

Suplementacja folianów w okresie przedkoncepcyjnym, w ciąży i połogu.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

Folate supplementation during the preconception period,
pregnancy and puerperium.
Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Guidelines

Dorota Bomba-Opoń¹, Lidia Hirnle², Jarosław Kalinka³, Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz⁴

¹ Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³ Klinika Perinatologii, I Katedra Położnictwa i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴ Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wersja pierwotna artykułu: Folate supplementation during the preconception period, pregnancy and puerperium. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians Guidelines. Ginekol. Pol. 2017; 88 (11): 633–636 (DOI: 10.5603/GPa.2017.0113). Należy cytować wersję pierwotną.

Właściwa podaż folianów w okresie przedkoncepcyjnym, podczas ciąży oraz karmienia piersią w dużej mierze warunkuje prawidłowy rozwój oraz wzrastanie płodu i noworodka. Foliań są jednym z najistotniejszych elementów niezbędnych w szybko dzielących się komórkach, pełniąc między innymi ważną rolę w syntezie DNA. Zwiększone podczas ciąży zapotrzebowanie na niesyntetyzowane w organizmie człowieka foliań tylko częściowo może zostać zaspokojone podażą odpowiednich produktów żywnościowych bogatych w foliań – około 150–250 µg [1]. Niedobór folianów wiąże się z wyższym ryzykiem powstawania wad cewy nerwowej u płodu, jak również rozszczepu wargi i podniebienia oraz zespołu Downa [2]. Zaburzenia metabolizmu folianów mogą prowadzić do hiperhomocysteinemii i częstszego występowania innych powikłań ciąży, takich jak: poronienia nawracające, zahamowanie wzrastania wewnątrzmacicznego płodu oraz stanu przedrzucawkowego [3, 4].

Suplementacja folianów w okresie przedkoncepcyjnym, w ciąży i połogu

Na podstawie przeprowadzonych w latach 80. i 90. XX wieku badań randomizowanych i kohortowych stwier-

dzono, iż suplementacja kwasem foliowym zmniejsza istotnie ryzyko występowania wad cewy nerwowej [5–12]. Przeprowadzone w późniejszych latach obserwacje wskazują również na wpływ suplementacji na ograniczenie występowania wad serca, wad układu moczowego, defektów kończyn, rozszczepu wargi i podniebienia oraz stanu przedrzucawkowego [3, 4, 13–15].

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, iż w celu uzyskania odpowiedniego stężenia folianów w krwinkach niezbędny jest 12-tygodniowy przedkoncepcyjny okres suplementacji [16, 17].

Kwas foliowy dostarczany z pożywieniem lub za pomocą preparatów witaminowych musi przejść szereg reakcji biochemicznych, aby powstała jego aktywna forma – 5-metylotetrahydrofolian. Jednym z istotnych kofaktorów tych przemian jest witamina B12. Niedobór witaminy B12 jest szczególnie niekorzystny przy wysokim stężeniu folianów [18]. Występujące wówczas zaburzenia w konwersji homocysteiny do metioniny prowadzą do hiperhomocysteinemii zwiększającej ryzyko powikłań ciąży. Niezmetabolizowany kwas foliowy we krwi może mieć negatywne działanie w ludzkim organizmie, między innymi może wpływać na aktywność komórek NK i układu immunologicznego [19]. Kumulacji niezmetabolizowanego kwasu foliowego można

uniknąć przez suplementację odpowiednich dawek oraz aktywnych postaci folianu. Stosowanie wysokich dawek kwasu foliowego może bowiem powodować wzrost ryzyka uszkodzenia wczesnej ciąży, jak również zwiększać ryzyko rozwoju otyłości, insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 w późniejszym życiu potomstwa [20]. Wysokość dawki zalecanej w suplementacji powinna uwzględniać czynniki zwiększające ryzyko występowania niedoboru folianów i wad płodu. Stosowane preparaty powinny również zawierać witaminę B12.

Rekomendacje

- Wszystkie kobiety w wieku rozrodczym powinny uwzględniać w swojej diecie produkty bogate w foliany (sałata, szpinak, kapusta, brokuły, zboża pełnoziarniste, wątróbka, jaja, orzechy i sery), jak również żywność fortifikowaną (Kategoria B).
- Kobiety w wieku rozrodczym planujące ciążę powinny dodatkowo stosować suplementację folianami przez okres co najmniej 12 tygodni przed koncepcją (Kategoria B).
- Kobiety powinny kontynuować suplementację folianami przez cały okres ciąży oraz okres połogu i karmienia piersią. W suplementacji należy brać pod uwagę preparaty o udokumentowanym składzie i działaniu (Kategoria D).

