

The recommended dose of folic acid during pregnancy, advantages and disadvantages of mother and fetus: literature review

Inga Vasilevskytė^{1,2}

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

²Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Department of Obstetrics and Gynecology, Vilnius, Lithuania

Abstract

Introduction. Folate is one of the thirteen vital vitamins. The main sources of folate are folic acid-enriched foods and folic acid-containing food supplements. The most common complication of pregnancy associated with folic acid deficiency is a neural tube defect. An association between folic acid deficiency and other pregnancy complications such as congenital heart disease, preeclampsia, intrauterine growth retardation, pregnancy loss has also been reported.

Aim: to review the optimal dose of folic acid for pregnant women and the advantages and disadvantages.

Methods: The international database Pubmed was used to review the literature. A total of 50 articles were found, of which 40 articles were analyzed using the following inclusion criteria: publications in English, publications 5-10 years old, examining the optimal dose of folic acid and the advantages and disadvantages for pregnant women. Articles describing studies on animals, diagnosis of folic acid deficiency, treatment were not included.

Results. Folic acid is an essential nutrient required for DNA replication. Folic acid increases during pregnancy because it is needed for fetal growth and development. Folic acid deficiency is associated with maternal and fetal development disorders. The recommended daily dose is 0.4 mg.

Conclusions. Folic acid is one of the essential vitamins during pregnancy. Low levels of folic acid in the blood during pregnancy are associated with an increased risk of premature birth, low birth weight and fetal growth retardation.

Keywords: folic acid; neural tube defect; pregnancy; effects on the fetus.

Folio rūgšties optimalios dozės nėštumo metu, privalumai ir trūkumai motinai ir vaisiui literatūros apžvalga

Inga Vasilevskytė

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Akušerijos ir ginekologijos katedra, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Folatai yra vieni iš trylikos gyvybiškai svarbių vitaminų. Pagrindiniai folatų šaltiniai yra folio rūgštimi praturtinti maisto produktai ir folio rūgšties turintys maisto papildai. Dažniausia nėštumo komplikacija, susijusi su folio rūgšties trūkumu, yra nervinio vamzdelio defektas. Taip pat buvo pastebėtas ryšys tarp folio rūgšties trūkumo ir kitų nėštumo komplikacijų, tokių kaip įgimta širdies liga, preeklampsija, intrauterinio augimo sulėtėjimas, pasikartojantis nėštumo praradimas, prieššlaikinis gimdymas ir daugiavaisis nėštumas.

Darbo tikslas. Apžvelgti optimalią folio rūgšties dozę nėščiosioms ir jos privalumus bei trūkumus.

Metodai. Literatūros apžvalgai buvo naudojama tarptautinė duomenų bazė „Pubmed“. Iš viso buvo rasta 50 straipsnių, iš kurių išanalizuota 40 straipsnių taikant šiuos įtraukimo kriterijus: publikacijos anglų kalba, publikacijos 5-10 metų senumo, publikacijos, kuriose nagrinėjama folio rūgšties optimali dozė ir privalumai bei trūkumai nėščiosioms. Nebuvo įtraukti straipsniai, kuriose aprašomi tyrimai su gyvūnais, folio rūgšties trūkumo diagnostika, gydymas.

Rezultatai. Folio rūgštis yra esminė maistinė medžiaga, reikalinga DNR replikacijai ir daugelio fermentinių reakcijų. Folio rūgšties poreikis nėštumo metu didėja, nes jis taip pat reikalingas vaisiaus augimui ir vystymuisi. Folio trūkumas siejamas su motinų (anemija, preeklampsija) ir vaisiaus augimo ir vystymosi sutrikimais. Rekomenduojama paros dozė yra 0,4 mg. Tačiau folio rūgštis gali kelti pavojų sveikatai, esant B12 stokos megaloblastinei anemijai.

Išvados. Folio rūgštis yra vienas iš būtinų vitaminų nėštumo metu. Nėštumo metu maža folio rūgšties koncentracija kraujyje yra susijusi su padidėjusia prieššlaikinio gimdymo, mažo kūdikio gimimo svorio ir vaisiaus augimo sulėtėjimo rizika.

