

# ACIDO FOLICO, FERRO, IODIO ED ALTRI MICRONUTRIENTI IN GRAVIDANZA

Prof. Marco Monti, Prof. Pasquale Mancino, Dott.ssa Agnese M.L. Gambaro  
Dipartimento di Ginecologia ed Ostetricia, Policlinico Umberto I, Roma

In gravidanza il fabbisogno di molte sostanze, fondamentali sia per la madre che per il feto, notoriamente, aumenta. Ciò non significa che qualunque nutriente in gravidanza debba essere assunto in quantità aumentata ed in modo incontrollato: se per alcune di queste sostanze, come l'acido folico, sono previsti ed attuati protocolli di integrazione in tutto il Mondo; per altre, come la Vitamina B12, il ferro, lo zinco e lo iodio, si procede all'integrazione ed alla somministrazione, anche se in letteratura sono presenti evidenze a favore e contro l'uso di queste sostanze, per la Vitamina C e la Vitamina A sono addirittura note, invece, associazioni con l'aumentata incidenza di alcune patologie del feto.

## ACIDO FOLICO

La Letteratura, da decenni, pullula di evidenze a favore dell'integrazione dell'acido folico (Vitamina B9) in gravidanza, per la prevenzione delle malformazioni da Difetti del Tubo Neurale (DTN)<sup>1,2,3,4,5</sup>, tanto che è ormai routinario consigliare ad una paziente all'inizio di gravidanza, o che intende intraprenderla, di assumerne 0.4 mg quotidianamente. Uno studio pubblicato su The Lancet nel 2001<sup>6</sup> stimava che una dose fino a 5 mg giornalieri sarebbe ancora più efficace nella prevenzione dei DTN.

Già dal 2003 l'ACOG ha intrapreso una campagna di sensibilizzazione ("Folic Acid Community Campaign") per la diffusione dell'integrazione di questa vitamina in gravidanza, ed in particolare in epoca periconcezionale.

L'acido folico è noto partecipare come coenzima in numerose reazioni cellulari, come la sintesi del DNA e delle proteine e per la formazione dell'emoglobina, particolarmente importante per i tessuti che vanno incontro a processi di proliferazione e differenziazione come, appunto, i tessuti embrionali. L'acido folico non viene prodotto dall'organismo, quindi deve essere assunto con la dieta. È contenuto in numerosi alimenti, in particolare fegato, uova, verdure a foglia larga verde scuro (spinaci, cavoli, lattuga), asparagi, fagioli, germe di grano, lievito, frutta, cereali, latte. Una parte, fino al 50-70%, viene persa con la cottura o con la conservazione a temperatura ambiente per 2-3 giorni, perciò è preferibile mangiare verdure crude fresche.

La carenza di folati porta a deficit nella proliferazione cellulare, e gli elementi più coinvolti sono le cellule a rapido turnover, come quelle del midollo osseo (globuli rossi), e dei tessuti embrionali, se in corso di gravidanza; può anche provocare difetti nel metabolismo dell'omocisteina via metionina sintasi, aumentando il rischio di patologie cardiovascolari.

A livello fetale, le cellule del tubo neurale sono particolarmente sensibili ai folati per la loro importanza nella sintesi e nel metabolismo di acidi nucleici ed amminoacidi, ed i difetti della differenziazione del tubo neurale (spina bifida, anencefalia e cefalocele) potrebbero essere legati a predisposizione genetica (mutazioni del gene VANGL1<sup>7,8</sup>, ad alterazioni dei microtubuli, e quindi alterazioni nella chiusura del tubo neurale stesso: mancata chiusura della cute e degli archi posteriori delle vertebre, con conseguente esposizione all'esterno del tessuto nervoso spinale e delle meningi: nel nascituro questo provocherà paralisi degli arti inferiori, incontinenza della vescica, ritardo psicomotorio e deformità scheletriche.

