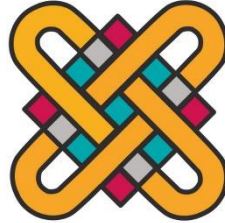


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ  
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

**THE ROLE OF FOLIC ACID DURING  
PREGNANCY**

**ΜΠΟΡΜΠΟΥΔΑΚΗ ΕΙΡΗΝΗ (ΜΑ01452)**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΛΑΒΑΣΙΔΗΣ ΛΑΖΑΡΟΣ**

*Πτολεμαΐδα, Σεπτέμβριος 2023*



## Δήλωση περί μη λογοκλοπής

Δηλώνω ότι είμαι η συγγραφέας της παρούσας εργασίας με τίτλο  
«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ » που συντάχθηκε στα  
πλαίσια της  
πτυχιακής μου εργασίας και παραδόθηκε τον Σεπτέμβριο του 2023. Η  
αναφερόμενη εργασία δεν αποτελεί αντιγραφή, ούτε προέρχεται από ανάθεση  
σε τρίτους. Οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται σαφώς στη  
βιβλιογραφία και στο κείμενο ενώ κάθε εξωτερική βοήθεια, αν υπήρξε,  
αναγνωρίζεται ρητά.

Όνομα :

ΑΜ :

Υπογραφή:

Μπορμπουδάκη Ειρήνη

1452

Ημερομηνία:

21/09/2023

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ολοκλήρωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους τους ανθρώπους που στήριξαν αυτήν την προσπάθεια.

Ευχαριστώ τον καθηγητή μου Κ. Λαβασίδη Λάζαρο που δέχθηκε να γίνει επιβλέπων της πτυχιακής μου εργασίας. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την καθοδήγηση και εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθόλη την πορεία της εκπόνησης της εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια μου για την αμέριστη στήριξη και συμπαράσταση που μου παρείχε σε όλη την διάρκεια των ακαδημαϊκών μου σπουδών.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εγκυμοσύνη αποτελεί μια ιδιαίτερα σημαντική χρονική περίοδος τόσο για τη μητέρα όσο και για την σωστή ανάπτυξη του εμβρύου. Η παρούσα εργασία αποτελεί μία βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με την σπουδαιότητα του φυλλικού οξέος κατά την διάρκεια της κύησης την αναγκαιότητα του στην σωστή εμβρυική ανάπτυξη.

Η αναζήτηση και η συλλογή της βιβλιογραφίας που χρησιμοποιήθηκε, πραγματοποιήθηκε από το διαδίκτυο, από διάφορα επιστημονικά άρθρα και έρευνες καθώς και από επιστημονικά βιβλία.

Η εργασία απαρτίζεται από τρία σκέλη. Το πρώτο μέρος αφορά τις βασικές έννοιες και ιδιότητες των βιταμινών. Αναλύονται τα βασικά χαρακτηριστικά των βιταμινών, οι λειτουργίες τους, η κατηγοριοποίηση τους και η σπουδαιότητά τους στην φυσιολογία του οργανισμού. Στο δεύτερο μέρος της εργασίας περιγράφονται η έννοια του φυλλικού οξέος, οι βασικές λειτουργίες του, ο μεταβολισμός και η απέκκριση του καθώς και οι πηγές πρόσληψης του. Το δεύτερο μέρος αναλύει επίσης την απαιτούμενη διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης καθώς και τις περιπτώσεις όπου εμφανίζεται η ένδεια αυτής. Τέλος, στο τρίτο σκέλος της παρούσας εργασίας περιγράφεται και αναλύεται η αναγκαιότητα της επαρκούς πρόσληψης φυλλικού οξέος κατά την κύηση. Παρουσιάζονται επίσης οι επιπτώσεις της ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος, στην έκβαση της εγκυμοσύνης αλλά και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Σαν συμπέρασμα μέσα από την εργασία αυτή, προκύπτει ότι οι επαγγελματίες υγείας και οι αρμόδιοι φορείς πρέπει να μεριμνήσουν και να ευαισθητοποιήσουν τον γυναικείο πληθυσμό αναπαραγωγικής ηλικίας, σχετικά με την αναγκαιότητα πρόσληψης επαρκών συγκεντρώσεων φυλλικού οξέος κατά την περιγεννητική περίοδο. Οι ενέργειες αυτές αποσκοπούν στην πρόληψη και στον περιορισμό της εμφάνισης επιπλοκών που επιφέρει η ένδεια της βιταμίνης στην έκβαση της εγκυμοσύνης.

Λέξεις κλειδιά: Φυλλικό οξύ, φυλλικό οξύ στην κύηση, ένδεια φυλλικού οξέως

## **ABSTRACT**

Pregnancy is a particularly important period of time both for the mother and for the proper development of the fetus. This paper is a literature review on the importance of folic acid during pregnancy, and its necessity for proper fetal development.

The search and collection of the literature used was carried out from the internet, various scientific articles and books.

The paper is composed of three parts. The first part deals with the basic concepts and properties of vitamins. The basic characteristics of vitamins, their functions, their categorization and their importance in the physiology of the organism are analyzed. The second part of the paper describes the concept of folic acid, its basic functions, its metabolism and excretion as well as its sources of intake. The second part also discusses the required dietary intake of the vitamin and the cases where deficiency of the vitamin occurs. Finally, the third part of this paper describes and analyses the necessity of adequate intake of folic acid during pregnancy. The effects of folic acid deficiency on the outcome of pregnancy and fetal development are also presented.

It is concluded, through this work, that health professionals and competent institutions should take care and raise awareness among the female population of reproductive age, regarding the necessity of intake of adequate concentrations of folic acid during the perinatal period. These actions are aimed at preventing and limiting the occurrence of complications caused by vitamin deficiency on the outcome of pregnancy.

Key words: Folic acid, folic acid in pregnancy, folic acid deficiency

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Δήλωση περί μη λογοκλοπής .....	2
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....	3
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	4
<b>ABSTRACT</b> .....	5
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ</b> .....	6
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	8
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΙ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ</b> .....	9
<b>1.1 ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ-ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ</b> .....	9
<b>1.2 ΒΑΣΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ</b> .....	11
<b>1.3 ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ (RECOMMENDED DIETARY ALLOWANCE)</b> .....	11
<b>1.4 ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ Β</b> .....	12
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΤΑ ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ</b> .....	14
<b>2.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ</b> .....	14
<b>2.2 ΟΙ ΠΗΓΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ</b> .....	15
<b>2.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ, ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ</b> .....	15
<b>2.4 ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ</b> .....	17
<b>2.5 ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ</b> .....	18
<b>2.6 ΕΝΔΕΙΑ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ</b> .....	19
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΤΟ ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b> .....	21
<b>3.1 ΑΝΑΓΚΕΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b> .....	21
<b>3.2 Η ΕΝΔΕΙΑ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ</b> .....	23
<b>3.2.1 ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ, ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΜΒΡΥΟΥ ΚΑΙ ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ</b> .....	23
<b>3.2.2 ΡΟΛΟΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ</b> .....	24
<b>3.2.3 ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ</b> .....	25
<b>3.2.4 ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΕΛΛΕΙΜΑΤΑ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ (NTD's)</b> .....	27
<b>3.3 ΛΗΨΗ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΣΥΛΛΗΨΗ-ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ</b> .....	28

<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>30</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>31</b>



## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Μια από τις πιο ευαίσθητες και ευάλωτες περιόδους στη ζωή μιας γυναίκας είναι αυτή της κύησης. Κατά την κύηση ο οργανισμός της μητέρας υφίσταται ραγδαίες φυσιολογικές και ανατομικές αλλαγές, γεγονός που αυξάνει τις απαιτήσεις σε θρεπτικά συστατικά και βιταμίνες. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η εξέταση και ο προσδιορισμός του ρόλου του φυλλικού οξέος σε εξίσωση με τις μεγάλες αλλαγές που προκύπτουν στο σώμα της γυναίκας στην περίοδο της εγκυμοσύνης.

