

Folat/folsyra före och under graviditet

Litteratursammanställning om rekommendationer, status och potentiella risker vid höga intag



Denna titel kan laddas ner från: [Livsmedelsverkets sida för att beställa eller ladda ner material](#).

Citera gärna Livsmedelsverkets texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Livsmedelsverket, 2020.

Författare:

Cecilia Nälsén.

Rekommenderad citering:

Livsmedelsverket. Nälsén, C. 2020. L 2020 nr 09: Folat/folsyra före och under graviditet. Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.

L 2020 nr 09.

ISSN 1104-7089

Omslag: Livsmedelsverket

Förord

Rapporten har tagits fram efter beställning från Livsmedelsverkets avdelning för Hållbara matvanor och kommer att användas i den pågående översynen av råd om bra matvanor för gravida och ammande. Syftet med denna rapport är att uppdatera det vetenskapliga underlaget om folat/folsyra som har betydelse för gravida och för kvinnor som planerar graviditet.

Ansvarig för rapportens innehåll är nutritionist Cecilia Nälsén, Risk- och nyttovärderingsavdelningen. Litteratursökningar har genomförts med hjälp av Livsmedelsverkets bibliotekarie, Mikaela Bachmann Weiss. Rapporten har faktagranskats av professor Cornelia Witthöft, Institutionen för kemi och biomedicin vid Linnéuniversitetet i Kalmar, och nutritionist Bettina Julin och toxikolog Anneli Widenfalk vid Risk- och nyttovärderingsavdelningen.

Livsmedelsverket juni 2020

Eva Södergren, tillförordnad Avdelningschef för Risk- och nyttovärderingavdelningen

Innehåll

Förord.....	3
Förkortningar.....	5
Sammanfattning.....	6
Summary	7
Bakgrund	8
Syfte.....	9
Metod.....	10
Resultat och diskussion	11
Referensvärden för intag av folat/folsyra innan och under graviditet från andra organisationer som publicerats efter NNR 2012.....	11
Hur ser gravida och andra kvinnors intag av folat/folsyra och folatstatus ut i Sverige?	16
Finns det särskilda risker med höga intag av folsyra bland gravida och ammande?	19
Slutsatser	25
Referenser	26

Förkortningar

AI	Adequate intake (tillräckligt intag)
AR	Average requirement (genomsnittsbehov)
D-A-CH	Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung und Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (de tyskspråkiga ländernas näringsrekommendationer)
DFE	Dietary folate equivalents (1 DFE=1 µg folat från maten + 1.7 x µg folsyra från kosttillskott eller berikning)
EFSA	European Food Safety Authority (Europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten)
FDA	Food and drug administration, USA
FSAI	Food Safety Authority of Ireland
IOM	Institute of Medicine, USA
NNR	Nordiska näringsrekommendationer
NTD	Neural tube defect (neuralrörsdefekt)
NTP	National Toxicology Program, USA
PRI	Population reference intake (rekommenderat intag)
RI	Rekommenderat intag
SACN	Scientific Advisory Committee on Nutrition, UK
SCF	Scientific Committee on Food
UL	Tolerable upper intake level (övre gräns för intag)
VKM	Vitenskapskomiteen for mat og miljø, Norge

Sammanfattning

I denna rapport har översikter och rekommendationer om folat och folsyra som publicerats efter den senaste versionen av Nordiska näringsrekommendationer, NNR 2012, sammanställts. Rapporten kommer att användas som underlag för råd till gravida och för kvinnor som planerar graviditet i revideringen av Livsmedelsverkets råd till gravida och ammande.

Referensvärden för intag av folat och folsyra före och under graviditet från andra organisationer framtagna efter NNR 2012

Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa) och D-A-CH (de tyskspråkiga ländernas näringsrekommendationer) har under 2014 publicerat nya rekommendationer för folat. Rekommendationerna från NNR 2012 och dessa organisationer är relativt lika, men olika enheter används vilket gör att rekommendationerna inte kan jämföras rakt av. Internationellt råder konsensus att kvinnor i barnafödande ålder utöver folat från maten bör ta tillskott med 400 µg folsyra/dag före graviditet och fram till den tolfte graviditetsveckan för att minska risken för ryggmärgsbräck och andra neuralrörsdefekter. Slutsatsen är att Livsmedelsverket i arbetet med att ta fram råd om bra matvanor till gravida och ammande kan utgå från referensvärdet för folat och rådet om folsyra som presenteras i NNR 2012.

Gravida och andra kvinnors intag av folat och folsyra samt folatstatus i Sverige

Resultat från Livsmedelsverkets nationella matvaneundersökningar visade att 44 % av kvinnorna i åldern 18–44 år och 22 % av flickorna i åk 2 på gymnasiet hade ett intag under genomsnittsbehovet. Det finns få studier som omfattar gravida, men resultatet från en studie visade att intaget av folat från maten inte skiljde sig mellan gravida och icke gravida, men att gravida äter mer tillskott av folsyra och därför har ett högre intag totalt sett. Sammantaget pekar resultaten på att många flickor och kvinnor får i sig för lite folat och därmed har också vissa i dessa åldersgrupper en låg folatstatus.

Risker med höga intag av folsyra bland gravida och ammande

Flera sammanställningar med utvärderingar av hälsorisker av höga intag av folsyra har publicerats under de senaste åren och denna rapport omfattar slutsatser från sju stycken sammanställningar. Intag av folsyra varierar mycket i studierna och det är därför svårt att definiera höga intag. De flesta studierna omfattar inte enbart gravida och ammande utan vuxna som helhet. Övre gräns för intag (tolerable upper intake level, UL) för folsyra för vuxna är satt till 1 mg/dag, och det finns inga data som tyder på att gravida och ammande har ökad känslighet för negativa hälsoeffekter av höga intag av folsyra och därför är UL detsamma som för övriga vuxna. I de sammanställningar där risker med höga intag av folsyra bland gravida och ammande har utvärderats konstateras oftast ingen ökad risk för negativa hälsoeffekter, men fortsatt forskning rekommenderas, eftersom det finns många frågor kvar om folsyrans effekter.

Summary

Folate/folic acid before and during pregnancy – A review of the literature concerning recommendations, status and potential risks with high intakes

In this report, overviews and recommendations concerning folate and folic acid published after the latest version of Nordic Nutrition Recommendations, NNR 2012, have been summarised. The report will be used as scientific evidence for advice for pregnant women and for women planning pregnancy in the revision of the Swedish Food Agency's advice for pregnant and breastfeeding.

Reference values for the intake of folate and folic acid before and during pregnancy from other organisations published after NNR 2012

In 2014, the European Food Safety Authority (EFSA) and D-A-CH (the nutrition recommendations of the German-speaking countries) published new recommendations for folate. The recommendations from NNR 2012 and these organisations are relatively similar, however different units are used which leads to that the recommendations can not be compared directly. Internationally, there is a consensus that women of childbearing age, in addition to folate from the diet, should supplement with 400 µg folic acid/day prior to their pregnancy and up to the twelfth week of pregnancy to reduce the risk of spina bifida and other neural tube defects. In conclusion, in the Swedish Food Agency's work with developing guidelines for pregnant and breastfeeding, the reference value for folate and the advice on folic acid presented in NNR 2012 can be used.

Pregnant and other women's intake of folate and folic acid, and folate status in Sweden

The results from the Swedish Food Agency's national dietary surveys showed that 44% of women aged 18–44 years old and 22% of girls in year 2 in upper secondary schools had an intake below the average requirement. There are few studies with pregnant women, nevertheless the results from one study showed that the intake of folate from food did not differ between pregnant and non-pregnant, however pregnant women had a higher intake of folic acid supplement and therefore a higher total intake. In total, the results indicate that many girls and women have low intakes of folate, and thus some in these age groups also have a low folate status.

Risks with high intake of folic acid among pregnant and lactating women

Several compilations with evaluations of health risks from high intakes of folic acid have been published in recent years and this report includes conclusions from seven compilations. Intake of folic acid varies greatly in the studies and therefore it is difficult to define high intakes. Most studies include not only pregnant and breastfeeding, but all adults. Tolerable Upper Intake Level (UL) for folic acid for adults is set to 1 mg/day, and there is no data indicating that pregnant and lactating women have an increased sensitivity to negative health effects of high folic acid intakes, and therefore the UL is the same as for other adults. In the compilations where risks with high intakes of folic acid among pregnant and lactating women have been evaluated, there is usually no increased risk of adverse health effects, however continued research is recommended as there are many questions remaining about the effects of folic acid.

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.

