

Bổ sung acid folic: Có gì mới? Những rủi ro và lợi ích lâu dài cho thai nhi và sản khoa.

Nhóm tác giả: An Hind N Moussa^{*,1}, Susan Hosseini Nasab¹, Ziad AHaidar¹, Sean C Blackwell¹ and Baha M Sibai¹

¹Ban Y học Thai nhi - Sản phụ, Khoa sản phụ khoa & Khoa học sinh sản, trường Đại học Trung tâm Khoa học Sức khỏe bang Texas tại Houston, Texas, Hoa Kỳ.

* Tác giả thư tín: hind.n.moussa@uth.tmc.edu

Tạp chí: Future Science OA, Anh quốc.

Xuất bản: ngày 24/02/2016 và xuất bản trực tuyến ngày 21/04/2016.

Mối liên quan giữa việc bổ sung acid folic trước khi thụ thai và/hoặc trong suốt thời kỳ mang thai và sinh con, là chủ đề của nhiều nghiên cứu. Khuyến nghị trên toàn thế giới về lượng acid folic hấp thụ ít nhất mỗi ngày là 0,4 mg đối với tất cả phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và 4-5 mg đối với phụ nữ có nguy cơ cao. Ngoài ra, bằng chứng cho thấy việc bổ sung acid folic có thể giúp điều chỉnh các kết quả không tốt của thai kỳ khác, đặc biệt là khi thai kỳ diễn biến phức tạp do rối loạn co giật, tiền sản giật, thiếu máu, hạn chế tăng trưởng thai nhi và tự kỷ. Bài viết này tóm tắt chỉ dẫn của các quốc gia và quốc tế có sẵn, liên quan đến chỉ định và liều lượng bổ sung acid folic trong thai kỳ. Ngoài ra, bài viết cũng mô tả các lợi ích của việc phòng ngừa tiềm năng nhờ việc bổ sung acid folic trong các vấn đề về sau này của người mẹ và thai nhi, cũng như các nguy cơ tiềm ẩn.

Acid folic và khuyết tật ống thần kinh

Khuyết tật ống thần kinh (KTOTK) là sự bất thường bẩm sinh của não và cột sống gây tử vong và bệnh suất nghiêm trọng. Tại Hoa Kỳ, các KTOTK ảnh hưởng đến 3000 thai kỳ hàng năm [1]. Một phần ba các trường hợp mang thai này bị xảy thai một cách tự nhiên hoặc thai chết lưu.

Các yêu cầu phân tử cho việc đóng ống thần kinh là phức tạp. Sự phát triển thần kinh xảy ra sớm trong quá trình tạo phôi (trước 6 tuần mang thai), khi đa số phụ nữ không biết mình đang mang thai. Ngoài ra, khoảng 50% trường hợp mang thai ở Mỹ là ngoài kế hoạch.

Acid folic, một vitamin tan trong nước (B9), góp phần đóng cửa ống thần kinh bằng cách tăng cường sự phát triển của tế bào. Nó là một đồng yếu tố quan trọng trong quá trình chuyển hóa một cacbon qua trung gian folate và trong quy tắc ngoại di truyền của việc phiên mã các gen kiểm soát sự đóng cửa thần kinh [2].

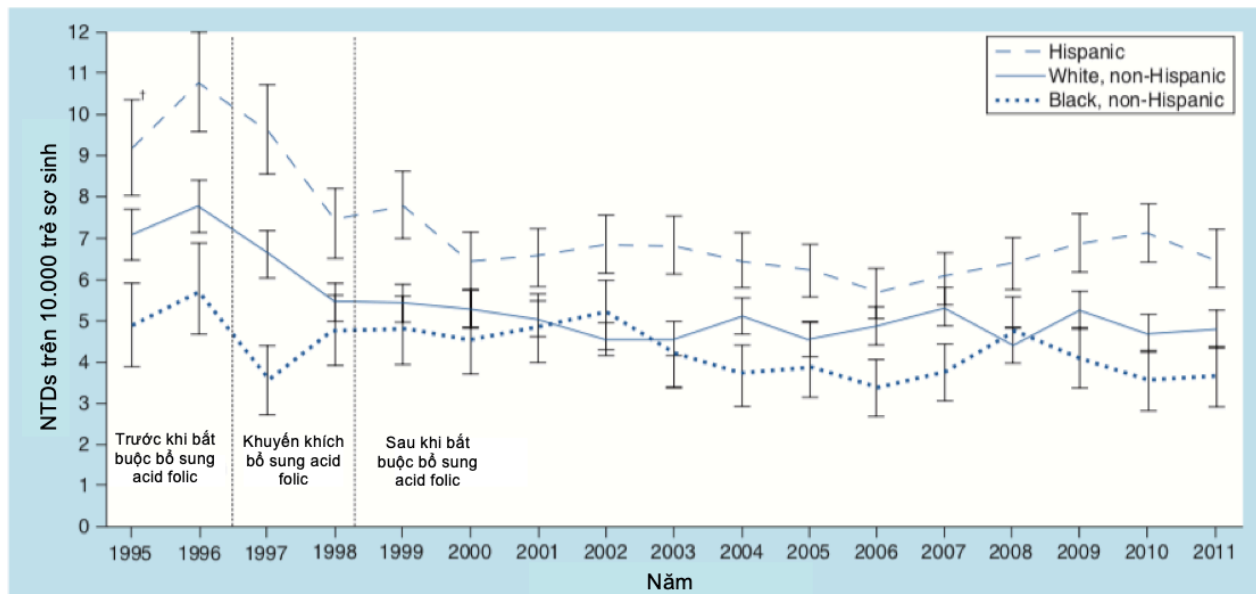
Việc bổ sung acid folic sẽ có tác dụng cao khi bổ sung vào trước thời kỳ thụ thai, bắt đầu 1 tháng trước khi thụ thai và tiếp tục dùng đến hết ba tháng đầu tiên thai kỳ. Mặc dù, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có thể được hưởng lợi từ chế độ ăn uống giàu folate, nhưng chỉ riêng chế độ ăn uống sẽ không đủ để tăng nồng độ folate trong huyết thanh và do vậy việc bổ sung acid folic được khuyến cáo là cần thiết.

Năm 1991, Nhóm Nghiên cứu Vitamin của Hội đồng Nghiên cứu Y khoa của Vương quốc Anh đã tiến hành nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên ở bảy quốc gia [3]. Nghiên cứu được tiến hành với 1195 phụ nữ mang thai. Nhóm Nghiên cứu đã chia số phụ nữ trên vào bốn nhóm: nhóm acid folic, nhóm các vitamin khác (A, D, B1, B2, B6, C và nicotinamit), thuộc cả hai nhóm này hoặc không nhóm nào. Liều bổ sung acid folic là 4 mg mỗi ngày trước thời kỳ thụ thai. Nhóm nghiên cứu đã phát hiện ra rằng nguy cơ tái phát triệu chứng KTOTK đã giảm 72% ở nhóm có bổ sung folate.

Năm 1992, Cơ quan Y tế cộng đồng Hoa Kỳ (CDC) đã khuyến cáo tất cả phụ nữ có khả năng mang thai nên hấp thụ 400 mcg acid folic mỗi ngày như một chất bổ sung để ngăn ngừa KTOTK.

Các nghiên cứu cho thấy chế độ ăn uống của người Mỹ đối với phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không bao gồm các sản phẩm giàu acid folic [5]. Lượng acid folic của nhóm này hấp thụ không đủ cao để đạt được như khuyến cáo của Cơ quan Y tế cộng đồng Hoa Kỳ. Do đó, vào năm 1998, việc bắt buộc bổ sung các sản phẩm ngũ cốc với 140 mcg acid folic trên 100 g đã được thực

hiện [6]. Ban đầu; sau khi việc bổ sung được thực hiện thì tỷ lệ KTOTK đã giảm đáng kể. Dữ liệu từ giai đoạn trước khi đẩy mạnh bắt buộc thực hiện (1995–1996) và giai đoạn sau khi đẩy mạnh bắt buộc thực hiện (hai năm một lần từ năm 1999 đến 2008, dữ liệu có sẵn của 3 năm cuối từ năm 2009 đến năm 2011 và tất cả các năm từ 1999 đến 2011) đã được so sánh về tỷ lệ KTOTK [7]. Dựa trên phân tích này, Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh (CDC) báo cáo rằng đã giảm 28% tỷ lệ sinh mang tật nứt đốt sống và bại não (sử dụng dữ liệu từ tất cả các chương trình tham gia), 35% (trong số các chương trình có xác định tiền sản) và 21% (trong số các chương trình không có xác định trước khi sinh) sau khi đẩy mạnh bắt buộc thực hiện uống bổ sung (Hình 1) [7].



