



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2019 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Прекоцепционна употреба на фолиева киселина за първична профилактика на редки генетични заболявания

Елеонора Христова<sup>1</sup>, Георги Искров<sup>1,2</sup>, Румен Стефанов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив  
<sup>2</sup> Институт по редки болести, Пловдив

### Резюме

Дефектите на невралната тръба (ДНТ) представляват група тежки вродени аномалии, които са свързани с висока смъртност, неблагоприятна прогноза и дългосрочни увреждания, както и със значителни емоционални, психологически и икономически последици. Всяка година в ЕС се наблюдават приблизително 5 000 случая на ДНТ. Повечето от тях се диагностицират пренатално с последващо прекратяване на бременността. Установено е, че прекоцепционният прием на фолиева киселина може значително да намали риска за ДНТ. Въпреки това обаче, към днешна дата в европейските страни не съществуват програми и политики за прием на фолиева киселина при жени в репродуктивна възраст или по-специално при тези, които планират бременност.

Настоящата публикация има за цел да представи и анализира новите тенденции при употребата на фолиева киселина като средство за първична профилактика на редки генетични заболявания.

**Ключови думи:** прекоцепционна грижа, дефекти на невралната тръба, фолиева киселина, първична профилактика, семейно планиране, бременност

## Preconception use of folic acid for primary prevention for rare genetic diseases

Eleonora Hristova<sup>1</sup>, Georgi Iskrov<sup>1,2</sup>, Rumen Stefanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv  
<sup>2</sup> Institute for Rare Diseases, Plovdiv

### Abstract

Neural tube defects (NTDs) represent a group of severe birth defects that are associated with high mortality, unfavorable prognosis and long-term disabilities, as well as significant emotional, psychological and economic consequences. Every year, approximately 5,000 cases of NTDs occur in the EU. Most of them are diagnosed prenatally with subsequent termination of pregnancy. Preconception intake of folic acid has been found to significantly reduce the risk for NTDs. However in European countries there are no programs and policies for the intake of folic acid in women of reproductive age or those planning pregnancy.

This publication aims to present and analyze new trends in the use of folic acid as a means of primary prevention of rare genetic diseases.

**Keywords:** preconception care, health and pre-pregnancy care, neural tube defects, folic acid, primary prevention, family planning, pregnancy, health policy, guidelines

---

### Кореспонденция:

Д-р Елеонора Христова  
e-mail: [eleonora.hristovaa@gmail.com](mailto:eleonora.hristovaa@gmail.com)

### Correspondence:

Dr. Eleonora Hristova  
e-mail: [eleonora.hristovaa@gmail.com](mailto:eleonora.hristovaa@gmail.com)

## Въведение

Всички заинтересовани страни – здравни власти, научни дружества и граждански организации участват в разработването на програми и информационни ресурси с препоръки за гвойките, планиращи бременност [1-2]. Препоръките за преконцепционна грижа включват прием на фолиева киселина за предотвратяване на дефекти на невралната тръба (ДНТ), преждевременни раждания и вродени сърдечни дефекти; редуциране на затлъстяването; спиране на тютюнопушенето; намаляване на консумацията на алкохол; имунизация за предотвратяване на инфекциозни заболявания; осигуряване на безопасни условия на труд; предоставяне на достъпна информация за лекарствени средства, които са рискови преди и по време на бременност [3].

ДНТ представляват група тежки вродени аномалии, които са свързани с висока смъртност, неблагоприятна прогноза и дългосрочни увреждания, както и със значителни емоционални, психологически и икономически последици [4-5]. По данни на СЗО, почти всички (94%) тежки вродени дефекти възникват в слаборазвити страни, най-често поради недохранване на майката при експозиция на тератогенни фактори [6-7].

В Европа честотата на разпространение на ДНТ е 9,1 на 10 000 раждания. Повечето от тях се диагностицират пренатално с последващо прекратяване на бременността [1-2]. Установено е, че преконцепционният прием на фолиева киселина може значително да намали риска за ДНТ. Въпреки това обаче, към днешна дата в европейските страни не съществуват задължителни програми за прием на фолиева киселина при жени в репродуктивна възраст и по-специално при тези, които планират бременност [8-10].