Alla carenza di acido folico sono anche associati difetti a livello craniale (labiopalatoschisi), deficit degli arti superiori, difetti genitourinari (ipospadia) e cardiaci, e stenosi pilorica, probabilmente legati al suo ruolo nella sintesi proteica nelle primissime fasi dello sviluppo.

L'impatto dei difetti del tubo neurale (DTN), delle anomalie cardiache, dei difetti genitourinari e gastroenterici è enorme, sia sulla vita del neonato che sulla società: i feti che nascono con anencefalia non sopravvivono, quelli che nascono con spina bifida o altre malformazioni presentano danni e disabilità permanenti, come paralisi, incontinenza urinaria ed intestinale, e sono destinati ad essere sottoposti a numerosi interventi chirurgici di correzione.

L'evidenza della correlazione tra carenza di acido folico e malformazioni embrio-fetali è testimoniata dal fatto che l'assunzione regolare di integratori di acido folico diminuisce del 50-70% il rischio relativo (RRR=relative risk ratio) che queste patologie si sviluppino nel neonato.

La supplementazione con acido folico è fondamentale anche per la madre, in quanto questo abbassa i livelli di omocisteina plasmatica, anche nelle donne con mutazioni dell'MTHFR, e quindi diminuisce il rischio di accidenti cardiovascolari (TVP ed embolia polmonare), e corregge l'anemia macrocitica, che è legata alla gravidanza.

Con il tempo si sono moltiplicati gli studi e si sono aggiunte evidenze su ulteriori benefici dell'acido folico.

Uno studio recentemente pubblicato su JAMA rileva l'associazione tra l'assunzione di acido folico e l'aumento del CRL (crown-rump length) del feto<sup>9</sup>. Un altro studio norvegese evidenzia la riduzione della prevalenza di patologie cardiovascolari nel feto di circa il 20% in seguito all'assunzione periconcezionale di acido folico<sup>10</sup>. Gli effetti benefici si riflettono anche sul

rischio di parto pretermine e sull'incidenza di basso peso alla nascita<sup>11-12</sup>, e sul rischio di aborto spontaneo nelle pazienti che assumono terapia antiepilettica con singolo farmaco, in particolare con acido valproico<sup>13</sup>.

È stato registrato un miglioramento dello sviluppo neurologico dei bambini le cui madri hanno assunto acido folico in gravidanza<sup>14</sup>.

Secondo alcuni Autori l'assunzione di acido folico avrebbe anche un impatto positivo sulla fertilità maschile e femminile, sull'embriogenesi e la formazione della placenta<sup>15-16</sup>.

L'assunzione di acido folico, insieme a fibre, Vitamina B6, fosforo e ferro, è associata con maggior peso alla nascita del feto; ad ogni modo i risultati della gravidanza e le condizioni del feto sono migliori se è adeguato l'introito dei vari nutrienti<sup>17</sup>.

Uno studio in vitro su cellule staminali neuronali (NSCs) dimostra che la supplementazione con acido folico diminuisce significativamente l'apoptosi indotta dall'iperglicemia e decrementa l'espressione di p53 nei nuclei delle NSCs indifferenziate esposte ad alte concentrazioni di glucosio, anche se non ha effetti sulla precoce differenziazione indotta dall'iperglicemia nelle NSCs già differenziate: ciò apre la prospettiva che l'acido folico possa diminuire il danno neuronale indotto da iperglicemia e diabete materno<sup>18</sup>.

Un altro dato nuovo e molto interessante viene da uno studio canadese, effettuato sui ratti, che dimostra che i neonati di madri che hanno assunto acido folico in gravidanza ed allattamento hanno un numero significativamente minore di gemme terminali mammarie, dato che correla con una minore incidenza di carcinoma mammario<sup>19</sup>.

Tra tanti dati che rilevano gli svariati effetti benefici della Vitamina B9, inizia ad esserci anche qualche voce che sottolinea possibili effetti collaterali: uno studio Norvegese del 2009 rilevava un lieve aumento di patologie respiratorie nei bambini fino a 18 mesi, probabilmente con un meccanismo epigenetico<sup>20</sup>.

