

PRIMÁRNA A SEKUNDÁRNA PREVENCIA DEFEKTOV NEURÁLNEJ TRUBICE: VÝZNAM SUPLEMENTÁCIE, FORTIFIKÁCIE, NÁRODNÝCH PROGRAMOV A PRENATÁLNEHO SKRÍNINGU

Primary and secondary prevention of neural tube defects: the importance of supplementation, fortification, national programmes and prenatal screening

Vanda RÍSOVÁ¹, Vladimír JAKUŠ², Lívia GAJDOŠOVÁ², Ladislav TURECKÝ², Petra OŤAPKOVÁ³, Ján LIŠKA¹, Štefan POLÁK⁴

¹Ústav histológie a embryológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. RNDr. I. Varga, PhD. et PhD.

²Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. L. Turecký, CSc.

³II. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UN v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Záhumenský, PhD, MPH

⁴Anatomický ústav LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. Š. Polák, CSc.

Abstrakt

Defekty neurálnej trubice sú najčastejším typom vrodených neurologických defektov, ktoré môžu viesť k mortalite, morbidite a zhoršeniu kvality života pacientov v dôsledku poruchy uzatvárania neurálnej trubice v ranom štádiu tehotenstva. Od roku 1991 niekoľko multicentrických, randomizovaných, kontrolovaných štúdií preukázalo, že prekoncepčný a perikoncepčný príjem kyseliny listovej, fortifikácia potravín kyselinou listovou a cieľový prenatálny skríning sú kľúčové pre primárnu a sekundárnu prevenciu defektov neurálnej trubice.

Metódy: Tento článok sa zaoberá hodnotením súčasného stavu aktuálnych intervencií, ktoré prispievajú k zníženiu rizika defektov neurálnej trubice, a to zlepšením stavu folátov v populácii vrátane diverzifikácie stravy, suplementácie, fortifikácie potravín a vzdelávania vo svete. Suplementácia kyselinou listovou nemôže zaručiť 100 % prevenciu defektov neurálnej trubice, pretože až jedna tretina týchto defektov je voči kyseline listovej rezistentná. Preto sa v súčasnosti kladie dôraz na hľadanie alternatívnych preventívnych stratégií, skúmaní nových biomarkerov pomocou omických technológií s podporou umelej inteligencie.

Výsledky: Povinné obohacovanie potravín folátom, vhodná suplementácia, vylepšená infraštruktúra a prístup k prenatálnej starostlivosti sú faktory, ktoré môžu viesť k celosvetovému zníženiu NTD. Tento prístup by mal klásť dôraz na vzdelávanie, osvetu, národné programy a zohľadňovať regionálny prístup k zdravotnej starostlivosti či sociálne determinanty zdravia. Stratégia si vyžaduje koordináciu medzi viacerými sektormi vrátane vlád, potravinárskeho priemyslu, poskytovateľov zdravotníckych služieb a sektora vzdelávania. Kľúčová je aj politická vôľa a medzinárodná spolupráca medzi vládnymi a mimovládnymi organizáciami (lit. 74). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk. **KLÚČOVÉ SLOVÁ:** kyselina listová, prevencia defektov neurálnej trubice, suplementácia, fortifikácia potravín, národné programy, presná medicína, personalizovaná medicína. Lek Obz 2024, 73 (8): 296-303

Abstract

Neural tube defects are the most common type of congenital neurological defects that can lead to mortality, morbidity, and impaired quality of life in patients due to neural tube closure defects in early pregnancy. Since 1991, several multicenter, randomized, controlled trials have demonstrated that preconceptional and periconceptional folic acid intake, folic acid fortification of foods, and targeted prenatal screening are crucial for primary and secondary prevention of neural tube defects.

Methods: This article reviews the current status of interventions that contribute to reducing the risk of neural tube defects by improving folate status in the population, including dietary diversification, supplementation, food fortification, and education in the world. Folic acid supplementation cannot guarantee 100% prevention of neural tube defects, as up to one-third of these defects are folate-resistant. Therefore, the focus is now on finding alternative prevention strategies and exploring new biomarkers using omics technologies supported by artificial intelligence.

Results: Mandatory food folate fortification, appropriate supplementation, improved infrastructure and access to antenatal care are factors that can lead to a global reduction in NTDs. This approach should emphasize education, outreach, national programs, and take into account regional access to health care or social determinants of health. The strategy requires coordination between multiple sectors, including governments, the food industry, health service providers and the education sector. Political and international cooperation between governmental and non-governmental organisations is also key (Ref. 74). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: folic acid, prevention of neural tube defects, supplementation, food fortification, national programs, precision medicine, personalized medicine.

Lek Obz 2024, 73 (8): 296-303

Úvod

Cieľom tejto práce je komplexné zhodnotenie doterajších poznatkov o primárnej a sekundárnej prevencii defektov neurálnej trubice (NTD), pričom nadväzujeme na našu predchádzajúcu prácu, v ktorej sme skúmali vplyv abnormálneho metabolizmu a genetických variácií súvisiacich s kyselinou listovou na rozvoj NTD a ďalších ochorení (1). Od roku 1991 existujú jednoznačné dôkazy podporujúce účinnosť perikonceptnej kyseliny listovej (FA) pri prevencii väčšiny NTD (2). V rámci intervenčných stratégií existujú dva kľúčové prístupy vedúce k zlepšeniu stavu folátov pred tehotenstvom: obohatenie všeobecnej ponuky potravín o foláty a personalizovaná suplementácia folátov. Nervová trubica sa uzatvára medzi 23. a 26. dňom po počatí, z tohto dôvodu sa odporúča začať so suplementáciou FA 4 týždne pred plánovaným počatím, až po dobu 12 týždňov po počatí, aby sa znížilo riziko vzniku NTD (3). Je dôležité poznamenať, že folát konzumovaný v potravinách, ako je zelená listová zelenina, strukoviny, pečeň, orechy, kvasnice, cereálie, obilné klíčky, celozrnné výrobky a citrusové plody, je vo forme polyglutamátov, kým folát prítomný v doplnkoch alebo obohatených potravinách je vo forme monoglutamátov (4 – 5). Jedine foláty v monoglutámovej forme sú schopné sa v tele metabolizovať. Okrem suplementácie FA zaviedli viaceré krajiny aj povinnú fortifikáciu potravín FA s cieľom zvýšiť príjem tohto vitamínu skupiny B u plodných žien. Ďalšie stratégie v rámci prevencie NTD by mohli zahŕňať zníženie obezity pred počatím, zlepšenie kontroly prekonceptného diabetes mellitus a vyhýbanie sa antagonistom FA pred počatím.

