

Helsemessige gevinster av økt folatinntak. Hvordan nå ut til ønsket målgruppe?





Heftets tittel: Helsemessige gevinster av økt folatinntak. Hvordan nå ut til ønsket målgruppe?

Utgitt: Desember 2004

Bestillingsnummer: IS-1181

Utgitt av: Nasjonalt råd for ernæring

Kontakt: Avdeling for ernæring, Sosial- og helsedirektoratet
Postadresse: Postboks 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsg. 2, Oslo
Tlf.: 24 16 30 00
Faks: 24 16 30 01
www.shdir.no

Hftet kan bestilles hos: Sosial- og helsedirektoratet
v/ Trykksakekspedisjonen
e-post: trykksak@shdir.no
Tlf.: 24 16 33 68
Faks: 24 16 33 69
Ved bestilling oppgi bestillingsnummer: IS-1181

Arbeidsgruppe: Sigbjørn Smeland, Det norske radiumhospital HF. Leder.
Kirsten Holven, Rikshospitalet.
Elin Bjørge Løken, Avdeling for ernæringsvitenskap, UiO
Annetine Staff, Kvinnesenteret, Ullevål Universitetssykehus
Stein Emil Vollset, Universitet i Bergen
Kari Sygnestveit, Sosial- og helsedirektoratet. Sekretær.

FORORD

Siden 1998 har ernæringsmyndighetene anbefalt kvinner som planlegger graviditet og som kan bli gravide å ta et tilskudd av folat på 400 µg daglig. Denne anbefalingen bygger på vurderinger og anbefalinger fra to arbeidsgrupper nedsatt av Statens ernæringsråd. Anbefalingen ble fulgt opp av informasjonskampanjer i årene som fulgte.

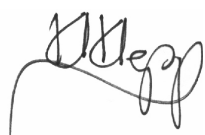
I 2002 ønsket Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet å vite i hvor stor grad anbefalingen var kjent blant målgruppen. De satte ned en tredje arbeidsgruppe som skulle se på effekten av informasjonskampanjen om folattilskudd og gi anbefaling om det videre informasjonsarbeidet. Arbeidsgruppen ble også bedt om å gå igjennom ny forskning av mulige helsegevinster av folat (tilskudd eller beriking med folat) for befolkningen generelt og å komme med anbefalinger. Til slutt ble de bedt om å vurdere fordelene av og mulighetene for et eventuelt nordisk samarbeid på dette området.

Rapporten "Helsemessige gevinster av økt folatinntak. Hvordan nå ut til ønsket målgruppe?" ble godkjent i Nasjonalt råd for ernæring (tidligere Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet) i februar 2004. Nasjonalt råd for ernæring vedtok å utsette et vedtak om å anbefale tiltak for å øke inntaket av folat i befolkningen i påvente av større, pågående randomiserte studier. De første resultatene er ventet i slutten av 2004.

Nasjonalt råd for ernæring takker arbeidsgruppen for et svært solid, omfattende og godt utført arbeid.

Oslo, november 2004


Nasjonalt råd for ernæring ved



Knut-Inge Klepp
Leder



Bernadette Kumar
Nestleder



Haakon E. Meyer
Nestleder

INNHOOLD

Forord	1
Innledning	6
Mandat for arbeidsgruppen	7
Arbeidsgruppens medlemmer	7
Sammendrag	8
Arbeidsgruppens konklusjoner og anbefalinger	9
Ordliste – ord, begreper og forkortelser	11
1 Anbefalinger og vurdering av iverksatte tiltak med hensyn på forebygging av nevrالرrørdefekter	13
1.1 Erfaringer i Norge	13
1.1.1 Gjeldende folatanbefaling i Norge	13
1.1.2 Informasjonsarbeid	13
1.1.3 Erfaringer i Norge	14
Forekomst av nevrالرrørdefekter	14
Effekt av informasjonstiltakene	15
1.2 Erfaringer internasjonalt	17
1.2.1 Effekt av informasjonstiltak	17
1.2.2 Beriking av matvarer med folat	17
1.2.3 Intervensjon med folattilskudd	18
1.3 Konklusjon	18
2 Andre helseeffekter av folat	19
2.1 Folat og kreft	19
2.1.1 Epidemiologiske data	19
2.1.2 Virkningsmekanismer	20
2.1.3 Konklusjon folat og kreft	20
2.2 Folat og hjerte- og karsykdommer	20
2.2.1 Epidemiologiske studier	20
2.2.2 Intervensjonsstudier	21
2.2.3 Virkningsmekanismer	21
2.2.4 Pågående studier	21
2.2.5 Konklusjon folat og hjerte- og karsykdommer	22
2.3 Homocystein og Alzheimers sykdom	22
2.3.1 Epidemiologiske studier	22
2.3.2 Virkningsmekanisme	22
2.3.3 Konklusjon	23
2.4 Andre medfødte misdannelser	23

2.5	MTHFR-polymorfismer, medfødte misdannelser, hjerte og karsykdommer og kreft	23
2.5.1	<i>C677T-polymorfismen</i>	23
	<i>Nevralrørsdefekter</i>	24
	<i>Hjerte- og karsykdom</i>	24
	<i>Kreft</i>	24
2.5.2	<i>Oppsummering</i>	24
3	Mulige bivirkninger ved økt inntak av folat	25
3.1	Folat og maskering av B ₁₂ anemi	25
3.2	Folat og flerlingefødsler	26
3.3	Effekt av folat ved avansert kreftsykdom	26
3.4	Konklusjon	26
4	Vurdere fordelene av og muligheten for et eventuelt nordisk samarbeid	27
4.1	Strategier og anbefalinger	27
4.2	Nordisk samarbeid	27
5	Diskusjon og anbefalinger	29
5.1	Forebygging av nevrالرørsdefekter	29
5.2	Forebygging av andre sykdommer	31
5.3	Nordisk samarbeid	32
6	Summary and conclusions	33
	The Work Group's Conclusions and Recommendations	34
7	Referanser	36
	Vedlegg	46
Vedlegg 1	Informasjonsarbeid om folat i Norge	I
Vedlegg 2	Oversikt over tiltak for å redusere forekomsten av NRD i utvalgte land	III
Vedlegg 3	Nordiske næringsstoff-anbefalinger	IV
Vedlegg 4	Kreft og folat	VII
Vedlegg 5	Hjerte- og karsykdommer og folat	XII

INNLEDNING

I Norge kompliseres årlig om lag 70 svangerskap av nevrالرørdefekter (NRD). Antallet omfatter både fødte barn og nemndbehandlete aborter. Flere studier, inkludert randomiserte forsøk, har entydig vist at daglig inntak av folattilskudd før og under de to til tre første månedene av svangerskapet (dvs. perikonsepsjonelt) gir redusert risiko for utvikling av NRD hos fosteret. En antar at et slikt tilskudd kan forebygge omkring halvparten av disse defektene.

På denne bakgrunn opprettet Statens Ernæringsråd i 1997 en arbeidsgruppe for å vurdere behov for økt inntak av folat i den norske befolkningen. I rapporten "Vurdering av behovet for folat" (1), ble det konkludert med at norske kvinner i fertil alder ikke fikk nok folat i kosten i forhold til hva som var ønskelig for å redusere risiko for utvikling av NRD. Utover gjeldende anbefalinger om å øke kostens innhold av frukt, grønnsaker, poteter og grove brødvarer ble det ikke funnet tilstrekkelig grunnlag for å treffe tiltak rettet mot hele befolkningen eller andre spesielle befolkningsgrupper.

En ny arbeidsgruppe ble oppnevnt av Statens ernæringsråd i 1998 for å vurdere virkemidler for økt folatinntak blant kvinner i fertil alder. Gruppen konkluderte med at et folatrikt kosthold alene ikke ville gi ønskelig risikoreduksjon for utvikling av NRD. De anbefalte derfor kvinner som planla graviditet eller som kunne regne med å bli gravide å ta tilskudd av folat på 400 mikrogram i en måned før forventet befruktning og de tre første månedene av svangerskapet (2). Det ble videre anbefalt at rene folattilskudd med denne dosen ble gjort tilgjengelig for målgruppen. Beriking av matvarer med folat ble ikke ansett som egnet virkemiddel i og med at deler av den øvrige befolkningen da ville få et vesentlig høyere inntak av folat enn 1 milligram per dag, som er øvre anbefalte grense (3).

Anbefalingen ble fulgt opp med informasjonstiltak rettet mot kvinner (den primære målgruppen), mot helsepersonell og andre aktuelle formidlere av anbefalingen. Informasjonskampanjen skulle ha som utgangspunkt og mål at alle kvinner i fertil alder skulle få informasjon om sammenhengen mellom folat og NRD. Å nå kvinnene med informasjon *før* de ble gravide ble nevnt som en spesielt stor utfordring ettersom lukkingen av nevrالرøret skjer så tidlig i fosterutviklingen at kvinnen vanligvis ikke vet at hun er gravid.

Dokumentasjonen over sammenhengen mellom inntak av folat og risiko for NRD har også vært gjenstand for vurderinger i de andre nordiske landene. Danmark valgte i 1997 (4) å anbefale tilskudd på 400 mikrogram folat for å forebygge NRD, dvs. samme strategi som ble anbefalt i Norge året etter, og denne ble fulgt opp av en informasjonskampanje. I Sverige har det ikke vært iverksatt tiltak utover generelle kostanbefalinger, mens kun høyrisikogrupper blir anbefalt å ta tilskudd av folat i Finland.

Den norske rapporten fra 1998 poengterte at kunnskapen og fagutviklingen om folat måtte følges og vurderes. Beriking av matvarer burde tas opp til ny vurdering når det forelå mer kunnskap om folat og toksisitetstegrensener, samt erfaringer fra land som hadde igangsatt beriking, og når man hadde fått mer kunnskap om folat i forhold til andre sykdommer.

Med denne bakgrunn nedsatte fagrådet i ernæring en ny arbeidsgruppe i 2002 for å vurdere effekten av tidligere tiltak, gjennomgå mulige helsegevinster av økt inntak av folat generelt i befolkningen, samt gi anbefalinger om tiltak og vurdere muligheten for et nordisk samarbeid. I tillegg har arbeidsgruppen sett på andre lands anbefalinger om forebygging av NRD og effekt av tiltak rettet mot et økt inntak av folat.

Denne rapporten bygger på de to foregående rapportene om folat fra Statens ernæringsråd (1, 2) og bør leses i sammenheng med disse. Rapporten tar for seg litteratur som er publisert etter den siste rapporten kom i 1998. Arbeidsgruppens medlemmer har bidratt med tekst til de ulike kapitlene.

Mandat for arbeidsgruppen

1. Se på effekten av informasjonskampanjen om folattilskudd og gi anbefaling om det videre informasjonsarbeidet og tiltak for å nå ut med anbefalingen.
2. Gå gjennom ny forskning av mulige helsegevinster av folat for befolkningen generelt i tillegg til effekt på NRD og komme med anbefalinger.
3. Vurdere fordelene av og mulighetene for et eventuelt nordisk samarbeid.

Arbeidsgruppens medlemmer

Sigbjørn Smeland	Spesialist i kreftsykdommer, klinikkrådsleder/sjeflege, dr. med, Det norske radiumhospital HF. <i>Leder.</i>
Kirsten Holven	Forsker, ernæringsfysiolog, dr. philos, Lipidklinikken/Institutt for indremedisinsk forskning, UiO/Rikshospitalet.
Elin Bjørge Løken	Universitetslektor, M.Sc. in Human Nutrition and Food, Avdeling for ernæringsvitenskap, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo.
Annetine Staff	Spesialist i kvinnesykdommer og fødselshjelp, overlege, dr. med, Kvinnesenteret, Ullevål universitetssykehus.
Stein Emil Vollset	Lege, statistiker, professor, Dr. P.H., Seksjon for epidemiologi og medisinsk statistikk, Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen og forsker ved Medisinsk fødselsregister, Nasjonalt folkehelseinstitutt.
Kari Sygnestveit	Rådgiver, cand. scient klinisk ernæring, avd. for ernæring, Sosial- og helsedirektoratet. <i>Sekretær.</i>

SAMMENDRAG

Det er vel dokumentert at tilskudd av folat like før og tidlig i svangerskapet reduserer risikoen for å føde et barn med nevrالرrdsdefekt (NRD). NRD er en gruppe alvorlige misdannelser som i Norge rammer omkring 70 svangerskap årlig (i overkant av 1/1000 svangerskap). De norske ernæringsmyndigheters anbefaling fra 1998 om at kvinner bør ta folattilskudd før og i svangerskapets første to-tre måneder er blitt fulgt opp med flere informasjonskampanjer. Dette har gitt kvinner økt kunnskap om folat og om sammenhengen mellom folat og NRD. Likevel viser undersøkelser at kun en mindre andel (5 - 20 %) av de gravide har brukt folat i riktig dose og rett tidsperiode. En undersøkelse fra Oslo tyder dessuten på at det blant kvinner fra ikke-vestlige kulturer er få (under 5 %) som tar folattilskudd i forbindelse med graviditet.

Data fra Medisinsk fødselsregister viser ikke noen reduksjon i forekomst av NRD som kan knyttes til anbefalingen om bruk av folat. Lignende anbefalinger kombinert med informasjonstiltak har heller ikke i andre europeiske land, USA eller Canada vist tilfredsstillende atferdsendring. De norske informasjonskampanjene har først og fremst vært rettet mot kvinner som planlegger å få barn, og har kanskje i for liten grad nådd den ideelle målgruppen, som også inkluderer kvinner som ikke har planlagt sine svangerskap nøye, men som har et reelt barneønske og derfor gjennomfører svangerskapet.

Obligatorisk berikning av visse matvarer med folat er valgt som tiltak for forebygging av NRD i USA og Canada, og fra disse landene er det kommet flere rapporter som viser betydelig reduksjon i antall tilfeller av NRD.

Arbeidsgruppen har gjort en gjennomgang av nyere litteratur om inntak av folat i forhold til risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer, kreft og aldersdemens. Foreliggende studier viser en mulig sammenheng mellom høyt folatinntak og redusert risiko for utvikling av kreft i tykktarm, endetarm og bryst. En slik mulig sammenheng er imidlertid ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å anbefale økt inntak av folat med tanke på forebygging av kreft i befolkningen.

Eksperimentelle og epidemiologiske data tyder på at høyt inntak av folat kan forebygge sykdom og dødelighet av hjerte- og karsykdommer via effekt på homocysteinnivå i plasma. En rekke randomiserte intervensjonsstudier er startet for å avklare dette, men ingen av disse vil være avsluttet før tidligst i løpet av 2004. Dersom bruk av folattilskudd viser seg å ha effekt på hjerte- og karddødelighet vil dette være et argument for å anbefale økt inntak av folat i hele befolkningen.

De nordiske næringsstoffanbefalingene angir 1 milligram per døgn som øvre grense for inntak av folat. Andre ekspertgrupper har senere presisert at dette kun gjelder syntetisk framstilt folsyre. Økt inntak av folat er rapportert knyttet til maskering av B₁₂-anemi med økt risiko for alvorlige nevrologiske skader spesielt blant eldre, samt økt forekomst av flerlingefødsler. Eventuelle helsemessige negative effekter av disse

tilstandene i forhold til nåværende sikkerhetsgrense synes ikke å være tilstrekkelig godt dokumentert. Mer kunnskap om helserisiko ved økt folatinntak i større befolkningsgrupper vil imidlertid kunne fås fra de pågående randomiserte intervensjonsstudiene på hjerte- og karsykdommer.

Genetiske variasjoner (polymorfismer) i sentrale enzymer i folatmetabolismen er knyttet til både økt eller redusert risiko for hjerte- og karsykdommer og kreft. Kunnskapen om disse polymorfismene er idag ufullstendig. Det er imidlertid til nå ingen holdepunkter for at et generelt økt inntak av folat vil medføre økt helserisiko for grupper i befolkningen med noen av disse polymorfismer.

Ulike strategier er valgt i de nordiske landene når det gjelder å anbefale folat for forebygging av NRD. I Danmark opprettholdes tidligere anbefaling om bruk av folattilskudd før og tidlig i graviditeten for å forebygge NRD. Dette etter at en arbeidsgruppe i 2003 anbefalte at det ble iverksatt obligatorisk folatberikning av kosten, men som en senere arbeidsgruppe nettopp anbefalt at likevel ikke burde gjøres. I Sverige har det til nå ikke vært iverksatt spesifikke tiltak for å forebygge NRD, mens det i Finland bare anbefales folattilskudd til kvinner som tidligere har opplevd svangerskap med NRD eller som står på antiepileptiske medikamenter. Alle nordiske land med unntak av Norge tillater dog frivillig folatberikning av enkelte matvarer. Samme kunnskapsbasis har med andre ord ført til ulike helsepolitiske beslutninger. Prosessene har ikke vært koordinert på nordisk nivå, i motsetning til det samarbeidet man i flere år har hatt om utarbeiding av nordiske næringsstoffanbefalinger.