Hình 1. Tỷ lệ khuyết tật ống thần kinh (bẩm sinh và nứt đốt sống) trước và sau khi bắt buộc tăng cường acid folic cho các bà mẹ theo các chủng tộc/ dân tộc - 19 chương trình điều tra dị tật bẩm sinh dựa trên dân số, Hoa Kỳ, 1995-2011.

Các chương trình có trụ sở tại Arkansas, Arizona, tiểu bang California, bang Colorado, bang Georgia, tiểu bang Illinois, bang Iowa, bang Maryland, tiểu bang New Jersey, tiểu bang New York, tiểu bang North Carolina, tiểu bang Texas, bang Utah, tiểu bang Wisconsin và tiểu bang Wisconsin.

Khoảng tin cậy 95%

NTD: Khiếm khuyết ống thần kinh (Neural tube defect).

Nguồn từ Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh [7].

Hơn nữa, trong năm 2007, trung tâm CDC đã ghi nhận sự giảm sút đáng kể huyết thanh và nồng độ folate máu ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản dựa trên dữ liệu Điều tra Sức khỏe và Dinh dưỡng Quốc gia (NHANES) từ các cuộc điều tra trong suốt năm 1999 đến 2004 [8]. Hai yếu tố chính có thể lý giải cho sự giảm thiểu như vậy: việc giảm mức độ tăng cường và việc sử dụng thường xuyên các chế độ ăn chứa ít carbohydrate và không có gluten [9], đã gây ra hiện tượng thiếu thực phẩm tăng cường [10]. Trong năm 2009, một bản cập nhật được phát hành bởi Nhóm Đặc Trách Các Dịch Vụ Phòng Ngừa Hoa Kỳ (USPSTF) đã khuyến cáo rằng phụ nữ có kế hoạch mang thai nên uống bổ sung hàng ngày có chứa 0,4-0,8 mg (400–800 mcg) acid folic [11]. Mặc dù kế hoạch tăng cường bắt buộc bổ sung bột mì với acid folic đã được đưa ra ở Mỹ, nhưng điều này vẫn chưa được thực hiện ở phần còn lại của thế giới, chủ yếu là châu Âu. Các mối quan tâm về các rủi ro liên quan đến chuyển hóa acid folic dẫn đến một số nghiên cứu trong đó có một nghiên cứu ở Ireland, nơi mà các nhà sản xuất tự nguyện tăng cường [12]. Trong nghiên cứu đó, các nhà nghiên cứu lấy mẫu máu từ cả người lớn và trẻ sơ sinh, và thử nghiệm cho dạng acid folic chưa được trao đổi chất. Kết quả cho thấy nhiều người đã nhận được acid folic thông qua chế độ ăn uống hàng ngày của họ. Một tỷ lệ nhỏ trong tổng số folate đó không được trao đổi chất, cho thấy tỷ lệ này đã vượt quá mức. Họ kết luận rằng acid folic dư thừa có thể làm tăng nguy cơ ung thư và che giấu một số dạng thiếu máu [12].

Tương tự, việc định lượng các ảnh hưởng của acid folic luôn là trung tâm của sự quan tâm và nghiên cứu. Trong một bài viết được xuất bản trên Lancet năm 2001, có 13 nghiên cứu đã được đánh giá [13]. Kết quả khẳng định rằng việc tăng 0,4 mg acid folic mỗi ngày sẽ làm giảm nguy cơ KTOTK khoảng 36%, tăng 1 mg mỗi ngày sẽ làm giảm nguy cơ KTOTK khoảng 57%, và nếu

dùng 5 mg acid folic mỗi ngày thì sẽ giảm nguy cơ mắc KTOTK khoảng 85%. Vì vậy, các chuyên gia khuyên rằng nên tăng lượng dùng acid folic cho phụ nữ đang có kế hoạch mang thai từ 0,4 mg đến 5 mg.

Các khuyến nghị hiện nay của trường Cao đẳng Sản Phụ khoa Mỹ (ACOG), Đại học Sản Phụ khoa Hoàng gia (RCOG) và Hiệp hội Sản Phụ khoa Canada (SOGC), được tóm tắt lần lượt trong Bảng 1, 2 & 3.

Hơn nữa, việc bổ sung acid folic có thể đóng vai trò có ích cho kết quả của thai kỳ, làm giảm khả năng mắc KTOTK, như ở phụ nữ bị rối loạn co giật, tiền sản giật, hạn chế tăng trưởng của thai nhi và nguy cơ tự kỷ trong tương lai.

Bảng 1. Khuyến cáo về liều lượng acid folic phòng ngừa của Hiệp hội Sản phụ khoa của Hoa Kỳ		
Độ tin cậy	Phụ nữ nguy cơ thấp	400 µg/ngày
Mức A [†]	Phụ nữ có nguy cơ cao/phụ nữ đã mắc chứng KTOTK trong đợt mang thai trước Đánh giá MSAF là một xét nghiệm sàng lọc hiệu quả cho các bệnh KTOTK và nên được giới thiệu cho tất cả phụ nữ mang thai	4 mg/ngày
Mức B [‡]	Phụ nữ có AFP huyết thanh cao Thai nhi mắc KTOTK	Nên tiến hành kiểm tra siêu âm chuyên biệt để đánh giá thêm về nguy cơ mắc KTOTK Nên sinh ở một cơ sở có đội ngũ nhân viên có khả năng giải quyết tất cả các vấn đề của biến chứng sơ sinh
Mức C [§]	Phụ nữ có khả năng mang thai Liều lượng acid folic lý tưởng chưa được đánh giá thích hợp trong các thử nghiệm lâm sàng tiềm năng Quá trình sinh đối với thai nhi mắc KTOTK	400 µg/ngày Nên áp dụng theo từng người vì chưa có đủ dữ liệu chỉ ra một liều lượng nhất định nào đó sẽ cho kết quả tốt hơn
[†] Mức A: Các khuyến cáo sau dựa trên bằng chứng khoa học tin cậy, nhất quán. [‡] Mức B: Các khuyến cáo sau dựa trên bằng chứng khoa học hạn chế hoặc không nhất quán [§] Mức C: Các khuyến nghị sau chủ yếu dựa trên ý kiến đồng thuận và của chuyên gia. AFP: Alpha fetoprotein; MSAF: huyết thanh alpha fetoprotein của người mẹ; KTOTK: Neural tube defect (Khuyết tật ống thần kinh) Dữ liệu được lấy từ [14].		

Bảng 2. Khuyến nghị của Đại học Sản Phụ khoa Hoàng gia Anh	
Tất cả phụ nữ mang thai	400 µg/ngày trước khi thụ thai cho tới tuần thứ 12 của thai kỳ
Phụ nữ mang thai có nguy cơ cao[†]	5 mg/ngày
[†] Phụ nữ có nguy cơ cao: <ul style="list-style-type: none"> - Tiền sử khuyết tật ống thần kinh trong thai kỳ trước - Tiền sử khuyết tật ống thần kinh ở phụ nữ mang thai hoặc ở người bạn tình - Sử dụng một số loại thuốc động kinh nhất định - Bệnh tiểu đường hoặc bệnh celiac - Từ 30 BMI trở lên - Thiếu máu tế bào hình liềm hoặc thalassemia - Dữ liệu lấy từ [15,16]. 	

Bảng 3. Khuyến nghị của Hiệp hội Bác sĩ Sản Phụ khoa Canada.

