anencephalus hos fostret ender med provokeret abort eller dødfødsel. Hvis barnet er levendefødt, dør det umiddelbart efter fødslen.

Ved spina bifida stilles diagnosen prænatalt i cirka halvdelen af graviditeterne (Garne 2002), og hos resten stilles diagnosen ved fødslen. Hovedparten af børnene er levendefødte, men da en del af børnene har så svære defekter, at der ikke er mulighed for operation, er der en høj dødelighed inden for de første uger efter fødslen. De overlevende børn vil næsten alle have betydelige handicaps i form af lammelse af benene og manglende kontrol af urin og afføring. Omkring 75% af børnene udvikler hydrocephalus i ugerne efter den primære operation med behov for ventiloperation.

Encephalocèle forekommer langt sjældnere end spina bifida og anencephalus. Diagnosen kan stilles prænatalt. Der vil hos en del være mulighed for operation og dermed overlevelse, men hovedparten af de overlevende børn er betydeligt psykomotorisk retarderede.

Ved starten af Eurocat samarbejdet i 1980 var prævalensen af NTD på de britiske øer over 40 pr. 10.000 fødte og dermed omkring fire gange højere end på det europæiske fastland (www.eurocat.ulster.ac.uk). Over de sidste 20 år har der været et konstant fald i prævalens af NTD på de britiske øer, mens prævalensen på det europæiske fastland har ligget stabilt. De fynske data viser dermed samme stabile prævalens som de øvrige misdannelsesregistre på det europæiske fastland. I årene 1995-99 var der i 27 misdannelsesregistre i Europa i alt 2.273 tilfælde med NTD og heraf var 876 tilfælde med anencephalus (39%), 1.107 tilfælde var spina bifida (49%) og 290 tilfælde var encephalocèle (13%). I 5% af tilfældene var der samtidig kromosomanomali, som dermed var årsagen til neuralrørsdefekten (Eurocat Working Group 2002).

Andre risikofaktorer til NTD er behandling med epilepsimedicin i graviditeten (valproat, karbamazepin), men i hovedparten af tilfældene kan man ikke påvise en egentlig årsag. I studier fra 1970'erne er der beskrevet en sammenhæng mellem lav socialklasse og højere risiko for NTD hos fostret (Little 1992), men det er uklart, om der fortsat er en sådan sammenhæng (Vrijheid 2000).

4 Folat og neuralrørsdefekter

Som beskrevet i rapporten "Folat og neuralrørsdefekter" fra 1997 er der en høj grad af evidens for sammenhæng mellem tilstrækkeligt folatindhold i kosten og nedsat risiko for at få et foster/barn med neuralrørsdefekt. Flere case-control- og interventionsundersøgelser med tilskud af folsyre viser således, at risikoen for at få et foster/barn med neuralrørsdefekt kan reduceres med op til 75% ved indtagelse af folsyretilskud. I disse undersøgelser blev der anvendt folsyre i doser på mellem 0,36 og 4 mg - i nogle tilfælde sammen med andre vitaminer ("multivitamin"). De to væsentligste studier gennemgås kort i det følgende.

Det store MRC-studie, der omfattede fertile kvinder, der alle tidligere havde født et foster/barn med neuralrørsdefekt, var en randomiseret placebo-kontrolleret undersøgelse, der måtte afbrydes før planlagt på grund af de højsignifikante resultater, man fandt ved midtvejsanalysen:

MRC Vitamin Study Research Group (MRC Vitamin Study Research Group, 1991)

Behandlingsgruppe Antal graviditeter NTD

Folsyre 4 mg/dag 2582

Folsyre 4mg/dag + multivitamin 2563

Placebo 26011

Multivitamin uden folsyre 2577

I alt 1.031

Den planlagte behandling var i alle tilfælde påbegyndt mindst 14 dage før sidste menstruations 1. dag. Compliance, vurderet ved måling af serumfolat ved den sidste undersøgelse før graviditeten, var "god". Ingen af behandlingsgrupperne havde øget forekomst af specifikke medicinske problemer.

Der er foretaget en enkelt randomiseret placebo-kontrolleret undersøgelse i Budapest i Ungarn omfattende kvinder, der ikke tidligere har født et foster/barn med neuralrørsdefekt:

Czeizel AE (Czeizel, 1995)

Behandling Informative graviditeter NTD

Multivitamin m. 0,8 mg folsyre 2.471 0

Placebo 2.391 6

Siden 1997 er publiceret en enkelt randomiseret undersøgelse. I denne undersøgelse, som er fra Indien, indgik 466 kvinder, der tidligere havde født et barn med neuralrørsdefekt (Indian Council of Medical Research Collaborating Centres and Central Technical Coordinating Unit, 2000). Vitamingruppen fik 4 mg folsyre samt vitaminer. I vitamingruppen blev 2,9% gravide med et foster med neuralrørsdefekt, mens det tilsvarende tal var 7,0% i placebogruppen. Resultatet var ikke statistisk signifikant, og undersøgelsens resultater svækkes af, at udkommet af graviditeten ikke var kendt hos over halvdelen af de inkluderede.

I en stor, ikke-randomiseret, interventionsundersøgelse fra Kina, publiceret i 1999, blev kvinderne i forbindelse med en kampagne inddelt i en gruppe på 130.142, som tog 400 µg folsyre dagligt før graviditeten og 117.689, som ikke havde taget folsyre (Berry et al., 1999). Kvinderne kom fra to regioner med tidligere henholdsvis høj (5-6 pr. 1.000 fødsler) og lav (1 pr. 1.000 fødsler) forekomst af neuralrørsdefekter. Efter kampagnen var forekomsten af neuralrørsdefekter 0,7 pr. 1.000 fødsler blandt kvinder, som tog folsyretilskud, og 6,5 pr. 1.000 fødsler hos kvinder, som ikke tog folsyretilskud, i provinsen med høj forekomst. De tilsvarende tal i provinsen med lav forekomst var 0,6 og 1,0 pr. 1.000 fødsler.

Der er således en høj grad af evidens for, at folsyretilskud til kvinder, der planlægger graviditet, nedsætter risikoen for neuralrørsdefekter hos fosteret.

5 Laveste effektive dosis

Ved laveste effektive dosis forstås her den mindste dosis, som medfører en maksimal ønsket effekt. Effektmålet bør være klinisk relevant, bedst i form af en nedsat risiko for sygdom eller alternativt i form af normalisering af en biokemisk eller fysiologisk markør, som har en sikker sammenhæng med risiko. Laveste effektive dosis er afhængig af en endnu uafklaret forskel i biotilgængeligheden for de forskellige folatforbindelser.

Den laveste dosis af folsyre, som kan beskytte flest kvinder mod at få et barn med NTD, er vigtig at få fastslået, især hvis lovpligtig berigelse er på tale. Det skyldes, dels at berigelse medfører en indtagelse af folsyre, der varierer afhængig af indtagelsen af det berigede levnedsmiddel, dels at alle udsættes for en øget indtagelse – også personer, der ikke har behov for øget indtagelse. Målet ved ethvert berigelsesprogram er at sikre, at de personer, der har en utilstrækkelig indtagelse af et givet næringsstof, får tilstrækkeligt, og at de personer, der allerede får tilstrækkeligt af næringsstoffet, ikke får for meget. Et kendskab til den laveste effektive dosis vil alt andet lige give de bedste muligheder, for at dette mål kan opfyldes.

Det er ikke muligt at foretage undersøgelser af effekten af graduerede doser af folsyre eller kostfolat på forekomsten af NTD. Sådanne undersøgelser ville nødvendigvis være meget store og i øvrigt ikke mulige at gennemføre af etiske grunde. En forventet effekt er derimod blevet vurderet indirekte ud fra en undersøgelse af relationen mellem indtagelsen af folsyre og effekten på indtagsmarkører (serumfolat og erythrocytfolat) og kendskabet til relationen mellem de pågældende markører og risikoen for NTD. En ofte benyttet undersøgelse er af Daly et al. (1995), som på basis af en case-kontrol-undersøgelse, hvori indgik 84 cases og 266 kontroller, fandt en omvendt sammenhæng mellem erythrocyt- og serumfolat og risiko for NTD på basis af blodprøve taget midt i graviditeten.

Der er også fundet højere koncentrationer af homocystein i blodet under og efter graviditeten hos mødre, der har født et barn med NTD sammenlignet med kontrolmødre (Steevers-Theunissen et al. 1994; Mills et al. 1995). Men det er ikke undersøgt, om der er nogen kvantitativ sammenhæng mellem niveauer af homocystein og risiko for NTD. Homocystein er en, om end ikke særlig specifik, markør for folatstatus.

En undersøgelse af Daly et al. (1997) havde til formål at estimere den laveste effektive dosis, der beskyttede mod NTD. I dette studie blev 121 kvinder randomiseret til placebo eller til tilskud med syntetisk folsyre i doser på henholdsvis 100 µg, 200 µg eller 400 µg dagligt gennem ½ år. Hos de 95 kvinder, der gennemførte undersøgelsen, steg erythrocytfolat signifikant i de grupper, som fik tilskud med folsyre. Med kendskabet til den om-

vendte relation mellem risiko for NTD og moderens erythrocytfolat (Daly et al. 1995) blev den forventede risikoreduktion for NTD estimeret ud fra de fundne ændringer fra udgangsniveauet i erythrocytfolat. Undersøgelsen viste, at en dosis på 100 µg/dag kunne reducere risikoen for NTD med >20%, mens 200 µg/dag kunne reducere risikoen med 42% og 400 µg/dag med 47%. Konklusionen var, at der kun kunne forventes en marginalt højere risikoreduktion ved en dosisøgning af folsyre fra 200 µg/dag til 400 µg/dag. Wald et al. (1998) kunne ved at benytte samme data, men ved at sammenligne forskellene i erythrocytfolat mellem placebo og aktiv behandling ved afslutningen af de tre interventioner, beregne risikoreduktioner på 18%, 35% og 53% ved indtagelse af folsyre i daglige doser på henholdsvis 100, 200 og 400 µg.

Med udgangspunkt i allerede publicerede data fra interventionsstudier over sammenhængen mellem folsyreindtagelse og serumfolat estimerede et andet studie dosisrespons virkningen af øgede doser af folsyre på risikoen for NTD (Wald et al. 2001). Baseret på disse data kunne demonstreres en direkte additiv sammenhæng mellem en øget folsyredosis og øget serumfolat, således at en øget indtagelse af folsyre på 100 µg/dag øgede serumfolat med 1 ng/ml. Med den allerede påviste omvendte konstante proportionale sammenhæng mellem serumfolat og risiko for NTD (Daly et al. 1997), og med en udgangsværdi svarende til den sædvanlige serumfolat på 5 ng/ml blandt fertile kvinder kunne det estimeres, at et tilskud af syntetisk folsyre på 200 µg/dag ville reducere risikoen for NTD med 23%, mens et tilskud på 400 µg/dag ville medføre en risikonedsettelse på 36% og 5 mg/dag ville nedsætte risikoen med 85%. Forfatterne konkluderede, at risikonedsettelsen ved de doser, der kan indtages gennem berigede fødevarer er utilstrækkelig, og at alle kvinder, der planlægger graviditet bør anbefales et tilskud på 5 mg folsyre/dag. Det skal dog understreges, at der er mange usikkerheder i disse beregninger. Bl.a. blev sammenhængen mellem NTD og folatstatus i undersøgelsen af Daly et al. (1995) vurderet ud fra en blodprøve taget midt i graviditeten. Det er formentligt mere relevant at bruge erythrocytfolat end serumfolat som mål for folatstatus tidligt i graviditeten, hvor neuralrøret lukkes, og mere relevant at anvende blodprøver taget i begyndelsen af graviditeten.

Der er publiceret flere undersøgelser, hvor man har søgt at estimere folatbehovet hos fertile og gravide kvinder ved at give tilskud af syntetisk folsyre og fulgt ændringer i serumfolat og erythrocytfolat (eller andre markører for indtagelse). En velgennemført randomiseret undersøgelse af gravide i 2. trimester viste således, at der ikke var forskel i erythrocytfolat og serumfolat mellem indtagelse af 450 µg folat/dag (kostfolat: 120 µg; folsyretilskud: 330 µg) og indtagelse af 850 µg folat/dag (kostfolat: 120 µg; folsyretilskud: 730 µg) i 84 dage, og at den lavere dosis kunne opretholde en normal erythrocytfolat og serumfolat (Caudill et al. 1997). Undersøgelser af denne type kan imidlertid ikke afgøre, om en mindre dosis folsyre vil have samme effekt på folatstatus.

5.1 Effekt af berigelse på NTD

I USA blev indført obligatorisk berigelse af kornprodukter (pasta og ris samt hvede- og majsmel) med folsyre i januar 1998 til afløsning af en frivillig berigelse, som blev introduceret i foråret 1996. Berigelsens niveau blev fastsat til 140 µg/100 g kornprodukt svarende til en forventet gennemsnitlig øget indtagelse på 80-100 µg/dag i den voksne amerikanske befolkning, og således at omkring halvdelen af alle fertile kvinder fik en samlet indtagelse af folat på 400 µg dagligt eller derover – uden at den øvre sikre grænse på 1.000 µg blev overskredet i den amerikanske befolkning.