Το φυλλικό οξύ αποτελεί μία βιταμίνη του συμπλέγματος βιταμινών Β και είναι αδύνατον να παραχθεί εξολοκλήρου από τον οργανισμό. Οι βασικότερες λειτουργίες του φυλλικού οξέος είναι η ρύθμιση του γονιδιώματος και η σύνθεση αμινοξέων. Για την διεξαγωγή των λειτουργιών αυτών, κρίνεται απαραίτητη η επαρκής πρόσληψη των απαιτούμενων ημερήσιων αναγκών της βιταμίνης μέσω της διατροφής και των συμπληρωμάτων. Η ένδεια του φυλλικού οξέος έχει συσχετιστεί άμεσα με επιπλοκές στην έκβαση της κύησης και στην ανάπτυξη του εμβρύου. Ορισμένες από τις επιπλοκές αυτές είναι η προεκλαμψία, η αποκόλληση του πλακούντα, η προωρότητα και οι συγγενείς ανωμαλίες.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΙ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ**

### **1.1 ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ-ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ**

Οι βιταμίνες αποτελούν οργανικά συστατικά χαμηλού μοριακού βάρους τα οποία δρουν κατά κύριο λόγο ως καταλύτες κυττάρων και απαιτούνται από τον οργανισμό σε μικρές ποσότητες για την φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία του (Wilhelm Friedrich 2012). Σε αντίθεση με άλλα θρεπτικά συστατικά οι βιταμίνες δεν εξυπηρετούν δομικές λειτουργίες ιστών και ούτε παρέχουν σημαντικές ποσότητες ενέργειας (Gerald F Combs Jr., James P. McClung 2016).

Απαρτίζουν βιολογικά σύμπλοκα και στην πλειοψηφία τους δρουν ως συνένζυμα ποικίλων ενζυμικών συστημάτων και διευκολύνουν σημαντικές βιοχημικές αντιδράσεις. Προσλαμβάνονται μέσω της διατροφής δεδομένου ότι δεν συντίθενται καθόλου από τον οργανισμό ή συντίθενται σε ποσότητες ανεπαρκής για να καλύψουν τις μεταβολικές του ανάγκες (Μόρτογλου Τ. 2002). Σύμφωνα με τον Gerald F. Combs Jr. και τον James P. McClung (2016), ο προσδιορισμός της έννοιας των βιταμινών είναι ύψιστης σημασίας για την διαφοροποίηση τους από άλλα θρεπτικά συστατικά καθώς και για την κατανόηση της ανθρώπινης φυσιολογίας.

Συγκεκριμένα αναφέρεται ότι οι βιταμίνες:

- 1) Αποτελούν οργανικές ενώσεις που διαφέρουν σημαντικά από τα λίπη, τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες.
- 2) Είναι φυσικά συστατικά τροφίμων και εντοπίζονται σε ελάχιστες ποσότητες.
- 3) Η ομαλή λειτουργία του οργανισμού εξαρτάται από τις βιταμίνες (συντήρηση ανάπτυξη).
- 4) Προλαμβάνουν σύνδρομα ανεπάρκειας τα οποία εμφανίζονται όταν αυτές απουσιάζουν ή υπολείπονται.
- 5) Δεν συντίθενται σε επαρκείς ποσότητες από το σώμα για την πλήρη κάλυψη των αναγκών του.

Τις κυριότερες πηγές των βιταμινών αποτελούν τα φυτά καθώς και ορισμένοι ζωικοί ιστοί. Σε αυτές τις πηγές εντοπίζονται είτε ακέραιες είτε με την μορφή προβιταμινών. Οι κοινές μορφές των περισσότερων βιταμινών που προσλαμβάνονται από τις τροφές απαιτούν ορισμένη μεταβολική ενεργοποίηση έτσι ώστε να μετατραπούν στις λειτουργικές τους μορφές (Gerald F. Combs Jr, James P. Mc.Clung 2016).

Οι περισσότερες βιταμίνες φέρουν αλφαβητικές ή αλφαριθμητικές ονομασίες κυρίως από το λατινικό αλφάβητο. Οι οικείες ονομασίες που χρησιμοποιούνται στην σημερινή εποχή είναι, στην πλειοψηφία, οι επιζώντες όροι που επινοήθηκαν από ερευνητές κατά την πορεία προς την ανακάλυψη τους.

Η κατηγοριοποίηση των βιταμινών γίνεται σε δύο κύριες ομάδες με βάση την διαλυτότητά τους, στις λιποδιαλυτές και στις υδατοδιαλυτές βιταμίνες. Όπως αναφέρει ο Wilhelm Friedrich (2012), οι λιποδιαλυτές βιταμίνες είναι διαλυτές στα λίπη καθώς και στους διαλύτες τους και σε αυτές συμπεριλαμβάνονται οι βιταμίνες A,D,E και K. Αντίθετα, οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες διαλύονται στο νερό και σε αυτήν την κατηγορία κατατάσσονται η βιταμίνη C και το σύμπλεγμα βιταμινών B. Αξίζει να επισημανθεί ότι οι διαφορές που εντοπίζονται ανάμεσα στις δύο αυτές κατηγορίες, πέρα από την διαλυτότητά τους, σχετίζονται και με την λειτουργία, την αποθήκευση και την απέκκριση τους. Λόγω της διαλυτότητας τους, προκύπτουν διαφορές στις βασικές βιολογικές ιδιότητες μεταξύ των βιταμινών. Συγκεκριμένα, η απορρόφηση των υδατοδιαλυτών βιταμινών πραγματοποιείται με ευκολία, ενώ οι λιποδιαλυτές βιταμίνες απορροφούνται, υπό την παρουσία παγκρεατικής λιπάσης και χολικών αλάτων. Διαφορές παρατηρούνται επίσης και στον τρόπο αποθήκευσης των δύο κύριων ομάδων βιταμινών. Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες αποθηκεύονται με δυσκολία σε μικρές ποσότητες και σε όλους τους ιστούς του οργανισμού ενώ η αποθήκευση των λιποδιαλυτών βιταμινών πραγματοποιείται σε μεγαλύτερο ποσοστό κυρίως στο λιπώδη ιστό. Τέλος, ο τρόπος απέκκρισης των υδατοδιαλυτών και των λιποδιαλυτών βιταμινών συντελεί επίσης στην διαφοροποίησή τους μιας και οι λιποδιαλυτές

βιταμίνες απεκκρίνονται κυρίως από τα κόπρανα ενώ οι υδατοδιαλυτές μέσω του ουροποιητικού συστήματος (Ζαμπέλας Α. 2003).

## **1.2 ΒΑΣΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ**

Όπως αναφέρουν οι Gerald F. Combs Jr. και James P. McClung (2016), μολονότι η πλειοψηφία των βιταμινών παρουσιάζει κοινά γενικά χαρακτηριστικά, φέρουν ελάχιστες λειτουργικές και χημικές ομοιότητες. Ενώ αρκετές βιταμίνες δρουν ως συνένζυμα σε διάφορα ενζυμικά συστήματα (Α,Κ,С,В6,В12,φυλλικό οξύ), ορισμένες λειτουργούν ως βιολογικά αντιοξειδωτικά (Ε,С). Επιπλέον, ένας σημαντικός αριθμός βιταμινών αποτελεί συμπράγοντας σε μεταβολικές αντιδράσεις οξείδωσης – αναγωγής. Κάποιες βιταμίνες λειτουργούν και ως ορμόνες (βιταμίνη Α και D) , ενώ η βιταμίνη Α χρησιμεύει επίσης και ως φωτοαντιληπτός παράγοντας στην όραση.

Γενικότερα, οι βιταμίνες είναι ύψιστης σημασίας για τις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού καθώς συμβάλλουν στην πρόσληψη των πρωτεϊνών, υδατανθράκων και των λιπιδίων. Επιπλέον, ενισχύουν την λειτουργία και την ισορροπία του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος εφόσον συμβάλουν στην παραγωγή των ενζύμων και των ορμονών. (Gerald F. Combs, James P. McClung 2016)

## **1.3 ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ (RECOMMENDED DIETARY ALLOWANCE)**

Ο άνθρωπος χρειάζεται ένα ευρύ φάσμα θρεπτικών συστατικών για να μπορέσει να ζήσει μία υγιή και δραστήρια ζωή. Η ποσότητα κάθε θρεπτικού συστατικού που χρειάζεται ένα άτομο εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος, την δραστηριότητα και την φυσιολογική κατάσταση (εγκυμοσύνη, γαλουχία ) του ατόμου. Συνεπώς, η απαιτούμενη ποσότητα θρεπτικών συστατικών διαφέρει από οργανισμό σε οργανισμό.