Raktažodžiai: folio rūgštis; nervinio vamzdelio defektai, nėštumas, poveikis vaisiui

1. Įvadas

Folatas (vitaminas B9) yra esminė maistinė medžiaga, reikalinga DNR replikacijai ir daugelio fermentinių reakcijų, susijusių su aminorūgščių sinteze ir vitaminų metabolizmu, substratas [1]. Pati folio rūgštis žmogaus organizme yra neaktyvi, tačiau veikiant kepenų reduktazėms virsta biologiškai aktyvia molekule 5-metiltetrahidrofolatu (5-MTHF) [2]. Kai kurie vaistai, tokie kaip metotreksatas ir trimetoprimas, sutrikdo folio rūgšties metabolizmą, slopindami DHFR, todėl sulėtėja aktyviosios molekulės (5-MTHF) biosintezė [2-5]. Be to, yra fiziologinių sąlygų, kurios dar labiau sumažina folio rūgšties kiekį serume: genetiniai veiksniai, farmakoterapija (pvz., valproinė rūgštis nuo epilepsijos) ir galbūt kiti veiksniai, susiję su mityba, aplinka ir gyvenimo būdu (pvz., nutukimas, cinko trūkumas ir mikotoksinų poveikis) [6]. Folio rūgšties yra žaliose lapinėse daržovėse, džiovintose pupelėse, riešutuose ir sėklose [2]. Folio rūgšties poreikis nėštumo metu didėja, nes jis taip pat reikalingas vaisiaus augimui ir vystymuisi [1]. Folio trūkumas siejamas su motinų (anemija, nėščiųjų hipertenzija, preeklamsija) ir vaisiaus sutrikimais (įgimtos anomalijos, priešlaikinis gimdymas) [3-5].

2. Metodika

Literatūros apžvalgai buvo naudojama tarptautinė duomenų bazė „Pubmed“. Iš viso buvo rasta 50 straipsnių, iš kurių išanalizuota 40 straipsnių taikant šiuos įtraukimo kriterijus: publikacijos anglų kalba, publikacijos 5-10 metų senumo, publikacijos, kuriose nagrinėjama folio rūgšties optimali dozė ir privalumai bei trūkumai nėščiosioms. Į literatūros apžvalgą nebuvo įtraukti straipsniai, kuriose aprašomi tyrimai ir eksperimentai su gyvūnais, folio rūgšties trūkumo diagnostika, gydymas.

3. Rezultatai

3.1. Folio rūgšties optimali dozė

Nėra bendro sutarimo dėl optimalaus folio rūgšties vartojimo kiekio [2,6]. 2018 m. paskelbtoje apžvalgoje teigiama, kad „vartojant 0,4mg folio rūgšties per parą, gali prirėkti 20 savaičių, kad raudonųjų kraujo kūnelių folatų kiekis būtų tarp 1050 ir 1340 nmol/L, kurio reikia nervinio vamzdelio defekto (NVD) rizikai sumažinti [7]. Todėl folio rūgšties papildai turėtų būti pradėti vartoti likus 5–6 mėnesiams iki pastojimo. Esant tokiai optimaliai dozei, nervinio vamzdelio defektų rizika yra maždaug 4,5 atvejo 10 000 gimimų [8]. Šalyse, kuriose miltiniai produktai yra praturtinti folio rūgštimi, nervinio vamzdelio defektų rizika yra maždaug 7,5 atvejo 10 000 nėštumų [4,7]. Vartojant maisto papildus su folio rūgštimi ilgą laiką, kyla pavojus, kad folio rūgšties su maistu suvartojama daugiau nei 1 µg per dieną. Dėl nemetabolizuotos folio rūgšties ir jos galimo oksiduojančio poveikio reikėtų periodiškai stebėti folio rūgšties kiekį eritrocituose ir vitamino B12 kiekį [9]. Todėl tarptautinėse gairėse rekomenduoja folio rūgšties dozė yra nuo 400 iki 800 µg per parą [2]. Pagal Medicinos instituto rekomendacijas, nėštumo metu iš folio rūgštimi praturtinto maisto, vitaminų papildų reikia gauti ne mažiau 400 µg folio rūgšties per parą, kad NVD rizika sumažėtų 50% [5]. Šiaurės Airijoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 226 moterys nuo 18 iki 35 metų, besikreipiančios į nėščiųjų priežiūrą vidutiniškai 13,7 nėštumo savaitę folio rūgšties dozė buvo 400 µg/d [9]. Optimali folio rūgšties koncentracija kraujyje buvo pasiekta pas 73 % moteris, kurios pradėjo vartoti folio rūgštį prieš nėštumą, palyginus su 47 %, kurios pradėjo po šeštos nėštumo savaitės [10]. Didelės rizikos pacientėms patariama šią dozę vartoti prieš pastojimą (1-3 mėnesius iki nėštumo), kad sumažėtų NVD rizika [11].