Un altro dato importante è che la somministrazione di acido folico può mascherare i segni di anemia da deficienza di Vitamina B12, anch'essa correlata con i DTN, specialmente nelle donne affette da malattia celiaca<sup>21</sup>, problematica superabile con il dosaggio sierico della Vitamina B12. Nel caso delle pazienti celiache, ad ogni modo, è necessario valutare bene l'apporto di folati, poiché il malassorbimento legato alla patologia può essere causa di carenze e patologie del feto.

La somministrazione di supplementi di acido folico presenta la possibilità di tre diverse vie: assunzione di integratori su base volontaria, ed in associazione con una dieta adeguata; fortificazione volontaria dei cibi, cioè libera scelta di cibi con aggiunta di folati o meno; fortificazione obbligatoria di tutti i cibi, e quindi impossibilità di scegliere i cibi non fortificati.

In alcuni Paesi come USA, Canada e Cile, la scelta è stata quella di fortificare

con acido folico le farine, ed il risultato è stato quello di migliorare i valori di folati ed omocisteina nella popolazione generale, e la diminuzione dei difetti del tubo neurale tra il 31% ed il 78%. In altri Stati non si è proceduto in questo senso, perchè tuttavia i benefici addizionali attesi sulla popolazione generale non sono stati ancora provati mediante studi clinici controllati, perchè non si è ancora certi dell'assenza di rischi per la salute, ad esempio da sovradosaggio, e perchè si eliminerebbe la libertà di scelta.<sup>6</sup>

## FERRO E IODIO

La supplementazione della dieta con acido folico non è sufficiente, da sola, a prevenire tutti i disturbi del nascituro, in quanto, soprattutto nella genesi del SNC, sono coinvolte diverse sostanze, tra cui sono di fondamentale importanza il ferro e lo iodio, e, secondo nuove evidenze, la colina.

Nella prima metà della gravidanza il ferro è coinvolto nella formazione del tubo neurale; nella seconda metà della gravidanza la crescita rapida del feto richiede un maggior apporto di ferro per la crescita dei tessuti fetali e l'aumentata produzione di globuli rossi.

Alcune patologie materne, come il diabete, causano aumentata eritropoiesi e quindi aumento delle richieste fetali di ferro; l'ipertensione può dar luogo ad IUGR, e l'anemia ferro-privata è causa di ridotto apporto fetale di ferro. Le pazienti con carenza di ferro non trattata, associata a malattia celiaca, hanno un aumentato rischio di aborti spontanei<sup>22</sup>.

La seconda fase della gravidanza, a partire dalla 24esima settimana, è cruciale per il rapido sviluppo del SNC fetale, il quale risulta particolarmente vulnerabile alle carenze di nutrienti. Il tipo di danno sarà legato al momento in cui si verifica la mancanza di ferro, in quanto in ogni settimana c'è una diversa porzione del SNC in via di sviluppo; il danno sarà tanto più risolvibile quanto più breve è l'insulto.

Il ferro, in particolare, è necessario per i processi neuronali di mielinizzazione, produzione di neurotrasmettitori e metabolismo energetico. Biochimicamente, la sua carenza si traduce in riduzione del metabolismo nell'ippocampo e nella corteccia frontale, elevata concentrazione di glutammato intraneuronale, diminuzione della concentrazione di dopamina nello striato ed alterazioni della mielinizzazione, con presenza di arborizzazioni dendritiche troncate a livello dell'ippocampo e riduzione della massa cerebrale: ciò causa deficit della memoria ricognitiva e procedurale, e dell'orientamento spaziale.

