

Primární prevence vrožených vad a úloha kyseliny listové

Antonín Šípek jr.¹, Vladimír Gregor^{2,3}, Antonín Šípek^{2,3,4}, Pavel Calda⁵

¹Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha, ²Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha, ³Screeningové centrum Praha - Sanatorium PRONATAL, ⁴Ústav obecné biologie a genetiky 3. LF UK, Praha, ⁵Oddělení ultrazvukové diagnostiky a Centrum fetální medicíny, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Korespondenční adresa: MUDr. Antonín Šípek jr., Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Albertov 4, 128 00, Praha 2, tel.: +420 224 96 8165, e-mail: antonin.sipek@lf1.cuni.cz

Publikováno: 1. 10. 2013 Přijato: 11. 6. 2013 Akceptováno: 20. 9. 2013
Actual Gyn 2013, 5, 47-51 ISSN 1803-9588 © 2013, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Šípek A jr., Gregor V, Šípek A, Calda P. Primární prevence vrožených vad a úloha kyseliny listové. Actual Gyn. 2013;5:47-51

PRIMARY PREVENTION OF CONGENITAL ANOMALIES AND THE ROLE OF FOLIC ACID

Review article

Abstract

Congenital anomalies are an important diagnostic group in the perinatal healthcare. Only some of these anomalies have an individual cause (complex anomalies accompanying chromosomal aberrations, congenital anomalies with monogenic inheritance, typical anomalies caused by strong teratogens etc.). The majority of cases of congenital anomalies is caused by multiple and complex factors that are hard to identify. Therefore – the so called primary prevention of congenital anomalies becomes much more important during last years. Primary prevention of congenital anomalies itself is composed of various guidelines and recommendations that should prevent the formation of the anomaly. Specific role in the primary prevention has the folic acid supplementation that is world-wide recommended as the prevention of neural tube defects.

Key words: congenital anomalies, prevention, folic acid

Přehledový článek

Abstrakt

Vrožené vady představují v oblasti perinatální péče velmi významnou skupinu diagnóz. Pouze u některých případech můžeme jejich příčiny jasně určit (komplexní vady u chromozomových aberací, vrožené vady s monogenním typem dědičnosti, typické vrožené vady způsobené dokumentovatelným působením teratogenů velkého účinku apod.). Ve většině případů vznikají vrožené vady na základě uplatnění více faktorů, které lze v daném konkrétním případě jen obtížně identifikovat. V poslední době je proto kladen zvláštní důraz na tzv. primární prevenci vrožených vad. Ta je tvořena komplexem postupů a doporučení, jejichž účelem je zabránit samotnému vzniku vrožené vady. Specifickou roli zde pak má plánované užívání kyseliny listové v perikoncepčním období, které je celosvětově doporučováno jako prevence vzniku poruch uzávěru neurální trubice.

Klíčová slova: vrožené vady, prevence, kyselina listová

Úvod

Vývojové vady jsou patologické odchylky od normálního prenatálního vývoje. Široce používaný termín vrozená vývojová vada či pouze vrozená vada (VV) označuje prenatálně vzniklou odchylku, diagnostikovanou u již narozeného dítěte, ale je používán i obecně. Diagnóza vrozené vady představuje zdravotní, socioekonomický a často i etický problém. Problém, který není nikterak vzácný. Podle údajů Národního registru vrozených vad České republiky (vedeného v rámci Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky – ÚZIS ČR) se v České republice stále rodí 3–5 % dětí s určitým typem vrozené vady (1).

Pojem VV je z medicínského hlediska extrémně široký. VV mohou postihnout prakticky všechny orgánové soustavy a i jejich klinický význam je různý – od drobných kosmetických defektů, výrazněji neovlivňujících zdravotní stav postižené osoby, až po kritické, život ohrožující – či dokonce s životem prakticky neslučitelné VV (2).

Základními opatřeními v péči o matku a dítě, která ovlivňují četnost VV u narozených dětí, jsou metody prenatálního screeningu a cílené prenatální diagnostiky. V České republice je – stejně jako v řadě dalších zemí – v souladu s platnou legislativou možné předčasně ukončit těhotenství, pokud je diagnostikována závažná VV plodu, která je neslučitelná s normálním postnatálním vývojem (3). Přesné podmínky včetně časového hlediska takového postupu jsou dány platným zákonem a příslušnou vyhláškou. Počty prenatálně diagnostikovaných VV v rámci České republiky dlouhodobě rostou – například v případě Downova syndromu je nyní prenatálně diagnostikováno více než 80 % případů tohoto syndromu (3).