Primárna prevencia defektov neurálnej trubice

Začiatkom 80. rokov 20. storočia Smithells a kol. (6) poskytli prvé dôkazy o účinnosti primárnej prevencie NTD pomocou multivitamínovej suplementácie FA. Neskoršie štúdie identifikovali FA ako primárny faktor, ktorý prispieva k preventívnemu účinku proti NTD (3, 7). Štúdia *Medical Research Council Vitamin Study* vo Veľkej Británii a *randomizovaná kontrolovaná štúdia* z Maďarska (8), preukázali, že prekonceptné užívanie FA a jej suplementácia do 12. týždňa tehotnosti znížila výskyt NTD až o 70 %. Začiatkom 90. rokov minulého storočia uskutočnila Pekinská univerzita rozsiahlu komunitnú intervenčnú štúdiu zameranú na prevenciu NTD pomocou FA (9), pričom výsledky potvrdili, že perikonceptná suplementácia 400 mikrogramov (μg) FA denne môže znížiť riziko NTD až o 81 %.

Zvýšený príjem FA v perikonceptnom období možno docieľiť tromi rôznymi spôsobmi: zvýšením príjmu potravín bohatých na foláty, suplementáciou v tabletovej forme (tablety obsahujúce FA alebo multivitamínové prípravky) a fortifikovanými potravinami (napr. múkou obohatenou o FA). Optimalizácia suplementácie FA je komplexná a závisí od rôznych faktorov.

1. Odporúčany denný príjem

Vstrebateľnosť vitamínov z potravy ovplyvňuje viaceré faktory súvisiacich s trávením. Z tohto dôvodu je

niekedy nutné pristúpiť k ich suplementácii. Zdravotnícke organizácie, ako napríklad *Centrum pre kontrolu a prevenciu chorôb* (CDC) a *Svetová zdravotnícka organizácia* (WHO), odporúčajú ženám, ktoré plánujú otehotnieť, alebo už sú tehotné, užívať denne FA v dávke 400 μg (10, 11). Počas perikonceptného obdobia sa odporúča zvýšiť jej dávku na 600 $\mu\text{g}/\text{deň}$ (12), pričom ženám s anamnézou NTD alebo s inými malformáciami sa odporúča dávka až 800 $\mu\text{g}/\text{deň}$, nie však viac ako 1000 $\mu\text{g}/\text{deň}$ kvôli možným nežiaducim účinkom spôsobeným nadmerným množstvom FA (13). Dolin a kol. (14) vo svojej štúdii tvrdia, že vzhľadom na zníženú mieru absorpcie a možné nepriaznivé účinky vysokých dávok FA na zdravie je čas znížiť odporúčanú dávku z 400 μg na 100 μg FA. Wald a kol. (15) zase vo svojich prácach dospeli k záveru, že denná suplementácia 400 μg folátov je nedostatočná na ochranu tehotných žien pred NTD. Namiesto toho odporúčajú dennú dávku 500 μg , a to už od fázy plánovania tehotenstva, aby sa zabezpečila maximálna ochrana pred spomínanými defektmi.

2. Načasovanie suplementácie

Perikonceptné obdobie predstavuje najzraniteľnejšie obdobie fetálneho vývoja. V tomto období sa formuje neurálna trubica a žena často nemusí ani vedieť, že je tehotná. Z tohto dôvodu by ženy vo fertilnom veku, najmä ak plánujú otehotnieť, mali užívať FA vo forme doplnkov stravy. Ak by tehotná žena užívala 400 μg FA denne, mohlo by jej telu trvať až 20 týždňov, kým dosiahne optimálnu hladinu folátu v červených krvinkách (1050 – 1340 nmol/l), potrebnú na zníženie rizika NTD. Z tohto dôvodu by sa suplementácia mala začať 5 – 6 mesiacov pred počatím (16). Pri týchto optimálnych hladinách sa potom riziko NTD pohybuje okolo 4,5 prípadu na 10 000 pôrodov (17). Dong a kol. (18) vo svojej štúdii zistili, že optimálny čas na začatie suplementácie FA je 1,5 mesiaca pred otehotnením, pričom prijateľné rozmedzie je 1,1 – 1,9 mesiaca. Ženy, ktoré suplementovali FA v tomto období, mali riziko vrodených malformácií na úrovni 1,52 %. Odporúčaná dĺžka suplementácie FA je 4 (3,7 – 4,4) mesiace. Určenie optimálneho času a dĺžky trvania suplementácie FA je rozhodujúce pre maximálnu ochranu a prevenciu vedľajších účinkov, ktoré vyplývajú z nadmernej suplementácie FA (19).

Prenatálna starostlivosť v gynekologických ambulanciách zvyčajne začína až po 7. týždni tehotenstva, čo môže oddialiť začiatok suplementácie FA. Medzi výnimky patrí napríklad Vietnam, kde sa suplementácia FA odporúča začať od prvej prenatálnej návštevy, ktorá je zvyčajne až v 16. týždni tehotenstva (20). Aj Nilsen a kol. (21) vo svojej štúdii, ktorá opisuje prekonceptné užívanie FA v Taliansku, zistili, že len 48,6 % všetkých žien, ktoré požiadali o prekonceptnú zdravotnú návštevu a plánovali otehotnieť, užívalo FA pred tehotenstvom. To znamená, že talianske ženy začínajú užívať doplnky s FA príliš neskoro na to, aby zabránili NTD. Ženy, ktoré neplánujú tehotenstvo a nevyhľadávajú prenatálnu starostlivosť, majú jednu

z najnižších prevalencií užívania FA. Čína má jednu z najvyšších prevalencií NTD na svete, pričom sa za hlavnú príčinu považuje nedostatočný príjem folátov v potrave. Ren (9) vo svojej štúdii naznačil, že menej ako štvrtina žien začala užívať FA vo forme doplnkov pred otehotnením, čo naznačuje, že zvyšné tri štvrtiny plodov nie je chránených pred NTD počas kritického obdobia tvorby neurálnej trubice.

Nevhodná suplementácia FA môže mať rôzne negatívne následky, ako napríklad zníženie účinnosti prevencie (22), ohrozenie zdravia plodu (napr. nadmernou suplementáciou) vrátane zvýšeného rizika detskej astmy a vrodených vývojových chýb (23).