Sulla madre, la carenza di ferro, più comune nella seconda metà della gravidanza, ha degli effetti avversi anche sulla funzionalità tiroidea, in

quanto minimizza l'effetto benefico della somministrazione di iodio mentre la sua reintegrazione aumenta l'efficacia del sale iodato; in presenza di bassa disponibilità di ferro diminuiscono le concentrazioni di ormoni tiroidei circolanti, per via della diminuita funzionalità della tireoperossidasi (TPO), che è eme-dipendente; la correzione di un'anemia materna, invece, aumenta la quantità di ormone in circolo ed abbassa il TSH: ciò è da tenere in grossa considerazione, in quanto anche una lieve carenza di ormone tiroideo materno può inficiare un normale sviluppo cerebrale del feto, anche nelle prime fasi neonatali, causando disturbi del sistema psicomotorio ed uditivo, con perdita dell'udito e sordo-mutismo congenito, deficit dell'apprendimento, danno cerebrale con atassia e spasticità, disturbi della mielinizzazione e dell'immunità ritardata. Ciò accade poiché l'ormone tiroideo, prodotto anche dal feto dall'11a settimana di gestazione, ha come ruolo principale quello di contribuire allo sviluppo del SNC.

La correzione dell'ipotiroidismo materno, oltre a prevenire i suddetti disturbi nel feto, diminuisce il rischio di ipertensione gestazionale, aborti spontanei nel primo trimestre, e morte intrauterina del feto.

È importante che la supplementazione si protragga fino all'allattamento, in quanto l'ormone passa al neonato dal latte materno, e la sua adeguata concentrazione previene il gozzo neonatale e danni al SNC del piccolo, che continua a svilupparsi anche nelle fasi postnatali.

La dose di ferro elementare consigliata in gravidanza si aggira intorno ai 78 mg/die. Questa supplementazione è efficace nella prevenzione dell'anemia e della deficienza di ferro a termine di gravidanza, anche se non c'è evidenza assoluta della diminuzione sostanziale di eventi avversi materni e neonatali (basso peso alla nascita, ritardo di sviluppo, parto pretermine, infezioni, emorragia postpartum). L'emoconcentrazione, effetto collaterale associato alla somministrazione di ferro, potrebbe indicare il bisogno di rivalutare le dosi consigliate di ferro in gravidanza<sup>23</sup>.

La quantità di iodio consigliata è di 220 microgrammi/die prima del concepimento e 290 microgrammi/die durante la gravidanza e l'allattamento (fase fondamentale dello sviluppo neurologico del neonato). Se necessaria, si può attuare una correzione mediante somministrazione di ormone tiroideo.

La somministrazione di solo acido folico, o di acido folico e ferro, comunque, si è dimostrata meno efficace nella prevenzione delle patologie fetali rispetto alla somministrazione associata di micronutrienti<sup>24</sup>.

È comunque di fondamentale importanza, per i motivi appena elencati, porre attenzione allo stato generale della paziente, fin dal momento in cui programma una gravidanza, distinguere l'anemia tipica della gestazione (ferropriva, microcitica ipocromica), da quella da carenza di folati

(macrocitica), e tenere presenti i collegamenti metabolici fra i vari nutrienti.

## ZINCO

Lo zinco è un micronutriente fondamentale per lo sviluppo e la vita cellulare, in quanto è parte integrante (zinc-fingers) di proteine leganti il DNA, con il quale interagisce nelle funzioni cellulari di riproduzione, soprattutto delle cellule del sangue, e di trasporto del DNA all'interno della cellula.

L'assorbimento dello zinco, come per gli altri elementi in traccia, è un processo attivo che avviene nell'intestino tenue, quando questo tratto digestivo viene danneggiato come nella MC, si ha una riduzione dell'assorbimento. La sua carenza è quasi sempre accompagnata dalla carenza di AF. Bassi livelli sierici osservati in madri con: aborto precoce, parto prematuro, ritardato e distocico e ritardo di crescita intrauterina<sup>25</sup>. La carenza di zinco è un fattore di rischio teratogeno; bassi livelli sierici materni sono associati con aumentato rischio dei DTN<sup>25</sup>.

## VITAMINA B12

La Vitamina B12 (cobalamina) è un cofattore essenziale: partecipa alla sintesi di 2-desossiribonucleotidi, ed interagisce con l'acido folico nella sintesi di fattori delle vie metaboliche producenti purine e desossitimidina monofosfato.