Настоящата публикация има за цел да представи и анализира настоящите тенденции при употребата на фолиева киселина като средство за първична профилактика на генетични заболявания в Европа.

## Материали и методи

Извършен е критичен обзор и анализ на рецензирани научни публикации, публикувани след 2010 г. в базите данни PubMed и Google Scholar, както и на международни и национални здравни програми, ръководства за добра практика и препоръки. За целите на обзора е използвана информация, свързана с употребата на фолиева киселина като средство за първична профилактика на генетични заболявания. Използвани са следните ключови думи и комбинации за търсене на английски език: преконцепционна грижа, здраве и грижи преди бременност, ДНТ, фолиева киселина, първична профилактика, семейно планиране, бременност. Допълнително са прегледани библиографиите на всички значими публикации по темата.

## Резултати

### Ролята на фолиевата киселина в общото здраве

Фолиевата киселина (витамин В9) обхваща двете форми на фолати - естествено срещащи се в храните и фортифицирана фолиева киселина. Фолиевата киселина играе важна роля в клетъчното делене и синтеза на ДНК. Много изследвания доказват, че фолиевата киселина, намалява риска от ДНТ при прием по време на периода на преконцепция (два месеца преди зачеването и през първия триместър на бременността) [11-13]. Световната здравна организация (СЗО) препоръчва прием на 400 микрограма фолиева киселина на ден по време на този период. Американският институт по медицина (ИОМ) също препоръчва прием на тази доза под таблетна форма или обогатени хранителни продукти. В Европа са налице специфични за всяка държава препоръки за прием на фолиева киселина, вариращи от 200 до 400 µg дневно преди концепция, като дозата нараства до 300-600 µg дневно по време на бременност [14-15].

Жените във фертилна възраст се нуждаят от оптимални нива на фолиева киселина в момента на зачеването [16]. Дефицитът на фолиева киселина може да доведе до мегалобластна анемия, усложнения по време на бременността и повишени нива на хомоцистеин. Интерес за редица изследователи е потенциалната роля на фолата за намаляването на риск от аутизъм, някои видове рак, инсулт, когнитивният упадък при възрастните [11,17-19].

### Прием на фолиева киселина в Европа

Европа е много разнообразен регион по отношение на социалноикономическо развитие и здравни показатели. Населението има различен хранителен режим в зависимост от начина на живот. Изследването на фолатния статус на населението е скъпоструващ метод, поради което национални данни рядко са достъпни. Според данни от 2009 г. на Европейския орган за безопасност на храните, средният хранителен прием на фолати варира от 122-339 µg дневно за жените и 151-345 µg дневно за мъжете [20-23].

Налице са три различни граници по отношение на средния препоръчителен прием на фолиева киселина за жени в детеродна възраст и бременни в ЕС: референтни норми според Американския институт по медицина и Националните здравни институти на САЩ; Според Северния съвет и според съвместни Германско-австро-швейцарски препоръки [24-25]. Времето за инициране на прием при 1/3 от страните е най-малко 4 седмици преди зачеване. Въпреки че действащите препоръки се различават между отделните страни, препоръчителният прием на фолиева киселина от 400 µg дневно преди зачеване до първия триместър на бременността е еднакъв за повечето от тях (Таблица 1)[5, 13, 24-31].