Các nhóm nguy cơ	Khuyến nghị
Nhóm nguy cơ thấp†	0.4 mg/ngày: bắt đầu ít nhất từ 2-3 tháng trước khi thụ thai, tiếp tục dùng trong suốt thai kỳ, và trong 4-6 tuần sau sinh hay vẫn tiếp tục dùng trong giai đoạn cho con bú
Nhóm nguy cơ vừa phải‡	1.0 mg/ngày: bắt đầu ít nhất 3 tháng trước khi thụ thai, tiếp tục cho đến 12 tuần tuổi thai. Và tiếp tục trong suốt thai kỳ, và trong 4-6 tuần sau khi sinh hoặc tiếp tục trong giai đoạn cho con bú, và nên bổ sung vitamin tổng hợp hàng ngày chứa 0.4-1.0mg acid folic
Nhóm nguy cơ cao§	4.0 mg/day: bắt đầu ít nhất 3 tháng trước khi thụ thai, tiếp tục cho đến 12 tuần tuổi thai. Từ 12 tuần tuổi thai trở đi, tiếp tục dùng trong suốt thai kỳ, và trong 4-6 tuần sau sinh hoặc miễn là tiếp tục trong thời gian cho con bú, và nên bổ sung vitamin tổng hợp hàng ngày chứa 0.4-1.0mg acid folic

Tiền sử cá nhân hoặc gia đình về những dị tật bẩm sinh nhạy cảm folate khác (giới hạn trong những dị tật cụ thể với tim, chân tay, hở hàm ếch, đường tiết niệu, tràn dịch não bẩm sinh)

Tiền sử gia đình về bệnh KTOTK ở một bệnh nhân cấp độ đầu tiên hoặc thứ hai. Bệnh tiểu đường của người mẹ (loại I hoặc II) có nguy cơ gây quái thai thứ cấp. Đo nồng độ folate tế bào hồng cầu có thể là một phần của quá trình đánh giá trước khi thụ thai để xác định liều bổ sung vitamin tổng hợp và axit folic (1.0 mg với folate RBC <906 và 0.4 đến 0.6 mg với folate RBC > 906) với một vitamin tổng hợp).

Các thuốc gây quái thai có tác dụng gây quái thai cho thai nhi thứ cấp bằng cách ức chế folate thông qua các thuốc chống co giật (carbamazepine, acid valproic, phenytoin, primidone, phenobarbital), metformin, methotrexate, sulfasalazine, triamterene, trimethoprim (như cotrimoxazole) và cholestyramine. Tình trạng kém hấp thu GI của người mẹ đứng sau các điều kiện y tế hoặc phẫu thuật đồng thời đã được chứng minh là làm giảm nồng độ folate của RBC (bệnh Crohn hoặc Celiac đang hoạt động, phẫu thuật dạ dày, bệnh gan đang tiến triển, thủng tá tràng, lạm dụng rượu).

†Nhóm nguy cơ THẤP: phụ nữ hoặc bạn tình nam giới của mình không có tiền sử sức khỏe cá nhân hoặc gia đình liên quan đến dị tật bẩm sinh nhạy cảm với axit folic.

‡Nhóm nguy cơ VỪA PHẢI: phụ nữ mắc phải trường hợp bệnh tật cá nhân hoặc đồng thời mắc nhiều bệnh tật sau (1-5) hoặc bạn tình nam giới của họ mắc phải trường hợp bệnh tật cá nhân (1 và 2).

§ Nhóm nguy cơ CAO: Những phụ nữ hoặc bạn tình nam giới có tiền sử cá nhân mắc KTOTK hoặc bị khuyết tật ống thần kinh ở thai kỳ trước.

Dữ liệu được lấy từ [17].

Acid folic và thuốc chống động kinh trong thời kỳ mang thai

Tỷ lệ co giật ước tính trong thai kỳ là khoảng 3-5/1000 ca sinh trong một năm ở Mỹ, với hơn 20.000 trẻ sinh ra bởi những phụ nữ bị ảnh hưởng bởi chứng động kinh [18,19].

Thuốc chống động kinh (AED) đã cho thấy các ảnh hưởng quái thai và tỷ lệ quái thai do phenytoin gây ra là khoảng 0,7–7% [20,21], với hội chứng hydantoin bào thai như là chất gây bệnh. Carbamazepine (CBZ) có tính gây quái thai 2–6% [20,21], và thường được liên quan nhất với dị tật tim. Axit Valporic (VPA), có nguy cơ sinh quái thai cao nhất ở mức 7-12%, và có thể làm tăng nguy cơ khuyết tật ống thần kinh lên đến 1-2% [20].

Do đó, việc bổ sung acid folic là một phần quan trọng trong việc chăm sóc tiền sản của phụ nữ mắc chứng động kinh. Sự can thiệp của AED trong chuyển hóa folate chủ yếu được ghi nhận ở phụ nữ dùng CBZ và VPA. Năm 1982, ông Robert và các cộng sự đã tiết lộ mối liên hệ giữa CBZ và VPA và KTOTK [22]. Một số nghiên cứu sau đó ghi nhận mối quan hệ giữa sự tiếp xúc CBZ trong tử cung và các bệnh KTOTK [23-25]. Do tác dụng phụ nêu trên của AED, các chuyên gia cho rằng liều cao hơn của acid folic như là một chất bổ sung cho giai đoạn tiền sản để phòng ngừa các bệnh KTOTK. Những lời khuyên mang tính quốc tế hiện nay cho các bệnh nhân mắc KTOTK được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Khuyến cáo quốc tế về acid folic cho phụ nữ mang thai bị động kinh.

Hiệp hội	Khuyến cáo	Tham khảo
ACOG	4 mg/ngày	[26]
NICE	5 mg/ngày	[27]
SOGC	5 mg/ngày	[28]

Acid folic và tiền sản giật

Năm 2008, Wen và các cộng sự đã mô tả mối liên quan giữa việc bổ sung các vitamin tổng hợp có chứa acid folic trong ba tháng thứ hai và khả năng giảm nguy cơ tiền sản giật [29]. Một số cơ chế đã được nghiên cứu để giải thích khả năng suy giảm này.

Homocysteine được cho là một yếu tố nguy cơ độc lập cho việc phát triển tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật [30-37]. Nồng độ huyết tương cao hoặc huyết tương homocysteine đã được phát hiện ở phụ nữ mắc các chứng rối loạn này trong giai đoạn tiền sản hoặc hậu sản. Acid folic có thể điều chỉnh tăng acid uric máu bằng cách tối ưu hóa con đường homocysteine [38-41], do đó, nó có thể đóng vai trò quan trọng trong việc giảm tỷ lệ mắc chứng tăng sản hoặc tiền sản giật. Tuy nhiên, vẫn còn các ý kiến trái chiều về vấn đề này. Các nghiên cứu ở Mỹ và Canada đã ủng hộ giả thuyết này về sự giảm nguy cơ tăng huyết áp thai kỳ và tiền sản giật bằng cách bổ sung acid folic [29,42-43].

Ngược lại, các nghiên cứu ở Trung Quốc [44] và Hà Lan [45] không cho thấy sự giảm đáng kể. Cho đến nay, vẫn chưa có khuyến nghị quốc tế nào.

Thiếu máu do thiếu acid folic trong thời kỳ mang thai

Thiếu máu là một trong những biến chứng thường gặp trong tiền sản. Loại thiếu máu phổ biến nhất là thiếu máu do thiếu sắt, tiếp theo là thiếu máu megaloblastic do thiếu folate. Nhiều yếu tố có thể gây ra hiện tượng thiếu máu do thiếu folate trong thai kỳ, bao gồm ăn uống kém, hấp thu kém và nhu cầu tăng cao do hồng cầu của người mẹ tăng và sự phát triển của thai nhi, chủ yếu phát sinh trong giai đoạn ba tháng thứ ba, đặc biệt là ở phụ nữ không được điều trị.

Tùy thuộc vào nguyên nhân dẫn đến thiếu máu do thiếu folate trong thai kỳ, bệnh nhân có thể hưởng lợi từ các tác dụng điều trị của folate trong thai kỳ, từ trước khi mang thai đến khi cho con bú. Các bác sĩ lâm sàng thường xác định thời gian điều trị bằng acid folic bằng cách theo dõi sát sao và nghiên cứu trong phòng thí nghiệm.

