

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników

dotyczące suplementacji u kobiet ciężarnych

Zespół Ekspertów

1. Prof. dr n. med. Mariusz Zimmer - Przewodniczący
2. Prof. dr n. med. Piotr Sieroszewski
3. Prof. dr n. med. Przemysław Oszukowski
4. Prof. dr n. med. Hubert Huras
5. Dr hab. n. med. Tomasz Fuchs
6. Dr n. med. Agata Pawłosek

" Rekomendacje przedstawiają aktualny sposób postępowania, który może być modyfikowany i zmieniony w uzasadnionych przypadkach, po wnikliwej analizie danej sytuacji klinicznej, co w przyszłości może stanowić podstawę do modyfikacji i aktualizacji zaleceń "

Zespół Ekspertów w składzie j.w. podjął się analizy piśmiennictwa, specjalistycznej wiedzy oraz doświadczeń własnych w zakresie możliwości stosowania suplementacji u kobiet ciężarnych

Rekomendacja przedstawia stan wiedzy na ww. temat, aktualny na dzień przeprowadzenia analizy, przy czym Zespół Ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych, istotnych doniesień naukowych.

Wstęp

Postęp w medycynie pozwala coraz lepiej zrozumieć rolę składników żywności w profilaktyce chorób cywilizacyjnych i sugeruje, że żywność służy nie tylko zapewnieniu energii i elementów budulcowych, ale również ukierunkowanemu dostarczaniu związków niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu [1].

Na podstawie obserwacji w codziennej praktyce lekarskiej możemy stwierdzić, że przyszłe matki przywiązują stosunkowo dużą wagę do sposobu odżywiania. Zdają sobie one sprawę, że dieta kobiety ciężarnej ma istotny wpływ na stan i rozwój płodu. Powszechne jest stosowanie przez ciężarne licznych suplementów diety, co często nie znajduje racjonalnego uzasadnienia.

Ocenia się, że po suplementy diety sięga 78-98% ciężarnych w USA, Kanadzie i Australii [2]. Brak jest wiarygodnych danych z Polski, ale obserwacje w praktyce położniczej pozwalają przypuszczać, że trend suplementacji jest bardzo podobny.

W literaturze spotyka się sprzeczne doniesienia dotyczące bezpieczeństwa i efektywności stosowania suplementacji przez ciężarne.

Zgodnie ze stanowiskiem WHO z 2016 r. jak i większości towarzystw naukowych rutynowe stosowanie preparatów wielowitaminowych u wszystkich ciężarnych nie jest zalecane, a podstawowe źródło mikroelementów i witamin kobiet w ciąży powinna stanowić dobrze zbilansowana dieta.

Poniższe Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników przedstawiają aktualne spojrzenie na rolę suplementacji diety u kobiet ciężarnych, zgodnie z aktualną wiedzą i specyfiką społeczeństwa polskiego. Dotyczą one pięciu substancji czynnych tj. **żelaza, kwasu foliowego, witamin D, kwasów DHA i jodu**, które uznaje się za podstawowe elementy przydatne do stosowania w suplementacji ciężarnych w określonych przypadkach. Obecność innych mikroelementów, witamin i substancji czynnych, w suplementacji, czyli uzupełnianiu normalnej diety, nie jest rekomendowane w populacji zdrowych kobiet, jeżeli nie ma do tego określonych wskazań medycznych.

1. Żelazo

O równowadze żelazowej mówimy jako o wypadkowej dwóch czynników: podaży żelaza i jego utraty. U ludzi dorosłych całkowita ilość tego pierwiastka wynosi ok. 4-5 g i występuje przede wszystkim jako składowa hemoglobiny (75%), ferrytyny i hemosyderyny (20%). W warunkach prawidłowych istnieje stan dynamicznej równowagi między żelazem zawartym w hemoglobinie oraz białkach magazynujących i transportujących.

W okresie poza ciążą przeciętna dieta zazwyczaj w zupełności pokrywa dzienne zapotrzebowanie na żelazo. W ciąży dzienne zapotrzebowanie na żelazo zwiększa się odpowiednio o około 1 mg w pierwszym i o około 7,5 mg w trzecim trymestrze na dobę, co jest wynikiem wzrostu zapotrzebowania rosnącego płodu, popłodu i zwiększenia się objętości mięśnia macicy [3]. Niedobór żelaza jest najczęstszą przyczyną niedokrwistości w ciąży.

Dolna granica normy stężenia hemoglobiny w ciąży uznawana przez WHO wynosi 11 g/dl (6,8 mmol/l). Niedokrwistość w ciąży definiuje wartość stężenia Hb poniżej 11 g/dl w każdym trymestrze ciąży wg WHO [4]. Niewątpliwie jest to duże uproszczenie interpretacyjne, ale dające możliwość jednorodnego postępowania i zastosowania odpowiedniego leczenia. Przy analizie konieczności suplementacji żelazem bardziej przydatnym jest podział norm stężenia hemoglobiny z rozbiciem na poszczególne trymestry ciąży. Taki, również uproszczony, schemat podaje CDC uznając stężenie Hb < 11 g/dl w I i III trymestrze i stężenie Hb < 10,5 g/dl w II trymestrze, jako granice rozpoznania niedokrwistości w ciąży [2][5][6][7].

W raporcie „The Global Prevalence of Anaemia in 2011“ WHO podaje, że w regionie europejskim anemia występuje u ok. 20-40% kobiet ciężarnych w wieku 15-49 lat, jednocześnie zaleca suplementację żelaza u wszystkich ciężarnych i planujących ciążę w dawce 30-60 mg/dobę celem zmniejszenia ryzyka powikłań okołoporodowych, infekcji, niskiej masy urodzeniowej i porodów przedwczesnych [8].

Większość towarzystw naukowych (Royal College of Obstetrics and Gynaecology (RCOG), Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecology (RANZCOG), European Food Safety Authority (EFSA), Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN), British Society for Haematology, Obstetric Haematology Group (BSH OHG) i British Committee for Standards in Haematology (BSCH)) nie podziela jednak tego stanowiska zalecając suplementację żelaza jedynie w warunkach jego niedoboru [3][9][10].

Do tych stanowisk przyłącza się również stanowisko PTGiP wyrażone w niniejszej rekomendacji. Zalecenia te podyktowane są w głównej mierze faktem iż, w ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę na potencjalny niekorzystny wpływ nadmiaru żelaza na przebieg ciąży i wyniki położnicze, podkreślając jednocześnie, iż pierwiastek ten, bierze udział w powstawaniu reaktywnych form tlenu, odpowiedzialnych między innymi za rozwój **insulinooporności** i zmniejszonej sekrecji insuliny przez komórki B trzustki [11][12]. Część badań wskazuje ponadto na możliwy związek między nadmiarem żelaza, a **ryzykiem wystąpienia preeklampsji**, szczególnie u kobiet suplementujących żelazo przed 16 t.c. bez obniżonego stężenia hemoglobiny (Hb > 13,2 g/dl na początku II trymestru) [13][14][15].

W licznych badaniach, w tym w dwóch dużych metaanalizach, wykazano korelację między częstością występowania **cukrzycy typu 2 i cukrzycy ciążowej** a ilością zmagazynowanego w organizmie żelaza mierzoną stężeniem żelaza, hemoglobiny i ferrytyny w surowicy krwi [16][17][18][19].

Wykazano ponadto częstsze występowanie cukrzycy ciążowej u kobiet suplementujących żelazo przy prawidłowym stężeniu hemoglobiny [19][20]. W badaniu Helin występowanie cukrzycy ciążowej było częstsze w grupie kobiet z Hb > 12 mg/dl przyjmujących średnio 14,4 mg żelaza w diecie + średnio 27 mg w postaci suplementów Fe²⁺ w okresie przedkoncepcyjnym i w pierwszym trymestrze [21].

