

CZEIZEL Endre

Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzése  
Alapítvány  
(Foundation for the Community Control of  
Hereditary Diseases)  
H-1148 Budapest, Bolgárkerék u. 3.

## A MAGZATVÉDŐ VITAMINOK ÉS A TÁPLÁLKOZÁS EMBRYOPROTECTOR VITAMINS AND NUTRITION

Proteins get into our body in the way of nutrition go to aminoacids. Homocistein, which is an end product of an aminoacid is poison in a certain blood level (12 micromol/l). The plethoric homocistein is deposited in veinwall and – among several things because of the activation of bad cholesterol (LDL) – can cause early cerebral sclerosis, in this way its role is proven in heart-attack, strokes and perferic veindiseases. Summarising the former results of researches it is accountable for 20% of deaths due to cardiovascular diseases. If a woman with high homocistein level gets pregnant, this poison can cause anencephalia or spina bifida and other embryogeny disorders can develop in embryos. Several enzymes are responsible for detoxication of homocistein. The most important among them is MTHFR. All the enzymoproteins are leaded by genedublett. Bigger part of Hungarians are not able to detoxicate homocistein, because both of MTHFR enzyme leader genedublett are inaccurate in 11% of the nation and one half of this genedublett is inaccurate in 45% of Hungarians.

Researches of former years have verified that folacid (synthetic form of B11 vitamin) and three other B vitamins: B2, B3 and B12 are able to detoxicate homocistein and in this way they are able to avoid cardiovascular and other embryogeny disorders. Despite of inaccurate genedublett due to mentioned vitamins MTHFR-enzyme comes into play and forms homocistein to useful aminoacid (metionin). Therefore it is obligated in the whole USA to enrich flour with folacid from January 1, 1998. As a result of this disposal the bloodlevel of poisoning homocistein decreased by 38% among inhabitants and the folacidless anaemia left off. The occurrence of anencephalia and spina bifida is considerably (by 30%) lower. Finally – and it is the most important in the point of public health view – that deaths caused by cardiovascular diseases are less current, 31000 strokes and 17000 heart attacks became avoidable due to this disposal.

The example of the USA has been followed by Canada, Chile and other countries. The prevalence of anencephalia and spina bifida diseases has decreased by 50%.

The yearly wheat-production is 2.4 million tons in Hungary from that 1.4 million tons are consumed by inhabitants. 4-8 mills of working 150 mills are able to use the high-tech methods to enrich in vitamins. However, they are able to cover 80% of Hungarian wheat-needs. The remaining 20% could be enough for those people who do not want this opportunity of health-protecting. At the same time it would be necessary to start a big advertising campaign “of general interest” to popularize “our new everyday bread” which is not only for assuaging our hungry but protecting our health, too.

Folacid alone is not so effective then the vitamin-combination, although it is much cheaper. The enrichment in folacid needs 280 million Forint, the enrichment in all of the B-vitamins needs 2.2 billion Forint every year. The budget or the leaders of millindustry could cover this amount of money. Because the wheat enriched in vitamins could be an appealing export-product for agribusiness and in this way the wheat surplus could be brought down.

As an affect of enriching wheat in vitamins would decrease the number of lost people through – the leading reason of deaths – cardiovascular diseases. The optimistic calculation shows that it could mean the avoidance of ten thousand people's death, but the most pessimistic calculations also indicate of the order of several thousands. The ratio of some kind of embryogeny diseases would also decrease which would be important for affected neonates' families and for the society as well as it would increase the pleasure to have more children. There would be several other – more difficult to measure – beneficial healthprotecting affects, like mitigation of old age dulling (in what the role of high level of homocistein is verified) and decrease of some types of cancers (the folatdefected nutrition of Hungarian population increases the ratio of cancerous diseases).