3.2. Folio rūgšties privalumai ir trūkumai

3.2.1. Megaloblastinė anemija

Egzistuoja glaudus ryšys tarp folio rūgšties ir vitamino B12, nes jų trūkumas sukelia tuos pačius hematologinius pokyčius [9]. Folatas yra substratas, o vitaminas B12 – kofermentas, sudarydamas 5,10 metilentetrahidrofolatą, kuris dalyvauja timidilato sintezėje [5]. Folio rūgšties papildai, tiek maisto, tiek praturtinti folio rūgštimi maisto produktais (plačiai prieinami daugelyje šalių), gali paslėpti megaloblastinę anemiją dėl vitamino B12 trūkumo [4]. Kepenyse, vykstant folio rūgšties transformacijai, dalis jo paverčiama 5-metiltetrahidrofolatu [12]. Ši forma, kol ji nebus naudojama DNR sintezei ir ląstelių dalijimuisi, turi vėl virsti tetrahidrofolatu, tačiau šiam pavertimui reikalingas vitaminas B12 (3 pav.). Todėl vitamino B12 trūkumo atvejais didelė folio rūgšties dalis lieka įstrigusi 5-metiltetrahidrofolato formoje ir nedalyvauja DNR sintezėje [3]. Ši situacija vadinama „folio spąstais“ arba „metilo gaudyklėmis“ [13]. Poveikis yra nepakankamas DNR gamybai, kuris kliniškai pasireiškia kaip megaloblastinė anemija [1].

Ši situacija ypač pavojinga žmonėms, kurie laikosi vegetariškos dietos, kurioje trūksta vitamino B12 [1,9]. Todėl nėščioms moterims, kurioms gresia vitamino B12 trūkumas (t. y. besilaikančioms veganiškos dietos arba sergančioms lėtiniu gastritu, uždegimine žarnyno liga ar turinčioms padidėjusį kraujo kūnelių kiekį), niekada negalima skirti folatų papildų be vitamino B12 [4,5].

3.2.2. Vėžio rizika

Buvo iškelta hipotezė, jog folio rūgšties papildai gali užkirsti kelią naviko atsiradimui, nes suteikia pakankamai metilo grupių, taip išlaikant teisingą genomo metilinimo būseną ir palengvinant DNR

atstatymo mechanizmus [4,6]. Nepaisant šio mechanizmo, pradinėse naviko atsiradimo fazėse didelė folio rūgšties koncentracija gali paskatinti naviko augimą, palengvindama greitą ląstelių dalijimąsi [3,12]. Mažo ar didelio folio rūgšties suvartojimo su maistu poveikis navikogenezei turi būti ištirtas atsižvelgiant į daugiakfaktorinę vėžio etiologiją [1,14,15]. Trūksta tvirtų įrodymų, tačiau svarbu atsižvelgti į sąveiką su kitomis maistinėmis medžiagomis ir rizikos veiksniais, kurie taip pat mažina folio rūgšties įsisavinimą ar vartojimą, pavyzdžiui, rūkymas ir didelis alkoholio vartojimas [1,2].

3.2.3. Folato poveikis vaisingumui

Atlikti tyrimai patvirtino, jog folio rūgšties papildai prieš pastojimą gali padidinti nėštumo tikimybę, nes sumažina anovuliacinių ciklų dažnį [4,16]. Taip pat buvo pastebėta, kad pagerėja oocitų kokybė [2,10]. Tačiau šios naudos nepastebėta asmenims, turintiems MTHFR polimorfizmą; tokiais atvejais 800 µg 5-MTHF per parą galėtų pagerinti vaisingumą [5]. Anksčiau buvo pastebėta, kad folio rūgšties papildų vartojimas prieš nėštumą gali padidinti vaisiaus mirtingumo riziką [17]. Tačiau neseniai atlikta Cochrane apžvalga, pagrįsta trijų atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų duomenimis, nerado įrodymų, kad folio rūgšties papildai padidina abortų ar intrauterinės mirties riziką [18].