Der er meget, der taler for, at biotilgængeligheden af folsyre tilsat fødevarer er højere end for naturligt forekommende folat. Som omtalt nedenfor viste en undersøgelse af Cuskelly et al. (1996) en lignende tilgængelighed (bedømt ud fra virkningen på folatstatus) af tilsat folsyre og tilskud på omkring 400 µg/dag, mens en kost med en tilsvarende mængde folat kun førte til en marginalt bedre status. Isotopmærket folsyre tilsat forskellige kornprodukter havde samme biotilgængelighed som folsyre opløst i vand og kun en lidt mindre biotilgængelighed, når det berigede levnedsmiddel blev indtaget som del i et morgenmåltid (Pfeiffer et al. 1997).

Efter introduktionen af berigede produkter i USA er der observeret et stigende serumfolat (Jacques et al. 1999; Lawrence et al. 1999; Centers for Disease Control and Prevention 2000), et stigende erythrocytfolat (Centers for Disease Control and Prevention 2000) og et faldende plasmahomocystein (Jacques et al. 1999) og et fald på 19% (95% konfidensinterval (CI): 13-25%) i forekomsten af børn født med NTD sammenlignet med perioden før den frivillige berigelse blev indført (Honein et al. 2001). Det skal dog understreges, at der i USA er registreret et fald i forekomsten af NTD i flere perioder før berigede produkter var almindelige, men i perioder, hvor der har været målrettede kampagner med henblik på tilskud af folsyre. I modsætning hertil har man ikke i England kunnet konstatere et fald i NTD i forbindelse med opfordring til perikonceptionelt folsyretilskud siden begyndelsen af 1990'erne (Abramsky et al. 1999).

Det er ikke sandsynligt, at det amerikanske berigelsesniveau er tilstrækkeligt til at opnå den maksimale reduktion af NTD. I en irsk undersøgelse, hvor fertile kvinder ophørte med at spise folsyreberigede morgenmadsprodukter, faldt folsyreindtagelsen med 27% (78 µg/dag) og erythrocytfolat med 12% efter 3 måneder (Cuskelly et al. 1999). Tages dette fald som udtryk for virkningen af de berigede produkter på erythrocytfolat, svarer stigningen i koncentrationen til en halvering af risikoen for NTD hos fertile kvinder med den laveste folatstatus. Den observerede risikoreduktion i USA svarer også til de risikoreduktioner, der er estimeret på basis af sammenhængen mellem folatindtagelse og -

status og NTD og er omtalt ovenfor (Daly et al. 1997; Wald et al. 1998; Wald et al. 2001).

Canada har haft obligatorisk berigelse af kornprodukter siden januar 1998 med et niveau, der giver et tilskud på 100-200 µg folsyre/dag, og efter denne berigelse er sket et fald i forekomsten af neuralrørsdefekter (Ray et al. 2002). Blandt 336.963 kvinder, der blev screenet i løbet af 77 måneder faldt prævalensen af anencephalus og spina bifida fra 1,13 pr. 1.000 graviditeter før berigelsen (n = 218.977) til 0,58 pr. 1.000 efter graviditeten (n = 117.986).

5.2 Homocystein som funktionel markør

En funktionel markør, der har påkaldt sig en del interesse, er homocystein, især som følge af den lineære (eller log-lineære) sammenhæng mellem koncentrationen af homocystein i blodet og risikoen for hjerte-/karsygdom (Hankey & Eikelboom 1999; Skovby et al. 2001). En meta-analyse omfattende 12 randomiserede undersøgelser (i alt 1.114 personer) viste, at tilskud af folsyre gav større reduktion af homocystein ved høje initialkoncentrationer af homocystein eller lave initialkoncentrationer af serumfolat (Homocystein Lowering Trialists' Collaboration 1998). Efter standardisering for forskelle i serumhomocystein og -folat nedsattes homocystein i samme grad af folsyretilskud i det anvendte dosisinterval på 0,5-5 mg daglig. For personer med en koncentration af homocystein på 12 µmol/l og af folat på 12 nmol/l kan det estimeres, at en daglig dosis af folsyre på 500 µg vil nedsætte homocystein med 25% eller 3-4 µmol/l.

Lavere dosis end 500 µg/dag synes imidlertid at kunne fremkalde et maksimalt respons på homocystein. Et interventionsstudie undersøgte virkningen på erythrocytfolat og serumhomocystein efter indtagelse i 26 uger af lavdosis folsyre i dosisintervallet 100-400 µg/dag (Ward et al. 1997). Tredive forsøgspersoner fik folsyre i doser fra 100 µg/dag i 6 uger stigende til 200 µg/dag i 6 uger og til slut 400 µg/dag i 14 uger. Homocystein nedsattes signifikant efter 100 µg/dag og nedsattes yderligere efter 200 µg/dag. Tilskud af 400 µg/dag medførte imidlertid ikke et yderligere fald i homocystein (trods et signifikant højere serumfolatniveau), tydende på at 200 µg/dag er den laveste effektive dosis. Den største nedsættelse af homocystein fandtes hos de forsøgspersoner, som i begyndelsen af undersøgelsen havde den højeste koncentration af homocystein i blodet og den laveste koncentration af erythrocytfolat, og i forbindelse med nedsættelsen af homocystein kunne konstateres signifikant stigning i erythrocytfolat. Andre undersøgelser har imidlertid argumenteret for en mindste effektiv dosis af syntetisk folsyre på 400 µg/dag (Malinow et al. 1998; Boushey et al. 1995).

Ældre mennesker kan have et større behov for folsyre med hensyn til at reducere homocystein. En placebokontrolleret undersøgelse af personer i alderen 65-75 år, som fik stigende doser af folsyre i 6 uger (50 µg, 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg dagligt) viste, at kun den højeste dosis på 600 µg gav en sikker og markant nedsættelse af homocystein, og at en samlet (kost plus tilskud) daglig indtagelse af folat på omkring 900 µg (under forudsætning af normal vitamin B₁₂-status) var nødvendig for at nedsætte homocystein til ≤ 10 µmol/l hos 95% af populationen (Rydlwicz et al. 2002). Kvinder med normale graviditeter har et lavere homocystein end ikke-gravide, og en undersøgelse viste ingen forskelle i homocystein hos to grupper gravide, som gennem hele 2. trimester indtog syntetisk folsyre i doser på henholdsvis 330 µg (total folatindtagelse: 450 µg) og 730 µg (total folatindtagelse: 850 µg) (Bonnette et al. 1998).

Genetiske polymorfier i folatstofskiftet kan bidrage til risikoen for NTD. Mødre til børn med NTD har en øget hyppighed af homozygoti for den termolabile variant CT af metylenetetrahydrofolat reduktase (MTHFR), som forekommer hos 5-15% af befolkningen og som er ledsaget af en nedsat koncentration af erythrocytfolat (Molloy al al. 1997), og af homozygoti for RQ-varianten af det trifunktionelle enzym metylenetetrahydrofolat dehydrogenase/metylenetetrahydrofolat cyklohydrolyase/formyltetrahydrofolat syntetase (Brody et al. 2002). Det er muligt, at de hidtil anvendte former for berigelse og kosttilskud er utilstrækkelige for disse kvinder. Man kan derfor overveje at screene for MTHFR CT og andre polymorfier hos kvinder, der planlægger en graviditet, enten molekylærgenetisk eller ved måling af erythrocytfolat eller plasmahomocystein mhp. tilstrækkelig profylakse med folsyre (Davis 2002).

5.3 Effekt af berigelse på homocystein

Der er efter den obligatoriske berigelse med folsyre i USA konstateret et fald i homocystein fra gennemsnitligt 10,1 µmol/l til 9,4 µmol/l i befolkningen (Jacques et al. 1999). Med det nuværende berigelsesniveau (140 µg/100 g kornprodukt ~ 100 µg/dag) og med udgangspunkt alene i de kliniske studier, som har undersøgt effekten på homocystein af folsyre i doser på mindre end 200 µg, estimeredes en nedsættelse af homocystein, som svarede fuldstændigt til det observerede (i estimeringen blev ikke taget hensyn til, om responset på homocystein varierede afhængig af alder og køn), og modelberegninger viste, at faldet i homocystein som følge af berigelsen vil nedsætte risikoen for akut myokardieinfarkt med 13% hos mænd og 8% hos kvinder (Tice et al. 2001).

5.4 Virkningen af kostfolat

Viden om biotilgængeligheden af kostens folat er fragmentarisk. Dette skyldes først og fremmest den store variation af folatforbindelser og et generelt lavt indhold af folat i levnedsmidler, samt tilstedeværelse af naturlige hæmmere og de begrænsede muligheder

for at diskriminere mellem nyligt absorberet folat og endogent folat. Nyere undersøgelsesmetoder, fx brug af dobbeltmærkning med stabile isotoper, har til en vis grad rådet bod på disse problemer, og sådanne undersøgelser tyder på stor variation i biotilgængeligheden fra et levnedsmiddel til et andet (Gregory 2001). Kostosammensætningen kan også have betydning for biotilgængeligheden, men er ikke undersøgt. Grunden til en ofte fundet lav biotilgængelighed af folat i mange fødevarer er uklar (Seyoum & Selhub 1998), men kan skyldes forekomst af naturlige hæmmere af hydrolase, nedbrydning i mave-tarmkanalen og dårlig tilgængelighed af folat fra intakte planteceller.

Det er almindeligt antaget, at biotilgængeligheden af folat fra en blandet kost er lav. Således viste et hyppigt citeret studie af Sauberlich et al. (1987), som omfattede 10 kvinder, at en daglig indtagelse af 200 µg folat var tilstrækkeligt til at opretholde et normalt serumfolat, og at folsyre var dobbelt så tilgængeligt som kostfolat bedømt ud fra virkningen på en række blodparametre til vurdering af folatstatus. Cuskelly et al. (1996) undersøgte erythrocytfolat hos fertile kvinder efter 3 måneders intervention med 1) 400 µg folsyre i form af tilskud; 2) 400 µg folsyre i en beriget kost; 3) en tilberedt kost med højt naturligt indhold af folat på 400 µg; og 4) kostrådgivning af diætist med henblik på at øge folatindtagelsen til 400 µg/dag. Erythrocytfolat øgedes signifikant – og i samme grad – i de to grupper, der fik folsyretilskud og folsyreberiget kost, mens kosten med et højt naturligt indhold af folat resulterede i en relativ beskedent øgning af erythrocytfolat. Ifølge denne undersøgelse vil en kost med et højt naturligt indhold af folat på 400 µg/dag ikke være tilstrækkeligt til at reducere risikoen for NTD væsentligt.

Flere studier har fundet, at høj indtagelse af kostfolat er forbundet med lavt homocystein (Selhub et al. 1993; Tucker et al. 1996), og en randomiseret interventionsundersøgelse viste en omvendt sammenhæng mellem folatindtagelse og serumhomocystein (Appel et al. 2000). En anden randomiseret undersøgelse sammenlignede en folatrig kost med et ekstra folatindhold på 350 µg/dag (kostfolat: 594 µg) og en folatfattig kost med tilskud af 250 µg folsyre/dag (kostfolat: 226 µg) med en folatfattig kontrolkost (kostfolat: 226 µg) og fandt en nedsættelse af homocystein på 2,0 µmol/l og 2,4 µmol/l med henholdsvis den folatrige kost og tilskud sammenlignet med kontrolkosten (Brouwer et al. 1999). Biotilgængeligheden af kostens folat sammenlignet med folsyre kunne i denne undersøgelse beregnes til 60% på basis af responset på homocystein.

5.5 Konklusion

Der er således stor usikkerhed, hvad angår laveste effektive dosis af folat. Baseret på folsyres effekt på serumfolat og erythrocytfolat, og den kendte omvendte association mellem serumfolat og risikoen for NTD, er den laveste effektive dosis estimeret til mellem 200 µg og helt op til 5 mg syntetisk folsyre dagligt. De gennemførte undersøgelser viser

dog samstemmende, at en markant risikoreduktion kan opnås med folsyretilskud på 200 µg/dag – en reduktion i NTD, der stemmer overens med den faktisk observerede efter introduktionen af den obligatoriske berigelse i Canada. En dosis på 200 µg folsyre dagligt kan nedsætte homocystein, men betydningen af dette for sygdomsrisiko er usikker. Laveste effektive dosis af kostfolat er ukendt, men på grund af en lavere biotilgængelighed sammenlignet med folsyre, må den formodes at være betydeligt højere og vanskelig opnåelig gennem ændringer i kostens sammensætning.

6 Andre mulige sundhedsmæssige gevinster af øget folatindtagelse

6.1 Gravide

6.1.1 Folat og andre føtale malformationer

Lav folatindtagelse har været sat i forbindelse med øget forekomst af læbe-/ganespalte, medfødte hjertedefekter, Down syndrom, manglende udvikling af ekstremiteter, urinvejsdefekter m.m. (Moyers and Bailey, 2001).