La Vitamina B12 non è prodotta dall'organismo, quindi è un elemento essenziale che viene assunto con la dieta, a livello dello stomaco si lega ad una glicoproteina, il fattore intrinseco, e viene trasportata nell'intestino, dove viene assorbita a livello dell'ileo.

La deficienza di Vitamina B12 causa anemia, e può causare infertilità ed aborti spontanei ricorrenti; iniziare una gravidanza con un inadeguato livello di Vitamina B12 può aumentare fino al triplo il rischio di difetti congeniti come i DTN e parto pretermine, deficienza nel bambino (se non si creano delle riserve adeguate di cobalamina nella vita intrauterina o non ne sono disponibili quantità adeguate nel latte materno). Sarebbe indicata un livello ematico di cobalamina di almeno 300 ng/l già prima di iniziare la gravidanza<sup>26,27,28</sup>.

## COLINA

La colina è un nutriente essenziale, costituisce parte integrante delle membrane cellulari, funziona come neurotrasmettitore (acetilcolina) e partecipa alla sintesi di adenosilmetionina ed alla metilazione ed al trasferimento di unità monocarboniose.

Alti livelli ematici di colina si sono dimostrati protettivi contro i DTN, mentre bassi livelli sono associati ad una più alta incidenza di DTN, ciò può aiutare a comprendere la complessa eziologia dei DTN, che non sono del tutto eliminati dall'assunzione di acido folico<sup>29</sup>; anche se gli effetti dei folati e della colina sono potenzialmente diversi, questi due nutrienti hanno simili meccanismi d'azione: alterazioni della metilazione e correlati effetti epigenetici sull'espressione genica.

Un introito ottimale di colina è importante per un sano sviluppo del feto, sia per la chiusura completa del tubo neurale sia, verso la fine della gravidanza, per la neuronogenesi dell'ippocampo fetale, con effetti sulla memoria che persistono nella vita postnatale: una sufficiente assunzione di colina è associata con una migliore performance mnemonica<sup>30</sup>. È, inoltre, dimostrata una diminuzione di incidenza di ipospadia nei neonati di madri con adeguata assunzione di colina durante la gravidanza<sup>31</sup>.

La dose consigliata giornaliera è di 550 mg.

## VITAMINA A, VITAMINA B6, VITAMINA C

La vitamina A, o retinolo, è una vitamina liposolubile, che partecipa alla riproduzione cellulare ed ai processi visivi.

In gravidanza, la somministrazione di vitamina A è assolutamente controindicata nei primi trimestri, in quanto teratogenica, ma nell'ultimo trimestre combatte l'anemia nella madri (specie se associata a ferro), diminuisce la mortalità postpartum<sup>32</sup>, la morbilità materna durante l'allattamento e riduce tra il 23% ed il 30% la mortalità ed attenua la gravità di morbillo e diarrea nel neonato, e potrebbe essere protettivo nei bambini e nelle donne in gravidanza affette da HIV/AIDS, con un effetto positivo su mortalità e peso alla nascita<sup>33</sup>.

la somministrazione di Vitamina A al neonato è raccomandata come terapia preventiva per la displasia broncopolmonare (BPD), poiché aumenta l'espressione di alcuni geni necessari allo sviluppo polmonare e la produzione di surfactante. La supplementazione di Vitamina A nel terzo trimestre aumenta i suoi valori nel sangue cordonale, e questo previene in modo efficace la BPD nel neonato, più della sola somministrazione neonatale.

In più, il deficit di Vitamina A durante la gravidanza, è associato con immunodepressione, che aumenta il rischio di morbidità infettiva nella madre, e può favorire il basso peso alla nascita ed l'anemia nel neonato<sup>34</sup>.

La dose consigliata in gravidanza è inferiore a 6 mg/die.