3.2.4. Folio rūgšties patekimas į placentą

Folio rūgšties koncentracija vaisiaus serume yra daug didesnė nei motinos serume, dėl aktyvaus folio transportavimo per placentą [4,19]. Kai kurie mokslininkai pastebėjo, kad folio rūgšties vartojimas nėštumo metu gali sukelti neaktyvių metabolitų kaupimąsi vaisiaus serume [16,20,21]. 2010 metais R. Obeid ir bendraautoriai paskelbė tyrimą, kuriame buvo lyginama folio rūgšties

koncentracija serume tarp 25 naujagimių, kurių motinos nėštumo metu vartojo folio rūgštį, ir panašaus skaičiaus naujagimių, kurių motinos nevartojo [22]. Šio tyrimo metu buvo pastebėta, kad vidutinė folio rūgšties koncentracija vaisiaus kraujyje buvo žymiai didesnė nėščiujų, kurios vartojo folio rūgštį nėštumo metu, nei tų kurios nevartojo [22]. Taip pat nebuvo reikšmingų folio rūgšties neaktyvių metabolitų padidėjimo. Todėl jie padarė išvadą, jog vaisiui neaktyvių folio rūgšties metabolitų kaupimas nebuvo didesnis nei nevartojančių folio rūgštį nėščiujų vaisiuose [21].

3.2.5. Folio rūgšties apsauga vaisiaus vystymosi defektams

Plačiai pripažįstama, kad folio rūgšties papildai prieš pastojimą apsaugo nuo nervinio vamzdelio defektų išsivystymo [5,14,21]. Į atsitiktinių imčių dvigubai aklą tyrimą buvo įtraukta 1817 moterų, kurioms buvo didelė rizika susirgti NVD, ir joms buvo paskirti folio rūgšties papildai [23]. Rezultatai parodė, jog folio rūgšties papildų apsauginis poveikis yra 72%. Kitame atsitiktinių imčių tyrime buvo patikrintas gydymo veiksmingumas, atsitiktinai suskirstant moteris, kurios mėnesį prieš pastojimą vartojo 0,8 mg folio rūgšties arba mikroelementus iki nėštumo [24]. Įgimtų apsigimimų dažnis buvo žymiai didesnis tų moterų grupėje, kurios vartojo tik mikroelementus nei folio rūgšties grupėje [25]. 400 µg folio rūgšties per parą suvartojimas nėštumo metu užtikrina pakankamą folio rūgšties kiekį organogenezės metu ir 50–70% sumažina nervinio vamzdelio defektų riziką [4]. Daugelyje šalių, kuriose trūksta folio rūgšties, pavyzdžiui, JAV, miltiniai produktai yra praturtinti folio rūgštimi, siekiant sumažinti šį trūkumą [10]. Nepaisant to, apie 20% gyventojų turi nepakankamą folio rūgšties kiekį organizme [26].

3.2.6. Nėščiujų hipertenzija ir preeklampsija

Nėščiujų hipertenzija yra viena iš pagrindinių motinos ir vaisiaus sergamumo ir mirtingumo priežasčių visame pasaulyje [11,27]. Jei nuo pat nėštumo pradžios folatų suvartojimas yra pakankamas neoangiogenezei ir trofoblastų proliferacijai, galima išvengti homocisteino koncentracijos serume padidėjimo [5]. Hiperhomocisteinemija yra susijusi su oksidaciniu stresu ir endotelio ląstelių disfunkcija ir šie reiškiniai yra preeklampsijos patogenezės veiksniai [4,5]. Be to, hiperhomocisteinemija yra susijusi su placentos ir vaisiaus augimo sulėtėjimu [15,28]. Padidėjęs homocisteino kiekis antrojo nėštumo trimestro pradžioje yra susijęs su padidėjusia nesunkios preeklampsijos išsivystymo rizika [29]. Įvairūs prospektyvūs kohortiniai tyrimai, atlikti nėštumo pradžioje ir antrojo trimestro pradžioje, pranešė, kad padidėjęs folio rūgšties kiekis serume ir sumažėjęs homocisteino kiekis plazmoje yra susiję su sumažėjusia preeklampsijos išsivystymo rizika [30]. 5-MTHF yra aktyvus folatas, tiesiogiai susijęs su homocisteino pavertimu metioninu [12,20,31]. Todėl jis neleidžia išsivystyti homocisteino pertekliui plazmoje ir vaidina svarbų vaidmenį preeklampsijos prevencijoje [4]. Neseniai atliktas retrospektyvus tyrimas Italijoje palygino dvi nėščių moterų, kurios turėjo preeklampsijos rizikos veiksnių, grupes: viena grupė vartojo 15 mg per parą 5-MTHF nuo pirmojo trimestro iki nėštumo pabaigos [20]. Kita grupė nevartojo. Gauti rezultatai parodė, jog 5-MTHF veiksmingai sumažino preeklampsijos dažnį [20].