Læbe-/ganespalte. Der er embryologiske ligheder mellem udvikling af læbe-/ganespalte og NTD. Nedsat forekomst er fundet ved folsyretilskud hos moderen på 3-10 mg/dag, men ikke ved tilskud på 800 µg/dag (Moyers and Bailey, 2001).

Hjertedefekter. Der har været udført 3 observationelle studier angående folsyretilskud hos moderen og forekomst af medfødte hjertedefekter hos barnet. I disse studier blev fundet nedsat risiko ved 1) tilskud på 3-6 mg folsyre dagligt (Czeizel et al., 1996), 2) multivitaminer med folsyre, samt hos kvinder, som ikke tog multivitaminer, indtagelse af folsyreberiget morgenmad (Shaw et al., 1995) 3) indtagelse af ≥ 245 µg folat dagligt (kost og tilskud) (Scanlon et al., 1998).

Down syndrom. I et case-control-studie i Ungarn var der ikke forskel i folsyresupplementeringen mellem mødre til børn med andre defekter og mødre til børn med Down syndrom, hvorimod der var forskel på folsyresupplementeringen mellem mødre til raske børn og mødre til børn med andre defekter, således at mødre til raske børn oftere tog folsyretilskud end mødre til børn med andre defekter (Czeizel et al., 1996).

I et andet studie blev forekomsten af MTHFR CT varianten undersøgt i 57 mødre til børn med Down syndrom og i 50 matchede kontroller. CT varianten medførte en 2-6 gange højere risiko for at få et barn med Down syndrom. Den omtalte variant medfører større sårbarhed overfor lav folatindtagelse (James et al., 1999).

Et tredje studie undersøgte MTHFR CT og TT genotyperne samt MTRR (methionin syntase reductase) GG genotyperne hos mødre til børn med Down syndrom og raske mødre. Der var en signifikant højere forekomst af de 3 genvarianter hos mødre til børn med Down syndrom. Størst risiko for at få et barn med Down syndrom fandtes, når enten MTHFR CT eller TT genotypen fandtes samtidigt med MTRR GG genotypen (Hobbs et al., 2000).

Der er således flere forhold, som peger på, at folsyretilskud eller øget folatindtagelse kan have positiv effekt for den gravide over for andet end NTD, men ingen af disse mulige sammenhænge er særligt velunderbyggede.

6.1.2 Folat og graviditetskomplikationer

I rapporten "Folat og neuralrørsdefekter" fra 1997 blev nævnt, at nogle undersøgelser tyder på en sammenhæng mellem brug af folsyretilskud eller høj folatindtagelse og højere fødselsvægt. Der er fortsat ingen konklusion angående denne mulige sammenhæng. To studier publiceret siden har fundet positiv, men relativ svag sammenhæng mellem henholdsvis folatstatus (Tamura et al., 1997) og folatindtagelsen (Neggens et al., 1997) og fødselsvægt efter justering for andre faktorer, som kan påvirke fødselsvægten. Derimod har et andet studie ikke fundet sammenhæng mellem folatstatus og fødselsvægt (Stefanidis et al., 1999).

Hyperhomocysteinæmi er en mulig risikofaktor for udvikling af hjerte-/karsygdomme (jf. 5.2.1). Flere alvorlige svangerskabskomplikationer er forårsaget, eller i det mindste ledsaget af, vaskulære forandringer i placenta. Dette gælder således graviditetsinduceret hypertension, præeclampsi, abruptio placentae, intrauterin væksthæmning og den af disse komplikationer medfølgende øgede perinatale morbiditet og mortalitet. Det er nærliggende at antage, at hyperhomocysteinæmi også kan være en risikofaktor for disse placenta-vaskulært betingede svangerskabskomplikationer.

I Hordaland fylke, Norge, foretog man i 1992-93 en populationsbaseret screening af den kardiovaskulære sundhedstilstand (Vollset et al. 2000). Screeningen omfattede blandt meget andet måling af plasmahomocystein. 5.883 kvinder i alderen 40-42 år deltog i undersøgelsen. På basis af kvartiler af total plasmahomocystein blev kvinderne inddelt i 4 grupper og oplysningerne sammenkørt med oplysninger fra det medicinske fødselsregister vedrørende udkommet af de 14.492 graviditeter disse kvinder havde gennemgået i perioden 1967-96. Der fandtes en stærk sammenhæng mellem det totale homocysteinniveau og flere af de nævnte placenta-vaskulært betingede svangerskabskomplikationer med signifikante forskelle i odds-ratio mellem de laveste og højeste kvartiler af plasmahomocystein i hovedparten af de registrerede komplikationer og følgetilstande. Den store styrke i dette studie er materialets størrelse, og svagheden tidsforskellen mellem det målte plasma homocystein og svangerskabskomplikationerne. Der var en vis korrelation mellem stigende plasmahomocysteinniveau og cigaretrykning, mere end 5 kopper kaffe dagligt og niveau for uddannelse.

Tilsvarende sammenhænge mellem forskellige former for hyperhomocysteinæmi og placenta-vaskulært betingede svangerskabskomplikationer er fundet i talrige publikationer (der henvises til oversigtsartikler af Ray & Laskin 1999 og Scholl & Johnson 2000).

Det har ikke været muligt at påvise en tilsvarende statistisk sammenhæng mellem folatstatus og risiko for placentarelaterede svangerskabskomplikationer.

Der er behov for stort anlagte prospektive interventionsstudier for at bekræfte evidensen af en sammenhæng mellem lav folatstatus, hyperhomocysteinæmi og placentarelaterede svangerskabskomplikationer. Den foreliggende viden er imidlertid ret overbevisende med hensyn til hyperhomocysteinæmi som en risikofaktor for en række svangerskabskomplikationer. Den eneste kendte effektive behandling af hyperhomocysteinæmi er folsyretilskud. Det er derfor sandsynligt, at en øget folatindtagelse eller et folsyretilskud kan nedsætte forekomsten af placentarelaterede svangerskabskomplikationer.

6.2 Andre mulige positive effekter

6.2.1 Folat og hjertesygdomme

En række befolkningsundersøgelser har vist en statistisk sammenhæng mellem forhøjet plasmahomocystein og øget risiko for hjerte-/karsygdom (Boushey et al. 1995, Eikelboom et al. 1999). I interventionsundersøgelser nedsættes plasmahomocystein ved tilskud af folsyre. Det er derfor nærliggende at tro, at en øget folatindtagelse kan nedsætte risikoen for hjerte/kar-sygdom. Den tilgængelige viden om sammenhængen mellem plasmahomocystein og hjerte-/karsygdom har for nylig været gennemgået af en arbejdsgruppe under Ernæringsrådet (Skovby et al. 2001). Arbejdsgruppen konkluderede, at der endnu ikke er tilstrækkelig dokumentation for, at forhøjet plasmahomocystein har betydning for udvikling af hjerte-karsygdom betinget af åreforkalkning.

En nylig publiceret meta-analyse beregnede odds ratio for en 5 µmol/l øgning i serumhomocystein for iskæmisk hjertesygdom i studier, hvor prævalensen af mutation i MTHFR genet (som øger homocystein) blev bestemt (1,42; 95% CI: 1,11-1,84) og i prospektive studier (1,32; 95% CI: 1,19-1,45) (Wald et al. 2002). Tilsvarende var odds ratio for slagtilfælde 1,65 (95% CI: 0,66-4,13) i de genetiske studier og 1,59 (95% CI: 1,29-1,96) i de prospektive studier. For dyb venetrombose var odds ratio i de genetiske studier 1,60 (95% CI: 1,15-2,22) (der var ingen prospektive studier). Forfatterne konkluderede, at der er en stærk evidens for en kausal sammenhæng mellem homocysteinkoncentrationen i blodet og hjerte-/karsygdom.

I en follow-up-undersøgelse (Bazzana et al., 2002) blev set på sammenhængen mellem folat-indtagelsen fra kosten og risikoen for slagtilfælde eller hjertesygdom i løbet af 19 års follow-up. I studiet var inkluderet 9.764 mænd og kvinder mellem 25 og 74 år og i follow-up-perioden blev observeret 926 slagtilfælde og 3.758 tilfælde af hjertesygdom. RR var 0,79 (95% CI: 0,63-0,99) for slagtilfælde og 0,86 (95% CI: 0,78-0,95) for tilfælde af hjertesygdom i den højeste folatindtagelseskvartil sammenlignet med den laveste folatindtagelseskvartil efter justering for kendte risikofaktorer. Studiet indikerer en beskyttende effekt af høj folatindtagelse fra kosten på slagtilfælde og hjertesygdom (men tager ikke højde for andre beskyttende kostfaktorer).

Der foreligger endnu ikke resultater af randomiserede interventionsundersøgelser med folsyretilskud og forekomsten af hjerte-karsygdomme. Før disse foreligger, vil det ikke være muligt at konkludere, om øget folsyre- eller folatindtagelse kan nedsætte risikoen for hjertekarsygdomme, men udfra den foreliggende viden er sammenhængen sandsynlig.

6.2.2 Folat og kræft

Lav folatstatus kan være en risikofaktor i kræftudviklingen, da folat er nødvendigt for DNA-syntese, -reparation og -methylering. Således er der publiceret resultater, der viser en mulig sammenhæng mellem folat og kræft i mave, blære, livmoderhals, bryst samt i tyk- og endetarm. Generelt er dokumentationen for en beskyttende effekt af en høj folatindtagelse svag. Det er også vigtigt at huske på, at det kan være vanskeligt at skelne effekten af folatindtagelsen fra effekten af andre kostfaktorer, f.eks. en høj indtagelse af frugt og grønt.

Livmoderhalskræft

Der har været udført mindst 5 case-control-studier. Ingen af disse fandt signifikant sammenhæng mellem indtagelsen af folat eller folatstatus og risiko for cervical dysplasi eller livmoderhalskræft (Eichholzer et al., 2001). Tre kliniske interventionsundersøgelser med folsyresupplementation har været udført; et fandt forbedring af cervical dysplasi, de to andre gjorde ikke (Weinstein et al., 2001). I et nested case-control-studie fandtes ingen signifikante sammenhænge mellem serumfolat, serumvitamin B₁₂- eller -homocysteinkoncentrationen og livmoderhalskræft (Alberg et al., 2000).

Det må således konkluderes udfra den eksisterende viden, at øget folatindtagelse ikke nedsætter risikoen for udvikling af livmoderhalskræft.

Brystkræft

I 4 ud af 6 case-control-studier fandtes ingen beskyttelse af høj folatindtagelse (Eichholzer et al., 2001). Et italiensk studie med 2.569 cases fandt dog signifikant nedsat risiko for brystkræft ved høje folatindtagelser. Den beskyttende effekt var større ved alkoholindtagelse over 25 g/dag (Negri et al., 2000). Ligeledes blev i et case-control-studie fra Shanghai med 1.321 cases med brystkræft fundet, at folat nedsatte risikoen. Den beskyttende effekt blev stærkere, når der blev justeret for indtagelsen af frugt og grøntsager (Shrubsole et al., 2001).

I 4 prospektive undersøgelser, herunder Nurses' Health Study med 3.483 cases (Zhang et al., 1999) og Canadian National Breast Cancer Screening Study med 1.469 cases (Rohan et al., 2000), blev ikke fundet signifikant sammenhæng mellem folatindtagelsen og brystkræftens risiko. Dog blev der i de to nævnte studier fundet, at høj folatindtagelse har en beskyttende virkning hos personer med høj alkoholindtagelse.

Alt i alt er der ikke dokumentation for en sammenhæng mellem folatindtagelsen og brystkræft. Resultater tyder dog på, at der er en beskyttende effekt af høj folatindtagelse hos personer med høj alkoholindtagelse.

Colorectal kræft

Der er udført en del epidemiologiske undersøgelser af sammenhængen mellem colorectale adenomer eller colorectal kræft og folatindtagelsen (Prinz-Langenohl et al., 2001). Hovedparten af disse undersøgelser er case-controlundersøgelser.

Risikoen for colon dysplasi/neoplasi var ikke lavere hos patienter med ulcerøs colit, som tog folsyretilskud, end hos de, som ikke gjorde. Ligeledes var der i et andet case-control-studie på colitis patienter ikke forskel i serumfolat, folatindtagelsen eller brug af folsyretilskud mellem cases og kontroller. Dog fandtes lavere erythrocytfolat hos patienter med dysplasi eller kræft.

Folat (og flere andre kostfaktorer) blev i et case-control-studie fundet at beskytte mod adenomer, mens der i et andet case-control-studie blev fundet lavere erythrocytfolat hos individer med adenomer end hos raske (Prinz-Langenohl et al., 2001).

Resultaterne af case-control-undersøgelser over sammenhængen mellem folatindtagelsen og colon- og/eller rectum kræft har ikke været konsistente. Omtrent halvdelen af undersøgelserne har vist beskyttende effekt på colorectal kræft af en høj indtagelse af folat fra kost og/eller kosttilskud, mens den anden halvdel ikke har vist sammenhæng. Det samme gælder undersøgelser, som har set på sammenhængen mellem serumfolat og risiko for colorectal kræft (Eichholzer et al., 2001; Prinz-Langenohl et al., 2001).