3. **Poradenstvo pred počatím**

Nedostatok vedomostí a povedomia o protektívnom účinku FA proti NTD je hlavnou príčinou jej nedostatčného príjmu u žien. Prenatálne poradenstvo je preto cennou stratégiou pre tých, ktorí plánujú otehotnieť (24). Poskytovatelia zdravotnej starostlivosti majú kľúčovú úlohu pri poskytovaní predkoncepčného poradenstva. Súčasťou tohto poradenstva je diskusia o dôležitosti suplementácie FA a riešenie akýchkoľvek špecifických rizikových faktorov, ktoré by mohla daná žena mať.

4. **Strategický plán na národnej úrovni**

Mnohé krajiny realizovali kampane v oblasti verejného zdravia s cieľom zvýšiť povedomie o význame suplementácie FA a povzbudiť ženy v plodnom veku, aby ju pravidelne užívali. Objasnenie medzinárodných odporúčaní a fortifikácia múky a iných potravín FA by mohli zvýšiť účinnosť suplementácie folátmi na úrovni celej populácie.

Butto a kol. (25) vykonali dôkladnú analýzu štatistickej účinnosti vládnej politiky a odporúčaní týkajúcich sa FA na zníženie výskytu NTD. Štúdia analyzovala 8636 prípadov anencefálie alebo rásťtepu chrčbtice medzi viac ako 13 miliónmi pôrodov pozorovaných v rokoch 1988 – 1998 v 13 registroch vrodených chýb v Európe a Izraeli. Autori skúmali vzťah medzi rokom zavedenia národných odporúčaní a mierou výskytu týchto vrodených chýb. Štúdia zistila, že miera výskytu zostala nezmenená a pokles bol podobný ako v období pred zavedením odporúčaní. Autori dospeli k záveru, že rozumnou a naliehavou stratégiou na zníženie výskytu defektov je rýchlá integrácia obohatenia obilia FA spolu so zavedením odporúčanej suplementácie.

Fortifikácia/veľkoplošné obohatovanie potravín FA

Vzhľadom na pretrvávajúce vysoké percento neplánovaných tehotenstiev je potrebné zvážiť alternatívne riešenie na zabezpečenie lepšieho pokrytia populácie FA. Tomuto problému verejného zdravia však možno účinne predchádzať povinným obohatovaním potravín FA. Na zavedenie povinného programu fortifikácie potravín v konkrétnej krajine alebo populácii je potrebné zohľadniť tri faktory: príjem potravín/mikronutrientov, stav mikronutrientov (pomocou relevantných biomarkerov) a identifikáciu vhodnej potraviny na fortifikáciu

(26). Veľkoplošné obohatovanie potravín zahŕňa pridávanie základných mikroživín, ako sú vitamíny a minerálne látky, do bežne konzumovaných potravín alebo potravínových nosičov počas výrobného procesu, napríklad pri mletí alebo výrobe soli. Hlavným cieľom fortifikácie je zlepšiť zdravie obyvateľstva zvýšením príjmu živín bez nutnosti zmeny bežne konzumovaných potravín. Fortifikácia je intervencia na úrovni populácie, pričom ponúka niekoľko výhod, akými sú nenáročnosť na individuálnu zmenu stravy, možnosť obohatenia o viaceré mikroživiny naraz, vysoká návratnosť investície a bezpečnosť (27). Veľkoplošné obohatovanie potravín FA je považované za najúspešnejšiu a najúčinnnejšiu intervenciu v rámci zníženia prevalence NTD a súvisiacej dojčenskej úmrtnosti. Vďaka tomu, že niektoré krajiny uznali význam FA pri prevencii NTD, bolo v týchto krajinách zavedené povinné, resp. dobrovoľné obohatovanie niektorých potravín FA.

V roku 1998 zaviedli Spojené štáty americké (USA) a Kanada povinnosť obohatovať múku FA v prepočte 140 – 150 µg FA na 100 g múky (28). Cieľom tohto opatrenia v oblasti verejného zdravia bolo zabezpečiť, aby ženy v plodnom veku mali dostatočný príjem FA už pred otehotnením. Jacques a kol. (29) preukázali nárast priemerného množstva folátu v sére v USA zo 4,6 ng/ml na 10,0 ng/ml. Prevalencia NTD v USA klesla z 10,6 prípadu na 10 000 živonarodených detí v rokoch 1995 – 1996 (pred fortifikáciou) na 7,5 prípadu na 10 000 živonarodených detí v rokoch 1999 – 2000 (po fortifikácii) (30).

V roku 2000 Čile prijalo právne predpisy na povinné obohatovanie pšeničnej múky FA v prepočte 220 µg FA na 100 g múky s cieľom znížiť výskyt NTD. Podľa predbežnej správy sa počet NTD po tomto zavedení znížil približne o 40 % (31). Fortifikácia pšeničnej a kukuričnej múky FA v koncentrácii 1,3 – 2 mg/kg sa zaviedla vo viacerých krajinách vrátane Kostariky (32), Brazílie (33), Mexika (34), Argentíny (35), Iránu (36), Južnej Afriky (37) a Kamerunu (38). Táto intervencia prispela k zníženiu výskytu NTD, pričom zníženie sa pohybovalo od 30 – 31 % v Brazílii a Južnej Afrike, do 58 – 59 % v Kostarike a Mexiku (27).

V Číne je napriek povinným doplnkovým programom výskyt NTD stále vysoký. Štúdia vykonaná v provincii Šen-si preukázala 68 % zníženie výskytu NTD v dedinách, kde bola zavedená povinná fortifikácia pšeničnej múky, v porovnaní s miestami bez fortifikácie (39). Od roku 2009, kedy bol spustený rozsiahly celonárodný program fortifikácie potravín FA, stúpa v Číne počet žien s dostatočným príjmom FA. V rámci tohto programu sa poskytujú bezplatné doplnky FA všetkým registrovaným ženám z vidieka (na rozdiel od mestských žien), ktoré plánujú otehotnieť (40). V roku 2010 spustila čínska vláda projekt *National Free Preconception Health Examination Project*, v rámci ktorého sa ženám plánujúcim tehotenstvo do 6 mesiacov bezplatne poskytuje denná dávka 400 µg perikoncepčnej FA (41). Do roku 2007 zaviedlo povinné obohatovanie pšeničnej múky 54 krajín, pričom najvýraznejší nárast bol

v krajinách východného Stredomoria, a to zo 4 % v roku 2004 na 44 % (42).