Zalecane dawki folianów w suplementacji w okresie przedkoncepcyjnym, podczas ciąży i karmienia piersią (tab. 1)

Grupa niskiego ryzyka występowania wad płodu i powikłań ciąży

Wyniki przeprowadzonych badań randomizowanych, kohortowych i obserwacyjnych wskazywały na zmniejszenie ryzyka występowania wad cewy nerwowej u kobiet stosujących suplementację kwasem foliowym w dawkach 0,4–0,8 mg/dobę. Zgodnie z zasadą stosowania najniższej skutecznej dawki w populacji kobiet bez czynników mogących wpłynąć na zaburzenie metabolizmu folianów, zaleca się stosowanie 0,4 mg kwasu foliowego w okresie przedkoncepcyjnym, jak również podczas ciąży i karmienia piersią.

Rekomendacja

- Rekomendowaną suplementacją u kobiet z grupy niskiego ryzyka są foliany w dawce 0,4 mg/dobę (Kategoria B).

Grupa podwyższonego ryzyka występowania wad płodu i powikłań ciąży

Występowanie wad płodu oraz zaburzeń wzrastania wewnątrzmacicznego płodu oraz stanu przedrzucawkowego

w poprzedniej ciąży może świadczyć o zwiększonym ryzyku niedoboru lub zaburzenia metabolizmu folianów. W tej grupie kobiet wskazana jest suplementacja kwasu foliowego w podwójnej dawce z uwzględnieniem również aktywnych form folianów.

Częstsze występowanie wad układu nerwowego stwierdzono także u płodów kobiet z cukrzycą typu 1 i typu 2 [21]. Wydaje się, iż zarówno hiperglikemia, jak i insulinooporność mogą zaburzać przemiany metaboliczne folianów. Analiza kohortowa wskazywała na niższy odsetek wad cewy nerwowej u kobiet z cukrzycą przedciążową stosujących suplementację dawkami powyżej 0,4 mg [21]. Szczególną uwagę należy zwrócić na kobiety z zespołem policystycznych jajników stosujące metforminę. Stwierdzono bowiem, iż niedobór folianów i witaminy B12 podczas terapii metforminą wpływa na podwyższenie stężenia homocysteiny [22].

Niedobór folianów i zwiększone ryzyko wad cewy nerwowej mogą być związane z chorobami przewlekłymi układu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita, celiakia, choroba Crohna) zaburzającymi procesy wchłaniania. Do niedoborów witaminowych, w tym również folianów, dochodzi również u kobiet po operacjach bariatrycznych [23].

Rozszczep kręgosłupa występuje również częściej w populacji kobiet otyłych. Na podstawie przeprowadzonych badań dotyczących suplementacji kwasem foliowym w tej grupie kobiet stwierdzono niższą skuteczność rutynowej suplementacji w grupie z BMI powyżej 24, natomiast istotnie niższe ryzyko rozszczepu kręgosłupa u dzieci otyłych kobiet z wysokim stężeniem folianów w krwinkach czerwonych [24, 25].

Przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych jest czynnikiem ryzyka obniżonego stężenia folianów w krwi kobiety i suplementacja kwasem foliowym w okresie prekonceptyjnym może mieć korzystny wpływ na zmniejszanie ryzyka deficytów. Należy brać jednak pod uwagę, iż stosowanie wysokich dawek, szczególnie powyżej 5 mg, jest nieuzasadnione i może prowadzić do obniżenia progu drgawkowego [26].