Arbeidsgruppens konklusjoner og anbefalinger

1. Ernæringsmyndighetenes anbefaling i 1998 om folattilskudd før og tidlig i svangerskapet for å forebygge NRD ble etterfulgt av informasjonskampanjer. Denne strategien har ikke gitt tilfredsstillende resultater. Riktig bruk av folattilskudd før og i svangerskapet er fortsatt for lav til at man kan forvente en målbar reduksjon i forekomsten av NRD på befolkningsnivå.
2. Følgende tiltak bør vurderes for å øke inntak av folat hos alle kvinner før og under graviditet, dvs. brukt perikonsepsjonelt, fordi halvparten av de som får barn ikke planlegger svangerskapet:
 - a) Utvidelse av målgruppen for daglig folattilskudd fra "kvinner som planlegger graviditet eller som kan regne med å bli gravide" til "alle fertile kvinner".
 - b) Obligatorisk folatberikning av nærmere definerte matvarer i tillegg til fortsatt anbefaling om perikonsepsjonell bruk av folattilskudd.
3. Nye informasjonskampanjer bør fremheve at det er viktig å ta folattilskuddet før svangerskapet starter, og bør i større grad også rette seg mot å gi **alle** kvinner i fertil alder kunnskap om sammenhengen mellom folat og NRD.
4. Rene kosttilskudd med 400 mikrogram folat per døgndose og kosttilskudd der denne mengden folat inngår i kombinasjon med andre vitaminer og mineraler bør være tilgjengelig både i apotek og i dagligvarehandel. Regelverket bør endres slik at vanlige vitamin- og mineraltilskudd tillates å inneholde 400 mikrogram folat per døgndose og at dette er uten krav til merking av produktet om at det spesielt er

tiltenkt kvinner som planlegger graviditet. Krav om mengdedeclarasjon (400 mikrogram folat) og at det skal gis informasjon om at 400 mikrogram folat/dag forebygger nevrالرrdsdefekter bør opprettholdes.

5. Det er i dag ikke tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon angående eventuelle helsegevinster ved økt inntak av folat i forhold til utvikling av hjerte- og karsykdommer, kreft og aldersdemens.
6. Nordisk samarbeid bør etableres, for eksempel ved å opprette en egen arbeidsgruppe for overvåking og vurdering av ny kunnskap samt følge fagutviklingen i forhold til folat og helse. En felles nordisk database bør etableres for registrering av helseeffekter og som grunnlag for evaluering av iverksatte tiltak.

ORDLISTE – ORD, BEGREPER OG FORKORTELSER

Ord og begreper:

Beriking	Tilsetning av den syntetiske formen av folat (folsyre) til matvarer. Noen land har innført obligatorisk beriking med folat for å øke befolkningens folatinntak. Berikingsnivået varierer, for eksempel 140 mikrogram/ 100 g kornprodukt i USA og 220 mikrogram/ 100 g mel i Chile. Mange land har frivillig beriking av bl.a. frokostprodukter/kornblandinger, men dette er ikke tillatt i Norge.
Folat	Fellesbetegnelse for alle folatformer, både naturlig forekommende folat i matvarer og folsyre som er den syntetiske formen. Folat er et B-vitamin som er essensielt, dvs. at det må tilføres via kosten. Folat finnes bl.a. i grønne blader, derav navnet folium= folat på latin. Gode kilder til kostfolat er grønne grønnsaker, appelsiner og grovbrød. Folat blir i denne rapporten brukt om både kostfolat, folatabletter, folattilskudd og serum/plasmafolat.
Folattilskudd	Tabletter med den syntetiske formen av folat, folsyre, som blir brukt for å øke folatinntaket. Mange land anbefaler 400 mikrogram folat daglig fra måneden før og de første to – tre månedene av svangerskapet (perikonsepsjonelt) for å redusere forekomsten av NRD.
Folsyre	Den syntetiske formen av folat som er mer biotilgjengelig og stabil enn folat i kosten. Folsyre finnes i tablettene som selges som "folattilskudd" på 400 mikrogram i Norge.
Nevralrørsdefekter (NRD)	NRD er misdannelser som skyldes at nevrالرørret ikke lukkes på normal måte. Nevralrørret (medullarørret) formes i fosterlivet og utvikles til sentralnervesystemet, og inkluderer ryggmarg og hjerne. Normalt er nevrالرørret lukket allerede seks uker etter siste menstruasjonens første dag, dvs. to uker etter at graviditet er mulig å påvise og bare fire uker etter befruktningen. Forebygging av NRD må altså skje i de aller første ukene av graviditeten, samt i ukene før siste menstruasjon.
<i>Anencephali</i> <i>Encephalocele</i>	NRD omfatter flere former av misdannelser: NRD der hjernen mangler, er ikke forenelig med liv. NRD i form av brokk av hjernehinner, evt. med hjernevev. Utposing er gjennom en defekt i den benete skallen.

<i>Spina Bifida</i>	Den vanligste formen for NRD, der den benete ryghvirvelen ikke har vokst sammen. Ved denne misdannelsen vil ryggmargen og/eller ryggmargshinnene danne et brokk (utposning), med eller uten dekning av hud.
Perikonsepsjonell	Tiden rundt befruktningen av egget. I sammenheng med folat brukes begrepet "perikonsepsjonell" om tiden fra måneden før siste menstruasjon til og med to-tre måneder (uke 8-12 av svangerskapet) etter siste mensstruasjons første dag.
Prekonsepsjonell	Tiden før befruktningen av egget, dvs. tiden før graviditeten inntreffer. Tidsperioden er ikke nærmere definert.
Prenatal	Før fødsel.

Forkortelser:

Mikrogram	µg, 1000 mikrogram = 1 milligram = 0.001 gram
Milligram	mg, 1000 milligram = 1 gram
NRD	Nevralrørsdefekter
MFR	Medisinsk fødselsregister
MTHFR	Metylentetrahydrofolatreduktase, et nøkkelenzym i folatomsetningen.

1 ANBEFALINGER OG VURDERING AV IVERKSATTE TILTAK MED HENSYN PÅ FOREBYGGING AV NEVRALRØRSDEFEKTER

Statens Ernæringsråds folatanbefaling fra 1998 ble fulgt opp av flere informasjonskampanjer. Det er enighet om at folat forebygger NRD. Anbefalinger og tiltak varierer derimot meget mellom ulike land, også innenfor Norden.

1.1 Erfaringer i Norge

1.1.1 Gjeldende folatanbefaling i Norge

Statens ernæringsråd kom i 1998 med anbefaling om tilskudd av folat til kvinner som planlegger graviditet eller som kan regne med å bli gravide for å forebygge NRD. Bakgrunnen for anbefalingen var rapporten "Anbefalinger og virkemidler for økt folatinntak blant kvinner i fertil alder" (2).

Ordlyden i anbefalingen er;

"Kvinner som planlegger graviditet eller som kan regne med å bli gravide anbefales et ekstra folattilskudd på 400 mikrogram daglig. Folattilskuddet bør tas i god tid før graviditeten, fra siste måned før forventet befruktning og i svangerskapets første to til tre måneder.

For kvinner med antatt økt folatbehov p.g.a. sykdom eller bruk av medisin (for eksempel ved epilepsi) og for kvinner med NRD i egen eller partners nærmeste familie, anbefales det å konferere med lege om tilskudd i høyere doser enn 400 mikrogram daglig anses nødvendig.

Kvinner med særlig økt risiko, dvs. kvinner som tidligere har hatt graviditet med NRD eller som selv eller hvis partner har NRD, anbefales et ekstra folattilskudd på 4 milligram per dag fra siste måned før befruktning og i svangerskapets første to til tre måneder, under tilsyn av lege".

1.1.2 Informasjonsarbeid

For å gjøre folatanbefalingen kjent og påvirke målgruppen til å begynne å ta tilskudd av folat ble det i 1998 utarbeidet en informasjonsstrategi med hovedmålene:

- Å gi alle kvinner i fertil alder kunnskap om folat og NRD.
- Å bidra til at kvinner som planlegger graviditet, eller som kan regne med å bli gravide, følger folatanbefalingen.

Målgruppen for informasjon om folat og NRD ble definert som (i prioritert rekkefølge):

- Kvinner som planlegger graviditet eller som kan regne med å bli gravide, med undergruppen: Kvinner med økt risiko for NRD.
- Alle kvinner i fertil alder
- Helsepersonell
- Skoleverket, dvs. grunnskolen og videregående skoler
- Utdanningsinstitusjoner; høyskoler og universiteter med fagutdanning for helsepersonell og lærere.

For at anbefalingen om folat skulle bli en del av den alminnelige opplysning til kvinner vedrørende graviditet, så man helsepersonell og skoleverket som viktige formidlere/arenaer for videreformidling av denne informasjonen.

I forbindelse med at folatanbefalingen kom, ble det utviklet informasjonsmateriell til de ulike målgruppene; veileder til helsepersonell, publikumsbrosjyre til fertile kvinner og en informasjonsplakat. I 2000 ble det opprettet en nettside www.folat.org.

Hovedstrategien for å gjøre folatanbefalingen kjent blant fertile kvinner har vært kampanjer via landets apotek og annonsering i presse. Apotekkampanje er gjennomført tre ganger, sist i 2000.

I vedlegg 1 er informasjonsarbeidet mer beskrevet.

1.1.3 Erfaringer i Norge

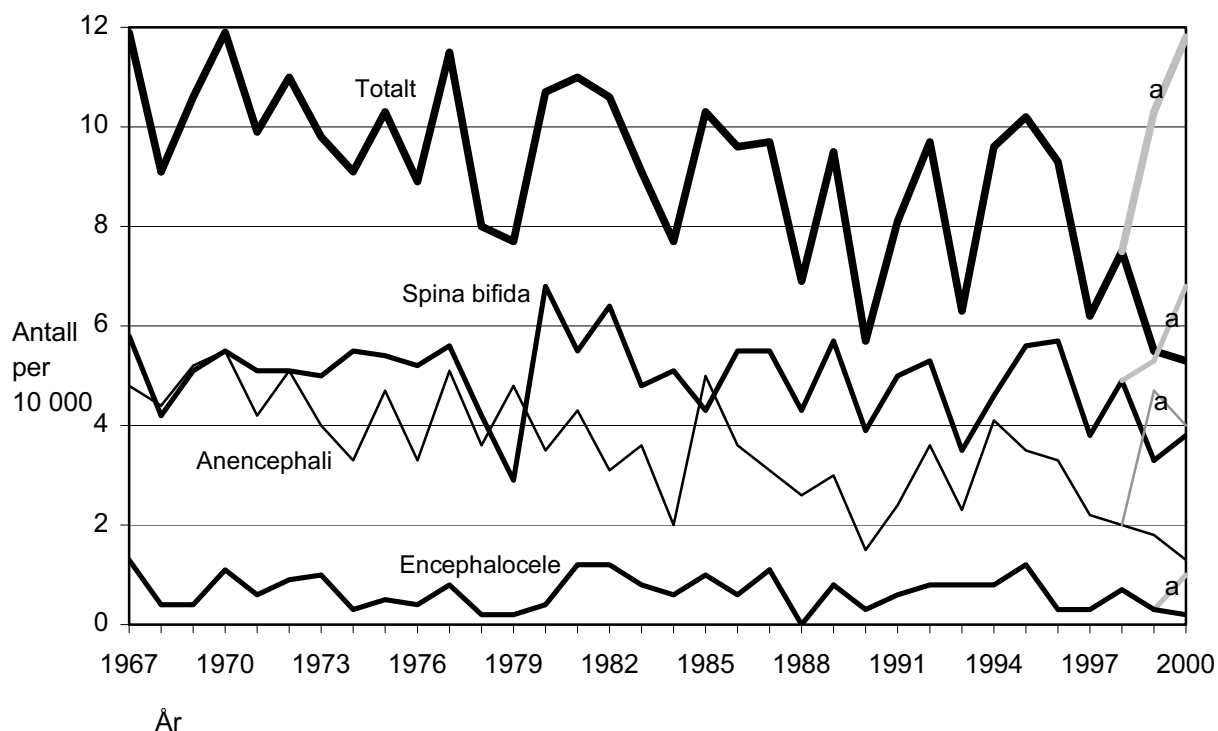
Forekomst av nevrالرørdefekter

Det primære formålet med tiltakene som har vært igangsatt i Norge er reduksjon av NRD. Tilfeller av NRD blir prospektivt registrert etter fødsel eller senabort gjennom Medisinsk fødselregister (MFR) (Nettside: <http://www.uib.no/mfr/>).

Figur 1 viser oversikt over utviklingen i forekomst av NRD fra 1967 til 2000. Det fødes omlag 70 barn med NRD årlig i Norge, inkludert levendefødte, dødfødte og nemdbehandlede induserte aborter. I tillegg til tilfeldige årlige variasjoner påvirkes NRD-statistikken i MFR av endringer i prenatal diagnostikk og induserte senaborter (pga. påvist nevrالرørsmisdannelse).

Sammenfattet kan en ikke påvise en reduksjon i forekomst av NRD etter at folatanbefalingen og informasjonstiltakene ble iverksatt i Norge i 1998. Dataene er imidlertid vanskelige å tolke fordi melderutinen til MFR er endret, idet induserte senaborter også ble meldepliktige fra 1998. Dette er årsaken til at forekomsten av svangerskap med NRD tilsynelatende har økt de senere årene (se figur 1, linjen merket a). Fallet i antall fødte barn med NRD per år siden midten av 90-tallet forklares ut fra endret prenatal diagnostikk med flere selvvalgte senaborter pga. påviste NRD ved ultralydscreening.

Figur 1 Medisinsk fødselsregisters (MFR) data på antall barn født med nevrallrørsdefekter i Norge de siste årene, både levende fødte barn, senaborterte fostre og dødfødte barn.



a = inkludert nemndbehandlede aborter siden 1998

Effekt av informasjonstiltakene

Flere studier over bruk av folat i svangerskapet er gjennomført i Norge, se oversikt i tabell 1. Alle fødsler i Norge har siden 1967 blitt meldt til MFR. I meldeskjemaet er det siden 1998 inkludert et spørsmål om folat og om dette er brukt før og/eller i svangerskapet. Meldeskjemaet om fødsel fylles ofte ut av jordmor og er ofte basert på svangerskapsjournalene. Dersom journalene er mangelfullt utfylt på dette punktet, vil det føre til underrapportering med hensyn til bruk av folat.

Statistisk Sentralbyrå har etter initiativ fra Statens ernæringsråd og Medisinsk Fødselsregister to ganger intervjuet et landsrepresentativt utvalg kvinner per telefon om kunnskap, bruk og holdninger til folat og folatanbefalingen. Studien ble gjennomført første gang like etter at folatanbefalingen kom i 1998 og ble senere gjentatt i 2000. Kvinnene i telefonintervjuene svarte "ja" eller "nei" på om de hadde brukt folat "fra før eller tidlig i svangerskapet" eller "fra før" svangerskapet. I 1998 svarte 11.3 % at de hadde tatt folat i svangerskapet mot 47.4 % i 2000 (kategoriene er regnet sammen). Telefonintervjuene skilte altså ikke mellom kvinner som hadde tatt folat som anbefalt fra før svangerskapet, dvs perikonsepsjonelt, og kvinner som hadde startet med folat etter at de var blitt gravide. I en undersøkelse i Oslo (5) fant man at bare ca. 31 % av de som hadde tatt folat i svangerskapet hadde tatt dette perikonsepsjonelt. På bakgrunn av dette tolker arbeidsgruppen svarene i Statistisk Sentralbyrås telefonintervju som at bare 3.5 % gravide kvinner startet med folat som anbefalt fra før siste menstruasjon i 1998, mot 14.7 % i 2000.

I en undersøkelse fra 2000-2001 i Tromsø og Ålesund oppgav kun 5 % av barselkvinnene at de hadde brukt folat perikonsepsjonelt (6), mot 23 % av alle gravide i Oslo (5). Blant ikke-vestlige innvandrerkvinner i Oslo var andelen som brukte folat perikonsepsjonelt meget lav (5). Selv ikke de kvinnene i Oslo som hadde økt risiko for å føde barn med NRD, brukte folat i tråd med anbefalingene (4 milligram daglig perikonsepsjonelt) (5).

Tabell 1 Oversikt over resultat fra undersøkelser over korrekt perikonsepsjonell bruk av folat blant gravide i Norge 1998-2001.

Datakilde	1998 (%)	1999 (%)	2000 (%)	2001 (%)
Hele landet, MFR (7, 8) (n=ca. 50 000, n=ca. 59 000, n=ca. 59 000, n=ca. 56 000). Meldeskjema MFR.	1.9	4.8	6.6	8.0
Hele landet, SSB, (9) (n=1146, n=1218). Telefonintervju.	3,5		14,7	
Aker/Ullevål (5) (n=1541); ultralyd-screening uke 18; alle gravide kvinner (uansett innvandrerstatus)				16.7
Aker/Ullevål (5) (n=1136); bare norske gravide				22.6
Aker/Ullevål (5) (n=398); bare gravide ikke-vestlige innvandrere				2.3
Ålesund/Tromsø (6) (n=529); barselskvinner				5
Ringerike sykehus (10) (n=258); ultralydscreening uke 18, gravide kvinner		20		

Studiene viser at ca. 35-58 % av kvinner i Norge bruker folat i løpet av svangerskapet. De fleste starter imidlertid for sent til at det kan forventes effekt på forekomst av NRD (5) (10). Dette kan tolkes som at kvinners motivasjon for å bruke folat ved graviditet er stor, men at kunnskapen om at folat bør brukes også før befruktning, er mangelfull.