Το RDA (Recommended Dietary Allowance) αποτελεί την ημερήσια μέση

πρόσληψη θρεπτικών συστατικών που κρίνεται επαρκής για την κάλυψη των θρεπτικών απαιτήσεων ενός πληθυσμού οποιασδήποτε ηλικιακής ομάδας και φύλου. Λαμβάνει υπόψη την μεταβλητότητα που προκύπτει στην απαίτηση ενός συγκεκριμένου θρεπτικού συστατικού μεταξύ των ατόμων μιας δεδομένης ομάδας πληθυσμού. Συνεπώς, το RDA (Recommended Dietary Allowance) δεν αποτελεί ούτε ελάχιστη απαίτηση αλλά ούτε το βέλτιστο επίπεδο πρόσληψης μιας βιταμίνης. Αντίθετα, αποτελεί το ασφαλές επίπεδο επαρκώς υψηλό έτσι ώστε να καλύπτει τις ανάγκες σχεδόν όλου του εκάστοτε πληθυσμού (National Research Council 1989).

Αξίζει να αναφερθεί ότι το RDA (Recommended Dietary Allowance) ποικίλλει σημαντικά μεταξύ χωρών λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες, το κλίμα και παράγοντες όπως η θρησκεία (National Research Council 1989).

Η ημερήσια απαιτούμενη πρόσληψη (RDA) των βιταμινών συστήνεται για την αποφυγή παθολογικών καταστάσεων όπως είναι η αβιταμίνωση και η υπερβιταμίνωση. Αβιταμίνωση ορίζεται ως η παθολογική κατάσταση που εμφανίζεται από την έλλειψη βιταμινών για μία μεγάλη χρονική περίοδο κατά την οποία υπάρχει πιθανότητα να παρουσιαστούν διαταραχές στην διατροφή, στον μεταβολισμό, στην ανάπτυξη και στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αντίθετα, υπερβιταμίνωση παρατηρείται έπειτα από υπερβολική πρόσληψη ορισμένης βιταμίνης, συνήθως έπειτα από θεραπεία κατά της αβιταμίνωσης κυρίως των βιταμινών A και D. (Ανδρικόπουλος Ν. 2015)

#### **1.4 ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ Β**

Το σύμπλεγμα βιταμινών Β απαρτίζεται από μία ομάδα υδατοδιαλυτών βιταμινών, που συνδυαστικά δρουν πιο αποτελεσματικά για την επίτευξη της ορθής λειτουργίας του οργανισμού. Την ομάδα αυτή αποτελούν οι βιταμίνες θειαμίνη (B1), ριβοφλαβίνη (B2), νιασίνη (B3), παντοθενικό οξύ (B5), βιταμίνη Β6, φυλλικό οξύ (B9) και η βιταμίνη Β12. Οι συγκεκριμένες βιταμίνες δεν ομαδοποιούνται με γνώμονα κάποια χημική δομική ομοιότητα αλλά με βάση την διαλυτότητά και τη λειτουργία τους (David O. Kennedy 2016).

Οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β δρουν ως συνένζυμα σε ένα ευρύ φάσμα καταβολικών και αναβολικών ενζυμικών αντιδράσεων και διεργασιών που στηρίζουν την φυσιολογική κυτταρική λειτουργία. Γενικά, οι επιδράσεις των βιταμινών αυτών αφορούν κυρίως την ορθή λειτουργία του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής ενέργειας, την σύνθεση πολυάριθμων νευροχημικών μορίων καθώς και την σύνθεση – επιδιόρθωση του DNA και του RNA (David O. Kennedy 2016).

Συνολικά, η πληθώρα των λειτουργιών των Β βιταμινών μπορεί να διαιρεθεί σε λειτουργίες του καταβολικού μεταβολισμού, που οδηγούν στην παραγωγή ενέργειας, και σε λειτουργίες του αναβολικού μεταβολισμού, που αποσκοπούν στην κατασκευή και μετατροπή των βιοδραστικών μορίων (David O. Kennedy 2016).

Οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β εντοπίζονται ευρέως στα τρόφιμα και χρήζουν συνεχή ανανέωση μιας και ο ρυθμός κατανάλωσης τους από τον οργανισμό είναι ιδιαίτερα αυξημένος. Η επιρροή τους είναι αισθητή σε ποικίλα μέρη του σώματος καθώς συμβάλλουν στην λήψη ενέργειας από τις τροφές, βοηθούν στην φυσιολογική όρεξη, ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα και τον μεταβολισμό, συμβάλλουν στην ανάπτυξη των κυττάρων και στην ορθή λειτουργία του νευρικού συστήματος. Ακόμη, προάγουν τον σχηματισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και βοηθούν την υγεία της όρασης και της επιδερμίδας (L. Bellows, R. Moore 2012).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΤΑ ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ**

### **2.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ**

Το φυλλικό οξύ ανακαλύφθηκε το 1931 από την Dr. Lucy Wulsin, στην Ινδία ενώ ερευνούσε την μεγαλοκυτταρική αναιμία, την οποία εντόπιζε στις περισσότερες έγκυες ασθενείς της. Συγκεκριμένα, διεξήγαγε ένα πείραμα σε πιθήκους, οι οποίοι παρουσίαζαν τα ίδια συμπτώματα με τις εγκυμονούσες. Από την έρευνα συμπεράνε ότι η μαγιά περιείχε μια άγνωστη ως τότε ουσία που ήταν ικανή να θεραπεύσει και να προλάβει την μεγαλοκυτταρική αναιμία . Ο Παράγοντας Γουίλς απομονώθηκε από φύλλα σπανακιού το 1941 από τον Michell και του δόθηκε η ονομασία φυλλικό οξύ. Επιπλέον, η παραγωγή και η χημική σύνθεση του επιτευχθεί το 1941 απο τον Angier. Η ονομασία φυλλικό οξύ είναι ένας περιγραφικός όρος για το περουλμονογλουταμινικό οξύ (Tolonen M. 1996).

Το φυλλικό οξύ αποτελεί μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος Β (βιταμίνη Β9) και είναι υψίστης σημασίας για την βελτίωση της υγείας, την ανάπτυξη και την λειτουργία του οργανισμού. Στον άνθρωπο δεν παράγονται ικανοποιητικές ποσότητες de novo. (Djukic A. 2007)

Η βιταμίνη Β9 συμπεριλαμβάνεται σε μία ομάδα συστατικών που ονομάζονται πτερίνες. Πιο συγκεκριμένα, το περουλγλουταμινικό οξύ σχηματίζεται με την σύνδεση της περιδίνης και του παρααμινοβενζοϊκού οξέος, που στη συνέχεια ενώνονται με 1 έως 7 μόρια γλουταμινικού οξέος. Η πιο δραστική μορφή του φυλλικού οξέος προκύπτει στην περίπτωση που εντοπίζεται μονάχα ένα μόριο γλουταμινικού οξέος, σχηματίζοντας έτσι το περουλμονογλουταμινικό οξύ. Το περουλμονογλουταμινικό οξύ αποτελεί την μορφή του φυλλικού οξέος που εντοπίζεται στα συμπληρώματα διατροφής. Αντίθετα, στα τρόφιμα ανευρίσκεται η περουλπολυγλουταμινική μορφή του της βιταμίνης (Κιούσης Ν. 2002).

## **2.2 ΟΙ ΠΗΓΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ**

Ο ανθρώπινος οργανισμός, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αδυνατεί να συνθέσει το φυλλικό οξύ σε επαρκείς συγκεντρώσεις de novo και έτσι εξαρτάται σχεδόν πλήρως από διατροφικές πηγές της βιταμίνης (Djukic A. 2007).

Τα φυλλικά άλατα απαντώνται σε μια ευρεία ποικιλία τροφίμων φυτικής καθώς και ζωτικής προέλευσης. Τις καλύτερες πηγές του φυλλικού οξέως αποτελούν το συκώτι, τα μανιτάρια, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, το μοσχάρι και το ψωμί ολικής αλέσεως (Κιούσης Ν. 2002). Ένα μεγάλο ποσοστό του φυλλικού οξέος που λαμβάνει ο άνθρωπος προέρχεται από εμπλουτισμένα προϊόντα δημητριακών (λεύρι σίτου, ζυμαρικά, ρύζι) καθώς και από το κρυσταλλικό συνθετικό φυλλικό οξύ που εμπεριέχεται στα συμπληρώματα διατροφής (Gerald F. Jr., James P. McClung 2016).