3.2.7. Kitas folio rūgšties poveikis nėštumui

Yra tam tikrų įrodymų, kad neaktyvūs folio rūgšties metabolitai turi neigiamą poveikį vaisiui, pavyzdžiui, didesnę astmos ir kvėpavimo takų infekcijos riziką ankstyvoje vaikystėje [1,32–34]. Atliktame atvejo kontrolės tyrime, kuriame buvo vertinamas ryšys tarp ankstyvo nėštumo praradimo

ir hiperhomocisteinemijos, buvo pastebėta, jog homocisteino koncentracija 18 mmol/l ir daugiau siejama su padidėjusia ankstyvo nėštumo praradimo rizika [31]. Keletas tyrimų įvertino galima ryšį tarp folio rūgšties trūkumo ir prieššlaikinio gimdymo [35]. Stebėjimo tyrimai rodo, kad mažas folio rūgšties kiekis serume yra susijęs su trumpesne nėštumo trukme [35]. Perspektyviniame tyrime buvo vertinamas kūdikio gimimo svoris ir folatų suvartojimas (1 mg per parą) ir padaryta išvada, kad tarp jų yra nedidelis, bet reikšmingai teigiamas ryšys, tačiau folio rūgšties vartojimas tebėra silpnas kūdikio gimimo svorio prognostinis faktorius [36]. Didelis perspektyvinis stebėjimo tyrimas, kuriame dalyvavo 34 480 moterų, padarė išvadą, kad folio rūgšties papildų vartojimas prieš pastojimą ilgiau nei 1 metus yra susijęs su reikšmingu spontaniško prieššlaikinio gimdymo dažnio sumažėjimu [17]. Galimi prieššlaikinio gimdymo prevencijos mechanizmai iš esmės neaiškūs, tačiau, kaip rodo tyrimai, labiausiai tikėtinas patofiziologinis mechanizmas yra imuninio atsako į uždegimą pasikeitimas [12,13,37]. Folio rūgšties trūkumas yra susijęs su sumažėjusiu T-limfocitų atsaku ir sumažėjusią antikūnų gamybą prieš cirkuliuojančius antigenus, todėl padidėja jautrumas infekcijoms [2,5,36]. Moterims, kurios prieš nėštumą vartojo folio rūgšties papildus, buvo didesnė daugiavaisio nėštumo rizika [10,14,21]. A. Czeizel ir kolegų atliktas populiacinis atvejo kontrolės tyrimas atskleidė, kad daugiavaisio nėštumo dažnis buvo 0,78 % tarp moterų, kurios negauna folio rūgšties papildų, ir 1,52 %, kurios vartojo folio rūgšties papildus [24].

3.2.8. Folio rūgštis ir imuninė sistema

Galimas ryšys tarp folio rūgšties ir imuninės sistemos funkcijos buvo tiriamas JAV, kur miltai yra praturtinti folio rūgštimi [11,38,39]. Tyrimas

parodė, kad moterims, kurios su maistu suvartoja mažai folio rūgšties, natūralių žudikų (NK) ląstelių aktyvumas buvo padidėjęs [14]. Vietoj to, moterims, kurios valgė daug maisto, praturtinto folio rūgštimi, ir kurios taip pat vartojo folio rūgšties papildus, serume buvo rasta neaktyvių metabolitų, o NK ląstelių aktyvumas buvo žymiai mažesnis [40]. Šis atradimas rodo, kad didelis folio rūgšties kiekis ir dėl to nemetabolizuotos folio rūgšties buvimas serume turi priešingą poveikį imuninei funkcijai; tai taip pat rodo, kad didelis nemetabolizuotos folio rūgšties kiekis veikia imuninės sistemos komponentus, susijusius su motinos ir vaisiaus tolerancija [4,6].