Bakgrund

Folat tillhör B-vitaminerna och finns i flera olika former, och det generiska begreppet är folat. Folat finns i mat, medan folsyra är den syntetiska formen som används i kosttillskott och berikning eftersom den är mer stabil och har en högre biotillgänglighet än folat från mat. Folat behövs vid DNA-replikation och för att bilda nya celler och erythrocyter (röda blodkroppar). Då cellbildningen ökar, till exempel vid graviditet, ökar behovet av folat. Mörkgröna bladgrönsaker, kål, baljväxter, frukt och bär är livsmedel som innehåller mycket folat.

Nuvarande nordiska rekommendationer för folat och folsyra

Referensvärdena för folat i den senaste versionen av de Nordiska näringsrekommendationerna, NNR 2012 baseras på studier som publicerats fram till 2012 (NNR 2012). I NNR 2012 är det rekommenderade intaget för folat 500 µg/dag till gravida och ammande, 400 µg/dag för kvinnor i barnafödande ålder och 300 µg/dag för övriga vuxna. Genomsnittsbehovet (average requirement, AR) för folat är 200 µg/dag. Sverige och flera andra länder har råd om folsyratillskott, vilka anger att den som kan tänkas bli gravid eller redan är gravid rekommenderas att ta kosttillskott med 400 µg folsyra per dag fram till den tolfte graviditetsveckan för att minska risken för neuralrörsdefekter (neural tube defect, NTD) (SBU 2007). Ryggmärgsbräck är den vanligaste formen av neuralrörsdefekt. Det finns avgörande evidens ("conclusive evidence") att intag av folsyra under de tidiga stadierna av graviditeten minskar risken för neuralrörsdefekter. Fortsättningsvis används i denna rapport förkortningen NTD för neuralrörsdefekter.

Biotillgänglighet och enheter av folat

Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Efsa och även flera andra organisationer använder enheten dietary folate equivalents (DFE) för att ta hänsyn till att folat från maten har lägre biotillgänglighet än folsyra som används i kosttillskott och vid berikning, men många länder använder också precis som de nordiska länderna enheten µg (Efsa 2014). DFE definieras som 1 µg DFE = 1 µg folat från mat = 0.5-0.6 µg syntetiskt folat, t ex folsyra i kosttillskott eller från berikning (IOM 1998). 1 µg DFE motsvarar 0.5 µg folsyra som intas på tom mage och 0.6 µg folsyra som intas tillsammans med mat. För att beräkna ett kombinerat intag av folat från maten och folsyra beräknas total DFE enligt: $\mu\text{g DFE} = \mu\text{g folat från maten} + (1.7 \times \mu\text{g folsyra från kosttillskott eller berikning})$. Efsa anser att siffrorna som DFE-definitionen grundar sig på är något osäkra och att de inte har bekräftats i andra studier (Efsa 2014). Dessutom visar studier där biotillgänglighet har studerats olika resultat. Biotillgängligheten för folat i mat kan vara högre än vad som tidigare antagits och kan variera beroende på matens sammansättning. I frånvaro av bättre data använder Efsa den tidigare nämnda definition av DFE med antagandet att biotillgängligheten av folat från mat är 50 % och folsyra från berikade livsmedel eller tillskott som intas med mat är 85 % (tillskott med folsyra som intas på tom mage antas ha en biotillgänglighet på 100 %).

Syfte

Syftet med detta underlag är att sammanställa översikter och rekommendationer om folat/folsyra som publicerats efter NNR 2012 och som bör användas som underlag för råd till gravida och för kvinnor som planerar graviditet. Underlaget kommer att användas i revideringen av Livsmedelsverkets råd till gravida och ammande.

Rapporten syftar till att ge svar på frågorna:

- Har andra organisationer, efter NNR 2012, tagit fram referensvärden för intag av folat/folsyra innan och under graviditet, som kan ha betydelse för svenska kvinnor?
- Hur ser gravida och andra kvinnors intag av folat/folsyra och folatstatus ut i Sverige?
- Finns det särskilda risker med höga intag av syntetisk folsyra bland gravida och ammande?

Metod

För att ta reda på om andra organisationer tagit fram referensvärden för intag av folat/folsyra efter NNR 2012 besöktes större organisationers webbsidor (t ex Efsa och Scientific Advisory Committee on Nutrition, SACN).

Som ett komplement till detta gjordes litteratursökningar i databasen PubMed. Titlar, abstracts eller artiklar är översiktligt lästa och resultat från relevanta studier har tagits med. Som relevanta studier bedömdes till exempel metaanalyser, större studier och artiklar som sammanställt rekommendationer från större organisationer. Sökningar omfattade artiklar publicerade efter NNR 2012.

Litteratursökning utfördes med avseende på rekommendationer och behov av folat och folsyra hos gravida med söksträngen:

```
("folate"[MeSH] OR "folic acid"[MeSH] OR "folate"[TIAB] OR "folic acid"[TIAB]) AND ("reference values" [MeSH Terms] OR "nutritional requirements" [MeSH Terms]) AND "pregnancy" [MeSH Terms]"2012/01/01"[PDAT] : "2019/10/15"[PDAT]
```

Sökningen resulterade i 107 träffar och 3 artiklar bedömdes som relevanta.

Litteratursökning utfördes med avseende på intag av folat och folsyra samt folatstatus i Sverige hos gravida och andra kvinnor med söksträngen:

```
("folate"[MeSH] OR "folic acid"[MeSH] OR "folate"[TIAB] OR "folic acid"[TIAB]) AND Sweden AND (intake OR status) AND "2012/01/01"[PDAT] : "2019/10/15"[PDAT]
```

Sökningen resulterade i 103 träffar och 5 artiklar bedömdes som relevanta.

Avsnittet i rapporten som handlar om eventuella risker med höga intag av folsyra bland gravida och ammande baseras främst på genomgångar av större sammanställningar från andra organisationer då flera sådana publicerats under de senaste åren efter NNR 2012.

Resultat och diskussion

Referensvärden för intag av folat/folsyra innan och under graviditet från andra organisationer som publicerats efter NNR 2012

Efsa och D-A-CH (Efsa 2014; Krawinkel et al, 2014) har kommit med referensvärden för folat efter NNR 2012 och bakgrunden till dessa sammanfattas nedan. En brittisk rapport som skriver om rådet om folsyra till gravida och kvinnor i barnafödande ålder sammanfattas också nedan (SACN, 2017).

Efsa 2014

Efsa anger ett referensintag på 600 µg DFE/dag folat för gravida (Efsa 2014). Referensintaget för gravida anges som ett tillräckligt intag (adequate intake, AI), och används av Efsa när det inte finns tillräckligt med data för att ange genomsnittsbehovet (average requirement, AR). Efsa skriver i sitt underlag att de anser att studierna som ligger till grund för att sätta ett rekommenderat intag (population reference intake, PRI) för gravida är svagare än för vuxna generellt och därför sätts AI för gravida och inte PRI. PRI är intaget av ett näringsämne som anses täcka behovet hos i stort sett hela friska befolkningen eller i en viss grupp och motsvaras av rekommenderat intag (RI) i NNR. I Efsas underlag påpekas att det finns begränsade evidens för att bedöma folatbehovet vid graviditet. AI inkluderar inte rådet om folsyratillskott för att förebygga NTD.

Efsa har satt referensintaget för **vuxna** till 250 µg DFE/dag angett som AR och 330 µg DFE/dag som PRI.

Efsa skriver i underlaget att vid bestämning av referensintaget för folat bör hänsyn tas till den genetiska polymorfismen av det folatberoende enzymet, metylen-tetrahydrofolatreduktas (MTHFR) 677TT-genotypen. Prevalensen av MTHFR 677TT-genotypen är upp till 24 % i vissa europeiska länder. Individer med denna polymorfism har en sänkt enzymaktivitet och ca 20-25 % lägre folatstatus (folatnivåer i serum). Det finns också rapporterat samband med denna polymorfism och negativa hälsoeffekter, såsom förhöjda homocysteinnivåer. I Efsas underlag nämns några interventionsstudier där deltagare med MTHFR 677TT-genotypen förbättrat sin folatstatus efter intag av folat, men inte i samma utsträckning som deltagare utan polymorfismen. För att ta hänsyn till att behovet av folat är högre hos individer med denna genotyp lades en variationskoefficient på 15 % till AR. Det medförde att PRI fastställdes till 330 µg DFE/dag och därmed täcker Efsas referensvärden för folat också in det ökade folatbehovet hos individer med MTHFR 677TT-genotypen.

Efsa har satt referensintaget för **ammande** till 500 µg DFE/dag angett som PRI. AR beräknas genom att lägga till 130 µg DFE/dag för att kompensera för folatförlusten via bröstmjölken till AR för vuxna, vilket ger ett AR för ammande till 380 µg DFE/dag. Variationskoefficienten antas vara 15 % vilket ger ett PRI för ammande på 500 µg DFE/dag.