Τα τρόφιμα διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την βιοδιαθεσιμότητα και την απορροφητικότητα του φυλλικού που περιέχουν και περίπου το 50% αυτού θεωρείται διατροφικά διαθέσιμο. Ένα σημαντικό ποσοστό περιεκτικότητας του φυλλικού οξέος στα προϊόντα, χάνεται κατά την παρασκευή, την συντήρηση και την προετοιμασία των τροφίμων. Αντίθετα, η βιοδιαθεσιμότητα που συναντάται στο συνθετικό φυλλικό οξύ, των συμπληρωμάτων διατροφής, αγγίζει έως και το 100% της απορροφητικότητας του. (Κιούσης Ν. 2002)

Όπως αναφέρεται από τους Gerald F. Combs Jr. Και James P. McClung (2016), ένα ποσοστό της μικροχλωρίδας του οπίσθιου εντέρου, ιδίως το *bacteroides* spp., είναι ικανό να συνθέσει φυλλικά άλατα ικανά να συμβάλλουν στην κάλυψη των ημερήσιων αναγκών του σώματος. Μια ανάλυση της ανθρώπινης μικροβιακής χλωρίδας διαπίστωσε ότι το 43% αυτής είναι ικανή να συνθέσει de novo τη βιταμίνη έως και 37% των ανθρώπινων αναγκών.

## **2.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ, ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ**



Υπάρχουν ποικίλες διαδικασίες επαναμετατροπής που διέπουν την σχέση μεταξύ των διατροφικών και των ενζυμικά ενεργών μορφών του φυλλικού οξέος. Το διαιτητικό φυλλικό οξύ υπάρχει κυρίως ως πολυγλουταμινικό οξύ το οποίο αδυνατεί να διαπεράσει τις κυτταρικές μεμβράνες. Έτσι, για να μπορέσει να επέλθει η απορρόφηση, τα φυλλικά άλατα υδρολύονται σε μονογλουταμινικές μορφές από ένα λυσοσωμικό ένζυμο (Djukic A. 2007).

Οι μονογλουταμινικές μορφές του φυλλικού οξέος απαρτίζουν τις μεταφερόμενες και τις κυκλοφορούμενες μορφές του, ενώ τα πολυγλουταμινικά παράγωγα του αποθηκεύονται στους περιφερικούς ιστούς. (Κιούσης Ν. 2002)

Τα αποθέματα φυλλικού οξέος αποθηκεύονται στο ήπαρ. Το ένζυμο διυδροφυλλική αναγωγή είναι υπεύθυνο για την μετατροπή των πολυγλουταμινικών μορφών του φυλλικού οξέος, που έχουν αποθηκευθεί, στην μεταβολικά ενεργή μορφή του (τετραϋδροφυλλικό οξύ). Η μεταφορά του φυλλικού οξέος μέσω των βιολογικών φραγμών (γαστρεντερικού, χοριοειδούς πλέγματος, πλακούντα) και των κυτταρικών μεμβρανών, πραγματοποιείται με την συνεργασία ενός φυλλικού μεταφορέα και ενός φυλλικού υποδοχέα. Ο φυλλικός μεταφορέας εντοπίζεται παντού, σε διάφορους ιστούς του οργανισμού και λειτουργεί σε υψηλότερες συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος. Η διαμεμβρανική μεταφορά της βιταμίνης μεσολαβείται από έναν υποδοχέα φυλλικού οξέος ο οποίος λειτουργεί βέλτιστα σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος και διεξάγει την μεταφορά της βιταμίνης μέσω των βιολογικών μεμβρανών του οργανισμού (Djukic A. 2007).

Η απορρόφηση του φυλλικού των τροφίμων αλλά και των συμπληρωμάτων διατροφής πραγματοποιείται κατά μήκος του λεπτού εντέρου. (Κιούσης Ν. 2002) Ορισμένη απορρόφηση λαμβάνει χώρα και μέσω της παθητικής διάχυσης. Η απέκκριση των φυλλικών αλάτων πραγματοποιείται μέσω των ούρων και των κοπράνων. Η αποβολή μέσω του ουροποιητικού συστήματος συμβαίνει έπειτα από πειραματική διήθηση της ελεύθερης βιταμίνης στον όρο και επαναρρόφηση μέρους της διηθούμενης, διαμέσου του νεφρικού σωληναρίου. Η συνολική απέκκριση του φυλλικού στα ούρα είναι μικρή, συγκεκριμένα μικρότερη από 1% των συνολικών αποθεμάτων ανά ημέρα. Οι μηχανισμοί από τους οποίους πραγματοποιείται η αποβολή και η εξοικονόμηση του

φυλλικού αποτελούν έναν σημαντικό παράγοντα στην διατήρηση της ομοιόστασης του, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ένδειας. (Κιούσης Ν. 2002)

## **2.4 ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ**

Ως συνένζυμο, το φυλλικό οξύ παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο σε ποικίλες φυσιολογικές διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού. Συγκεκριμένα, βοηθά στη ρύθμιση της λειτουργίας του σώματος, προάγει την ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, συμβάλλει στο μεταβολισμό των αμινοξέων, βοηθά στην σύνθεση νευροδιαβιβαστών και στον σχηματισμό της μυελίνης καθώς και στην μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη (Djukic A. 2007). Μία από τις σημαντικότερες λειτουργίες του φυλλικού οξέος είναι η επισκευή και η σύνθεση του γονιδιώματος. Όντας συνένζυμο, δρα ως αποδέκτης και δότης μιας μονάδας άνθρακα σε σημαντικές αντιδράσεις για τον μεταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων (Djukic A. 2007).

Επιπρόσθετα, ως μεταφορέας μεθυλομάδας συμμετέχει στην μεθυλίωση του δεοξουριδυλικού προς θυμιδυλικό καθώς και στην σύνθεση των πουρινών γουανίνης και αδενοσίνης, διεργασίες απαραίτητες για την σύνθεση του DNA. Συνεπώς, το φυλλικό είναι υψίστης σημασίας στην σύνθεση του DNA και RNA, με αποτέλεσμα η μείωση του φυλλικού οξέος να συνδέεται άμεσα με την ελάττωση της βιοσύνθεσης του γονιδιώματος και της κυτταρικής διαίρεσης (Κιούσης Ν. 2002).

Μία εξίσου σημαντική λειτουργία της βιταμίνης αποτελεί και ο μεταβολισμός ποικίλων αμινοξέων. Το φυλλικό οξύ χρησιμεύει στην δημιουργία γλυκίνης η οποία είναι απαραίτητη για την ορθή λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επιπλέον, συμβάλλει στην σύνθεση του γλουταμινικού οξέος (νευροδιαβιβαστής), της μεθειονίνης καθώς και στην οξειδωσή της φαινυλαλανίνης προς τυροσίνη (σημαντική για τη σύνθεση πρωτεϊνών). Ουσιαστικό ρόλο διαδραματίζει και στην ρύθμιση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στον ορό. Η σύνθεση της μυελίνης εξαρτάται εξίσου από το φυλλικό οξύ καθώς συμμετέχει στην βιοσύνθεση των φωσφολιπιδίων. Τέλος, συμβάλλει στον σχηματισμό νευροδιαβιβαστών καθώς προάγει την σύνθεση της

σεροτονίνης, των κατεχολαμινών (επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη) και της μελατονίνης (Tolonen M. 1996).

## **2.5 ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ**

Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health) αναφέρει ότι το Συμβούλιο Τροφίμων και Διατροφής των Εθνικών Ακαδημαϊκών Επιστημών, Μηχανικών και Ιατρικής, παραθέτει τα τρέχοντα RDA (recommended dietary allowance) για το φυλλικό οξύ ως mcg διαιτητικών ισοδύναμων του φυλλικού οξέος (DFE- Dietary Folate Equivalents). Πιο συγκεκριμένα, το Συμβούλιο Τροφίμων και Διατροφής ανέπτυξε τα Dietary Folate Equivalents με σκοπό να επισημάνει την υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα των συμπληρωμάτων διατροφής φυλλικού οξέος από εκείνη της φυσικής βιταμίνης των τροφίμων. Η βιοδιαθεσιμότητα των συμπληρωμάτων εκτιμάται ότι είναι τουλάχιστον 85% ενώ αντίθετα η διαθεσιμότητα που προκύπτει από το φυλλικό των τροφίμων είναι μόλις 50%.