**Таблица 1. Прием на фолиева киселина в страните на Европейския съюз**

Държава	Доза µг/ дн.	Прием		Държава	Доза µг/ дн.	Прием	
		от	до			от	до
<b>Австрия</b>	400	4 седмици преди концепция	12 седмици от бременност	<b>Малта</b>	400	при план за бре- менност	12 седмици от бремен- ност
<b>Белгия</b>	400	при спряна контрацепция	12 седмици от бременност	<b>Нидерландия</b>	500	4 седмици преди концепция, при шанс за бременност	10 седмици от бременност
<b>България</b>	400	4 седмици преди концепция	8 седмици от бременност	<b>Обединено крал- ство</b>	400	при план за бременност	12 седмици от бременност
<b>Германия</b>	400	4 седмици преди концепция	12 седмици от бременност	<b>Полша</b>	400	при план за бре- менност	12 седмици от бременност
<b>Гърция</b>	-	-	-	<b>Португалия</b>	400	8 седмици преди концепция	-
<b>Дания</b>	400	при план за бре- менност	12 седмици от бременност	<b>Румъния</b>	-	-	-
<b>Естония</b>	400	12 седмици преди концепция	12 седмици от бременност	<b>Словакия</b>	-	-	-
<b>Ирландия</b>	400	12 седмици преди концепция и всички жени в детородна възраст	12 седмици от бременност	<b>Словения</b>	400	8 седмици преди концепция	-
<b>Испания</b>	400	12 седмици преди сприране на контрацептиви, 4-8 седмици преди концепция	12 седмици от бременност	<b>Унгария</b>	400	4 седмици преди концепция	12 седмици от бременност
<b>Италия</b>	400	преди концепция	12 седмици от бременност	<b>Финландия</b>	400	при спряна контрацепция и план за бременност	12 седмици от бременност
<b>Кипър</b>	-	-	-	<b>Франция</b>	400	при план за бременност	12 седмици от бременност
<b>Латвия</b>	400	при план за бременност	12 седмици от бременност	<b>Хърватия</b>	400	4 седмици преди концепция	12 седмици от бременност
<b>Литва</b>	-	-	-	<b>Чехия</b>	400	4 седмици преди концепция	12 седмици от бременност
<b>Люксембург</b>	400	4 седмици преди концепция	12 седмици от бременност	<b>Швеция</b>	400	4 седмици преди концепция	12 седмици от бременност

#### **ДНТ в Европа**

Честота на ДНТ в Европа не намалява през последните години [11,27,32]. Голяма част от жените не планират бременността си, а тези които го правят, не са достатъчно запознати с ползите и времето за прием на фолиевата

киселина [26,32].. В периода 1990-2009 г., родилите след 35-тата си годишнина са се увеличили от 13% до 19%. За 2009 г. майките на 1 000 000 новородени европейски бебета са били над 35 години. Близо 80% от установените и засегнати бременности в Европа биват прекъснати след

откриване на генетична аномалия. В отговор на тези данни е изготвен и публикуван доклад, позован на данни от мрежата EUROCAT (Европейски надзор за вродени аномалии) включващ препоръки за правилен хранителен режим, оптимизиране на приема на фолиева киселина, оценка на методите за превенция и интегриране на нови подходи в пренаталната диагностика [26, 33-34].

### **Фортификацията на пшениченото брашно**

В препоръка на Световната здравна организация се отбелязва нуждата от фортификация на брашно с фолиева киселина, желязо, цинк, витамин В12 и витамин А. Фортификацията се разглежда като ефективна обществена здравна стратегия за подобряване на хранителния режим според СЗО, УНИЦЕФ, Копенхагенския консенсусен център, Световната продоволствена програма, Център за контрол и превенция на заболяванията и многобройни граждански и неправителствени организации.

Фортификацията на брашно е разходно-ефективно, общоприето средство за подобряване на хранителния режим. Най-често срещаните микроелементи, добавяни към брашното са фолиева киселина и желязо. Фортификацията струва около 0,16 € на човек годишно в зависимост от витамините и минералите, включени в брашното. В някои страни производителите поемат разходите като част от инициативи за корпоративна социална отговорност или чрез държавни финансови програми за масова фортификация. Задължителната фортификация от своя страна допринася хората да получат необходимите нива от жизненоважни микроелементи, както и достъп до фолиева киселина за тези, които нямат финансови средства. По този начин могат да бъдат обхванати също и жените в репродуктивна възраст, които не са планирали бременността си. По данни около 38-50% от бременностите в Европа са непланирани и при тях няма как да се приложи конкретните дози и правилен прием [35-40].