Austrália implementovala stratégiu prevencie NTD v troch fázach. V rokoch 1993 – 1995 zaviedla suplementáciu FA, potom nasledovala dobrovoľná fortifikácia v rokoch 1996 – 2008 a nakoniec povinná fortifikácia v septembri 2009 (43). Aj Nový Zéland v júli 2023 prijal právne predpisy, ktoré zavádzajú povinnú fortifikáciu potravín FA (44 – 45). V súčasnosti viac ako 80 ďalších krajín prijalo americkú politiku obohacovania obilných zŕn syntetickou FA (46). Tá sa považuje za vhodnú fortifikačnú látku, pretože je finančne nenáročná na výrobu, stabilnejšia ako prirodzený potravinový folát a lepšia z hľadiska biologickej dostupnosti a biologickej účinnosti (47). Obohatené produkty zahŕňajú základné potraviny, ako sú chlieb, ryža, cestoviny, raňajkové cereálie, mliečne výrobky (nízkotučné mlieko, plnotučné mlieko, sušené mlieko, jogurt), ovocné šťavy. Sol' a bujón upútali pozornosť vďaka svojmu potenciálu zasiahnuť veľké segmenty populácie (48). Napriek globálnemu trendu fortifikácie existujú v danej problematike značné regionálne rozdiely.

V súčasnosti žiadna európska krajina nemá zavedené povinné obohacovanie múky FA. V roku 2000 navrhol *Výbor pre lekárske aspekty potravinovej a výživovej politiky* vo Veľkej Británii povinnú fortifikáciu múky FA v koncentrácii 240 µg na 100 g múky, čo je takmer dvojnásobok úrovne fortifikácie v USA. V septembri 2021 vláda Veľkej Británie oznámila snahu zaviesť povinné obohacovanie necelozrnnnej múky FA (49). Odborníci však navrhovali obohatiť aj ryžu a všetky druhy múky (celozrnnú, bezlepkovú a bielu), v snahe maximalizovať zníženie miery NTD a poskytnúť ochranu menšinovým skupinám (50). Rada *Food Standards Agency* vo Veľkej Británii podporila návrh neprijat' fortifikáciu FA z dôvodu, že by mohla maskovať diagnózu nedostatku vitamínu B12 alebo sa podieľať pri vývoji nádorových ochorení. Holandská Rada pre zdravie neodporučila povinnú fortifikáciu z podobných dôvodov (51). Krajiny Európskej únie (EÚ), vrátane Poľska (52) a Slovenska, patria do skupiny s odporúčanou fortifikáciou FA, pretože potravinové komisie štátov EÚ sa nezhodli na prijatí nariadenej fortifikácie. Argumentovali nedostatočne preskúmaným, či už pozitívnym alebo negatívnym, efektom fortifikácie potravín FA na niektoré vybrané ochorenia. Fortifikácia FA pre štáty EÚ tak ostáva len vo forme odporúčaní s paralelne prebiehajúcim ďalším výskumným procesom (53).

Ani krajiny Afriky a Ázie doteraz neimplementovali fortifikáciu potravín FA (54). Quinn a kol. (44) vo svojej štúdií skúmali 193 krajín do 31. júla 2023. Z týchto krajín malo 69 povinnú fortifikáciu FA, 47 krajín malo dobrovoľnú a 77 krajín nemalo žiadnu fortifikáciu. Tieto skupiny predstavujú 32 %, 53 % a 15 % celosvetovej populácie. Priemerné plazmatické hladiny folátov boli 36 nmol/l v populáciách s povinnou fortifikáciou, 21 nmol/l pri dobrovoľnej a 17 nmol/l pri žiadnej fortifikácii. Medzi 75 krajinami bola priemerná prevalencia NTD na 10 000 obyvateľov 4,19 (4,11 – 4,28) pri po-

vinnej fortifikácii, 7,61 (7,47 – 7,75) pri dobrovoľnej a 9,66 (9,52 – 9,81) pri žiadnej fortifikácii FA. Táto štúdia potvrdzuje veľmi heterogénny charakter politik fortifikácie FA na celom svete. Fortifikácia FA sa spája s 50 – 100 % vyššou priemernou hladinou folátov v plazme a 25 – 50 % nižšou prevalenciou NTD v porovnaní so žiadnou fortifikáciou. Zavedenie povinnej fortifikácie FA vo všetkých krajinách by mohlo zabrániť mnohým tisícom tehotenstiev s NTD ročne (44).

Na druhej strane existujú obavy, že fortifikácia FA nie je selektívna a vzťahuje sa na celú populáciu. V niektorých podskupinách, ako sú muži, deti a starší ľudia, boli zaznamenané zvýšené koncentrácie folátu v sére (55). Odhaduje sa, že viac ako tretina severoamerickej populácie je chronicky vystavená vysokým hladinám folátov v potrave v dôsledku kombinácie dobrovoľnej suplementácie a fortifikácie potravín FA. Hoci je prínos suplementácie folátov dobre známy, pribúdajú dôkazy, ktoré spájajú nadmerný príjem so škodlivými účinkami na ľudské zdravie. Medzi tieto účinky patria nádorové ochorenia, zhoršená imunita, nepriaznivé výsledky pôrodu, kardiovaskulárne ochorenia a celková úmrtnosť. Základné mechanizmy však zostávajú stále nejasné. Je preto veľmi dôležité pochopiť a preskúmať mechanizmy, prostredníctvom ktorých môže nadmerný príjem folátov z prirodzených zdrojov, suplementácie a fortifikácie potravín vyvolávať nepriaznivé účinky na zdravie a choroby (56).

Medzi potenciálne problémy súvisiace s fortifikáciou FA patria anémia, riziko nádorových ochorení u matky, či autizmus u detí (5 – 58). Mnohé štúdie sa zameriavajú na zdravotné riziká spojené s prítomnosťou nadmerného množstva FA v sére, vrátane jej potenciálu zhoršovať imunitné funkcie u žien po menopauze (59). Toto riziko však vyplýva výlučne z príjmu FA z obohatených potravín a doplnkov, kým suplementácia 5-metyltetrahydrofolátu (5-MTHF), ktorý je fyziologicky aktívnou formou folátu, nepredstavuje žiadne zdravotné riziko (60).

Vysoké koncentrácie FA v počiatočných fázach nádorového bujnenia by mohli podporovať rast nádoru tým, že uľahčujú rýchle delenie buniek (61). Klinická štúdia odhalila štatisticky významný nárast výskytu nádorov prostaty u mužov, ktorí užívali FA (62). Pokiaľ ide o kolorektálny karcinóm, metaanalýza nezistila žiadny negatívny vplyv folátov na riziko tohto zhubného ochorenia. Užívanie folátových doplnkov dlhšie ako tri roky však bolo spojené s vyšším výskytom pokročilých črevných adenómov, ktoré sú prekanceróznym stavom kolorektálneho karcinómu (63). V rámci štúdie *B-Vitamin Treatment Trialists* sa naopak preukázalo, že päťročné podávanie FA nemalo žiadne nepriaznivé účinky na nádorové postihnutie hrubého čreva alebo prostaty (64). Nízke plazmatické hladiny FA sa dostávajú do súvislosti so zrýchleným poklesom kognitívnych funkcií (65). Okrem toho neexistujú dôkazy, ktoré by naznačovali, že obohatenie FA by mohlo maskovať nedostatok vitamínu B12 (66).