### 1. BEVEZETÉS – INTRODUCTION

A magzatvédő-vitaminok alatt 4 B vitamint, nevezetesen a B<sub>11</sub> (folát-folsav), B<sub>12</sub> (kobalamin), B<sub>6</sub> (piridoxin) és B<sub>2</sub> (riboflavin) vitamint értjük. Kétségtelenül a legfontosabb a B<sub>11</sub> vitamin, annak is mesterségesen előállított formája a folsav. Mégis, együttesen bizonyosan jobb hatásfokúak a fejlődési rendellenességek kivédésében. A magyar kutatások igazolták, hogy együtt az idegcső-záródási rendellenességek, tehát a nyitott-gerinc (ún. spina

bifida) és agy- és koponyahiány (ún. anencephalia) 90%-ának a kivédésére alkalmasak, míg a folsav egyedül csak 50–70%-uk megelőzésére képes. A 100%-tól való eltérésnek a magzatvédő vitaminok együttes alkalmazásakor az a magyarázata, hogy számolnunk kell az idegcső-záródási rendellenesség mintegy 10%-ában másfajta kóreredettel. Viszont megint csak a magyar kutatásoknak köszönhetően ismert, hogy a magzatvédő vitaminokkal a szívrendellenességek mintegy 50%-a, a húgyúti-, vese-rendellenességek 40%-a és a veleszületett végtaghiányok 30%-a is meg-

előzhető. Ilyen tudományos eredmények a folsav egyedüli alkalmazásakor még nem ismertek.

Az idegcső-záródási rendellenességek létrejöttében legfontosabb szerepe a homocisztein túltengésnek van. A homocisztein a szervezetünkbe táplálék révén bejutatott fehérjék lebomlásakor keletkezik. A szervezetünk általában képes méregtelenítésére, mivel az 1. kromoszóma egyik génpárja egy olyan enzimet irányít, amely átalakítja a homociszteint metioninná és ezáltal kivédi mérgező hatását. A magyar emberek 11%-ában azonban az említett génpár mindkét tagja hibás, ezért az általa irányított enzim nem képes a homocisztein méregtelenítésére. A magyar emberek 45%-ában e génpár egyik tagja hibás, ők képesek a homocisztein méregtelenítésére, de nem jó hatásokkal. Magyarországon 1 000 fogantatás közül 3-ban alakul ki idegcső-záródási rendellenesség és ezzel a 3 ezrelékes gyakorisággal a magas kockázatú népességek közé tartozunk. A magzatvédő vitaminok jelentőségét az adja meg, hogy megfelelő időben és adagban történő bevitelük a szervezetünkben képes – még a génhibás emberekben is – működésre serkenteni a homocisztein méregtelenítését végző enzimet.

Eddig egyetlen magzatvédő vitaminokat tartalmazó készítmény (Elevit Pronatal) hatékonyságát igazolták a fejlődési rendellenességek megelőzésében tudományosan, ún. kettős-vak kutatásban. Ez a készítmény mind a négy magzatvédő-vitamint tartalmazza, a folsav dózisa 0,8 mg. Bizonyára a hasonló összetételű és adagú többi készítmény is jótékony hatású lehet. A tény azonban tény, eddig ezt tudományosan csak az említett készítmény vizsgálatok igazolták.