Vilka biomarkörer och studier baseras Efsas referensintag på?

Efsa anser att folat i serum och erythrocyter är känsliga biomarkörer för folatintag och folatstatus och att dessa bör användas för att fastställa referensintaget för folat. Följande användes som referensvärden för att fastställa referensintaget för folat:

≥ 340 nmol/L i erythrocyter

≥ 10 nmol/L i serum

Genom att utreda vilket folatintag som krävdes för att uppnå dessa folatnivåer i serum och i erythrocyter fastställdes folatbehovet. I Efsas underlag anges erythrocytfolat som den mest pålitliga biomarkören för folatstatus, eftersom det är indikator på långtidsintag och återspeglar folatdepåerna i vävnaderna. Efsa skriver vidare i underlaget att de anser att när serumfolat används för att bestämma folatstatus bör flera mätningar göras under en tidsperiod eller kombineras med andra biomarkörer eftersom serumfolat inte återspeglar långtidsintaget utan endast det senaste intaget. Även andra faktorer kan påverka.

Folatkoncentrationer < 317 nmol/L i erythrocyter och < 6.8 nmol/L i serum indikerar folatbrist och referensvärdena gäller både för gravida och övriga vuxna. Efsa anser att plasmahomocystein inte ensamt bör användas som biomarkör för folatstatus, men kan användas för att definiera vilka folatkoncentrationer som krävs för att hålla homocysteinnivåerna låga.

I underlaget nämns att flera hälsoutfall såsom hjärt- och kärlsjukdomar, cancer och kognitiva sjukdomar, som möjligen kan vara förknippade med folatstatus har studerats, men att data är otillräckliga för att bidra till att sätta referensnivåer för folat.

AI hos **gravida** baserades på resultat från en mindre studie där intag av 630-680 µg DFE/dag (120-293 µg folat från maten och 200-330 µg folsyra från tillskott) under andra trimestern resulterade i folatkoncentrationer i serum på 27 nmol/L efter 12 veckor (Caudill et al, 1997). Liknande koncentrationer uppmättes även hos kvinnorna som inte var gravida. Folatkoncentrationen i erythrocyterna uppmättes till över 1000 nmol/L vid studiens start, både hos både hos gravida och icke gravida, och nivåerna bibehölls i båda grupperna efter de 12 veckorna som studien pågick. Författarna skriver i artikeln att en bra folatstatus möjligen kunde ha uppnåtts även med ett lägre folatintag.

AR hos **vuxna** baserades på resultat från en studie där intag på 205–257 µg DFE/dag under sju veckor, efter en ”tömningsfas”, bibehöll folatkoncentrationerna över 10 nmol/L hos minst hälften av deltagarna (Kauwell et al, 2000). I studien ingick kvinnor mellan 60-85 år och metylen-tetrahydrofolatreduktas (MTHFR)-genotypen var okänd bland deltagarna. Studien bekräftar resultat från två äldre studier som visat att intag på cirka 200–300 µg folat/dag var tillräckligt för att upprätthålla folatkoncentrationer ≥10 nmol/L i serum och ≥340 nmol/L i erythrocyterna (Milne et al, 1983; Sauberlich et al, 1987). I den ena studien ingick män och i den andra kvinnor och MTHFR-genotypen var okänd bland deltagarna. Efsa nämner att folatintaget i de två äldre studierna troligen har underskattats.

Råd om tillskott med folsyra till gravida och kvinnor i barnafödande ålder

Det är väl visat att tillskott med folsyra skyddar mot både första förekomst av NTD och återfall av NTD (Czeizel and Dudas, 1992; Medical Research Council Vitamin Study Research Group, 1991). Konsensus världen över är att kvinnor i barnafödande ålder utöver folat från maten bör äta tillskott med 400 µg folsyra/dag under minst en månad före och fram till den tolfte graviditetsveckan för att minska risken för NTD hos barnet (Efsa 2014).

Efsa nämner att studier visat att folat från maten också minskar risken för NTD, men att dessa resultat baseras på observationsstudier som anses ge svagare bevis än randomiserade kliniska studier. Även i de länder som infört folsyraberikning har incidensen av NTD minskat och den obligatoriska berikningen av spannmålsprodukter i USA är beräknad att tillföra 100 µg folsyra/dag.

Det är tidigare visat att kvinnor med NTD-drabbade graviditeter sällan har folatbrist, men att de har lägre folat i serum och erythrocyter än kvinnor som inte fått barn med NTD. Efsa tar också upp att tidigare studier visat att det krävs högre folatkoncentrationer i erythrocyterna (≥ 906 nmol/L) och i serum (≥ 15.9 nmol/L) för att optimalt minska risken för NTD än de koncentrationer som används för att fastställa referensintaget (Daly et al, 1995). De tidigare studierna stöds av en analys (Crider et al, 2014) som är baserad på två interventionsstudier med 400 µg folsyra/dag hos kinesiska kvinnor. Analysen visade att vid erythrocytfolat på 1000 nmol/L var risken ca sex gånger lägre för NTD än vid 340 nmol/L. Dessa resultat pekar på att högre folatnivåer än de referensvärden som används för att indikera tillräckliga nivåer kan behövas för att förebygga NTD.

Intaget av folat och/eller folsyra som krävs för att uppnå erythrocytfolat på 1000–1300 nmol/L är inte tydligt visat, men flera studier har rapporterat att erythrocytfolat på ca 1000 nmol/L kan uppnås vid intag av 400 µg folsyra per dag under två till sex månader.

D-A-CH 2014, de tyskspråkiga länderna näringsrekommendationer

De gemensamma näringsrekommendationerna från Tyskland, Österrike och Schweiz, som benämns D-A-CH, anger ett referensintag för folat på 550 µg DFE/dag för gravida (Krawinkel et al, 2014). D-A-CH fastställde referensintaget för gravida genom att utgå från antagandet att 200 µg DFE/dag krävs för fosterutvecklingen, och därefter lägga till AI för vuxna (220 µg DFE/dag) och ytterligare 30 % för att täcka in att nästan alla (97.5 %) gravida uppnår en tillräcklig folatstatus.

D-A-CH anger ett referensvärde på 300 µg DFE/dag för vuxna, vilket är en sänkning av det tidigare värdet på 400 µg DFE/dag som sattes år 2000. I D-A-CH:s tidigare bedömning för att sätta referensintag för folat togs hänsyn till folats förmåga att sänka homocysteinnivåerna i blodet för att minska risken för hjärt- och kärlsjukdom. Detta bekräftades inte i randomiserade kliniska studier och därför sänktes referensvärdet för folat till 300 µg DFE/dag. I artikeln understryks att rådet om tillskott med 400 µg folsyra/dag till kvinnor som planerar graviditet och fram till första trimetern av graviditet kvarstår.

D-A-CH anger ett referensintag för ammande till 450 µg DFE/dag. Referensintaget beräknas genom: behovet för vuxna (220 µg DFE/dag) + 120 µg/d för att kompensera för totalförlusten via bröstmjölken + 30 % för att tillgodose 97.5 % av alla ammande.

Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) 2017, UK

Brittiska SACN publicerade 2017 en rapport om eventuella negativa effekter av berikning med folsyra (SACN, 2017). Rådet om folsyra till gravida och kvinnor i barnafödande ålder nämns också, men SACN har inte publicerat nya referensvärden för folat. Rapporten är en uppdatering av SACN:s tidigare utredningar (2006, 2009). Slutsatserna angående eventuella negativa effekter av folsyra från SACN-rapporten tas upp under rubriken ”Finns det särskilda risker med höga intag av folsyra bland gravida och ammande?” i denna rapport.

SACN skriver i rapporten att det finns avgörande (conclusive) evidens från randomiserade kliniska studier som visar att folsyratillskott i tidig graviditet kan minska risken att fostret utvecklar NTD. Det tidigare rådet till kvinnor som kan tänkas bli gravida om att äta folsyratillskott med 400 µg/d innan graviditeten och fram till den tolfte graviditetsveckan är oförändrat i den uppdaterade rapporten. Även rådet till kvinnor med tidigare NTD-drabbad graviditet som rekommenderas att ta tillskott med folsyra på 5 mg/dag före graviditet och fram till den tolfte graviditetsveckan är oförändrat. I Storbritannien rekommenderas också kvinnor med diabetes som planerar en graviditet tillskott med folsyra på 5 mg/dag (Rekommendation från Diabetes UK).