En tilleggsforklaring kan være at mange svangerskap ikke er planlagt, og at kvinnene av den grunn ikke bruker folat perikonsepsjonelt. Omlag halvparten av kvinner som føder barn i Norge opplyser at de ikke har planlagt svangerskapet (11). Dette kan medføre for sen start med folat hos en stor andel kvinner i målgruppen, fordi disse antagelig har et reelt barneønske og derfor gjennomfører svangerskapet. I Norge er det ingen tradisjon for rådgivning under planlegging av svangerskap. De fleste gravide i Norge har første undersøkelse hos lege/jordmor rundt uke åtte i et ukomplisert svangerskap, noe som er for sent for oppstart med folat for å forebygge NRD.

1.2 Erfaringer internasjonalt

1.2.1 Effekt av informasjonstiltak

Effekten av informasjonskampanjer med anbefaling om perikonsepsjonell bruk av folat er sannsynligvis begrenset. I Danmark er det vist at kun 13 % av de gravide tok folattilskudd til riktig tidspunkt, men at dette tallet steg til omkring 20 % når informasjonsarbeidet ble intensivert (12). Manglende effekt på reduksjon av NRD av informasjonskampanjer støttes også av studier fra USA (13) og Nederland (14). Arbeidsgruppen har ikke funnet dokumentasjon fra noe land om at et generelt informasjonstiltak om forebyggende effekt av folat har endret forekomst av NRD. Selv om flere studier har vist økt kunnskapsnivå etter en informasjonskampanje, er det fortsatt få som følger anbefalingen om å starte med folat før graviditeten inntreffer. Og selv i en gruppe velinformerte pasienter på en infertilitetsklinikk i USA, der pasientene lenge hadde forsøkt å bli gravide, hadde bare 50 % av dem som etter hvert ble gravide startet med folat før befruktning (15).

1.2.2 Beriking av matvarer med folat

I USA ble det fra oktober 1998 innført obligatorisk folatberiking av mel og andre kornprodukter. Berikingen utgjør 140 mikrogram folat per 100 gram kornprodukt. Senere har bl.a. Canada og Chile også innført obligatorisk beriking i tillegg til mange land i Asia og Sør- og Mellom Amerika (16). I Europa er det foreløpig ingen land som har obligatorisk folatberiking av matvarer (16), men noen land vurderer dette. Obligatorisk folatberiking er nylig anbefalt i Danmark av en arbeidsgruppe nedsatt av Fødeveddirektoratet (17), men en senere arbeidsgruppe har nettopp anbefalt at dette likevel ikke bør gjøres (18). Tilsvarende tiltak er også vurdert i England, men der avventer man foreløpig mer kunnskap om mulige bivirkninger (19).

Effekten av å berike matvarer med folat har vært vurdert med hensyn på økning av nivået av serumfolat og også på insidens av NRD. Både i USA og i Chile er det vist at berikingen førte til betydelig økning av folatnivået i blodet og senking av homocysteinivået (20-23). To studier har vurdert forekomsten av barn født med NRD i USA før og etter beriking (24, 25). Etter innføring av beriking er det registrert 19 % reduksjon i forekomst av NRD, 16 % reduksjon i forekomst av anencephali og 31 % reduksjon i forekomst av spina bifida. Canadiske studier har vist enda tydeligere effekt etter at obligatorisk beriking med folat til mel og brød ble gjeldende i 1998, idet man i to studier fant 38 % reduksjon i forekomst av NRD (26, 27). Til forskjell fra de amerikanske studiene er også senaborter på grunn av NRD inkludert i dette materialet. I to provinser i Canada er det også funnet reduksjon i forekomst av NRD på over 50 % etter at folatberiking ble innført (27, 28). Også i Chile er det observert en reduksjon på 31 % i antall NRD etter innføring av obligatorisk folatberiking av hvetemel (29)

Før beriking ble iverksatt i USA hadde man beregnet at folatinntaket ville øke med ca. 100 mikrogram per dag, men senere studier tyder på at berikingen har gitt omtrent dobbelt så mye (30). Dette betyr at andelen av befolkningen som får mer enn 1 milligram folat totalt, jfr. vedlegg 3, sannsynligvis er høyere enn antatt.

1.2.3 Intervensjon med folattilskudd

På 1990-tallet ble det i Kina gjennomført en intervensjonsstudie der et daglig folattilskudd på 400 mikrogram ble anbefalt til et stort antall kvinner i forbindelse med ekteskapsrådgiving (21, 31, 32). Studien var ikke randomisert, men bortsett fra antall tidligere svangerskap var gruppen kvinner som tok folat relativt lik gruppen som ikke tok folat. Studien viste reduksjon i forekomst av NRD på 79 % i en region med høy forekomst og 16 % i en region med lav forekomst av NRD hos kvinner som tok folat perikonsepsjonelt. Effekten var enda større om beregningen ble begrenset til de kvinnene som tok tilskudd av folat mest regelmessig; 85 % i høyprevalensområdet og 40 % i lavprevalensområdet. Situasjonen i Norge tilsvarer det kinesiske lavprevalensområdet.

I vedlegg 2 finnes oversikt over tiltak for å øke inntaket av folat som er iverksatt for å forebygge NRD i enkelte land.

1.3 Konklusjon

Arbeidsgruppens konklusjon er at de norske informasjonskampanjene om folat som er gjennomført etter 1998 synes å ha lyktes i å øke bevisstheten om folat hos målgruppen. Informasjonskampanjen har imidlertid ikke klart å få kvinnene til å ta tilskudd av folat til riktig tid, dvs. siste måned før forventet befruktning. Dette kan forklare manglende effekt av de norske tiltakene med hensyn på reduksjon i antall NRD. Beriking av kosten med folat er eneste tiltak som har vist effekt på NRD på befolkningsnivå i de land dette er innført og evaluert (USA, Canada og Chile). I land som kun har hatt anbefaling om å ta tilskudd av folat fulgt opp av informasjonskampanjer har det ikke blitt vist noen reduksjon i forekomst av NRD (Norge, Danmark, Nederland, USA).

2 ANDRE HELSEEFFEKTER AV FOLAT

Rapporten "Vurdering av behovet for økt folatinntak" fra Statens ernæringsråd i 1997 konkluderte med at det i observasjonsstudier er vist en klar sammenheng mellom et høyt plasma total homocysteinnivå og hjerte- og karsykdom. Både høye og moderat forhøyede nivåer av homocystein i plasma kan senkes ved økt inntak av folat. Sammenhengen mellom lavt inntak av folat og kreft var mindre klar, men studier antydde at et kosthold rikt på folat kunne virke beskyttende, særlig mot tykk- og endetarmskreft. Siden 1997 har det kommet betydelig dokumentasjon om folat som risikomoderende faktor for utvikling av hjerte- og karsykdom, kreft og Alzheimers sykdom. I tillegg finnes det enkelte rapporter om andre medfødte misdannelser og akutte leukemier og dokumentasjon på sammenhengen mellom polymorfisme i nøkkelenzym i folatmetabolismen og ulik sykdomsrisiko.

2.1 Folat og kreft

Det er en markant økning i forekomst av kreft i Norge. Den viktigste faktoren er endret alderssammensetning i befolkningen, men ugunstige livstilsfaktorer, inkludert kosthold, er samlet sett antatt å være meget viktige faktorer for denne utviklingen. I den første rapporten om folat fra Statens ernæringsråd (1), ble det konkludert med at det ikke var tilstrekkelig grunnlag ut fra daværende kunnskap om sammenhengen mellom inntak av folat og risiko for kreftutvikling til å anbefale tiltak. I årene etter forrige folatrapport har det kommet flere viktige publikasjoner av meget god vitenskapelig kvalitet, spesielt om sammenhengen mellom folat og kreft i tykktarm, endetarm og bryst. I tillegg er det kommet flere publikasjoner om sammenhengen mellom polymorfismer i viktige enzymer i folatmetabolismen og risiko for utvikling av kreftsykdom som også støtter denne sammenhengen. Vedlegg 4 gir oversikt over studier som blir referert i de neste kapitlene om folat og kreft.

2.1.1 Epidemiologiske data

For tykk- og endetarmskreft viser flere studier signifikant sammenheng mellom økt inntak av folat og redusert risiko for utvikling av kreft i hele populasjonen eller undergrupper. Enkelte studier viser ingen signifikant sammenheng, men det er heller ikke påvist økt risiko for kreftutvikling med økt inntak av folat i noen studier (vedlegg 4, tabell 2). Relativ risiko for tykk- og endetarmskreft (i grupper med høyt inntak mot grupper med lavt inntak av folat) er 0,70. For brystkreft viser fem av ni studier en signifikant sammenheng mellom økt inntak av folat og redusert risiko for kreftutvikling. For tre av disse studiene gjelder den beskyttende effekten av folat på brystkreft kun ved samtidig høyt inntak av alkohol (et antifolat) (vedlegg 4, tabell 2). I likhet med tykk- og endtarmskreft er det ikke for noen studier påvist en sammenheng mellom økt inntak og økt risiko for kreftutvikling. For andre kreftformer er det ikke tilstrekkelig data til å konkludere om en sammenheng ut fra epidemiologiske data. Av interesse har en case-control studie fra Australia vist effekt av forekomst av barneleukemi (akutt lymfoblastisk leukemi) hos barn av mødre som tok

folattilskudd i svangerskapet sammenliknet med barn av mødre som ikke tok tilskudd (33).

2.1.2 Virkningsmekanismer

Epidemiologiske data om sammenhengen mellom redusert forekomst av kreft og økt inntak av folat støttes av mekanistiske data. For liten grad av metylering av DNA er assosiert med utvikling av kreft hos mennesker (34, 35). Inkorporering av uracil disponerer for unormal replikasjon og trådbrudd i DNA (36). Økt inntak av folat er vist både å øke metylering og å hindre uracilinkorporering i DNA.

2.1.3 Konklusjon folat og kreft

For tykk- og endetarmskreft er det funnet sammenheng mellom økt inntak av folat og redusert risiko for kreftutvikling. Funnene er ikke entydige, men ingen studier antyder motsatt sammenheng, dvs. at økt folatinntak øker forekomsten av tykk- og endetarmskreft. Det må konkluderes med at det er en mulig sammenheng mellom økt folatinntak og redusert risiko for tykk- og endetarmskreft. Dette gir ikke grunnlag for å anbefale tiltak for å øke folatinntaket i befolkningen (37). Sammenhengen mellom utvikling av brystkreft og inntak av folat må også konkluderes med å være mulig, og gir derfor heller ikke grunnlag for anbefaling om økt inntak av folat. For de andre kreftformer er det ikke tilstrekkelig antall epidemiologiske studier til å trekke en sikker konklusjon om årsaksforhold knyttet til inntak av folat. Ikke for noen kreftformer er det i enkeltstudier vist økt risiko for sykdomsutvikling ved økt inntak av folat.

2.2 Folat og hjerte- og karsykdommer

En rekke epidemiologiske studier har funnet en sammenheng mellom plasmakonsentrasjonen av homocystein og risikoen for å få hjerteinfarkt eller hjerneslag (38, 39). Beriking av kosten med folat er vist å redusere høye plasma homocysteinkonsentrasjoner. De prospektive studiene på sammenheng mellom høyt homocysteinnivå og økt risiko for hjerte- og karsykdom viser en noe svakere sammenheng enn de retrospektive studiene. Selv om sammenhengen mellom nivå av homocystein og kardiovaskulær risiko synes å være sterk, doserelatert og uavhengig av andre risikofaktorer samt biologisk plausibel, er kausal sammenheng ennå ikke vist. Se vedlegg 5 for oversikt over studier som blir referert i de neste avsnittene om folat og hjerte- og karsykdommer.

2.2.1 Epidemiologiske studier

Flere metaanalyser har de senere årene sett på sammenhengen mellom homocystein og hjerte- og karsykdommer (vedlegg 5, tabell 1), alle har funnet en signifikant sammenheng mellom plasmanivå av homocystein og risiko for hjerte- og karsykdom. Det ser ut til at sammenhengen er svakere for de prospektive studiene, og nyere metaanalyser (som inkluderer flere prospektive studier) finner en svakere sammenheng mellom forhøyet nivå av homocystein og økt risiko for hjerte- og karsykdom (40-44). Konklusjonen fra disse studiene er at homocystein er en moderat uavhengig risikofaktor for iskemisk hjertesykdom og hjerneslag i en frisk befolkning. Forhøyet plasma homocysteinnivå er også blitt assosiert med økt risiko for trombose. To metaanalyser publisert i 1998 konkluderte med at et høyt nivå av homocystein i plasma er assosiert med en signifikant økt risiko for dyp

venetrombose (45, 46). En studie fra Haukeland Universitetssykehus viste at homocystein er en uavhengig risikofaktor for hjerte- og karsykdom og en sterk risikofaktor for kardiovaskular død hos pasienter med angiografisk dokumentert hjerte- og karsykdom (47).

2.2.2 Intervensjonsstudier

Fire rapporter fra intervensjonsstudier (vedlegg 5, tabell 2) indikerer at folattilskudd kan ha gunstig effekt på hjerte- og karsykdommer. Schnyder og medarbeidere var de første til å vise en gunstig effekt av folatbehandling på tilbakevendende innsnevring av koronarkar (restenose) etter tidligere utblokking (48). Pasienter som hadde gjennomgått vellykket utblokking av koronarkar ble randomisert til henholdsvis en kombinasjon av folat, vitamin B₁₂ og pyridoxin eller placebo. Det primære endepunktet var ny innsnevring av koronarkaret innen seks måneder. Resultatene viste at ny innsnevring av åren var signifikant redusert i behandlingsgruppen sammenlignet med placebogrupperen. Samme gruppe pasienter ble fulgt opp etter ett års behandling med folat (49). Resultatene viste færre alvorlige hendelser definert som dødsfall, ikke-dødelige hjerteinfarkt og revaskulariseringer i gruppen som hadde fått behandling med folat sammenlignet med placebogrupperen.

En tidligere studie har vist effekt av folatbehandling på innsnevring av halspulsåren og på plakkstørrelse (50). Hos pasienter med homocysteinverdier over 14 µmol/l reverserte behandling med folat, pyridoxin og vitamin B₁₂ innsnevring av halspulsåren. En randomisert placebokontrollert studie i en høyrisikogruppe viste at kombinasjonsbehandling med folat (5 milligram) og vitamin B₆ (250 milligram) daglig i 2 år reduserte antallet patologiske belastningselektrokardiogram (51).

2.2.3 Virkningsmekanismer

Flere holdepunkter indikerer at homocystein har en ugunstig effekt på endotelceller, dvs. cellene som kler karveggene. De sterkeste holdepunktene kommer fra in vivo studier som viser at personer med høye homocysteinnivåer i plasma eller personer med metioninindusert hyperhomocysteinemi har en svekket endotelavhengig utvidelse av årene sammenlignet med friske kontroller med normale homocysteinnivåer (52-55). Hypotesen støttes av flere studier som viser at folatbehandling ikke bare reduserer homocysteinkonsentrasjonen, men også forbedrer den endotelavhengige utvidelsen av årene (56-61). Flere virkningsmekanismer av homocystein indikerer en ugunstig effekt på blodets koagulasjonsprosesser (62, 63), men ytterligere dokumentasjon trengs for å fastslå virkningsmekanismene av homocystein når det gjelder utviklingen av hjerte- og karsykdommer.

2.2.4 Pågående studier

Randomiserte kliniske studier som undersøker effekten av folattilskudd på sykkelighet og dødelighet av hjerte- og karsykdommer er i gang både i Europa og USA (64). I løpet av de neste fem årene vil 50 000-60 000 høyrisikopasienter ha deltatt i slike studier. Vedlegg 5, tabell 3 viser hvilke studier som er i gang, antall pasienter i studiene samt hvilke behandlinger som gis. Alle studiene ser på effekt av behandling med folat, i tillegg til at flere av studiene også ser på effekt av tilleggsbehandling med vitamin B₁₂ og/eller vitamin B₆. Kombinert behandling med folat, vitamin B₁₂ og vitamin B₆ kunne tenkes å gi en større reduksjon i kardiovaskular risiko enn

behandling med folat alene, men disse studiene kan ikke skille mellom effekten av de enkelte vitaminene. To norske studier vil kunne gi informasjon vedrørende effekten av folat sammen med vitamin B₁₂ versus placebo eller vitamin B₆ alene versus placebo på forekomst av hjertekarsykdommer. SEARCH-studien undersøker effekten av folat sammen med vitamin B₁₂ versus placebo på hjerte- og karsykdommer i tillegg til at studien også har en gruppe som behandles med statiner. Den australske studien PACIFIC undersøker effekten av to ulike doser av folat (200 mikrogram versus 2000 mikrogram). I denne studien undersøkes også blodtrycksbehandling. Disse studiene gjennomføres med pasienter med kjent koronarsykdom eller med høy risiko for kardiovaskulær sykdom. Studiene ble påbegynt i årene 1997-1999 og resultater fra disse studiene er tidligst ventet i 2004-2005.

