

# Effekt av offentlige tiltak for å forebygge nevrالرrørsdefekter med folat

## Sammendrag

**Bakgrunn.** I Norge har det siden 1998 vært anbefalt at kvinner som planlegger graviditet, eller som kan regne med å bli gravide, bør ta et tilskudd på 400 µg folat daglig for å forebygge nevrالرrørsdefekter. Tilskuddet skal tas siste måneden før graviditet og de første 2–3 månedene i graviditeten. Høsten 2002 ble en arbeidsgruppe oppnevnt av Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet for å vurdere effekten av anbefalingen.

**Materiale og metode.** Publiserte rapporter fra 1998 til høsten 2003 om folatbruk perikonsepsjonelt i Norge og enkelte andre land er vurdert.

**Resultater.** Få kvinner i Norge starter med folattilskudd før de er blitt gravide. Folattilskuddet tas for sent i svangerskapet til å forvente effekt på nevrالرrørslukkingen. Det er ingen nedgang i antall nevrالرrørsdefekter i Norge de siste årene. Kun folatberiking av kosten har vist sikker reduksjon av nevrالرrørsdefekter i andre land, i motsetning til informasjonstiltak alene.

**Fortolkning.** Opplysning om perikonsepsjonell bruk av folattilskudd bør intensiveres. Obligatorisk folatberiking av kosten vil nå hele befolkningen, ikke bare målgruppen av kvinner i fertil alder. Dersom pågående intervensjonsstudier viser at folat bedrer prognosen for hjerte- og karpasienter, vil dette være et ytterligere argument for beriking av kosten med folat.

I Tidsskriftet nr. 4–5/2005 publiseres en serie artikler om svangerskap og fødsel

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

### Anne Cathrine Staff

*annetine.staff@ulleval.no*  
Kvinnesenteret, Kvinne-barn-divisjonen  
Ullevål universitetssykehus HF  
0450 Oslo

### Elin Bjørge Løken

Avdeling for ernæringsvitenskap  
Universitetet i Oslo

### Kirsten Holven

Lipidklinikken  
og  
Institutt for indremedisinsk forskning  
Universitetet i Oslo

### Kari Sygnestveit

Avdeling for ernæring  
Sosial- og helsedirektoratet

### Stein Emil Vollset

Universitetet i Bergen  
Medisinsk fødselsregister, Nasjonalt  
folkehelseinstitutt

### Sigbjørn Smeland

Det norske radiumhospital HF

I Norge kompliseres årlig om lag 70 svangerskap av nevrالرrørsdefekter (1), inkludert anencephalus (manglende hjerne), encephalocoele (hjernehinnebrokk) og spina bifida (ryggvirvelen er ikke sammenvokst og medfører ryggmargsbrokk med eller uten huddekning). Flere studier har entydig vist at perikonsepsjonelt daglig inntak av folattilskudd gir redusert risiko for utvikling av nevrالرrørsdefekt hos fosteret (2–5).

En arbeidsgruppe oppnevnt av Statens ernæringsråd konkluderte i 1997 med at norske kvinner i fertil alder ikke fikk nok folat i kosten til å redusere risiko for utvikling av nevrالرrørsdefekter (4). Da et folatrikt kosthold alene ikke ble ansett å gi ønskelig risikoreduksjon, anbefalte en ny arbeidsgruppe at alle kvinner som planla graviditet eller som kunne regne med å bli gravide burde ta et daglig tilskudd av folat på 400 µg i en måned før forventet befruktning og de 2–3 første månedene av svangerskapet (6). Kvinner med økt risiko for å føde barn med nevrالرrørsdefekt (inkludert kvinner som bruker antiepileptika og som har født barn med nevrالرrørsdefekt tidligere) ble anbefalt 4 mg folat daglig perikonsepsjonelt.

En ny arbeidsgruppe ble i 2002 opprettet av Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet (nå Nasjonalt råd for ernæring) for å vurdere effekten av anbefalingene, gjennomgå internasjonale forskningsresultater om mulige andre helsegevinster av økt inntak av folat i befolkningen samt gi anbefalinger om

eventuelle nye tiltak. Denne artikkelen er basert på den delen av arbeidsgruppens rapport (7) som omhandler effekt av offentlige tiltak for å stimulere inntaket av folat perikonsepsjonelt. Sammenhengen mellom inntak av folat og andre helseproblemer publiseres i en annen artikkel i dette nummer av Tidsskriftet (8).