Całkowite zapotrzebowanie na żelazo w ciąży wynosi 1-1,2 g, z czego ok. 500-600 mg jest związane z rozwojem ciąży, reszta zaś stanowi podstawowe zapotrzebowanie organizmu. Na podstawie doniesień literaturowych, można stwierdzić, że u kobiet z zapasem żelaza wynoszącym ok. 500mg, co odpowiada stężeniu ferrytyny ok. **60-70 mcg/l, prawdopodobnie nie wystąpi anemia i niedobór żelaza w ciąży, mimo braku suplementacji** [3]. O całkowitym wyczerpaniu żelaza z

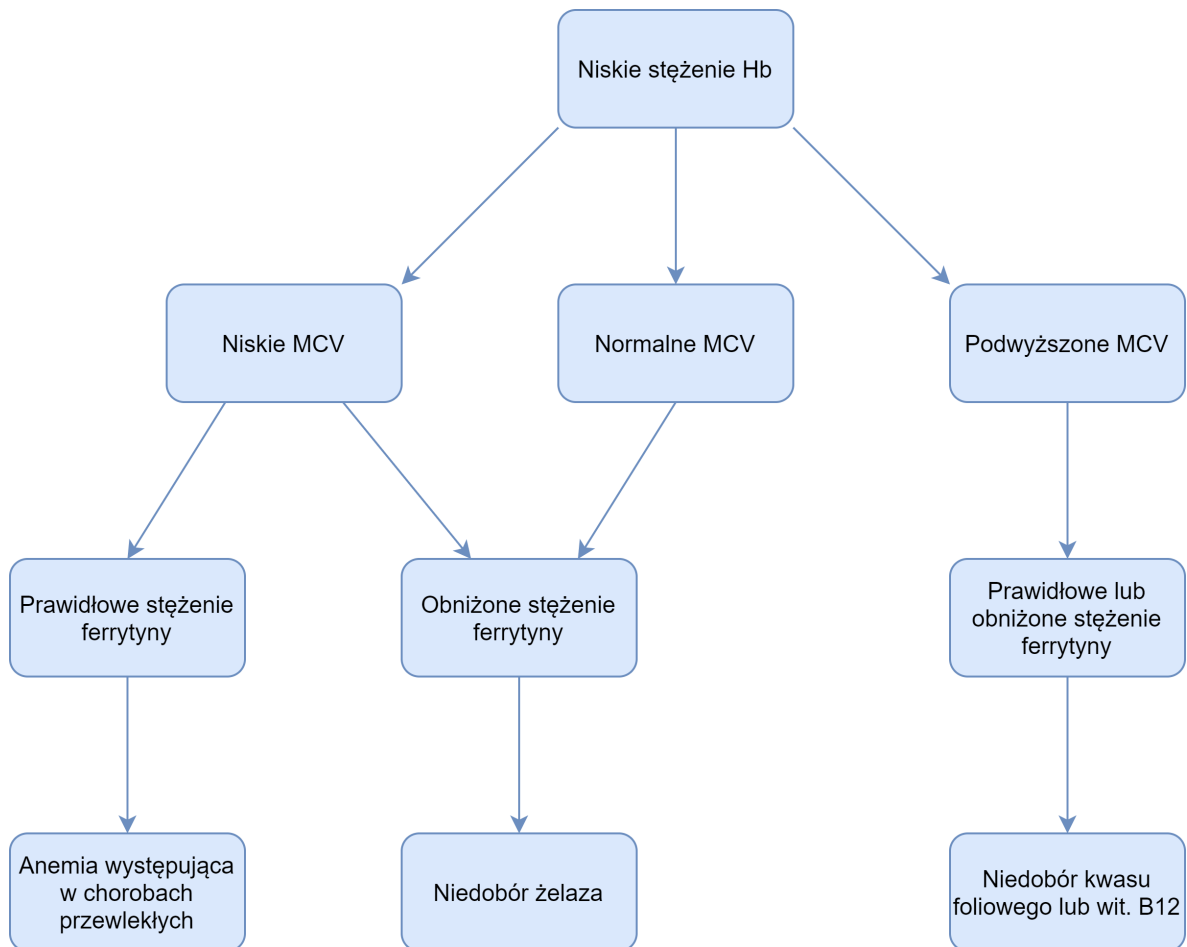
puli żelaza zapasowego świadczy stężenie ferrytyny <12 mcg/l [5]. Przy wartościach ferrytyny wynoszących < 60 mcg/l u kobiet bez anemii, można rozważyć suplementację żelazem w formie doustnej, w tzw małych dawkach do ok. 30 mg/dobę od 16 tygodnia ciąży, przez dłuższy okres czasu, co jest związane z dostępnością białek magazynujących i transportowych [22].

Należy również pamiętać o innych możliwych przyczynach niedokrwistości w ciąży jak choroby przewlekłe, infekcje, niedobór wit. B12 czy nowotwory złośliwe.

Biorąc powyższe pod uwagę, u kobiet ciężarnych wskazana jest wnikliwa analiza średniej objętości krwinki czerwonej (MCV) i stężenia ferrytyny zgodnie z diagramem poniżej, co pozwoli na wdrożenie u nich odpowiedniego suplementu diety zawierającego, bądź nie zawierającego, żelazo w małych dawkach (do 30 mg).

Wykonywanie badań morfologii krwi stanowi podstawowy element w standardzie postępowania z ciężarną. Ocena jej powinna opierać się nie tylko na analizie stężenia hemoglobiny czy hematokrytu, ale również wartości MCV co jest integralnym parametrem wyniku. W przypadku stwierdzenia niedokrwistości rekomenduje się badanie poziomu ferrytyny, który rozstrzyga o konieczności włączenia leczniczych dawek żelaza.

Ryc. 1 Schemat postępowania w przypadku stwierdzenia niedokrwistości u ciężarnej



PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę zarówno niekorzystny wpływ niedoboru jak i nadmiaru żelaza na przebieg ciąży oraz wyniki położnicze, a także możliwe inne niż niedobór żelaza przyczyny niedokrwistości w ciąży rekomenduje się:

1. kontrolę morfologii i stężenia ferrytyny podczas pierwszej wizyty położniczej, a następnie morfologii w 15-20, 27-32, 33-37 i 38-39 t.c. (tj. zgodnie ze Standardem Postępowania w Cięży Fizjologicznej - rozporządzeniem Ministra Zdrowia),
2. stosowanie preparatów żelaza przed 16 t.c. u kobiet z niedokrwistością z niedoboru żelaza (tj. z Hb < 11 g/dl i obniżonym stężeniem ferrytyny),
3. dopuszczenie suplementacji żelaza w dawce do 30 mg/d u kobiet bez anemii ze stężeniem ferrytyny poniżej 60 mcg/l po 16 tygodniu ciąży,
4. w leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza zaleca się stosowanie niskich dawek żelaza doustnie przez dłuższy czas, a w razie braku odpowiedzi, proponuje się zmianę na preparat o udowodnionej zwiększonej biodostępności lub zwiększenie dawki i dalszą obserwację stężenia Fe,
5. w przypadku braku odpowiedzi na duże lecznicze dawki żelaza doustnego lub Hb < 7 g/dl należy przeanalizować konieczność przetoczenia KKCZ.

2. DHA (kwas dokozaheksaenowy)

Koncentracja lipidów (tłuszczy) w ludzkim ośrodkowym układzie nerwowym stanowi ok. 60% jego suchej masy, co stawia go na drugim miejscu zawartości lipidów w organizmie ludzkim, zaraz po tkance tłuszczowej.

Lipidy są rdzeniem strukturalnym (materiałem budulcowym) wszelkich błon biologicznych otaczających komórki organizmów żywych, mającym zdecydowany wpływ na strukturę błon, ich płynność i elastyczność.

Badania naukowe wskazują, że duża zawartość DHA w fosfolipidach błonowych wpływa na czynność, przeżywalność i plastyczność neuronów, a jego niedobór lub upośledzony metabolizm jest z pewnością jednym z czynników sprawczych obniżenia zdolności poznawczych, powstawania chorób psychicznych lub neurodegeneracyjnych [23] i wykazuje znaczenie w ochronie neuronów przed apoptozą wywołaną stresem oksydacyjnym [24].

Te wszystkie cechy błon zwiększają ich „dynamikę” w porównaniu z błonami zbudowanymi z fosfolipidów o innej podstawie budulcowej [23].

Odpowiednia ilość DHA w okresie ciąży i karmienia jest zatem niezbędna dla zachowania prawidłowego rozwoju na poziomie komórkowym, neuronowym, a w konsekwencji zapewnienia prawidłowej ostrości wzroku oraz prawidłowego rozwoju psychomotorycznego dziecka. Wpływa również na obniżenie ryzyka wystąpienia depresji u matki [22][3].

Płodowe zapotrzebowanie na DHA jest znacząco zwiększone w III trymestrze ciąży.

W opublikowanych wynikach badań, w tym także metaanaliz, wykazano wpływ suplementacji kwasów omega 3 na zmniejszenie ryzyka preeklampsji [25] i porodu przedwczesnego [26][27][28].

W 2018 r. Olsen wykazał 10-cio krotnie wyższe ryzyko porodu przedwczesnego przed 34 t.c. w grupie kobiet, u których odsetek EPA (kwas eikozapentaenowy) +DHA w puli kwasów tłuszczowych

w surowicy krwi był $< 1,6\%$ w porównaniu do kobiet, u których odsetek EPA+DHA $\geq 1,8\%$ (95% CI 6,80–15,79, $p < 0,0001$)[29].