2.2.5 Konklusjon folat og hjerte- og karsykdommer

Både retrospektive og prospektive studier har vist at forhøyet nivå av homocystein er assosiert med økt risiko for hjerte- og karsykdom. Den eksakte mekanismen for dette er imidlertid ikke fullt ut forstått. Behandling med folat med eller uten vitamin B₁₂ og vitamin B₆ er effektiv i å redusere plasmakonsentrasjonen av homocystein, men det gjenstår å se om behandlingen samtidig reduserer sykkelighet og dødelighet av hjerte- og karsykdom gjennom randomiserte intervensjonsstudier.

2.3 Homocystein og Alzheimers sykdom

Demens defineres generelt som svekkelse av intellektuell funksjon og hukommelse. Alder er den viktigste risikofaktoren for demens og insidensen av demens øker dramatisk med økende alder. Alzheimers sykdom står for mellom 50-70 % av alle tilfeller av demens og rammer seks til åtte prosent av befolkningen over 65 år og 30 % av befolkningen over 85 år. De siste årene har det kommet holdepunkter for at høyt nivå av homocystein er en risikofaktor for demenssykdommer, inkludert Alzheimers sykdom.

2.3.1 Epidemiologiske studier

Et høyt nivå av homocystein er rapportert å være en tidlig og sensitiv markør for kognitiv svekkelse ved Alzheimers sykdom og andre demenssykdommer (65, 66). Flere epidemiologiske studier har rapportert en sammenheng mellom høyt plasma homocysteinnivå og økt forekomst av Alzheimers sykdom (67). Åtte av ti tverrsnittsstudier viser at pasienter med Alzheimers sykdom har høyere plasma homocystein enn kontroller (65, 67-76). En nylig publisert studie rapporterte at risikoen for å utvikle demens og særlig Alzheimers sykdom nesten ble fordoblet over en åtteårs periode hos pasienter med homocysteinnivå i serum over 14 µmol/l (77). Konklusjonen fra denne studien var at forhøyet plasma homocysteinnivå er en sterk uavhengig risikofaktor for utvikling av demens og Alzheimers sykdom. Flere studier har også vist en sammenheng mellom forhøyet homocysteinnivå og andre former for kognitiv svekkelse (66, 71, 78-81).

2.3.2 Virkningsmekanisme

Homocysteins rolle i utviklingen av kognitiv svekkelse synes fortsatt helt uavklart. Homocysteins patofysiologiske funksjon kan muligens skyldes effekt via økt tendens til fettavleiring i pulsårene eller økt tendens til blodproppdannelse eller via direkte toksisitet av homocystein på nerveceller. Homocysteinindusert frigjøring av frie

radikaler kan også tenkes å være involvert i den ugunstige effekten av homocystein på nerveceller (82).

2.3.3 Konklusjon

Det er flere studier som knytter forhøyet nivå av plasmahomocystein til utvikling av Alzheimers sykdom og kognitiv svekkelse. Men for å kunne si om homocystein spiller en rolle i utviklingen av disse sykdomstilstandene, trenger man store randomiserte placebo-kontrollerte intervensjonsstudier. Vi har i dag for liten dokumentasjon til å konkludere om behandling med folat, vitamin B₁₂ eller vitamin B₆ kan redusere risikoen for utvikling av demens i befolkningen.

2.4 Andre medfødte misdannelser

I tillegg til effekt på NRD antyder enkelte publiserte rapporter at folatbruk i svangerskapet muligens kan ha andre fordelaktige tilleggseffekter. Redusert forekomst av medfødte hjertefeil, redusert forekomst av andre medfødte misdannelser som leppe- og ganespalte og ekstremitetsdefekter er blitt assosiert med bruk av folat i graviditet (83-86).

2.5 MTHFR-polymorfismer, medfødte misdannelser, hjerte og karsykdommer og kreft

Genvariasjon (polymorfisme) i ett enkelt basepar er relativt hyppig, og to til fire millioner slike polymorfismer er foreløpig kartlagt i menneskets arvemateriale (DNA) (87, 88). Imidlertid har trolig bare et fåtall av disse funksjonell betydning; omlag en til to per gen eller totalt kanskje rundt 50 000 - 100 000 polymorfismer. Et eksempel på dette er polymorfismer i genet som koder for enzymet metylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR). Disse har vært studert i betydelig omfang og kan belyse om folat har en rolle i sykdommers årsaksforklaring.

MTHFR er et nøkkelenzym i folatomsetningen og omdanner 5,10-metylentetrahydrofolat til 5-metyltetrahydrofolat. Enzymet balanserer tilgjengelighet av metylgrupper mellom DNA/RNA-syntese på den ene siden og DNA-metylering og proteinsyntese på den andre siden (89). I genet som koder for MTHFR er det påvist over 20 sjeldne mutasjoner som kan gi den medfødte stoffskiftesykdommen homocysteinuri og det er videre påvist to hyppig forekommende polymorfismer (C677T og A1298G) som begge påvirker enzymaktiviteten av MTHFR.

2.5.1 C677T-polymorfismen

Arbeidsgruppen vil i hovedsak presentere resultater for C677T-polymorfisme i MTHFR-genet, fordi den har størst effekt på enzymaktiviteten og fordi dette er den best studerte polymorfismen relatert til folatmetabolismen (89). Blant nordeuropeere og nordamerikanere forekommer den sjeldneste varianten av C677T-polymorfismen (TT) blant ca. 10 % av befolkningen mens CT- og CC-variantene utgjør henholdsvis omlag 40 og 50 %. Det er stor internasjonal variasjon i forekomsten av TT-polymorfismen, fra under 2 % i populasjoner av afrikansk opprinnelse til over 20-30 % i regioner av Italia og Mexico (90). Denne polymorfismen har vært studert i forhold til tre hovedgrupper sykdommer; medfødte misdannelser (spesielt NRD), hjerte- og karsykdom og kreft.

Nevralrørsdefekter

En metaanalyse publisert i år 2000 viste at risikoen for NRD er økt med 80 % for barn med TT-polymorfismen sammenlignet med barn med CC-polymorfismen og tilsvarende økt om mor, men ikke far, har TT-polymorfismen (91). Dette funnet er basert på omlag 15 studier og 1100 – 1200 tilfeller med NRD. Basert på et mindre antall studier, fant man ikke sikre sammenhenger mellom andre typer medfødte misdannelser og C677T- polymorfismen.

Hjerte- og karsykdom

To metaanalyser publisert høsten 2002 (43, 92) basert på henholdsvis 40 og 46 studier som omfatter 11 000 og 12 000 pasienter og tilsvarende antall kontroller, viste en statistisk signifikant, men relativt beskjeden risikoøkning på 16-21 % for koronar hjertesykdom forbundet med TT-genotypen sammenlignet med CC-genotypen.

Kreft

Når det gjelder MTHFR-polymorfismer og kreftsykdom er det foreløpig ikke publisert noen metaanalyser og bildet er komplekst. Gjennomgående viser studier av kreft i tykk- og endetarm at TT-genotypen er forbundet med redusert risiko i størrelsesorden 20 % (30, 93-97), mens studier av adenomer (godartede svulster) eller polypper i tykk- og endetarm ikke viser noen relasjon eller en risikoøkning (94, 98-101). Enkeltvis er disse studiene ikke signifikante og bildet kompliseres av at genotype-effekten ser ut til å endres med inntak av folat og folatstatus samt med faktorer som alkoholbruk (et antifolat) og proteininntak (102, 103). Således er risikoreduksjonen for TT-varianten med hensyn på tykktarmskreft tydeligst tilstede hos personer med høy folatstatus og risikoøkningen for adenomer/polypper tydeligst hos personer med lav folatstatus og lavt inntak av andre B-vitaminer.

Studier fra Kina viser at TT-polymorfismen er klart forbundet med økt risiko for kreft i magesekken (104-106) og en annen kinesisk studie viser betydelig økt risiko for kreft i spiserøret hos personer med TT-polymorfismen (107). En studie av MTHFR-polymorfismen og kreft i munnhule og svelg finner ingen sammenheng (108). For brystkreft viser den største studien økt risiko (109), mens den minste studien antyder en risikoreduksjon forbundet med TT-polymorfismen (110). For kreft i livmoren viser en studie økt risiko hos kvinner med TT- varianten (111). Studier av akutt leukemi hos barn og voksne gir noe sprikende resultater etter subtyper, men antyder at personer med TT-varianten har redusert risiko. Dette er spesielt tydelig for akutt lymfatisk leukemi hos voksne (112) og hos enkelte undergrupper av akutte leukemier hos barn (113).

2.5.2 Oppsummering

Studier av C677T-polymorfismen i MTHFR-genet viser at folatmetabolismen spiller en rolle i utvikling av NRD, hjerte- og karsykdom og kreft. TT-varianten som forekommer hos omlag 10 % av den norske befolkning er forbundet både med økt og redusert risiko for sykdom. Den MTHFR-relaterte risikoen for sykdom påvirkes av folatstatus og andre livsstilsfaktorer. Kunnskapen om disse polymorfismene er i dag ufullstendig og anbefalinger om økt inntak av folat eller bivirkninger knyttet til slik bruk, kan foreløpig ikke knyttes til undergrupper av befolkningen med spesifikke genetiske varianter.

3 MULIGE BIVIRKNINGER VED ØKT INNTAK AV FOLAT

Det er per i dag enighet om at friske voksne ikke bør innta mer enn 1 milligram folat per dag som syntetisk folsyre fra kosttilskudd og berikede matvarer. Denne grenseverdien gjelder ikke naturlig folat fra matvarer (3, 114, 115). Øvre grense for folatinntak blant barn er beregnet i forhold til kroppsvekt ettersom det ikke finnes data om skadevirkninger for andre aldersgrupper enn voksne.

Det er ikke funnet helseskadelige effekter ved inntak av de folatmengder som kan inntas gjennom vanlige matvarer som ikke er beriket (116). Det er heller ikke observert skadelige virkninger blant de tusenvis av kvinner som har deltatt i forsøk der folattilskudd mellom 360 mikrogram/dag og 5000 mikrogram/dag er tatt i tre til fem måneder for å redusere risiko for utvikling av NRD i svangerskapet (114). Det samme gjelder forsøk der det er gitt tilskudd av folat for å forebygge hjerte- og karsykdom blant høyrisikopersoner. De fleste av disse forsøkene har imidlertid ikke vært spesielt tilrettelagt for å avsløre komplikasjoner, og det kan derfor ikke utelukkes at sjeldne eller lette følgeskader kan ha oppstått. Noen få rapporter har beskrevet hypersensitive reaksjoner hos enkelte personer etter inntak av oralt eller per oralt tilført folat helt ned til 1 milligram/dag (114).

Inntak på 5 milligram folat eller mer vil kunne maskere vitamin B₁₂-anemi ved normalisering av blodbildet og gjennom det øke risiko for utvikling av andre alvorlige bivirkninger assosiert til B₁₂-mangel som irreversible nevrologiske skader. På bakgrunn av muligheten for svært alvorlige følger er det brukt en sikkerhetsfaktor på 5 ved fastsettelse av øvre akseptable grense, dvs. fra 5 milligram/dag til 1 milligram/dag (114). Inntak av folat (inkluderer kosttilskudd og berikede matvarer, men ikke folat fra matvarer) på inntil 1 milligram per dag antas ikke å gi skadelig effekt hos et flertall i den vanlige befolkningen.

3.1 Folat og maskering av B₁₂ anemi

Maskering av vitamin B₁₂-anemi har lenge vært ansett å være den potensielt mest alvorlige bivirkning ved høyt inntak av folat. Vitamin B₁₂ -mangel diagnostiseres nå med spesifikke tester og det er uavklart hvor relevant problemstillingen er i Norge i dag. I befolkningen vil vitamin B₁₂ -mangel først og fremst opptre blant eldre eller andre med redusert absorpsjon av vitamin B₁₂ i tarmen i tillegg til personer på streng vegetarkost. Tall på forekomst av vitamin B₁₂ -mangel i Norge foreligger ikke.

Ved evaluering av berikningsprogrammet med folat i Chile (220 mikrogram folat/100 g hvetemel) fra 2002 (20) ble det ikke funnet noen endring i nivå av vitamin B₁₂ etter innføring av folatberikning, men biokjemisk vitamin B₁₂-mangel ble vist hos 28 % i en eldre aldersgruppe. Det diskuteres om det er grunnlag for samtidig beriking med vitamin B₁₂ dersom matvarer berikes med folat.

3.2 Folat og flerlingefødsler

Enkelte studier har rapportert en sammenheng mellom tilskudd av folat og økt forekomst av flerlingesvangenskap (117-119). Da flerlingesvangenskap øker faren for perinatal sykkelighet og dødelighet, vil økt folatbruk og flere flerlingesvangenskap kunne oppveie fordelene av reduksjon i medfødte misdannelser (120). Det er også vist redusert forekomst av svangerskap med NRD hos mødre med C677T-polymorfismen (TT) (121). Ny studie viser ingen sammenheng (122).

En svensk studie (118) assosierer folattilskudd med flerlingesvangenskap, men denne er ikke tilfredsstillende justert for prøverørsbefruktning og bruk av ovulasjonsstimulerende medikamenter. Studien overestimerer trolig sammenhengen mellom folat og flerlingefødsler betydelig. Til forskjell fra den svenske studien viste den store studien med 242 015 kinesiske kvinner ingen økning, men faktisk en redusert forekomst av flerlingefødsler blant gruppen som hadde brukt folat perikonsepsjonelt (53 % av kvinnene) i forhold til de kvinnene som ikke hadde brukt folat (48 % av kvinnene) (123). To britiske studier, inkludert den randomiserte MRC-undersøkelsen (the Medical Research Council Vitamin Study), der intervensjonsgruppen fikk 4 milligram folat per dag, ga ingen holdepunkt for økt forekomst av flerlingefødsler (124, 125).

3.3 Effekt av folat ved avansert kreftsykdom

Folatmangel er vanlig hos pasienter med kreft (126) og tilskudd av folat er knyttet til akselerert tumorvekst i eksperimentelle og kliniske studier (127, 128). Generelt tilskudd av folat vil derfor kunne medføre raskere progresjon av kreftsykdom. Eksperimentelle data tyder imidlertid på at effekten av cellegiftbehandling økes og bivirkningene reduseres ved adekvat folatstatus (129). Uheldige effekter av økt folattilskudd synes derfor å være begrenset til kreftpasienter som har aktiv sykdom og der cellegiftbehandling ikke er aktuelt.

3.4 Konklusjon

Arbeidsgruppen mener at det er liten helserisiko forbundet med inntak av mindre enn 1000 mikrogram syntetisk fremstilt folat per dag. Foreliggende data gir ingen grunn for konklusjon om sammenheng mellom økt inntak av folat og økt forekomst av flerlingefødsler. Det foreligger ingen rapporter om dette fra de land som allerede har innført folatberiking av matvarer. Risikoen for maskering av vitamin B₁₂-mangel synes liten, men vil kunne være et argument for samtidig beriking av folat og vitamin B₁₂, fordi det er uvisst hvor stor andel av den eldre befolkning som har vitamin B₁₂-mangel. Hvis folatberiking av matvarer innføres, bør forekomst av potensielle uheldige helsemessige konsekvenser som økt antall flerlingefødsler og forekomst av maskering av vitamin B₁₂-anemi overvåkes.

4 VURDERE FORDELEN AV OG MULIGHETEN FOR ET EVENTUELT NORDISK SAMARBEID

Alle de nordiske landene anbefaler at gravide og ammende bør ha et daglig inntak på 400 mikrogram folat. Denne anbefalingen kom i 1996 i de nordiske næringsstoffanbefalingene og ble deretter inkludert i de enkelte landenes nasjonale anbefalinger. Utover dette har de nordiske landene vurdert ulikt med hensyn til om gravide og ammende får dekket behovet for folat via kosten, eller om det har vært nødvendig å iverksette tiltak for å sikre dette.

4.1 Strategier og anbefalinger

Danmark har siden 1997 anbefalt kvinner som planlegger graviditet å ta et daglig tilskudd av folat på 400 mikrogram. Siden få kvinner tar tilskudd av folat perikonsepsjonelt i Danmark (12), anbefalte nylig en arbeidsgruppe nedsatt av Fødevedirektoratet (130) at det burde innføres obligatorisk beriking av matvarer med folat for å forebygge NRD. For å unngå at ikke store grupper i befolkningen skulle komme over øvre anbefalte grense på 1 milligram ble det anbefalt et moderat berikingsnivå tilsvarende 100-200 mikrogram ekstra folat daglig. Fordi nivået er moderat, ville de opprettholde anbefalingen om kosttilskudd på 400 mikrogram til kvinner som planlegger graviditet. Denne rapporten er deretter vurdert i en ny arbeidsgruppe som Fødevedirektoratet satte ned. Denne arbeidsgruppen vil ikke anbefale helsemyndighetene å gå inn for verken obligatorisk eller frivillig beriking, men å øke informasjonsinnsatsen for å øke antall kvinner som følger anbefalingen om å ta folattilskudd (131).

I Sverige foreligger ingen spesifikk anbefaling om folattilskudd for å forebygge NRD utover det som blir tilført via kosten. Den svenske debatten har vært mye opptatt av mulig risiko for økt forekomst av flerlingefødsler ved økt inntak av folat (Åke Bruce, personlig meddelelse) (118).