Rapporter fra perioden 1998–2003 om perikonsepsjonell bruk av folat i Norge og enkelte andre land er vurdert. For tidligere publiserte studier henvises til de to foregående folatrapportene fra Statens ernæringsråd (4, 6) og en oversiktsartikkel i Tidsskriftet (9).

## Informasjonstiltak

Slagordet Forbered barnets helse i din kropp, samt et bilde av en naken ikke-gravid kvinne som ser på en skygge av seg selv som gravid, var sentrale i de norske folatkampanjene fra 1998. Det ble laget en publikumsfolder og en plakat samt en veiledningsbrosjyre for helsepersonell. Apotekene ble oppfordret til å dele ut publikumsfolderen til alle som kjøpte graviditetstest, prevensjonsmiddel eller folsyretabletter. Reklameannonser i ukeblad med høy andel av kvinnelige lesere i fertil alder, fagtidsskrifter for helsepersonell og i bladet Spina (utgitt av Ryggmargsbrokk- og hydrocephalusforeningen) ble kjørt samtidig og det ble forsøkt å få redaksjonell omtale i ukebladene (7). I september 2000 ble det av Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet opprettet en egen nettside om folat og svangerskap (10).

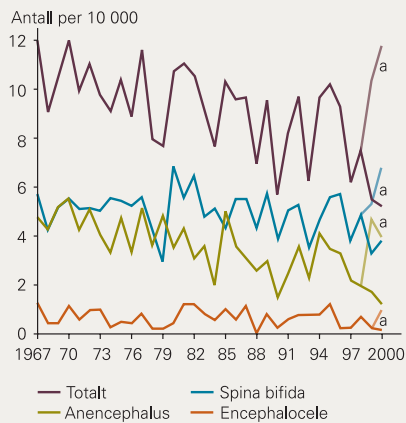
## Effekt av folatanbefaling i Norge

Ifølge Medisinsk fødselsregister fødes det årlig om lag 70 barn i Norge med nevrالرrørsdefekter (7). Etter at informasjonstiltakene ble iverksatt fra 1998, er det ingen reduksjon i forekomsten i Norge. Figur 1 viser et fall siden midten av 1990-tallet i antall registrerte

## ! Hovedbudskap

- Få kvinner i Norge starter med folattilskudd før de er blitt gravide
- Folattilskuddet tas for sent i svangerskapet til å gi effekt på nevrالرrørslukkingen
- Kun folatberiking av kosten har vist sikker reduksjon av nevrالرrørsdefekter i befolkninger

## Figur



Medisinsk fødselsregisters data på antall barn født med nevrالرrørdefekter i Norge de siste årene, både levende fødte barn, senaborterte fostre og dødfødte barn. a = inkludert nemndbehandlede aborter (siden 1998)

nevrالرrørdefekter, sannsynligvis på grunn av endret prenatal diagnostikk med flere selvvalgte senaborter etter påvist nevrالرrørdefekt ved ultralydscreening. Den tilsynelatende økningen siden 1998 er antakelig forårsaket av endret melderutine om fødsler til Medisinsk fødselsregister, siden induserte senaborter også ble meldepliktige fra 1998, i tillegg til registrering av levendefødte og dødfødte barn med nevrالرrørdefekter.

Flere studier av folatbruk i svangerskapet er gjennomført i Norge. Ved Ringerike sykehus hadde bare 20 % av kvinnene som kom til ultralydscreening (n = 258) i svangerskapsuke 17–19 brukt folat i anbefalt periode (11), mens en studie fra 2001 av 529 barselkvinner i Tromsø og Ålesund viste korrekt folatbruk hos bare 5 % (12). En studie fra 2001 viste at 17 % av Oslo-kvinnene som kom til ultralydscreening (n = 1 671) hadde brukt folat på korrekt tidspunkt (13). Bare 2 % av ikke-vestlige innvandrerkvinner mot 23 % av norske kvinner hadde brukt folat i anbefalt periode. Mange hadde begynt med folat i første trimester, men for sent (etter uke 6) til å kunne ha effekt på lukkingen av nevrالرrørret. Selv ikke de kvinnene i Oslo som hadde økt risiko for å føde barn med nevrالرrørdefekt, brukte høy dose folat i tråd med anbefalingene (13). Statistisk sentralbyrå har etter initiativ fra Statens ernæringsråd og Medisinsk fødselsregister foretatt telefonintervju i 1998 og 2000 av kvinner i alderen 18–45 år vedrørende deres kunnskap, bruk og holdninger til folat og folat anbefalingen (14, 15). Bruk av folat «for eller tidlig i svangerskapet» ble rapportert av 10 % i 1998 og 47 % i 2000.