4. Išvados

Folio rūgštis yra chemiškai susintetinta stipriai oksiduojanti molekulė, kuriai reikia tolesnių intrahepatinės reduktazės etapų, kad ji virstų vitaminu B9. Folio rūgštis dažniausiai naudojama profilaktikai arba gydymui esant tam tikroms sąlygoms. Folio rūgštis apsaugo nuo vaisiaus struktūrinių anomalijų, įskaitant NVD ir įgimus širdies defektus. Naujausi duomenys rodo, kad jis taip pat gali apsaugoti nuo prieššlaikinio gimdymo, preeklamsijos ir nuo vėžio. 5-MTHF papildas nėštumo metu yra geresnis nei folio rūgštis tam tikromis sąlygomis, nes jam nereikia metabolinio aktyvinimo ir yra tiesiogiai biologiškai prieinama motinai ir vaisiui. Svarbu atsiminti, jog folio rūgštis gali maskuoti B12 vitamino trūkumo sukeltą megaloblastinę anemiją. Moterims, planuojančioms nėštumą, reikėtų pradėti vartoti folio rūgšties papildus likus bent 6 savaitėms iki pastojimo, norint pasiekti optimalų folio rūgšties kiekį kraujyje. Nepaisant visų rekomendacijų, bendras folio rūgšties suvartojimas yra žemas, todėl reikėtų skirti daugiau dėmesio prevencinėms programoms ir visuomenės švietimui.

Literatūros sąrašas

1. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, Kennedy D, Vohra S, Rieder M, et al. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2016 Feb;56(2):170–5.
2. Folic Acid. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2016 Nov;61(6):797–8.
3. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu Y hong. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. :8.
4. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 Oct;253:312–9.
5. Argyridis S. Folic acid in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2019 Apr;29(4):118–20.
6. Gazzino R, Marrocco W, D'Ingianna AP, Poggiogalle E, Giusti AM, Pinto A, et al. Folic acid supplementation in Italian women during pregnancy: A cross-sectional study conducted in general practice. *Nutrition*. 2020 Nov;79–80:110886.
7. van Gool JD, Hirche H, Lax H, De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol*. 2018 Sep;80:73–84.
8. Wilson RD, O'Connor DL. Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects. *Preventive Medicine Reports*. 2021 Dec;24:101617.
9. Zec M, Roje D, Matovinović M, Antičević V, Librenjak Škare L, Jerončić A, et al. Vitamin B12 Supplementation in Addition to Folic Acid and Iron Improves Hematological and Biochemical Markers in Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *J Med Food*. 2020 Oct;23(10):1054–9.
10. Valentin M, Coste Mazeau P, Zerah M, Ceccaldi PF, Benachi A, Luton D. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. *Annales d'Endocrinologie*. 2018 Apr;79(2):91–4.
11. Field MS, Stover PJ. Safety of folic acid: Safety of folic acid. *Ann NY Acad Sci*. 2018 Feb;1414(1):59–71.
12. Siekmans K, Roche M, Kung'u JK, Desrochers RE, De-Regil LM. Barriers and enablers for iron folic acid (IFA) supplementation in pregnant women. *Matern Child Nutr*. 2018 Dec;14 Suppl 5:e12532.
13. van der Windt M, Schoenmakers S, van Rijn B, Galjaard S, Steegers-Theunissen R, van Rossem L. Epidemiology and (Patho)Physiology of Folic Acid Supplement Use in Obese Women before and during Pregnancy. *Nutrients*. 2021 Jan 23;13(2):331.
14. McNulty H, Rollins M, Cassidy T, Caffrey A, Marshall B, Dornan J, et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). *BMC Med*. 2019 Dec;17(1):196.
15. Trivedi MK, Sharma S, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Weiss ST, Oken E, et al. Folic Acid in Pregnancy and Childhood Asthma: A US Cohort. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018 Apr;57(4):421–7.
16. Toivonen KI, Lacroix E, Flynn M, Ronksley PE, Oinonen KA, Metcalfe A, et al. Folic acid supplementation during the preconception period: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2018 Sep;114:1–17.
17. Mantovani E, Filippini F, Bortolus R, Franchi M. Folic acid supplementation and preterm birth:

results from observational studies. *Biomed Res Int.* 2014;2014:481914.

18. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 May 6 [cited 2022 Apr 9]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004073.pub4>

19. Liu HY, Liu SM, Zhang YZ. Maternal Folic Acid Supplementation Mediates Offspring Health via DNA Methylation. *Reprod Sci.* 2020 Apr;27(4):963–76.

20. Saccone G, Sarno L, Roman A, Donadono V, Maruotti GM, Martinelli P. 5-Methyltetrahydrofolate in prevention of recurrent preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2016 Mar 18;29(6):916–20.

21. Pannia E, Yang NV, Ho M, Chatterjee D, Hammoud R, Kubant R, et al. Folic acid content of diet during pregnancy determines post-birth re-set of metabolism in Wistar rat dams. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2020 Sep;83:108414.

22. Obeid R, Kasoha M, Kirsch SH, Munz W, Herrmann W. Concentrations of unmetabolized folic acid and primary folate forms in pregnant women at delivery and in umbilical cord blood. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2010 Dec 1;92(6):1416–22.

23. Bukowski R, Malone FD, Porter FT, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GDV, et al. Preconceptional Folate Supplementation and the Risk of Spontaneous Preterm Birth: A Cohort Study. *Fisk NM*, editor. *PLoS Med.* 2009 May 12;6(5):e1000061.

24. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the First Occurrence of Neural-Tube Defects by

Periconceptional Vitamin Supplementation. *N Engl J Med.* 1992 Dec 24;327(26):1832–5.

25. Cawley S, McCartney D, Woodside JV, Sweeney MR, McDonnell R, Molloy AM, et al. Optimization of folic acid supplementation in the prevention of neural tube defects. *Journal of Public Health.* 2017 Oct 20;1–8.

26. Liu C, Liu C, Wang Q, Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Oct;298(4):697–704.

27. Schrott R, Murphy SK. Folic acid throughout pregnancy: too much? *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2018 Apr 1;107(4):497–8.

28. White WM, Turner ST, Bailey KR, Mosley TH, Kardina SLR, Wiste HJ, et al. Hypertension in pregnancy is associated with elevated homocysteine levels later in life. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Nov;209(5):454.e1-7.

29. Liu C, Luo D, Wang Q, Ma Y, Ping L, Wu T, et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: the Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Mar 18;20(1):176.

30. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6652231.

31. Haberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Archives of Disease in Childhood.* 2009 Mar 1;94(3):180–4.

32. Orabona R, Zanardini C, Zatti S, Sartori E, Prefumo F. Folic Acid Supplementation in Pregnancy: A Matter of Doses? *Hypertension.* 2020 Jul;76(1):30–1.

33. Gao Y, Sheng C, Xie R hua, Sun W, Asztalos E, Moddemann D, et al. New Perspective on

Impact of Folic Acid Supplementation during Pregnancy on Neurodevelopment/Autism in the Offspring Children – A Systematic Review. Rosenfeld CS, editor. PLoS ONE. 2016 Nov 22;11(11):e0165626.

34. van Eijsden M, Smits LJ, van der Wal MF, Bonsel GJ. Association between short interpregnancy intervals and term birth weight: the role of folate depletion. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Jul 1;88(1):147–53.

35. Burdge GC, Lillycrop KA. Folic acid supplementation in pregnancy: are there devils in the detail? *Br J Nutr*. 2012 Dec 14;108(11):1924–30.

36. Czeizel AE, Vereczkey A, Szabó I. Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: a national population-based case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Oct;193:34–9.

37. Miani C, Ludwig A, Doyle IM, Breckenkamp J, Hoeller-Holtrichter C, Spallek J, et al. The role of education and migration background in explaining differences in folic acid supplementation intake in pregnancy: results from a German birth cohort study. *Public Health Nutr*. 2021 Dec;24(18):6094–102.

38. McNulty B, Pentieva K, Marshall B, Ward M, Molloy AM, Scott JM, et al. Women's compliance with current folic acid recommendations and achievement of optimal vitamin status for preventing neural tube defects. *Human Reproduction*. 2011 Jun 1;26(6):1530–6.

39. Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, Wood B, et al. Unmetabolized Folic Acid in Plasma Is Associated with Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity among Postmenopausal Women. *The Journal of Nutrition*. 2006 Jan 1;136(1):189–94.