Με βάση τις τιμές αυτές το Συμβούλιο Τροφίμων και Διατροφής όρισε το Dietary Folate Equivalent ως εξής:

- 1 mcg DFE = 1 mcg φυλλικού οξέος τροφίμων
- 1 mcg DFE = 0,6 mcg φυλλικού οξέος από εμπλουτισμένα τρόφιμα ή συμπληρώματα διατροφής που καταναλώνονται μαζί με φαγητό
- 1 mcg DFE = 0,5 mcg φυλλικού οξέος από συμπληρώματα διατροφής που λαμβάνονται με άδειο στομάχι

Age	Male	Female	Pregnancy	Lactation
Birth to 6 months*	65 mcg DFE*	65 mcg DFE*		
7–12 months*	80 mcg DFE*	80 mcg DFE*		
1–3 years	150 mcg DFE	150 mcg DFE		
4–8 years	200 mcg DFE	200 mcg DFE		
9–13 years	300 mcg DFE	300 mcg DFE		
14–18 years	400 mcg DFE	400 mcg DFE	600 mcg DFE	500 mcg DFE
19+ years	400 mcg DFE	400 mcg DFE	600 mcg DFE	500 mcg DFE

Εικόνα 1 Recommended Dietary Allowance of Folic Acid, National Institutes of Health- Folate Fact Sheet

Πηγή: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/#en2>

Όπως προκύπτει από την εικόνα 1 η απαιτούμενη διατροφική πρόσληψη του φυλλικού οξέος για έναν ενήλικα είναι 400 mcg DFE καθημερινά.

Όπως καταλαβαίνει κανείς οι περίοδοι κύησης και γαλουχίας χρήζουν αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης του φυλλικού οξέος (600mcg) καθώς αποτελούν καταστάσεις κατά τις οποίες οι ανάγκες φυλλικού είναι ιδιαίτερα αυξημένες, μιας και η ανάπτυξη του εμβρύου απαιτεί μεγάλα ποσά της βιταμίνης (National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements 2022).

## 2.6 ΕΝΔΕΙΑ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Η μεμονωμένη ανεπάρκεια φυλλικού οξέος είναι αρκετά σπάνια και συχνά συνυπάρχει με ανεπάρκεια διαφορετικών θρεπτικών συστατικών μιας και σχετίζεται ισχυρά με την ανεπαρκή διατροφή, τις διαταραχές απορρόφησης και τον αλκοολισμό. Ο Gerald F. Combs Jr. και ο James P. McClung (2016) αναφέρουν ότι η ένδεια φυλλικού οξέος μπορεί να προκύψει από πρωτογενή αλλά και δευτερογενή αιτία. Η έλλειψη της βιταμίνης οφειλόμενη σε πρωτογενή αιτία προκύπτει από εσφαλμένα διατροφικά πρότυπα και συνήθειες που αποτυγχάνουν να παρέχουν την βιταμίνη σε επαρκείς για τον οργανισμό ποσότητες. Αντίθετα, οι δευτερογενείς αιτίες σχετίζονται με μειωμένη απορρόφηση και ελαττωμένο μεταβολισμό της βιταμίνης. Ορισμένοι παράγοντες που συνήθως οφείλονται για την κακή απορρόφηση του φυλλικού και τον διαταραγμένο

μεταβολισμό του, είναι καταστάσεις όπως φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου που προκαλούν βλάβη του βλεννογόνου (νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα), η ανεπάρκεια ψευδαργύρου (Zn) που μειώνει την απορρόφηση των φλοιοπολυγλουταμικών και η λήψη φαρμάκων όπως η μεθοτρεξάτη και τα αντισπασμωδικά. Ο χρόνιος αλκοολισμός οφείλεται επίσης για την μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης καθώς βλάπτει τον ηπατικό μεταβολισμό. Τέλος, καταστάσεις όπως η αιμοκάθαρση, η κύηση και η γαλουχία εντείνουν τον διαταραγμένο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος. (Gerald F. Combs Jr., James P. McClung 2016)

Τα πιο ευάλωτα συστήματα σε καταστάσεις ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος είναι εκείνα που περιέχουν ταχέως διαιρούμενα κύτταρα όπως για παράδειγμα το γαστρεντερικό, το αιματολογικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η σοβαρότητα των κλινικών φαινοτύπων που σχετίζονται με την ένδεια της βιταμίνης, καθορίζεται από τον αιτιολογικό μηχανισμό, το επίπεδο του απορροφητικού και μεταβολικού αποκλεισμού και από την διάρκεια της ανεπάρκειας. (Djukic A. 2007)

Η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος οδηγεί σε μειωμένη βιοσύνθεση του DNA και του RNA με συνέπεια την μείωση της κυτταρικής διαίρεσης. Η μειωμένη κυτταρική διαίρεση συχνά εκδηλώνεται ως αναιμία, δερματολογικές αλλοιώσεις και ελλιπή ανάπτυξη του οργανισμού. Η αναιμία που προέρχεται από την έλλειψη της βιταμίνης χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλων πυρηνικών ερυθροκυττάρων, τα μακροκύτταρα. Τα βαριά αναιμικά άτομα εμφανίζουν σημεία όπως αδυναμία, κόπωση, δυσκολία συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα, δύσπνοια και πονοκέφαλο. Ακόμη, το εντερικό επιθήλιο συχνά επηρεάζεται από την ένδεια του φυλλικού οξέος όπου παρατηρείται αλλοίωση στη σύνθεση του DNA και επέρχεται μεγαλοβλάστωση των εντεροκυττάρων. (Gerald F. Combs Jr., James P. McClung 2016)

Η έλλειψη της βιταμίνης σχετίζεται άμεσα με ποικίλα αρνητικά φαινόμενα κατά την περιγεννητική περίοδο τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβryo – νεογνό, φαινόμενα που θα συζητηθούν στο επόμενο κεφάλαιο. Η ένδεια του φυλλικού οξέος αξιολογείται με βάση τα επίπεδα συγκεντρώσεων της βιταμίνης τον όρο και με την μέτρηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μέτρηση της

συγκέντρωσης της βιταμίνης τον όρο αντιπροσωπεύει το πρόσφατο ισοζύγιο φυλλικού οξέος (τιμή άνω των 9 nmol/L υποδηλώνει επάρκεια) συνεπώς ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζεται η μακροπρόθεσμη κατάσταση της βιταμίνης στον οργανισμό. Αντίθετα, δεδομένου ότι το φυλλικό οξύ που εντοπίζεται στα ερυθροκύτταρα αντιπροσωπεύει τα αποθέματα της βιταμίνης στους ιστούς, η μέτρηση των επιπέδων της βιταμίνης σε αυτά θεωρείται πιο αξιόπιστος δείκτης για τον προσδιορισμό της μακροχρόνιας ένδειας. Η έλλειψη του φυλλικού οξέος με το κριτήριο αυτό προσδιορίζεται όταν τα επίπεδα είναι λιγότερα από 360 nmol/L. Επιπλέον, η συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο πλάσμα είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος λειτουργικός δείκτης των επιπέδων φυλλικού οξέος στο ανθρώπινο σώμα. Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στον όρο αυξάνονται όταν υπάρχει ένδεια της βιταμίνης διότι αδυνατεί να μετατραπεί σε μεθειονίνη. Τιμές ομοκυστεΐνης όρου άνω των 11 μmol/L υποδηλώνει έλλειψη φυλλικού οξέος (Κιούσης Ν. 2002).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΤΟ ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

### **3.1 ΑΝΑΓΚΕΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

Το φυλλικό οξύ διαδραματίζει σημαντικό συνθετικό ρόλο στον μεταβολισμό ενός άνθρακα και συμβάλει καθοριστικά στην βιοσύνθεση του DNA, του RNA και ποικίλων αμινοξέων. Έτσι, οι απαιτήσεις του οργανισμού για φυλλικό οξύ σχετίζονται άμεσα με τις ποσότητες της κυτταρικής αναπαραγωγής που συμβαίνουν κάθε συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Η κύηση συσχετίζεται με μία ραγδαία αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ως αποτέλεσμα της διεύρυνσης της μήτρας, την επέκταση του όγκου αίματος, του σχηματισμού του πλακούντα και της εμβρυικής ανάπτυξης (Marie A. Caudill, Amelia C. Cruz και συν. 1997). Η εγκυμοσύνη, λοιπόν, είναι μία αναβολική κατάσταση κατά την οποία ο ανθρώπινος οργανισμός υπόκειται σε σημαντικές φυσιολογικές και ανατομικές αλλαγές. Οι ορμόνες αντιδρούν για την ανακατεύθυνση των θρεπτικών συστατικών προς τους εξειδικευμένους μητρικούς ιστούς (πλακούντας, μαστικός αδένας) και προς το αναπτυσσόμενο έμβρυο, καθώς όλες οι προσαρμογές του μητρικού οργανισμού ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις του εμβρύου και των ιστών σχετιζόμενων με αυτό (Berti C., Derci T., Hermoso M. και συν 2010).