W chwili obecnej brak jest wystarczających danych by określić docelowe wartości poziomu DHA w surowicy krwi, jednakże poziom RBC DHA $< 5\%$ wydaje się mieć wpływ na zwiększenie ryzyka porodu przedwczesnego [29][30]. Wpływ kwasów omega-3 na zmniejszenie ryzyka porodu przedwczesnego wynika najprawdopodobniej z ich właściwości przeciwzapalnych. Jednym z mechanizmów rozwoju czynności skurczowej macicy jest wzrost ekspresji koneksyny 43 i aktywacji receptorów myometrium dla oxytocyny i prostaglandyn. DHA stabilizuje błony komórkowe poprzez, między innymi modulację ekspresji koneksyny 43. EPA konkuruje z kolei z ARA (kwasem arachidonowym) będącym źródłem prostaglandyn E2 i F2 alpha.

Związek pomiędzy spożyciem ryb, a długością trwania ciąży jest obserwowany od wielu lat, istnieją natomiast rozbieżności co do zalecanej dawki wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Academy of Nutrition and Dietetics zaleca u kobiet spożywających małą ilość ryb suplementację 500 mg DHA dziennie, co odpowiada 2 porcjom dzikiego łososia Pacyficznego. World Association of Perinatal Medicine zaleca suplementację co najmniej 200 mg dziennie u wszystkich ciężarnych [30].

Naturalnym źródłem DHA są ryby, algi i inne owoce morza, należy jednak mieć na uwadze, że ryby mogą być także źródłem zanieczyszczeń środowiska takich jak rtęć, dioksyny, czy PCB (polichlorowane bifenyle). Największe stężenia rtęci stwierdza się w rybach znajdujących się na szczycie łańcucha pokarmowego, takich jak rekin, miecznik czy tuńczyk[31].

U kobiet z grupy ryzyka niedoborów DHEA tj. spożywających małe (mniejsze od wspomnianych) ilości ryb, zarówno w ciąży, jak i w okresie przedkoncepcyjnym, zasadne wydaje się stosowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w postaci suplementów. Nie jest do końca jasne czy zwiększenie dawki DHA do 600-1000mg/dobę przynosi korzyści w postaci dalszego obniżania odsetka porodów przedwczesnych i bardzo przedwczesnych (< 34 t.c.), wiadomo natomiast, że suplementacja DHA w dawkach do 2100 mg/d nie wiąże się z żadnymi skutkami ubocznymi zarówno dla kobiety ciężarnej jak i płodu [30].

W badaniu DOMInO obejmującym 2399 kobiet w ciążach pojedynczych wykazano istotnie częstsze występowanie porodów bardzo przedwczesnych (< 34 t.c.) w grupie kobiet przyjmujących placebo w porównaniu do kobiet stosujących 800 mg DHA + 100 mg EPA/d ($p = 0,03$) [32].

W opublikowanym w 2019 r. wielośrodkowym Australijskim badaniu ORIP obejmującym 5486 kobiet w ciążach pojedynczych i mnogich przyjmujących nie więcej niż 150 mg DHA/d nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania porodów bardzo przedwczesnych pomiędzy grupą kobiet przyjmujących dodatkowo 900 mg/d DHA, a grupą kobiet przyjmujących dodatkowo olej roślinny zawierający jedynie niewielką ilość DHA [33].

Aktualnie prowadzone jest badanie ADORE w grupie 900-1200 kobiet, którego celem jest porównanie częstości występowania porodów bardzo przedwczesnych w grupach ciężarnych suplementujących 200 i 1000 mg DHA na dobę. Zakończenie badania planowane jest na rok 2021 [34]. Być może pozwoli ono określić najbardziej optymalną dawkę DHA suplementowanego w okresie ciąży.

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę dostępną wiedzę na temat wpływu DHA na przebieg ciąży i wyniki położnicze aktualnie rekomenduje się:

1. suplementację co najmniej 200 mg DHA u wszystkich ciężarnych,
2. u kobiet spożywających małe ilości ryb w ciąży i okresie przedkoncepcyjnym można rozważyć stosowanie większych dawek DHA,
3. w grupie kobiet obciążonej ryzykiem porodu przedwczesnego stosowanie DHA w dawce 1000 mg/dobę.

3. Witamina D

Witamina D to grupa rozpuszczalnych w tłuszczach steroidowych związków organicznych.

Podstawowe znaczenie mają dwie formy wit. D różniące się budową łańcucha bocznego: witamina D₂ (ergokalcylferol) dostarczana do organizmu ludzkiego wraz z drożdżami i pokarmem roślinnym i witamina D₃ (cholecalcylferol) dostarczana wraz z pożywieniem pochodzenia zwierzęcego oraz produkowana w skórze pod wpływem promieniowania UV [35].

Zarówno wit. D₂ jak i D₃ nie mają aktywności biologicznej. Uzyskiwana jest ona dopiero na drodze hydroksylacji w wyniku czego powstaje 1 α ,25-dihydroksywitamina D. Proces aktywacji zachodzi kolejno w wątrobie a następnie w nerkach gdzie powstają ostatecznie obie aktywne formy witaminy D₂ i D₃ (1 α ,25-(OH)₂D₂ i 1 α ,25-(OH)₂D₃) o identycznych własnościach biologicznych [36].

Rola witaminy D w regulacji stężenia wapnia i fosforu w surowicy krwi, utrzymaniu prawidłowej gęstości mineralnej kości oraz jej modulujący wpływ na funkcje układu odpornościowego jest powszechnie znana. Nie można wykluczyć, że niedobór witaminy D może też odgrywać pewną rolę w występowaniu poronień nawracających szczególnie tych o nieustalonej etiologii [2].

Większość badań z randomizacją wykazała korzystny wpływ witaminy D na przebieg ciąży, jednak jedynie wówczas, gdy suplementację rozpoczynano w okresie implantacji łożyska [37]. Dokładna rola witaminy D w procesie implantacji łożyska wciąż nie została jednak wyjaśniona.

Wiadomo, że 1,25(OH)₂D wpływa na ekspresję genu HOXA10, odpowiedzialnego za rozwój macicy w życiu płodowym, rozwój endometrium, implantację i inwazję trofoblastu do doczesnej [38].

Metaanaliza 22 badań (w sumie 3725 kobiet) wykazała, że suplementacja wit. D w porównaniu z placebo w ciąży prawdopodobnie zmniejsza ryzyko **preeklampsji** (iloraz szans - risk ratio (RR) 0,48, 95% przedział ufności - confidence interval (CI) 0,30 - 0,79; 4 badania, 499 kobiet), **cukrzycy ciążowej** (RR 0,51, 95% CI 0,27 - 0,97; 4 badania, 446 kobiet) i **LBW** (mniejszej 2500 g) (RR 0,55, 95% CI 0,35 - 0,87; 5 badań, 697 kobiet).

Istnieje prawdopodobieństwo, że podaż witaminy D zmniejsza też ryzyko **krwotoków poporodowych** (RR 0,68, 95% CI 0,51 - 0,91; 1 badanie, 1134 kobiet) [39]. Inna metaanaliza obejmująca 16 prac w sumie 28 285 kobiet wykazała związek niedoboru wit. D w ciąży z częstością występowania **SGA** [40]. Należy jednak podkreślić, że część cytowanych badań nie była randomizowana.

Najważniejszym źródłem witaminy D dla człowieka jest jej synteza przez skórę. W Polsce jest to możliwe od marca do września i wymaga co najmniej półgodzinnej ekspozycji bez używania kremów

z filtrami UV [22]. Dane polskie wskazują jednak na znaczny niedobór witaminy D u noworodków niezależnie od pory roku w jakiej się urodziły [41].

W badaniach przeprowadzonych w grupie ciężarnych z USA, Północnej Europy i Bliskiego Wschodu wykazano, że 26-90% z nich ma niedobory wit. D, definiowane jako stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ [2]. Do grupy o szczególnie wysokim ryzyku niedoboru wit. D należą kobiety, które mają $\text{BMI} > 30$. Uznaje się, że ich dieta nie zawiera, lub zawiera za małe ilości witaminy D w pożywieniu. W większości krajów europejskich i w USA zaleca się suplementację co najmniej 600 IU wit. D dziennie. Uznaje się, że stosowanie dawki 1500 - 2500 IU w okresie ciąży i karmienia mogłoby pozwolić na utrzymanie stężenia wit. D w surowicy krwi $> 75 \text{ nmol/L}$. U większości ciężarnych, jest to w dużej mierze uzależnione od ogólnego stanu zdrowia, indywidualnego sposobu odżywiania oraz ogólnej higieny życia. Dobór prawidłowej dawki suplementu, byłby zdecydowanie łatwiejszy u kobiety ciężarnej, po przeprowadzeniu badania krwi określającego jej aktualne stężenie w surowicy. Najczęściej, ze względów praktycznych dla celów diagnostyki laboratoryjnej oznacza się łączne stężenie 25-OH-D_2 i 25-OH-D_3 [42].