I to store prospektive undersøgelser, The Nurses' Health Study, hvor 88.758 kvinder indgik (Fuchs et al., 2002), og the Health Professionals Follow-up Study, hvor 51.529 mænd indgik (Giovannucci et al., 1995), blev fundet en signifikant beskyttende effekt på colon kræft af høj folatindtagelse (kost og tilskud) hos kvinder, men ikke hos mænd. En kombination af høj alkoholindtagelse og lav indtagelse af folat og methionin resulterede dog i en øget risiko for colon kræft hos mænd. En beskyttende effekt på forekomsten af adenomer blev fundet hos både mænd og kvinder.

Sammenfattende kan resultaterne godt tyde på en, om end svag, beskyttende effekt af en høj folatindtagelse på colorectal kræft.

6.2.3 Folat og depression

Studier indikerer, at folatmangel er associeret til opståen af, og måske sværhedsgrad af, depressiv sygdom hos en subgruppe af patienter. Inden for normalområdet kan lav folatstatus være knyttet til et længerevarende forløb af sygdommen. Der er dog ikke bevis for nogen kausal sammenhæng (Alpert and Fava, 1997).

Endvidere kan lav serum- eller erythrocytfolat muligvis føre til dårligere respons på nogle former for antidepressiv medicinsk behandling (Alpert and Fava, 1997). I et dobbeltblind-placebokontrolleret studie kunne tilskud på 200 µg folsyre dagligt reducere forekomsten og varigheden af symptomer hos patienter med unipolær og bipolær maniodepressiv sygdom, som fik litiumbehandling (Coppen et al., 1986). I et lignende studie af 24 depressive patienter med erythrocytfolat under 200 ng/ml var tilskud af 15 mg methyldetrahydrofolat/dag sammen med anden behandling associeret med bedre klinisk resultat end placebo (Godfrey et al., 1990).

6.2.4 Folat og kognitiv funktion hos ældre

Flere tværsnitundersøgelser tyder på, at forhøjet homocysteinkoncentration eller lav folat- og vitamin B₁₂-koncentration i blodet kan forklare nogle tilfælde af kognitiv forstyrrelse (Alzheimer's sygdom) hos ældre. Endvidere er fundet, at lave koncentrationer af folat var associeret med hjerneatrofi ved obduktion af patienter med kognitive forstyrrelser eller demens (Smith, 2002).

Der har været udført 4 prospektive studier omhandlende associationen mellem forhøjet homocystein eller lave vitamin B-koncentrationer og kognitive ændringer (Smith, 2002). I det første blev vist, at patienter med homocysteinkoncentration >11,1 µmol/l havde en hurtigere progression af Alzheimer's sygdom over de følgende 3 år end patienter med homocysteinkoncentration <11,1 µmol/l (Clarke et al., 1998). I et andet studie var hyperhomocysteinæmi ved baseline uafhængigt associeret med lavere kognitiv testscore 5 år senere hos en mindre kohorte raske ældre (McCallum et al., 2001). I et tredje studie af en kohorte på 370 ældre var lave koncentrationer af både folat og vitamin B₁₂ ved baseline associeret med dobbelt så stor risiko for at udvikle Alzheimer's sygdom 3 år senere (Wang et al., 2001). I et fjerde studie blev plasmahomocysteinkoncentrationen målt op til 11 år før symptomer på demens blev konstateret. Personer med baseline homocystein i den øverste kvartil havde dobbelt så høj risiko for senere at udvikle Alzheimer's sygdom end personer med homocystein i den laveste kvartil (Seshadri et al., 2002).

6.2.5 Konklusion

Således er der for en række sygdomme og tilstande en mulig forebyggende/helbredende gevinst ved øget folatindtagelse. Fælles for samtlige sygdomme er, at sammenhængen mellem øget folatindtagelse og nedsat risiko ikke er veldokumenteret. Der mangler generelt interventionsundersøgelser.

7 Mulige bivirkninger ved øget folatindtagelse

7.1 Folsyre og tvillingegegraviditet

Mistanken om en sammenhæng mellem folsyre og tvillingegegraviditet blev rejst i forbindelse med reanalyser af det ungarske randomiserede kontrollerede studie, der havde vist en nedsat forekomst af neuralrørsdefekter blandt kvinder, som havde fået tilskud med folsyre og andre vitaminer og mineraler perikonceptionelt (9;10). I reanalysen fandt man en øget forekomst af tvillingegegraviditeter i gruppen, der havde fået vitamin- og mineraltilskud i forhold til kvinder, der havde fået kontrolpræparatet (11;12). Efterfølgende er der udført meta-analyser, som har samlet alle de randomiserede undersøgelser med folsyre. Resultaterne heraf viste en marginal ikke-signifikant forøgelse af tvillingeforekomsten blandt kvinder, der perikonceptionelt havde taget folsyre (13). To observationelle undersøgelser, en svensk (14) og en amerikansk (15), har givet støtte til, at der kan være en sådan sammenhæng, men i disse undersøgelser er der rig mulighed for confounding, f.eks. af andre kosttilskud, der tages samtidigt med folsyre.

Det sidste i denne sag er nye data fra den kinesiske (vel at mærke ikke-randomiserede) interventionsundersøgelse, som er beskrevet i kapitel 3. I undersøgelsen fandtes en markant reduktion i forekomsten af neuralrørsdefekter blandt de 130.142 kvinder, der dagligt havde taget 400 µg folsyre perikonceptionelt i forhold til de 117.689 kvinder, der ikke havde taget folsyre (Berry et al., 1999). Forekomsten af tvillingegegraviditeter i de to grupper er netop publiceret (Li et al. 2003). Man fandt en signifikant lavere forekomst af tvillingegegraviditeter i den gruppe, der havde taget folsyre. Dette studie tilvejebringer således massiv evidens imod, at folsyre skal kunne øge forekomsten af tvillingegegraviditeter, i hvert fald blandt asiater og i mængden 400 µg pr. dag.

Mistanken om en sammenhæng har imidlertid givet anledning til den bekymring, at man ved at få kvinder til at øge deres folsyreindtagelse for at forebygge neuralrørsdefekter samtidigt øger deres og deres børns risiko for at få de komplikationer, der ses i forbindelse med tvillingegegraviditet (17). Efter fremkomsten af de nye resultater fra det kinesiske studie er der sået kraftig tvivl om, hvorvidt der vitterlig er en kausal sammenhæng mellem perikonceptionelt folsyreindtagelse og forekomst af tvillingegegraviditeter, hvorfor dette aspekt formentlig ikke udgør et risikomoment i relation til at øge befolkningens indtagelse af folsyre.

Der foreligger som nævnt den mulighed, at de sammenhænge, man har set, faktisk skyldes andre stoffer i kosttilskuddene end folsyre. At kosttilskud kan være forbundet med

øget risiko for tvillingegraviditet, er blevet understøttet af en stor randomiseret undersøgelse udført i Nepal, som viste en klart øget forekomst af tvillingegraviditeter blandt kvinder, der før og under graviditeten havde fået kosttilskud indeholdende retinol eller betakaroten (ikke folsyre) (16)(9;10). På denne baggrund kan man argumentere for, at det muligvis er mere sikkert at berige med folsyre, end at anbefale kvinder at tage kosttilskud med folsyre perikonceptionelt, idet mange vil tage dette som multivitamin, som kan indeholde andre stoffer, der muligvis kan øge forekomsten af tvillingegraviditeter.

7.2 Andre mulige bivirkninger

Der har været omtalt en række mulige negative effekter af en høj folsyreindtagelse (Scientific Committee on Food 2000). Den hyppigst omtalte er maskering af vitamin B₁₂-mangel samt forværring af de neurologiske symptomer ved vitamin B₁₂-mangel. Andre mulige, men ikke dokumenterede bivirkninger ved meget høje folsyreindtagelser (>10 mg/dag) er neurotoxicitet, herunder øget risiko for anfald hos epilepsipatienter, nedsat virkning af behandling med folatantagonister og nedsat zinkabsorption. Folatantagonister (f.eks. methotrexat) er lægemidler, der benyttes i behandlingen af forskellige kræftformer og en række andre sygdomme (psoriasis, rheumatoid artrit). Der er imidlertid meget begrænsede data med hensyn til virkningen af små doser folsyre på behandlingseffekten af folatantagonister, men doser på op til 1 mg folsyre om dagen synes ikke at nedsætte den kliniske effekt af methotrexat ved rheumatoid artrit (van Ede et al. 2001).

7.2.1 Maskering af vitamin B₁₂-mangel

Folsyretilskud i doser over 5 mg/dag kan føre til normalisering af blodbilledet ved vitamin B₁₂-mangel, mens de neurologiske symptomer ikke bedres. Doser på 1-5 mg/dag kan delvis normalisere blodbilledet hos nogle patienter. Doser under 1 mg/dag vil normalt ikke føre til et hæmatologisk respons, dog er det i enkelte tilfælde rapporteret efter intramuskulære doser på under 1 mg. Øvre grænse (upper tolerable intake level) for indtagelse af folat er derfor sat til 1 mg/dag (Scientific Committee on Food 2000).

I et dansk studie blev fundet, at 1 ud af 308 (0,3%) unge kvinder mellem 25 og 30 år og 3 ud af 291 (1 %) kvinder mellem 60 og 65 år havde høj sandsynlighed for vitamin B₁₂-mangel (plasmamethylmalonat > 0,45 µmol/L og plasmahomocystein > 15 µmol/L) (Rasmussen et al., 2000).

8 Følges anbefalingerne om perikonceptionel folsyre?

8.1 Erfaringer fra Danmark

Brug af folsyretilskud i forbindelse med graviditet i Danmark er blevet opgjort ud fra aktuelle data fra befolkningsundersøgelsen "Bedre sundhed for mor og barn". Resultaterne og den bagvedliggende dokumentation er publiceret i en rapport fra Ernæringsrådet (Olsen et al. 2003). Her angives kun konklusionerne fra rapporten.

I perioden november 2000 til februar 2002, hvor der forelå oplysninger om i alt 18.294 kvinder, havde kun gennemsnitligt 13% af alle gravide brugt folsyre efter anbefalingen, og 40% havde slet ikke taget kosttilskud med folsyre i den relevante periode i graviditeten.

I denne tidsperiode var der en stigning i brug af folsyre blandt gravide, der havde planlagt graviditet, fra lige under 15% til lige over 20%.

Der sås derimod ingen stigning blandt kvinder, der ikke havde planlagt deres graviditet; for denne gruppe var andelen, der tog folsyre efter anbefalingen, under 5% for det meste af perioden.

Der var større risiko for, at kvinden ikke havde fulgt anbefalingen, hvis hun var ung, hvis hun var ryger, og hvis hun var flergangsfødende. Der var også en tendens til, at kvinder, der var ufaglærte eller havde korte uddannelser, sjældnere fulgte anbefalingerne, mens kvinder med lang uddannelse oftere fulgte anbefalingerne end andre.

Når ovenstående karakteristika blev brugt til at definere forskellige grupper, iagttoges en ganske betydelig variation hen over disse grupper i andelen af kvinder, der fulgte anbefalingen.

Overordnet konkluderer rapporten, at andelen af danske kvinder, der i øjeblikket har gavn af vor viden om den forebyggende virkning af perikonceptionel folsyre på neuralrørsdefekter, er for lav. Trods den stigning man ser i undersøgelsesperioden i brug af folsyre, anbefaler rapporten, at der iværksættes nye og anderledes effektive tiltag på området. Rapporten anbefaler desuden, at disse tiltag iværksættes med særlig tanke på at sikre, at man også skal nå sårbare grupper i samfundet.

8.2 Erfaringer fra andre lande

Den bedst evaluerede indsats synes at være gennemført i England. Der udførte man en undersøgelse blandt kvinder i den fødedygtige alder i forbindelse med iværksættelsen af en meget omfattende kampagne på området. Kampagnen blev finansieret med 2,3 millioner £ af offentlige midler og gennemførtes i perioden efterår 1995 til forår 1998. Målgruppen omfattede både den brede offentlighed, ansatte inden for sundheds- og forebyggelsessektoren og den kommercielle sektor. I det første år var den primært rettet mod kvinder, der planlagde graviditet, i andet år blev sigtet gjort bredere til at omfatte alle kvinder i den fødedygtige alder, mens der i tredje år blev fokuseret specielt på de unge, "forældre af i morgen". Indsatsen omfattede mange niveauer, herunder foldere, plakater, avisannoncer og TV og andre massemedier, samt udvikling af mærkning af fødevarer (især brød), der var beriget med folsyre, og udvikling af særlige "undervisningspakker" angående folsyreanbefalingerne til brug for lærere, der underviste de ældre aldersgrupper i folkeskolen (secondary school). Blandt repræsentative stikprøver udtrukket i 1995 og 1998 fandt man en stigning i andelen af kvinder med kendskab til folsyre fra 9% til 68%, og i 1998 tog 38% folsyretilskud i forbindelse med, at de planlagde graviditet (Health Education Authority 1998).