Thiếu máu ác tính, xuất hiện với các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng tương tự như thiếu folate, cần được phân biệt rõ ràng, vì căn bệnh này cần B12 để điều trị.

B12 là một vitamin tan trong nước và sự thiếu hụt của nó trong thời gian mang thai là rất hiếm do có lượng lưu trữ lớn trong người mẹ, tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy sự thiếu hụt B12 cũng có thể làm tăng nguy cơ mắc KTOTK. Như vậy, một chế độ ăn uống phong phú có thể ngăn ngừa sự thiếu hụt đó và việc bổ sung là hiếm khi cần thiết. Do bổ sung folate có thể che lấp các triệu chứng thiếu B12, nên nồng độ B12 nên được đo trước khi bắt đầu bổ sung acid folic [46,47].

Huyết thanh folate dưới mức bình thường (2,0-15 mg/l) và nồng độ folate của tế bào màu đỏ dưới mức bình thường (160-640 mg/l) là chẩn đoán [48].

Tác dụng lên thai nhi thiếu máu do thiếu folate là không rõ ràng. Thai nhi có khả năng đảm bảo lượng acid folic từ quá trình tuần hoàn của người mẹ, ngay cả với tình trạng thiếu folate của người mẹ, và có thể duy trì nồng độ hemo-globin và folate ổn định. Đồng thời, các nghiên cứu đã phát hiện sự chậm phát triển của thai nhi [49] và khối lượng máu nhỏ hơn [50] do kết quả của bệnh thiếu máu do megaloblastic trong thời kỳ mang thai gây ra. Việc điều trị liên quan đến việc quản lý acid folic, nhưng liều lượng khuyến dùng thì khác nhau. Theo một chiều hướng nào đó, một lượng uống 0,5-1 mg hai hoặc ba lần mỗi ngày được khuyến cáo như là một liều lượng đầy đủ [51]. Trong một nghiên cứu khác, uống 5 mg mỗi ngày trong 4 tháng được cho là liều điều trị thích hợp [52].

Trường Cao đẳng Sản Phụ khoa Mỹ (ACOG) nói rằng chế độ ăn bổ dưỡng và việc bổ sung sắt và acid folic là cần thiết cho bệnh nhân đang điều trị bệnh thiếu hụt acid folic do mang thai. Điều trị bằng 1 mg acid folic uống hàng ngày thường tạo ra phản ứng thích hợp [53].

Acid folic và hạn chế tăng trưởng của thai nhi

Hạn chế tăng trưởng của thai nhi (FGR) là một thuật ngữ được sử dụng để mô tả thai nhi với trọng lượng ước tính nhỏ hơn tỷ lệ phần trăm thứ mười đối với tuổi thai. Thai nhỏ so với tuổi thai (SGA) là một thuật ngữ được sử dụng riêng để mô tả trẻ sơ sinh có trọng lượng sơ sinh nhỏ hơn phần trăm thứ mười đối với tuổi thai [54].

Sự phát triển của thai nhi phụ thuộc vào dinh dưỡng của người mẹ chủ yếu trong giai đoạn tiền thai và giai đoạn mang thai sớm. Folate rất quan trọng trong quá trình tổng hợp protein, DNA và lipid thông qua con đường homocysteine và là một yếu tố thiết yếu cho các cơ chế ngoại di truyền. Hơn nữa, trong quá trình phát triển thai nhi, thì nhu cầu folate và sự trao đổi chất sẽ tăng lên do sự phát triển của nhau thai và thai nhi.

Mối liên hệ tích cực giữa lượng acid folic của người mẹ và sự phát triển của thai nhi đã được mô tả trước đây, nhưng hầu hết các nghiên cứu đều tập trung vào tác dụng của acid folic lên sự phát triển của thai nhi vào giữa và cuối thai kỳ [49,55–62]. Một vài nghiên cứu đã nghiên cứu mối tương quan này trong thời kỳ đầu mang thai, nhưng kết quả của những nghiên cứu này không đồng nhất [60,63].

Một bài tổng quan của tổ chức Cochrane được công bố năm 2013 đã cho thấy một mối liên hệ tích cực giữa việc bổ sung acid folic và việc cải thiện cân nặng sơ sinh trung bình (BW), nhưng không có ảnh hưởng đáng kể nào đối với BW dưới 2500g [64]. Trong một đánh giá mang tính hệ thống của Fekete và các cộng sự, hiệu quả của việc bổ sung acid folic đối với BW cũng được quan sát [65]. Họ tìm thấy một mối quan hệ liều lượng-hiệu quả quan trọng giữa lượng folate và trọng lượng trẻ sơ sinh. Nghiên cứu Thế hệ R đã được tiến hành ở Hà Lan từ năm 2002 đến 2006, cho thấy mối tương quan tích cực giữa việc bổ sung acid folic và BW cao hơn và trọng lượng nhau thai cao hơn so với khi không bổ sung acid folic [66]. Lượng acid folic trong nghiên cứu này là 0,4-5 mg/ngày.

Việc giảm nguy cơ cân nặng trẻ sơ sinh thấp và SGA cũng được quan sát thấy ở những phụ nữ dùng acid folic trước khi thụ thai nhiều hơn so với những phụ nữ không dùng acid folic trước khi thụ thai. Lần lượt là (OR: 0,43; KTC 95%: 0,28–0,69) và (OR: 0,40; KTC 95%: 0,22–0,72), [66].

Trong một nghiên cứu, Hodgetts và các cộng sự đã nghiên cứu trên 11.736 phụ nữ sinh một con không có dị tật bẩm sinh ở vùng trung du phía Tây từ năm 2009 đến năm 2012 [67]. Họ đã báo cáo rằng acid folic có liên quan đến giảm nguy cơ mắc SGA nếu được bổ sung trước giai đoạn thụ thai, nhưng nếu bổ sung vào giai đoạn sau khi thụ thai thì mức độ giảm nguy cơ mắc SGA sẽ không cao. Lượng acid folic được sử dụng trong bài nghiên cứu này là từ 0 đến 5 mg mỗi ngày. Tỷ lệ mắc SGA cao nhất xảy ra ở phụ nữ không bổ sung folate lần lượt là 16,3 và 8,9% cho phần trăm nhỏ hơn phần thứ mười và phần trăm nhỏ hơn phần thứ năm. So sánh việc bổ sung acid folic trước và sau khi thụ thai thì tỷ lệ BW dưới mười phần trăm tùy chỉnh lần lượt là 9,9 và 13,8%, và tỷ lệ BW ít hơn phần trăm tùy chỉnh thứ năm lần lượt là 4,8 và 7,1%. Kết luận là acid folic có thể làm giảm nguy cơ mắc SGA nếu sử dụng trước khi thụ thai [67].

Bản tin thời sự của ACOG về việc hạn chế tăng trưởng của thai nhi, đã cho thấy rằng mặc dù một số chiến lược bổ sung dinh dưỡng và chế độ ăn uống cho việc phòng ngừa SGA đã được nghiên cứu, nhưng không có chiến lược nào có hiệu quả và được khuyến dùng [54].

Acid folic và chứng tự kỷ

Hội chứng rối loạn phổ tự kỷ (ASD) là rối loạn phát triển thần kinh, biểu hiện đặc trưng bởi việc ít tiếp xúc xã hội, khó khăn về giao tiếp và các hành vi lặp lại hoặc rập khuôn [68]. Tỷ lệ này là khoảng 1% ở trẻ em [69].

Gần đây, việc giảm nguy cơ mắc chứng tự kỷ do sử dụng acid folic và khoảng thời gian sử dụng acid folic đã được nghiên cứu kỹ lưỡng [70,71]. Hiệu quả bảo vệ tối ưu của acid folic trong việc ngăn ngừa chứng tự kỷ sẽ đạt được khi acid folic được sử dụng trước và trong đầu giai đoạn thai kỳ do đây là giai đoạn quan trọng để phát triển não và phát triển các bệnh lý thần kinh như KTOTK. Những nghiên cứu khác cũng được triển khai để nghiên cứu về tác động của acid folic đối với chứng tự kỷ nếu nó được sử dụng vào cuối thai kỳ.