Povinná fortifikácia FA je najúčinnnejšou metódou na zvýšenie priemernej hladiny folátov v plazme v celej populácii, v krajinách s vysokými príjmami a pomerne rozsiahlou dobrovoľnou fortifikáciou však existujú dôkazy, ktoré naznačujú, že táto metóda je neúčinná pri udržiavaní priemernej hladiny folátov v plazme u osôb z nižších socioekonomických skupín (67). Toto poukazuje na potrebu preskúmať stratégie fortifikácie tak, aby boli účinné pre všetky demografické skupiny.

Národné programy

Programy povinnej fortifikácie spojené so suplementáciou FA sa napriek spomínaným faktom stále považujú za optimálnu stratégiu na zníženie výskytu NTD (68). Na dosiahnutie adekvátneho príjmu FA v prekoncepčnom období sú potrebné účinné intervenčné programy. Úspešné celosvetové programy fortifikácie si vyžadujú vedecky podložené presadzovanie globálnej koordinácie, technickú pomoc vedúcim predstaviteľom a výrobcom potravín, či politické usmernenia pre vlády týkajúce sa monitorovania, presadzovania a hodnotenia účinnosti programu vrátane používania osvedčených biomarkerov na potvrdenie dostatku folátov v cieľových populáciách (27). Podľa *Global Fortification data Exchange* v súčasnosti viac ako 100 krajín nemá programy fortifikácie FA. Pokusy o zavedenie programov fortifikácie potravín v týchto krajinách sa často stretávajú s požiadavkami na ďalší výskum alebo s nedostatkom politickej vôle s tým, že prevencia NTD nepatrí medzi priority vnútroštátnych opatrení v oblasti verejného zdravia. V dôsledku týchto prekážok sa za posledných 30 rokov vyskytlo viac ako 4 milióny prípadov NTD na celom svete, ktorým sa dalo predísť. Prelomová štúdia *British Medical Research Council* z roku 1992 pritom jasne preukázala benefity FA v prevencii NTD. Existuje dostatok vysokokvalitných údajov o bezpečnosti a účinnosti fortifikácie, ale aj usmernení, ktoré pomáhajú vládam a potravinárskemu priemyslu pri úspešnom zavádzaní fortifikácie (54).

V roku 1998 zaviedla poľská vláda celoštátny program s názvom „Primárna profylaxia NTD“. Program odporúčal všetkým ženám v plodnom veku užívať 400 µg FA denne za účelom znížiť riziko NTD u ich potomkov. Cieľom programu bolo podporiť celospoločenské povedomie o FA a jej vzťahu k NTD, ovplyvniť postoje a podporiť vhodné správanie žien v súvislosti s doplnkovou výživou FA. Program bol začlenený do projektov zdravotnej výchovy, realizovaný v zdravotníckych zariadeniach, ktoré poskytovali služby tehotným ženám a šíril sa aj prostredníctvom masmédií (52).

Sekundárna prevencia – prenatalný skríning

Keďže stav folátov je ovplyvnený rôznymi faktormi, spoliehať sa výhradne na príjem folátov zo stravy nie je dostatočné. Ako prvý a najbežnejší spôsob stanovenia hladín folátu sa používa jeho meranie v sére (69). Keďže hladina folátu v sére sa zvyšuje až 2 hodiny po užití folátu (potom nasleduje rýchly pokles), odporúča sa merať tento biomarker nalačno (70). Sérové koncen-

trácie folátov sú spoľahlivým ukazovateľom expozície FA. Najvyššie koncentrácie sa pozorujú u osôb, ktoré konzumujú FA prostredníctvom doplnkov stravy aj obohatených potravín. Pri posudzovaní makrocytárnej anémie ako hematologického ukazovateľa sa na indikáciu možného nedostatku folátov zvyčajne používa hraničná hodnota 14 nmol/l (6 ng/ml). Hladiny pod 7 nmol/l (3 ng/ml) sa interpretujú ako nedostatok folátov (71). Zvýšená hladina homocysteínu v sére je považovaná za kľúčový metabolický ukazovateľ nedostatku folátov. Horná hranica referenčného rozmedzia sa pohybuje v rozmedzí 10 – 19 µmol/l. Okrem sérového folátu a homocysteínu sa stanovuje aj koncentrácia folátov v erythrocytoch (RBC) ako veľmi citlivý ukazovateľ dlhodobého stavu folátov. Odrážajú množstvo folátu, ktoré sa akumuluje v erythrocytoch počas erythropoézy, a preto je dobrým ukazovateľom stavu folátov počas predchádzajúcich 120 dní (t. j. polčasu rozpadu erythrocytov). V prípade erythrocytov sa normálna hodnota pohybuje od 140 – 628 ng/ml alebo 317 – 1422 nmol/l. Medzi ďalšie ukazovatele patrí stanovenie folátov v moči. Dvadsaťštyrihodinové vylučovanie folátov močom sa môže použiť ako ukazovateľ „priemernej“ expozície folátom a ich stavu počas 24 hodín, pretože zachytáva kolísanie cirkulujúcich koncentrácií folátov v reakcii na obdobie, kedy človek prijíma stravu a kedy hladuje (69).

Prenatálna medicína v súčasnosti prechádza revolúciou vďaka rýchlemu rozvoju genomiky a epigenomiky. Diagnostické vyšetrenia plodovej vody a/alebo vzoriek choriových klkov sa v súčasnosti ponúkajú všetkým ženám, ktoré nosia plod so štruktúrnou vrodenou chybou. V minulosti boli výsledky karyotypu s G-prúžkom jediným diagnostickým testom, ktorý mali ženy podstupujúce testovanie k dispozícii. V roku 2012 Wapner a kol. (72) preukázali 6 % nárast diagnostickej miery pri použití chromozómovej mikročipovej analýzy (CMA) v porovnaní so štandardným karyotypom v prípadoch abnormalít plodu. Táto štúdia prispela k tomu, že sa všetkým ženám pri diagnostikovaní abnormality plodu ponúka už aj CMA. V súčasnosti sa do popredia v rámci prenatalnej diagnostiky dostáva prenatalne exómové sekvenovanie (ES), ktoré zahŕňa sekvenovanie proteín kódujúcich oblastí genómu v prípadoch, ak CMA nemožňuje určiť diagnózu (73). Pomocou nových omických technológií a s podporou umelej inteligencie sa aj naďalej hľadajú nové biomarkery prenatalnej diagnostiky NTD (74).