Δεδομένου ότι κατά την κύηση ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός αυξάνεται, έτσι

αυξάνονται και οι απαιτήσεις του οργανισμού σε φυλλικό οξύ με σκοπό την επίτευξη όλων των φυσιολογικών διεργασιών που προκύπτουν στο σώμα. Τα υψηλά επίπεδα φυλλικού οξέος είναι αναγκαία καθόλη την διάρκεια της κύησης, για την ομαλή εξέλιξη της και την φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου καθώς και για την πρόληψη συγγενών διαμαρτυριών ανάπτυξης του εμβρύου. (Κιούσης Τ. 2002). Παρά τις αυξημένες ανάγκες σε φυλλικό οξύ κατά την εγκυμοσύνη, έρευνα που διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες έδειξε ότι ορισμένες ομάδες γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας κινδυνεύουν από ανεπαρκή πρόσληψη φυλλικού οξέος. Ακόμη και με τον συνυπολογισμό των συμπληρωμάτων διατροφής, το 19% των εφήβων γυναικών και το 17% των γυναικών ηλικίας 19 έως 30 ετών παρουσιάζουν ένδεια φυλλικού οξέος και δεν πληρούν την εκτιμώμενη μέση απαίτηση της βιταμίνης στον πληθυσμό (Bailey RL, Dodd KW και συν. 2003-2006).

Με μία εξέταση αντιπροσωπευτικών δεδομένων από την δεύτερη Εθνική Έρευνα για την Υγεία και την Διατροφή (NHANES II), διαπιστώθηκε ότι η εκτιμώμενη πρόσληψη φυλλικού οξέος των εγκύων γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν ισοδύναμη με την συνιστώμενη διαιτητική δόση για τις μη έγκυες γυναίκες. Το 90% των γυναικών κατανάλωναν <400mg φυλλικού οξέος ημερησίως και μονάχα το 10% λάμβανε την απαιτούμενη ποσότητα της βιταμίνης κατά την εγκυμοσύνη. Παρατηρήθηκε επίσης, ότι οι γυναίκες της μαύρης φυλής (26%) παρουσίαζαν ιδιαίτερα χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος (<100mg/ημέρα), γεγονός που υποδηλώνει την αναγκαιότητα για καλύτερη πρόσληψη της ένδειας της βιταμίνης στις ομάδες μειονοτήτων (Sholl T, Johnson W. 2000) Υπάρχουν, λοιπόν, δεδομένα που αποδεικνύουν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας παρουσιάζει χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος τον όρο αλλά και στα ερυθροκύτταρα καθώς η ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη της βιταμίνης αδυνατεί να εκπληρωθεί. Η ελλιπής διαιτητική πρόσληψη του φυλλικού οξέος και η χαμηλή συγκέντρωση στα ερυθροκύτταρα και στο πλάσμα της εγκύου σχετίζονται άμεσα με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών στην κύηση (Bailey LB 2000).

Η απαιτούμενη διαιτητική πρόσληψη του φυλλικού οξέος κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health), είναι 600mcg ημερησίως.

## **3.2 Η ΕΝΔΕΙΑ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ**

Η κύηση χαρακτηρίζεται από ένα μοντέλο που απαρτίζεται από τρία μέρη: την μητέρα, το έμβρυο και τον πλακούντα. Κάθε ένα από αυτά έχει ξεχωριστό μεταβολισμό. Ο πλακούντας εξασφαλίζει την μεταφορά θρεπτικών συστατικών διάμεσου του ομφάλιου λώρου και έτσι διασφαλίζεται η κατάλληλη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η εμβρυϊκή ανάπτυξη ρυθμίζεται μέσω της ισορροπίας των ζητούμενων θρεπτικών συστατικών του εμβρύου και της μητρικής παροχής των θρεπτικών συστατικών αυτών. Η μητρική διατροφή και ο μητρικός μεταβολισμός καθώς και η μητρο-πλακουντιακή ροή του αίματος καθορίζουν την μεταφορά των απαιτούμενων, για το έμβρυο, θρεπτικών συστατικών (Berti C., Decsi T. και συν. 2010).

Η ένδεια του φυλλικού οξέος της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να επιφέρει σοβαρές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να προκαλέσει ελλείμματα του νευρικού σωλήνα (Neural Tube Defects), χαμηλό βάρος γέννησης, προωρότητα, αποκόλληση πλακούντα, αποβολή, περιγεννητική θνησιμότητα και καρδιαγγειακές ανωμαλίες εμβρύου (Hess και συν. 2001).

### **3.2.1 ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ, ΥΠΟΛΕΠΟΜΕΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΜΒΡΥΟΥ ΚΑΙ ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ**

Σε πολλές περιπτώσεις πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης παρατηρείται διατροφή φτωχή σε βιταμίνες και θρεπτικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένου του φυλλικού οξέος (Scholl T., Johnson W. 2000).

Ένα βασικό χαρακτηριστικό της εμβρυϊκής ανάπτυξης είναι η συνεχής και εκτεταμένη κυτταρική διαίρεση. Λόγω του ρόλου που διαδραματίζει στην σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων, το φυλλικό οξύ απαιτείται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε περιόδους ταχείας ανάπτυξης των ιστών. Κατά την εγκυμοσύνη, η ελλιπής κατανάλωση της βιταμίνης επηρεάζει την κυτταρική ανάπτυξη και τον



πολλαπλασιασμό του εμβρύου αλλά και του πλακούντα. Το φαινόμενο αυτό αυξάνει τον κίνδυνο αυτόματης αποβολής, πρόωρου τοκετού και ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης. Μια διατροφική πρόσληψη μεγαλύτερων συγκεντρώσεων, αντίθετα, υποστηρίζει την κύηση οδηγώντας στην αύξηση του βάρους γέννησης και στην μείωση της προωρότητας (Scholl T., Johnson W. 2000).

Όπως αναφέρουν οι Hediger ML, Scholl TO και συν. (1996), η επίδραση του φυλλικού οξέος στον πρόωρο τοκετό και στο χαμηλό βάρος γέννησης των νεογνών, εξετάστηκε με την μελέτη Camben, η οποία συμπεριλάμβανε 832 γυναίκες. Κατά την μελέτη, η φτωχή πρόσληψη της βιταμίνης, από την διατροφή και τα συμπληρώματα, συσχετίστηκε με μητρικά χαρακτηριστικά όπως είναι η κακή διατροφική κατάσταση, η σιδηροπενική αναιμία και ο αργός ρυθμός αύξησης βάρους κύησης. Μετά τον έλεγχο της περιόδου κύησης παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του διατροφικού φυλλικού οξέος και της συγκέντρωσης του στον όρο κατά την 28η εβδομάδα εγκυμοσύνης. Επιπρόσθετα, η ανεπαρκής λήψη της βιταμίνης (<240mg/ημέρα) συνδέθηκε με την αύξηση του κινδύνου προωρότητας και του χαμηλού βάρους γέννησης κατά 3 φορές. Την 28η εβδομάδα κύησης παρατηρήθηκε ότι για κάθε μια μονάδα (nmol/L) μείωσης του φυλλικού στο πλάσμα, οι πιθανότητες πρόωρου τοκετού αυξάνονταν κατά 1,6% ενώ το ποσοστό κινδύνου χαμηλού βάρους γέννησης αυξανόταν κατά 1,5%.

### **3.2.2 ΡΟΛΟΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ**

Φαινόμενα όπως η αποκόλληση του πλακούντα, οι επαναλαμβανόμενες αποβολές και η προεκλαμψία, πιστεύεται ότι προέρχονται από ελαττώματα εντός του αγγειακού στρώματος του πλακούντα. Η ένδεια του φυλλικού οξέος και οι ανωμαλίες στο μονοπάτι μεθειονίνης-ομοκυστεΐνης, ενοχοποιούνται για την εμφάνιση αυτών των επιπλοκών του πλακούντα. Η αυξημένη ομοκυστεΐνη στον ορό, ένας ισχυρός δείκτης ανεπάρκειας φυλλικού οξέος, προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των αγγείων η οποία παρατηρείται εντός των μυομητρικών αρτηριών των γυναικών με προεκλαμψία (Ray J. G. Laskin C. A. 1999).