Samlet viser studiene at 35–58 % av gravide kvinner i Norge bruker folat i løpet av svangerskapet. De fleste starter imidlertid for sent i graviditeten til at det kan forventes

effekt på forekomst av nevrالرrørdefekter (11, 13). Dette kan tolkes som at mange kvinner er motivert for å ta ekstra folat under graviditet, men at de kan ha mangelfull kunnskap om bruk av folattilskudd før befruktning. Om lag halvparten av kvinnene som føder barn i Norge opplyser at de ikke har planlagt svangerskapet (16). Dette kan medføre for sen start med folat, fordi kvinnene har et reelt barneønske og derfor gjennomfører svangerskapet med inntak av folattilskudd først etter positiv graviditetstest.

### Økt inntak av folat i andre land

Den danske mor-barn-studien viste at kun 13 % av de gravide tok folattilskudd til riktig tidspunkt i 2000–02, og andelen økte til 20 % etter intensivert informasjonsarbeid (7). En arbeidsgruppe anbefalte i 2003 at det for å forebygge nevrالرrørdefekter i tillegg burde innføres obligatorisk beriking av matvarer med folat. Det ble anbefalt et moderat berikingsnivå, svarende til 100–200 µg ekstra folat daglig samt en fortsatt anbefaling om et daglig tilskudd på 400 µg folat til kvinner som planla graviditet. En annen arbeidsgruppe har senere frarådet helsemyndighetene å gå inn for så vel obligatorisk som frivillig beriking, og i stedet gi bedre informasjon, slik at flere kvinner følger anbefalingen om folattilskudd perikonsepsjonelt (17).

Utover den mengde folat som blir inntatt via vanlig kost, er det i Sverige ikke gitt noen spesifikk anbefaling om å ta folattilskudd for å forebygge nevrالرrørdefekter. Den svenske debatten har fokusert på mulig økt risiko for flerlingfødsler (7). Flerlingsvangerskap øker faren for perinatal sykdom og dødelighet. En økning i slike svangerskap vil kunne utlikne fordelene av reduksjon i medfødte misdannelser ved økt folatbruk perikonsepsjonelt (18). Sammenhengen mellom folat og flerlingfødsler kan overestimeres betydelig, dersom det ikke tilstrekkelig justeres for prøverørsbefruktning og bruk av ovulasjonsstimulerende medikamenter. En studie fra Medisinsk fødselsregister har ikke kunnet vise en slik assosiasjon mellom flerlingfødsler og folatinntak perikonsepsjonelt i Norge, etter justering for alder og prøverørsbefruktning (19). En stor studie med 242 015 kinesiske kvinner viste faktisk en redusert forekomst av flerlingfødsler blant gruppen som hadde brukt folat perikonsepsjonelt i forhold til de kvinnene som ikke hadde brukt folat (20). To britiske studier gav heller ingen holdepunkter for økt forekomst av flerlingfødsler (2, 21).

I Finland anbefales et daglig tilskudd på 400 µg folat bare til høyrisikogrupper, dvs. til kvinner med tidligere svangerskap affisert av nevrالرrørdefekt og til kvinner behandlet med anti epileptika (22).