Zaburzenia szlaku przemian kwasu foliowego i upośledzenie remetylacji homocysteiny do metioniny, czego skutkiem jest wzrost stężenia homocysteiny oraz spadek stężenia folianów w osoczu, mogą być spowodowane zmniejszoną aktywnością reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) [27]. Istnieje ponad 40 rodzajów polimorfizmów MTHFR, spośród których najczęściej występującymi są: C677T, A1298C, G1793A. Najlepiej opisanym, a zarazem najczęstszym jest pierwszy z nich – MTHFR 677 C > T – częstość występowania waha się w zależności od populacji – w populacji azjatyckiej homozygoty (10–15%), heterozygoty – aż do 50%, w Europie homozygoty (8–18%), natomiast w Polsce (5–11%) [27]. Wynikiem tego jest powstanie wariantu białka o obniżo-

Tabela 1. Zalecane dawki folianów w poszczególnych grupach ryzyka występowania wad płodu

Grupa niskiego ryzyka	Grupa pośredniego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
0,4 mg/dobę (12 tygodni przed planowaną ciążą, przez okres ciąży i laktacji)	0,8 mg/dobę, w tym aktywne foliany oraz witamina B12 (12 tygodni przed planowaną ciążą, przez okres ciąży i laktacji)	5 mg/dobę, w tym aktywne foliany oraz witamina B12 (12 tygodni przed planowaną ciążą i w I trymestrze ciąży) 0,8 mg/dobę (w II i III trymestrze oraz w okresie laktacji)
Zdrowe kobiety bez wywiadu własnego oraz rodzinnego obciążonego wadami płodu	Występowanie wad płodu w wywiadzie lub najbliższej rodzinie	Występowanie wad cewy nerwowej u matki, ojca lub ich potomstwa
	IUGR lub/i stan przedrzucawkowy w wywiadzie	
	Cukrzyca przedciężowa typu 1 lub 2	
	Choroby układu pokarmowego: – <i>colitis ulcerosa</i> – choroba Crohna – celiakia	
	Niewydolność wątroby	
	Niewydolność nerek – dializoterapia	
	Stan po operacji bariatrycznej	
	Otyłość	
	Leki: – przeciwpadaczkowe – metformina – metotreksat – cholestyramina – sulfalazyna	
	Użytki: – palenie papierosów – alkoholizm	
	Obniżona aktywność MTHFR	

IUGR (*intrauterine growth restriction*) – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu; MTHFR – metylenotetrahydrofolian

Tabela 2. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników – suplementacja folianów w okresie przedkoncepcyjnym, w ciąży i położu

Wszystkie kobiety w wieku rozrodczym powinny uwzględniać w swojej diecie produkty bogate w foliany (sałata, szpinak, kapusta, brokuły, zboża pełnoziarniste, wątróbka, jaja, orzechy i sery), jak również żywność fortyfikowaną (Kategoria B).
Kobiety w wieku rozrodczym planujące ciążę powinny dodatkowo stosować suplementację folianami przez okres co najmniej 12 tygodni przed koncepcją (Kategoria B).
Kobiety powinny kontynuować suplementację folianami przez cały okres ciąży oraz okres położu i karmienia piersią. W suplementacji należy brać pod uwagę preparaty o udokumentowanym składzie i działaniu (Kategoria D).
Rekomendowaną suplementacją u kobiet z grupy niskiego ryzyka są foliany w dawce 0,4 mg/dobę (Kategoria B).
Rekomendowaną suplementacją u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka są foliany w dawce 0,4 mg/dobę powiększone o kolejne 0,4 mg, najlepiej w formie aktywnych folianów. W suplementacji zaleca się preparaty wzbogacone dodatkowo o witaminę B12 (Kategoria C).
Rekomendowaną suplementacją u kobiet z grupy wysokiego ryzyka w okresie przedkoncepcyjnym i w I trymestrze ciąży są foliany w dawce 5 mg/dobę z uwzględnieniem aktywnych form folianów oraz witamina B12. Dawkę folianów należy zmniejszyć do 0,8 mg/dobę w kolejnych trymestrach ciąży oraz w okresie laktacji (Kategoria D).

Tabela 3. Siła i kategorie rekomendacji

Kategoria A – rekomendacje oparte na wynikach kontrolowanych badań randomizowanych
Kategoria B – rekomendacje oparte na wynikach kontrolowanych badań klinicznych bez randomizacji
Kategoria C – rekomendacje oparte na wynikach badań kohortowych, analizy serii przypadków z interwencjami medycznymi i bez nich
Kategoria D – rekomendacje oparte na opiniach zespołów ekspertów lub doświadczeń klinicznych autorytetów medycznych

nej aktywności enzymatycznej – o około 70% w przypadku homozygot TT i o około 40% w przypadku heterozygot CT. Wyniki przeprowadzonych badań w populacji nieciążarnych kobiet nosicielek różnych genotypów *MTHFR* pokazały, iż aktywne formy folianów wpływały na wzrost stężenia folianów w osoczu znacząco bardziej niż kwas foliowy [28]. Zwiększona podaż folianów w ciąży może maskować niedobór witaminy B12, a zarazem nasilać zaburzenia metaboliczne prowadzące między innymi do hiperhomocysteinemii [18]. W związku z powyższym zaleca się, aby suplementacja szczególnie wyższymi dawkami folianów była uzupełniona o witaminę B12.