Όπως αναφέρεται στο Αμερικανικό Περιοδικό Μαιευτικής και Γυναικολογίας (2008), ως προεκλαμψία ορίζεται η υπέρταση με προτεϊνουρία που εμφανίζεται κατά την διάρκεια της κύησης. Επηρεάζει τουλάχιστον το 5% των εγκύων παγκοσμίως, αποτελώντας ένα κύριο αίτιο μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η συμπληρωματική λήψη πολυβιταμινών που περιέχουν φυλλικό οξύ, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Ο κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας μειώνεται σημαντικά καθώς το φυλλικό οξύ είναι ικανό να βελτιώσει την λειτουργία του πλακούντα και του συστηματικού ενδοθηλίου, μειώνοντας τις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στο αίμα.

### **3.2.3 ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ**

Τα καρδιακά νοσήματα επηρεάζουν 1 στα 100 νεογνά και ευθύνονται για το 1/3 των βρεφικών θανάτων που οφείλονται σε συγγενείς ανωμαλίες (Botto LD, Correa A. 2003).

Οι ισχυρότερες ενδείξεις ότι οι πολυβιταμίνες, οι οποίες περιέχουν φυλλικό οξύ, που λαμβάνονται κατά την περιγεννητική περίοδο, μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών καρδιακών ανωμαλιών, προέρχονται από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από μία Ουγγρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή. Η δοκιμή αυτή σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας πολυβιταμίνης που περιείχε 800μg φυλλικού οξέος, στην πρόληψη των ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα. Η περαιτέρω ανάλυση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της δοκιμής αυτής, έδειξε ότι οι πολυβιταμίνες που είχαν χορηγηθεί μείωσαν δραματικά (50%) τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών καρδιακών ανωμαλιών (Czeizel A.E, Dudas I. 1992).

Σε μία ανάλυση μιας μελέτης περιπτώσεων αξιολογήθηκε κατά πόσο αυξήθηκε ο κίνδυνος γέννησης νεογνών με καρδιολογικά νοσήματα από γυναίκες που λάμβαναν ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος κατά τα πρώιμα στάδια της κύησης, συγκριτικά με γυναίκες που έκαναν ταυτόχρονη χρήση πολυβιταμινών. Η έρευνα έδειξε ότι ο κίνδυνος που σχετιζόταν με την χρήση των ανταγωνιστών της βιταμίνης, όταν δεν λαμβανόταν συμπλήρωμα πολυβιταμινών που περιείχε το φυλλικό οξύ, ανερχόταν στα

7.7. Αντιθέτως, στις περιπτώσεις που γινόταν ταυτόχρονη λήψη πολυβιταμινών και ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος, παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος μειώθηκε στο 1.5. Τα παραπάνω δεδομένα αποδεικνύουν ότι το φυλλικό οξύ είναι απαραίτητο για την φυσιολογική εμβρυϊκή καρδιακή ανάπτυξη κατά την πρώιμη εμβρυογένεση. Επίσης, συμπεραίνεται ότι η λήψη φυλλικού οξέος κατά την εγκυμοσύνη προάγει την μείωση εμφάνισης συγγενών καρδιακών ανωμαλιών (Bailey B. Lynn, Berry J. Robert 2005).

### 3.2.4 ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΕΛΛΕΙΜΑΤΑ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ (NTD's)

Τα ελλείμματα του νευρικού σωλήνα (Neural Tube Defects) αποτελούν την πιο συχνή συγγενή ανωμαλία του κεντρικού νευρικού συστήματος (Czeizel E. Andrew και συν. 2013).

Ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός προέρχονται από το νευρικό σωλήνα, ο οποίος σχηματίζεται από την ραχιαία αναδίπλωση της νευρικής πλάκας, περίπου την 15η ημέρα μετά την σύλληψη (Czeizel E. Andrew και συν. 2013). Η σύγκλιση αυτής της αναδίπλωσης ξεκινάει ταυτόχρονα, την 22η μέρα κύησης, από τις κατώτερες μυελικές και από τις αυχενικές περιοχές, συνεχιζόμενη σταδιακά προς το κέντρο. Η σύγκλιση του νευρικού σωλήνα ολοκληρώνεται κατά την 28η με 29η μέρα μετά την σύλληψη, σχηματίζοντας μία συνεχόμενη και κλειστή κοιλότητα. Την περίοδο αυτή της κύησης, συνεπώς, είναι ιδιαίτερα κρίσιμη και χρήζει ιδιαίτερη προσοχή για την πρόληψη και αποφυγή ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (Κιούσης Ν. 2002).

Τα πιο συχνά ελλείμματα του νευρικού σωλήνα είναι η ανεγκεφαλία και η δισχιδής ράχη (spina bifida). Ανεγκεφαλία ορίζεται ως η απουσία του προσθίου εγκεφάλου και του κρανιακού θόλου. Το 75% των εμβρύων με ανεγκεφαλία είναι θνησιγενή ενώ το υπόλοιπο 25% των εμβρύων πεθαίνει μετά τον τοκετό. Η δισχιδής ράχη ορίζεται από έλλειμμα της μέσης γραμμής της οστικής σπονδυλικής στήλης.

Συγκεκριμένα υπάρχουν τέσσερις εκδηλώσεις της δισχιδούς ράχης:

- 1) Spina bifida aperta με ακάλυπτη και εκτεθειμένη την σπονδυλική στήλη.
- 2) Δισχιδής ράχη που φαίνεται το περιεχόμενο του νωτιαίου μυελού (μηνιγγοκήλη και μυελομηνιγγοκήλη).
- 3) Δισχιδής ράχη με μηνιγγοκήλη ή μυελομηνιγγοκήλη, που καλύπτεται από φυσιολογικό ή ατροφικό δέρμα.
- 4) Σπονδυλικός δυσραφισμός, μία ήπια εκδήλωση κλειστής δισχιδούς ράχης, όπου δεν παρατηρείται πρόπτωση του περιεχομένου του νευρικού σωλήνα. (Czeizel E. Andrew και συν. 2013)

Κατά την ανάλυση των περιπτώσεων των συγγενών ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, είναι σημαντικό να γίνει διαφοροποίηση των απομονωμένων και των συνδρομικών περιπτώσεων. Τα μεμονωμένα ελλείμματα νευρικού σωλήνα δε σχετίζονται με άλλες

συγγενείς ανωμαλίες. Αντίθετα, τα συνδρομικά ελλείμματα του νευρικού σωλήνα εμφανίζονται ταυτόχρονα με διαφορετικές συγγενείς ανωμαλίες. Τα κυριότερα αιτία εμφάνισης των συνδρομικών συγγενών ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα είναι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες (τρισωμία 13), οι μεταλλάξεις γονιδίων, και η χρήση τερατογόνων φαρμάκων. Οι συνδρομικές συγγενείς ανωμαλίες απαρτίζουν συνολικά το 10% των περιπτώσεων ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα (Czeizel E. Andrew 2010).

Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση των νεογνών που γεννιούνται με δισχιδή ράχη, εξαρτάται από το βαθμό της νευρολογικής συμμετοχής. Συγκεκριμένα, βλάβες μπορεί να προκύψουν μόνο στα κάτω μέλη του σώματος ή ακόμα και να παρουσιαστεί εκτεταμένη απώλεια κινητικής λειτουργίας σε όλα τα μέρη του σώματος (Rieder M. J. 1994).