Są to jednak badania znacznie wykraczające poza standard opieki okołoporodowej i ewentualnie stosowane w badaniach klinicznych mających opracować wnioski rozpowszechniane w zaleceniach. W przeprowadzonych dotychczas badaniach nie wykazano jakiegokolwiek niekorzystnego efektu suplementacji wit. D w ciąży do dawki 4000 IU/dobę [37]. Badanie stężenia witaminy D w surowicy krwi kobiet ciężarnych pozwoliłoby na dobór indywidualnej dawki, co jest szczególnie istotne w grupie kobiet o zwiększonym ryzyku niedoboru $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tj. otyłych, z chorobami wątroby lub nerek, przewlekłymi chorobami jelit, tarczycy, czy z cukrzycą, stosujące leki przeciwpadaczkowe i antyretrowirusowe [43]. Być może pozwoliłoby także na zróżnicowanie rekomendowanej dawki w poszczególnych grupach ryzyka niedoboru.

PODSUMOWANIE

W świetle aktualnej wiedzy zaleca się:

1. w okresie ciąży i laktacji u kobiet bez obciążeń sugerujących deficyt wit. D i prawidłowym BMI suplementację 1500 -2000 IU wit. D/dobę,
2. optymalne (sugerowane) postępowanie to dostosowanie dawki przyjmowanej wit. D u kobiet ciężarnych do jej stężenia w surowicy krwi,
3. u kobiet o wskaźniku masy ciała (BMI , body mass index) $> 30 \text{ kg/m}^2$ można rozważyć zastosowanie dawki do 4000 IU/dobę [44].

4. Jod

W trakcie ciąży wzrasta zapotrzebowanie na jod, co jest związane z jego utratą przez nerki, aktywnością dejodynaz i zapotrzebowaniem płodu [22], jednak zalecenia dotyczące suplementacji tego pierwiastka u ciężarnych różnią się w zależności od regionu świata i stopnia jego niedoboru w danej populacji.

Znaczny niedobór jodu może być przyczyną niedoczynności tarczycy zarówno u ciężarnej jak i płodu, zaburzeń mielinizacji włókien nerwowych, uszkodzenia OUN, upośledzenia umysłowego,

niedosłuchu i głuchoty noworodków, a także wzrostu ryzyka poronień i porodów przedwczesnych. Zależności takich nie obserwowano jednak w przypadkach łagodnego i umiarkowanego niedoboru tj. przy UIC (Urinary Iodine Concentration) mieszczącym się w przedziale 50-150 mcg/l [45][46]. Suplementacja jodu w okresie przedkoncepcyjnym i we wczesnej ciąży może redukować ryzyko upośledzenia umysłowego u noworodka. Mimo wprowadzenia, zalecanego przez WHO, programu jodowania soli, Europa wciąż pozostaje regionem niedoboru, a jedynie u 66% dzieci w wieku szkolnym stwierdza się jego prawidłowy poziom. Należy przy tym pamiętać, że zapotrzebowanie na jod u ciężarnych jest ok. 1,5 x większe. W 2/3 krajów Europejskich, w tym w Polsce, stwierdzono, że mediana poziomu jodu u ciężarnych jest poniżej normy, co oznacza, że co najmniej 50% ciężarnych w Polsce ma niedobory jodu [47].

Najlepszym źródłem jodu w diecie jest nabiał, jajka, ryby i jodowana sól.

W przypadku kobiet unikających nabiału z powodu nietolerancji lub z wyboru, czy też ograniczających spożywanie soli, zapewnienie wystarczającej podaży jodu bez jego suplementacji jest zwykle trudne.

Należy również zaznaczyć, że jednym z pierwiastków, które stosunkowo łatwo wypierają jod z organizmu, jest fluor, dodawany w wielu krajach powszechnie do wody pitnej.

Liczne badania naukowe wskazujące wprost na korelację pomiędzy nadmiernym spożyciem tego pierwiastka, a niedoczynnością tarczycy, zatem zwiększone przyjmowanie fluoru ma wpływ na podwyższone stężenie TSH. Stąd konieczne, w wielu przypadkach, wprowadzenie suplementacji jodem i ukierunkowanie na spożywanie wody mineralnej lub źródlanej, nie zawierającej kontrowersyjnego fluoru [48].

Z drugiej strony należy pamiętać, iż również nadmiar jodu może z kolei powodować zaburzenia funkcji tarczycy pod postacią zarówno nadczynności jak i niedoczynności gruczołu, szczególnie u kobiet, u których stwierdza się obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych. Ostre zatrucie jodem może z kolei prowadzić do zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń akcji serca, a nawet śpiączki [45].

Publikacja Zhou i Condo wykazała gorszy rozwój psychomotoryczny dzieci w 18 miesiącu życia, ocenianych w skali Bayley-III, zarówno w przypadku suplementacji zbyt małych (<220 mcg/d) jak i zbyt dużych (>391mcg/d) dawek jodu przed 20 tyg. ciąży [49].

Idealnym sposobem dostosowania dawki jodu do potrzeb poszczególnych ciężarnych byłby pomiar stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych, hormonów tarczycy i nerkowego klirensu jodu, który powinien wzrosnąć z 150 mcg/l do 249 mcg/l w okresie ciąży. Nieprawidłowe stężenia TSH, fT3 i fT4 w surowicy krwi odzwierciedlają dysfunkcję tarczycy, podczas gdy podwyższone stężenia tyreoglobuliny (Tg) są pośrednim wskaźnikiem niedoboru jodu, natomiast stwierdzenie stężenia jodu w moczu (UIC) > 499 mcg/l wskazuje z kolei na jego nadmierne spożycie [45].

Zważywszy na trudności w regularnym wykonywaniu powyższych badań średnie zapotrzebowanie na jod u kobiet ciężarnych zostało oszacowane w różnych regionach świata i rekomendowana dawka suplementacyjna w ciąży waha się od 150 mcg/d w Australii i Nowej Zelandii przez 200 mcg/d w krajach Unii Europejskiej (EFSA) [50] po 220 mcg/d w USA [2].

Za maksymalne bezpieczne dawki jodu w populacji ogólnej, które wydają się nie powodować niekorzystnych efektów u zdrowych ciężarnych kobiet przyjęto odpowiednio 600 mcg/d w krajach

UE i 1100mcg/d w USA [45]. Dawki te wydają się jednak zbyt wysokie z uwagi na częste występowanie chorób tarczycy w tych rejonach [2].

PODSUMOWANIE

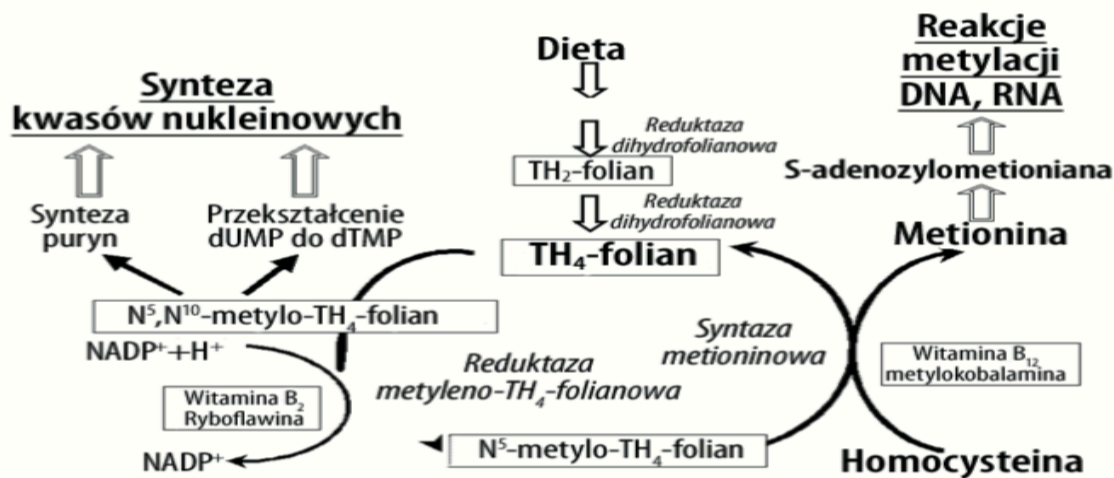
W świetle najnowszych badań rekomenduje się:

1. suplementację jodu u wszystkich ciężarnych bez chorób tarczycy w wywiadzie w dawce 150 - 200 mcg/dobę
2. u kobiet z chorobami tarczycy suplementacja jodu powinna się odbywać pod kontrolą stężenia hormonów tarczycy i przeciwciał przeciw tarczycy.