Vetenskapliga artiklar som diskuterar folat- och folsyreanvändningar

Nedan tas några vetenskapliga artiklar upp som diskuterar rekommendationer och råd om folat och folsyra från myndigheter/organisationer i olika länder eller olika delar av världen.

I en artikel av Cawley et al presenteras och jämförs rekommendationer om folsyratillskott innan graviditet i 20 olika europeiska länder (Cawley et al, 2016). Alla länderna rekommenderar att folsyratillskott ska tas innan graviditet. I elva av länderna uppges inte en klart uttalad period innan graviditet som folsyratillskott ska intas, utan anger att tillskott ska tas innan graviditet och när graviditet planeras. Rekommendationer från fem länder anger att tillskott bör tas minst fyra veckor eller fyra veckor innan graviditet. Tre av länderna ger rekommendationer om folsyratillskott till alla kvinnor i barnafödande ålder.

Den rekommenderade dosen för tillskott på 400 µg folsyra/dag innan graviditet och under graviditetens första 12 veckor för att förhindra NTD är lika i alla länder som ingår i artikeln. Dosen baseras i huvudsak på studier gjorda på 1990-talet och senare studier (Medical Research Council Vitamin Study Research Group 1991; Czeizel och Dudas, 1992; Berry et al, 1999; Norworthy et al, 2004; Hurthouse et al, 2011). Många länder rekommenderar folsyratillskott med en högre dos (4-5 mg/dag) till kvinnor med en ökad risk för NTD hos barnet. Det gäller till exempel kvinnor som tidigare fått barn med NTD eller om kvinnorna själva har NTD. Några länder rekommenderar en högre dos folsyratillskott till kvinnor med diabetes, epilepsi eller fetma.

Cawley et al påpekar att det finns resultat från studier i början på 2000-talet som visat att det krävs intag av folsyratillskott med 400 µg/dag i 12 veckor innan graviditet för att komma upp till nivåer av folat i erytrocyterna som förknippas med en optimalt minskad risk för NTD. Ytterligare en studie som beskriver vilken koncentration (>1000 nmol/L) av folat i erytrocyter som krävs för optimalt minskad risk för NTD publicerades 2014 (Crider et al, 2014). Författarna anser att fler kinetiska studier behövs för mer avgörande (conclusive) evidens för att fastställa hur lång tid innan graviditet folsyratillskott måste intas för optimalt förebyggande av NTD.

I en artikel av Gomes et al där rekommendationer och råd om folat och folsyra från 36 länder och WHO sammanställts varierade det rekommenderade folatintaget mellan 300-400 DFE/dag till kvinnor i barnafödande ålder och mellan 500-600 DFE/dag till gravida (Gomes et al, 2015). I denna artikel nämns också att de flesta länder rekommenderar tillskott med 400 µg/dag folsyra innan graviditet och fram till den tolfte graviditetsveckan.

Tabell 1. Referensintag för folat bland gravida och övriga vuxna från NNR 2012 och från organisationer som publicerats efter NNR 2012

NNR 2012 (µg/dag)	NNR 2012 (µg/dag)	EFSA 2014 (µg DFE/dag)	EFSA 2014 (µg DFE/dag)	DACH 2014² (µg DFE/dag)	DACH 2014² (µg DFE/dag)	Typ av referens- värde
Gravida	Övriga vuxna	Gravida	Övriga vuxna	Gravida	Övriga vuxna	
500	300 (400 ¹)	-	330	550	300	RI, PRI
		600			220	AI

NNR: Nordiska Näringsrekommendationer, Efsa: European Food Safety Authority, SACN: Scientific Advisory Committee on Nutrition, D-A-CH: näringsrekommendationer i Tyskland, Österrike och Schweiz, RI: Rekommenderat intag, PRI: Population reference intake (rekommenderat intag), AI: Adequate intake (tillräckligt intag)

¹Kvinnor i barnafödande ålder. ²Referens: Krawinkel et al, 2014.

Sammanfattningsvis, efter NNR 2012 har Efsa och D-A-CH publicerat nya rekommendationer för folat (tabell 1). Rekommendationerna för folat från NNR 2012 och dessa organisationer är relativt lika, men olika enheter används som gör det svårt att jämföra rekommendationerna rakt av. Rådet att kvinnor i barnafödande ålder utöver folat från maten bör ta ett kosttillskott med 400 µg folsyra per dag innan graviditet och under första trimestern för att minska risken för NTD hos barnet, är lika för dessa tre organisationer och också världen över. Rådet angående dosen folsyra på 400 µg/dag har varit lika sedan 1990-talet då studierna om att folsyra skyddar mot risken för NTD publicerades.

Hur ser gravida och andra kvinnors intag av folat/folsyra och folatstatus ut i Sverige?

Kvinnor i barnafödande ålder

Intag av folat och folsyratillskott

Livsmedelverkets senaste nationella matvaneundersökning bland vuxna, Riksmaten vuxna 2010-11, visade att folatintaget (medianintag från mat och kosttillskott), var 227 µg/dag (n=449) bland kvinnor i åldern 18-44 år (Öhrvik et al, 2018). I denna åldersgrupp hade 44 % av kvinnorna ett intag under genomsnittsbehovet (AR, 200 µg/dag) och endast 5 % hade ett intag över 400 µg/dag (RI för kvinnor i barnafödande ålder). Folatintaget (medianintag från mat och kosttillskott) angivet som folatekvivalenter, då hänsyn tas till att upptaget mellan folat och folsyra skiljer sig åt, var 239 µg DFE/dag.

Bland kvinnor i barnafödande ålder i Riksmaten vuxna (n=449), rapporterade 16 kvinnor att de åt kosttillskott med folsyra regelbundet eller ibland och 117 kvinnor rapporterade att de åt kosttillskott med multivitaminer regelbundet eller ibland (Becker et al, 2016). Detta resulterade i att 30 % av kvinnorna i denna grupp rapporterade att de regelbundet eller ibland åt kosttillskott som innehåller folsyra. I och med att få kvinnor åt kosttillskott med folsyra och få livsmedel i Sverige är berikade med folsyra, skiljde sig folatintaget angivet som µg eller DFE endast marginellt (Öhrvik et al, 2018).

Livsmedelverkets nationella matvaneundersökning bland ungdomar, Riksmaten ungdom 2016-17, visade att folatintaget (medianintag från mat) var 248 µg/dag (n=577) bland flickor i årskurs 2 på gymnasiet (17-18 år) (Livsmedelsverket 2018). Bland flickorna i denna åldersgrupp hade 22 % av flickorna ett intag under genomsnittsbehovet. Intaget av folat bland flickorna i åk 2 på gymnasiet i Riksmaten ungdom var något högre än bland kvinnorna i barnafödande ålder i Riksmaten vuxna, och färre av flickorna i denna åldersgrupp hade ett intag under genomsnittsbehovet jämfört med kvinnorna i åldern 18-44 år i Riksmaten vuxna.

Folatnivåer i erythrocyter och plasma/serum

I en del av undersökningen Riksmaten vuxna 2010-11 samlades blodprover in (utan nattfasta) och folatnivåer analyserades. Mediankoncentrationen av folat i erythrocyterna var 440 nmol/L (n=61) och folat i plasma var 14 nmol/L (n=66) bland kvinnor i åldern 18-44 år (Öhrvik et al, 2018).

Folatnivåerna i erythrocyter och plasma i denna åldersgrupp skiljde sig inte från nivåerna hos kvinnorna i åldern 45-80 år. Det var få deltagare, endast 3 % av kvinnorna 18-80 år, som hade låga folatnivåer (erythrocytkoncentrationer <317 nmol/L eller plasmafolat <6.8 nmol/L) (Becker et al, 2016). Ingen av kvinnorna i barnafödande ålder hade erythrocytkoncentrationer >906 nmol/L (Öhrvik et al, 2018), som är den nivå som rekommenderas av WHO för att uppnå optimalt skydd mot NTD (WHO 2015). Kvinnor som rapporterade ett frukt- och grönsaksintag över 500 g/dag visade en signifikant högre folatstatus än kvinnor med ett lägre intag (Becker et al, 2016; Öhrvik et al, 2018).

I Riksmaten ungdom samlades också blodprover in (utan nattfasta) hos en del av deltagarna. Mediankoncentrationen av plasmafolat var 11 nmol/L (n=220) bland flickorna och 16 procent av flickorna hade plasmakoncentrationer < 6.8 nmol/L. Plasmafolat bland flickorna i åk 2 på gymnasiet i

Riksmaten ungdom var lägre än bland kvinnorna (både bland kvinnor 18-44 år och 45-80 år) i Riksmaten vuxna.

