

Sverige bör införa obligatorisk folsyraberikning

Cancerrisk inte övertygande visad – profylax mot neuralrördefekt väger tyngre



MARGARETHA JÄGERSTAD, professor emerita, institutionen för livsmedelsvetenskap, Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala
Margaretha.Jagerstad@slu.se

Det har gått fyra år sedan SBU-utredningen »Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrördefekt« offentliggjordes [1]. Utredningen bekräftade att folsyraberikning ger vetenskapligt bevisad profylax mot ryggmärksbräck (neural tube defect, NTD) och att obligatorisk berikning skulle kunna reducera andelen fall i Sverige med 25 procent.

SBU-utredningen reserverade sig samtidigt mot detta evidensbaserade faktum med hänvisning till publikationer som pekade på möjliga cancerrisker vid höga intag.

I september samma år fattade Livsmedelsverket beslut om att inte införa obligatorisk folsyraberikning i Sverige med hänvisning till utredda cancerrisker. Sedan dess har två internationella expertbedömningar publicerats rörande folsyra och cancersamband, vilka här refereras.

WCRF:s bedömning av kost och cancer

Någon månad efter det att Livsmedelsverket hade fattat sitt beslut kom World Cancer Research Fund (WCRF) med sin bedömning av kunskapsläget rörande kost och cancer [2]. För folsyra/folater bedömdes enbart cancerrisk med dietärt intag av naturliga folater eller tillsatt folsyra, men inga supplementeringsstudier ingick i bedömningen.

De flesta prospektiva kohortstudier och/eller fall-kontrollstudier indikerade lägre relativ cancerrisk när den högsta kvintilen eller kvartilen av dietärt folatintag jämfördes med det lägsta folatintaget. Den cancerskyddande effekten var signifikant i några studier men inte i alla.

Sammantaget konstaterade expertgruppen att det finns troliga bevis för

att dietära folater skyddar mot pankreascancer men att bevisen för skyddande effekter var begränsade för esofagus- och kolorektal cancer.

WCRF rapporterade inga humanstudier som visade signifikant ökad cancerrisk vid de högsta folatintagen jämfört med de lägsta. WCRF hänvisade dock till en genomgång av djurexperimentella arbeten, som visade att dos och tidpunkt för folsyratillförsel var kritisk. Exceptionellt höga folsyradoser (4–20 gånger högre än rekommenderade intag) som tillfördes efter experimentellt initierad bildning av mikroskopiska neoplastiska foci påskyndade snarare än hämmade den kolorektala

karcinogenesen i djurstudier [2, 3].

EU:s bedömning av risk efter tillskott

För att ytterligare utreda eventuella cancerrisker med folsyra vände sig Livsmedelsverket till EFSA (European Food Safety Agency), som bildade »EFSA Scientific cooperation working group (ESCO WG) on the analysis of risks and benefits of fortification of food with folic acid«. Arbetsgruppen samlade i januari 2009 ett 60-tal experter från EU-länderna, USA och Kanada till ett 2-dagars seminarium i Uppsala.

I oktober samma år publicerade arbetsgruppen sin rapport [4]. ESCO WG-gruppen instämde i WCRF:s bedömning av dietärt intag av folat och cancerrisker samt bedömde särskilt cancerrisker vid folsyrasupplementering baserat på randomiserade, kontrollerade interventionsstudier. Dessa omfattade dels patienter med tidigare koloncancerdiagnos, där risken för återfall följdes efter folsyrasupplementering, dels fleråriga studier av hjärt-kärlsjuka individer, som fått folsyra och andra B-vitaminer i höga doser i förhoppning om att minska risken för återinsjuknande i hjärt-kärlsjukdom.

Folsyrasupplementeringen i dessa studier var mellan 0,8 och 40 mg/dag (2–10 gånger högre än rekommenderade intag) och gav varken entydiga re-



Foto: Colourbox

Folsyraberikning (tex av mjöl) för att ge de ofödda skydd mot neuralrördefekt har redan införts i ett 50-tal länder. Nu är det dags för Sverige att ompröva sitt tidigare beslut att inte införa berikning.

sultat eller signifikans rörande cancerrisker.