Diskusia a závery

NTD sú vrodené malformácie, ktorým sa dá čiastočne predchádzať suplementáciou FA. Hoci perikoncepčná suplementácia FA a celoštátne programy obohacovania potravín úspešne zabránili tisíciam NTD, úplna prevencia NTD stále zostáva nerealizovaným cieľom kvôli genetickej zložitosti týchto defektov a prebiehajúcim environmentálnym interakciám. Optimálnym prístupom je primárna prevencia, ktorej príkladom je celopopulačné užívanie doplnkov FA pri plánovaní tehotenstva. Z dlhodobého hľadiska by genetická analýza,

genomika a epigenomika mohla identifikovať rizikové faktory rodičov a určiť najúčinnjšiu preventívnu liečbu. Prevalencia genetických variantov súvisiacich s metabolickými génmi FA môže viesť k personalizovanému predpisovaniu vitamínov. Tieto prístupy by mali zohľadňovať aj fakt, že terapie účinné u niektorých jedincov môžu byť u iných neúčinné alebo dokonca škodlivé. Od roku 1965 je vzťah medzi FA a NTD podrobne preskúmaný a kombinácia suplementácie a fortifikácie FA úspešne napĺňa ich hlavný cieľ, ktorým je prevencia NTD.

Medzi odporúčané stratégie v prevencii NTD patria stratégie na individuálnej úrovni, na úrovni klinickej praxe a na úrovni verejného zdravia:

- *stratégie na individuálnej úrovni:* diverzifikácia stravy a dodržiavanie zdravých stravovacích návykov, zdravotná gramotnosť vrátane informovanosti o NTD a rizikách spojených s nedostatočným príjmom folátov,
- *stratégie na úrovni klinickej praxe:* perikoncepčná suplementácia FA, identifikácia a kontrola iných rizikových faktorov NTD a perikoncepčná starostlivosť,
- *stratégie na úrovni verejného zdravia:* monitorovanie nedostatku folátov v populácii, povinná rozsiahla fortifikácia potravín FA, ktorá môže zahŕňať jednu alebo viac potravín/potravinových prostriedkov, podporovať zapojenie zainteresovaných strán, dohľad nad NTD, informačné kampane a vzdelávacie programy..

Fortifikácia potravín má aj vedľajší benefit v podobe zníženia plazmatických koncentrácií celkového homocysteínu v populácii, ktorý je kardiovaskulárnym rizikovým faktorom. Predpokladá sa, že obohatenie potravín FA prinesie spoločnosti pozitívnu návratnosť investícií a zabráni tisíckam úmrtí detí, ktorým sa dá predísť. Napriek odporúčaniam v Európe stále neexistuje povinná fortifikácia. Prekoncepčná suplementácia FA sa síce zvýšila, stále je však nedostatočná.

Aj prenatálny skrining a diagnostika majú kľúčovú úlohu v prevencii NTD. Neustály pokrok v medicínskych technológiách, neinvazívne prenatálne testovanie a pokroky v ultrazvukovej technológii umožňujú podrobné zobrazenie vyvíjajúceho sa plodu, čo umožňuje včasné odhalenie vývojových defektov.

Cieľom práce bolo objasniť protektívny vplyv FA v prevencii NTD. Zdôraznili sme význam kampaní propagujúcich suplementáciu FA, ktoré by mohli pomôcť zvýšiť povedomie o jej dôležitosti, najmä v zraniteľných skupinách žien. Pre optimálne užívanie FA u žien v reprodukčnom veku by kampane mali klásť väčší dôraz na načasovanie začiatku suplementácie FA. Zvýšená propagácia FA počas prekoncepčných zdravotných návštev v kombinácii s rastúcou mierou plánovaných tehotenstiev môže pomôcť zlepšiť užívanie doplnkov obsahujúcich FA u žien. Zlepšenie prístupu k prenatálnej starostlivosti a zdravotníckym službám, najmä v komunitách s nedostatočnou starostlivosťou, má zásadný význam pre včasné odhalenie a liečbu NTD. Diverzifikované a personalizované riešenia problematiky NTD sú sľubné a v tejto oblasti výskumu sa naďalej dosahuje významný pokrok.

Vzhľadom na komplexnú genetickú architektúru patológie NTD a dynamickú interakciu s environmentálnymi faktormi budú pre budúce preventívne iniciatívy potrebné stratégie presnej medicíny využívajúce silu ľudskej genomiky a moderné nástroje na hodnotenie genetických rizikových faktorov.

V budúcnosti môžeme očakávať posun od všeobecnej prevencie ku personalizovanej, ako aj vývoj alternatívnych preventívnych stratégií na riešenie zostávajúcich prípadov NTD nereagujúcich na FA.*

***Acknowledgements:** Táto práca bola podporená grantom EÚ v rámci programu cezhraničnej spolupráce Interreg V-A Slovenská republika - Rakúsko V014-NutriAging.

Vyhlasenie o ľudských právach. Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Konflikt záujmov: Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. RÍSOVÁ V, OĎAPKOVÁ P, MIERTUŠ J, et al. The impact of abnormal metabolism and folic acid related genetic variations on the development of neural tube defects and other diseases. *Lek Obz* 2024, in press.
2. KONDO A, KAMIHIRA O, OZAWA H. Neural tube defects: Prevalence, etiology and prevention. *Int J Urol* 2009, 16: 49 – 57.
3. de la FOURNIERE B, DHOMBRES F, MAURICE P, et al. Prevention of Neural Tube Defects by Folic Acid Supplementation: A National Population-Based Study. *Nutrients* 2020, 12 (10): 3170.
4. HE Q, LI J. The evolution of folate supplementation – from one size for all to personalized, precision, poly-paths. *J Transl Int Med* 2023, 11 (2): 128 – 137.
5. BOBROWSKI-KHOURY N, SEQUEIRA JM, AMING E, et al. Absorption and Tissue Distribution of Folate Forms in Rats: Indications for Specific Folate Form Supplementation during Pregnancy. *Nutrients* 2022, 14 (12): 2397.
6. SMITHELLS RW, SHEPPARD S, SCHRAH CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976, 51 (12): 944 – 950.
7. WAKOYA R, AFEWORK M. Burden of Neural Tube Defects and Their Associated Factors in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Pediatr* 2023, 2023: 9635827.
8. CZEIZEL AE, DOBÓ M, VARGHA P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004, 70 (11): 853 – 856.
9. REN AG. Prevention of neural tube defects with folic acid: The Chinese experience. *World J Clin Pediatr* 2015, 4 (3): 41 – 44.
10. CENTER DISEASE CONTROL. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep* 1992, 41: 1 – 7.
11. SAMSON KLI, LOH SP, KHOR GL, et al. Effect of once weekly folic acid supplementation on erythrocyte folate concentrations in women to determine potential to prevent neural tube defects: a randomised controlled dose-finding trial in Malaysia. *BMJ Open* 2020, 10 (2): e034598.
12. BARCHITTA M, MAUGERI A, MAGNANO SAN LIO R, et al. Dietary Folate Intake and Folic Acid Supplements among Pregnant Women