I en studie av Murto et al med svenska kvinnor i barnafödande ålder (n=188) som rekryterades 2008-2010 var mediankoncentrationen i plasma 13.0 nmol/L (n=188) (Murto et al, 2014).

Jämfört med andra europeiska länder var nivåerna av folat i erytrocyterna låga i Riksmaten vuxna (Öhrvik et al, 2018). Däremot var folat i plasma i Riksmaten vuxna högre jämfört med andra äldre svenska studier. Vid jämförelse av resultat från olika studier kan svårigheter finnas eftersom analysmetod, provtagning och lagring av prover kan påverka resultaten, och därför bör resultaten tolkas med försiktighet. Som tidigare nämnts var deltagarna som lämnade blodprover i Riksmatenundersökningarna inte fastande innan provtagning. I en europeisk studie där samma analysmetod användes, analyserades folat i plasma hos kvinnor och män i åldern 28-78 år (rekrytering skedde 1992-2000) (Eussen et al, 2013). Deltagare från norra Europa (Sverige och Danmark) hade lägre folatnivåer än deltagarna från Centraleuropa (Frankrike, Tyskland, Nederländerna och Storbritannien) och södra Europa (Grekland, Spanien och Italien). Plasmafolat bland kvinnor från norra Europa var 10.7 nmol/L (n=556), från Centraleuropa 13.9 nmol/L (n=1295) och från södra Europa 13.7 nmol/L (n=706).

Gravida

Antalet gravida i Riksmaten vuxna var för få för att resultatet ska kunna användas för att fastställa folatintag och folatstatus.

Intag av folat och folsyratillskott

I en studie av Lundqvist et al med deltagare från norra Sverige (n=437, deltagare rekryterades 2006-09) var folatintaget från maten bland kvinnor i tidig graviditet 277 µg/dag (<35 år) respektive 280 µg/dag (≥35 år) (Lundqvist et al, 2014). Bland kvinnor i åldersmatchade grupper som inte var gravida var folatintaget 300 µg/dag (<35 år) respektive 327 µg/dag (≥35 år). Folatintaget från maten skiljde sig inte bland gravida jämfört med referensgruppen. Däremot åt fler gravida kosttillskott; nästan hälften av de gravida kvinnorna åt kosttillskott med multivitaminer medan mindre än 15 % av referenskvinnorna åt kosttillskott. Detta medförde att det totala folatintaget från mat och kosttillskott bland gravida var signifikant högre än från kvinnorna som inte var gravida. Folatintaget bland gravida var 423 µg/dag (<35 år) respektive 458 µg/dag (≥35 år) µg/dag och i referensgruppen 353 µg/dag (<35 år) respektive 370 (≥35 år) µg/dag. I undersökningen frågades inte specifikt om folsyratillskott. Jämfört med kvinnor som inte var gravida åt de gravida kvinnorna en mindre mängd grönsaker, vilket är en viktig folatkälla.

Resultat från the Swedish Pregnancy Planning study (n=3390, data insamlat 2012-13) visade att 29 % av kvinnorna åt kosttillskott med folsyra en månad före graviditet (Stern et al, 2016). Andelen kvinnor som åt kosttillskott skiljde sig mycket beroende på om graviditeten var planerad eller inte. Folatintaget från maten redovisades inte i artikeln.

Enligt födelseregistret rapporterade ca 15 % av kvinnorna intag av kosttillskott med folsyra i tidig graviditet år 2013-15 jämfört med ca 1 % 1999 (Socialstyrelsen 2018). Dock skriver Socialstyrelsen i sin rapport att förmodligen var det minst lika många kvinnor som tagit multivitaminpreparat och därmed blir siffrorna högre både för 1999 och 2013-15. I en studie som genomfördes 2013 i sydvästra

Sverige (n=1098), rapporterade 30 % av deltagarna att de åt kosttillskott med folsyra under den första trimestern (Eriksson 2014).

Folatnivåer i erythrocyter och plasma

Vid sökningen hittades inga svenska studier publicerade efter 2012 som presenterar folatnivåer i erythrocyter eller plasma hos gravida.

Finns det särskilda risker med höga intag av folsyra bland gravida och ammande?

Höga intag av folat från maten har inte visats ge några negativa hälsoeffekter (SCF, 2000; Efsa 2014). Övre gräns för intag (tolerable upper intake level, UL) är baserat på effekter vid höga intag av folsyra i kosttillskott och från eventuell berikning och är främst relaterat till individer med B₁₂-brist. UL för vuxna är satt till 1 mg/dag, och det finns inga data som tyder på att gravida och ammande har ökad känslighet för negativa hälsoeffekter av höga folsyraintag och därför är UL detsamma som för övriga vuxna.

De senaste åren har flera sammanställningar med studier av negativa hälsorisker med höga intag av folsyra publicerats och dessa sammanfattas i denna rapport. Intagsnivåerna varierar mycket i studierna och det är därför svårt att definiera höga intag. De flesta studierna omfattar inte enbart gravida och ammande utan vuxna som helhet.

Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) 2017, UK

I SACN:s underlag som publicerades 2017 uppdaterades tidigare sammanställningar (från 2006 och 2009) om obligatorisk folsyraberikning där möjliga negativa hälsoeffekter av folsyra också utreddes (SACN, 2017).

Följande negativa hälsoeffekter togs upp i SACN:

- Cancer (bröst, kolorektal, prostata och samtliga cancersjukdomar ("overall cancer risk"))
- Maskering av låg B₁₂-status hos äldre (sammanfattas inte i denna rapport)
- Långtidseffekter av ometaboliserad folsyra i blodcirkulationen
- Kognitiv påverkan hos äldre (sammanfattas inte i denna rapport)

Cancer

Resultat från olika typer av studier är inte enhetliga, men totalt sett ses inte en högre risk för bröstcancer, kolorektal cancer och samtliga cancersjukdomar (overall cancer risk) vid höga intag av folsyra. Intagen av folsyra skiljer sig mycket mellan studier, till exempel varierade intagen i de ingående randomiserade kliniska studierna i en metaanalys med 0.5-40 mg folsyra/dag (medianintag 2 mg folsyra/dag). I rapporten betonas att det är svårt att dra slutsatser om folsyra och risken för cancer utifrån resultat från randomiserade kliniska studier och observationsstudier. De flesta randomiserade kliniska studier har varit relativt korta, och eftersom cancer utvecklas under en längre tid bör framtida studier vara längre, med längre uppföljningsperioder. Generellt är den statistiska poweren i studierna låg, särskilt för randomiserade kliniska studier. Resultaten från studierna är heterogena men totalt sett tyder resultaten på att det inte finns en ökad risk för cancer vid höga intag av folsyra. Författarna till SACN-rapporten skriver att ytterligare forskning behövs om folsyra och risk för kolorektal och prostatacancer.

Långtidseffekter av ometaboliserad folsyra

Tidigare studier har upptäckt ometaboliserad folsyra i blodcirkulationen efter höga intag av folsyra men dragit slutsatsen att det fanns otillräckligt med data för att bedöma de långsiktiga effekterna av

ometaboliserad folsyra. SACN sammanfattade resultaten från sju interventionsstudier (de flesta med intag på 400 µg folsyra/dag) som visade att den ometaboliserade formen av folsyra utgörs av 1-3 % av det totala serumfolatet. Andelen ometaboliserad folsyra var oberoende av intagsnivå, ålder eller om blodprover samlats in på deltagare som fastat eller inte. Resultat från National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) som omfattar ett representativt urval av den amerikanska befolkningen visade att ometaboliserad folsyra påvisades hos 95 % av befolkningen och utgjordes av 4 % av det totala serumfolatet (Pfeiffer et al, 2015). Vid en jämförelse mellan USA och Storbritannien som inte har obligatorisk berikning och därför ett lägre intag av folsyra var andelen ometaboliserad folsyra i fasteprover av samma storlek i de båda länderna. Resultat från en kanadensisk observationsstudie (har obligatorisk berikning) med gravida påvisade ometaboliserad folsyra hos 97 % av kvinnorna som utgjorde 3.1 % av det totala serumfolatet (Plumptre et al, 2015). Studien visade också att 93 % av proverna tagna från navelsträngen innehöll ometaboliserad folsyra som utgjorde 1.3 % av det totala folatet.

SACN skriver sammanfattningsvis att ometaboliserad folsyra verkar vara en konstant andel av det totala blodfolatet oavsett ålder och intag och ingen tydlig dos-respons mellan intag av folsyra och koncentrationen av ometaboliserad folsyra i blodcirkulationen finns. Detta ifrågasätter det man tidigare trott, att ometaboliserad folsyra skulle ansamlas då intaget överskrider kroppens kortsiktiga kapacitet att metabolisera folsyra. Det saknas tillräckligt med data för att bedöma om förekomsten av ometaboliserad folsyra i blodcirkulationen är relaterad till negativa hälsoeffekter.

Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM) 2015, Norge

VKM publicerade 2015 rapporten ”Risk assessment of folic acid in food supplements” (VKM, 2015). Syftet med VKM:s rapport, var att utreda om UL på 1 mg/dag bör ändras i och med att nya studier publicerats som tyder på en möjlig koppling mellan högt intag av folsyra och cancer. VKM:s slutsats var att det inte finns nya studier som publicerats om intag av folsyratillskott och cancerrisk som motiverar en ändring av nuvarande UL.

Cancer hos barn

I VKM:s underlag ingick två fall- och kontrollstudier där folsyratillskott före och under graviditet och risken för hjärntumör och akut leukemi hos barn (0-14 år) studerades (Amigou et al, 2012; Milne et al, 2012). Studierna visade ingen ökad risk för cancerformerna hos barnen efter intag av folsyratillskott hos mammorna före och under graviditeten. Därutöver visade studierna att intag av folsyratillskott före graviditeten minskade risken för hjärntumör hos barnen. Författarna kommenterade dock i artikeln att hjärntumör hos barn är ovanligt. Studierna visade också att intag av folsyratillskott före och under graviditet minskade risken för akut barnleukemi.

Ometaboliserad folsyra

VKM kommenterar i sitt underlag att fler studier behövs för att utreda om ometaboliserad folsyra bidrar till utvecklingen av cancer och andra negativa hälsoeffekter. Resultat från nuvarande studier medför inte att UL ändras på grund av ometaboliserad folsyra.

Efsa 2014

Efsa nämner i ett underlag (Efsa 2014) en metaanalys baserad på 13 randomiserade kliniska studier som inkluderade nästan 50 000 deltagare som under 5.2 år (i medeltal) åt 2 mg folsyra/dag att resultaten från studien visade att cancerincidensen inte ökade jämfört med placebo (Vollset et al, 2013). Samma slutsatser drogs i ytterligare en metaanalys baserad på 26 studier som pågick upp till 7.3 år där intag av folsyratillskott och cancer samt mortalitet av alla orsaker studerades (Mackerras et al, 2014). Efsa skriver i underlaget att uppföljningstiden i dessa metaanalyser var relativt kort för att studera utveckling av cancer.

Food Safety Authority of Ireland (FSAI), 2016

I rapporten 'Update Report on Folic Acid and the Prevention of Birth Defects in Ireland' dras slutsatsen att folsyraberikning skyddar mot NTD och ökar inte risken för negativa hälsoeffekter (FSAI, 2016). Rapporten presenterar två alternativ för folsyraberikning för att sänka förekomsten av neuralrördefekter. Genomgången av de negativa hälsoeffekterna omfattade även studier där högre intag av folsyra än mängden som intas genom berikning. FSAI:s rapport nämner främst slutsatser från andra sammanställningar och rapporter.

FSAI nämner i rapporten en av NTP:s slutsatser att resultat från studier med höga intag av folsyra och risken för olika typer av cancer är motsägelsefulla och därför motiverar ytterligare forskning på området. Rapporten tar också upp att sedan obligatorisk berikning med folsyra infördes i USA 1998 har antalet fall av cancer, inklusive kolorektal cancer och prostatacancer inte ökat signifikant och det finns inga data som pekar på att andra negativa hälsoeffekter ökat i någon befolkningsgrupp.

Studier på barn/vid graviditet

Rapporten tar upp slutsatsen från en tidigare sammanställning 2006 från brittiska SACN, att det inte fanns några data som tyder på att höga intag av folsyra ger några negativa hälsoeffekter på barn. FSAI nämner också att det inte finns någon grund för en koppling till folsyraberikning och effekter relaterade till epilepsi, flerfödslar och embryoselektion. Varken höga folsyraintag eller hög folatstatus har visat sig inducera astma hos vuxna eller barn.

Rapporten tar upp en av NTP:s slutsatser att resultat från studier med höga intag av folsyra och risken för olika typer av cancer är motsägelsefulla och därför motiverar ytterligare forskning på området. I rapporten från FSAI nämns att sedan obligatorisk berikning med folsyra infördes i USA 1998 har antalet fall av cancer, inklusive kolorektal cancer och prostatacancer inte ökat signifikant (National Cancer Institute, 2015) och det finns inga data som pekar på att andra negativa hälsoeffekter ökat i någon befolkningsgrupp (Crider et al, 2011). I FSAI:s rapport nämns slutsatsen från en sammanställning från brittiska SACN 2009 att det fanns otillräckligt med data som visar att obligatorisk folsyraberikning skulle främja cancer, men nämner också en randomiserad klinisk studie där resultaten visade att intag av folsyra överstigande 1 mg/dag kan främja tillväxten av odiagnostiserade kolorektala adenom hos individer med befintliga lesioner (Cole et al, 2007).

FSAI-rapporten skriver kortfattat om ometaboliserad folsyra, och att det inte finns några studier som visar på negativa hälsoeffekter av ometaboliserad folsyra, varken av berikning eller vid högre intag av folsyra. I länder med obligatorisk folsyraberikning har observationsstudier rapporterat ometaboliserad folsyra i blodet hos en stor andel hos både vuxna och barn, men det är låga koncentrationer som har observerats.

Cochranerapport, 2015

En Cochranerapport publicerades 2015 med syftet att undersöka om folsyratillskott innan/vid graviditet minskar risken för NTD och andra medfödda negativa hälsoeffekter t ex gomspalt, utan att orsaka negativa hälsoeffekter hos mammor eller barn (De-Regil LM et al, 2015). Cochranerapporten omfattar 7391 kvinnor varav 2033 av kvinnorna tidigare fått barn med NTD. Slutsatsen var att tillskott av folsyra, enbart eller i kombination med andra vitaminer och mineraler, minskar risken för NTDs, men att det fanns otillräckligt med data som visade på minskad risk för andra negativa hälsoeffekter som gomspalt och missfall. Varken positiva eller negativa effekter hos mammorna (t ex anemi, folatstatus eller förekomst av missfall) efter intag av folsyratillskott rapporterades. Författarna nämner att mer forskning om olika supplementeringsprogram och olika typer av tillskott t ex med folsyra eller 5-methyl-tetrahydrofolat (5-MTHF) behövs. Cochranerapporten är en uppdatering av en tidigare Cochranerapport från 2010 om folsyratillskott, men slutsatserna är lika.

Food and drug administration (FDA) 2016, USA

I ett underlag från FDA 2016 gjordes en utvärdering av folsyraberikning av majs mjöl som omfattade en litteraturgenomgång med publikationer från 1998 till 2015 (FDA, 2016). Slutsatser från underlaget var att potentiella negativa hälsoeffekter hos vuxna vid höga intag av folsyra var maskering av B₁₂-brist (mestadels studier med intag >5mg/dag). Neurologiska effekter av höga folsyraintag hos barn och kvinnor i barnafödande ålder är inte väl studerat, men B₁₂-brist är ovanligt i dessa grupper. I underlaget nämns att intag av folsyra upp till 1 mg/dag har av andra internationella organisationer ansetts inte maskera B₁₂-brist hos vuxna och detta instämmer författarna från FDA in i. För andra möjliga hälsoeffekter av höga folsyraintag som t ex att utveckling av etablerade tumörer gynnas, överkänslighet hos barn och reproduktiva effekter, saknas entydiga resultat och ytterligare studier föreslås. I underlaget nämns att även andra möjliga negativa hälsoeffekter (ännu oidentifierade) av höga folsyraintag hos barn kan finnas och vidare studier föreslås. I underlaget nämns också att det i nuläget saknas data på om ometaboliserad folsyra kan orsaka negativa hälsoeffekter.

National Toxicology Program (NTP) 2015, USA

I en rapport från NTP från US Department of Health and Human Services var syftet att identifiera behovet av forskning för att kunna utvärdera effekter av höga intag av folsyra (NTP, 2015). Höga intag definierades som intag av folsyra över 400 µg/dag eller koncentrationer i blodet över referensvärdena för folat.

Till grund för rapporten var en litteraturgenomgång som omfattade publikationer fram till maj 2013. Baserat på sökträffarna identifierades fyra "hälsoeffekter" som hög prioritet och följande hälsoeffekter tas upp i NTP:s rapport: cancer, kognitiv påverkan i samband med B₁₂-brist, överkänslighet och sköldkörtel- och diabetesrelaterade effekter. Andra hälsoeffekter som inte identifierats som högprioriterade utvärderades inte i NTP:s rapport, men en sammanfattning för de hälsoeffekter som är relevanta för denna rapport summeras nedan. Det nämns också i underlaget från NTP att många av studierna var utformade för att främst undersöka positiva effekter av folsyra och därför var svårtolkade.