Do popředí zájmu se v rámci péče o těhotnou ženu již několik let dostávají také jiné postupy prevence VV. Jde o metody tzv. primární prevence VV. Jak již název napovídá – hlavním cílem tohoto typu preventivních opatření je zabránit samotnému vzniku VV. Postupy a doporučení užívané v rámci primární prevence VV se tak zaměřují především na skupinu tzv. preventabilních rizik vzniku VV (4).

Přehled doporučení

Hlavním doporučením primární prevence VV je plánované rodičovství. V případě neplánovaného těhotenství je totiž obtížné (až nemožné) využít dalších doporučení, zaměřených na eliminaci možných rizikových faktorů. Procento plánovaných těhotenství je velmi proměnné mezi různými věkovými, ale i socioekonomickými skupinami – a samozřejmě se liší také v jednotlivých zemích. Například v rámci členských zemí organizace EUROCAT je velmi vysoké procento plánovaných těhotenství například v Nizozemí (85 %) či ve Švýcarsku (80 %), střední například v Itálii (61 %) a Velké Británii (60 %) a spíše nižší procento plánovaných gravidit má Portugalsko (54 %) či Irsko (40–45 %) (5).

Konkrétní doporučení jsou poté zaměřena na cílenou eliminaci rizikových faktorů ze života (budoucí) matky. Mezi ně patří známé faktory – jakými je například alkohol či kouření, ale důležité je zmínit i další – například různé infekční choroby (typicky toxoplazmóza, herpetické infekce, infekce vyvolané lidským cytomegalovirem, rubeola či syfilis), různá léčiva a v neposlední řadě také rizikové faktory pracovního prostředí (4).

V posledních letech nabývá velkého významu také dlouhodobá farmakoterapie u žen s chronickými chorobami

(např. epilepsie, arteriální hypertenze či diabetes mellitus). V této skupině může být z hlediska vzniku VV riziková jak samotná chronická farmakoterapie, tak i případná špatná kompenzace základní choroby (6). Stále častějším problémem je také obezita žen ve fertilním věku, neboť jak ukazují některé nedávné studie, i zde se setkáváme (díky souvislosti obezity s metabolickým syndromem či diabetem mellitem) se zvýšeným rizikem vzniku VV (7).

Primární prevence VV je v současné době jedním z hlavních témat, kterými se zabývají mezinárodní organizace věnující se výskytu epidemiologií a prevencí VV. Na celoevropské úrovni je to organizace EUROCAT (8), na celosvětové poté organizace ICBDSR (9). Po celém světě proto vznikají různé programy primární prevence, které by odborníkům i laické veřejnosti umožnily snazší orientaci v dané problematice. V České republice, která je členským státem obou výše zmíněných organizací, to byl program „Mysli na mě včas – dřív, než se narodím“, který byl připraven ve spolupráci se Státním zdravotním ústavem v roce 2010 (4). Vzniklá doporučení a propagační materiály jsou dostupné například na stránkách Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP (www.slg.cz).

Kyselina listová

Kyselina listová (*acidum folicum*, AF) je ve vodě rozpustný vitamin ze skupiny vitamínu B (5). Její úloha v prevenci určitých typů VV je diskutována již delší dobu. První zmínka o možné souvislosti poruch uzávěru neurální trubice (Neural Tube Defects, NTD) a deficitu AF pochází již z roku 1965 (10). O potenciálně pozitivním vlivu cílené suplementace AF v oblasti prevence vzniku NTD se diskutuje od počátku 80. let minulého století (11,12). Pozitivní vliv preventivního užívání byl pak opakovaně potvrzen počátkem 90. let minulého století (např. 13,14).