I en rekke andre land ellers i Europa er perikonsepsjonell bruk av folat anbefalt for å forebygge nevrالرrørdefekter (23). Blant nederlandske kvinner økte korrekt bruk av folattilskudd fra 4,8 % til 21 % etter infor-

masjonskampanjer, mens forekomsten av nevrالرrørdefekter kun ble redusert fra 4,6 til 3,8 per 10 000 fødsler (ikke-signifikant) (24). Seks og ni år etter at perikonsepsjonell bruk av folattilskudd ble anbefalt i England, fulgte fortsatt bare litt under halvparten av målgruppen denne anbefalingen (25, 26). Også fra USA er det vist at informasjonskampanjer for folattilskudd perikonsepsjonelt ikke har påvisbar effekt på reduksjon av nevrالرrørdefekter (27).

På 1990-tallet ble et stort antall kvinner i Kina anbefalt et daglig folattilskudd på 400 µg i forbindelse med ekteskapsrådgiving (3). Blant kvinner som fulgte anbefalingen, ble det i regionen med tradisjonelt høy prevalens av nevrالرrørdefekter oppnådd 79 % reduksjon, mot 16 % i regionen med lav prevalens. Effekten var enda større blant de kvinnene som tok tilskudd av folat mest regelmessig; 85 % reduksjon i området med høy prevalens og 40 % i området med lav prevalens. Situasjonen i Norge tilsvarer det kinesiske området med lavest prevalens, slik at det er rimelig å anta at økt folattilskudd perikonsepsjonelt i Norge ville redusere antall svangerskap komplisert med nevrالرrørdefekter med minst 40 %, dvs med omtrent 30 tilfeller per år.

### Beriking av matvarer

USA og Canada innførte obligatorisk beriking av mel og andre kornprodukter i 1998 (28), det samme er senere gjort i Chile, Brasil og Argentina. I Europa er det foreløpig ingen land som har innført obligatorisk folatberiking av matvarer (23). Allerede 14 måneder etter innføring av obligatorisk folatberiking ble det i USA registrert 19 % reduksjon i forekomst av nevrالرrørdefekter (28), mens en senere undersøkelse har kunnet påvise 16 % reduksjon i forekomst av anencephalus og 31 % reduksjon i forekomst av spina bifida (29). I Canada og Chile er det også vist reduksjon i forekomst av nevrالرrørdefekter (31–50 %) etter at obligatorisk folatberiking ble innført (30–32).

### Bivirkninger

Det er ikke funnet helseskadelige effekter ved inntak av de mengder folat som er i vanlige, uberikede matvarer (33). Flere anbefalinger konkluderer med at friske voksne ikke bør innta mer enn totalt 1 mg daglig av syntetisk folat (folsyre) fra kosttilskudd og berikede matvarer (34, 35), men sikker grense for dette er ikke vitenskapelig dokumentert.

Studier fra USA tyder på at berikingen har gitt omtrent dobbelt så høyt inntak av folat som antatt (36). Dette betyr at andelen av befolkningen som får mer enn øvre grenseverdi på 1 mg, sannsynligvis også er høyere enn antatt. Det er ikke observert skadelige virkninger blant kvinner i fertil alder som har deltatt i forsøk med perikonsepsjonelt folattilskudd mellom 360 µg/dag og 5 mg/dag (34). Det samme gjelder studier der det er gitt tilskudd av folat for å forebygge hjerte- og kar-

sykdom blant høyrisikopersoner. De fleste av disse forsøkene har imidlertid ikke vært spesielt tilrettelagt for å avsløre komplikasjoner, og det kan derfor ikke utelukkes at sjeldne eller lette følgeskader kan ha oppstått.

Maskering av vitamin B<sub>12</sub>-anemi, med mulig påfølgende alvorlig neurologisk skade, er betraktet som den potensielt mest alvorlige bivirkning ved høyt inntak av folat. Vitamin B<sub>12</sub>-mangel diagnostiseres nå med spesifikke tester og det er uavklart hvor relevant problemstillingen er i Norge i dag. Vitamin B<sub>12</sub>-mangel opptrer først og fremst blant eldre eller andre med redusert absorpsjon av vitamin B<sub>12</sub> i tarmen samt hos personer på streng vegetarkost.

### Diskusjon og anbefalinger

Informasjonstiltakene som har vært gjennomført i Norge siden 1998, har ikke gitt tilfredsstillende resultater. Korrekt perikonsepsjonell bruk av folattilskudd er fortsatt for sjelden til at man kan forvente en reduksjon i forekomsten av nevrallrørsdefekter. Nye informasjonstiltak bør fremme sterke tilskuddet av folat må tas før svangerskapet starter, fordi lukkingen av nevrallrørsrør skjer så tidlig (to uker etter uteblitt menstruasjon) at kvinnen ikke nødvendigvis er oppmerksom på at hun er gravid før kritisk tid for økt folatinntak er forbi.