Per quanto riguarda la Vitamina B6, cofattore essenziale di numerose reazioni di sintesi di amminoacidi e neurotrasmettitori, non c'è alcuna evidenza in merito ad azioni particolari in gravidanza, fatta eccezione per effetti benefici sulla dentizione<sup>35</sup>. Si consiglia, in gravidanza e durante l'allattamento, l'assunzione di circa 2mg di vitamina B6 per 100 g di proteine assunte (il 30% in più rispetto all'adulta non gestante).

La Vitamina C è nota sia come coadiuvante del sistema immunitario che come cofattore per la sintesi di collagene, amminoacidi, neurotrasmettitori, ormoni steroidei, acidi biliari, acido folico; aumenta l'assorbimento di ferro a livello intestinale e partecipa alla rigenerazione della Vitamina E. In gravidanza, la supplementazione con Vitamina C non è consigliata, perchè questa è associata con parto pretermine, ma potrebbe essere utile nel trattamento della preeclampsia. Tuttavia, sono richiesti maggiori studi<sup>36</sup>.

## CONCLUSIONI

La somministrazione di solo acido folico, o di acido folico e ferro si è dimostrata meno efficace rispetto alla somministrazione associata di micronutrienti<sup>24</sup>.

La scelta delle sostanze da integrare in gravidanza deve tenere conto dello stato della donna prima e durante la gravidanza stessa, e del fatto che alcune sostanze possono essere controindicate in alcune situazioni ed utili in altre.

## BIBLIOGRAFIA

1. Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. *Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects*. Br Med J (Clin Res Ed). 1981 May 9;282(6275):1509-11.
2. Laurence KM, Campbell H. *Trial of folate treatment to prevent recurrence of neural tube defect*. Br Med J (Clin Res Ed). 1981 Jun 27;282(6282):2131.
3. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, Read AP, Fielding DW. *Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation*. Lancet. 1980 Feb 16;1(8164):339-40.
4. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. *Folates and the fetus*. Lancet. 1977 Apr 30;1(8018):955.
5. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, Scott JM, Mills JL. *Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification*. Pediatrics. 2009 Mar;123(3):917-23.
6. Monika Eichholzer, Otmar Tönz, Roland Zimmermann. *Folic acid: a public-health challenge* The Lancet. Vol. 367, Iss. 9519; 1352-62
7. Kibar Z, Torban E, McDearmid JR, Reynolds A, Berghout J, Mathieu M, Kirillova I, De Marco P, Merello E, Hayes JM, Wallingford JB, Drapeau P, Capra V, Gros P. *Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects*. N Engl J Med. 2007 Apr 5;356(14):1432-7.
8. Kibar Z, Bosoi CM, Kooistra M, Salem S, Finnell RH, De Marco P, Merello E, Bassuk AG, Capra V, Gros P. *Novel mutations in VANGL1 in neural tube defects*. Hum Mutat. 2009 Jul;30(7):E706-15.
9. Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Eilers PH, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. *Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction*. JAMA. 2010 Feb 10;303(6):527-34.
10. Van Beynum IM, Kapusta L, Bakker MK, den Heijer M, Blom HJ, de Walle HE. *Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands*. Eur Heart J. 2010 Feb;31(4):464-71. Epub 2009 Dec 1.
11. Czeizel AE, Puhó EH, Langmar Z, Acs N, Bánhidly F. *Possible association*