V současné době má většina evropských států (zejména pak státy sdružené v rámci organizace EUROCAT) vypracováno (ne)oficiální doporučení ohledně perikoncepčního užívání kyseliny listové. Neexistuje centrální doporučení, proto se jednotlivá doporučení mezi sebou mírně liší (**Tab. 1**), nejčastěji je doporučována dávka 0,4 mg kyseliny listové denně u matek bez zvýšeného rizika NTD a 4 mg u matek se zvýšeným rizikem (pozitivní rodinnou anamnézou, případně poruchami metabolismu folátů či antiepileptickou medikací). Z časového hlediska je tato fortifikace nejčastěji doporučována nejméně 1 měsíc před početím a během prvních tří měsíců gravidity. Liší se také definice cílové populace – většina doporučení pracuje s pojmem „ženy, které plánují těhotenství“, případně s pojmem „ženy, které si přejí otěhotnět“; méně často se ovšem setkáme také se širší definicí „ženy, které mohou otěhotnět“ (5). V rámci České republiky existuje doporučení k suplementaci kyselinou listovou, vytvořené v rámci výše zmíněného projektu „Mysli na mě včas – dřív, než se narodím“, které z výše uvedených textů nikterak nevybočuje. Konkrétně je pro ženy, které by mohly otěhotnět nebo těhotenství plánují, doporučena suplementační dávka 0,4 mg kyseliny listové, a to po dobu nejméně jednoho měsíce před početím, přičemž zvýšený příjem kyseliny listové by měl být dodržován alespoň po dobu prvních tří měsíců těhotenství (15).

Tab. 1 Přehled evropských zemí (sdružených v rámci organizace EUROCAT) s existujícím doporučením ohledně perikoncepčního užívání kyseliny listové (5, 16)

Země	Typ doporučení	Rok zavedení	Doporučení
Belgie	neoficiální	-	Dávka 0,4 mg AF denně u všech žen plánujících těhotenství; v případě vyššího rizika NTD pak dávka 4 mg. AF je doporučeno užívat 2-3 týdny před početím a během prvních 3 měsíců těhotenství.
Dánsko	oficiální	1997	Dávka 0,4 mg AF denně u všech žen plánujících těhotenství a 5 mg u žen s pozitivní rodinnou anamnézou na výskyt NTD. AF je doporučeno užívat od počátku plánování gravidity a pokračovat během prvních 3 měsíců gravidity.
Finsko	oficiální	2004	Dávka 0,4 mg AF denně u žen plánujících těhotenství a dávka 4 mg AF denně u žen s pozitivní rodinnou anamnézou na výskyt NTD. AF je doporučeno užívat od doby vysazení antikoncepce/poslední menstruace a pokračovat do konce 12. týdne těhotenství.
Francie	oficiální	2000	Dávka 0,4 mg AF denně pro ženy plánující těhotenství a 5 mg pro ženy s výskytem NTD v předchozích těhotenstvích. AF je doporučeno začít užívat 4 týdny před početím a pokračovat s užíváním do konce 8. týdne těhotenství.
Holandsko	oficiální	1993	Dávka 0,5 mg AF denně u žen plánujících těhotenství a 5 mg denně u žen s výskytem NTD v předchozích těhotenstvích. Časové doporučení není specifikováno.
Chorvatsko	neoficiální	-	Většina lékařů doporučuje denní dávku 0,4 mg AF u všech žen plánujících graviditu a 4 mg AF denně u žen s výskytem NTD v předchozích těhotenstvích. Obvykle je doporučeno začít užívat AF 4 týdny před počátkem těhotenství a pokračovat do konce 12. týdne těhotenství.
Irsko	oficiální	1993	Doporučena je denní dávka 0,4 mg AF u všech žen, které mohou otěhotnět. AF je třeba užívat po celou dobu před možným těhotenstvím a v průběhu jeho prvních 12 týdnů.
Itálie	oficiální	2004	Všechny ženy, které plánují těhotenství, nebo mohou otěhotnět, by měly užívat 0,4 mg AF denně. Tuto dávku je třeba užívat nejméně měsíc před početím a po celou dobu prvního trimestru.
Maďarsko	oficiální	1996	Všechny ženy, plánující těhotenství, by měly užívat 0,4 mg AF denně po celou dobu nekoncepčního období. S touto denní dávkou by měly následně pokračovat i po celou dobu těhotenství.
Malta	oficiální	1994	Ženy, plánující těhotenství, by měly zvýšit svůj denní příjem potravy bohaté na AF. Konkrétní dávky nejsou doporučeny.
Německo	neoficiální	1994	Doporučena je denní dávka 0,4 mg AF denně pro všechny ženy, plánující těhotenství a 4 mg denně pro ženy, u kterých se v minulých těhotenstvích vyskytl případ NTD. Dávku AF je doporučeno začít užívat 4 týdny před početím a pokračovat po dobu celého prvního trimestru gravidity.
Norsko	oficiální	1998	Ženy, plánující těhotenství, nebo ženy, které mohou otěhotnět, by měly užívat 0,4 mg AF denně. Ženy s pozitivní rodinnou anamnézou na výskyt NTD by měly užívat 4 mg AF denně. S užíváním je doporučeno začít měsíc před koncepcí a pokračovat po dobu prvních 2-3 měsíců gravidity.
Polsko	oficiální	1997	Ženy, plánující těhotenství, nebo ženy, které mohou otěhotnět, by měly užívat 0,4 mg AF denně. Ženy, u kterých se v minulých těhotenstvích vyskytl případ NTD, mají doporučenou denní dávku 4 mg. Přesné časové období není specifikováno.
Portugalsko	oficiální	1998	Konkrétní dávka AF není specifikována. Suplementaci by měly užívat všechny ženy, které mohou otěhotnět; se suplementací by měly začít nejméně 2 měsíce před vysazením antikoncepce.
Rakousko	neoficiální	1998	Doporučena je denní dávka 0,4 mg AF pro všechny ženy, plánující těhotenství. Ženy, které otěhotní neplánovaně, by měly začít se suplementací bez dalšího odkladu. Suplementace je doporučena do konce 8. týdne těhotenství.
Slovinsko	oficiální	1998	Ženy, plánující těhotenství, by měly užívat 0,4 mg AF denně. U žen s pozitivní rodinnou anamnézou na NTD je doporučena denní dávka 4 mg. Užívání AF by mělo ideálně začít již v prekoncepčním období a pokračovat do konce 12. týdne gravidity.