Rekomendacja

- Rekomendowaną suplementacją u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka są foliany w dawce 0,4 mg/dobę powiększone o kolejne 0,4 mg, najlepiej w formie ak-

tywnych folianów. W suplementacji zaleca się preparaty wzbogacone dodatkowo o witaminę B12 (Kategoria C).

Grupa wysokiego ryzyka występowania wad płodu i powikłań ciąży

Występowanie wad cewy nerwowej może się wiązać z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami metabolizmu folianów, jak również nieprawidłowościami chromosomalnymi. Wyniki badań potwierdzają, iż stosowanie suplementacji kwasem foliowym przed ciążą zmniejsza ryzyko ponownego pojawienia się wady nawet o 85% [29]. Niestety w grupie kobiet, u których potomstwa ponownie wystąpiła wada cewy nerwowej, stwierdzono, że tylko 35% z nich przyjmowało preparaty zawierające foliany [30]. Obecnie nie ma badań potwierdzających zalecane empirycznie wysokie dawki folianów. Jednakże ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia wady większość paneli ekspertów zaleca dawki w zakresie 4–5 mg w okresie przedkoncepcyjnym oraz w I trymestrze ciąży. Biorąc pod uwagę możliwość negatywnego wpływu na płód wysokich dawek folianów w kolejnych trymestrach ciąży, dawkę należy zmniejszyć do 0,8 mg po I trymestrze ciąży i kontynuować, aż do zakończenia laktacji.

Rekomendacja

- Rekomendowaną suplementacją u kobiet z grupy wysokiego ryzyka w okresie przedkoncepcyjnym i I trymestrze ciąży są foliany w dawce 5 mg/dobę z uwzględnieniem aktywnych form folianów oraz witamina B12. Dawkę folianów należy zmniejszyć do 0,8 mg/dobę w kolejnych trymestrach ciąży oraz w okresie laktacji (Kategoria D).

Piśmiennictwo

1. Institute of Medicine Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academies Press. : 1998.
2. Bean LJH, Allen EG, Tinker SW, et al. Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011; 91(10): 885–893, doi: [10.1002/bdra.22848](https://doi.org/10.1002/bdra.22848), indexed in Pubmed: [21987466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987466/).
3. Li Z, Ye R, Zhang Le, et al. Folic acid supplementation during early pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia. Hypertension. 2013; 61(4): 873–879, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00230](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00230), indexed in Pubmed: [23399716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23399716/).
4. Wen SWu, Guo Y, Rodger M, et al. Folic Acid Supplementation in Pregnancy and the Risk of Pre-Eclampsia-A Cohort Study. PLoS One. 2016; 11(2): e0149818, doi: [10.1371/journal.pone.0149818](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149818), indexed in Pubmed: [26901463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901463/).
5. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med. 1992; 327(26): 1832–1835, doi: [10.1056/NEJM199212243272602](https://doi.org/10.1056/NEJM199212243272602), indexed in Pubmed: [1307234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1307234/).
6. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, et al. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. JAMA. 1988; 260(21): 3141–3145, indexed in Pubmed: [3184392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3184392/).
7. Milunsky A, Jick H, Jick SS, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. JAMA. 1989; 262(20): 2847–2852, indexed in Pubmed: [2478730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2478730/).
8. Centers for Disease Control (CDC). Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects–1983-1991. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1991; 40(30): 513–516, indexed in Pubmed: [2072886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2072886/).
9. Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Austral-