## 2. A FEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEK MEGELŐZÉSE – PREVENTION OF EMBRYOGENY DISORDERS

A magzatvédő vitaminok alkalmazásának jelentőségét a fejlődési rendellenességek megelőzésében növeli, hogy hatásos alternatívát jelentenek az egyre hatékonyabb és terjedő magzati diagnosztikával szemben. A magzatokban felismert rendellenességek után a várandósoknak azonban két rossz között kell döntenie. Az egyik: megtartja súlyosan beteg magzatát, ami megpecsételi a családot, különösen az édesanya sorsát (a fogyatékos gyerek folyamatos, teljes „munkaidejű” gondozást igényel). Emellett számolni kell a gyermek szenvedésével, a költségekkel és egyébekkel. A másik: élve a magyar törvények adta lehetőségekkel, megszakítja terhességét. Ez is súlyos és szomorú, általában könnyek között meghozott döntés, hiszen a magzat ekkor a 20. hét körül, és mozog. Ilyenkor a várandósok általában már a kisbabájuk nevének megválasztásán, meg a gyermekszoba kialakításán gondolkodnak. Az idegcső-záródási rendellenességek terhesség alatti felismerése után a döntő többség: 98%, mint kisebbik rossz, a terhesség megszakítása mellett dönt. E „modern Taigetosz” elősegíti a súlyosan rendellenes magzatok megszületésének elkerülését. Mégis, a terhesség-megszakítás orvosilag sem tekinthető optimális megoldásnak, a morális aggályok pedig nyilvánvalóak, hiszen egy ember elpusztításáról van szó. Mindent meg kell tehát tennünk a fejlődési rendellenességek valódi megelőzése, vagyis kialakulásuk megakadályozása érdekében. S erre a magzatvédő vitaminok nyújtják a legjobb lehetőséget.

A magyar egészségügy még egy paradoxonjának emberi és morális oldala sem hagyható szó nélkül. Jelenleg hazánkban minden várandósnál – legalább négyszer – ultrahang-vizsgálat történik, emellett végzik az anyai vér AFP szűrését. (Ez utóbbi igen magas értéket mutat az idegcső-záródásos rendellenességgel sújtott magzatok esetén.) Így az agy- és koponyahiányos magzatok 100%-át, a nyitott gerinces magzatok mintegy 80%-át felismerik, amit csaknem mindig a terhesség-megszakítás követ és ennek költségét fedezi az egészségbiztosító. E rendellenességek megelőzését a magzatvédő vitaminok révén azonban nem!

## 3. A MAGZATVÉDŐ-VITAMINOK GYAKORLATI ALKALMAZÁSA – PRACTICAL USE OF EMBRYOPROTECTOR VITAMINS

A magzatvédő-vitaminokat tartalmazó készítmény szedését a tervezett fogamzás előtt legalább egy hónappal el kell kezdeni. (Sőt, a legújabb kutatások szerint optimálisnak a 2-3 hónapos fogamzást megelőző szedésük tekinthető.) Sajnos Magyarországon a terhességek mintegy felét nem tervezik, ilyenkor az asszonyok a kimaradt havivérzés alapján eszmélnek terhességükre. Ekkor már késő a magzatvédő-vitaminok szedését elkezdni, mivel – legalábbis az idegcső-záródásos rendellenességek – ekkor már kialakulóban vannak. Mégis, a többi fejlődési rendellenesség kivédése érdekében még ilyenkor is érdemes elkezdni szedésüket.

A kialakult hazai gyakorlat sajnos ellentétes a nemzetközi ajánlásokkal mind a szedés idejét, mind dózist tekintve. Általában a várandósgondozóban történő első jelentkezéskor, amire általában a 8-12. héten kerül sor, írják fel a folsavat, sokszor több tablettát is. A fontosabb fejlődési rendellenességek azonban a 10. hétig már kialakulnak, ezt követően a folsav szedésének sok értelme nincs. Az USA Orvosi Akadémiája szerint különbséget kell tenni a folsav gyógyszerként és védőszerként történő (megelőzést célzó) alkalmazása között is. A kettő között a határt az 1 mg jelenti. Magyarországon a folsav tablettát 3 mg-ot tartalmazott az elmúlt évtizedekben. Ilyen nagy adagú gyógyszert csak a vérszegénység egyik (ún. megaloblasztos) típusában szabad alkalmazni, de ez a vérszegénység Magyarországon alig fordul elő. Mégis, általában 1-3 tablettát, tehát 3-9 mg folsavat írnak fel a várandósoknak, ami orvosilag szakszerűtlen, ráadásul az erre fordított pénz kidobottnak tekinthető. Sőt, napvilágot látott már olyan közlés, miszerint az ilyen nagy adagú folsav szedése után gyakoribb lehet a nőkben az emlőrák.