I Irland foretog man i 1997 en undersøgelse af kendskab til og brug af folsyre blandt 300 kvinder (McDonnell et al. 1999). Undersøgelsen blev udført i forbindelse med rutinemæssige svangreundersøgelser, og viste at 77% havde hørt om folsyre, men kun 16% havde taget folsyre før graviditeten. Gravide, der havde planlagt graviditet og som var gift, havde større kendskab til, at brug af perikonceptionel folsyre kan forebygge neuralrørsdefekter, end andre kvinder. I 2000 foretog man igen en undersøgelse blandt 300 kvinder i forbindelse med svangreundersøgelser, hvor man påviste, at 92% havde hørt om folsyre, og 67% vidste, at det kunne forebygge neuralrørsdefekter (Oleary et al. 2001). Ikke desto mindre havde kun 18% taget folsyre perikonceptionelt.

I U.S.A. blev der i perioden 1995 til 2000 udført en række studier for at klarlægge kendskab til og adfærd i forbindelse med brug af folsyre til forebyggelse af neuralrørsdefekter (the Gallup Organization for March of Dimes Birth Defects Foundation 2001). Undersøgelsen blev udført af Gallup for organisationen the March of Dimes Birth Defects Foundation i perioden 1995 til 2001, og oplysningerne blev indhentet ved telefoninterviews blandt repræsentative stikprøver af kvinder i fødedygtig alder. Ifølge disse tog mellem 25% og 32% et kosttilskud med folsyre, og der var kun en marginal stigning at spore; chancen for at kvinderne tog folsyre var lavest blandt dem, der var under 25 år, ikke var collegeuddannede, eller som havde en indtjening på under US\$ 25.000. Andelen af kvinder, der havde hørt om folsyre steg markant fra 52% til 79%. Ligeledes steg andelen af kvinder, der kendte til myndighedernes folsyreanbefaling i forbindelse med graviditet, men ni-

veauer var meget lavere, fra 15% til 32%. Andelen, der specifikt vidste, at folsyre kunne forebygge misdannelser var endnu lavere, men steg også markant i perioden, fra 4% til 19%. Ca. halvdelen af de kvinder, der havde hørt om folsyre, havde hørt det fra medierne, mens kun ca. en femtedel havde hørt det fra sundhedspersonale.

En undersøgelse i det sydlige Australien belyste ændringer i kendskab til og perikonceptionelt brug af folsyrepræparater i forbindelse med en intensiv kampagne i området i perioden 1994-95 (Chan et al. 2001). Også i denne undersøgelse blev oplysningerne indhentet ved telefoninterviews. Der blev taget stikprøver før og efter kampagnen af kvinder i den fertile alder (stikprøver på hhv. 408 og 400). Der sås en tydelig stigning i andelen af kvinder, der vidste at folsyre kan forebygge neuralrørsdefekter (fra 26% til 42%), der kendte de levnedsmidler med højest indhold af folat (19% og 35%), og som vidste, at kvinder bør øge deres folsyreindtagelse før og i de første tre måneder af graviditeten (12% til 28%). I to mindre stikprøver (187 og 167) taget blandt kvinder, der lige havde født, sås i løbet af kampagneperioden en stigning fra 27% til 46% i andelen, der dagligt havde taget folsyre perikonceptionelt.

En undersøgelse fra Skotland blandt 487 kvinder, der havde født i løbet af 1996, og som blev bedt om at udfylde et spørgeskema, viste, at 21% havde brugt et folsyrepræparat før graviditeten (McGovern et al. 1997). Igen fandt man, at alder under 25 år og ikke-planlagt graviditet var vigtige determinanter for manglende brug af folsyre, men man kunne ikke se sammenhæng med social status.

I Holland udførtes i 1996 en undersøgelse blandt i alt 1.636 gravide kvinder i 4 forskellige regioner af landet, før og efter en kampagne (van der Pal-de Bruin et al. 2000). Kvinder, der deltog i rutinemæssige svangreundersøgelser, blev bedt om at udfylde spørgeskemaer omhandlende brug af folsyre og sociale forhold. Man fandt, at andelen af kvinder, der tog folsyre under graviditeten, steg fra 25% til 54%. Andelen af kvinder, der brugte folsyre i den anbefalede periode (perikonceptionelt) og i de anbefalede mængder, var dog meget lavere, om end en kraftig stigning blev noteret, fra 5% til 21%.

8.2.1 Konklusion

Der er generelt stor forskel på, hvor mange, der kender til anbefalingen, og hvor mange, der rent faktisk har fulgt anbefalingen. Selv efter intensiv oplysning er andelen af kvinder, der tager folsyre på det relevante tidspunkt, i de fleste lande nede på omkring 20%.

9 Diskussion – Skal vi berige kosten i Danmark?

I rapporten fra 1997 blev konkluderet, at en øget folatindtagelse hos gruppen af fertile kvinder må forventes at nedsætte forekomsten af neuralrørsdefekter, og at alle kvinder, der planlægger graviditet, anbefales en daglig indtagelse på 400 µg folat. Efterfølgende blev udarbejdet en pjece, hvor kvinder, der planlægger graviditet, af praktiske grunde blev anbefalet et dagligt tilskud på 400 µg folsyre.

Siden rapporten fra 1997 er der ikke nye undersøgelser angående folat og neuralrørsdefekter, som ændrer på opfattelsen af, at øget folatindtagelse må forventes at nedsætte risikoen for neuralrørsdefekter i Danmark. Tværtimod bekræfter et nyere store kinesiske studie (Berry et al. 1999), at et kosttilskud med 400 µg folsyre om dagen nedsætter risikoen for neuralrørsdefekt.

I dag anbefales som sagt folsyretilskud til kvinder, der planlægger graviditet. Spørgsmålet er, om andre tiltag vil være mere effektive. Fordele og ulemper ved de 3 måder at øge folatindtagelsen på; kostråd, berigelse af kosten og anbefaling af kosttilskud blev gennemgået i den forrige rapport, men der er tilkommet ny viden, som er væsentlig i diskussionen.

Angående *kostråd*, der sigter mod at øge indtagelsen af folat gennem kosten, er konklusionen, at dette ikke vil være en særlig effektiv strategi til at nedsætte forekomsten af NTD pga. vanskeligheden ved at ændre kvindernes kostvaner i den ønskede retning. Her til kommer, at det er usikkert, om 400 µg folat fra kosten pga. den lavere biotilgængelighed vil være tilstrækkeligt til at forebygge NTD. En højere indtagelse end 400 µg fra kosten alene vil ikke være realistisk at opnå. En kost med højt folatindhold bør dog fortsat anbefales, da den er i overensstemmelse med de almene kostråd.

Folsyretilskud

I dag tager ca. 20% af de gravide kvinder folsyretilskud i den anbefalede mængde på det anbefalede tidspunkt. Tallet må som sådan siges at være relativt lavt, men må ses på baggrund af, at der ikke har været afsat ressourcer til en målrettet samlet oplysningsindsats om anbefalingen. Den information, der er givet om anbefalingen har derfor været for spredt og tilfældig, men har dog været bredt ude i forskellige medier (aviser, blade, tv og internet) og via foldere hos apoteker, læger og biblioteker, ligesom fagpersoner er blevet gjort bekendt med anbefalingen. Der er således set en stigning i brugen af kosttilskud med 400 µg folsyre gennem de seneste år, hos kvinder, der planlægger graviditet.

Man må formode, at en øget oplysningsindsats vil øge brugen af folsyretilskud. Anvendelsen af folsyretilskud er, som ventet, lidt lavere blandt kvinder i job, der kræver kort, ikke boglig eller ingen uddannelse, mens den er højest blandt kvinder i job, der kræver lang uddannelse, men selv i den sidste gruppe, følges anbefalingen kun af omkring en femtedel. Der er derfor behov for oplysning rettet mod kvinder i alle samfundslag.

Erfaringer fra andre lande, hvor der har været en massiv oplysningsindsats, har vist at højst 38% af kvinderne har fulgt anbefalingen efter gennemførelse af en kampagne. I de fleste lande er tallet lavere. Kun en meget lille undersøgelse fra Australien har fundet en højere andel, der tog folsyre perikonceptionelt, nemlig 46%. Tallene er sandsynligvis udtryk for et lidt højt skøn, da de kvinder, der deltager i en undersøgelse, ofte er kvinder, der er lidt mere sundhedsbevidste end gennemsnittet. Endvidere kan der være forskel på, hvordan tallene er gjort op, heriblandt hvordan man definerer, hvornår anbefalingen er fulgt.

Det kan ikke udelukkes, at en intensiveret oplysningskampagne vil have større effekt i Danmark end i sammenlignelige lande, bl.a. fordi andelen af kvinder, der planlægger deres graviditet, er relativt høj i Danmark (65-70%). Men 100% effektiv vil den aldrig blive. Det bedste man kan regne med er, at alle, der planlægger deres graviditet, tager tilskud. Det vil dog være meget optimistisk. Hvis man forestiller sig, at ca. 70% tager et dagligt tilskud på 400 µg folsyre i den relevante periode, kan man ud fra beregningerne i kapitel 4 estimere, at gennemsnitligt 13-25 tilfælde af NTD kan forebygges årligt i Danmark. (Dette tal er beregnet ud fra en forekomst på 75 tilfælde årligt, baseret på at 70% og ikke som i dag 16% tager folsyretilskud og på basis af risikoreduktionen i det kinesiske studie og beregninger af Daly et al. (1997) og Wald et al. (1998 og 2001)). Beregningen er behæftet med betydelig usikkerhed.

Der foreligger også den mulighed, at anbefale kvinderne et højere folsyretilskud end de 400 µg. I alle de vestlige lande, der har en officiel anbefaling om folsyretilskud til kvinder, der planlægger graviditet, anbefales 400 µg/dag. Det er ikke klarlagt, om dette er den optimale mængde.

Den laveste effektive dosis kan kun estimeres indirekte, se kapitel 4. De studier, der har forsøgt dette, er kommet frem til meget forskellige resultater; et viste, at 200 µg om dagen gav en maksimal effekt, mens et andet studie fandt, at man skulle op på 5 mg om dagen for at få en maksimal effekt. Mht. det sidste studie, må det dog bemærkes, at vurderingen blev taget ud fra en sammenhæng mellem serumfolat midt i graviditeten og risikoen for NTD. Serumfolat er et mere usikkert mål for folatstatus end erythrocytfolat. Erythrocytfolat i begyndelsen af graviditeten må anses for det mest relevante mål.

Udfra case-control-undersøgelser, det kinesisk studie (Berry et al. 1999) og erfaringer med berigelse i USA og Canada, ved man, at daglige folsyretilskud på mellem 100 og 400 µg har en markant gavnlig effekt. Generelt er fundet at omkring 40-50% af tilfældene kan forebygges ved denne mængde i områder med relativ lav forekomst. Blandt kvinder, der tidligere har været gravide med et foster med neuralrørsdefekt, dvs. kvinder med høj risiko, har man set, at et folsyretilskud på 4 mg dagligt kan forebygge ca. 75% af tilfældene. I det kinesiske studie så man endvidere, at 400 µg var tilstrækkeligt til at nedsætte risikoen med hele 85% i en population, der initialt havde en høj forekomst, mens samme mængde reducerede risikoen med 40% i et område med lav risiko, som i Danmark, således at samme forekomst blev nået i begge populationer, når kvinderne tog folsyretilskud. Det er muligt, at et kosttilskud med højere indhold af folsyre vil kunne reducere forekomsten yderligere, men det er også muligt, at de resterende tilfælde har årsager, som ikke er relateret til folatstatus.

For at oplysning om anbefalingen af folsyretilskud kan have en effekt, kræves at der afsættes ressourcer til en egentlig oplysningskampagne. Kampagnen skal gentages med jævne mellemrum. I en sådan kampagne er det bl.a. vigtigt at fokusere på, at man skal starte med at tage folsyretilskud, inden graviditeten kan erkendes. Det skal også vurderes, om det er misvisende, at vi anbefaler folsyretilskud de første 3 måneder af graviditeten, når det reelt ingen betydning har efter ca. 29. dag efter befrugtningen. Fokus flyttes muligvis fra det væsentlige, når kvinderne tror de gør det (næsten) rigtige, når de starter efter, at de er blevet gravide.

Kosttilskud (f.eks. vitaminpiller) indeholdende folsyre findes i Danmark enten i form af folsyretabletter eller i form af multivitamin-tabletter (indeholdende 200 µg eller 400 µg folsyre samt andre vitaminer). Produkterne skal være forsynet med en advarsel med ordlyden: "Bør kun efter aftale med læge eller sundhedsplejerske anvendes af gravide eller børn under 1 år", hvilket er en generel advarsel, der skal stå på alle kosttilskud. Fødevareredirektoratet vil overveje muligheden for at dispensere fra denne advarselmærkning på f.eks. rene folsyrepræparater, der indeholder den anbefalede mængde, så kvinderne ikke af denne grund afholder sig fra at tage det.

Risikoen for bivirkninger er lav ved anbefaling af folsyretilskud, da oplysningskampagnen kan målrettes den relevante gruppe.