Det er i dag en tillatt maksimal grense på 200 µg folat per tablett i vanlige multivitamin-tabletter, men myndighetene gir dispensasjon for å tilsette 400 µg folat når tablettene merkes med at de er tiltenkt kvinner som planlegger graviditet eller kan bli gravide. Dagens merkingskrav bør fjernes, da dette kan virke stigmatiserende og dermed redusere bruken i målgruppen (7).

Det bør vurderes å utvide folat anbefalingen til å gjelde alle fertile kvinner, uansett om de planlegger å få barn eller ikke. Dette vil bety at så mange som ca. 900 000 kvinner i Norge i alderen 15–44 år må ta tilskudd av folat over mange år, mens den egentlige målgruppen for perikonsepsjonell folatbruk er kun de ca. 60 000 kvinner som årlig blir gravide og som ønsker å gjennomføre svangerskapet.

Gjennomslag av informasjonstiltak for økt folatbruk perikonsepsjonelt er begrenset, og ingen land har hittil kunnet vise effekt på redusert forekomst av nevrallrørsdefekter gjennom informasjonstiltak alene. Økt inntak av naturlig forekommende folat gjennom kostholdet er heller ikke vist å redusere forekomsten av nevrallrørsdefekter. Det bør derfor også vurderes om intensivert informasjon skal kombineres med obligatorisk folatberiking av visse matvarer. Obligatorisk beriking av matvarer med folat anses av arbeidsgruppen som eneste tiltak som har dokumentert effekt for forebygging av nevrallrørsdefekter i en hel populasjon. Tilsatt folatmengde bør begrenses slik at ikke store grupper i befolkningen får mer enn 1 mg folat per dag samlet fra tilskudd og folatbe-

rikede matvarer. Ved eventuell innføring av et slikt moderat berikingsnivå av folat bør fertile kvinner i tillegg ta et daglig folattilskudd før og under første del av svangerskapet for å sikre at de når opp i anbefalt folatmengde. Det er derfor uansett viktig å intensivere opplysningsarbeidet for å øke inntaket av folat perikonsepsjonelt. Ut fra erfaringene fra USA og Canada etter obligatorisk beriking, vil vi i Norge kunne forvente 30 færre tilfeller av nevrallrørsdefekter per år ved folatberiking av matvarer.

Obligatorisk beriking med folat vil nå hele befolkningen, ikke bare målgruppen av fertile kvinner. Det må diskuteres om det er helsepolitisk riktig å innføre obligatorisk beriking for et tallmessig lite, dog alvorlig, helseproblem, så lenge andre positive og negative virkninger i befolkningen som helhet ikke er avklart. Arbeidsgruppen har vært i tvil om folatberiking skulle anbefales nå, men har valgt å anbefale utsettelse av beriking til man har bedre dokumentasjon fra pågående randomiserte kliniske studier om folat (7) samlet sett har positive helseeffekter for en større del av befolkningen.

Arbeidsgruppen minner om at folattilskudd anbefales brukt gjennom hele svangerskapet og i ammeperioden. Etter den perikonsepsjonelle periode er det imidlertid forebygging av anemi i barselperioden som er hensikten med denne anbefalingen, ikke forebygging av nevrallrørsdefekter.

**Oppgitte interessekonflikter:** Kirsten B. Holven har mottatt midler fra Nycomed Pharma, som markedsfører TrioBe, for deltakelse på forskningsmøte i Basel, Sveits.