További dilemma, hogy egyedül folsavat vagy folsavat és a többi magzatvédő-vitamint együttesen tartalmazó készítményt szedjenek-e a fogamzás körüli időszakban. Magam az utóbbit tartom helyesnek, a korábban említett okok miatt.

A magzatvédő-vitaminok áttörést jelentenek a fejlődési rendellenességek megelőzésében. Jelenleg a világon évente 135 millió újszülött jön a világra és közülük 5,4 millió rendellenességgel sújtott. Az Egészségügyi Világszervezet memoranduma szerint egyharmadukban, tehát évente mintegy 1,8 millió(!) újszülöttnél lenne megelőzhető a sorsukat beárnyékoló vagy megpecsételő magzati rendellenesség kialakulása a magzatvédő-vitaminokkal.

#### 4. A MAGZATVÉDŐ VITAMINOK HASZNOSÍTÁSA A TÁPLÁLKOZÁS RÉVÉN – UTILIZATION OF EMBRYOPROTECTOR VITAMINS DUE TO NUTRITION

A vitaminok szervezetünk életfolyamataiban fontos szerepet játszanak, de magunk nem vagyunk képesek előállításukra, éppen ezért a táplálék révén kell bevitelüket biztosítani. A magzatvédő vitaminokat is legegyszerűbb lenne a táplálkozás révén a szervezetbe juttatni, különösen a családtervező nőknek a fogamzás körüli időszakban.

Sajnos a fejlődési rendellenesség megelőzése vitamindús (első-sorban folát) táplálkozással nem oldható meg. A magyar asszonyok napi folát bevétele 0,16 mg körül van, a fejlődési rendellenességek kivédéséhez azonban 0,66 mg-ra van szükség. A különbség 0,50 mg, és ezt naponta – minden nap! – 15 tányér spenót elfogyasztásával lehetne elérni. Erre még a gyermekük egészségéért „mindenre” hajlandó leendő édesanyákat sem lehet rábeszélteni. Ráadásul a folát felszívódásában van egy küszöb, ami miatt a nagyobb adagok elfogyasztásakor csak korlátozott a hasznosíthatóságuk. Ilyen felszívódási probléma nincs a folsav adásakor, ezért a folsav kétszer magasabbra emeli a vér folát szintjét, mint az ugyanolyan adagú folát. A B<sub>2</sub> és B<sub>6</sub> vitamin szükséges mennyisége sem jut be a táplálék révén a várandósok szervezetébe. Csupán a B<sub>12</sub> vitaminfogyasztás tűnik elégségesnek Magyarországon. A lényeg tehát az, hogy a homocisztein méregtelenítése sajnos nem oldható meg a folát és más vitaminban dús táplálkozással.

Más országokban is gyakori, hogy a terhesség váratlanul, nem tervezve következik be. E társadalmi és orvosi probléma megoldására újszerű, és mint kiderült, nagyon hatékony táplálkozási megoldást eszeltek ki néhány országban. Elsőként az USA-ban, 1998. január 1-jétől kötelezővé tették a liszt folsavval történő dúsítását. Kanada már 1998 szeptemberében követte e példát. A liszt révén bevitt folsav mennyiség azonban sokkal kisebb, mint amit a tabletták formájában alkalmaznak. Az USA-ban 100 gramm lisztre 0,14 mg folsav jut. Később Chile és újabban több más amerikai ország is élt a betegségek megelőzésének ezzel az új, fantasztikus lehetőségével. S az eredmények csodálatosak. Az USA lakosságában végzett vizsgálatok szerint vérük mérgező homocisztein szintje 38%-kal csökkent. Ezzel párhuzamosan az USA-ban és Kanadában az idegcső-záródásos rendellenességeket még az alkalmazott alacsony dózissal is sikerült 30–60%-kal redukálni. Kanadában már érzékelték a szív fejlődési rendellenességeinek megkevesbedését is. Mindezek mellett volt egy váratlan, fantasztikus felismerés: a liszt folsavval történő dúsításának köszönhetően a szívinfarktusban és agyi érkatasztrófában meghaltak arányát is jelentősen alacsonyabbnak találták.