- ia. *Med J Aust.* 1989; 150(11): 613–619, indexed in Pubmed: [2725375](#).
10. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991; 338(8760): 131–137, indexed in Pubmed: [1677062](#).
 11. Atta CAM, Fiest KM, Frolkis AD, et al. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Public Health.* 2016; 106(1): e24–e34, doi: [10.2105/AJPH.2015.302902](#), indexed in Pubmed: [26562127](#).
 12. Boulet SL, Yang Q, Mai C, et al. National Birth Defects Prevention Network. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008; 82(7): 527–532, doi: [10.1002/bdra.20468](#), indexed in Pubmed: [18481813](#).
 13. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, et al. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet.* 1995; 59(4): 536–545, doi: [10.1002/ajmg.1320590428](#), indexed in Pubmed: [8585581](#).
 14. Czeizel AE, Dobó M, Vargha P, et al. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet.* 1996; 62(2): 179–183, doi: [10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960315\)62:2<179::AID-AJMG12>3.0.CO;2-L](#), indexed in Pubmed: [8882400](#).
 15. Yazdy MM, Honein MA, Xing J. Reduction in orofacial clefts following folic acid fortification of the U.S. grain supply. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79(1): 16–23, doi: [10.1002/bdra.20319](#), indexed in Pubmed: [17177274](#).
 16. Norsworthy B, Skeaff CM, Adank C, et al. Effects of once-a-week or daily folic acid supplementation on red blood cell folate concentrations in women. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Mar. ; 58(3): 548–54.
 17. Hursthouse NA, Gray AR, Miller JC, et al. Folate status of reproductive age women and neural tube defect risk: the effect of long-term folic acid supplementation at doses of 140 µg and 400 µg per day. *Nutrients.* 2011; 3(1): 49–62, doi: [10.3390/nu3010049](#), indexed in Pubmed: [22254076](#).
 18. Paul L, Selhub J. Interaction between excess folate and low vitamin B12 status. *Mol Aspects Med.* 2017; 53: 43–47, doi: [10.1016/j.mam.2016.11.004](#), indexed in Pubmed: [27876554](#).
 19. Selhub J, Rosenberg IH. Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie.* 2016; 126: 71–78, doi: [10.1016/j.biochi.2016.04.010](#), indexed in Pubmed: [27131640](#).
 20. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia.* 2008; 51(1): 29–38, doi: [10.1007/s00125-007-0793-y](#), indexed in Pubmed: [17851649](#).
 21. Parker SE, Yazdy MM, Tinker SC, et al. The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(3): 239.e1–239.e8, doi: [10.1016/j.ajog.2013.05.047](#), indexed in Pubmed: [23711668](#).
 22. Zhang Q, Li S, Li L, et al. Metformin Treatment and Homocysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2016; 8(12), doi: [10.3390/nu8120798](#), indexed in Pubmed: [27941660](#).
 23. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition.* 2010; 26(11-12): 1031–1037, doi: [10.1016/j.nut.2009.12.003](#), indexed in Pubmed: [20363593](#).
 24. Wang M, Wang ZP, Gao LJ, et al. Maternal body mass index and the association between folic acid supplements and neural tube defects. *Acta Paediatr.* 2013; 102(9): 908–913, doi: [10.1111/apa.12313](#), indexed in Pubmed: [23750819](#).
 25. McMahon DM, Liu J, Zhang H, et al. Maternal obesity, folate intake, and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013; 97(2): 115–122, doi: [10.1002/bdra.23113](#), indexed in Pubmed: [23404872](#).
 26. Jędrzejczak J, Bomba-Opoń D, Jakiel G, et al. Managing epilepsy in women of childbearing age - Polish Society of Epileptology and Polish Gynecological Society Guidelines. *Ginekol Pol.* 2017; 88(5): 278–284, doi: [10.5603/GP.a2017.0053](#), indexed in Pubmed: [28580576](#).
 27. Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, et al. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101(6): 1286–1294, doi: [10.3945/ajcn.114.099994](#), indexed in Pubmed: [25788000](#).
 28. Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Tobolski O, et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol.* 2009; 158(8): 2014–2021, doi: [10.1111/j.1476-5381.2009.00492.x](#), indexed in Pubmed: [19917061](#).
 29. Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79(11): 737–742, doi: [10.1002/bdra.20394](#), indexed in Pubmed: [17990333](#).
 30. Arth A, Tinker S, Moore C, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Supplement use and other characteristics among pregnant women with a previous pregnancy affected by a neural tube defect - United States, 1997–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(1): 6–9, indexed in Pubmed: [25590679](#).