Съгласно регламент № 1925/2006 на Европейския съюз задължителното обогатяване и използването на определени витамини и минерали е от особено значение за общественото здраве [41]. Повечето правителства от Европейския регион избират доброволни програми за фортификация или препоръки за прием на таблетна форма фолиева киселина. В Европа само Косово и Молдова имат законодателна уредба, която изисква добавянето на желязо и фолиева киселина в поне един вид консумирано пшенично брашно [42-44]. Ефективността на този метод за превенция се наблюдава отчетливо извън Европа, където случаите на ДНТ са намалели съответно от 28% до 46% [45-48].

### **Прием на фолиева киселина в България**

Хранителният режим при бременните жени изисква специален изследователски подход, поради което те не се

включват в националните изследвания на храненето в България [49]. По данни на национално репрезентативно проучване за храненето на кърмачета и малки деца до 5-годишна възраст от 2009 г., едва 4% от майките са приемали фолиева киселина преди бременността. Понастоящем липсват актуални данни, които да позволяват да се идентифицират основните проблеми на храненето и хранителния режим на бременните жени в страната и да бъдат база за проучване на необходимостта от масова първична профилактика на анемия и дефицит на фолиева киселина [50-51]. Наредба № 1 от 22 януари 2018 г. за физиологичните норми за хранене на населението е с препоръчителен характер. На жените в гетерогенна възраст се препоръчва да приемат 400 µg дневно фолиева киселина най-малко 4 седмици преди и най-малко 8 седмици след забременяване [52].

### **Заклучение**

Грижата за здравето на децата трябва да започва още преди бременността. За целта са необходими мерки от страна на европейските и националните правителства и заинтересовани страни за подобряване на преконцепционната употреба на фолиева киселина. Реализирането на тези цели обаче зависи до голяма степен от информираността и мотивацията на медицинските специалисти да се ангажират с допълнителни специализирани дейности за преконцепционна грижа. Здравните власти биха могли да елиминират този риск с пакет от стратегически мерки, в това число и финансови стимули за извършването на тази дейност в България. Препоръчително е интеграция на международни препоръки в национални програми за преконцепционна грижа. От своя страна жените в гетерогенна възраст е наложително да бъдат информирани какво включва преконцепционната грижа и каква е ползата от нея при планиране на едно здраво поколение.

### **Библиография**

1. Khoshnood B., Loane M., de Walle H., Arriola L., Addor C., Barisic I., Beres J., Bianchi F., Dias C., Draper E., Garne E., Gatt M., Haeusler M., Klungsoyr K., Latos-Bielenska A., Lynch C., McDonnell B., Nelen V., Neville J., O'Mahony T., Queisser-Luft A., Rankin J., Rissmann A., Ritvanen A., Rounding C., Sipek A., Tucker D., Verellen-Dumouli C., Wellesley D., Dolk H. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2015, 351, h5949.
2. De Boer A., Bast A., Godschalk R. Dietary supplement intake during pregnancy; better safe than sorry?. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018, 95: 442-447.
3. Chrysanthopoulou E., et al. Mandatory Folic Acid Food Fortification to Prevent Neural Tube Defects: The Pro or Con Debate. *American Journal of Internal Medicine*. 2018, 6.4: 66-72.
4. Crider S., Bailey B., Berry J. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011, 3(3), 370-84.
5. El-Shabrawi H., Kamal M., Elhousseini A., Hussein L., Abdallah A., Ali Z., Azab A., Salama A., Kassab, M., Krawinkel M. Folic Acid Intake and Neural Tube Defects: Two Egyptian Centers Experience. *Medicine*. 2015,