Mint kiderült, a homocisztein-túltengés során a homocisztein lerakódik az érfalban, és egyik kóroka az egészségünk elsőszámú közellenségének számító szív és érrendszeri betegségeknek. A vér homocisztein szintjének 25%-os csökkentése 11–16%-kal mérsékli a szívinfarktus, 19–24%-kal az agyi érkatasztrófák és 25%-kal a mélyvénás trombózis kockázatát. Hazánkban mostanában évente mintegy 70 ezer ember hal meg szív és érrendszeri betegségekben. Mintegy 20%-uknak a megelőzése a homocisztein méregtelenítése révén igen jelentős népegészségügyi eredmény lenne.

Magyarországon mi is megpróbálkoztunk a kenyér vitaminos dúsításával 1998-ban. A kenyér mellett azért döntöttünk, mivel a magyar „kenyérevő”, és a magyar malmok többsége nem rendelkezett a liszt vitaminos dúsításához szükséges magas szintű technológiával. E „Táltos kenyér” program azonban nem bizonyult sikeresnek, mivel drágább volt a többi kenyéرنél, és a szegényebb emberek elsősorban az ár alapján vásárolnak kenyeret. Ráadásul nem jutott pénz a Táltos kenyér megismertetésére, ezért az emberek döntő többsége nem is tud róla.

2005-ben a malomipar hazai szakembereinek egy része szabadalmam alapján elhatározta a liszt dúsítását magzatvédő-vitaminokkal. Nagyon jó lenne, ha a nemzőképes nők ezt a Czevita lisztet fogyasztanák, mivel akkor ez még a váratlanul bekövetkezett fogamzásukkor is védelmet nyújtana bizonyos fejlődési rendellenességekkel szemben. Természetesen ezt a „gyógy-lisztet” mindenkinek ajánljuk a szív és érrendszeri betegségek megelőzése érdekében.

#### 5. ÖSSZEFOGLALÁS – SUMMARY

A táplálkozással szervezetünkbe kerülő fehérjék aminosavakra bomlanak. Az egyik aminosav (metionin) végterméke a homocisztein, amely bizonyos vérszint (12 mikromol/l) felett mérgezőnek tekinthető. A túltengő homocisztein lerakódik az érfalban és – többek között az ártó koleszterin (LDL) aktiválása miatt – korai érmezesedést idézhet elő, ezért bizonyított a szerepe a szívinfarktus, az agyi érkatasztrófák és a perifériás érbetegségek létrejöttében. Az eddigi kutatási eredmények összegzése szerint a szív- és érrendszeri halálozás mintegy 20%-áért tehető felelős. Ha pedig homocisztein-túltengéses nő lesz terhes, e mérgező miatt agy- és koponyahiány, illetve nyitott-hasadt gerinc, valamint más fejlődési rendellenességek alakulhatnak ki a magzatban.

A homocisztein méregtelenítéséért több enzim is felelős, ezek közül a legfontosabb az MTHFR. Minden enzimfehérjét egy génpár irányít. A magyar emberek nagy része nem képes a homocisztein méregtelenítésére, mivel 11%-ukban az említett MTHFR-enzimet irányító génpár mindkét tagja, a lakosság további 45%-ában pedig egyik tagja hibás.