### Litteratur

1. Medisinsk fødselsregister. Årsmelding 2000. Bergen: Medisinsk fødselsregister, 2000.
2. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–7.
3. Berry RJ, Li Z, Erickson JD et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485–90.
4. Tell GS, Vollset SE, Jacobsen BK et al. Vurdering av behovet for økt folatinntak. Rapport nr. 2. Oslo: Statens ernæringsråd, 1997.
5. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993; 306: 1645–8.
6. Botten G, Gedde-Dahl S, Harby S et al. Anbefalinger og virkemidler for økt folatinntak blant kvinner i fertil alder. Rapport nr. 1. Oslo: Statens ernæringsråd, 1998.
7. Smeland S, Holven KB, Løken EB et al. Helsemessige gevinster av økt folatinntak? Hvordan nå ut til ønsket målgruppe. Rapport nr. 1, IS-1181. Oslo: Nasjonalt råd for ernæring, 2004.
8. Staff AC, Holven K, Løken EB et al. Effekt av folat på andre helseproblemer enn nevrallrørsdefekter? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 438–41.
9. Tell GS, Vollset SE, Lande B et al. Folat og helse – ny kunnskap og nye anbefalinger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3155–60.
10. Sosial- og helsedirektoratet. [www.folat.org](http://www.folat.org) (7.1.2004).
11. Kahra T. Use of supplemental folic acid and folate-rich foods by a group of pregnant women in the district of Ringerike Hospital. Survey and two case reports. Hovedfagsoppgave. Oslo: Institutt for ernæringsforskning, Universitetet i Oslo, 1999.
12. Øian P, Klepp R, Øyen L et al. Tilskudd av folat og graviditet – følges anbefalingene? Abstrakt ved Perinatalmøte. Ålesund, 2001.
13. Brække K, Staff AC. Periconceptional use of folic acid supplements in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 620–7.
14. Vollset SE og Lande B. Knowledge and attitudes of folate, and use of dietary supplements among women of reproductive age in Norway 1998. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 513–9.
15. Daltveit AK, Vollset SE, Lande B et al. Changes in knowledge and attitudes of folate, and use of dietary supplements among women of reproductive age in Norway 1998–2000. *Scand J Public Health* 2004; 32: 264–71.
16. Skjeldstad FE. When pregnant—why induced abortion? *Scand J Soc Med* 1994; 22: 68–73.
17. Fødevarerdirektoratet. Vurdering av tiltag til forbedring av folsyrestatus hos danske kvinder. København: Fødevarerdirektoratet, 2003.
18. Lumley J, Watson L, Watson M et al. Modelling the potential impact of population-wide periconceptional folate/multivitamin supplementation on multiple births. *BJOG* 2001; 108: 937–42.
19. Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A et al. Folate supplementation and twin pregnancies. *Epidemiology*; 16: akseptert for publisering.
20. Li Z, Gindler J, Wang H et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003; 361: 380–4.
21. Kirke PN, Daly LE, og Elwood JH. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. The Irish Vitamin Study Group. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1442–6.
22. Raulio S, Nurttala A. Berikning av livsmedel med folsyra – modell för vuxna finländares intag. Helsinki: Livsmedelsverket, 2001.
23. The EUROCAT Folic Acid Working Group. Prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe. EUROCAT Special Report. Ulster: EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2003.
24. van der Pal-de Bruin KM, Buitendijk SE, Hiraing RA et al. Prevalence of neural tube defects in births before and after promotion of periconceptional folic acid supplementation. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1732–6.
25. Sen S, Manzoor A, Deviasumathy M et al. Maternal knowledge, attitude and practice regarding folic acid intake during the periconceptional period. *Public Health Nutr* 2001; 4: 909–12.
26. Mathews F, Yudkin P, Neil A. Folates in the periconceptional period: are women getting enough? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 954–9.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age – United States, 1995 and 1998. *JAMA* 1999; 281: 1883–4.
28. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285: 2981–6.
29. Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology* 2002; 66: 33–9.
30. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ et al. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002; 360: 2047–8.
31. Persad VL, Van den Hof MC, Dube JM et al. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ* 2002; 167: 241–5.
32. Gucciardi E, Pietrusiak MA, Reynolds DL et al. Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986–1999. *CMAJ* 2002; 167: 237–40.
33. Butterworth C, Tamura T. Folic acid safety and toxicity: A brief review. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 353–8.
34. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic Acid, biotin, and choline. DRI 2. Washington, D.C.: Institute of Medicine, 1998.
35. Sandström B, Aro A, Becker W et al. Nordiska Näringsrekommendationer 1996. København: Nordisk Ministerråd, 1996.
36. Quinlivan EP, Gregory JF III. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 221–5.