5. Kwas foliowy

Foliany czyli sole kwasu foliowego uczestniczą w szeregu reakcji chemicznych polegających na przenoszeniu grup jednowęglowych (one carbon metabolism – OCM), na które składają się: przemiany folianów, metylacja homocysteiny oraz transsulfuracja homocysteiny. Reakcje te odgrywają kluczową rolę w procesach syntezy kwasów nukleinowych, białek, reaktywnych form tlenu i regulacji epigenetycznej [51].

Ryc. 2 Miejsce kwasu foliowego w homeostazie organizmu[51]

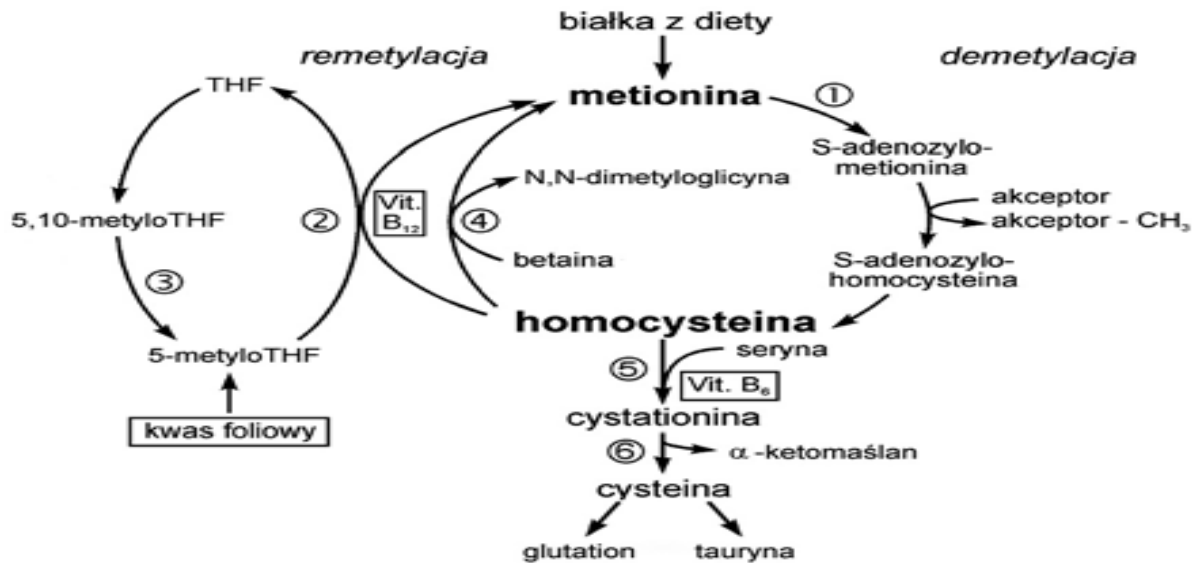


Homocysteina jest aminokwasem syntetyzowanym we wszystkich komórkach organizmu z egzogenego aminokwasu - metioniny, pochodzącego głównie z białek zwierzęcych. W powyższym szlaku homocysteina – metionina bierze udział między innymi kwas foliowy, którego niedobór może doprowadzić do hiperhomocysteinemii, definiowanej jako stężenie homocysteiny w surowicy krwi > 15 $\mu\text{mol/l}$.

Głównym zadaniem homocysteiny jest odbudowa uszkodzonych tkanek, jednak należy pamiętać, że homocysteina wykazuje również pewne właściwości prozakrzepowe.

Hiperhomocysteinemia, występująca przy niedoborze kwasu foliowego, może nieść ze sobą szereg działań niekorzystnych w homeostazie organizmu zarówno ciężarnej jak i płodu. Podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy krwi jest uważane za czynnik ryzyka rozwoju wielu chorób zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego i pośrednio chorób otępiennych, wskutek rozwoju miażdżycy w naczyniach mózgowia [51][52]. Może mieć też niekorzystny wpływ na przebieg ciąży, upośledzając ukrwienie łożyska co może prowadzić do zahamowania wzrastania płodu (FGR) czy obumarć wewnątrzmacicznych, jak również ma negatywny wpływ na rozwój OUN u płodu [51].

Ryc. 3 Przemiany homocysteiny[51]



1 – adenozylotransferaza metioninowa, 2 – syntaza metioninowa, 3 – reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR), 4 – metylotransferaza betainowo- homocysteinowa, 5 – β-syntaza cystationiny, 6 – γ-cystationaza [53]

Nadmierne spożywanie białek zwierzęcych wywołuje tymczasowy wzrost ilości homocysteiny w surowicy krwi. Nie ma jednak przekonujących dowodów na to, że zwiększone spożycie metioniny powoduje przewlekłe podwyższenie stężenia homocysteiny zwłaszcza u osób z prawidłową podażą witamin z grupy B, w tym kwasu foliowego.

Za częstą przyczynę wzrostu stężenia homocysteiny podaje się źle zbilansowaną dietę w tym wegetariańską czy wegańską, bez dodatkowej, a koniecznej w tym przypadku suplementacji kwasem foliowym i innymi witaminami, szczególnie z grupy B. Również nowoczesna obróbka żywności może prowadzić do rozkładu znacznej części (od 30 do 55%) niezbędnych witamin [53].

Należy pamiętać o innych, bardzo istotnych przyczynach hiperhomocysteinemii jak niewydolność nerek czy wątroby, cukrzyca, nowotwory złośliwe, czy stosowane leki jak metotreksat (hamuje reduktazę dihydrofolianową), metformina (wpływa na metabolizm witaminy B12), cholestyramina (zmniejsza wchłanianie B12 i folianów), karbamazepina i kwas walproinowy (wpływają na metabolizm kwasu foliowego – wit. B₉), używki, a także genetycznie uwarunkowany niedobór lub brak enzymów uczestniczących w metabolizmie homocysteiny, zwłaszcza β-syntazy cystationiny (występujący z częstością 1/200-400 tys. narodzin) [53].