I Finland anbefales tilskudd på 400 mikrogram folat daglig bare til høyrisikogrupper, dvs. mødre med tidligere svangerskap med NRD og kvinner som behandles med antiepileptika. Ellers regner man med at kosten vil dekke det anbefalte daglige inntaket av folat perikonsepsjonelt (132).

Produkter som er beriket med folat er tillatt importert og solgt i alle de nordiske landene unntatt i Norge.

4.2 Nordisk samarbeid

Prosessen med vurdering av tiltak for å øke folatinntaket perikonsepsjonelt ut fra foreliggende dokumentasjon er stort sett lik i de nordiske land. Arbeidsgruppen mener at det bør etableres et samarbeidsforum for å standardisere litteratursøk og retningslinjer for evaluering av foreliggende dokumentasjon. I tillegg til å gi en mer hensiktsmessig arbeidsform med mindre dobbeltarbeid, vil det også sikre en

gjennomgående kvalitet i arbeidet. De nordiske landene har tradisjon for et bredt samarbeid innen fagfeltet ernæring som bør og kan utnyttes. Ulike politiske tradisjoner og ståsted kan imidlertid føre til varierende anbefalinger til tross for felles kunnskapsmengde og tolkning av denne. For fremtiden bør det etableres felles overvåkning av ny litteratur når det gjelder helseeffekter og bivirkninger av folat. Hvis flere land skulle velge samme strategi i forhold til folatberiking av matvarer, vil det dessuten være fordelaktig med samarbeid om felles overvåkning og evaluering av effekt av dette tiltaket i befolkningen.

5 DISKUSJON OG ANBEFALINGER

5.1 Forebygging av nevrالرørsdefekter

Riktig perikonsepsjonell bruk av folattilskudd, dvs. fra før graviditeten inntreffer samt tidlig i svangerskapet, har dokumentert effekt på forebygging av NRD. En anbefaling om folattilskudd til kvinner som planlegger graviditet eller som kan regne med å bli gravide knyttet til en informasjonskampanje har imidlertid ikke hatt tilstrekkelig gjennomslag i målgruppen til å gi redusert antall tilfeller av NRD i Norge.

Dette kan skyldes at informasjonskampanjene først og fremst har vært rettet mot kvinner med bevisst barneønske. Undersøkelser har bekreftet at kampanjene har gitt økt kunnskap om folat og at mange etter hvert har begynt med folat i svangerskapet. Men anbefalingen har ikke i tilstrekkelig grad kommunisert nødvendigheten av at folattilskuddet må startes allerede før svangerskapet. Dette bør det fokuseres bedre på i framtidige kampanjer.

Et annet poeng er at kvinners følelse av tilhørighet til målgruppen blir usikker etter som en stor del av de svangerskap som gjennomføres i Norge i dag ikke er nøye planlagt. Mange kvinnene velger å gjennomføre svangerskapet da de har et reelt barneønske, men ikke er bevisst rundt dette å planlegge sin graviditet. Arbeidsgruppen mener derfor at informasjonen om bruk av folat før og i tidlig fase av svangerskapet bør styrkes. Anbefalingen om daglig folattilskudd bør vurderes å utvides til å gjelde alle fertile kvinner, uansett om de planlegger å få barn eller ikke. Hvis anbefalingen utvides til å gjelde alle fertile kvinner, betyr dette at en stor andel av befolkningen (ca 900 000 kvinner i aldersgruppen 15-44 år) ville måtte ta folattilskudd over en lang tidsperiode i livet.

Nedre grense for uheldige bivirkninger (toksisitet) av folat er ikke avklart. Det er derfor usikkert hvordan et generelt folattilskudd vil virke på lang sikt. Forekomst av B₁₂-anemi hos unge kvinner er ukjent, men sannsynligvis lavere enn i den eldre del av befolkningen. Derfor vil maskering av B₁₂-anemi hos unge kvinner sannsynligvis ikke være et problem ved daglig folattilskudd.

Svenske data fremhever mulighet for økt forekomst av flerlingesvangerskap ved folatbruk i svangerskapet. En økt forekomst av flerlingegraviditeter vil kunne redusere nytteeffekten ved å forebygge NRD, fordi det er økt mortalitet og morbiditet knyttet til flerlingesvangerskap. Norske data fra Medisinsk fødselsregister støtter ikke en slik sammenheng etter korreksjon for assistert befrukting.

Erfaringer fra Norge og flere andre land har vist at gjennomslag for informasjonstiltak også ved utvidet målgruppe er begrenset. Det bør derfor vurderes om informasjonen bør kombineres med innføring av folatberiking av visse matvarer. Obligatorisk beriking av matvarer med folat anses av arbeidsgruppen som eneste tiltak med dokumentert effekt for forebygging av NRD i en hel populasjon. Da optimalt

berikingsnivå ennå ikke er avklart, bør tilsatt mengde begrenses slik at store grupper i befolkningen ikke får mer enn 1 milligram (1 mg) folat per dag fra tilskudd og folatberikede matvarer.

Eventuell innføring av et moderat berikingsnivå gjør at kvinner fremdeles bør ta folattilskudd hver dag før og under første del av svangerskapet, ellers vil færre nå opp i anbefalt NRD-forebyggende dagsdose med folat. Ut fra den berikingsseffekt som er vist i USA og Canada med ca. 40 % reduksjon i forekomst av NRD, vil vi i Norge muligens kunne få 30 færre tilfeller av NRD per år. Obligatorisk folatberikning er derfor av arbeidsgruppen ansett som eneste form for tiltak som har vist effekt på forekomst av NRD.

Obligatorisk berikning av for eksempel kornprodukter med folat vil nå hele befolkningen, ikke bare målgruppen av fertile kvinner. Det kan derfor diskuteres om det er helsepolitisk riktig å innføre en obligatorisk berikning for et tallmessig lite, dog alvorlig, helseproblem, så lenge det fremdeles er usikkerheter angående mulige bivirkninger i befolkningen som helhet.

De norske ernæringsmyndighetenes informasjonskampanjer etter anbefalingen fra 1998 om folattilskudd før og tidlig i svangerskapet har ikke gitt tilfredsstillende resultater. Riktig bruk av folattilskudd før og tidlig i svangerskapet er fortsatt for lav til at man kan forvente en målbar reduksjon i forekomsten av NRD på befolkningsnivå.

Arbeidsgruppen anbefaler at:

1. Fordi halvparten av de som får barn ikke planlegger svangerskapet bør følgende tiltak vurderes for å øke inntak av folat hos kvinner før og under graviditet, dvs. brukt perikonsepsjonelt:
 - a) Utvidelse av målgruppen fra "kvinner som planlegger graviditet eller som kan regne med å bli gravide" til "alle fertile kvinner".
 - b) Obligatorisk folatberikning av nærmere definerte matvarer i tillegg til fortsatt anbefaling om perikonsepsjonell bruk av folattilskudd.

En hovedutfordring er å få kvinner til å ta folattilskuddet til riktig tidspunkt. Om lag halvparten av kvinner som føder barn i Norge opplyser at de ikke har nøye planlagt svangerskapet. Dette reduserer muligheten for at folattilskudd tas riktig fra før siste menstruasjon. Norske undersøkelser har vist at mange bruker folat i svangerskapet, men at de starter for sent til at det kan ha noen effekt på forebygging av NRD. Det er antagelig lite kunnskap i befolkningen om når nevrallrøret lukker seg normalt (i uke 6, 4 uker etter befruktning og oftest før første konsultasjon hos lege/jordmor i svangerskapet). Kvinner som venter med å ta folat til positiv graviditetstest, er for sent ute i forebyggingen av NRD.

Skal en informasjonskampanje for forebygging av NRD ha effekt må de aktuelle kvinnene "definere seg inn i målgruppen". Erfaringer fra USA har imidlertid vist at selv ved en utvidet målgruppe er det usikkert om folat blir brukt perikonsepsjonelt.

Dagens regelverk om vitamin- og mineraltilskudd (Forskrift om produksjon og frambud av vitamin- og mineraltilskudd) tillater maksimalt at vitamin- og

mineraltilskudd inneholder 200 mikrogram folat. Det kan søkes om dispensasjon om tilsetning av 400 mikrogram folat til vitamin- og mineraltilskudd. Ved dispensasjon blir disse produktene regulert etter forskrift 21. desember 1993 nr. 1382 om næringsmidler til bruk ved spesielle ernæringsmessige behov. Dispensasjonen forutsetter at produktet merkes med informasjon om sammenhengen mellom folsyre og nevrallrørsdefekter og at det informeres om at produktet kun er beregnet på kvinner som planlegger graviditet og/eller befinner seg i første trimester av svangerskapet. Mattilsynet har så langt gitt dispensasjon til ni vitamin- og mineralprodukter som frambys med 400 mikrogram folat per døgndose.

Innkjøp av vitamin- og mineraltilskudd som inneholder 400 mikrogram folat og er merket etter kravene, kan virke stigmatiserende for fertile kvinner uten fast partner eller uttalt barneønske. Dette kan oppfattes som signal om at kvinnen er "klar for barn", og dermed redusere sjansen for at hun tar preparatet. Et annet moment er at kvinner som ikke definerer seg inn i målgruppen som planlegger graviditet/gravid, ikke velger disse produktene og således ikke får den anbefalte mengde folat i det tilskuddet de tar.

Arbeidsgruppen mener at vitamin- og mineraltilskudd generelt bør tillates å inneholde 400 mikrogram folat, men at kravet om spesiell merking av produktet fjernes, dvs. at det kun er beregnet for kvinner som planlegger graviditet. Krav om at det skal gis informasjon om at 400 mikrogram folat/dag forebygger nevrallrørsdefekter bør opprettholdes. Arbeidsgruppen håper at økt tilgjengelighet på vitamin- og mineraltilskudd med 400 mikrogram folat vil øke perikonsepsjonell bruk av folat hos den utvidete målgruppen, dvs. alle kvinner i fertil alder.

Høydose folat (4 mg) til forebygging av NRD i svangerskap hos kvinner med økt risiko for dette bør imidlertid fremdeles være reseptbelagt og bare selges fra apotek.

2. Nye informasjonskampanjer bør fremheve at det er viktig å ta folattilskuddet før svangerskapet starter, og bør i større grad også rette seg mot å gi **alle** kvinner i fertil alder kunnskap om sammenhengen mellom folat og NRD.
3. Rene kosttilskudd med 400 mikrogram folat per døgndose og kosttilskudd der denne mengden folat inngår i kombinasjon med andre vitaminer og mineraler bør være tilgjengelig både i apotek og i dagligvarehandel.

5.2 Forebygging av andre sykdommer

Arbeidsgruppen har ikke funnet gode nok holdepunkter for å anbefale økt inntak av folat for å forebygge kreft, aldersdemens eller hjerte- og karsykdommer i befolkningen. Det er mulig at pågående randomiserte intervensjonsstudier vil konkludere med at folat har gunstig effekt på hjerte- og kardødelighet i befolkningen, men de første av de store internasjonale og norske studiene vil tidligst være avsluttet i løpet av 2004. Arbeidsgruppen vil imidlertid anbefale vurdering av folattilskudd til en større del av befolkningen dersom disse studiene viser at økt inntak av folat kan virke beskyttende på hjerte- og karsykdommer, da denne sykdomsgruppen er hyppigste årsak til sykkelighet og dødelighet i befolkningen.

De randomiserte intervensjonsforsøkene bør i tillegg kunne si noe om sikkerheten ved økt folatinntak i en større del av befolkningen. De forventes å generere mer kunnskap om toksisitet ved høyt inntak av folat, og vil kunne ha betydning for fastsetting av et eventuelt berikingsnivå. Det er fremdeles usikkert om et økt folatinntak til alle i den norske befolkningen vil medføre økt maskering av B₁₂-anemi hos eldre med nevrologiske følgeskader. Det trengs derfor registre som følger opp dette.

Arbeidsgruppens konklusjon:

4. Det er i dag ikke tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon om eventuelle helsegevinster ved økt inntak av folat i forhold til utvikling av hjerte- og karsykdommer, kreft og aldersdemens.

5.3 Nordisk samarbeid

Et nordisk forum for systematisk innsamling og oppdatering av aktuell litteratur og etablering av felles retningslinjer for vurdering av tilgjengelig dokumentasjon vil forhindre parallelle arbeider og kvalitetssikre selve prosessen innenfor de enkelte landene. Å samarbeide om etablering av en felles database for evaluering av iverksatte tiltak som grunnlag for framtidig strategi vil også være fordelaktig.

Arbeidsgruppen anbefaler at:

5. Nordisk samarbeid bør etableres, for eksempel ved å opprette en egen arbeidsgruppe for overvåking og vurdering av ny kunnskap samt følge fagutviklingen i forhold til folat og helse. En felles nordisk database bør etableres for registrering av helseeffekter og som grunnlag for evaluering av iverksatte tiltak.

6 SUMMARY AND CONCLUSIONS

Several studies have indicated that supplementing women's diets with folate reduces their risk of having babies with neural tube defects (NTD). NTDs are a group of serious birth defects affecting approximately 70 pregnancies in Norway every year (just above 1 in 1,000 pregnancies). The Norwegian nutritional authorities' 1998 recommendation that women should take folate supplements prior to and during the first 2-3 months of pregnancy has been followed-up with several information campaigns. This has led to a heightened awareness among women about folate and the connection between folate and NTD. Nevertheless, studies show that only a smaller percentage (5 - 20%) of pregnant women used the correct dose of folate during the right period. Moreover, a study from Oslo indicates that among women from non-Western cultures, only a few (less than 5%) take folate supplements in connection with pregnancy.

Data from the Medical Birth Registry of Norway show no reduction in the prevalence of NTD attributable to the recommendation to take folate. Nor have similar recommendations combined with information initiatives resulted in satisfactory behavioral changes in other European countries, the U.S. and Canada. The Norwegian information campaigns have primarily targeted women who are planning to have babies, and have perhaps only to an insufficient extent reached the ideal target group, which also includes women who have not carefully planned their pregnancies, but who have a real desire for children and thus carry their pregnancies to term.

Mandatory fortification of certain foods with folate has been the chosen preventive measure against NTD in the U.S. and Canada, and several reports from these countries show a significant reduction in the number of NTD cases.

The work group has reviewed recent literature on folate consumption in relation to the risk of developing cardiovascular diseases, cancer and senile dementia. Existing studies indicate a possible link between high folate consumption and a reduced risk of developing intestinal, colon, and breast cancer. However, this possible connection does not constitute sufficient evidence to recommend increased folate consumption in view of preventing cancer in the population.

Experimental and epidemiological data suggest that high folate consumption can prevent disease and mortality from cardiovascular diseases due to its effect on plasma levels of homocysteine. Several randomized intervention studies are being conducted to clarify this issue, but none of these will be completed until 2004 at the earliest. If the use of folate supplements is proven to affect cardiovascular mortality, it would serve as an argument in favor of recommending increased folate consumption in the entire population.

Nordic nutrition recommendations set the upper limit for folate consumption at 1 milligram in 24 hours. Other groups of experts have subsequently pointed out that this only applies to synthetically manufactured folic acid. A link has been reported between increased folate consumption and the masking of B₁₂-anemia with increased risk of serious neurological damage among the elderly, as well as an increased multiplet birth rate. Any negative health effects of these conditions in relation to the current safety limit do not appear to be sufficiently documented. However, more knowledge on health risks associated with increased folate consumption in larger population groups will ensue from the ongoing randomized intervention studies on cardiovascular disease.

Genetic variations (polymorphisms) in enzymes that are central to folate metabolism are linked to both increased and reduced risk of cardiovascular disease and cancer. Knowledge of such polymorphisms is presently insufficient. However, no factual evidence has been found so far indicating that increased folate consumption will result in increased health risks for population groups carrying some of these polymorphisms.

The Scandinavian countries have opted for different strategies with regard to recommending folate as a prophylactic to prevent NTD. Denmark maintains its earlier recommendation to use folate supplements prior to and early in pregnancy to prevent NTD. This is the conclusion after a work group recommended in 2003 to implement mandatory folate fortification of foods, whereas recently a subsequent work group finally advised against this. Sweden has yet to implement specific prophylactic measures to prevent NTD, while Finnish authorities only recommend folate supplements for women who have previously had a pregnancy with NTD or are taking anti-epileptic drugs. Yet, all the Scandinavian countries, with the exception of Norway, allow voluntary fortification of certain foods. In other words, the same basis of knowledge has led to different political decisions by the health authorities. These processes have not been coordinated at the Nordic level, as opposed to the collaboration that has existed for years on the preparation of Nordic nutritional recommendations.

The Work Group's Conclusions and Recommendations

1. The nutritional authorities' 1998 recommendation of folate supplements prior to and early in pregnancy to prevent NTD was followed by an information campaign. This strategy has not yielded satisfactory results. The correct use of folate supplements prior to and during pregnancy still remains too low to expect a measurable reduction in the prevalence of NTD at the population level.
2. The following initiatives should be considered to increase folate consumption in all women prior to and during pregnancy, i.e. used periconceptionally, since 50% of all women giving birth do not plan their pregnancies:
 - a) Expanding the target group for daily folate supplements from "women planning pregnancy or who can expect to become pregnant," to include "all women of child-bearing age."
 - b) Mandatory folate fortification of more closely defined foods in addition to the continued recommendation of periconceptual use of folate supplements.