- from Southern Italy: Evidence from the «Mamma & Bambino» Cohort. *Int J Environ Res Public Health* 2020, 17 (2): 638.
13. GEBREMICHAEL TG, WELESAMUEL TG. Adherence to iron-folic acid supplement and associated factors among antenatal care attending pregnant mothers in governmental health institutions of Adwa town, Tigray, Ethiopia: Cross-sectional study. *PLoS One* 2020, 15 (1):e 0227090.
 14. DOLIN CD, DEIERLEIN AL, EVANS MI. Folic Acid Supplementation to Prevent Recurrent Neural Tube Defects: 4 Milligrams Is Too Much. *Fetal Diagn Ther* 2018, 44 (3): 161 – 165.
 15. WALD NJ, LAW M, JORDAN R. Folic acid food fortification to prevent neural tube defects. *Lancet* 1998, 351 (9105): 834.
 16. van GOOL JD, HIRCHE H, LAX H, et al. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol* 2018, 80: 73 – 84.
 17. FERRAZZI E, TISO G, Di MARTINO D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020, 253: 312 – 319.
 18. DONG J, YIN LL, DENG XD, et al. Early Pregnancy Ultrasound Screening, Maternal Exposures and Congenital Malformation Risk Collaborators. Initiation and duration of folic acid supplementation in preventing congenital malformations. *BMC Med* 2023, 21 (1): 292.
 19. BALLESTIN SS, CAMPOS MIG, BALLESTIN JB, et al. Is supplementation with micronutrients still necessary during pregnancy? A review. *Nutrients* 2021, 13 (9): 3134.
 20. HA AVV, ZHAO Y, BINNS CW, et al. Low Prevalence of Folic Acid Supplementation during Pregnancy: A Multicenter Study in Vietnam. *Nutrients* 2019, 11 (10): 2347.
 21. NILSEN RM, LEONCINI E, GASTALDI P, et al. Prevalence and determinants of preconception folic acid use: an Italian multicenter survey. *Ital J Pediatr* 2016, 42 (1): 65.
 22. CAWLEY S, McCARTNEY D, WOODSIDE JV, et al. Optimization of folic acid supplementation in the prevention of neural tube defects. *J Public Health* 2018, 40 (4): 827 – 834.
 23. CHU S, ZHANG J. Periconceptional folic acid supplementation is a risk factor for childhood asthma: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022, 22 (1): 220.
 24. LOLOWA AM, SELIM N, ALKUWARI M, et al. Knowledge and intake of folic acid among teachers of childbearing age in the State of Qatar: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2019, 9 (4): e025005.
 25. BUTTO LD, LISI A, ROBERT-GNANSIA E, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: Are the recommendations working? *BMJ* 2005, 330: 571 – 573.
 26. ALLEN L, De BENOIST B, DARY O, et al. Guidelines on food fortification with micronutrients. World Health Organization 2006.
 27. MARTINEZ H, BENAVIDES-LARA A, ARYNCHYNA-SMITH A, et al. Global strategies for the prevention of neural tube defects through the improvement of folate status in women of reproductive age. *Childs Nerv Syst* 2023, 39 (7): 1719 – 1736.
 28. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, et al. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Federal Register* 1996, 61: 8781 – 8797.
 29. JACQUES PF, SELHUB J, BOSTOM AG, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999, 340 (19): 1449 – 1454.
 30. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995 – 1996 and 1999 – 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004, 53 (17): 362 – 365.
 31. HERTRAMPF E, CORTÉS F, ERICKSON JD, et al. Consumption of folic acid – fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr* 2003, 133 (10): 3166 – 3169.
 32. BARBOZA-ARGÜELLO MDE L, UMAÑA-SOLÍS LM, AZOFEIFA A, et al. Neural tube defects in Costa Rica, 1987 – 2012: origins and development of birth defect surveillance and folic acid fortification. *Matern Child Health J* 2015, 19 (3): 583 – 590.
 33. SANTOS LM, LECCA RC, CORTEZ-ESCALANTE JJ, et al. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. *Bull World Health Organ* 2016, 94 (1): 22 – 29.
 34. ROSENTHAL J, CASAS J, TAREN D, et al. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public Health Nutr* 2014, 17 (3): 537 – 550.
 35. CALVO EB, BIGLIERI A. Impact of folic acid fortification on women's nutritional status and on the prevalence of neural tube defects. *Arch Argent Pediatr* 2008, 106 (6): 492 – 498.
 36. ABDOLLAHI Z, ELMADFA I, DJAZAYERI A, et al. Efficacy of flour fortification with folic acid in women of childbearing age in Iran. *Ann Nutr Metab* 2011, 58 (3): 188 – 196.
 37. SAYED AR, BOURNE D, PATTINSON R, et al. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008, 82 (4): 211 – 216.
 38. ENGLE-STONE R, NANKAP M, NDJEBAYI AO, et al. Iron, zinc, folate, and vitamin B-12 status increased among women and children in Yaoundé and Douala, Cameroon, 1 year after introducing fortified wheat flour. *J Nutr* 2017, 147 (7): 1426 – 1436.
 39. WANG H, De STEUR H, CHEN G, et al. Effectiveness of folic acid fortified flour for prevention of neural tube defects in a high risk region. *Nutrients* 2016, 8 (3): 152.
 40. LIU J, LI Z, YE R, et al. Periconceptional folic acid supplementation and sex difference in prevention of neural tube defects and their subtypes in China: results from a large prospective cohort study. *Nutr J* 2018, 17 (1): 115.
 41. ZHOU Q, DONG G, WANG Q, et al. Preconception folic acid supplementation for the prevention of birth defects: a prospective, population-based cohort study in mainland China. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2024, 24 (1): 114.
 42. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron – worldwide, 2004 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008, 57 (1): 8 – 10.
 43. THURSTON L, BORMAN B, BOWER C. Mandatory fortification with folic acid for the prevention of neural tube defects: a case study of Australia and New Zealand. *Childs Nerv Syst* 2023, 39 (7): 1737 – 1741.
 44. QUINN M, HALSEY J, SHERLIKER P, et al. Global heterogeneity in folic acid fortification policies and implications for prevention of neural tube defects and stroke: a systematic review. *E Clin Medic* 2023, 67: 102366.
 45. GIBBS M, DOONAN R, van der LOGT P, et al. Predicting the Impact of Mandatory Folic Acid Fortification on Neural Tube Defects in New Zealand. *Proceedings* 2019, 37 (1): 17.
 46. MURPHY ME, WESTMARK CJ. Folic acid fortification and neural tube defect risk: Analysis of the food fortification initiative dataset. *Nutrients* 2020, 12: 247.
 47. OHRVIK VE, WITTHOFT CM. Human folate bioavailability. *Nutrients* 2011, 3 (4): 475 – 490.