Berigelse

Berigelse af kosten med folsyre vil, hvis der bliver tale om obligatorisk berigelse, effektivt kunne øge indtagelsen af folsyre i målgruppen. Der er erfaringer med effekten af berigelse fra USA (Honein et al. 2001) og fra Canada (Ray et al. 2002). Begge lande har beriget med et niveau, der giver 100-200 µg ekstra folsyre om dagen. Det skal dog bemærkes,

at nyere undersøgelser fra USA tyder på, at indtagelsesniveauet er noget højere, op til dobbelt så højt, sammenlignet med hvad modelberegninger har forudsagt (Lewis et al. 1999; Choumenkovitch et al. 2002). En undersøgelse fandt således, på basis af serumfolatkoncentrationen før og efter den obligatoriske berigelse og kendskabet til dosis-responsvirkningen på serumfolat af stigende indtagelser af folsyre, at berigelsen formentlig øgede den gennemsnitlige indtagelse af folsyre med omkring 220 µg/dag i stedet for de beregnede 100 µg/dag (Quinlivan et al. 2003). Den højere indtagelse skyldes primært en udbredt "overberigelse" af cerealieprodukter, med et typisk indhold på 1½-2 gange mere folsyre end det forudsatte.

Inden der evt. indføres berigelse i Danmark, skal foretages beregninger over folsyreindtagelsen i forskellige grupper ved forskellige berigelsesniveauer. Ved disse beregninger er det nødvendigt at kalkulere med en vis overberigelse, så man sikrer, at ingen kommer op over den fastsatte øvre sikre grænse. Målet er at ramme det højest mulige niveau uden risiko for bivirkninger. Det umiddelbart mest oplagte er at berige mel, da brød o. lign. indtages af (næsten) alle, og en stor del af brødet produceres i Danmark. I den tidligere rapport blev foretaget nogle overslagsberegninger, og disse viste, at man kan øge folsyreindtagelsen i målgruppen med 100-200 µg/dag uden risiko for at andre grupper får en uacceptabel høj indtagelse, dvs. over 1.000 µg/dag.

Selvom der indføres folsyreberigelse af kosten, kan det fortsat være relevant at opretholde anbefalingen om kosttilskud med folsyre til kvinder, der planlægger graviditet, dels fordi importeret brød ikke vil blive beriget, og nogle derfor ikke vil få gavn af folsyreberigelsen, dels fordi nogle kvinder pga. deres kostvaner ikke vil få folsyre eller kun meget lidt folsyre fra den folsyreberigede kost. Endvidere er det kun muligt at berige med et relativt lavt niveau, som muligvis ikke giver den maksimale effekt. Berigelsen vil omvendt være et godt supplement til anbefalingen af folsyretilskud, da den vil gavne den relativt store gruppe, som ikke planlægger deres graviditet eller som af anden årsag ikke følger anbefalingen.

Fordelene ved en berigelse må vurderes i forhold til eventuelle bivirkninger. En folsyreberigelse på samme niveau, som man benytter i USA og Canada, kan udfra de beregninger, der er lavet med indirekte målinger, og erfaringerne fra USA og Canada samt studier, der har prøvet at beregne mindste effektive dosis, forventes at forebygge 15-30 tilfælde af NTD årligt i Danmark. Det skal understreges, at dette selvfølgelig er behæftet med betydelig usikkerhed. Der er regnet med, at folsyreberigelsen øger folsyreindtagelsen med ca. 100-200 µg/dag hos målgruppen. Med dette niveau vil indtagelsen ikke nå op på 1.000 µg folat dagligt fra kosten, heller ikke i andre aldersgrupper, og bivirkninger vil derfor ikke kunne forventes. Ved en højere folsyreberigelse kan bivirkninger ikke udelukkes, primært maskering af vitamin B₁₂-mangel hos ældre.

Flere foreslår at berige med både folsyre og vitamin B₁₂ samtidigt, for at nedsætte risikoen for vitamin B₁₂-mangel i befolkningen og dermed risikoen for bivirkninger. Effekten af denne tilsætning, samt hvilket niveau, der kunne være relevant, er dog ikke fastlagt. Lovpligtig berigelse med både folsyre og vitamin B₁₂ foretages ikke i andre lande.

En øgning i folsyreindtagelsen i befolkningen vil muligvis have andre positive sundhedsgevinster end nedsat forekomst af NTD. Det drejer sig først og fremmest om hjerte/kar-sygdomme, men også om visse former for kræft, ligesom der kan vise sig andre positive effekter, som beskrevet i kapitel 5.

Der vil være visse teknologiske og lovgivningsmæssige overvejelser/problemer specielt ved en obligatorisk berigelse. De lovgivningsmæssige muligheder fremgår af bilag 2. Konklusionen i denne rapport bygger på rent faglige argumenter.

I Danmark fødes relativt flere børn med neuralrørsdefekter end i sammenlignelige lande. Det skyldes, at flere tilfælde diagnosticeres prænatalt i andre lande. Bedre prænatal diagnostik er også en mulighed for at nedsætte forekomsten af fødsler af børn med neuralrørsdefekt, men det er ikke et alternativ til øget folsyreindtagelse, da målet må være at forhindre, at kvinder bliver gravide med et foster med neuralrørsdefekt.

Mulige strategier

Der foreligger således følgende muligheder, enten alene eller kombineret, for at nedsætte forekomsten af neuralrørsdefekter i Danmark: opretholdelse af anbefaling om folsyretilskud og folsyreberigelse af kosten.

En anbefaling af folsyretilskud fra graviditeten planlægges vil aldrig blive fulgt af alle. Dels er der mange kvinder, som ikke planlægger deres graviditet, dels vil der altid være en gruppe, som anbefalingen ikke når.

Indførelse af obligatorisk berigelse alene vil ikke have en maksimal effekt, dels fordi importeret brød ikke vil blive beriget, dels fordi nogle kvinder pga. deres kostvaner ikke vil få folsyre eller kun meget lidt folsyre fra den folsyreberigede kost. Endvidere er det kun muligt at berige med et relativt lavt niveau, som til trods for at effekten er markant, muligvis ikke giver den maksimale effekt.

Det er således ikke muligt at anbefale en enkelt strategi, som vil have den optimale effekt.

Indsatsen bør følges op af en monitorering og evaluering af effekten. Monitorering og evaluering af effekten af den valgte strategi på forekomsten af NTD er kun mulig, hvis

der iværksættes en præcis registrering af alle NTD-tilfælde. Hverken berigelse eller oplysning om brug af kosttilskud kan forventes at forebygge alle tilfælde af NTD eller for den sags skyld at forebygge alle de tilfælde af NTD, som er relateret til folatstatus. Begge strategier vil dog være økonomisk rentable, da forebyggelse af blot få alvorlige tilfælde årligt rigeligt vil kunne dække udgifterne i forbindelse med berigelse eller oplysning samt til opfølgning/evaluering af effekten.

10 Konklusion og anbefaling

Der er fortsat solid evidens for, at øget folsyreindtagelse vil nedsætte risikoen for neuralrørsdefekter. I Danmark følger kun omkring 20% af de kvinder, som planlægger deres graviditet, den nuværende anbefaling om at tage kosttilskud med 400 µg folsyre dagligt fra graviditeten planlægges.

Arbejdsgruppen anbefaler, at anbefalingen om kosttilskud med folsyre opretholdes, og at der indføres obligatorisk folsyreberigelse.

Anbefalingen om folsyretilskud vil ikke komme de kvinder til gode, som ikke planlægger deres graviditet, ligesom der altid vil være nogle der ikke når. Obligatorisk folsyreberigelse af kosten vil sikre flest mulig i målgruppen en øget folsyreindtagelse og må derfor forventes at være den mest effektive måde at nedsætte forekomsten af neuralrørsdefekter på. Alle kvinder vil dog ikke få en øget folsyreindtagelse som følge af berigelsen, og da folsyreberigelse må ske med et niveau, så ingen kommer over den øvre sikre grænse, bliver den gennemsnitlige folsyreindtagelse på 100-200 µg dagligt gennem berigelse. Dette tiltag vil nedsætte risikoen for neuralrørsdefekter, men da berigelsesniveauet ikke bliver så højt, vil det ikke nødvendigvis medføre en maksimal nedsættelse af risikoen for neuralrørsdefekter. Derfor er det nødvendigt både at berige kosten og anbefale kosttilskud med folsyre, hvis man vil være sikker på at nedsætte forekomsten af neuralrørsdefekter i Danmark.

Der er holdepunkter for, at der vil være andre sundhedsmæssige gevinster ved en folsyreberigelse; befolkningens homocysteinniveau vil nedsættes og dermed muligvis også risikoen for hjerte-/karsygdom ved et relativt lavt berigelsesniveau .

Der bør afsættes de nødvendige ressourcer til at oplyse grundigt om anbefalingen på en sådan måde, at den når ud til alle grupper i samfundet, og til at undersøge hvor mange, der følger anbefalingen. Det er vigtigt at understrege, at man skal starte med at tage folsyretilskud inden man bliver gravid. Endelig bør der afsættes ressourcer til at følge effekten af berigelsen, og brugen af folsyretilskud, på forekomsten af neuralrørsdefekter. Dette forudsætter en registrering af alle neuralrørsdefekter blandt fostre og levendefødte i Danmark.

Mindretalsudtalelse

Et mindretal af arbejdsgruppen (Flemming Skovby) finder det stærkt beklageligt, at den manglende registrering i Danmark af neuralrørsdefekter blandt fostre og levendefødte ikke tillader en vurdering af Levnedsmiddelstyrelsens anbefalinger fra 1997. Mindretallet

finder det betænkeligt at iværksætte en berigelse af alle danskeres kost for at opnå en effekt som ikke kan måles uden en sådan registrering. På baggrund af de foreliggende randomiserede, placebo-kontrollerede undersøgelser (MRC Vitamin Study Research Group 1991; Czeizel & Dudas 1992), erfaringer med berigelse fra andre lande og nyere beregninger (Wald et al. 2001) finder mindretallet den ovenfor foreslåede kombination af berigelse og kosttilskud med folsyre utilstrækkelig til at forhindre udvikling af neuralrørsdefekter. Indtil en mindste, maksimalt effektiv dosis er bestemt ved videnskabelige undersøgelser, foreslår mindretallet et dagligt, perikonceptionelt tilskud på 4-5 mg folsyre i lighed med den eksisterende anbefaling til kvinder, der har båret et foster eller født et barn med neuralrørsdefekt.

11 Referencer

Abramsky L, Botting B, Chapple J, Stone D. Has advice on periconceptional folate supplementation reduced neural-tube defects? *Lancet* 1999;354:998-9.

Alberg, AJ, Selhub J, Shah KV, Viscidi RP, Comstock GW, Helzlsouer KJ. The risk of cervical cancer in relation to serum concentrations of folate, vitamin B12, and homocysteine. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2000;9:761-764.

Alpert JE, Fava M. Nutrition and depression: The role of folate. *Nutr Rev* 1997;55:145-149.

Appel LJ, Miller ER, Jee SH, Stolzenberg-Solomon R, Lin P-H, Erlinger T, Nadeau MR, Selhub J. Effect of dietary patterns on serum homocysteine. Results of a randomized, controlled feeding study. *Circulation* 2000;102:852-7.

Bazzana LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women. NHANES I Epidemiologic follow-up study. *Stroke* 2002;33:1183-1189.

Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong L.-YC, Gindler J, Hong S-X, Correa A. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999;341:1485-1490.

Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc* 1995;274:1049-1057.

Bonnette RE, Caudill MA, Boddie AM, Hutson AD, Kauwell GPA, Bailey LB. Plasma homocyst(e)ine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol* 1998;92:167-70.

Brody LC, Conley M, Cox C, Kirke PN, McKeever MP, Mills JL, Molloy AM, O'Leary VB, Parle-McDermott A, Scott JM, Swanson DA. A polymorphism, R653Q, in the trifunctional enzyme methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase/formyltetrahydrofolate synthetase is a maternal genetic risk factor for neural tube defects: report of the birth defects research group. *Am J Hum Genet* 2002;71:1207-15.

Brouwer IA, van Dusseldorp M, West C, Meyboom S, Thomas CMG, Duran M, van het Hof KH, Eskes TKAB, Hautvast JGAJ, Steegers-Theunissen PM. Dietary folate from vegetables and citrus fruit decreases plasma homocystein concentrations in humans in a dietary controlled trial. *J Nutr* 1999;129:1135-9.

Caudill MA, Cruz AC, Gregory JF, Hutson AD, Bailey AD. Folate status response to controlled folate intake in pregnant women. *J Nutr* 1997;127:2363-70.

Centers for Disease Control and Prevention. Folate status in women of childbearing age – United States 1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2000;49:962-5.

Chan A, Pickering J, Haan E, Netting M, Burford A, Johnson A, Keane RJ. "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(12):631-6.

Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PWF, Rader JI, Rosenberg IH, Jacques PF. Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *J Nutr* 2002;132:2792-2798.

Clarke R, Smith D, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-1455.

Coppen A, Chaudhry S, Swade C. Folic acid enhances lithium prophylaxis. *J Affect Dis* 1986;10:9-13.

Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996;247:657-9.

Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Fortification with low amounts of folic acid makes a significant difference in folate status in young women: implications for the prevention of neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 1999;70:234-9.

Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.

Czeizel AE, Metneki J, Dudas I. Higher rate of multiple births after periconceptional vitamin supplementation [letter]. *N Engl J Med* 1994;330:1687-8.

Czeizel AE, Metneki J, Dudas I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes. *Acta Genet.Med Gemellol.(Roma)*. 1994;43:175-84.

Czeizel AE. Primary prevention of birth defects by periconceptional care, including multivitamin supplementation. *Clin Obs Gynecol* 1995;9:417-430.

Czeizel AE, Tóth M, Rockenbauer M. Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology* 1996;53:345-351.

Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995;274:1698-1702.

Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, Lee YL, Kirke PN, Weir DG, Scott JM. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997;350:1666-9.

Davis RE. Effects of folic acid. *Lancet* 2002;359:2038-9 (letter).

Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Fowler B. Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence. *Swiss Med Wkly* 2001;131:539-549.

Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.

Ericson A, Kallen B, Aberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin.Res.* 2001;4(2):63-6.

Eurocat Working Group. Eurocat Report 8. University of Ulster 2002.

Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, Giovannucci EL. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2002;11:227-234.

Garne E. Antiepileptika og medfødte misdannelser – derfor skal provokerede aborter inkluderes. *Ugeskr Læger* 2002;164:918.

Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:265-273.

Godfrey PSA, Toone BK, Carney MWP, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, Chanarin I, Reynolds EH. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990;336:392-395.

Gregory JF. Case Study: folate bioavailability. *J Nutr* 2001;131:1376S-82S.

Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-13.

Health Education Authority. Folic Acid Update. Health Education Authority 1998, London, England.

Hobbs CA, Sherman SL, Yi P, Hopkins SE, Torfs CP, Hine RJ, Pogribna M, Rozen R, James J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000;67:623-630.

Homocystein Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocystein with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 1998;316:894-8.

Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong L-YC. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981-6.

Indian Council of Medical Resarch Collaborating Centres, Central Technical Co-ordinating Unit. Multicentric study of efficacy of periconcentional folic acid containing vitamin supplementation in prevention of open neural tube defects from India. *Indian J Med Res* 2000;112:206-211.

Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-54.

James SJ, Pogribny IP, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, Yi P, Tafoya DL, Swenson DH, Wilson VL, Gaylor DW. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999;70:495-501.

Katz J, West KPJ, Khattry SK, LeClerq SC, Christian P, Pradhan EK et al. Twinning rates and survival of twins in rural Nepal. *Int J Epidemiol* 2001;30:802-7.

Knudsen VK, Schow TB, Olsen SF, Pedersen L. Do women planning pregnancy follow the advice to take folate? *Levnedsmiddelkongress 2001 - kvalitet fra jord til bord* . 2001. (Abstract)

Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M, Umekubo MA. Trends in serum folate after food fortification. *Lancet* 1999;354:915-6.

Lewis CJ, Crane NT, Wilson DB, Yetley EA. Estimated folate intakes: data updated to reflect food fortification, increased bioavailability, and dietary supplement use. *Am J Clin Nutr* 1999;70:198-207

Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, Zheng J-C, Erickson JD, Wang Y. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003;362:380-4.

Little J, Elwood H. Socio-economic status and occupation. In: Elwood JM, Little J, Elwood H eds. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Oxford: Oxford University Press, 1992.

Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001056.

Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Modelling the potential impact of population-wide periconceptional folate/multivitamin supplementation on multiple births. *BJOG*.2001.Sep.;108.(9.):937.-42. 2001;108:937-42.

Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, Gluckman RA, Block PC, Upson BM. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998;338:1009-15.

McCallum A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JHH, Wilkinson C. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:309-313.

McDonnell R, Johnson Z, Doyle A, Sayers G. Determinants of folic acid knowledge and use among antenatal women. *J Public Health Med* 1999;21(2):145-9.

McGovern E, Moss H, Grewal G, Taylor A, Bjornsson S, Pell J. Factors affecting the use of folic acid supplements in pregnant women in Glasgow. *Br J Gen Pract* 1997;47(423):635-7.

Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG, Scott JM. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 1995;345:149-51.

Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, Conley MR, Weir DG, Scott JM. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997;349:1591-3.

Moyers S, Bailey LB. Fetal malformations and folate metabolism: review of recent evidence. *Nutr Rev* 2001;59:215-235.

MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991;338:131-137.

Neggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ. The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:S71-S75.

Negri E, Vecchia CL, Franceschi S. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1270-1271.

O'Keefe CA, Bailey LB, Thomas EA, Hofler SA, Davis BA, Cerda JJ, Gregory JF. Controlled dietary folate affects folate status in nonpregnant women. *J Nutr*. 1995;125:2717-25.

Oleary M, Donnell RM, Johnson H. Folic acid and prevention of neural tube defects in 2000 improved awareness--low peri-conceptual uptake. *Ir.Med J* 2001;94(6):180-1.

Olsen SF. Commentary: Does use of food supplements influence the twin rate? New evidence from a randomized controlled trial. *Int.J Epidemiol*. 2001;30(4):807-8.

Pfeiffer CM, Rogers LM, Bailey LB, Gregory JF. Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a dual-label stable-isotope protocol. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1388-97.

Prinz-Langenohl R, Brönstrup A, Thorand B, Hages M, Pietrzik K. Availability of food folate in humans. *J Nutr* 1999;129:913-6.

Prinz-Langenohl R, Fohr I, Pietrzik K. Beneficial role for folate in the prevention of colorectal and breast cancer. *Eur J Nutr* 2001;40:98-105.

Quinlivan EP, Gregory JF. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 2003;77:221-225

Rasmussen LB, Ovesen L, Bülow I, Knudsen N, Laurberg P, Perrild H. Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentration in younger and older women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1156-1163.

Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999;20:519-29.

Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DEC. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002;360:2047-8.

Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:266-269.

Rydlewicz A, Simpson JA, Taylor RJ, Bond CM, Golden MHN. The effect of folic acid supplementation on plasma homocysteine in an elderly population. *Q J Med* 2002;95:27-35.

Sauberlich HE, Kretsch MJ, Skala JH, Johnson HL, Taylor PC. Folate requirement and metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 1987;46:1016-28.

Scanlon KS, Ferencz C, Loffredo CA, Wilson D, Correa-Villasenor A, Khoury MJ, Willett WC, the Baltimore-Washington Infant Study Group. Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. *Epidemiology* 1998;9:95-98.

Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl): 1295S-303S.

Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate. SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final, 28 November 2000.

Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg ICH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000;346:476-483.

Seyoum E, Selhub J. Properties of food folates determined by stability and susceptibility to intestinal pteroylpolyglutamate hydrolase action. *J Nutr* 1998;128:1956-60.

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.

Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q, Shu X-O, Potter JD, Hebert JR, Gao Y-T, Zheng W. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai breast cancer study. *Cancer Res* 2001;61:7136-7141.

Sjurdur OF, Michaelsen KF, Rasmussen LB, Knudsen V. Folsyre til kvinder, der planlægger graviditet - kun få følger anbefalingerne. *Ernæringsrådet* 2003.

Skovby F, Dyerberg J, Nexø E, Osler M, Rasmussen K, Stender S. Homocystein og hjertekar-sygdomme. *Ernæringsrådet* 2001.

Smith AD. Homocysteine, B vitamins, and cognitive deficit in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002;75:785-786.

Stegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM, Finkelstein JD, Blom HJ, Thomas CMG, Borm GF, Wouters MGAJ, Eskes TKAB. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? *Metabolism* 1994;43:1475-80.

Stefanidis K, Stefos T, Vekris A., Sotiriadis A., Dalkalitsis N, Lolis D. Folate status during labor: relationship with pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med* 1999;8:61-63.

Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP, Hoffman HJ. Serum concentrations of zinc, folate, vitamins A and E, and proteins, and their relationships to pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:S63-S70.

The Gallup Organization for March of Dimes Birth Defects Foundation. Folic acid and the prevention of birth defects. 31-1596-01, 1-59. 2001. New York.

Tice JA, Ross E, Coxson PG, Rosenberg I, Weinstein MC, Hunink MGM, Goldman PA, Williams L, Goldman L. Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine

levels for the prevention of coronary heart disease. Effect of grain fortification and beyond. JAMA 2001;286:936-43.

Tucker KL, Mahnken B, Wilson PWF, Jacques P, Selhub J. Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks in the elderly population. JAMA 1996;276:1879-85.

van der Pal-de Bruin KM, De Walle HE, Jeeninga W, de Rover C, Cornel MC, de Jong-van den Berg LT, Schouten J, Brand R, Buitendijk SE. The Dutch 'Folic Acid Campaign'--have the goals been achieved? Paediatr.Perinat.Epidemiol. 2000;14(2):111-7.

Van Ede AE, Laan RFJM, Rood MJ, Huizinga TWJ, van de Lar MAFJ, van Denderen CJ, Westgeest TAA, Romme TC, de Rooij D-JRAM, Jacobs MJM, de Boo TM, van der Wilt G-J, Severens JL, Hartman M, Krabbe PFM, Dijkmans BAC, Breedveld FC, van de Putte LBA. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001;44:1515-24.

Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen AL, Ueland PM. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr 2000;71:962-8.

Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Aberman E, Scott JE. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. Arch Dis Child 2000;82:349-352

Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ 2002;325:1202-9.

Wald NJ, Law M, Jordan R. Folic acid food fortification to prevent neural tube defects. Lancet 1998;351:834

Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wals DS. Quantifying the effect of folic acid. Lancet 2001;358:2069-73.

Wang, H.-X., Wahlin,Å., Basun,H., Fastbom,J., Winblad,B., Fratiglioni,L. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer´s disease. Neurology 2001;56:1188-1194.

Ward M, McNulty H, McPartlin J, Strain JJ, Weir DG, Scott JM. Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid. Q J Med 1997;90:519-24.

Weinstein SJ, Ziegler RG, Frongillo EA, Colman N, Sauberlich HE, Brinton LA, Hamman RF, Levine RS, Mallin K., Stolley PD, Bisogni CA. Low serum and red blood cell folate are moderately, but nonsignificantly associated with increased risk of invasive cervical cancer in U.S. women. *J Nutr* 2001;131: 2040-2048.

Werler MM, Cragan JD, Wasserman CR, Shaw GM, Erickson JD, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and multiple births. *Am.J.Med Genet.* 1997;71:93-6.

www.eurocat.ulster.ac.uk

Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999;281:1632-1637.

12 Resumé

Denne rapport er en opfølgning af rapporten "Folat og neuralrørsdefekter" fra Levnedsmiddelstyrelsen 1997. Siden 1997 er alle kvinder, der planlægger graviditet, anbefalet at tage et kosttilskud med 400 µg folsyre pr. dag for at nedsætte risikoen for neuralrørsdefekt hos fosteret.

Neuralrørsdefekter er misdannelser, som omfatter anencephalus, spina bifida og encephalocele. Forekomsten i Danmark er kun opgjort systematisk i Fyns amt. I årene 1980-99 var i alt 124 tilfælde af neuralrørsdefekter i Fyns amt, hvilket giver en samlet forekomst på 11,7 pr. 10.000 graviditeter. Omregnes dette til hele Danmark vil der årligt i gennemsnit være omkring 76 tilfælde af neuralrørsdefekter i Danmark.

En række studier har vist en omvendt sammenhæng mellem folatindtagelse og risikoen for at blive gravid med et foster med neuralrørsdefekt. Den såkaldte MRC undersøgelse viste en ca. 75% reduktion i risikoen for neuralrørsdefekt ved et tilskud med 4 mg folsyre pr. dag til kvinder, der tidligere havde været gravid med et foster med neuralrørsdefekt. En ungarsk undersøgelse viste, at et kosttilskud med 800 µg folsyre nedsatte forekomsten af neuralrørsdefekter hos kvinder, der ikke tidligere havde været gravid med et barn med neuralrørsdefekt. Således var der ingen tilfælde af neuralrørsdefekt i gruppen, der fik tilskud, mens der var 6 tilfælde i placebogruppen. En stor, ikke-randomiseret interventionsundersøgelse fra Kina med i alt 247.831 kvinder, viste en nedsat forekomst på ca. 85% i et område med høj forekomst og ca. 40% i et område med lav forekomst efter et tilskud på 400 µg folsyre pr. dag.

Mindste dosis, som kan nedsætte risikoen for neuralrørsdefekter maksimalt, er ikke endelig fastlagt. De gennemførte undersøgelser viser, at en risikoreduktion kan opnås med dagligt folsyretilskud på 200 µg, en mængde man i Canada har set kan reducere risikoen med ca. 40% ved berigelse af kosten. Beregninger baseret på folsyres effekt på serumfolat eller erythrocytfolat, og en målt association mellem folatstatus og risikoen for neuralrørsdefekter, har estimeret den mindste effektive dosis til mellem 200 µg og helt op til 5 mg folsyre dagligt.