3. New information campaigns should emphasize the importance of taking folate supplements before pregnancy starts, and should, to a larger extent, also aim at providing **all** women of child-bearing age with knowledge of the link between folate and NTD.
4. Pure dietary supplements containing 400 µg of folate per daily dose and dietary supplements in which the same amount of folate is combined with other vitamins and minerals should be available in pharmacies and grocery stores. The regulations should be amended to allow regular vitamin and mineral supplements to contain 400 µg of folate per daily dose without the requirement that the product be labeled as specially intended for women planning pregnancies. The quantity declaration requirement (400 µg of folate) and the mandatory information that 400 µg of folate per day prevent neural tube deficiencies should be maintained.
5. There is presently insufficient scientific evidence regarding any health benefits of increased folate consumption in relation to the development of cardiovascular diseases, cancer and senile dementia.
6. Collaboration should be established on the Scandinavian level, e.g. by founding a special work group dedicated to monitoring and evaluating new knowledge, as well as following the development in the field regarding folate and health. A shared Scandinavian database should be established for the registration of health effects and to serve as a basis for evaluation of implemented initiatives.

7 REFERANSER

Referanser

1. Statens ernæringsråd. Vurdering av behovet for økt folatinntak. nr. 2. Oslo: Statens Ernæringsråd, 1997.
2. Statens ernæringsråd. Anbefalinger og virkemidler for økt folatinntak blant kvinner i fertil alder. Rapport Nr. 1. Oslo: Statens ernæringsråd, 1998.
3. Sandström B, Aro, A, Becker, W et al. Nordiska Näringsrekommendationer 1996. København, Danmark: Nordisk Ministerråd, 1996.
4. Levnedsmiddelstyrelsen. Folat og neuralrørsdefekter. 238. 1997.
5. Brække K og Staff AC. Periconceptional use of folic acid supplements in Oslo. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82: 620-627.
6. Øian P, Klepp R, Øyen L et al. Tilskudd av folat og graviditet - følges anbefalingene? 2001;
7. Årsmelding 1999, Medisinsk fødselsregister. Bergen: Medical Birth Registry of Norway, 1999.
8. Årsmelding 2000, Medisinsk fødselsregister. Bergen: Medisinsk fødselsregister, 2000.
9. Vollset SE og Lande B. Knowledge and attitudes of folate, and use of dietary supplements among women of reproductive age in Norway 1998. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 513-519.
10. Kahra T. Use of supplemental folic acid and folate-rich foods by a group of pregnant women in the district of Ringerike Hospital. Survey and two case reports. Hovedfagsoppgave. Oslo: Institutt for ernæringsforskning, Universitetet i Oslo, 1999.
11. Skjeldestad FE. When pregnant--why induced abortion? Scand J Soc Med 1994; 22: 68-73.
12. Olsen SF, Michaelsen KF, Rasmussen LB et al. Folsyre til kvinner, til kvinner der planlægger graviditet - kun få følger anbefalingen! Publ. nr. 31- Ernæringsrådet. 2003.
13. From the Centers for Disease Control and Prevention. Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age--United States, 1995 and 1998. JAMA 1999; 281: 1883-1884.
14. van der Pal-de Bruin KM, de Walle HE, Jeeninga W et al. The Dutch 'Folic Acid Campaign'--have the goals been achieved? Paediatr Perinat Epidemiol 2000; 14: 111-117.
15. Frishman GN, Spurrell TP, og Heber WW. Folic acid. Preconception knowledge and use by infertile women. J Reprod Med 2001; 46: 1025-1030.
16. The EUROCAT Folic Acid Working Group. Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe. EUROCAT Special Report. Northern Ireland: EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2003.
17. Fødevarerdirektoratet. Folat og neuralrørsdefekter. Skal kosten beriges? FødevarerRapport 2003:01. Danmark: Fødevarerdirektoratet, 2003.
18. Galamba, I. Vurdering af tiltag til forbedring af folsyrestatus hos danske kvinder. Fødevarerdirektoratet: 2003.

19. Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Folic acid and the prevention of disease. Report on Health and Social subjects. 50. London: Department of Health, 2000.
20. Hirsch S, de la MP, Barrera G et al. The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B-12 deficiency in elderly people. *J Nutr* 2002; 132: 289-291.
21. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340: 1449-1454.
22. Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M et al. Trends in serum folate after food fortification. *Lancet* 1999; 354: 915-916.
23. Folate status in women of childbearing age, by race/ethnicity--United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 808-810.
24. Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology* 2002; 66: 33-39.
25. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285: 2981-2986.
26. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ et al. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002; 360: 2047-2048.
27. Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM et al. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ* 2002; 167: 241-245.
28. Gucciardi E, Pietrusiak MA, Reynolds DL et al. Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986-1999. *CMAJ* 2002; 167: 237-240.
29. Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS et al. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 123-128.
30. Slattery ML, Potter JD, Samowitz W et al. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 513-518.
31. Malinow MR, Duell PB, Hess DL et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1009-1015.
32. 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 [corrected; erratum to be published]. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485-1490.
33. Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML et al. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet* 2001; 358: 1935-1940.
34. Goelz SE, Vogelstein B, Hamilton SR et al. Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. *Science* 1985; 228: 187-190.
35. Jones PA. DNA methylation errors and cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 2463-2467.
36. Blount BC, Mack MM, Wehr CM et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 3290-3295.

37. World Cancer Research Fund og American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 1759 R St. NW Washington, DC 20009: American Institute for Cancer Research, 1997.
38. Ueland PM og Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 473-501.
39. Ueland PM, Brattstrom L., og Refsum H. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. 1992; 183-236.
40. Bautista LE, Arenas IA, Penuela A et al. Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 882-887.
41. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
42. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP et al. Homocysteine, MTHFR 677C-->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002; 59: 529-536.
43. Wald DS, Law M, og Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202-
44. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-2022.
45. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80: 874-877.
46. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2101-2106.
47. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
48. Schnyder G, Roffi M, Pin R et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593-1600.
49. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 973-979.
50. Peterson JC og Spence JD. Vitamins and progression of atherosclerosis in hyperhomocyst(e)inaemia. *Lancet* 1998; 351: 263-
51. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 517-522.
52. Tawakol A, Omland T, Gerhard M et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-1121.
53. Woo KS, Chook P, Lolin YI et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96: 2542-2544.
54. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J et al. Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 36-37.

55. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW et al. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998; 98: 1848-1852.
56. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW et al. Oral folate enhances endothelial function in hyperhomocysteinaemic subjects. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 659-662.
57. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993; 91: 2873-2879.
58. Holven KB, Holm T, Aukrust P et al. Effect of folic acid treatment on endothelium-dependent vasodilation and nitric oxide-derived end products in hyperhomocysteinemic subjects. *Am J Med* 2001; 110: 536-542.
59. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H et al. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocyst(e)inaemia: restoration by folic acid. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 235-239.
60. Wilink HW, Stroes ES, Erkelens WD et al. Influence of folic acid on postprandial endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 185-188.
61. Woo KS, Chook P, Lolin YI et al. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2002-2006.
62. Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB et al. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1327-1333.
63. Harpel PC, Chang VT, og Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 10193-10197.
64. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Jr. et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-375.
65. Clarke R, Smith AD, Jobst KA et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1449-1455.
66. Bell IR, Edman JS, Selhub J et al. Plasma homocysteine in vascular disease and in nonvascular dementia of depressed elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 386-390.
67. Reutens S og Sachdev P. Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 859-864.
68. Boyle R, Buggy F, Bruce I et al. Homocysteine and Alzheimers disease. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: S150-
69. Joosten E, Lesaffre E, Riezler R et al. Is metabolic evidence for vitamin B-12 and folate deficiency more frequent in elderly patients with Alzheimer's disease? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: M76-M79.
70. Leblhuber F, Walli J, Artner-Dworzak E et al. Hyperhomocysteinemia in dementia. *J Neural Transm* 2000; 107: 1469-1474.
71. Lehmann M, Gottfries CG, og Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 12-20.
72. McCaddon A, Davies G, Hudson P et al. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 235-239.

73. Miller JW, Green R, Mungas DM et al. Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002; 58: 1471-1475.
74. Postiglione A, Milan G, Ruocco A et al. Plasma folate, vitamin B(12), and total homocysteine and homozygosity for the C677T mutation of the 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase gene in patients with Alzheimer's dementia. A case-control study. *Gerontology* 2001; 47: 324-329.
75. Fekkes D, van der Cammen TJ, van Loon CP et al. Abnormal amino acid metabolism in patients with early stage Alzheimer dementia. *J Neural Transm* 1998; 105: 287-294.
76. Nilsson K, Gustafson L, og Hultberg B. The plasma homocysteine concentration is better than that of serum methylmalonic acid as a marker for sociopsychological performance in a psychogeriatric population. *Clin Chem* 2000; 46: 691-696.
77. Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-483.
78. Budge M, Johnston C, Hogervorst E et al. Plasma total homocysteine and cognitive performance in a volunteer elderly population. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 407-410.
79. Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR et al. Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 908-913.
80. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH et al. Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 927-933.
81. Riggs KM, Spiro A, III, Tucker K et al. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 306-314.
82. Meldrum B og Garthwaite J. Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 379-387.
83. Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J et al. Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study. *Pediatrics* 1996; 98: 911-917.
84. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993; 306: 1645-1648.
85. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR et al. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995; 59: 536-545.
86. Lumley J, Watson L, Watson M et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001056-
87. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001; 409: 928-933.
88. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351.
89. Ueland PM, Hustad S, Schneede J et al. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 195-201.
90. Wilcken B, Bamforth F, Li Z et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet* 2003; 40: 619-625.

91. Botto LD og Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 862-877.
92. Klerk M, Verhoef P, Clarke R et al. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2023-2031.
93. Chen J, Giovannucci E, Kelsey K et al. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 4862-4864.
94. Delgado-Enciso I, Martinez-Garza SG, Rojas-Martinez A et al. [677T mutation of the MTHFR gene in adenomas and colorectal cancer in a population sample from the Northeastern Mexico. Preliminary results]. *Rev Gastroenterol Mex* 2001; 66: 32-37.
95. Keku T, Millikan R, Worley K et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase codon 677 and 1298 polymorphisms and colon cancer in African Americans and whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1611-1621.
96. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 1098-1102.
97. Park KS, Mok JW, og Kim JC. The 677C > T mutation in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase and colorectal cancer risk. *Genet Test* 1999; 3: 233-236.
98. Chen J, Giovannucci E, Hankinson SE et al. A prospective study of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase gene polymorphisms, and risk of colorectal adenoma. *Carcinogenesis* 1998; 19: 2129-2132.
99. Levine AJ, Siegmund KD, Ervin CM et al. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T polymorphism and distal colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 657-663.
100. Ulrich CM, Kampman E, Bigler J et al. Lack of association between the C677T MTHFR polymorphism and colorectal hyperplastic polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 427-433.
101. Ulvik A, Evensen ET, Lien EA et al. Smoking, folate and methylenetetrahydrofolate reductase status as interactive determinants of adenomatous and hyperplastic polyps of colorectum. *Am J Med Genet* 2001; 101: 246-254.
102. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002; 132: 2350S-2355S.
103. Ulrich CM, Kampman E, Bigler J et al. Colorectal adenomas and the C677T MTHFR polymorphism: evidence for gene-environment interaction? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 659-668.
104. Gao C, Wu J, Ding J et al. [Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and the risk of stomach cancer]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2002; 23: 289-292.
105. Miao X, Xing D, Tan W et al. Susceptibility to gastric cardia adenocarcinoma and genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase in an at-risk Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1454-1458.
106. Shen H, Xu Y, Zheng Y et al. Polymorphisms of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase and risk of gastric cancer in a Chinese population: a case-control study. *Int J Cancer* 2001; 95: 332-336.
107. Song C, Xing D, Tan W et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Cancer Res* 2001; 61: 3272-3275.

108. Weinstein SJ, Gridley G, Harty LC et al. Folate intake, serum homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genotype are not associated with oral cancer risk in Puerto Rico. *J Nutr* 2002; 132: 762-767.
109. Campbell IG, Baxter SW, Eccles DM et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and susceptibility to breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4: R14-
110. Sharp L, Little J, Schofield AC et al. Folate and breast cancer: the role of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Cancer Lett* 2002; 181: 65-71.
111. Esteller M, Garcia A, Martinez-Palones JM et al. Germ line polymorphisms in cytochrome-P450 1A1 (C4887 CYP1A1) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes and endometrial cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 1997; 18: 2307-2311.
112. Skibola CF, Smith MT, Kane E et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 12810-12815.
113. Wiemels JL, Smith RN, Taylor GM et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4004-4009.
114. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. DRI 2. Washington, D.C.: National Academy Press, 1998.
115. Livsmedelsverket. Riksmaten 1997-98. Kostvanor och näringsintag i Sverige. Metod- och resultatanalys. Uppsala: Livsmedelsverket, 2002.
116. Butterworth C og Tamura T. Folic acid safety and toxicity: A brief review. *American Journal of Clinical Nutrition* 1989; 50: 353-358.
117. Werler MM, Cragan JD, Wasserman CR et al. Multivitamin supplementation and multiple births. *Am J Med Genet* 1997; 71: 93-96.
118. Ericson A, Kallen B, og Aberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res* 2001; 4: 63-66.
119. Czeizel AE, Metneki J, og Dudas I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1994; 43: 175-184.
120. Lumley J, Watson L, Watson M et al. Modelling the potential impact of population-wide periconceptional folate/multivitamin supplementation on multiple births. *BJOG* 2001; 108: 937-942.
121. Hasbargen U, Lohse P, og Thaler CJ. The number of dichorionic twin pregnancies is reduced by the common MTHFR 677C-->T mutation. *Hum Reprod* 2000; 15: 2659-2662.
122. Montgomery GW, Zhao ZZ, Morley KI et al. Dizygotic twinning is not associated with methylenetetrahydrofolate reductase haplotypes. *Hum Reprod* 2003; 18: 2460-2464.
123. Li Z, Gindler J, Wang H et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003; 361: 380-384.
124. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
125. Kirke PN, Daly LE, og Elwood JH. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. The Irish Vitamin Study Group. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1442-1446.

126. Magnus EM. Folate activity in serum and red cells of patients with cancer. *Cancer Res* 1967; 27: 490-497.
127. Farber S, Diamond KL, Mercer RD et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948; 238: 787-
128. Heinle RW og Welch AD. Experiments with pterolyglutamic acid and pterolyglutamic acid deficiency in human leukemia. *J Clin Invest* 1948; 27: 539-
129. Branda RF, Nigels E, Lafayette AR et al. Nutritional folate status influences the efficacy and toxicity of chemotherapy in rats. *Blood* 1998; 92: 2471-2476.
130. Fødevarerdirektoratet. Folat og neuralrørsdefekter. Skal kosten beriges? FødevareRapport 2003:01. Danmark: Fødevarerdirektoratet, 2003.
131. Galamba, I. Vurdering af tiltag til forbedring af folsyrestatus hos danske kvinder. Fødevarerdirektoratet: 2003.
132. Raulio, S og Nurtila, A. Berikning av livsmedel med folsyra - modell för vuxna finländares intag. Livsmedelsverket, Helsinki, 2001.
133. Tell GS, Vollset SE, Lande B et al. Folate and health - new knowledge and recommendations. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3155-3160.
134. Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age--United States, 1995 and 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 325-327.
135. de Walle HE, van der Pal KM, de Jong-van den Berg LT et al. Effect of mass media campaign to reduce socioeconomic differences in women's awareness and behaviour concerning use of folic acid: cross sectional study. *BMJ* 1999; 319: 291-292.
136. van der Pal-de Bruin KM, Buitendijk SE, Hirasing RA et al. [Prevalence of neural tube defects in births before and after promotion of periconceptional folic acid supplementation]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1732-1736.
137. Mathews F, Yudkin P, og Neil A. Folates in the periconceptional period: are women getting enough? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 954-959.
138. Sen S, Manzoor A, Deviasumathy M et al. Maternal knowledge, attitude and practice regarding folic acid intake during the periconceptional period. *Public Health Nutr* 2001; 4: 909-912.
139. Quinlivan EP og Gregory JF, III. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 221-225.
140. Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet. Norske næringsstoffanbefalinger 1997. Oslo: Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet, 1998.
141. EU Scientific Committee for Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Folate. Opinion of the Scientific Committee on Food 18. Brussels, Belgium: European Commission, 2002.
142. Johansson, L og Solvoll, K. Norkost 1997. Landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i alderen 16-79 år. Rapport 2/1999. Oslo: Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet, 1999.
143. Andersen NL, Fagt, S, Groth, MV et al. Danskernes kostvaner 1995. Hovedresultater. Søborg: Levnedsmiddelstyrelsen, 1996.
144. Rimestad AH, Borgejordet Å, Vesterhus KN et al. Den store matvaretabellen. 2001; 2. utgave.:

145. Warming, DL og Fagt, S. Danskernes kostvaner 1995. Teknisk rapport 2. Beregningsgrundlag for kostdagbogen. Levnedsmiddelstyrelsen, 1997.
146. Møller A og Saxholt E. Levnedsmiddeltabeller. 1996; 4. udgave.:
147. Livsmedelsverket. Livsmedelstabell. Energi och näringsämnen. Uppsala: Livsmedelsverket, 1996.
148. Expert Group on Vitamins and Minerals. Draft report of the Expert Group on Vitamins and Minerals. Food Standards Agency, 2002.
149. Witthöft C, Forssén K, Johannesson L et al. Folates - food sources, analyses, retention and bioavailability. *Scandinavian Journal of Nutrition* 1999; 43: 138-146.
150. Castenmiller JJM, van de Poll CJ, West CE et al. Bioavailability of folate from processed spinach in humans. Effect of food matrix and interaction with carotenoids. *Annals of Nutrition & Metabolism* 2000; 44: 163-169.
151. Becker W, Møller, A, Saxholt, E et al. Norfoods 2000. Intagsberäkningar av kostdata i Norden. En jämförelse av näringsdata, beräkningsfaktorer och beräkningsmetoder. København: Nordiska Ministerrådet, 2002.
152. Benito E, Cabeza E, Moreno V et al. Diet and colorectal adenomas: a case-control study in Majorca. *Int J Cancer* 1993; 55: 213-219.
153. Tseng M, Murray SC, Kupper LL et al. Micronutrients and the risk of colorectal adenomas. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1005-1014.
154. Bird CL, Swendseid ME, Witte JS et al. Red cell and plasma folate, folate consumption, and the risk of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 709-714.
155. Boutron-Ruault MC, Senesse P, Faivre J et al. Folate and alcohol intakes: related or independent roles in the adenoma-carcinoma sequence? *Nutr Cancer* 1996; 26: 337-346.
156. Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR et al. Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 368-374.
157. Benito E, Stiggelbout A, Bosch FX et al. Nutritional factors in colorectal cancer risk: a case-control study in Majorca. *Int J Cancer* 1991; 49: 161-167.
158. Ferraroni M, La Vecchia C, D'Avanzo B et al. Selected micronutrient intake and the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1994; 70: 1150-1155.
159. Meyer F og White E. Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 225-236.
160. Ulrich CM, Bigler J, Bostick R et al. Thymidylate synthase promoter polymorphism, interaction with folate intake, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Res* 2002; 62: 3361-3364.
161. White E, Shannon JS, og Patterson RE. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 769-774.
162. Terry P, Jain M, Miller AB et al. Dietary intake of folic acid and colorectal cancer risk in a cohort of women. *Int J Cancer* 2002; 97: 864-867.
163. Levi F, Pasche C, Lucchini F et al. Selected micronutrients and colorectal cancer. a case-control study from the canton of Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2115-2119.
164. Slattery ML, Schaffer D, Edwards SL et al. Are dietary factors involved in DNA methylation associated with colon cancer? *Nutr Cancer* 1997; 28: 52-62.

165. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M et al. Serum folate, homocysteine and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Br J Cancer* 1999; 79: 1917-1922.
166. Glynn SA, Albanes D, Pietinen P et al. Colorectal cancer and folate status: a nested case-control study among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 487-494.
167. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 875-884.
168. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A et al. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 265-273.
169. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 517-524.
170. Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA et al. Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2002; 95: 1421-1433.
171. Flood A, Caprario L, Chatterjee N et al. Folate, methionine, alcohol, and colorectal cancer in a prospective study of women in the United States. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 551-561.
172. Su LJ og Arab L. Nutritional status of folate and colon cancer risk: evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 65-72.
173. Baron JA, Sandler RS, Haile RW et al. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 57-62.
174. Graham S, Hellmann R, Marshall J et al. Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in western New York. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 552-566.
175. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE et al. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 340-348.
176. Potischman N, Swanson CA, Coates RJ et al. Intake of food groups and associated micronutrients in relation to risk of early-stage breast cancer. *Int J Cancer* 1999; 82: 315-321.
177. Thorand B, Kohlmeier L, Simonsen N et al. Intake of fruits, vegetables, folic acid and related nutrients and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Public Health Nutr* 1998; 1: 147-156.
178. Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res* 2001; 61: 7136-7141.
179. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW et al. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 209-217.
180. Sellers TA, Vierkant RA, Cerhan JR et al. Interaction of dietary folate intake, alcohol, and risk of hormone receptor-defined breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1104-1107.
181. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281: 1632-1637.
182. Rohan TE, Jain MG, Howe GR et al. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 266-269.

VEDLEGG

VEDLEGG 1 INFORMASJONSARBEID OM FOLAT I NORGE

Profil

I informasjonsarbeidet med folat og i utarbeidelse av materiell er fertile kvinner valgt som hovedmålgruppe og det blir fokusert på det å planlegge graviditet. Dette gjenspeiler seg i billedbruken; en ikke-gravid kvinne ser på skyggen av seg selv som gravid. Kvinnen er naken. Slagordet for kampanjen var "Forbered barnets helse i din kropp".

Informasjonsmateriell

Flere typer informasjonsmateriell er utviklet. Materiellpakken består av:

- Veileder for helsepersonell "Folat og svangerskap – veileder for helsepersonell" med faglig bakgrunnsinformasjon om sammenhengen mellom folat og NRD.
- Publikumsfolder "Folat – Forbered barnets helse i din kropp" som henvender seg direkte til kvinner som planlegger graviditet eller som kan regne med å bli gravide.
- Plakat – som informerer om folatanbefalingene.

I starten ble materialet laget på norsk, men senere er publikumsfolder og plakat oversatt til syv språk; samisk, engelsk, urdu, farsi, arabisk, tyrkisk og somali. Brosjyrene som er tenkt til kvinner fra kulturer der nakenhet er mer tabulagt, er bildet av den nakne kvinnen blitt skyggelagt.

Veilederen til helsepersonell og publikumsbrosjyren ble sendt ut til helsestasjoner, til allmennleger, til gynekologer ved lansering av folatanbefalingen. Det ble også skrevet en artikkel i Tidsskrift for den norske Lægeforening (133) Publikumsmateriellet er i tillegg delt ut via apotekene, se mer under. Materiellet er tilgjengelig hos Sosial-og helsedirektoratet og er gratis.

Annonsering i presse

Annonser har vært et viktig virkemiddel for å gjøre anbefalingen om folat kjent for målgruppene. For både å nå kvinner som planlegger graviditet, men også generelt alle fertile kvinner, er det annonsert i aviser og i blader med høy andel av kvinnelige lesere i fertil alder (KK, Henne, Det Nye, MAG, Allers, Se og Hør). I de senere årene er det ikke annonsert så bredt, kun via magasinet Ditt bryllup.

For å nå målgruppen helsepersonell ble det i starten annonsert for folatkampanjen i fagtidsskrifter (Tidsskrift for den norske lægeforening, Sykepleien, Helsesøstre og lignende). Dette er ikke gjort de senere årene.

Det er også annonsert i bladet Spina, som er Ryggmarksbrokk-foreningens blad. Dette for å informere spesielt de familiene der det er økt risiko for NRD.

Apotekkampanjer

En annen viktig del av informasjonsstrategien har vært tre apotekkampanjer, første gang i september 1998 (evaluert), senere i 1999 og i 2000. I kampanjeperiodene har apotekene blitt bedt om å formidle informasjon og materiell til publikum og blitt oppfordret til å legge ved informasjonsfolder om folat til alle som kjøper graviditetstester, prevensjonsmidler eller folsyretabletter.

I forbindelse med apotekkampanjene prøvde man også å få redaksjonell omtale i ukeblader, i tillegg til reklameannonsering i disse. Pressemeldinger ble utarbeidet som kunne brukes lokalt fra det enkelte apotek.

Nettside – www.folat.org

En egen nettside om folat og svangerskap, www.folat.org ble opprettet og startet i september 2000. Informasjonen som ligger der er identisk med det som står i publikumsfolderen og i veilederen for helsepersonell. På nettsiden kan materialet bestilles. For å markedsføre nettsiden ble det produsert reklamepostkort, som ble distribuert gratis via "ta-selv-stativ" på kafeer, restauranter og universiteter i de største byene i Norge. Ellers er det gjort lite for å markedsføre nettsidene.

Antall besøk per måned i 2000, 2001 og 2002 har henholdsvis vært 373, 255 og 497. Årsaken til økningen i antall treff på nettsiden i 2003 skyldes i hovedsak at det i desember 2002 ble lagt link til www.folat.org fra det kommersielle nettstedet www.barnimagen.com.

Kostnader i forbindelse med informasjonstiltak

Kostnadene inkluderer utgifter til utvikling profil og materiell, opptrykking av materiell, annonseringer, apotekkampanjer, evaluering av informasjonsarbeidet. Dessverre har det ikke lyktes å fremskaffe hvor mye ressurser som har gått med til dette arbeidet.

VEDLEGG 2

OVERSIKT OVER TILTAK FOR Å REDUSERE FOREKOMSTEN AV NRD I UTVALGTE LAND

Vedlegg 2 tabell 1 Oversikt over tiltak iverksatt for å øke inntaket av folat i utvalgte land.

Tiltak	Land	År	Anbefaling folatinntak	Målgruppe for tiltak	Evaluering riktig bruk av folat	Evaluering endring i NRD
Folat via kost						
+ berikede produkter finnes	Sverige	1996	0,4 mg	Ingen spesifikk målgruppe	Ingen	Ingen
+ berikede produkter finnes	Finland	1995	0,4 mg	Kvinner som planlegger graviditet, er gravide	Ingen	Ingen
Folat via tilskudd						
+ samtidig frivillig beriking	USA	1992	0,4 mg	Alle fertile kvinner	32 % av kvinnene tok daglig folattilskudd i 1998 vs 28 % i 1995 (134).	Ingen?
	Nederland	1993	0,5 mg	Kvinner som planlegger graviditet	Informasjonskampanje i 1995. Riktig bruk: 1995 (før): 4,8 % 1996 (etter): 21 % Bruk økt i ulike grupper etter utdanning 15-22 % ÅR? (135).	Prevalens redusert etter folatanbefaling, men ikke signifikant: 94-96: 4,6/10 000 97-98: 3,8/10 000 (136).
+ samtidig frivillig beriking	England	1992	0,4 mg	Kvinner som planlegger graviditet	1998 og 2001: Litt under halvparten brukte folat som anbefalt (137, 138).	Ingen.
	Danmark	1997	0,4 mg	Kvinner som planlegger graviditet	13 % brukte folattilskudd som anbefalt 2000-02. (12).	Ingen.
	Norge	1998	0,4 mg	Kvinner som planlegger graviditet/ er gravide	Folattilskudd som anbefalt: 1998 (før): 3,5 % (9) 2000 (etter): 14,7 %	Har ikke data til å si at prevalsen er endret. Se kapittel 1.
	Finland		0,4 mg	Høyriskogrupper	Ikke aktuelt.	Ikke evaluert
Obligatorisk beriking						
140 ug/100g kornprodukt	USA	1997	0,4 mg	Hele populasjonen		19 % reduksjon av NRD (43, 139)
140 ug/100g kornprodukt	Canada	1998	0,4 mg	Hele populasjonen		37 % - 54 % reduksjon av NRD (27, 28)
220 ug/100g mel	Chile	2000	0,4 mg	Hele populasjonen		31 % reduksjon (29).

VEDLEGG 3 NORDISKE NÆRINGSSTOFF- ANBEFALINGER

Nordiske næringsstoffanbefalinger

Anbefalt inntak av folat ved planlegging av kosthold for friske personer

De norske anbefalingene om kostens ernæringsmessige sammensetning (140) bygger på felles nordiske anbefalinger fra 1996 (3). En ny versjon er under arbeid og vil bli presentert på den 8. nordiske kongressen i Tønsberg 2004.

Generell anbefaling for inntak av folat ved planlegging av kosthold for friske kvinner og menn eldre enn 15 år er 300 mikrogram/dag fra vanlige matvarer (kostfolat), dette tilsvarer 4-5 mikrogram per kg kroppsvekt. For barn anbefales 5 mikrogram per kg kroppsvekt, hvilket for eksempel svarer til 240 mikrogram i aldersgruppen 11-14 år. Gravide og ammende har et større behov for tilførsel av folat og anbefales 400 mikrogram/dag. Spesielle anbefalinger for kvinner i fertil alder er omtalt på side 13 i rapporten.

I de nordiske, så vel som de norske anbefalingene er det også gitt nedre og øvre grenser for inntak av enkelte stoffer, deriblant folat (3, 140).

Nedre grense for inntak av folat

For menn og kvinner i alderen 15-50 år er nedre grense for inntak av folat satt til 100 mikrogram/dag. Denne verdien er bare ment å skulle brukes ved vurdering av resultater fra kostholdsundersøkelser, og da med stor forsiktighet. Helst bør inntaket relateres til personens blodverdier (innhold av folat i plasma og/eller røde blodceller, evt homocystein). Selv om et langvarig inntak under nedre grense kan medføre risiko for at det oppstår mangelsymptom, vil det hos enkelte personer ikke kunne garanteres at et høyere inntak er risikofritt.

Øvre grense for inntak av folat

I de nordiske anbefalingene er øvre grense for inntak av folat satt til 1000 mikrogram/dag (140). Dette er i tråd med nyere anbefalinger fra ekspertgrupper i Europa og USA/Canada, som i tillegg presiserer at denne grensen kun gjelder syntetisk folsyre fra kosttilskudd og berikete matvarer, ikke folat fra naturlige matvarer (114, 141).

Inntak av kostfolat i Norge, Danmark og Sverige

Tabell 1, vedlegg 3 viser inntak av energi og folat ifølge landsomfattende kostholdsundersøkelser publisert i siste halvdel av 1990-årene fra henholdsvis Norge (142), Danmark (143) og Sverige (115). Resultatene gjelder kun bidrag av folat fra mat og drikkevarer (kostfolat), ikke kosttilskudd.

Inntaket av folat i Norkost II er beregnet etter at hovedresultatene ble publisert, og er basert på verdiene i siste utgave av den norske matvaretabellen (144). Beregningene er utført både med og uten fradrag for estimerte tap under tillaging. Tapsprosentene er de samme som er brukt i "Danskernes kostvaner 1995" for varmebehandlet mat (145). Bruk av disse førte til at mediant inntak ble 22 % lavere for norske kvinner (reduisert fra 240 til 187 mikrogram/dag) og 24 % lavere for norske menn (median redusert fra 290 til 221 mikrogram/dag).

Da det er brukt litt forskjellige metoder både ved innsamling og bearbeiding av kostdataene, er resultatene fra de tre landene ikke helt sammenliknbare. Matvarene i den danske matvaretabellen (146) har i mange tilfeller noe høyere verdier for folat enn tilsvarende matvarer i de to andre landenes matvaretabeller (144, 147). Et interessant eksempel er cornflakes, der den danske tabellverdien på 223 mikrogram/100 g produkt (og med angitt variasjonsbredde på 8-651 mikrogram) nok også inkluderer folatberikete varianter av cornflakes, mens norsk og svensk tabell angir henholdsvis 55 og 14 mikrogram for denne type produkt. En bør også være oppmerksom på at de svenske verdiene er beregnet uten fratrukk av tap under tillaging.

Selv med de nevnte forbehold bør det kunne konkluderes at de fleste kvinner i alle tre land hadde et inntak av kostfolat som er vesentlig lavere enn de anbefalte 300 mikrogram kostfolat per dag, og at det både i Norge og Sverige var færre enn 10 % som nådde opp i anbefalt mengde.

Faktorer av betydning ved vurdering av inntak

Det er ikke bare bruk av folatberikete matvarer og rene folattilskudd som kan gi betydelige tilskudd av folat i form av folsyre, det samme gjelder mange vanlige multivitaminpreparat og andre former for kosttilskudd. Preparat som selges fritt kan i Norge inneholde inntil 200 mikrogram folsyre per tablett.

Ifølge det engelske Food Standards Agency kan innholdet av folsyre i kosttilskudd være ca. 30 % høyere enn deklart som følge av industriens praksis med overdosering (overage) for å holde deklart innhold også ved utløpet av holdbarhetstiden (148). Hvor stort overskudd som brukes ved beriking av matvarer er ukjent (19).

Etter at det i USA i 1998 ble innført obligatorisk beriking med folsyre i alle kornprodukter har den amerikanske matvaretabellen tatt i bruk enheten DFE (Dietary Folate Equivalents) som et felles mål for kostfolat og folsyre (1 DFE = 1 mikrogram kostfolat = 0,6 mikrogram folsyre fra kosttilskudd eller beriket produkt spist til måltid = 0,5 mikrogram folsyre fra kosttilskudd inntatt utenom måltid). Tabellen gir i tillegg separate verdier for matvarenes innhold av kostfolat og folsyre (http://www.nal.usda.gov/fnic/cgi-bin/nut_search.pl). At biotilgjengeligheten av kostfolat er satt til 50 % er bare et praktisk estimat, den varierer med hvilke folatformer som fins i matvaren og med måltidets sammensetning (149). Det er dessuten vist at biotilgjengeligheten øker når celleveggene i maten ødelegges ved koking, mosing eller juicepressing (150).