-
48. MATTHIAS D, McDONALD CM, ARCHER N, et al. The role of multiply-fortified table salt and Bouillon in food systems transformation. *Nutrients* 2022, 14 (5): 989.
49. HAGGARTY P. UK introduces folic acid fortification of flour to prevent neural tube defects. *Lancet* 2021, 398 (10307): 1199 – 1201.
50. LOOI M. Folic acid: the case to rethink the UK's food fortification plans. *BMJ* 2023, 381: 1158.
51. BAILEY LB, RAMPERSAUD GC, KAUWELL GPA. Folic Acid Supplements and Fortification Affect the Risk for Neural Tube Defects, Vascular Disease and Cancer: Evolving Science. *J Nutr* 2003, 133 (6): 1961S – 1968S.
52. ZADARKO-DOMARADZKA M, KRUSZYŃSKA E, ZADARKO E. Effectiveness of Folic Acid Supplementation Recommendations among Polish Female Students from the Podkarpackie Region. *Nutrients* 2021, 13 (3): 1001.
53. ŠKREČKOVÁ G, RIMÁROVÁ K, TAKÁČ P. Vplyv kyseliny listovej na etiológiu vybraných ochorení. *Hygiena* 2022, 67 (3): 101 – 106.
54. KANCHERLA V, BOTTO LD, ROWE LA, et al. Preventing birth defects, saving lives, and promoting health equity: an urgent call to action for universal mandatory food fortification with folic acid. *Health policy* 2022, 10 (7): E 1053 – 1057.
55. ISMAIL S, ELJAZZAR S, GANJI V. Intended and Unintended Benefits of Folic Acid Fortification-A Narrative Review. *Foods* 2023, 12 (8): 1612.
56. FARDOUS AM, HEYDARI AR. Uncovering the Hidden Dangers and Molecular Mechanisms of Excess Folate: A Narrative Review. *Nutrients* 2023, 15 (21): 4699.
57. WIENS D, DeSOTO MC. Is high folic acid intake a risk factor for autism? A review. *Brain Sci* 2017, 7 (11): 149.
58. MURPHY ME, WESTMARK CJ. Folic Acid Fortification and Neural Tube Defect Risk: Analysis of the Food Fortification Initiative Dataset. *Nutrients* 2020, 12 (1): 247.
59. TROEN AM, MITCHELL B, SORENSEN B, et al. Unmetabolized Folic Acid in Plasma Is Associated with Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity among Postmenopausal Women. *J Nutr* 2006, 136 (1): 189 – 194.
60. BAILEY RL, MILLS JL, YETLEY EA, et al. Serum unmetabolized folic acid in a nationally representative sample of adults ≥60 years in the United States, 2001 – 2002. *Food Nutr Res* 2012, 56 (10): 3402 – 3404.
61. MASON JB, TANG SY. Folate status and colorectal cancer risk: A 2016 update. *Mol Aspects Med* 2017, 53: 73 – 79.
62. FIGUEIREDO JC, GRAU MV, HAILE RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009, 101: 432 – 435.
63. FIFE J, RANIGA S, HIDER PN, et al. Folic acid supplementation and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2011, 13: 132 – 137.
64. VOLLSET SE, CLARKE R, LEWINGTON S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet* 2013, 381 (9871): 1029 – 1036.
65. CLARKE R, BENNETT D, PARISH S, et al. On behalf of the B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr* 2014, 100: 657666.
66. HOFFBRAND V. The Folate Story: A vitamin under the microscope. Troubador Publishing Ltd 2023.
67. LAIRD EJ, O'HALLORAN AM, CAREY D, et al. Voluntary fortification is ineffective to maintain the vitamin B12 and folate status of older Irish adults: evidence from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Br J Nutr* 2018, 120 (1): 111 – 120.
68. SHLOBIN NA, LoPRESTI MA, DU RY, et al. Folate fortification and supplementation in prevention of folate-sensitive neural tube defects: a systematic review of policy. *J Neurosurg Pediatr* 2020, 27 (3): 294 – 310.
69. BAILEY LB, STOVER PJ, McNULTY H, et al. Biomarkers of Nutrition for Development—Folate Review. *J Nutr* 2015, 145: 1636S – 1680S.
70. SOBCZYŃSKA-MALEFORA A, HARRINGTON DJ. Laboratory assessment of folate (vitamin B9) status. *J Clin Pathol* 2018, 71: 949.
71. PRAVST I, LAVRIŠA Ž, HRIBAR M, et al. Dietary Intake of Folate and Assessment of the Folate Deficiency Prevalence in Slovenia Using Serum Biomarkers. *Nutrients* 2021, 13 (11): 3860.
72. WAPNER RJ, MARTIN CL, LEVY B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012, 367 (23): 2175 – 2178.
73. VORA NL, HUI L. Next-generation sequencing and prenatal omics: advanced diagnostics and new insights into human development. *Genet Med* 2018, 20 (8): 791 – 799.
74. PAMMI M, AGHAEPOUR N, NEU J. Multiomics, artificial intelligence, and precision medicine in perinatology. *Pediatr Res* 2023, 93 (2): 308 – 315.
- Do redakcie došlo 28. 2. 2024.
- Adresa pre korešpondenciu:**
MUDr. Vanda Ríšová, PhD,
Ústav histológie a embryológie LF UK
Sasinkova 4
811 08 Bratislava
E-mail: vanda.risova@fmed.uniba.sk