- 94(37), e1395.
6. Eurocat. Special Report: Primary Prevention of Congenital Anomalies in European Countries. 2013.
  7. Bestwick P, Huttly J, Morris K, Wald J. Prevention of neural tube defects: a cross-sectional study of the uptake of folic acid supplementation in nearly half a million women. *PLoS one*. 2014, 9(2).
  8. Ayalew Y, Mulat A, Dile M, Simegn A. Women's knowledge and associated factors in preconception care in Adet, west gojjam, northwest Ethiopia: a community based cross sectional study. *Reproductive health*. 2017, 14.1: 15.
  9. Khoshnood B., et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *Bmj*. 2015, 351: h5949.
  10. Wald Nicholas J., Morris Joan K., Blakemore C. Public health failure in the prevention of neural tube defects: Time to abandon the tolerable upper intake level of folate. *Public health reviews*. 2018, 39.1: 2.
  11. Greenberg A., Bell J., Guan Y, Yu, H. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2011, 4(2), 52-9.
  12. Blencowe H., Cousens S., Modell B. et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Intl J Epidemiol*. 2010;39:i110-i121.
  13. Castillo-Lancelotti C., Tur JA., Uauy R. Impact of fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2012;July:1-11.
  14. González-Gross M., Prinz-Langenohl R., Pietrzik. Folate Status in Germany 1997-2000. *Int J Vitam Nutr Res*. 2002; 72(6):351-359.
  15. Öner N., Vatanserver U., Karasalioglu S. et al. The prevalence of folic acid deficiency among adolescent girls living in Edirne, Turkey. *J Adolesc Health*. 2006;38:599-606.
  16. Vandevijvere S., Amsalkhir S., Oyen HV, Moreno-Reyes R. Determinants of folate status in pregnant women: results from a national cross-sectional survey in Belgium. *Eur J Clin Nutr* 2012;66: 1172-1177.
  17. Clarke R., Halsey J., Lewington S.. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010;170(18):1622-31.
  18. Hankey GJ., Eikelboom JW., Lees KR. et al. Treatment with B vitamins and incidence of cancer in patients with previous stroke or transient ischemic attack results of a randomized placebo-controlled trial. *Stroke*. 2012;43(6):1572-7.
  19. Vollset SE., Clarke R., Lewington S. et al. (2013) Effects of folic acid supplementation on overall and 621 site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50 000 622 individuals. *Lancet*. 2013; doi: 10.1016/S0140-6736(12)62001-7.
  20. Flynn A., Hiroven T., Mensink GBM. et al. Intake of selected nutrients from foods, from fortification, and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res*. 2009;53(1-51).
  21. Troesch B., Hoeft B., McBurney M. et al. Dietary surveys indicate vitamin intakes below recommendations are common in representative Western countries. *Br J Nutr*. 2012;108(4):692-8.
  22. Viñas BR., Barba LR., Ngo J. et al. Projected Prevalence of Inadequate Nutrient Intakes in Europe. *Ann Nutr Metab* 2011;59:84-95.
  23. Young Park J., Nicolas G., Freisling H. et al. Comparison of standardized dietary folate intake across ten countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Nutr* 2012;108(3):552-569.
  24. Gomes S., Lopes C., Pinto E.. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public health nutrition*. 2016, 19.1: 176-189.
  25. Shawe J., et al. Preconception care policy, guidelines, recommendations and services across six European countries: Belgium (Flanders), Denmark, Italy, the Netherlands, Sweden and the United Kingdom. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2015, 20.2: 77-87.
  26. Eurocat and Europlan. Primary Prevention of Congenital Anomalies: Recommendations on Policies to be Considered for the Primary Prevention of Congenital Anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases. 2013.
  27. Tort J, Lelong N, Prunet C, Khoshnood B, Blondel B. Maternal and health care determinants of preconceptional use of folic acid supplementation in France: results from the 2010 National Perinatal Survey. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013, 120:1661-7.
  28. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti. Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti. 2015. Available from: [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr).
  29. Looman M., Van den Berg C., Geelen A., Samlal R., Heijligenberg R., Klein Gunnewiek J., Balvers M., Leendertz-Eggen C. L., Wijnberger L., Feskens E., Brouwer-Brolsma E. M. Supplement Use and Dietary Sources of Folate, Vitamin D, and n-3 Fatty Acids during Preconception: The GLIMP2 Study. *Nutrients*. 2018, 10(8), 962.
  30. Herrmann W., Obeid R. The mandatory fortification of staple foods with folic acid: a current controversy in Germany. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011, 108(15), 249-54.
  31. Maraschini A., D'Aloja P., Lega I., Buoncristiano M., Kirchmayer U., Ventura M., & Donati S. Do Italian pregnant women use periconceptional folate supplementation?. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 2017, 53.2: 118-124.
  32. Flores L., Vellozzi C., Valencia D., Sniezek J.. Global Burden of Neural Tube Defects, Risk Factors, and Prevention. *Indian journal of community health*. 2014, 26(Suppl 1), 3-5.
  33. Blencowe H., Cousens S., Modell B. et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Intl J Epidemiol*. 2010;39:i110-i121.
  34. Castillo-Lancelotti C., Tur JA., Uauy R.. Impact of fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2012;July:1-11.
  35. Grosse SD., Waitzman NJ., Romano PS., Mulinaire J.. Reevaluating the Benefits of Folic acid Fortification in the United States: Economic Analysis, Regulation and Public Health. *Am J Public Health*. 2005;95(11):1917-22.
  36. Jentink J., van de Vrie-Hoekstra N., de Jong-van den Berg L., Postma M.. Economic evaluation of folic acid food fortification in the Netherlands. *Eur J of Public Health*. 2008;18(3):270-4.
  37. Llanos A., Hertrampf E., Cortes F., Pardo A. et al. Cost-effectiveness of a folic acid fortification program in Chile. *Health Policy*. 2007;83:295-303.
  38. Sayed AR., Bourne D., Pattinson R., Nixon J. et al. Decline in the Prevalence of Neural Tube Defects Following Folic acid Fortification and Its Cost-Benefit in South Africa. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(4):211-6.
  39. Yi Y., Lindemann M., Colligs A., Snowball C.. Economic burden of neural tube defects and impact of prevention with folic acid: a literature review. *Eur J Pediatr*. 2011;170(11):1391-1400.
  40. WHO. Preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity. Meeting report and packages of interventions: WHO HQ. 2012.
  41. Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods.
  42. Busby A., Armstrong B., Dolk H. et al. Preventing neural tube defects in Europe: A missed opportunity. *Reprod Toxicol*. 2005; 20(3): 393-402.
  43. Cwernichow S., Noisette N., Blacher J. et al. Case for Folic Acid and Vitamin B12 Fortification in Europe. *Semin Vasc Med* 2005;5(2):156-62.
  44. Pachón H., Kancherla V., Handforth B., Tyler V., Bauwens L. Folic acid fortification of wheat flour: A cost-effective public health intervention to