Az elmúlt évek kutatásai igazolták, hogy a folsav (B<sub>11</sub> vitamin szintetikus formája) és három másik B vitamin: a B<sub>2</sub>, a B<sub>6</sub> és a B<sub>12</sub> képes a homocisztein méregtelenítésére, és ez által a szív- és érrendszeri betegségek, valamint a fejlődési rendellenességek kivédésére. A hibás génpár ellenére az említett vitaminok hatására az MTHFR-enzim működésbe lép, és hasznos aminosavvá (metioninná) alakítja vissza a homociszteint. Mindezek miatt az USA-ban 1998. január 1-e óta országos szinten kötelezővé tették a liszt folsavval történő dúsítását. Ennek hatására a mérgező homocisztein vérszintje a lakosságban 38%-kal csökkent, és megszűnt a folsav-hiányos vérszegénység. Az agy- és koponyahiány, valamint a nyitott-gerinc előfordulása számottevően (30%-kal) alacsonyabb. Végül – és közegészségi szempontból ez a legfontosabb – a szív- és érrendszeri betegségek okozta halálozás jelentősen mérséklődött, évente 31 000 agyi érkatasztrófa (agyvérzés) és 17 000 szívinfarktus vált így kivédhetővé.

Az USA példáját Kanada, Chile és sok más ország követte. Kanadában azóta 50%-kal csökkent az agy- és koponyahiány, valamint a nyitott-gerinc kialakulási gyakorisága!

Hazánkban az évi búzatermés 2,4 millió tonna, amiből 1,4 milliót fogyaszt el a magyar lakosság. A jelenleg működő 150 malom közül 4-8 képes a liszt vitaminokkal történő dúsításához szükséges magas szintű technológia alkalmazására, ám ezek a magyar lisztszükséglet mintegy 80%-át képesek biztosítani. A maradék 20% elég lenne azok számára, akik nem kívánnak élni az egészségvédelemmel ezzel az új lehetőségével. Ugyanakkor természetesen nagy „közérdekű” reklámkampányba kellene fogni „új mindennapi kenyereink” népszerűsítésére, amely már nem csak az éhségünket csillapítja, de egészségünket is védi.

A folsav egyedül nem olyan hatékony, mint a vitamin kombináció, viszont jóval olcsóbb. A csak folsavas dúsításra 280 millió, mind a négy B-vitamin hasznosítására 2,2 milliárd forintba lenne éves szinten szükség. Ez az összeg a költségvetésből is fedezhető, illetve a malomipar vezetői is képesek lennének ezt a költséget kigazdálkodni. A vitaminnal dúsított liszt ugyanis vonzó exportcikk lehetne az agrárgazdaság számára, így levezethető lenne a liszt felesleg is.

A liszt vitaminos dúsításának hatására bizonyosan csökkenne a vezető haláloknak számító szív- és érrendszeri betegségek miatt elvesztett emberek száma. Az optimista számítások szerint ez évi tízezer ember halálának kivédését jelentené, de a leg pesszimistább kalkulációk is ezres nagyságrendről tanúskodnak. Számottevően csökkenne bizonyos fejlődési rendellenességek aránya, ami mind az érintett újszülöttek családjá, mind a társadalom számára fontos lenne, továbbá növelné a gyermekvállalási kedvet. Lennének más – noha nehezebben mérhető – jótékony egészségvédő hatások is, az időskori elbutulás mérséklésén át (amelyben a homocisztein-túltengésnek igazolt a szerepe) bizonyos ráktípusok arányának csökkenéséig (a magyar lakosság foláthiányos táplálkozása ugyanis növeli bizonyos rákos betegségek előfordulását).

