

Szwed Monika, Iwaniszyn-Zapolołch Klara, Kimber-Trojnar Żaneta, Wierzchowska-Opoka Magdalena, Leszczyńska-Gorzelał Bożena. The use of dietary supplements in preconception phase of women in Lublin province in the era before the COVID pandemic. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(8):671-686. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.069>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.069>
<https://zenodo.org/record/7012454>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 20.08.2022.

The use of dietary supplements in preconception phase of women in Lublin province in the era before the COVID pandemic

**Monika Szwed¹, Klara Iwaniszyn-Zapolołch¹, Żaneta Kimber-Trojnar²,
Magdalena Wierzchowska-Opoka², Bożena Leszczyńska-Gorzelał²**

¹ Scientific Association at the Chair and Department of Obstetrics and Perinatology, Medical University of Lublin, Poland

² Chair and Department of Obstetrics and Perinatology, Medical University of Lublin, Poland

Monika Szwed

<https://orcid.org/0000-0002-5711-2172> monika.pi3karska@gmail.com

Student's Scientific Association at the Chair and Department of Perinatology and Obstetrics, Medical University of Lublin

Klara Iwaniszyn-Zapolołch

<https://orcid.org/0000-0003-1243-9021> klara.iwaniszyn@gmail.com

Student's Scientific Association at the Chair and Department of Perinatology and Obstetrics, Medical University of Lublin

Żaneta Kimber-Trojnar

<https://orcid.org/0000-0001-7295-0409> zkimber@poczta.onet.pl

Chair and Department of Obstetrics and Perinatology, Medical University of Lublin

Magdalena Wierzchowska-Opoka

<https://orcid.org/0000-0002-1347-5174> magdaopoka11@gmail.com

Chair and Department of Obstetrics and Perinatology, Medical University of Lublin

Bożena Leszczyńska-Gorzelał

<https://orcid.org/0000-0002-0221-1982> b.leszczynska@umlub.pl

Chair and Department of Obstetrics and Perinatology, Medical University of Lublin

Abstract

Introduction and purpose

Nutrition in the preconception phase as well as during pregnancy represents one of the most important factors that affect the development and well-being of the fetus and newborn. The aim of this study was to evaluate the dietary supplements during preconception among Polish women from the Lublin Province.

Material and methods

The survey was conducted in a population of 260 women, who were randomly included in the study. The women were asked to anonymously complete a questionnaire regarding the possible intake of supplementation. The questions included in the questionnaire concerned the frequency and type of dietary supplements taken.

Results

A slight majority of women (53%) did not take dietary supplements during the contraceptive period. The most commonly used was folic acid (45%), the least frequently - vitamin A (2%). The frequency of using dietary supplements by women in the pre-conception period does not correlate with the level of their place of residence, financial situation or age, however, it is related to the level of education - people with higher education used supplementation more often before pregnancy. Women's awareness of supplementation during pregnancy increases significantly. Women take many more supplements during pregnancy than they took before pregnancy. The average supplementation before pregnancy was 0.48, and during pregnancy it increases significantly and amounts to 0.83.

Conclusions

Women's awareness of supplementation during pregnancy increases significantly. Women take many more supplements during pregnancy than they took before pregnancy. The awareness of women should be increased and supplementation of recommended nutrients should be improved in order to prevent the effects of supplements deficiency.

Keywords: pre-contraceptive period; dietary supplements; folic acid; vitamin D; iodine

Wprowadzenie

Żywnienie w okresie prekoncepcyjnym i w trakcie trwania ciąży to jeden z ważniejszych czynników wpływających na rozwój i stan zdrowia płodu [1]. Zarówno niedobór jak i nadmiar witamin i składników mineralnych może zmniejszać szanse na zajście w ciążę i jej prawidłowy przebieg [2]. Kobietom w wieku rozrodczym rutynowo zalecana jest suplementacja składników odżywczych przed ciążą i podczas ciąży [2-4]. Jak dotąd nie udało się ustalić jednolitego sposobu postępowania w kontekście zasadności i ilości stosowanych witamin i mikroelementów [2]. Niekontrolowane przyjmowanie preparatów wieloskładnikowych wiąże się z ryzykiem przedawkowania oraz interakcji z lekami, dlatego zalecana jest konsultacja lekarska przed rozpoczęciem suplementacji [5].