Sự kết hợp các yếu tố di truyền [72,73] và môi trường [74] góp phần vào sự phát triển của ASD. Acid folic được giả thuyết là đóng một vai trò có lợi trong việc ngăn ngừa ASD. Ban đầu, Roth và các cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu dự đoán về mẹ và trẻ em Na Uy (MoBa) [70]. Họ xác định rằng việc bổ sung acid folic trước khi sinh (4 tuần trước 8 tuần sau khi thụ thai) có liên quan đến nguy cơ chậm trễ về ngôn ngữ nghiêm trọng ở trẻ em 3 tuổi. Suren và các cộng sự đã chọn cỡ mẫu là 85.176 trẻ từ nghiên cứu của MoBa [71]. Chúng bao gồm những trẻ em sinh năm 2002 đến năm 2008 và theo dõi chúng đến năm 2012. Tuổi trung bình của trẻ em theo dõi là 6,4 năm. Trong số đó, 114 trẻ em được chẩn đoán bị rối loạn tự kỷ. Họ đã tìm thấy một vai trò có lợi của việc bổ sung acid folic lên tỷ lệ ASD. Liều lượng acid folic trong nghiên cứu MoBa là 200-

400mcg/ngày, là liều bổ sung vitamin tổng hợp và tiền sản thường thấy ở Na Uy [71]. Ở Nepal, Christian và các cộng sự đã theo dõi 676 trẻ em từ 7–9 tuổi từ tháng 6 năm 2007 đến tháng 4 năm 2009 [75]. Các bà mẹ của các bé đã tham gia vào một thử nghiệm ngẫu nhiên về bổ sung vi chất dinh dưỡng trước khi sinh và sau sinh. Thử nghiệm này được tiến hành ở một vùng nông thôn của Nepal, nơi thiếu sắt là hiện tượng phổ biến. Nghiên cứu tìm thấy mối liên quan tích cực giữa việc bổ sung sắt / acid folic trước sinh và các vấn đề khác nhau của hoạt động trí tuệ, bao gồm trí nhớ, kiểm soát ức chế và chức năng vận động hiệu quả, trong các kết quả thu được. Liều lượng acid folic là 400mcg/ngày [75]. Schmidt và các cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu với một số lượng lớn người tham gia trong nghiên cứu CHARGE từ năm 2003 đến 2009 [76]. Họ lựa chọn các gia đình có con được chẩn đoán mắc ASD, DD (chậm phát triển) hoặc TD (chậm điển hình). Trong nghiên cứu CHARGE, mối liên quan giữa acid folic và giảm nguy cơ ASD là quan trọng hơn đối với các bà mẹ và trẻ em với kiểu gen biến thể MTHFR 677 C> T. MTHFR 677 C> T là một đa hình di truyền liên kết với homocysteine cao; do đó, thai nhi với kiểu gen này đòi hỏi lượng folate cao hơn để phát triển thần kinh phù hợp. Lượng acid folic là 0-800 mcg/ngày. Kết quả cho thấy rằng lượng acid folic trung bình hàng ngày lớn hơn 600 mcg so với dưới 600 mcg trong tháng đầu tiên của thai kỳ có liên quan đến giảm nguy cơ mắc ASD (OR đã điều chỉnh: 0,62; KTC 95%: 0,42–0,92; p = 0,02) [76].

Một nghiên cứu khác, đáng được đề cập ở đây là nghiên cứu hiệu quả phát triển thần kinh của thuốc chống động kinh [77]. Họ báo cáo kết quả nhận thức trên 309 cặp mẹ/con tiếp xúc với AED đơn trị liệu: CBZ, Lamotrigine (LTG), Phenytoin (PHT) và VPA. Kết quả chính là chỉ số IQ sau 6 năm, được điều chỉnh cho chỉ số IQ của người mẹ, loại AED, liều chuẩn AED, tuổi thai và sử dụng folate thụ thai. Kết quả chỉ ra rằng nhóm VPA có điểm IQ thấp hơn đáng kể so với những người dùng ba AED khác sau 3 và 6 năm theo dõi, với sự sụt giảm rõ rệt hơn về điểm số bằng lời nói [77,78]. Các hiệu ứng trên chỉ số IQ cùng với khả năng nói, khả năng phi ngôn ngữ, trí nhớ và điều hành cũng được quan sát là phụ thuộc liều, mặc dù không có liều VPA cụ thể nào có thể được coi là phạm vi an toàn [77]. Sử dụng folate cho con bú cùng với bất kỳ AED nào thú vị cho thấy điểm số IQ trung bình tốt hơn trong cùng một nhóm AED, do đó nhấn mạnh việc bổ sung acid folic sớm; phù hợp với vai trò gần đúng của acid folic trong chức năng nhận thức và phòng ngừa ASD. Các nghiên cứu tiếp theo được bảo đảm để chứng minh lợi ích tiềm năng của acid folic trong việc ngăn ngừa ASD.

Thời gian

Thời gian bổ sung acid folic là rất quan trọng. Thời điểm có lợi của việc bổ sung acid folic vào các kết quả thai kỳ khác nhau được tóm tắt trong Bảng 5.

Bảng 5. Thời gian bổ sung axit folic và kết quả thai kỳ				
Kết quả/thời gian	Trước thụ thai	3 tháng đầu	3 tháng thứ hai	3 tháng thứ ba
NTD	‡	‡	§	§
Tiền sản giạt	†	†	‡	†
Thiếu máu	†	†	†	†
FGR	‡	‡	†	†
Tự kỷ	†	†	§	§
† Có lợi ích. ‡ Lợi ích lớn. § Không lợi ích. FGR: Hạn chế tăng trưởng thai nhi; NTD: Khuyết tật ống thần kinh.				

Tác dụng phụ

Acid folic thường được coi là một chất bổ sung an toàn. Độc tính của nó và tác dụng phụ đã được nghiên cứu trên một loạt các liều lượng và trong các dân cư khác nhau. Trong một bài tổng quan tóm tắt văn học giữa năm 1966 và 1994, các tác dụng phụ tiềm tàng của acid folic được liệt kê là khó khăn trong việc loại trừ B12 ức chế chuyển hóa folate, giảm hấp thụ kẽm,

phản ứng quá mẫn, kết hợp với bệnh ác tính, độc tính thần kinh và tác dụng của epileptogenic. tăng tính nhạy cảm với bệnh sốt rét [79].

Giảm cân, tiêu hóa, thần kinh và tâm thần tác dụng phụ đã được quan sát thấy trong một thử nghiệm không kiểm soát, không kiểm soát được sau một tháng uống 5 mg, ba lần / ngày axit folic, dẫn đến chấm dứt nghiên cứu [80]. Hơn nữa, những hiệu ứng này không được quan sát thấy trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm soát giả dược với cùng liều lượng acid folic trong 4 tuần [81,82].

Các nghiên cứu trên đã được thực hiện trên những bệnh nhân không mang thai; và trong tổng quan này, chúng tôi chủ yếu tập trung vào việc bổ sung acid folic của người mẹ trong một quần thể sản khoa.

Các biểu hiện lâm sàng của thai kỳ bình thường rất khác nhau, và một số tác dụng phụ của acid folic đã đề cập, như phản ứng quá mẫn và các triệu chứng đường tiêu hóa, có thể là do các triệu chứng thai nghén bình thường. Ngoài những tác dụng phụ tinh tế này, một vài tác dụng phụ của acid folic trên con cái và các bà mẹ nên được ghi nhận ở đây.