- of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Feb;148(2):135-40. Epub 2009 Nov 17.
12. 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. 2009 Sep;102(5):777-85. Epub 2009 Mar 30.
  13. Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, Trinka E, Unterberger I, Dobesberger J, Walser G, Auckenthaler A, Embacher N, Bauer G, Luef G. *Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy.* J Neurol. 2008 Dec;255(12):1926-31. Epub 2008 Jul 25.
  14. Roza SJ, van Batenburg-Eddes T, Steegers EA, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H. *Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: The Generation R Study.* Br J Nutr. 2010 Feb;103(3):445-52. Epub 2009 Sep 22.
  15. Forges T, Pellanda H, Diligent C, Monnier P, Guéant JL. *Do folates have an impact on fertility?* Gynecol Obstet Fertil. 2008 Sep;36(9):930-9. Epub 2008 Aug 12.
  16. Cetin I, Berti C, Calabrese S. *Role of micronutrients in the periconceptional period.* Hum Reprod Update. 2010 Jan-Feb;16(1):80-95.
  17. Bang SW, Lee SS. *The factors affecting pregnancy outcomes in the second trimester pregnant women.* Nutr Res Pract. 2009 Summer;3(2):134-40. Epub 2009 Jun 30.
  18. Jia DY, Liu HJ, Wang FW, Liu SM, Ling EA, Liu K, Hao AJ. *Folic acid supplementation affects apoptosis and differentiation of embryonic neural stem cells exposed to high glucose.* Neurosci Lett. 2008 Jul 25;440(1):27-31. Epub 2008 May 18.
  19. Sie KK, Chen J, Sohn KJ, Croxford R, Thompson LU, Kim YI. *Folic acid supplementation provided in utero and during lactation reduces the number of terminal end buds of the developing mammary glands in the offspring.* Cancer Lett. 2009 Jul 18;280(1):72-7. Epub 2009 Mar 4.
  20. Håberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. *Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health.* Arch Dis Child. 2009 Mar;94(3):180-4. Epub 2008 Dec 3.
  21. Hall J, Solehdin F. *Folic acid for the prevention of congenital anomalies.* Eur J Pediatr 1998;157:445-50.
  22. De Sandre G, Caramaschi P. *Untreated celiac disease with bad outcome of three pregnancies followed by a fourth normal pregnancy after two years of gluten-free diet.* Am J Gastroenterol 1996;91:2653
  23. Peña-Rosas JP, Viteri FE. *Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy.* Cochrane

- Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD004736.
24. Shah PS, Ohlsson A; *Effects of prenatal multimicronutrient supplementation on pregnancy outcomes: a meta-analysis*. CMAJ. 2009 Jun 9;180(12):E99-108.
  25. Jameson S. *Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity and placental ablation*. Ann NY Acad Sci 1993;678:178-92.
  26. Schorah CJ, Smithells RW, Scott J. *Vitamin B12 and anencephaly*. Lancet. 1980 Apr 19;1(8173):880.
  27. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. *Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development*. Food Nutr Bull. 2008 Jun;29(2 Suppl):S101-11; discussion S112-5.
  28. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, Scott JM, Mills JL. *Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification*. Pediatrics. 2009 Mar;123(3):917-23.
  29. Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, Carmichael SL, Vollset SE, Yang W, Ueland PM. *Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population*. Epidemiology. 2009 Sep;20(5):714-9.
  30. Zeisel SH. *Importance of methyl donors during reproduction*. Am J Clin Nutr. 2009 Feb;89(2):673S-7S. Epub 2008 Dec 30.
  31. Carmichael, W. Yang, A. Correa, R. Olney, G. Shaw: *Hypospadias and Intake of Nutrients Related to One-Carbon Metabolism*, The Journal of Urology, Volume 181, Issue 1, Pages 315-321 S.
  32. Van den Broek, Kulier, Metin Gülmezoglu, Villar, *Vitamin A supplementation during pregnancy*, Cochrane Database Syst. Rev 2002;(4):CD001996
  33. Machado de Oliveira J, de Carvalho Rondó JH, *Evidence of the impact of vitamin A supplementation on maternal and child health*. Cad. Saúde Pública vol.23 no.11 Rio de Janeiro Nov. 2007
  34. Arun-Babu T., Sharmila V.: *Vitamin A supplementation in late pregnancy can decrease the incidence of bronchopulmonary dysplasia in newborns*. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2010 Mar 19. [Epub ahead of print]
  35. Durrane Thaver, Muhammad Ammad Saeed, Zulfiqar A Bhutta: *Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy*. Cochrane Database Syst. Rev. 2000;(2):CD000179.
  36. Rumbold A., Crowther C.A.; *Vitamin C supplementation in pregnancy*. Cochrane Database Syst. Rev. 2005 Apr 18;(2):CD004072.