Σύμφωνα με τον Κιούση Ν. (2002), η συσχέτιση της ένδειας του φυλλικού οξέος με την εμφάνιση των συγγενών ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, προήλθε από ποικίλες μελέτες και έρευνες. Στις μελέτες αυτές παρατηρήθηκε ότι η επαρκή τροφοδοσία του εμβρύου με φυλλικό οξύ, μπορεί να επανορθώσει παρεκτροπές της έκφρασης των γονιδίων κατά τον σχηματισμό του νευρικού σωλήνα. Ακόμη, αναφέρεται ότι υπάρχουν δύο υποθέσεις για την εξήγηση της εμφάνισης επιπτώσεων κατά την ένδεια του φυλλικού οξέος. Κατά την πρώτη υπόθεση, υποστηρίζεται ότι η χαμηλή συγκέντρωση φυλλικού οξέος είναι άμεση και περιορίζει την διαθεσιμότητα του στα κύτταρα του εμβρύου. Το γεγονός αυτό καταστέλλει την φυσιολογική λειτουργία των εμβρυϊκών κυττάρων αλλά και τον πολλαπλασιασμό τους. Η δεύτερη υπόθεση, υποστηρίζει ότι η ανεπάρκεια και φυλλικού οξέος αυξάνει την ομοκυστεΐνη στον όρο της μητέρας. Η υπερομοκυστεΐναιμία συντελεί στην ανώμαλη ανάπτυξη στο εμβρυϊκό νευρικό επιθήλιο. Μελέτες έδειξαν επίσης ότι η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής 3 μήνες πριν την σύλληψη έως και 2-3 μήνες μετά την σύλληψη, προάγει σημαντικά την πρόληψη των ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα.

### **3.3 ΛΗΨΗ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΣΥΛΛΗΨΗ-ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

Έχει παρατηρηθεί ότι έως και 50% των κήσεων είναι απρογραμματίστες, γεγονός που καθιστά την λήψη του φυλλικού οξέος προβληματική μιας και η υγεία των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας δεν είναι η βέλτιστη κατά την περίοδο της σύλληψης. Η κακή

κατάσταση της υγείας των γυναικών κατά την σύλληψη αλλά και η ένδεια του φυλλικού οξέος, αποτελούν τα κύρια αιτία εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με την ανεπάρκεια της βιταμίνης (προωρότητα, υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, προεκλαμψία, συγγενείς ανωμαλίες) στην κύηση.

Για την πρόληψη των επιπτώσεων της ένδειας του φυλλικού οξέος είναι σημαντικό οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να ενημερώνονται για τα οφέλη του φυλλικού οξέος κατά την διάρκεια των επισκέψεων ρουτίνας ( Test Pap, ετήσιος γυναικολογικός έλεγχος), από τους επαγγελματίες υγείας, ιδίως σε περιπτώσεις ενδεχόμενης εγκυμοσύνης ή μελλοντικής σύλληψης. Επιπλέον, οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευούνται και να παροτρύνονται να ακολουθούν μια ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε τρόφιμα που περιέχουν φυλλικό οξύ (σπανάκι, δημητριακά, φακές, μπρόκολο, αρακάς) έτσι ώστε να βοηθούν τους οργανισμό τους να φτάνει τις απαιτούμενες ποσότητες της βιταμίνης καθημερινά.

Πολύ σημαντική θεωρείται η δωρεάν παροχή των συμπληρωμάτων διατροφής για την ελάττωση αλλά και την πρόληψη της ανεπάρκειας φυλλικού οξέος ακόμα και στις κατώτερες κοινωνικά/οικονομικά ομάδες γυναικών. Τέλος, σε γυναίκες με ιστορικό συγγενούς ανωμαλιών και επιπλοκών που σχετίζονται με την ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος, θα πρέπει να γίνεται παρότρυνση για λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος και προβιταμινών τουλάχιστον 3 μήνες πριν την σύλληψη και καθόλη την διάρκεια της κύησης, έτσι ώστε να επιτευχθούν τα μέγιστα επίπεδα πρόληψης υποτροπής των επιπλοκών (Jomt Sogc-Matherisk clinical guideline 2007).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, λοιπόν, η επιστημονική έρευνα των τελευταίων χρόνων έχει καταδείξει μία πληθώρα δεδομένων που συνηγορούν και επιβεβαιώνουν την πολυτιμότητα και την αναγκαιότητα του φυλλικού οξέος, όχι μόνο στην φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού αλλά και στην υγιή και επιθυμητή έκβαση της κύησης καθώς και της εμβρυικής ανάπτυξης. Δεδομένου ότι το μεγαλύτερο ποσοστό του γυναικείου πληθυσμού αναπαραγωγικής ηλικίας, παρουσιάζει ένδεια φυλλικού οξέος, είναι υποχρέωση των επαγγελματιών υγείας να διαφωτίζουν και να εκπαιδεύουν τις γυναίκες αυτές, να λαμβάνουν καθημερινά τα επαρκή επίπεδα της βιταμίνης διαμέσου της ισορροπημένης και σωστής διατροφής και μέσω των συμπληρωμάτων διατροφής, σε όλη την περιγεννητική περίοδο. Είναι αναγκαίο να γίνεται ορθή πληροφόρηση των καταστροφικών επιπτώσεων της ανεπάρκειας του φυλλικού οξέος στην εμβρυική ανάπτυξη. Εξίσου αναγκαία είναι και η συλλογική προσπάθεια πρόληψης και αποφυγής τους.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

### **ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:**

- Ανδρικόπουλος Ν. 2015 Τροφωγνοσία: Περιγραφική χημεία και τεχνολογία τροφίμων. Κάλλιπος, Ανοικτές Ακαδημαϊκές Εκδόσεις
- Ζαμπέλας Α. 2003 Διατροφή στα στάδια της ζωής. Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης
- Κιούσης Ν. 2002 Φυλλικό Οξύ και Ομοκυστεΐνη, Η σημασία τους στην προλυπτική φροντίδα υγείας. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης
- Μόρτογλου Τ. 2002 Διατροφή από σήμερα για το αύριο. Εκδόσεις Γιαλλέλλη

### **ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:**

- American Journal of Obstetrics & Gynecology Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia 2008
- Bailey B. Lynn and Berry J. Robert 2005 Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage American Society for Clinical Nutrition
- Bailey LB. 2000 New standard for dietary folate intake in pregnant women, American Journal Clin. Nutr
- Bailey RL, Dodd KW, Gahche JJ, et al. 2003-2006 Total folate and folic acid intake from foods and dietary supplements in the United States
- Bellows L., Moore R. 2012 Water-Soluble Vitamins: B-complex and Vitamin C, Colorado State University
- Berti Cristiana, Tamás Decsi, Fiona Dykes, Maria Hermoso, Berthold Koletzko, Maddalena Massari, Luis A. Moreno, Luis Serra-Majem and Irene Cetin 2010 Critical issues in setting micronutrient recommendations for pregnant women: an insight, Maternal and Child Nutrition, Blackwell Publishing
- Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. 2006 Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia, American Journal Epidemiol.



- Botto LD, Correa A. 2003 Decreasing the burden of congenital heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *Progress in Pediatric Cardiology*
- Czeizel AE, Dudas I. 1992 Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*
- Czeizel Andrew E., Istvan Dudás, Attila Vereczkey and Ferenc Bánhidly 2013 Folate Deficiency and Folic Acid Supplementation: The Prevention of Neural-Tube Defects and Congenital Heart Defects
- Czeizel, A.E. 2010 Definition, classification, prevalence and economic burden of neural tube defects.
- David O. Kennedy 2016 B vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy-A review, Brain Performance and Nutrition Research Centre, Newcastle UK
- Djukic A. 2007 Folate-Responsive Neurologic Diseases, Review Article
- Gerald F. Combs Jr., James P. McClung 2016 *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*, Academic Press
- JOINT SOGC-MOTHERISK CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 2007
- Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM 1998 The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism
- Marie A. Caudill, Amelia C. Cruz, Jesse F. Gregory III, Alan D. Hutson and Lynn B. Bailey 1197 Folate Status Response to Controlled Folate Intake in Pregnant Women. Food Science and Human Nutrition Department, Department of Obstetrics and Gynecology and Division of Biostatistics, Department of Statistics, University of Florida
- Matti Tolonen 1996 *Vitamins and Minerals in Health and Nutrition*
- National Research Council 1989, *Recommended Dietary Allowances*, chapter 4
- Ray G. J. and Laskin A. C. 1999 Folic Acid and Homocyst(e)ine Metabolic Defects and the Risk of Placental Abruption, Pre-eclampsia and Spontaneous Pregnancy Loss: A Systematic Review
- Rieder Michael J. 1994 Prevention of Neural Tube Defects with periconceptional folic acid

- Scholl O Theresa, Johnson G William 2000 Folic acid: influence on the outcome of pregnancy
- Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Khoo CS, Fischer RL 1996 Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy
- Wilhelm Friedrich 2012 Vitamins chapter 1, Berlin New York