I stället för att dra slutsatsen att cancerrisker med naturliga eller kompletterade folatintag inte kunnat visas var sig av WCRF:s expertpanel eller EFSA/ESCO WG, valde EFSA/ESCO WG att

FAKTA 1. Folsyra – folat

Folsyra: syntetisk vitaminform
Folat: alla naturliga former samt folsyra

SAMMANFATTAT

För fyra år sedan beslöt Livsmedelsverket att inte införa obligatorisk folsyraberikning som profylax mot neuralrördefekt med hänvisning till utredda cancerrisker.

Därefter har två internationella expertgrupper publicerat bedömningar av sambandet folsyra och cancer. **Den ena** gruppen visade att dietärt folatintag har en svag statistiskt säkerställt skyddande effekt mot pankreas- och esofagus- och kolorektal cancer.

Den andra gruppen fokuserade på cancerrisker vid höga folsyraintag (>1 mg/dag) utan att finna entydiga resultat eller signifikanta samband.

Det är hög tid för ansvariga myndigheter att ompröva beslutet om att inte införa folsyraberikning.

presentera en lista på frågor som behöver studeras ytterligare, framför allt effekten av höga intag (>1 mg) av den syntetiska berikningsformen folsyra.

Märkligt nog efterlyste de inte fler studier om sambandet mellan cancerskyddande effekter och folatintag/-status, trots att detta resultat dominerade i de epidemiologiska studier som såväl EFSA som WCRF-gruppen bedömt [2] (se även andras bedömningar [3-5]). SBU-gruppen utredde heller aldrig den aspekten. Inte heller analyserade ESCO WG behovet av bättre studier i ljuset av senare års nya kunskaper om möjliga mekanistiska samband mellan folsyra och cancer.

Bättre epidemiologiska studier behövs

En hypotes som framförts under senare år är att metyleringen av uracil till tymidin, som ombesörjs explicit av folat, blir otillräcklig vid låga folatintag, vilket kan ge upphov till DNA som innehåller en blandning av uracil och tymidin. Detta i sin tur destabiliserar DNA och kan leda till kromosombrott och mutationer (vilket ger ökad cancerriksk). Vid lågt folatintag/-status kan även reparationen av skadat DNA och RNA minska, vilket ökar cancerrisken [3].

Metyleringen av uracil till tymidin, som är ett folatberoende steg, måste särskiljas från metylering av DNA och RNA. Det sistnämnda fenomenet har på senare år uppmärksammats som en tänkbar mekanism bakom olika sjukdomar, inte minst cancer. I förklaringsmodellerna hänvisas till att både hyper- respektive hypometylering är förenade med ökad cancerriksk.

Folatmetabolismen är integrerad i 1-kolmetabolismen, som i sin helhet omfattar ett 80-tal olika metyleringsreaktioner. För metylering av DNA och RNA är S-adenosylmetionin (SAM) viktigast [3, 5]. SAM-poolen beror på dels metioninintaget från kosten, dels den omfattande endogena proteinmetabolismen, dels remetylering av homocystein via folat (och vitamin B₁₂), dels metylgruppsöverföringar från kolin via betain. Kolin och betain kan cellen själv tillverka, och dessa ämnen kan även fås via kosten.

Många forskare, liksom expertgrupperna från WCRF och EFSA/ESCO, nämner folater som metylerare av DNA och RNA utan att klargöra skillnaden mellan uracilmetyleringen, som är folatspecifik, och den generella nukleotidmetyleringen, som sker via SAM, och där folaternas spelar en indirekt roll via metyleringen av homocystein till metionin.

Man ignorerar helt enkelt övriga SAM-prekursorer som kan vara betydelsefulla. I stället borde man efterlysa epidemiologiska studier som inkluderar kliniska markörer av samtliga metyldonatorer liksom mätningar av uracil-innehållande instabilt DNA och graden av hyper- respektive hypometylering av DNA och RNA. Det behövs även bättre data vad gäller kostintag av folat, metionin, homocystein, kolin och betain.

EU, USA och Kanada bedömer olika

USA och Kanada, som införde obligatorisk folsyraberikning redan 1998, håller fast vid sitt berikningsbeslut, trots de på senare år uppmärksammade diskussionerna om cancerriksk med högt folsyraintag.