- prevent birth defects in Europe. *Nutr Bull.* 2013; 308:201-9.
45. Lamers Y, MacFarlane J, O'Connor L, Fontaine-Bisson B. Periconceptional intake of folic acid among low-risk women in Canada: summary of a workshop aiming to align prenatal folic acid supplement composition with current expert guidelines. *The American journal of clinical nutrition.* 2018, 108(6), 1357-1368.
46. Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995–2011. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report.* 2015, 64:1–5.
47. Nelson CR, Leon JA, Evans J. The relationship between awareness and supplementation: which Canadian women know about folic acid and how does that translate into use? *Can J Public Health.* 2014, 105.1: 40-46.
48. Atta A., Fiest M., Frolkis D., Jette N., Pringsheim T., St Germaine-Smith C., Rajapakse T., Kaplan G., Metcalfe A. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of public health.* 2016, 106(1), e24-34.
49. Министерски съвет. Национален план за действие “Храни и хранене” 2005 – 2010.
50. Национален център по опазване на общественото здраве. Национално проучване на храненето на кърмачета и малки деца до 5 годишна възраст и отглеждането им в семейството. 2009.
51. Министерство на здравеопазването. Национален център по опазване на общественото здраве. Национален план за действие “Храни и хранене”, 2005-2010 г. Препоръки за здравословно хранене преди и по време на бременност и при кърмене. 2008.
52. Министерство на здравеопазването. Наредба № 1 от 22 януари 2018 г. за физиологичните норми за хранене на населението. 2018.