Folsyre har muligvis andre positive sundhedsmæssige effekter, end en nedsat risiko for neuralrørsdefekter. Folsyretilskud kan nedsætte homocysteinkoncentrationen i blodet og dermed muligvis risikoen for hjerte-/karsygdomme og for placenta-relaterede svangerskabskomplikationer. Ligeledes er der resultater, som tyder på, at en høj folatindtagelse hos personer med høj alkoholindtagelse kan nedsætte risikoen for kræft i tyk- og endetarm og bryst.

Der har været bekymring for om folsyretilskud kan øge risikoen for tvillingegraviditet, men det oven for omtalte kinesiske studie fandt en lavere forekomst af tvillingegraviditeter i den gruppe, der havde taget folsyre. Der er ikke beskrevet bivirkninger af en folsyreindtagelse under 1 mg dagligt. Få tilfælde af delvis maskering af vitamin B₁₂-mangel er set ved indtagelser mellem 1 til 5 mg dagligt, mens folsyretilskud i doser over 5 mg kan føre til maskering af vitamin B₁₂-mangel, dvs. normalisering af blodbilledet, men uden bedring af de neurologiske symptomer.

I Danmark er der sket en stigning i antallet af kvinder, der har fulgt anbefalingen om folsyretilskud fra ca. 15% i november 2000 til ca. 20% i februar 2002. Disse tal omfatter kun kvinder, som havde planlagt deres graviditet. Blandt kvinder, som ikke planlagde deres graviditet, tog under 5% folsyre. Der var større risiko for, at kvinden ikke havde fulgt anbefalingen, hvis hun var ung, hvis hun var ryger, og hvis hun var flergangsfødende. Der var også en tendens til, at kvinder, der var ufaglærte eller havde korte uddannelser, sjældnere fulgte anbefalingerne, mens kvinder med lang uddannelse oftere fulgte anbefalingerne end andre.

I lande, hvor der har været en massiv oplysningsindsats om brug af folsyre, har kun op mod 38% fulgt anbefalingen om at tage folsyretilskud, når de planlagde graviditet.

Arbejdsgruppen foreslår, at anbefalingen om kosttilskud med folsyre opretholdes, og at der indføres obligatorisk folsyreberigelse.

Anbefalingen om folsyretilskud vil ikke komme de kvinder til gode, som ikke planlægger deres graviditet, ligesom der altid vil være nogle, den ikke når. Obligatorisk folsyreberigelse af kosten vil sikre flest mulig i målgruppen en øget folsyreindtagelse. Alle kvinder vil dog ikke få en øget folsyreindtagelse som følge af berigelsen, og da folsyreberigelse må ske med et niveau, så ingen kommer over den øvre sikre grænse for sikker indtagelse, bliver den gennemsnitlige folsyreindtagelse på 100-200 µg dagligt gennem berigelse. Dette tiltag vil nedsætte risikoen for neuralrørsdefekter markant, men da berigelsesniveauet ikke bliver så højt, vil det ikke nødvendigvis medføre en maksimal nedsættelse af risikoen for neuralrørsdefekter. Derfor er det nødvendigt både at berige kosten og anbefale kosttilskud med folsyre, hvis man vil være sikker på at opnå den størs mulige nedsættelse af forekomsten af neuralrørsdefekter i Danmark.

Der bør afsættes de nødvendige ressourcer til at oplyse grundigt om anbefalingen på en sådan måde, at den når ud til alle grupper i samfundet, og til at undersøge hvor mange, der følger anbefalingen. Det er vigtigt at understrege, at man skal starte med at tage folsyretilskud inden man bliver gravid. Endelig bør afses ressourcer til at følge effekten af berigelsen, og brugen af folsyretilskud, på forekomsten af neuralrørsdefekter. Dette for-

udsætter en registrering af alle neuralrørsdefekter blandt fostre og levendefødte i Danmark.

13 Summary

This report is a follow-up of the report "Folate and neural tube defects" prepared by the National Food Agency in 1997. Since 1997 all Danish women who are planning a pregnancy are recommended to take a dietary supplement with 400 µg folic acid daily.

Neural tube defects are severe malformations, which include anencephalus, spina bifida and encephalocele. The precise occurrence in Denmark is only known in the county of Funen. From 1980-99 124 cases of neural tube defects or 11.7 cases per 10,000 pregnancies were found in the county of Funen. If extended to the whole country approximately 76 cases will be found in Denmark each year in average.

A number of studies have shown an inverse connexion between folate intake and the risk of getting pregnant with a foetus with a neural tube defect. The MRC study showed a 75% risk reduction with a daily supplement with 4 mg folic acid to women, who have had a foetus with a neural tube defect. A study in Hungary showed that a daily supplement with 800 µg folic acid could reduce the occurrence of neural tube defects in women, who did not have a previous pregnancy with neural tube defect. A non-randomised intervention study in China including 247,831 women, showed a 85% risk reduction in an area with a high occurrence and a 40% reduction in an area with low occurrence with a supplement with 400 µg folic acid daily.

The lowest amount of folic acid, which can decrease the risk for neural tube defects maximally, has not been determined. Various investigations show that a risk reduction can be obtained with 200 µg folic acid daily. This amount is equal to the amount derived from folic acid fortified food in Canada, which has reduced the incidence of neural tube defects with 40%. Calculations based on changes in serum folate or red blood cell folate with folic acid supplements, and the measured association between folate status and risk of neural tube defects, have estimated the minimum effective dose to be somewhere between 200 µg and 4 mg folic acid per day.

Other positive health effects of folic acid are probable. Folic acid can decrease the homocystein concentration in blood and may thereby reduce the risk of cardiovascular disease and of placenta-related pregnancy complications. Likewise, results suggest that a high folate intake in persons with a high alcohol intake can reduce the risk of colorectal cancer and breast cancer.

Some studies have given rise to the concern that supplements with folic acid increase the risk of twin pregnancies. However, the Chinese study mentioned above found a lower

occurrence of twin pregnancies in the group taking folic acid compared to the placebo-group. Side effects of folic acid intakes below 1 mg have not been described. Few cases of partly normalised blood picture in patients with vitamin B₁₂ deficiency have been described with 1-5 mg folic acid daily. High doses of folic acid supplements, above 5 mg per day, can mask vitamin B₁₂ deficiency.

The number of women in Denmark taking folic acid supplements when they planned their pregnancies increased from 15% in November 2000 to approximately 20% in February 2002. These numbers do not include unplanned pregnancies. Among these women less than 5% took periconceptional folic acid. More women did not follow the recommendation if they smoked and if it was not their first pregnancy. There was also a tendency that women with short educations more rarely and women with long education more often followed the recommendation compared to others.

In countries where large efforts have been done to inform about the use of folic acid supplements up to about 38% have been shown to follow the recommendation.

The working group recommends that the recommendation of a dietary supplement with 400 µg of folic acid daily when planning pregnancy is maintained and that compulsory folic acid fortification is introduced.

Women who do not plan their pregnancy cannot follow the recommendation. Further, there will always be some who do not follow the recommendation for one reason or another. Compulsory folic acid fortification will secure most women an increased folic acid intake. Some women will not eat any fortified food at all or very little fortified food. Furthermore, to avoid side effects in groups of the population with high intake of fortified foods the fortification level will be low, adding about 100-200 µg folic acid daily in to the target group of women of child-bearing age. This extra intake will markedly decrease the risk of neural tube defects, however, the added folic acid will not cause a maximal risk reduction. Therefore, both folic acid fortification and folic acid supplement are necessary to decrease risk maximally in the target group without the risk of exceeding the upper safe levels in other population groups.

It is necessary to allocate sufficient resources to inform thoroughly about the recommendations in such a way it reaches all women of childbearing age. Further, it is important to examine how many women take folic acid as recommended. The effect of the fortification and folic acid supplements on the occurrence of neural tube defects should also be followed.

14 Bilag 1

Forekomst af neuralrørsdefekter i perioden 1980-1999 i Fyns Amt.

	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Neuralrørsdefekter										
totalt antal	9	5	4	8	8	1	6	10	5	7
levendefødte	4	2	2	5	3	0	2	5	3	5
føtal død	4	3	1	1	1	0	3	2	0	1
induceret abort	1	0	1	2	4	1	1	3	2	1
population	5148	4604	4478	4309	4471	4698	4849	4852	5066	5287
prævalens	17,5	10,9	8,9	18,6	17,9	2,1	12,4	20,6	9,9	13,2
Anencephalus										
totalt antal	5	2	2	2	3	1	2	5	1	2
levendefødte	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
føtal død	4	2	1	0	1	0	1	2	0	1
induceret abort	1	0	0	2	2	1	1	2	1	0
population	5148	4604	4478	4309	4471	4698	4849	4852	5066	5287
prævalens	9,7	4,3	4,5	4,6	6,7	2,1	4,1	10,3	2,0	3,8
Encephalocele										
totalt antal	2	1	1	2	1	0	0	1	1	0
levendefødte	2	0	0	1	0	0	0	1	1	0
føtal død	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
induceret abort	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
population	5148	4604	4478	4309	4471	4698	4849	4852	5066	5287
prævalens	3,9	2,2	2,2	4,6	2,2	0	0	2,1	2,0	0
Spina Bifida										
totalt antal	2	2	1	4	4	0	4	4	3	5
levendefødte	2	2	1	4	3	0	2	3	2	4
føtal død	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
induceret abort	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1
population	5148	4604	4478	4309	4471	4698	4849	4852	5066	5287
prævalens	3,9	4,3	2,2	9,3	9,0	0	8,2	8,2	5,9	9,5
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Neuralrørsdefekter										
totalt antal	6	10	3	4	4	10	6	5	5	8
levendefødte	2	6	1	4	2	5	4	2	2	6
føtal død	1	2	1	0	1	1	1	2	1	0
induceret abort	3	2	1	0	1	4	1	1	2	2
population	5694	5752	6059	5946	6108	6153	5875	5807	5003	5689
prævalens	10,5	17,4	5,0	6,7	6,5	16,3	10,2	8,6	10,0	14,1
Anencephalus										
totalt antal	2	4	1	1	1	4	2	1	2	2
levendefødte	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
føtal død	1	2	1	0	0	1	1	0	1	0
induceret abort	0	2	0	0	1	3	1	1	1	2
population	5694	5752	6059	5946	6108	6153	5875	5807	5003	5689
prævalens	3,5	7,0	1,7	1,7	1,6	6,5	3,4	1,7	4,0	3,5
Encephalocele										
totalt antal	0	0	0	1	1	1	0	0	2	0
levendefødte	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0
føtal død	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
induceret abort	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
population	5694	5752	6059	5946	6108	6153	5875	5807	5003	5689
prævalens	0	0	0	1,7	1,6	1,6	0	0	4,0	0
Spina Bifida										
totalt antal	4	6	2	2	2	5	4	4	1	6
levendefødte	1	6	1	2	1	4	4	2	1	6
føtal død	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0
induceret abort	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0
population	5694	5752	6059	5946	6108	6153	5875	5807	5003	5689
prævalens	7,0	10,4	3,3	3,4	3,3	8,1	6,8	6,9	2,0	10,5

15 Bilag 2

Berigelse

Reglerne omkring berigelse af fødevarer er ikke harmoniseret i EU, hvorfor de enkelte lande selv kan fastsætte regler på området. Danmark fører en relativt restriktiv politik, baseret på overholdelse af Codex Alimentarius' s principper om "rationel næringsstofftilsætning" (Codex Alimentarius Commission. Official standard no. CAC/GL 9. General principles for the addition of essential nutrients to foods CAC/GL 09-1987). Hermed menes, at tilsætning af vitaminer og mineraler kun tillades under visse omstændigheder, hvis der f.eks. er en ernæringsmæssig begrundelse herfor. Et kommende **EU-direktiv** vil harmonisere reglerne for berigelse i EU-landene. Et foreløbigt udkast til direktivforslag er udsendt af Kommissionen i januar 2003.

I Danmark anvendes **obligatorisk (lovpligtig) berigelse**, når der er krav om, at visse fødevarer, skal tilsættes/indeholde bestemte næringsstoffer (f.eks. vitaminer og mineraler) i bestemte mængder. For eksempel har man i Danmark indført obligatorisk jodtilsætning til salt, hvilket er begrundet i et generelt ernæringsmæssigt behov hos den danske befolkning.

Desuden anvendes **generelle tilladelser til berigelse**, der kan gives til udvalgte fødevarer/fødevarergrupper. Tilladelserne angiver hvilke næringsstoffer, der må tilsættes til bestemte fødevarer i nærmere angivne mængder, uden at producenten skal søge om tilladelse hertil. Når en producent udnytter en generel tilladelse skal dette anmeldes til Fødevederedirektoratet. På den måde har myndighederne et overblik over, hvilke produkter der er beriget med de pågældende vitaminer og mineraler. De generelle tilladelser er anført i Positivlisten.

Individuel tilladelse til næringsstofftilsætning kan gives til virksomheder, der ønsker at berige et produkt med et bestemt næringsstof. Tilladelser gives kun, hvis det vurderes, at der er i befolkningen er et ernæringsmæssigt behov for et øget indtag af det pågældende næringsstof. Desuden er det et krav, at den pågældende fødevarer vurderes at være egnet til at nå målgruppen.