Cancer

Totalt identifierades 600 studier om folsyra och cancer (alla studier hade inte höga intag av folsyra) och NTP använde främst 43 poolade och metaanalyser i sitt underlag, varav tre stycken omfattade barncancer och mammas intag av folsyra under graviditeten. De mest studerade cancertyperna var kolorektal-, bröst-, prostata-, lung- och livmoderhalscancer. Cancertyperna med den högsta andelen som rapporterat ökad risk i samband med intag av folsyra var hud-, leukemi-, prostata-, bröst- och urinblåse/urogenitalcancer.

Resultaten från metaanalyserna med folsyra och risken för cancer är motsägelsefulla, vilket kan bero på flera orsaker. Några som nämns i underlaget är att intaget, studiernas längd som är särskilt viktig för utveckling av cancer och justering för confounders (t ex rökning) skiljde sig mellan studierna. Av tre studier som omfattade intag av folsyra hos mamman före och under graviditet och risk för cancer hos barnen visade ingen på en ökad risk.

I NTP:s rapport rekommenderas fortsatt forskning om folsyra och cancer. NTP anser till exempel att fortsatt forskning behövs för att öka kunskapen om vilka cancerformer som kan påverkas, vilka effekter beroende på ålder, gener, etc som kan uppkomma, behov av nya studier för att identifiera kritiska livsfaser, och subgrupper som skulle kunna riskera tillväxt av tumörer samt att studera effekter av folsyra och cancer risk för barn.

Kognitiv påverkan

Totalt identifierades 30 (varav två metaanalyser) studier om folsyra, vitamin B₁₂ och kognitiva effekter som NTP använde i sitt underlag.

NTP skriver i rapporten att mekanismen för hur folsyra kan maskera och förvärra B₁₂-brist är oklar. Hypotesen att neurologiska problem kan förvärras är baserade på resultat från tidigare fallrapporter, som till viss del stöds av observations- och epidemiologiska studier, men resultaten är begränsade och interventionsstudier har inte utformats för att undersöka detta. NTP rekommenderar fortsatt forskning för att göra metaanalyser baserade på observationsstudierna, och att genomföra fler studier på människa för att undersöka tidpunkten för exponering av folsyra (både hos foster och äldre) samt djurstudier för att få kunskap om mekanismen.

Överkänslighet

Det finns studier som visar att folsyra kan ha betydelse för överkänslighet. Till överkänslighetsrelaterade reaktioner brukar allergi och atopi räknas inklusive astma, ”väsande”, eksem och matallergi, och man tittade även på sensibilisering (när man har bildat IgE antikroppar mot något som kroppen uppfattar som främmande ämne) och luftvägsinfektioner. Folatets roll i DNA-metylering och inflammation antas vara två biologiska vägar som skulle kunna påverka utveckling av astma eller allergi hos barn. Totalt identifierades 43 studier om folsyra, folatstatus och immunologiska utfall förknippade till överkänslighet som användes av NTP i underlaget.

NTP anser att fler studier behövs för att få mer kunskap om hur folsyra påverkar sensibilisering och astma, särskilt på gravida kvinnor och deras barn. Resultat från studier är inte entydiga, och mer data behövs på hur dos (endast få studier med höga intag av folsyra har utförts), genetik, ålder, andra näringsämnen, sjukdom etc påverkar. De flesta studierna som resultaten är baserade på är observationsstudier där det ofta inte justerats för confounders. Även mer kunskap behövs för att förstå genom vilken mekanism folsyra kan påverka sensibilisering och astma. En metaanalys ingick i NTP:s

underlag och den visade ingen ökad risk för astma hos barnen vars mammor åt folsyratillskott under graviditeten.

Resultat från studier har inte visat någon ökad risk för intag av folsyra och eksem/atopisk dermatit och luftvägsinfektioner. NTP skriver i rapporten att de anser att forskning om folsyra och eksem/atopisk dermatit och luftvägsinfektioner idag inte är prioriterade områden för framtida forskning.

Påverkan på sköldkörteln och diabetesrelaterade effekter

Totalt identifierades 200 studier (varav en metaanalys) med utfall som var metabolt eller endokrint relaterade och några av studierna undersökte påverkan av höga intag av folsyra på risken för diabetes och sjukdomar i sköldkörteln. Resultat från metaanalysen visade ingen effekt av folsyra i randomiserade kliniska studier på glykemisk kontroll (påverkan på blodsocker) hos typ 2 diabetiker.

Resultat från nuvarande studier visar att ett högt intag av folsyra inte påverkar uppkomst av sjukdomar i sköldkörteln.

Höga intag av folsyra verkar inte påverka diabetesrisk eller glukos/insulinmetabolism, men resultaten är baserade på begränsade data. Dock skiljer sig resultat från olika prenatala studier, och resultat från en interventionsstudie med folsyratillskott visade associationer till en minskad risk för det metabola syndromet, medan en observationsstudie rapporterade en ökad fettmassa och insulinresistens.

Rekommendationerna för fortsatt forskning om diabetes och folsyra är att följa upp studier med vuxna och barn som fått tillskott med folsyra prenatalt. NTP skriver också i rapporten att hänsyn bör tas till ”sårbara” perioder såsom innan graviditet och prenatalt. Resultat från studier med genetiska polymorfismer har visat att dessa individer kan ha en annan känslighet för diabetes.

Det finns inga studier som tyder på att intag av folat, folsyratillskott eller folatnivåer i blodet påverkar typ 1 diabetes hos vuxna, typ 2 diabetes eller glukos/insulinmetabolism.

Tvilling- och flerbarnsfödelse

Resultat från flera studier har visat en ökad förekomst av tvilling- eller flerbarnsfödelse som är associerat till folsyra, men studierna hade inte justerat fullt ut för confounders som fertilitetsbehandling (som kan öka sannolikheten för flerbarnsfödelse). Efterföljande studier som justerat för confounders visade att sambandet mellan tvilling- eller flerbarnsfödelse och folsyra blev svagare eller försvann.

Autism

Flera studier har visat att intag av tillskott av folsyra hos mamman ger en skyddande effekt mot autism hos barnet. Dock visade en metaanalys inget samband mellan folatnivåer i blodet och autism. Bland de 11 studier om folsyra och autism som identifierades, rapporterade däremot tre studier associationer mellan folsyrintag och risk för autism, men dessa tre studier har kritiserats för svagheter i studiedesignen.

Andra reproduktionsrelaterade effekter

De flesta av dessa studier fokuserade på barnets tillväxt och födelsevikt, men inkluderar också studier på den gravida kvinnan, såsom preeklampsi och även fertilitet hos kvinnor och män. Cirka 300 studier ingick i denna kategori och majoriteten av dessa studier och de nio metaanalyser som ingick rapporterade inga negativa effekter av folsyra på reproduktionseffekter.

Slutsatser

Referensvärden för intag av folat och folsyra innan och under graviditet från andra organisationer framtagna efter NNR 2012

Rekommendationerna för folat från NNR 2012, Efsa och D-A-CH är relativt lika, men olika enheter används som gör det svårt att jämföra rekommendationerna rakt av (NNR 2012; Efsa 2014; Krawinkel 2014). Rådet att kvinnor i barnafödande ålder utöver folat från maten bör äta 400 µg folsyra per dag innan graviditet och fram till den tolfte graviditetsveckan för att minska risken för neuralrörsdefekter hos barnet är lika för dessa tre organisationer och också världen över. Slutsatsen är att Livsmedelsverket i arbetet med att ta fram råd om bra matvanor till gravida och ammande kan utgå från referensvärdet för folat och rådet om folsyra som presenteras i NNR 2012.

Gravida och andra kvinnors intag av folat och folsyra och folatstatus i Sverige

Resultat från Riksmatenundersökningarna och andra studier visar att många flickor och kvinnor får i sig för lite folat och därmed har också vissa i dessa åldersgrupper en låg folatstatus (Livsmedelsverket 2018; Öhrvik et al, 2018). Ingen av kvinnorna i barnafödande ålder i Riksmaten vuxna hade erytrocytkoncentrationer på den nivå som rekommenderas av WHO för att uppnå optimalt skydd mot NTD (WHO 2015). Det finns få nya studier som omfattar gravida, men resultat från en studie visar att intaget av folat från maten inte skiljer sig mellan gravida och icke gravida, men att gravida äter mer tillskott av folsyra och därför har ett högre intag totalt sett.