W ostatnich latach wskazywano też na możliwy udział niedoboru innego enzymu uczestniczącego w cyklu przemian kwasu foliowego i tym samym homocysteiny - reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR). Uważa się, że aktywność MTHFR może być umiarkowanie obniżona w przypadkach powszechnie występujących wariantów polimorficznych c.665C>T (znany dotychczas jako c.677C>T) i c.1298A>C w genie MTHFR (NM_005957). Są one szczególnie częste u przedstawicieli rasy białej, kaukaskiej, w tym także w Polsce, sięgając nawet 50% populacji ogólnej. W chwili obecnej nie ma jednak wystarczająco dobrze udokumentowanych danych wskazujących na istotny wpływ powyższych wariantów na częstość występowania podwyższonych stężeń homocysteiny jak również częstość występowania wad cewy nerwowej [54]. Nie ma wskazań w tych przypadkach do stosowania podwyższonej dawki kwasu foliowego, ani jej aktywnej formy. Biorąc pod uwagę odwrotną korelację między stężeniem homocysteiny i kwasu foliowego w surowicy krwi ustalono, iż stężenie folianów w surowicy > 10nmol/l i w erytrocytach > 340nmol/l odzwierciedla ich wystarczające spożycie w populacji zdrowych dorosłych. Na podstawie randomizowanych badań ustalono też, że dzienne zapotrzebowanie na foliany, w omawianej grupie, pozwalające na utrzymanie prawidłowego stężenia folianów we krwi, wynosi 400 mcg, w tym 250 mcg dla naturalnych folianów i odpowiednio 150 mcg dla kwasu foliowego. Dla osiągnięcia tych samych wartości stężenia folianów w erytrocytach kobiety ciężarne w II i III trymestrze wymagają podaży ok. 600 mcg folianów, a w okresie karmienia ok. 500 mcg na dobę [50]. Niedobór folianów skutkuje ponadto zaburzeniami syntezy DNA i podziałów komórkowych zwłaszcza w szybko rosnących tkankach takich jak szpik kostny, czy tkanki płodu. Wskutek niedoboru kwasu foliowego dochodzić może zatem do powstawania erytrocytów z nieprawidłowym jądrem komórkowym i rozwoju anemii megaloblastycznej (\square MCV), a także poronień i wad wrodzonych, w szczególności wad cewy nerwowej, których częstość występowania szacuje się globalnie na 18,6 na 10 000 urodzeń [55]. Choć etiologia wad cewy nerwowej (NTD - neural tube defects) jest wieloczynnikowa, a w procesie ich powstawania biorą udział zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe, wiadomo obecnie, iż istotną rolę w procesie zamykania cewy nerwowej odgrywa OCM (one carbon metabolism). Mutacje w genach kodujących enzymy uczestniczące w szlakach OCM są z pewnością związane z ryzykiem występowania NTD. Jednak pomimo 30 lat badań na genami biorącymi udział w procesie zamykania cewy nerwowej, nie udało się znaleźć prostej zależności pomiędzy mutacjami w konkretnych genach a częstością NTD. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na to, że podłoże wad cewy nerwowej jest wielogenowe i ryzyko ich wystąpienia rośnie wraz z kumulacją różnych mutacji [55]. Zamykanie cewy nerwowej następuje w ciągu 28 dni po zapłodnieniu. Nieprawidłowości w przebiegu tego procesu skutkują powstaniem wad takich jak anencefalia czy rozszczep kręgosłupa. W 90% przypadków rozszczepowi kręgosłupa towarzyszy zespół Arnolda–Chiarięgo typu II, polegający na przemieszczeniu struktur tyłomózgowia do kanału kręgowego. Po odkryciu, w 1965 r., zależności między niedoborem folianów, a częstością występowania wad cewy nerwowej, w 1991 r. CDC wydało zalecenie aby kobiety, które urodziły dziecko z wadą cewy nerwowej, stosowały kwas foliowy w dawce 4 mg/d w **ściśle ograniczonym czasie** tj. co najmniej na 4 tyg. przed planowaną koncepcją i przez pierwsze 12 tyg. ciąży. Zalecenie to powstało w oparciu o badanie przeprowadzone na grupie 1195 kobiet, z obciążonym wywiadem w kierunku NTD, w

którym porównano częstość NTD w kolejnej ciąży pomiędzy grupą kobiet stosujących 4 mg kw. foliowego a grupą nie stosującą folianów, stwierdzając redukcję ryzyka wad cewy nerwowej z 3,5% do 1% przy jednoczesnym braku jakichkolwiek działań niepożądanych [56].

Dłuższe stosowanie kwasu foliowego w dawce 4mg/d może wiązać się z potencjalnie szkodliwym wpływem na płód. Z badań przeprowadzonych przez Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health wynika, że stosowanie dużych dawek folianów w ciąży może zwiększać ryzyko wystąpienia autyzmu u dzieci. W związku z powyższym doniesieniem, RCOG w 2016r, zaleca stosowanie większych niż 400mcg/d dawek kwasu foliowego jedynie w ściśle określonych grupach ciężarnych i nie dłużej niż do 12 tygodnia ciąży [57].

W 2008r, w badaniu obejmującym 700 kobiet w Indiach, Yajnik i Deshpande wykazali możliwy wpływ wysokich stężeń kwasu foliowego, w erytrocytach ciężarnych w 28 tygodniu ciąży, na wzrost ryzyka rozwoju insulinooporności u ich potomstwa mierzonej wskaźnikiem HOMA-R w 6 roku życia dzieci [58].

Nadmiar kwasu foliowego może też maskować pierwsze objawy niedoboru witaminy B12 jakim jest niedokrwistość megaloblastyczna [59][60].

Istnieją też badania, w których wykazano, że stosowanie niższych dawek kwasu foliowego przez dłuższy okres czasu jest również skuteczne, w profilaktyce wad cewy nerwowej [61][62][63][64][65]. Jednak dobór grup populacyjnych w powyższych badaniach nie upoważnia do zmiany dotychczasowego uznanego stosowania 4 mg kwasu foliowego w grupie pacjentek z obciążonym wywiadem w kierunku NTD co najmniej 4 tygodnie przed planowaną koncepcją i przez pierwsze 12 tygodni ciąży.

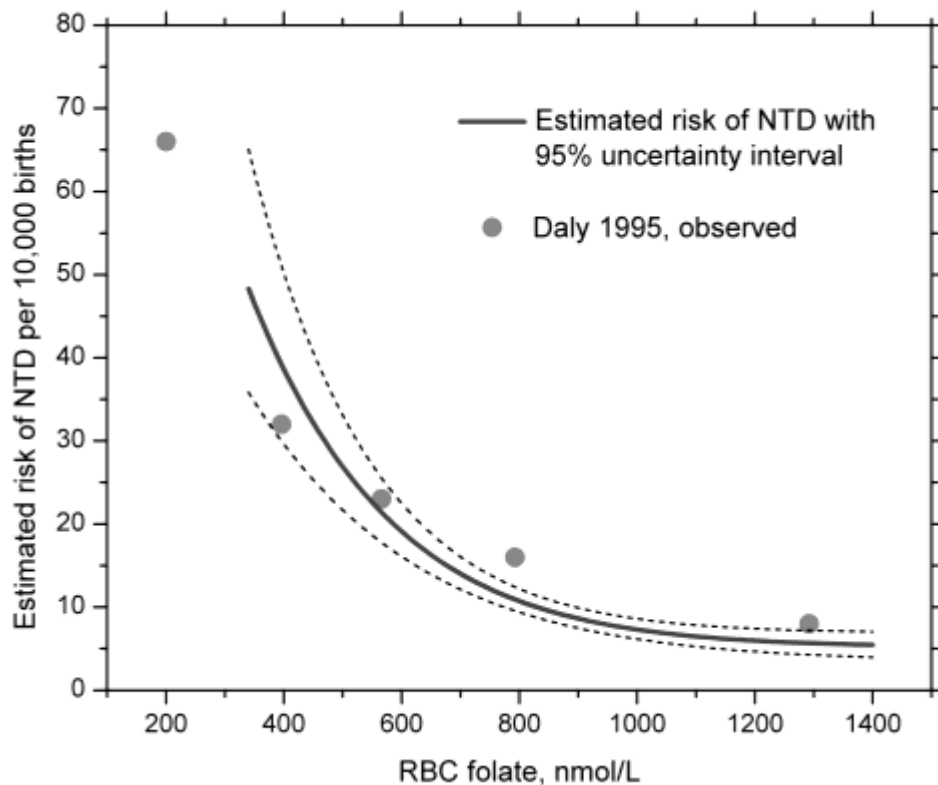
Trzeba pamiętać, że chociaż niedobory folianów u matki mogą powodować wady cewy nerwowej u płodu, to większość NTD występuje u dzieci, których matki miały prawidłowe stężenia kwasu foliowego w surowicy krwi. Egzogenny kwas foliowy zapobiega części wad cewy nerwowej prawdopodobnie przez regulację epigenetyczną (metylację) i regulację podziałów komórkowych (synteza puryn).

Do istotnych środowiskowych czynników ryzyka wystąpienia NTD należą: cukrzyca przedciążowa (wzrost ryzyka 2-10 krotny), BMI > 30 (wzrost ryzyka 1,4-3,5 krotny), stosowanie leków przeciwpadaczkowych (przyjmowanie karbamazepiny i kwasu walproinowego wiąże się z 1-2% ryzykiem NTD), uwarunkowanie dziedziczne -występowanie wad cewy nerwowej w poprzedniej ciąży lub wywiadzie rodzinnym [66][67][68][69][70].

Stężenie folianów w surowicy krwi wzrasta w krótkim czasie po ich spożyciu i efekt ten utrzymuje się krótko, podczas gdy stężenie folianów w erytrocytach lepiej odzwierciedla ich ilość zmagazynowaną w organizmie.

Wykazano że przy stężeniu folianów w RBC wynoszącym 1000-1300 nmol/l ryzyko NTD wynosi 7,9/10000 ciąż, a przy stężeniu 1180 nmol/l 5,8/10000 ciąż. Dalsze zwiększanie stężenia folianów w erytrocytach nie wpływało już w znaczącym stopniu na redukcję ryzyka [66].

Ryc. 4 Ryzyko NTD w zależności od RBC



W 1998 r. FDA zaleciło wprowadzenie fortyfikacji żywności kwasem foliowym. Dodawanie do chleba, makaronu, mąki folianów w dawce 0,4 mg na 100 g produktu pozwoliło na zwiększenie dziennego spożycia z $0,288 \pm 195$ mg do $0,550 \pm 279$ mg co spowodowało zmniejszenie częstości NTD z 6,86 na 4,04/10000 ciąż. Powyższe wzbogacanie żywności, z podobnym efektem, wprowadziły też inne kraje jak Kanada, RPA, Chile, Arabia Saudyjska.