Vedlegg 3 tabell 1 Inntak av energi og kostfolat hos voksne kvinner og menn i Norge, Danmark og Sverige. Gjennomsnitt og median (persentil 10-90).

	Norge		Danmark		Sverige	
	Norkost II (142)		Danskernes kostvaner (143)		Riksmaten (115)	
År	1997		1995		1997-8	
Deltakere						
Antall	2672		1837		1215	
Fullført, %	54		58		60	
Alder, år	16-79		15-80		18-74	
Kostholdsmetode	Frekvensskjema		Dagbok		Dagbok	
Varighet	"Vanlig kost"		7 dager		7 dager	
Korrigert for tillagingstap ¹	Ja		ja		nei	
Resultat	Gj.snitt	Median (P10-90)	Gj.snitt	Median (P10-90)	Gj.snitt	Median (P10-90)
Energi, MJ/d						
Kvinner	7,9	7,6 (5,2-11,2)	8,3 ²	8,7 (6,0-11,7)	7,8	7,7 (4,7-10,6)
Menn	10,9	10,3 (6,5-15,6)	10,9 ²	11,5 (8,0-15,6)	9,9	9,6 (6,7-13,3)
Folat, µg/d						
Kvinner	196	187 (120-277)	252	236 (160-366)	217	211 (142-294)
Menn	236	221 (146-340)	299	287 (198-434)	232	223 (154-321)
Folat, µg/10 MJ						
Kvinner	251	242 (184-329)	345 ²		278	
Menn	222	216 (167-281)	274 ²		234	

¹ Kornvarer 50 %, frukt og grønnsaker 40 %, kjøtt 30 %, melk, ost og egg 20 %, fisk 10 % (145).

² Energiberegning justert med faktorer foreslått av Norfoods (151).

VEDLEGG 4 KREFT OG FOLAT

Pasient-kontroll studier med mer enn 100 tilfeller og prospektive undersøkelser i kohorter med over 10 000 deltakere og alle randomiserte undersøkelser er vurdert. Nivå av sikkerhet for sammenheng mellom folat og kreftutvikling (ingen, mulig, sannsynlig, overbevisende) er anslått som beskrevet i "Food, Nutrition and Prevention of Cancer" (37). En konklusjon om en overbevisende eller sannsynlig sammenheng burde føre til anbefalinger om økt folatinntak i befolkningen.

Ved søk i Medline databasen med søkeord: Folate, risk, cancer er det per oktober 2002 for tykk- og endetarmskreft funnet i alt 23 studier, derav ingen randomiserte, som oppfyller disse kravene (se vedlegg 4, tabell 1). For brystkreft er det ut fra tilsvarende kriterier funnet ni studier (se vedlegg 4, tabell 2). For andre kreftformer, inkludert lunge-, prostata-, magesekk-, spiserør-, livmorhals- og blodkreft er det funnet færre enn tre studier for hver type.

Vedlegg 4 tabell 1 Oversikt over studier der sammenhengen kreft og folat er studert

Nr	Design	Endepunkt	Antall	RR/OR	95 % CI	Mål	Publikasjon	Publika-sjonsår
1	Casecontrol	Adenom	343	0,27	ikke angitt		Benito E, Cabeza E, Moreno V et al. Int J Cancer 55: 213-19 (152)	1993
2	Casecontrol	Adenom kvinner	236	0,39	0,15-1,01	Kvartil	Tseng M, Murray SC, Kupper LL et al Am J Epidemiol 144: 1026-7 (153)	1996
3	Casecontrol	Adenom	332	0,76	0,53-1,08	Serum folat	Bird CL, Swendseid ME, Witte JS et al Cancer Epidemiol Biomark Prev 4: 709-18 (154)	1995
4	Casecontrol	Adenom	208	0,5	0,3-1,0	Polypp frie	Boutron-Ruault MC, Senesse P, Faivre J et al Nutr Cancer 26: 337-46 (155)	1996
	Casecontrol	Coloncancer	171	1	0,5-2,0			

Fortsettelse fra forrige side.

Nr	Design	Endepunkt	Antall	RR/OR	95 % CI	Mål	Publikasjon	Publikasjonsår
5	Casecontrol	Coloncancer menn	410	1,03		Kvartil (240-380 ug/d)	Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR et al. Int J Epidemiol 20: 368-74 (156)	1991
		Rectumcancer menn	570	0,31	0,16-0,59	kvartil (250-385 ug/d)		
		Coloncancer kvinner	446	0,69	0,36-1,30	kvartil (210-340 ug/d)		
		Rectumcancer kvinner	297	0,5	0,24-1,03	kvartil (220-310 ug/d)		
6	Casecontrol	Colorectal cancer	286	0,56	xx-1,00	kvartil (146-227)	Benito E, Stiggelbout A, Bosch FX et al. Int J Cancer 49: 161-7 (157)	1991
7	Casecontrol	Colorectal cancer	3350	0,52	0,40-0,68		Ferraroni M, La Vecchia C, D'Avanzo et al. Br J Cancer 70: 1150-55 (158)	1994
8	Casecontrol	Coloncancer menn	462	1,24	0,81-1,24		Meyer F, White E, Am J Epidemiol 138: 225-36 (159)	1993
		Coloncancer kvinner	376	0,54	0,66-1,00			
9	Casecontrol	Adenom: 3 rbt/3 rpt	510	0,5	0,3-0,9	TS polymorfisme/tertil	Ulrich CM, Bigler J, Bostick R et al Cancer Res 62: 3361-64 (160)	2002
		Adenom: 2 rpt/2rpt		1,6	0,4-0,9	TS polymorfisme/tertil		
10	Casecontrol	Coloncancer kvinner	193	0,54	ikke angitt		White E, Shannon JS, Patterson RE et al. Cancer Epidemiol Biomark Prev 6: 769-74 (161)	1997
		Coloncancer menn	251	Ikke signifik.	ikke angitt			
11	Casecontrol	Colorectal cancer	295	0,6	0,4-1,1		Terry P, Jain M, Miller AB et al. Int J Cancer 97: 864-7 (162)	2002

Fortsettelse fra forrige side.

Nr	Design	Endepunkt	Antall	RR/OR	95 % CI	Mål	Publikasjon	Publikasjonsår
12	Casecontrol	Colorectalcancer	223	Ikke signifik.			Levi F, Pasche C, Lucchini F et al. Eur J Cancer 36: 2115-19 (163)	2000
13	Casecontrol	Colorectalcancer: TT	NN	0,4	0,1-0,9	MTHFR polymorfism e+	Slattery ML, Potter JD, Samowitz et al. Cancer Epidemiol Biom Prev 8: 513-8 (30)	1999
		Colorectalcancer: CC/CT	NN	0,6	0,4-1,0	alkohol og B12		
14		Coloncancer kvinner	NN	0,8	ikke angitt		Slattery ML, Schaffer D, Edwards SL et al. Nutr Cancer 28: 52-62 (164)	1997
		Coloncancer menn	NN	1	ikke angitt			
15	Nested Case-control	Colorectalcancer Kvinner	105	0,52	0,27-0,97	Kvartil	Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M et al. Br J Cancer 79: 1917-22 (166)	1999
16	Nested Case-control	Coloncancer menn	245	0,51	0,20-1,31		Glynn SA, Albanes D, Pietinen P et al. Cancer Epidemiol Biom Prev 5: 487-94 (166)	1996
		Rectumcancer menn	140	0,94	0,37-3,41			
17	Prospektiv kohort	Adenom kvinner	15894	0,66	0,46-0,95	Kvartil	Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA et al. J Natl Cancer Inst 85: 875-84 (167)	1993
		Adenom menn	9490	0,63	0,41-0,98	Kvartil		
18	Prospektiv kohort	Coloncancer menn	47931	0,86	0,50-1,46	Kvartil	Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A et al. J Natl Cancer Inst 87: 265-73 (168)	1995
19	Prospektiv kohort	Coloncancer kvinner	88756	0,69	0,52-0,93	Kvartil	Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Ann Intern Med 129: 517-24 (169)	1998

Fortsettelse fra forrige side.

Nr	Design	Endepunkt	Antall	RR/OR	95 % CI	Mål	Publikasjon	Publikasjonsår
20	Prospektiv kohort	Coloncancer menn	58279	0,73	0,46-1,17	Kvintil	Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA et al. Cancer 95: 1421-33 (170)	2002
		Coloncancer kvinner	62573	0,68	0,39-1,20	Kvintil		
		Rectumcancer menn	58279	0,66	0,35-1,21	Kvintil		
		Rectumcancer kvinner	62573	1,26	0,58-2,76	Kvintil		
21	Prospektiv kohort	Colorectal cancer	45264	0,86	0,65-1,13	Kvintil	Flood A, Caprario L Chaterjee N et al. Cancer Causes Control 13: 5515-61 (171)	2002
22	Prospektiv kohort	Coloncancer menn	14407	0,4	0,18-0,88	250 ug/d	Su LJ and Arab L Ann Epid 11: 130-5 (172)	2001
23	Prospektiv kohort	Recurrence adenom	751	0,94	0,53-1,67	Kvartil	Baron JA, Sandler RS, Haile RW et al. J Natl Cancer Inst 90:57-62 (173)	1998

Snitt	Prospektive	0,76
Snitt	Nested case-control	0,66
Snitt	Case-control	0,68

Vedlegg 4 tabell 2 Oversikt over studier som har sett på sammenhengen mellom brystkreft og folat

Nr	Design	Menopause status	Antall	RR/OR	95 % CI	Mål	Publikasjon	Publikasjonsår
1	Case-control	Postmenopausal	933	0,7	0,48-1,02		Graham S, Hellmann R, Marshall J et al. Am J Epidemiol 134: 552-66 (174)	1991
2	Case-control	Premenopausal	608	0,5	0,31-0,82		Freudenheim JL, Mashall JR, Vena JE et al. J Natl Cancer Inst 88: 340-8 (175)	1996
3	Case-control	Premenopausal	568	1,11	0,8-1,5		Potischman N, Swanson CA, Coates RJ et al. Int J Cancer 82: 315-21 (176)	1999
4	Case-control	Postmenopausal	43	1,14	0,73-1,79		Thorand B, Kohlmeier L, Simonson N et al. Public Health Nutrition 1: 147-56 (177)	1998
5	Case-control	Post-og premenopausal	1321	0,71	0,56-0,92	Kvintil	Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q et al. Cancer Res 61: 7136-41 (178)	2001
6	Nested case-control	Post-og premenopausal	195	ikke signifikant		Kvintil serum-folate	Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW et al. Cancer Epidemiol Biomark Prev 8: 209-17 (179)	1999
7	Prospektive kohort	Postmenopausal	34393	0,7	0,49-0,98	Median+ alkohol	Sellers TA, Vierkant RA, Cerhan JR et al. Ca Epidemiol Biol Prev 11:1104-10 (180)	2002
8	Prospektive kohort	Post-og premenopausal	88818	0,91	0,52-1,01	>600 vs <300	Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE et al. JAMA 281: 1632-7 (181)	1999
				0,55	0,39-0,76	+ alkohol >14		
9	Prospektive kohort	Post-og premenopausal	56837	0,99	0,79-1,25	Kvintil	Rohan TE, Jain MG, Howe GR et al. J Natl Cancer Inst 92: 266-9 (182)	2000
				0,34	0,18-0,61	+ alkohol >14		

VEDLEGG 5 HJERTE- OG KARSYKDOMMER OG FOLAT

Pasient-kontroll studier med mer enn 100 tilfeller, prospektive studier og metaanalyser er vurdert. Ved søk i Medlinedatabasen med søkeord: Folic acid, folate, homocysteine, cardiovascular disease, coronary artery disease, 2002 ble det funnet 44 aktuelle studier, samt syv metaanalyser.

Vedlegg 5 tabell 1. Metaanalyser av sammenhengen mellom homocystein og risiko for hjerte-og karsykdommer. Studier publisert etter rapport 2/1997.

Studie (ref)	Antall studier	Utfall	Assosiasjonsmål: Odds Ratio (95 % CI) per 5 µmol/L stigning i plasma homocystein (hcy)
Bautista et al. 2002 (40)	14 prospektive	Koronar hendelser	ARR (average relative risk); 1,49 (1,31-1,70)
Kelly et al. 2002 (42)	14 retrospektive og prospektive	Ischemisk slag	ARR (average relative risk); 1,37 (0,99-1,99)
Wald et al. 2002 (43)	72 genetiske	Ischemisk slag	Odds Ratio; 1,79 (1,61-2,0) for hyperhomocysteinemi
		IHD	1,42 (1,11-1,84) pr 5 µmol/L stigning i plasma hcy
		Dyp venetrombose	1,60 (1,15-2,22) pr 5 µmol/L stigning i plasma hcy
		Slag	1,65 (0,66-4,13) pr 5 µmol/L stigning i plasma hcy
Wald et al. 2002 (43)	20 prospektive	IHD	1,32 (1,19-1,45) pr 5 µmol/L stigning i plasma hcy
		Slag	1,59 (1,29-1,96) pr 5 µmol/L stigning i plasma hcy
The homocysteine studies collaboration, 2002 (44)	30 prospektive og retrospektive	IHD	Odds ratio; 0,89 (0,83-0,96) for 25 % reduksjon av plasma hcy
		Slag	Odds ratio; 0,81 (0,69-0,95) for 25 % reduksjon av plasma hcy
den Heijer et al. 1998 (45)	10 casecontrol studier	Venøs trombose	Odds ratio; 2,5 (1,8-3,5) for fastende plasma hcy over 95 persentil
Ray, 1998 (46)	9 casecontrol studier	Venøs trombose	Odds ratio; 2,95 (2,08-4,17) for fastende plasma hcy (enten 2 SDs over 95th persentil eller > 95th persentil)

Vedlegg 5 tabell 2 Kliniske intervensjonsstudier med effekter av folatbehandling på hjerte- og karsykdommer.

Studie (ref)	Antall deltakere/oppfølging	Behandling	Endepunkt	Effekt
Schnyder et al, 2001(48)	205 (etter PCI) (6 md.) M + K (gj.snitt 61 år)	FA (1mg), B ₁₂ (0,4 mg), B ₆ (10 mg) eller placebo	Tilbakevendende innsnevring av koronarkar	Tilbakevendende innsnevring av koronarkar redusert ved folat++ vs placebo (19,6 % vs 37,6 %)
Schnyder et al, 2002 (49)	553 (etter PCI) (11 md.) M + K (gj.snitt 61 år)	FA (1mg), B ₁₂ (0,4 mg), B ₆ (10 mg) eller placebo	Alvorlige hendelser	Kombinert endepunkt redusert ved folat++ vs placebo (15,4 % vs 22,8 %)
Vermeulen et al, 2000 (51)	20 friske søsken av pasienter m/ prematurot trombotisk sykdom	FA (5 mg), B ₆ (250 mg)	Patologisk belastnings EKG	Redusert forekomst av patologiske belastnings EKG
Peterson and Spence, 1998 (50)	38, prematur aterosklerose og hyperhomocysteinemi	FA (5/2,5 mg), B ₆ (25 mg) og B ₁₂ (250 µg)	Innsnevring av halspulsåren	Redusert progresjon av plakkareal i halspulsåren

Vedlegg 5 tabell 3. Pågående kliniske intervensjonsstudier med folatbehandling på hjerte- og karsykdommer.

Studie (ref)	Lokalisering	Start	Antall deltakerer	Endepunkt	Intervensjon
WENBIT (64)	Norge	1999	3000	CHD**	2 x 2 faktoriell design; FA* og B ₁₂ vs placebo; B ₆ vs placebo
NORVIT (64)	Norge	1998	3500	MI [§]	2 x 2 faktoriell design; FA* og B ₁₂ vs placebo; B ₆ vs placebo
CHAOS-2 (64)	UK	1998	4000	MI [§] ustabil angina	FA* vs placebo
HOPE-2 (64)	Canada	1999	5000	Arterial vaskular sykdom	FA*, B ₆ , B ₁₂ vs placebo
PACIFIC (64)	Australia	1998	10000	Arterial vaskular sykdom	2 x 2 faktoriell design; FA* vs placebo, ACE-hemmere vs placebo
SEARCH (64)	UK	1998	12000	MI [§]	2 x 2 faktoriell design; FA*, B ₁₂ vs placebo; Simvastatin 80 mg vs 20 mg
VISP (64)	USA	1998	3600	Slag	FA*, B ₆ , B ₁₂ :- (2,5;25;0,4) vs (0,02;0,2;0,06)
WACS (64)	USA	1998	8000	CVD [#]	FA*, B ₆ , B ₁₂ vs placebo
VITATOPS (64)	Australia	1999	5000	Slag	FA*, B ₆ , B ₁₂ vs placebo

* FA = Folsyre

** CHD = Coronary Heart Disease = Hjerte-og karsykdom

CVD = Cardiovascular Disease = Kardiovaskulær sykdom

§ MI = Myocardial infarction = Hjertinfarkt



Nasjonalt råd for ernæring ble oppnevnt 01.10.2003 og består av 15 medlemmer, inkludert leder og nestledere. Rådet er et faglig uavhengig kompetanseorgan oppnevnt av Helsedepartementet og administrativt tilknyttet Sosial- og helsedirektoratet. Rådets formål er å arbeide for å bedre ernærings situasjonen i befolkningen.