Risker med höga intag av folsyra bland gravida och ammande

De organisationer som utvärderat risker med höga intag av folsyra bland gravida ser oftast ingen ökad risk för negativa hälsoeffekter. Merparten av utvärderingarna omfattar hela befolkningen och inte gravida och ammande separat. De flesta organisationer som gjort utvärderingar av folsyra och negativa hälsoeffekter rekommenderar dock fortsatt forskning om folsyra och risk för negativa hälsoeffekter, eftersom det finns många frågor kvar om folsyrans effekter. UL för folsyra för vuxna är satt till 1 mg/dag, och det finns inga data som tyder på att gravida och ammande har ökad känslighet för negativa effekter av högt folsyrintag och därför är UL detsamma som för övriga vuxna.

Referenser

Amigou A., Rudant J., Orsi L., Goujon-Bellec S., Leverger G., Baruchel A., Bertrand Y., Nelken B., Plat G., Michel G., Haouy S., Chastagner P., Ducassou S., Rialland X., Hemon D., Clavel J. Folic acid supplementation, MTHFR and MTRR polymorphisms, and the risk of childhood leukemia: The ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes and Control* 2012;23:1265-1277.

Becker W, Lindroos AK, Nälsén C, Warensjö Lemming E, Öhrvik V. Dietary habits, nutrient intake and biomarkers for folate, vitamin D, iodine and iron status among women of childbearing age in Sweden. *Ups J Med Sci* 2016;121:271-275.

Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong LY, Gindler J, Hong SX, Correa A. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341:1485–1490.

Caudill MA, Cruz AC, Gregory JF, 3rd, Hutson AD, Bailey LB. Folate status response to controlled folate intake in pregnant women. *J Nutr* 1997;127:2363-2370.

Cawley S, Mullaney L, McKeating A, Farren M, McCartney D, Turner MJ. A review of European guidelines on periconceptional folic acid supplementation. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:143-154.

Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein RI, Burke CA, *et al.* Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomised clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351-2359.

Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification - Its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients* 2011;3:370-384.

Crider KS, Devine O, Hao L, Dowling NF, Li S, Molloy AM, Li Z, Zhu J and Berry RJ. Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: Bayesian model. *BMJ* 2014; 349:g4554.

Czeizel A, Dudas I. Prevention of the first occurrences of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832–1835.

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

De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No: CD007950.

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. *EFSA Journal* 2014;12(11):3893, 59 pp.

Eriksson L. [Use of folic acid supplements among pregnant women during the first trimester]. Gothenburg University, Department of diet and sports sciences, 2014.

Eussen SJ, Nilsen RM, Midttun Ø, Hustad S, Jssennagger IN, Meyer K, Fredriksen Å, Ulvik A, Ueland PM, Brennan P. North–south gradients in plasma concentrations of B-vitamins and other components of one-carbon metabolism in Western Europe: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *Br J Nutr* 2013;110:363–374.

Food and Drug Administration (FDA) Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; Folic acid. Federal Register 81, 2016.

Food Safety Authority of Ireland (FSAI). Update Report on Folic Acid and the Prevention of Birth Defects in Ireland. Report of the Scientific Committee of the Food safety Authority of Ireland, 2016.

Gomes S, Lopes C, Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutr* 2016;Jan;19(1):176-89.

Kauwell GPA, Lippert BL, Wilsky CE, Herrlinger-Garcia K, Hutson AD, Theriaque DW, Rampersaud GC, Cerda JJ and Bailey LB. Folate status of elderly women following moderate folate depletion responds only to a higher folate intake. *J Nutr* 2000;130:1584-1590.

Krawinkel MB, Strohm D, Weissenborn A, Watzl B, Eichholzer M, Bärlocher K, Elmadfa I, Leschik-Bonnet E, Hesecker H. Revised D-A-CH intake recommendations for folate: how much is needed? *Eur J Clin Nutr*. 2014 Jun;68(6):719-23.

Hurthouse NA, Gray AR, Miller JC, Rose MC, Houghton LA. 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;3:49–62.

IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, DC, USA, 1998.

Livsmedelsverket 2018. Riksmaten ungdom 2016-17. Näringsintag och näringsstatus bland ungdomar i Sverige. <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2018/2018-nr-23-riksmaten-ungdom-del-2-naringsintag-och-naringsstatus.pdf>

Lundqvist A, Johansson I, Wennberg A, Hultdin J, Högberg U, Hamberg K, Sandström H. Reported dietary intake in early pregnant compared to non-pregnant women - a cross-sectional study.

BMC Pregnancy Childbirth 2014 Nov1;14:373.

Mackerras D, Tan J and Larter C. Folic acid, selected cancers and all-cause mortality: A meta-analysis. *International Food Risk Analysis Journal* 2014;4:1-27.

Medical Research Council (MRC) Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131–137.

Milne DB, Johnson LK, Mahalko JR and Sandstead HH. Folate status of adult males living in a metabolic unit: possible relationships with iron nutriture. *Am J Clin Nutr* 1983;37:768-773.

Milne E., Greenop K.R., Bower C., Miller M., Van Bockxmeer F.M., Scott R.J., De Klerk N.H., Ashton L.J., Gottardo N.G., Armstrong B.K. Maternal use of folic acid and other supplements and risk of childhood brain tumors. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2012;21:1933-1941.

Murto T, Skoog Svanberg A, Yngve A, Nilsson TK, Altmäe S, Wånggren K, Salumets A, Stavreus-Evers A. Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2014 Jun;28:766-772.

National Cancer Institute. Cancer trends progress report 1975-2012. [progressreport.cancer.gov/diagnosis/ incidence](http://progressreport.cancer.gov/diagnosis/incidence), 2015.

National Toxicology Program. NTP Monograph: Identifying Research Needs for Assessing Safe Use of High Intakes of Folic Acid. 2015 Aug:1-51.

NNR 2012. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordic Council of Ministers, 2014. <http://www.norden.org>

Norsworthy B, Skeaff CM, Adank C, Green TJ. Effects of once-a-week or daily folic acid supplementation on red blood cell folate concentrations in women. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:548–554.

Pfeiffer CM, Sternberg MR, Fazili Z, Lacher DA, Zhang M, Johnson CL, Hamner HC, Bailey RL, Rader JI, et al. Folate status and concentrations of serum folate forms in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2. *Br J Nutr* 2015;113:1965-1977.

Plumtre L, Masih SP, Ly A, Aufreiter S, Sohn KJ, Croxford R, Lausman AY, Berger H, O'Connor DL, et al. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr* 2015;102:848-857.

SACN (Scientific Advisory Committee on Nutrition). Update on folic acid, 2017.

Sauberlich HE, Kretsch MJ, Skala JH, Johnson HL and Taylor PC. Folate requirement and metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 1987;46:1016-1028.

SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering). Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter, 2007.

SCF (Scientific Committee on Food). Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of folate. SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final, 2000.

Socialstyrelsen 2018. Fosterskador och kromosomavvikelser 2016.

Stern J, Salih Joelsson L, Tydén T, Berglund A, Ekstrand M, Hegaard H, Aarts C, Rosenblad A, Larsson M, Kristiansson P. Is pregnancy planning associated with background characteristics and pregnancy-planning behavior? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95:182-189.

VKM. Risk assessment of folic acid in food supplements. Scientific opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy, VKM Report 2015:05 [94 pp], ISBN nr 978-82-8259-154-6, Oslo, Norway. Available online: Vitenskapskomiteen for mat og miljø

Vollset SE, Clarke R, Lewington S, Ebbing M, Halsey J, Lonn E, Armitage J, Manson JE, Hankey GJ, Spence JD, Galan P, Bonna KH, Jamison R, Gaziano JM, Guarino P, Baron JA, Logan RF, Giovannucci EL, den Heijer M, Ueland PM, Bennett D, Collins R, Peto R and for the BVTTC. 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;381:1029-1036.

WHO. Guideline: optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. World Health Organization, Rome, 2015.

Öhrvik V, Lemming EW, Nälsén C, Becker W, Ridefelt P, Lindroos AK. Dietary intake and biomarker status of folate in Swedish adults. *Eur J Nutr* 2018;57:451-462.

I denna rapport har översikter och rekommendationer om folat och folsyra som publicerats efter den senaste versionen av Nordiska näringsrekommendationer, NNR 2012, sammanställts. Rapporten kommer att användas som underlag för råd till gravida och för kvinnor som planerar graviditet i revideringen av Livsmedelsverkets råd till gravida och ammande.

Livsmedelsverket är Sveriges expert- och centrala kontrollmyndighet på livsmedelsområdet. Vi arbetar för säker mat och bra dricksvatten, att ingen konsument ska bli lurad om vad maten innehåller och för bra matvanor. Det är vårt recept på matglädje.