Země	Typ doporučení	Rok zavedení	Doporučení
Španělsko	oficiální	2001	Ženy, plánující těhotenství, by měly užívat denní dávku 0,4 mg AF denně. U žen, u kterých se v minulých těhotenstvích vyskytl případ NTD, by měly užívat 4 mg AF denně. Se suplementací je doporučeno začít měsíc před plánovanou graviditou a pokračovat během jejich prvních tří měsíců.
Švédsko	oficiální	1996	Ženy, které plánují těhotenství, nebo mohou otěhotnět, by měly užívat denní dávku 0,4 mg AF denně. U žen s pozitivní rodinnou anamnézou na výskyt NTD je doporučena dávka 4 mg. Se suplementací by se mělo začít měsíc před početím a pokračovat do konce prvního trimestru gravidity.
Svýcarsko	oficiální	1996	Všechny ženy ve fertilním věku, které by mohly otěhotnět, by měly konzumovat stravu bohatou na foláty. Ženy, přímo plánující graviditu, by měly užívat 0,4 mg AF denně. Ženy, u kterých se v minulých těhotenstvích vyskytl případ NTD, by měly užívat 4-5 mg AF denně. Se suplementací je doporučeno začít 4 týdny před početím a pokračovat prvních 12 týdnů gravidity.
Ukrajina	oficiální	2002	Ženy, plánující těhotenství, by měly užívat 0,4 mg AF denně. Se suplementací je doporučeno začít 3 měsíce před početím a pokračovat po dobu prvních 16 měsíců gravidity.
Velká Británie	oficiální	1992	Ženy, plánující těhotenství, by měly užívat 0,4 mg AF denně. Ženy s výskytem NTD v předchozím těhotenství by měly užívat 5 mg AF denně. Se suplementací je třeba začít před plánovaným početím a pokračovat s ní v průběhu prvních 12 týdnů gravidity.

Mimo Evropu se poté setkáváme s jiným fenoménem – a tím je oficiální fortifikace určité základní potraviny (především mouky) kyselinou listovou, což je důležité v zemích s výraznějším podílem chudších socioekonomických skupin obyvatelstva, ve kterých by bylo užívání vitaminových preparátů s AF finančně či technicky nereálné (17). **Tab. 2** shrnuje 46 zemí z oblasti severní i jižní Ameriky, Asie, Afriky, Austrálie a Oceánie, ve kterých je v současné době povinná fortifikace kyselinou listovou.