## FELHASZNÁLT IRODALOM – REFERENCES

- (1) **Botto, L.D., Yang, G.:** 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital abnormalities. A Huge review. *Am J Epidem* 15: 862-877 (2000)
- (2) **CDC:** Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects. *J Am Med Ass* 266: 1191-1192 (1991)
- (3) **CDC:** Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR* 41: 1233-1238 (1992)
- (4) **Cuskelly, G.J., McNulty, H., Scott, J.M.:** Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 347: 657-659 (1996)
- (5) **Czeizel, A.E.:** Randomized, controlled trial of the effect of periconceptional multivitamin supplementation on pregnancy outcome. In: Wharton BA (ed). *Maternal-Child Issues in Nutrition Wyeth-Ayerst Nutritional Seminar Series. Excerpta Medica, Princeton, NJ.* 1993, 13-24.
- (6) **Czeizel, A.E.:** Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *Brit Med J.* 306: 1645-1648 (1993)
- (7) **Czeizel, A.E.:** Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 62: 179-183 (1996)
- (8) **Czeizel, A.E.:** Periconceptional folic acid-containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol.* 75: 151-161 (1998)
- (9) **Czeizel, A.E.:** Periconceptional folic acid/multivitamin supplementation for the prevention of neural-tube defects and other congenital abnormalities. (Invited paper) *Birth Defects Res Part A.* 85: 260-268 (2009)
- (10) **Czeizel, A.E., Kökény, M.:** Bread fortification with folic acid in Hungary. *Brit Med J.* 325: 391 (2002)
- (11) **Czeizel, A.E., Merhala, Z.:** Bread fortification with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 in Hungary. *Lancet* 352: 1225 (1998)
- (12) **Czeizel, A.E., Puhó, E.:** Case-control study of preconceptional pregnancy supplements regarding the etiology of Down's syndrome. *Nutrition* 21: 698-704 (2005)
- (13) **Czeizel, A.E., Susánszky, E.:** Diet intake and vitamin supplement use of Hungarian women during the preconceptional period. *Int J Vitam Nutr Res.* 64: 300-305 (1994)
- (14) **Czeizel, A.E., Dobó, M., Vargha, P.:** Hungarian cohort controlled study of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Research, A.* 70: 853-861 (2004)
- (15) **Czeizel, A.E., Métényi, J., Dudás, I.:** The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: An analysis of causes. *Acta Genet Gemmellol* 43: 175-184 (1994)
- (16) **Czeizel, A.E., Tímár, L., Sárközi, A.:** Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics* 104: 66 (1999)
- (17) **Czeizel, A.E., Tóth, M., Rockenbauer, M.:** A case-control analysis of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology* 53: 345-351 (1996)
- (18) **Erős, E., Géher, P., Gömör, B., Czeizel, A.E.:** Epileptogenic activity of folic acid after drug induces SLE. (Folic acid and epilepsy). *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 80: 75-78 (1998)
- (19) **Frosst, P., Blom, H.J., Milos, R.:** A candidate genetic risk-factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* 10: 111-113 (1995)
- (20) **Herbert, V., Bigaouette, J.:** Call for endorsement of petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B12 to any folate fortification or supplement. *Am J Clin Nutr* 65: 572-573 (1997)
- (21) **Kalina, Á., Czeizel, A.E.:** The methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism (C677T) is associated with increased cardiovascular mortality in Hungary. *International Journal of Cardiology* 97: 333-334 (2004)
- (22) **Nevin, N.C., Seller, M.J.:** Prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1: 178-179 (1990)

- 
- (23) **Smithells, R.W., Sheppard, S., Schorah, C.J.:** Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 51: 944-949 (1976)
- (24) **Steegers-Theunissen, R.P.M., Boers, G.H.J., Trijbels, F.J.M., Eskes, T.K.A.B.:** Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism. *N Engl J Med* 324: 199-200 (1991)
- (25) **Tolarova, M.:** Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip. *Lancet* 2: 217 (1982)
- (26) **US National Academy of Sciences:** Dietary Reference Intakes: Folate, Other B Vitamins and Choline. National Academy Press. Washington DC, 1998.
- (27) **US Department of Health and Human Services:** Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Federal Register* 61: 8781-8787 (1996)
- (28) **Wald, N.J., Law, M.R., Morris, J.K., Wald, D.S.:** Qualifying the effects of folic acid. *Lancet* 358: 2069-2073 (2001)