W badaniu EUROCAT obejmującym 34 badania z 8 krajów europejskich, w których nie wprowadzono fortyfikacji żywności, a jedynie zalecenie suplementacji kwasem foliowym w okresie przedkoncepcyjnym i we wczesnej ciąży, pomiędzy 1980 a 2001 r. nie uzyskano tak istotnego spadku częstości występowania NTD. Częstość występowania wad cewy nerwowej wynosiła w tych krajach 9,1/10 000 ciąż. Badanie to pokazało ponadto, że przyjmowanie folianów w okresie przedkoncepcyjnym przez kobiety nie przekracza 50%. Trzeba przy tym pamiętać, że ok. 60% ciąż jest nieplanowanych!

W badaniu przeprowadzonym w Niemczech, w 2017 r., w populacji zdrowych nieciążarnych kobiet, z wyłączeniem kobiet chorujących na cukrzycę, z BMI > 30 lub z chorobami przewodu pokarmowego skutkującymi zaburzeniami wchłaniania jak colitis ulcerosa, ch. Leśniowskiego–Crohna, czy celiakia, wykazano że 88% z nich ma stężenie folianów w RBC < 906 nmol/l, 6% < 340 nmol/l., a średnie stężenie folianów w RBC wynosi 640 nmol/l. Suplementacja kwasem foliowym w dawce 0,8 mg/d przez 4 tygodnie pozwalała na osiągnięcie stężenia folianów w RBC > 906 nmol/l u 45%, podczas gdy suplementacja dawką 0,4 mg/d w tym samym okresie czasu pozwalała na osiągnięcie wartości > 906 nmol/l jedynie u 31% badanych. Wydłużenie okresu suplementacji do 8 tygodni pozwoliło na uzyskanie żądanej dawki odpowiednio u 83% w grupie przyjmującej dawkę 0,8

mg/d i 54% przyjmujących dawkę 0,4 mg/d [71]. W przeprowadzonej w 2019 r. metaanalizie wykazano, że foliany stosowane w dawce 0,4 mcg/d w ciągu średnio 36 tygodni pozwalają na zwiększenie stężenia folianów w RBC średnio o 78% w stosunku do wartości wyjściowej i utrzymanie tego stężenia przy dalszej suplementacji taką samą dawką, przy czym wzrost ten jest tym większy im niższe jest wyjściowe stężenie. Przykładowo w przypadku stężenia folianów w RBC wynoszącego 600 nmol/l stosowanie dawki 400 mcg/d powoduje wzrost stężenia folianów w RBC do wartości 1065nmol/l w ciągu 9 miesięcy [72].

W wydanym w 2019 r. zaleceniu dla producentów żywności, FDA ustaliła optymalną dzienną dawkę spożywanych folianów w postaci fortyfikowanej żywności dla populacji ogólnej wynoszącą 0,4 mg/d, dla kobiet ciężarnych i karmiących zalecaną dzienną dawkę wynoszącą 0,8 mg, natomiast za bezpieczną górną granicę dawki dobowej uznała 1 mg [73]. Z kolei EFSA w 2019 r. zalecane dzienne spożycie folianów w populacji zdrowych mężczyzn i kobiet nie ciężarnych ustaliło na 0,33 mg/d, dla kobiet ciężarnych 0,6 mg/d, a dla karmiących 0,5 mg/d [50].

W świetle aktualnych badań najlepszym rozwiązaniem mającym na celu prewencję wad cewy nerwowej wydaje się obowiązkowa fortyfikacja żywności kwasem foliowym o co również apeluje Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników.

CDC i Institute of Medicine zalecają, aby wszystkie kobiety zdolne zająć w ciążę przyjmowały przynajmniej 0,4 mg kwasu foliowego na dobę w postaci suplementów, fortyfikowanej żywności lub ich kombinacji jak dodatek do naturalnej, bogatej w foliany diety [74][56].

PODSUMOWANIE

Zgodnie z aktualną wiedzą rekomenduje się:

1. u wszystkich kobiet w wieku prokreacyjnym, stosowanie kwasu foliowego w dawce 0,4 mg/d w postaci suplementów, jako uzupełnienie naturalnej, bogatej w foliany diety,
2. w I trymestrze (do 12 tygodnia ciąży) stosowanie kwasu foliowego w dawce 0,4-0,8 mg/d,
3. po 12 tygodniu i w okresie karmienia w populacji kobiet bez dodatkowych czynników ryzyka, stosowanie kwasu foliowego w dawce 0,6-0,8 mg/d,
4. u pacjentek z dodatnim wywiadem w kierunku NTD w poprzedniej ciąży, stosowanie 4 mg/d kwasu foliowego w ściśle określonym czasie tj. na co najmniej 4 tyg. przed planowaną koncepcją i przez pierwsze 12 tyg. ciąży, a następnie zmniejszenie dawki tak jak w populacji ogólnej,
5. u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka niedoboru folianów i wad cewy nerwowej tj.:
 - chorujące na cukrzycę typu I lub II przed ciążą,
 - stosujące w okresie ciąży lub przed ciążą leki przeciwpadaczkowe, metotreksat, cholestyraminę, metforminę, sulfadiazynę,
 - stosujące używki,
 - z niewydolnością nerek lub wątroby,

- z BMI>30,
- po operacjach bariatrycznych lub z chorobami przewodu pokarmowego skutkującymi zaburzeniami wchłaniania (ch. Leśniowskiego–Crohna, colitis ulcerosa, celiakia), stosowanie folianów (kwas foliowy i/lub aktywne foliany) w dawce 0,8 mg/d co najmniej 3 miesiące przed planowaną koncepcją oraz w okresie ciąży i karmienia

Piśmiennictwo

- [1] Siró I, Kápolna E, Kápolna B, et al. Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance – a review. *Appetite*. 2008 Nov;51(3):456-67.
- [2] Brown B, Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutr Rev*. 2020 Jan 11:nuz101.
- [3] Milman NT. Dietary Iron Intake in Pregnant Women in Europe: A Review of 24 Studies from 14 Countries in the Period 1991-2014. *J Nutr Metab*. 2020;2020:7102190.
- [4] World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva, Switzerland, 2011.
- [5] Sułek K. Problemy hematologiczne w położnictwie i ginekologii. Pytania i odpowiedzi. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2015.
- [6] Bręborowicz GH. *Położnictwo Tom 2 Medycyna Matczyno-Płodowa*. PZWL, Warszawa 2012.
- [7] Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-3):1-29.
- [8] World Health Organization. The global prevalence of Anaemia in 2011. Geneva, Switzerland, 2015.
- [9] RCOG statement: Study claims multivitamin and mineral supplements for pregnant women aren't needed <https://www.rcog.org.uk/en/news/rcog-statement-study-claims-multivitamin-and-mineral-supplements-for-pregnant-women-arent-needed/> (access 2020-05-19).
- [10] Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Vitamin and mineral supplementation and pregnancy. <https://www.hps.com.au/wp-content/uploads/2019/04/Vitamin-and-mineral-supplementation-in-pregnancy-C-Obs-25-Review-Nov-2014-Amended-May-2015.pdf> (access 2020-05-19).
- [11] Hansen JB, Tonnesen MF, Madsen AN, et al. Divalent metal transporter 1 regulates iron-mediated ROS and pancreatic β cell fate in response to cytokines. *Cell Metab*. 2012 Oct 3;16(4):449-61.
- [12] Hansen JB, Moen IW, Mandrup-Poulsen T. Iron: the hard player in diabetes pathophysiology. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014 Apr;210(4):717-32.