Positivní dopad celoplošné fortifikace ukazuje např. studie prováděná v rámci jihoamerické organizace ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas), která ukázala pozitivní vliv povinné fortifikace například na snížení četností spina bifida, anencefalie a encefalokély (18).

Diskuze

Primární prevence VV je soubor návodů a doporučení, je-

Tab. 2 Seznam zemí, ve kterých je fortifikace potravin kyselinou listovou stanovena zákonem (16)

Argentina	Grenada	Jihoafrická republika	Omán
Austrálie	Guadalupe	Jordán	Paraguay
Bahrajn	Guatemala	Kanada	Pobřeží slonoviny
Barbados	Guyana	Katar	Portoriko
Belize	Haiti	Kolumbie	Saudská Arábie
Bolívie	Honduras	Kostarika	Súdán
Brazílie	Chile	Kuba	Svatý Vincent
Dominiánská republika	Indonésie	Kuvajt	Turkmenistán
Ekvádor	Irák	Maroko	Uruguay
El Salvador	Írán	Mexiko	USA
Fidži	Jamajka	Nikaragua	
Ghana	Jemen	Nový Zéland	

jichž hlavním účelem je minimalizovat riziko vzniku VV. Primární prevence ze své povahy není - a ani nemůže být 100% úspěšná při prevenci vzniku jakékoliv VV. Prvním důvodem je skutečnost, že veškerými opatřeními jsme schopni ovlivnit pouze určité – preventabilní faktory způsobující vznik VV. Nepreventabilní faktory (např. nové mutace), prakticky nejsme schopni ovlivnit. Druhým důvodem pak je skutečnost, že většina postupů primární prevence má charakter návodů či doporučení, jejichž (ne)dodržování je zcela dobrovolné. Doporučení spojená s plánováním rodičovství či změnou životního stylu musí nutně narazit u osob, které z různých faktorů nemohou (či nechtějí) takováto doporučení dodržovat (5).

Kyselina listová představuje v současné době zřejmě jedinou substanci, jejímž užíváním v perikoncepčním období lze aktivně snížit riziko alespoň jednoho typu VV. Problematika celoplošného užívání AF (byť jen v populaci žen ve fertilním věku) byla opakovaně diskutována i stran možných rizik (zvažované vyšší riziko rozvoje různých typů nádorových chorob v souvislosti s významným externím příjmem AF), nicméně objevily se i názory opačné, zmiňující možnosti dalších protektivních vlivů dlouhodobého užívání AF (snížení rizika některých typů nádorů – například kolorektálního karcinomu). Ani jedna z těchto krajních hypotéz nebyla potvrzena, vliv dlouhodobého užívání AF na riziko vzniku nádorových chorob tak bude potřeba podrobit dalšímu zkoumání (17, 19).

V oblasti prevence NTD má suplementace AF již známé pozitivní výsledky. Dobrý přehled o vlivu fortifikace potravin AF máme v současné době z oblasti severní i jižní Ameriky, kde bylo snížení incidencí určitých typů NTD po zahájení povinné fortifikace již prokázáno. Například u celkové četnosti spina bifida v Kanadě byl po zavedení fortifikace popsán 50% pokles četností (20) této vady, mezi jihoamerickými státy pak byl pro stejný typ vady popsán opět přibližně 50% pokles četností v Chile a Argentině (18). V rámci evropských států jsou známy lokální studie, rovněž hodnotící pozitivní vliv suplementace stravy matky

pomocí preparátů s AF. Celoplošné hodnocení účinnosti je ovšem poněkud obtížnější, neboť jde o dobrovolná doporučení a ne povinnou fortifikaci stravy (5).

Novým přístupem v suplementaci AF je pak vývoj perorálních kontraceptiv, obsahujících také doporučenou denní dávku folátu. Principem těchto kombinovaných přípravků je zvýšení plazmatických hladin AF v průběhu dlouhodobého užívání preparátu, což zajistí dostatečnou hladinu AF v momentě náhlého (ať již plánovaného či neplánovaného) vysazení preparátu a oplození. Již existují studie ze Spojených států amerických (kde tento typ preparátu již získal povolení k prodeji), které účinnost užívání těchto přípravků na zvýšení plazmatické či erytrocytární hladiny folátu potvrzují (21,22).