Den förhöjning i cancerincidens, men inte i cancermortalitet, som Masonstudien [4; sidan 14] påvisade strax efter införandet av obligatorisk folsyraberikning har senare kunnat förklaras med att ett nytt cancerscreeningprogram samtidigt infördes i USA, vilket brukar medföra att fler cancerfall upptäcks.

I USA och Kanada har incidensen av neuralrörsdefekt minskat med 28 procent respektive 46 procent efter obligatorisk folsyraberikning (140 µg/100 g mjöl) [4; sidan 6].

Den svenska SBU-utredningen [1; sidan 47] beräknade att folsyraprofylax genom berikning av livsmedel skulle kunna förebygga 5–10 födda fall och 25 sent aborterade fall i Sverige, räknat på en 25-procentig minskning. Detta kan tyckas vara låga siffror, men de bör ses i ljuset av att Sverige har omkring 1,5 miljoner kvinnor i barnafödande ålder.

Ingen vet vilka av dessa 1,5 miljoner kvinnor som blir gravida, mer än att det statistiskt rör sig om ca 115 000 födda/år, enligt Statistiska centralbyrån, och att 1/1000 av dessa barn drabbas av neuralrörsdefekt. Det rekommenderade folatintaget (400 µg/dag) måste påbörjas senast månaden innan kvinnan blir gravid för att ha profylaktisk effekt. Eftersom en stor del av graviditeterna är oplanerade, är distribution via kost enda möjligheten. Kostnadmässigt såväl som profylaktiskt har riktade informationskampanjer till fertila kvinnor visat sig vara mycket ineffektiv.

Sverige bör inte vänta längre!

Obligatorisk folsyraberikning har nu införts i närmare 50 länder [4; sidan 12]. Två oberoende internationella expertgrupper som sedan 2007 bedömt sambanden mellan folat och cancer har rapporterat begränsade bevis för cancerskyddande effekter med ökat folatintag

(motsvarande rekommenderade intag), men ännu inga entydiga eller signifikant ökade cancerriksk med höga folsyraintag (>1 mg/dag). Detta måste samtidigt vägas mot nyttoaspekterna (profylax mot neuralrörsdefekt samt folaternas cancerskyddande effekter [trolig-begränsad evidens]).

Cirka 1 procent (ungefär 93 000) av befolkningen kan vid obligatorisk folsyraberikning komma över säkerhetsnivån 1 mg folsyra/dag, enligt SBU-utredningen [1; sidan 47]. Detta måste dock ställas i relation till att vi har nära 1 miljon svenskar (10 procent) med låga folatintag (<150 µg/dag, enligt Livsmedelsverkets Riksmaten 1997/1998) som skulle kunna skyddas mot cancer genom högre folsyraintag. Dessutom finns drygt 1,5 miljoner kvinnor i fertil ålder som genom obligatorisk folsyraberikning skulle uppnå profylaktiska nivåer vad gäller neuralrörsdefekt.

Det är inhumant att inte erbjuda alla gravida kvinnor evidensbaserad profylax utan i stället förlita sig på att ultraljudsundersökning i 16:e–20:e graviditetsveckan ska diagnostisera neuralrörsdefekt, där en del fall dessutom missas. Kvinnan har då att välja mellan sen abort eller att föda ett barn med ett livslångt handikapp i rullstol. Båda alternativen är förenade med uppoffringar och svåra lidanden.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Margaretha Jägerstad var medlem i Livsmedelsverkets expertgrupp för kost och hälsa 2006–2007.*

REFERENSER

1. SBU. Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007. SBU-rapport nr 183. <http://www.sbu.se>
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Publisher. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. Washington DC: AICR; 2007. <http://www.dietandcancerreport.org>
3. Kim YI. Role of folate in colon cancer development and progression. J Nutr. 2003;133:3731S-9S.
4. European Food Safety Authority. ESCO Report on analysis of risks, benefits of fortification of food with folic acid, 2009. <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/3e.htm>
5. Choi SW, Mason JB. Effects on pathways of colorectal carcinogenesis. J Nutr. 2002;132:2413S-8S.