- [13] Jirakittidul P, Sirichotiyakul S, Ruengorn C, et al. Effect of iron supplementation during early pregnancy on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Sep;298(3):545-550.
- [14] Maitra S, Mukthapuram A, Huligol G, et al. Increased Serum Ferritin and Iron Levels in Preeclampsia. *IOSR*. 2019; 5.2: 50-52.
- [15] Shaji Geetha N, Bobby Z, Dorairajan G, et al. Increased hepcidin levels in preeclampsia: a protective mechanism against iron overload mediated oxidative stress? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Feb 20:1-6.
- [16] Cheng Y, Li T, He M, et al. The association of elevated serum ferritin concentration in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective observational study. *Eur J Clin Nutr*. 2020 May;74(5):741-748.
- [17] Rawal S, Hinkle SN, Bao W, et al. A longitudinal study of iron status during pregnancy and the risk of gestational diabetes: findings from a prospective, multiracial cohort. *Diabetologia*. 2017 Feb;60(2):249-257.
- [18] Kataria Y, Wu Y, Horskjær PH, et al. Iron Status and Gestational Diabetes-A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 May 15;10(5):621.
- [19] Zhao L, Lian J, Tian J, et al. Dietary intake of heme iron and body iron status are associated with the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(6):1092-1106.
- [20] Zhang C, Rawal S. Dietary iron intake, iron status, and gestational diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1672S-1680S.
- [21] Helin A, Kinnunen TI, Raitanen J, et al. Iron intake, haemoglobin and risk of gestational diabetes: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2012 Sep 25;2(5):e001730.
- [22] Karowicz-Bilińska A, Nowak-Markwitz E. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania witamin i mikroelementów u kobiet planujących ciążę, ciężarnych i karmiących. *Ginekol Pol*. 2014 May;85(5):395-9.
- [23] Parchem K, Bartoszek A. Fosfolipidy oraz produkty ich hydrolizy jako żywieniowe czynniki prewencyjne w chorobach cywilizacyjnych, *Postepy Hig Med Dosw (online)*. 2016;70:1343-1361.
- [24] Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81(2-3):213-221.
- [25] Bakouei F, Delavar MA, Mashayekh-Amiri S, et al. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;59(1):8-15.
- [26] Kar S, Wong M, Rogozinska E, et al. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Mar;198:40-46.
- [27] Makrides M, Best K. Docosahexaenoic Acid and Preterm Birth. *Ann Nutr Metab*. 2016;69 Suppl 1:29-34.

- [28] Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 15;11(11):CD003402.
- [29] Olsen SF, Halldorsson TI, Thorne-Lyman AL, Strøm M, Gørtz S, Granstrøm C, Nielsen PH, Wohlfahrt J, Lykke JA, Langhoff-Roos J, Cohen AS, Furtado JD, Giovannucci EL, Zhou W. Plasma Concentrations of Long Chain N-3 Fatty Acids in Early and Mid-Pregnancy and Risk of Early Preterm Birth. *EBioMedicine*. 2018 Sep;35:325-333.
- [30] Jackson KH, Harris WS. A Prenatal DHA Test to Help Identify Women at Increased Risk for Early Preterm Birth: A Proposal. *Nutrients*. 2018 Dec 6;10(12):1933.
- [31] de Seymour JV, Beck KL, Conlon CA. Nutrition in pregnancy. *OGRM*. 2019.
- [32] Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Oct 20;304(15):1675-83.
- [33] Makrides M, Best K, Yelland L, et al. A Randomized Trial of Prenatal n-3 Fatty Acid Supplementation and Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2019 Sep 12;381(11):1035-1045.
- [34] Carlson SE, Gajewski BJ, Valentine CJ, et al. Assessment of DHA on reducing early preterm birth: the ADORE randomized controlled trial protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Feb 13;17(1):62. doi: 10.1186/s12884-017-1244-5.
- [35] Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):4-8.
- [36] Thacher TD, Fischer PR, Obadofin MO, et al. Comparison of metabolism of vitamins D2 and D3 in children with nutritional rickets. *J Bone Miner Res*. 2010;25(9):1988-1995.
- [37] Hollis BW. Vitamin D status during pregnancy: The importance of getting it right. *EBioMedicine*. 2019 Jan;39:23-24.
- [38] Ganguly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S, et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol*. 2018 Feb;236(2):R93-R103.
- [39] Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 26;7(7):CD008873.
- [40] Chen Y, Zhu B, Wu X, et al. Association between maternal vitamin D deficiency and small for gestational age: evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2017 Aug 27;7(8):e016404.
- [41] Milman N, Paszkowski T, Cetin I, et al. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Jul;32(7):509-16.
- [42] American Association for Clinical Chemistry. "Vitamin D Tests". *Lab Tests Online (USA)*. <https://labtestsonline.org/tests/vitamin-d-tests> (access: 2020-07-18).
- [43] Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland- Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 31;9:246.

- [44] Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brązert J, et al. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2017;2(5):215-29.
- [45] Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 5;3(3):CD011761.
- [46] Dineva M, Fishpool H, Rayman MP, et al. Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. *Am J Clin Nutr*. 2020 Apr 22:nqaa071.
- [47] Zimmermann MB, Gizak M, Abbott K, et al. Iodine deficiency in pregnant women in Europe. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Sep;3(9):672-4.
- [48] Kheradpisheh Z, Mirzaei M, Mahvi AH, et al. Impact of Drinking Water Fluoride on Human Thyroid Hormones: A Case- Control Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):2674. Published 2018 Feb 8.
- [49] Zhou SJ, Condo D, Ryan P, et al. Association Between Maternal Iodine Intake in Pregnancy and Childhood Neurodevelopment at Age 18 Months. *Am J Epidemiol*. 2019 Feb 1;188(2):332-338.
- [50] European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. EFSA Supporting Publications. 2017, 14.12: e15121E.
- [51] Czeczot H. Kwas foliowy w fizjologii i patologii [Folic acid in physiology and pathology]. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2008 Aug 13;62:405-19.
- [52] Farkas M, Keskitalo S, Smith DE, et al. Hyperhomocysteinemia in Alzheimer's disease: the hen and the egg?. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(4):1097-1104.
- [53] Gąsiorowska D, Korzeniowska K, Jabłeczka A. Homocysteina. *Farmacja Wspolcz*. 2008; 1: 169-175.
- [54] Moczulska H, Pesz K, Gach A, et al. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka i Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w sprawie zlecenia i interpretacji wyników badań pod kątem wariantów genetycznych w genie MTHFR. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2017; 2.5: 234-238.
- [55] Steele JW, Kim SE, Finnell RH. One-carbon metabolism and folate transporter genes: Do they factor prominently in the genetic etiology of neural tube defects? *Biochimie*. 2020 Feb 13:S0300-9084(20)30033-X.
- [56] Centers for Disease Control (CDC). Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects--1983-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991 Aug 2;40(30):513-6.
- [57] RCOG statement: Study claims too much folate can increase autism risk. <https://www.rcog.org.uk/en/news/rcog-statement-study-claims-too-much-folate-can-increase-autism-risk/> (access 2020-07-23).

- [58] Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*. 2008;51(1):29-38.
- [59] Paul L, Selhub J. Interaction between excess folate and low vitamin B12 status. *Mol Aspects Med*. 2017;53:43-47.
- [60] Bomba-Opoń D, Hirnle L, Kalinka J, et al. Suplementacja folianów w okresie przedkoncepcyjnym, w ciąży i porożu. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2017;2(5):210-4.
- [61] Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992;327(26):1832-1835.
- [62] De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med*. 2007;357(2):135-142.
- [63] Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention [published correction appears in *N Engl J Med*. 1999 Dec 9;341(24):1864]. *N Engl J Med*. 1999;341(20):1485-1490.
- [64] Milunsky A, Jick H, Jick SS, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA*. 1989;262(20):2847-2852.
- [65] Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review [published correction appears in *Public Health Nutr*. 2013 Aug;16(8):1527]. *Public Health Nutr*. 2013;16(5):901-911.
- [66] van Gool JD, Hirche H, Lax H, et al. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol*. 2018 Sep;80:73-84.
- [67] Parker SE, Yazdy MM, Tinker SC, et al. The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Sep;209(3):239.e1-8.
- [68] Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition*. 2010 Nov-Dec;26(11-12):1031-7.
- [69] Wang M, Wang ZP, Gao LJ, et al. Maternal body mass index and the association between folic acid supplements and neural tube defects. *Acta Paediatr*. 2013 Sep;102(9):908-13.
- [70] Jędrzejczak J, Bomba-Opoń D, Jakiel G, et al. Managing epilepsy in women of childbearing age - Polish Society of Epileptology and Polish Gynecological Society Guidelines. *Ginekol Pol*. 2017;88(5):278-284.
- [71] Obeid R, Schön C, Wilhelm M, et al. The effectiveness of daily supplementation with 400 or 800 µg/day folate in reaching protective red blood folate concentrations in non-pregnant women: a randomized trial. *Eur J Nutr*. 2018 Aug;57(5):1771-1780.
- [72] Crider KS, Devine O, Qi YP, et al. Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of the Dose-response Relationship between Folic Acid Intake and Changes in Blood Folate Concentrations. *Nutrients*. 2019 Jan 2;11(1):71.

- [73] Code of Federal Regulations Title 21, Sec. 101.79 Health claims: Folate and neural tube defects.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=101.79>
(access 2020-05-19).
- [74] Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington (DC), USA: National Academies Press (US), 1998.