Hen suyễn/dị ứng ở các bé sơ sinh

Haberg và cộng sự xác định rằng sự bổ sung acid folic của người mẹ có thể làm tăng nguy cơ tương đối của nhiễm trùng đường hô hấp dưới và thở khò khè lúc 6-18 tháng tuổi, đặc biệt là nếu nó được tiêu thụ trong ba tháng đầu tiên [83]. Trong một nghiên cứu thuần tập tương lai của Úc, (n = 557), Withrow và cộng sự tập trung hơn vào thời gian và liều lượng của lượng acid folic của người mẹ và ảnh hưởng của nó đối với hen suyễn ở trẻ em [84]. Họ thấy rằng việc bổ sung acid folic vào cuối thai kỳ làm tăng nguy cơ mắc bệnh hen suyễn ở trẻ em là 3,5 tuổi và hen suyễn dai dẳng. Ngoài ra, lượng acid folic lớn hơn 400 mg mỗi ngày có thể gây ra sự hiện diện lặp lại của acid folic không được trao đổi chất trong điều trị của mẹ và bào thai, đặc biệt là ở những nước có thực phẩm tăng cường, nhưng hiệu quả của các chất tương tự chưa được trao đổi chất này không rõ ràng [85]. Nghiên cứu của Dunstan và cộng sự cho thấy rằng acid folic supplement lớn hơn 500 mg/ngày có liên quan với nguy cơ mắc bệnh dị ứng cao hơn 85% so với lượng 200 mg/ngày [86]. Ngược lại, các nghiên cứu khác không ủng hộ những phát hiện trên. Trong một nghiên cứu của Magdelijns và cộng sự, không có mối liên hệ nào giữa lượng acid folic của người mẹ và thở khò khè hoặc hen suyễn được tìm thấy ở trẻ em từ 6-7 tuổi [87]. Hơn nữa, báo cáo của Martinussen chỉ ra không có mối tương quan giữa lượng acid folic của người mẹ trong giai đoạn đầu của thai kỳ và hen suyễn ở trẻ em sau 6 tuổi [88].

Acid folic và bệnh ác tính

Acid folic đã cho thấy tác dụng kép liên quan đến bệnh tật, cả tác dụng bảo vệ và hiệu ứng chất gây ung thư. Một vài nghiên cứu đã mô tả mối quan hệ nghịch đảo giữa khẩu phần ăn folate và bệnh cổ tử cung [89]. Charles và các cộng sự thấy sự gia tăng nhẹ về nguy cơ ung thư vú trong thai kỳ bằng cách so sánh liều thấp (0,2 mg) và liều cao (5 mg) acid folic [90]. Mặt khác, trong một nghiên cứu tổng thể, Zhang và các cộng sự không tìm thấy mối tương quan giữa nguy cơ tổng thể của ung thư vú và lượng acid folic [91]. Họ lưu ý rằng một liều folate hoặc vitamin tổng hợp cao hơn có thể làm giảm nguy cơ ung thư vú ở phụ nữ uống rượu.

Ngoài ra, đã có những lo ngại về việc bổ sung acid folic và tăng nguy cơ mắc bệnh ruột kết. Tỷ lệ tuyệt đối của ung thư đại trực tràng (CRC) bắt đầu tăng vào năm 1996 (Hoa Kỳ) và 1998 (Canada), đạt đỉnh điểm vào năm 1998 (Mỹ) và 2000 (Canada), và tiếp tục vượt quá các xu hướng trước 1996/1997 lên 4 sáu trường hợp bổ sung trên 100.000 cá nhân. Ở mỗi quốc gia, sự gia tăng tỷ lệ CRC từ xu hướng bất hạnh giảm đáng kể bên ngoài sự phù hợp tuyến tính hướng xuống dựa trên khoảng tin cậy 95% nonparametric. Quan sát không chứng minh được quan hệ nhân quả, nhưng giả thuyết rằng tổ chức củng cố acid folic có thể hoàn toàn hoặc một phần trách nhiệm cho sự gia tăng tỷ lệ CRC quan sát vào giữa những năm 1990 [92].

Sau tác dụng tiềm năng chống ung thư kép so với tác nhân gây ung thư của axit folic, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, được kiểm soát giả dược giữa năm 1994 và 2004, được tiến hành để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của acid folic để ngăn ngừa u tuyến đại trực tràng. Họ kết luận rằng liều acid folic 1 g/ngày không làm giảm nguy cơ ung thư đại trực tràng [93].

Tại thời điểm này, không có đủ dữ liệu để hỗ trợ một tác dụng quan trọng của acid folic đối với bệnh ác tính, và nghiên cứu sâu hơn trong lĩnh vực này được bảo hành rõ ràng.

Acid folic và sinh đôi

Vấn chưa rõ liệu liều cao hơn của acid folic có làm tăng nguy cơ sinh đôi hay không. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT), Cetizel và Dudás tìm thấy sự gia tăng 40% trong nhiều lần sinh ở những phụ nữ đã bổ sung vitamin tổng hợp với 0,8 mg acid folic [94]. Trong Khảo sát kiểm soát trường hợp Hungary của Abnormali- quan hệ bẩm sinh (HCCSCA), được thực hiện từ năm 1980 đến 1996, phụ nữ được phân loại thành ba nhóm nhỏ: những người đã bổ sung acid folic trước và sau thụ thai (6 mg nói chung), người dùng vitamin tổng hợp chứa 0,1-1,0 mg acid folic và những người tiêu thụ acid folic cộng với một vitamin tổng hợp [95]. Kết quả của ba phân nhóm được so sánh với kết quả của một nhóm đối chứng không được bổ sung. Có mối liên hệ giữa acid folic trước và sau liều cao và bổ sung vitamin tổng hợp và tăng nhẹ trong thai kỳ đôi. Sử dụng Cơ quan đăng ký khai sinh y tế Swed- ish, Ericson và cộng sự tìm thấy sự gia tăng tỷ lệ sinh đôi ở phụ nữ đã dùng acid folic trong thai kỳ sớm [96]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu thuần tập quy mô lớn ở Trung Quốc, trong gần một phần tư triệu người phụ nữ, tỷ lệ mang thai đôi là tương tự giữa những người dùng 0,4 mg bổ sung acid folic và nhóm chứng [97]. Hiện tại, không có bằng chứng nhất quán nào ủng hộ tác dụng của acid folic trước khi sinh hoặc sự củng cố trên thai kỳ đôi.

Kết luận

Ảnh hưởng của acid folic trong việc ngăn ngừa các NTD là rất thuyết phục, và các hướng dẫn quốc tế khuyến nghị nó như là một bổ sung tiền lệ với liều lượng khác nhau tùy theo nguy cơ cơ bản. Vai trò có lợi của acid folic đối với kết cục thai kỳ, chủ yếu trong các cơn co giật do rối loạn co giật, tiền sản giật, thiếu máu, hạn chế tăng trưởng của thai nhi, cũng như vai trò điều chỉnh nguồn gốc tự kỷ của thai nhi. Trong khía cạnh đó, acid folic nói chung và liều lượng của nó nói riêng vẫn còn gây tranh cãi. Nhìn chung, lợi ích của acid folic vượt quá nguy cơ lý thuyết, vì những rủi ro đó không được chứng minh.

Tóm lại, việc sử dụng acid folic để ngăn ngừa các kết cục thai kỳ bất lợi, ngoài phòng ngừa NTD, là một khu vực quan tâm lớn và các nghiên cứu trong tương lai được bảo đảm để hỗ trợ việc sử dụng và giá trị lâm sàng của nó.

Quan điểm tương lai

Chúng tôi suy đoán rằng trong thập kỷ tới, cơ chế hoạt động của acid folic sẽ được hiểu rõ hơn, và với sự ra đời của cuộc cách mạng di truyền, liệu pháp nhắm mục tiêu sẽ chiếm ưu thế hơn là bổ sung phổ quát. Liệu pháp này có thể thông qua một liều điều chỉnh đối với phụ nữ mang thai có nguy cơ hoặc thai nhi, hoặc thông qua việc chuyển giao qua đường hậu phẫu bằng cách sử dụng các công nghệ nanomedicine.

Tiết lộ lợi ích tài chính và cạnh tranh

Các tác giả không có quan hệ tài chính với bất kỳ tổ chức hoặc thực thể nào có xung đột tài chính hoặc xung đột tài chính với chủ đề hoặc các đối tác được thảo luận trong bản thảo. Điều này bao gồm việc làm, tư vấn, danh dự, quyền sở hữu cổ phiếu hoặc quyền chọn, chứng ngôn chuyên môn, trợ cấp hoặc bằng sáng chế nhận được hoặc đang chờ xử lý hoặc tiền bản quyền.