Závěr

Primární prevence VV se stává stále důležitější součástí komplexní péče v oblasti reprodukčního zdraví. Základní principy vychází z dogmatu plánovaného rodičovství a cílené minimalizace škodlivých faktorů vnějšího prostředí. Suplementace stravy matky pomocí AF je další důležité doporučení zaměřené na snížení rizika vzniku NTD, a to jak v široké skupině zdravých těhotných, tak i u žen s vyšším rizikem vzniku NTD.

Seznam zkratk

AF	= <i>acidum folicum</i> = kyselina listová
ECLAMC	= Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas
EUROCAT	= European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins
ICBDSR	= International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research
NTD	= Neural Tube Defects = poruchy uzávěru neurální trubice
VV	= vrozené vady

Literatura

- Šípek A, Gregor V, Horáček J, et al. Vývoj a změny incidencí vrozených vad u narozených dětí v České republice. *Čes. Gynek.* 2012;77(5):424-436
- Kalter H. *Teratology in the Twentieth Century. Congenital Malformations in Humans and how their Environmental Causes were Established.* Amsterdam: Elsevier; 2003, p. 166
- Gregor V, Šípek A, Horáček J, et al. Prenatální diagnostika vrozených vad v ČR – patnáctileté období. *Čes. Gynek.* 2012;77(5):437-444
- Šípek A jr., Šípek A, Gregor V, et al. Primární prevence vrozených vývojových vad. *Prakt. Léč.* 2012;92(9):491-493
- de Walle H, Abramsky L a EUROCAT Folic Acid Working Group. Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe. EUROCAT Central Registry. <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-I.pdf>; 2009, p. 31
- Lisi A, Botto LD, Robert-Gnansia E, et al. Surveillance of adverse fetal effects of medications (SAFE-Med): findings from the international Clearinghouse of birth defects surveillance and research. *Reprod Toxicol.* 2010;29(4):433-42
- Nodine PM, Hastings-Tolsma M. Maternal obesity: improving pregnancy outcomes. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2012;37(2):110-5
- Greenlees R, Neville A, Addor MC, et al. Paper 6: EUROCAT member registries: Organization and activities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(Suppl 1):S51-S100
- Botto LD, Robert-Gnansia E, Siffel C, et al. Fostering international collaboration in birth defects research and prevention: a perspective from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Public Health.* 2006;96(5):774-80
- Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet.* 1965;1(7398):1254
- Smithells R, Nevin N, Seller M, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet.* 1983;1(8332):1027-1031
- Wald NJ, Polani PE. Neural-tube defects and vitamins: the need for a randomized clinical trial. *BJOG.* 1984;91:516-23
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991;338(8760):131-7
- Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.* 1992;327:1832-1835
- Tláskal P. Jak se stravovat, aby byl vývoj plodu optimální. Program primární prevence VV. <http://www.slg.cz/jak-se-stravovat-aby-byl-vyvoj-plodu-optimalni>; 2010
- EUROCAT. Folic Acid Mandatory Fortification. <http://www.eurocat-network.eu/preventionandriskfactors/folicacid/folicacidmandatoryfortification>; 2013
- Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients.* 2011;3(3):370-84
- López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM, et al. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(10):2444-58
- Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, et al. Meta-analysis: folic acid in the chemoprevention of colorectal adenomas and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(7):708-18
- Godwin KA, Sibbald B, Bedard T, et al. Changes in frequencies of select congenital anomalies since the onset of folic acid fortification in a Canadian birth defect registry. *Can J Public Health.* 2008;99(4):271-5
- Bart S sr., Marr J, Diefenbach K, et al. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study. *Contraception.* 2012;85(1):42-50
- Castaño PM, Aydemir A, Sampson-Landers C, et al. The folate status of reproductive-aged women in a randomised trial of a folate-fortified oral contraceptive: dietary and blood assessments. *Public Health Nutr.* 2013;27:1-9

Práce byla podpořena projektem OPPK CZ.2.16/3.1.00/24012, výzkumným záměrem MZ ČR - RVO VFN64165 a grantem SVV-266505/2013 Univerzity Karlovy v Praze.