Không có hỗ trợ bằng văn bản nào được sử dụng trong việc sản xuất bản thảo này.

Truy cập mở

Bài nghiên cứu này được cấp phép theo Giấy phép Creative Commons Attribution 4.0 License. Để xem bản sao của giấy phép này, hãy truy cập <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Tóm tắt tổng quan

- Acid folic đóng vai trò có lợi trong thời gian thai kỳ, và sự liên quan giữa acid folic và kết quả thai nhi đang được mở rộng nghiên cứu.
- Bằng chứng cho thấy việc bổ sung acid folic có thể thay đổi các kết quả khác của thai kỳ, chẳng hạn như chứng co giật ở phụ nữ được gọi là chứng bị động kinh hoặc rối loạn co giật, tiền sản giật, thiếu máu do thai kỳ, tự kỷ, hạn chế tăng trưởng thai nhi, sinh non và dị tật bẩm sinh, dị tật ống thần kinh.
- Các khuyến nghị hiện tại của Trường Đại học Phụ khoa và Sản khoa của Mỹ, Đại học Hoàng gia về Phụ khoa và Sản khoa, và Hiệp hội khoa sản phụ Canada được trình bày trong tổng quan này.
- Ảnh hưởng của acid folic trong việc ngăn ngừa các khuyết tật ống thần kinh (NTD) là rất quan trọng, và hầu hết các hướng dẫn quốc tế đều đề xuất nó như là một bổ sung tiền lệ.
- Bổ sung acid folic là một phần quan trọng trong việc chăm sóc tiền sản của phụ nữ bị bệnh động kinh chủ yếu là do sự can thiệp của thuốc chống động kinh trong chuyển hóa folate.
- Acid folic có thể điều chỉnh tăng acid uric máu bằng cách tối ưu hóa con đường homocysteine, do đó có thể đóng vai trò trong việc giảm tỷ lệ tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật.
- Tùy thuộc vào nguyên nhân dẫn đến thiếu hụt máu do thiếu hụt folate trong thai kỳ, bệnh nhân có thể cải thiện tình trạng nhờ điều trị bằng folate trong khi mang thai, từ tiền định cho đến khi cho con bú. Trường Đại học Sản Phụ Mỹ nói rằng chế độ ăn bổ dưỡng và bổ sung sắt và acid folic nên được khuyến cáo cho bệnh nhân điều trị thiếu hụt acid folic trong thai kỳ. Điều trị bằng 1 mg acid folic uống hàng ngày thường tạo ra phản ứng thích hợp.
- Giảm nguy cơ mắc chứng tự kỷ do lượng acid folic đang được nghiên cứu đặc biệt là trong giai đoạn đầu của thai kỳ trong giai đoạn quan trọng để phát triển não bộ và phát triển các bệnh lý thần kinh như NTD.
- Acid folic thường được coi là một chất bổ sung an toàn. Các tác dụng phụ tiềm tàng của acid folic được liệt kê bao gồm thiếu hụt B12, tương tác với các thuốc ức chế chuyển hóa folate, giảm hấp thụ kẽm, phản ứng quá mẫn, kết hợp với bệnh ác tính, độc tính thần kinh và tác động của epileptogenic và tăng tính nhạy cảm với bệnh sốt rét.
- Việc sử dụng acid folic để ngăn ngừa các kết quả xấu của thai kỳ, ngoài phòng ngừa NTD nhận được nhiều sự quan tâm và các nghiên cứu trong tương lai đều ủng hộ sử dụng lâm sàng acid folic và giá trị của nó.

Tài liệu tham khảo

- 1 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate – United States, 1995–1996 and 1999–2000. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 53, 363–365 (2004).
- 2 Greene ND, Stanier P, Moore GE. The emerging role of epigenetic mechanisms in the etiology of neural tube defects. *Epigenetics* 6(7), 875–883 (2011).
- 3 Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 338(8760), 131–137 (1991).
- 4 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm. Rep.* 41, 1–7 (1992).
- 5 Crane NT, Wilson DB, Cook DA, Lewis CJ, Yetley EA, Rader JI. Evaluating food fortification options: general principles revisited with folic acid. *Am. J. Public Health* 85(5), 660–666 (1995).
- 6 Food and Drug Administration. Authors Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. Final Rule. 21 CFR Parts 136, 137, and 139. *Fed. Regist.* 61, 8781–8789 (1996).
- 7 Williams J, Mai CT, Mulinare J et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification – United States, 1995–2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 64(1), 1–5 (2015).
- 8 Centers for Disease C, Prevention. Folate status in women of childbearing age, by race/ethnicity – United States, 1999–2000, 2001–2002, and 2003–2004. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 55(51–52), 1377–1380 (2007).
- 9 Blanck HM, Gillespie C, Serdula MK, Khan LK, Galusk DA, Ainsworth BE. Use of low-carbohydrate, high-protein diets among americans: correlates, duration, and weight loss. *MedGenMed* 8(2), 5 (2006).
- 10 Quinlivan EP, Gregory JF 3rd. Reassessing folic acid consumption patterns in the United States (1999–2004): potential effect on neural tube defects and overexposure to folate. *Am. J. Clin. Nutr.* 86(6), 1773–1779 (2007).
- 11 Force USPST. Folic acid for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 150(9), 626–631 (2009).
- 12 Sweeney MR, Staines A, Daly L et al. Persistent circulating unmetabolised folic acid in a setting of liberal voluntary folic acid fortification. Implications for further mandatory fortification? *BMC Public Health* 9, 295 (2009).
- 13 Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 358(9298), 2069–2073 (2001).
- 14 ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician- gynecologists. Number 44, July 2003. (Replaces Committee Opinion Number 252, March 2001). *Obstet. Gynecol.* 102(1), 203–213 (2003).
- 15 Nutrition in Pregnancy: Scientific Impact Paper No.18. www.rcog.org.uk
- 16 Healthy eating and vitamin supplements in pregnancy. www.rcog.org.uk/globalassets
- 17 SOGC Clinical PracticeGuideline. No 324. <http://sogc.org>
- 18 Kaplan PW, Norwitz ER, Ben-Menachem E et al. Obstetric risks for women with epilepsy during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 11(3), 283–291 (2007).
- 19 Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* 55(5 Suppl. 1), S21–S31; discussion S54–S28 (2000).
- 20 Hart LA, Sibai BM. Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke. *Semin. Perinatol.* 37(4), 207–224 (2013).
- 21 Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am. J. Med. Genet. A* 158A(8), 2071–2090 (2012).
- 22 Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 2(8304), 937 (1982).
- 23 Kallen AJ. Maternal carbamazepine and infant spina bifida. *Reprod. Toxicol.* 8(3), 203–205 (1994).
- 24 Little BB, Santos-Ramos R, Newell JF, Maberry MC. Megadose carbamazepine during the period of neural tube closure. *Obstet. Gynecol.* 82(Pt 2 Suppl. 4), 705–708 (1993).
- 25 Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 324(10), 674–677 (1991).

- 26 ACOG educational bulletin. Seizure disorders in pregnancy. Number 231, December 1996. Committee on Educational Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 56(3), 279–286 (1997).
- 27 Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 344, e281 (2012).
- 28 Wilson RD, Langlois D, American Congress of Obstetricians and Gynecologists, The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada and The Society of Gynecologic Oncologists of Canada. Genetic considerations for a woman's annual gynaecological examination. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 34(3), 276–284 (2012).
- 29 Wen SW, Chen XK, Rodger M et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198(1), 45e41–47e41 (2008).
- 30 Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185(4), 781–785 (2001).
- 31 Dodds L, Fell DB, Dooley KC et al. Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes. *Clin. Chem.* 54(2), 326–334 (2008).
- 32 Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A et al. Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with pre-eclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 275(2), 121–124 (2007).
- 33 Mujawar SA, Patil VW, Daver RG. Study of serum homocysteine, folic Acid and vitamin b(12) in patients with pre-eclampsia. *Indian J. Clin. Biochem.* 26(3), 257–260 (2011).
- 34 Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 357(9249), 53–56 (2001).
- 35 Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow M, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B(12), and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am. J. Epidemiol.* 153(5), 474–480 (2001).
- 36 Sorensen TK, Malinow MR, Williams MA, King IB, Luthy DA. Elevated second-trimester serum homocyst(e)ine levels and subsequent risk of pre-eclampsia. *Gynecol. Obstet. Invest.* 48(2), 98–103 (1999).
- 37 Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180(5), 1146–1150 (1999).
- 38 Chuang CZ, Boyles A, Legardeur B, Su J, Japa S, Lopez SA. Effects of riboflavin and folic acid supplementation on plasma homocysteine levels in healthy subjects. *Am. J. Med. Sci.* 331(2), 65–71 (2006).
- 39 De Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D. Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. *Am. J. Epidemiol.* 154(2), 150–154 (2001).
- 40 Scorsatto M, Uehara SK, Luiz RR, De Oliveira GM, Rosa G. Fortification of flours with folic acid reduces homocysteine levels in Brazilian women. *Nutr. Res.* 31(12), 889–895 (2011).
- 41 Yamamoto K, Isa Y, Nakagawa T, Hayakawa T. Folic acid fortification ameliorates hyperhomocysteinemia caused by a vitamin B(6)-deficient diet supplemented with L-methionine. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 76(10), 1861–1865 (2012).
- 42 Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of pre-eclampsia. *Am. J. Epidemiol.* 164(5), 470–477 (2006).
- 43 Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk of gestational hypertension in relation to folic acid supplementation during pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 156(9), 806–812 (2002).
- 44 LiZ, YeR, ZhangL, LiH, LiuJ, RenA. Folic acid supplementation during early pregnancy and the risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Hypertension* 61(4), 873–879 (2013).
- 45 Timmermans S, Jaddoe VW, Silva LM et al. Folic acid is positively associated with uteroplacental vascular resistance: the Generation R study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 21(1), 54–61 (2011).
- 46 Andres E, Goichot B, Schlienger JL. Food cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B12 deficiency. *Arch. Intern. Med.* 160(13), 2061–2062 (2000).
- 47 Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet* 352(9142), 1721–1722 (1998).
- 48 Victor Hoffbrand A., Daniel Catovsky, Edward GD. Tuddenham and Anthony R.Green. *Postgraduate Haematology* (6th Edition). Wiley Online Library (2010).
- 49 Rolschau J, Date J, Kristoffersen K. Folic acid supplement and intrauterine growth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 58(4), 343–346 (1979).
- 50 Pritchard JA, McDonald PC. *Megaloblastic Anemia* (16th Edition). Appelton-Century-Crofts, New York,

NY, USA, 717 (1980).

- 51 Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann. NY Acad. Sci.* 900, 125–136 (2000).
- 52 Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, Den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet. Gynecol.* 95(4), 519–524 (2000).
- 53 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: Anemia in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 112, 201 (2008).
- 54 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet. Gynecol.* 121, 1122 (2013).
- 55 Baumslag N, Edelstein T, Metz J. Reduction of incidence of prematurity by folic acid supplementation in pregnancy. *Br. Med. J.* 1(5687), 16–17 (1970).
- 56 Fawzi WW, Msamanga GI, Urassa W et al. Vitamins and perinatal outcomes among HIV-negative women in Tanzania. *N. Engl. J. Med.* 356(14), 1423–1431 (2007).
- 57 Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ, Copper RL. Serum folate and fetal growth retardation: a matter of compliance? *Obstet. Gynecol.* 79(5 Pt 1), 719–722 (1992).
- 58 Iyengar L, Rajalakshmi K. Effect of folic acid supplement on birth weights of infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122(3), 332–336 (1975).
- 59 Neggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ. The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 165, 71–75 (1997).
- 60 Rolschau J, Kristoffersen K, Ulrich M, Grinsted P, Schaumburg E, Foged N. The influence of folic acid supplement on the outcome of pregnancies in the county of Funen in Denmark. Part I. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 87(2), 105–110; discussion 103–104 (1999).
- 61 Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Khoo CS, Fischer RL. Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 63(4), 520–525 (1996).
- 62 Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationships to pregnancy outcome. *Am. J. Clin. Nutr.* 56(2), 365–370 (1992).
- 63 Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D et al. Preconception homocysteine and B vitamin status and birth outcomes in Chinese women. *Am. J. Clin. Nutr.* 76(6), 1385–1391 (2002).
- 64 Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, Bhutta ZA. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, CD006896 (2013).
- 65 Fekete K, Berti C, Trovato M et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutr. J.* 11, 75 (2012).
- 66 Timmermans S, Jaddoe VW, Hofman A, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br. J. Nutr.* 102(5), 777–785 (2009).
- 67 Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, Gardosi J, Ismail KM. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG* 122(4), 478–490 (2015).
- 68 Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet* 374(9701), 1627–1638 (2009).
- 69 Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators, Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill. Summ.* 61, 1–19 (2012).
- 70 Roth C, Magnus P, Schjolberg S et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA* 306(14), 1566–1573 (2011).
- 71 Suren P, Roth C, Bresnahan M et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 309(6), 570–577 (2013).
- 72 O’Roak BJ, State MW. Autism genetics: strategies, challenges, and opportunities. *Autism Res.* 1(1), 4–17 (2008).
- 73 O’Roak BJ, Vives L, Fu W et al. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science* 338(6114), 1619–1622 (2012).
- 74 Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 195(1), 7–14 (2009).
- 75 Christian P, Murray-Kolb LE, Khatry SK et al. Prenatal micronutrient supplementation and intellectual

- and motor function in early school-aged children in Nepal. *JAMA* 304(24), 2716–2723 (2010).
- 76 Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case–control study. *Am. J. Clin. Nutr.* 96(1), 80–89 (2012).
 - 77 Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 12(3), 244–252 (2013).
 - 78 Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatrics* 168(8), 729–736 (2014).
 - 79 Campbell NR. How safe are folic acid supplements? *Arch. Intern. Med.* 156(15), 1638–1644 (1996).
 - 80 Hunter R, Barnes J, Oakeley HF, Matthews DM. Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers. *Lancet* 1(7637), 61–63 (1970).
 - 81 Hellstrom L. Lack of toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers. *Lancet* 1(7689), 59–61 (1971).
 - 82 Richens A. Toxicity of folic acid. *Lancet* 1(7705), 912 (1971).
 - 83 Haberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch. Dis. Child.* 94(3), 180–184 (2009).
 - 84 Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, Davies MJ. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 170(12), 1486–1493 (2009).
 - 85 Kelly P, Mcpartlin J, Goggins M, Weir DG, Scott JM. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *Am. J. Clin. Nutr.* 65(6), 1790–1795 (1997).
 - 86 Dunstan JA, West C, Mccarthy S et al. The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *Allergy* 67(1), 50–57 (2012).
 - 87 Magdelijns FJ, Mommers M, Penders J, Smits L, Thijs C. Folic acid use in pregnancy and the development of atopy, asthma, and lung function in childhood. *Pediatrics* 128(1), e135–e144 (2011).
 - 88 Martinussen MP, Risnes KR, Jacobsen GW, Bracken MB. Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged 6 years. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 206(1), 72 e71–77 e71 (2012).
 - 89 Butterworth CE Jr, Hatch KD, Macaluso M et al. Folate deficiency and cervical dysplasia. *JAMA* 267(4), 528–533 (1992).
 - 90 Charles D, Ness AR, Campbell D, Davey Smith G, Hall MH. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ* 329(7479), 1375–1376 (2004).
 - 91 Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 281(17), 1632–1637 (1999).
 - 92 Mason JB, Dickstein A, Jacques PF et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16(7), 1325–1329 (2007).
 - 93 Cole BF, Baron JA, Sandler RS et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 297(21), 2351–2359 (2007).
 - 94 Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.* 327(26), 1832–1835 (1992).
 - 95 Czeizel AE, Vargha P. Periconceptional folic acid/ multivitamin supplementation and twin pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191(3), 790–794 (2004).
 - 96 Ericson A, Kallen B, Aberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res.* 4(2), 63–66 (2001).
 - 97 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* 361(9355), 380–384 (2003).