Kwas foliowy odpowiedzialny jest za regulację wzrostu i podziału komórek układu pokarmowego, nerwowego i krwiotwórczego. Foliiany dobrze wchłaniają się z jelit i wiążą z białkami osocza [2]. Wszystkim kobietom planującym ciążę należy zalecić przyjmowanie kwasu foliowego, aby zmniejszyć ryzyko poronienia oraz urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej, rozszczepem wargi lub podniebienia, wadami serca [28,29,30,6]. Cewa nerwowa zamyka się między 24 a 26 dniem po zapłodnieniu, tak więc rozpoczęcie suplementacji kwasu foliowego po rozpoznaniu ciąży jest zwykle zbyt późne, aby zmniejszyć ryzyko powstania wad. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników u pacjentek z dodatnim wywiadem w kierunku wrodzonych wad cewy nerwowej w poprzedniej ciąży, zalecane jest stosowanie 4 mg/dobę kwasu foliowego w ściśle określonym czasie, tj. na co najmniej 4 tygodnie przed planowaną koncepcją i przez pierwsze 12 tygodni ciąży, a następnie zmniejszenie dawki tak jak dla populacji ogólnej. Zgodnie z tymi rekomendacjami, dla kobiet z grupy podwyższonego ryzyka niedoboru folianów i wad cewy nerwowej, m.in.: chorujących na cukrzycę typu 1 lub 2 przed ciążą, stosujących w okresie ciąży lub przed ciążą leki przeciwpadaczkowe, metotreksat, cholestyraminę, metforminę, sulfadiazynę, stosujące używki, z niewydolnością nerek lub wątroby, z BMI>30, po operacjach bariatrycznych lub z chorobami przewodu pokarmowego, wskazane jest stosowanie folianów (kwas foliowy i/lub aktywne foliany) w dawce 0,8 mg/d co najmniej 3 miesiące przed planowaną koncepcją oraz w okresie ciąży i karmienia [7]. Australijscy specjaliści zalecają codzienną suplementację kwasu foliowego trzy miesiące przed zapłodnieniem i przez pierwsze trzy miesiące ciąży [40].

Kwas foliowy jest syntetyczną formą folianu, która jest redukowana przez reduktazę dihydrofolianową, a następnie dalej metabolizowana. Ostatnie doniesienia sugerują, że maksymalna zdolność do tego procesu jest ograniczona i wykryto niezmetabolizowany kwas foliowy w krążeniu. Biologiczne skutki niezmetabolizowanego kwasu foliowego są nieznane. Naturalna forma kwasu foliowego - kwas (6S)-5-metylotetrahydrofoliowy (metafolina) - może być lepszą alternatywą, ponieważ nie musi być redukowana w jelicie cienkim. Metafolina jest obecnie stosowana w niektórych prenatalnych multiwitaminach. W 2020 r. zaprojektowano badanie randomizowane, sprawdzające, czy kwas (6S)-5-metylotetrahydrofoliowy jest tak samo skuteczny jak kwas foliowy w zwiększaniu stężenia kwasu foliowego we krwi podczas ciąży. Wyniki te będą miały istotne znaczenie dla zaleceń położniczych dotyczących suplementacji folianów u kobiet ciężarnych [8, 41].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe wchodząc w skład fotoreceptorów siatkówki wpływają na prawidłowy rozwój oka i komórek nerwowych, jak również na wydłużenie czasu trwania ciąży (zmniejszając ryzyko porodu przedwczesnego) oraz na wzrost masy urodzeniowej noworodka (bez zwiększania ryzyka makrosomii).

Jednym z najważniejszych składników diety z grupy długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 jest kwas dokozaheksaenowy (DHA, 22:6n-3) [2]. Większość kobiet w ciąży nie spożywa ryb kilka razy w tygodniu lub spożywa ryby o niedostatecznej zawartości DHA. W przypadku kobiet, które nie są w stanie lub nie chcą spożywać ryb bogatych w DHA, zaleca się spożywanie suplementów diety lub żywności wzbogaconej w celu osiągnięcia spożycia DHA w ilości co najmniej 200 do 300 mg/dobę. Istnieją przekonujące dowody na niekorzystne skutki neurologiczne i neurorozwojowe u niemowląt oraz małych dzieci, związane z ekspozycją na metylortęć podczas rozwoju płodowego z powodu spożywania ryb przez matkę w czasie ciąży. Dioksyny i polichlorowane bifenyle obecne w zanieczyszczonych rybach mogą również stanowić zagrożenie zarówno dla niemowląt, jak i dorosłych [9, 42].

Jod jest niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania tarczycy i produkcji przez nią hormonów regulujących rozwój i funkcjonowanie m.in. układu nerwowego, mięśni, serca i nerek. Niedostateczna podaż jodu w diecie kobiety ciężarnej może skutkować niedorozwojem umysłowym dziecka, zwiększa także ryzyko poronień, wewnątrzmacicznego obumarcia ciąży, porodu przedwczesnego oraz wrodzonej niedoczynności tarczycy u dziecka [4]. Aktualnie zalecana dobową dawką jodu dla kobiet planujących ciążę wynosi 200 mikrogramów na dobę [2].

Witamina D3 pozwala na utrzymywanie prawidłowej gęstości mineralnej kości, hamowanie nadmiernej proliferacji, stymulowanie różnicowania komórek w układzie krwiotwórczym oraz modulowanie funkcji układu odpornościowego. Niedobór witaminy D może zwiększać ryzyko powikłań ciąży, takich jak: cukrzyca ciążowa, bakteryjne zakażenia pochwy i niska masa urodzeniowa noworodków, a także zwiększać ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego [10]. Witamina D3 powinna być stosowana u kobiet planujących ciążę w dawce 2000 IU na dobę [2]. Stężenie 25-hydroksywitaminy [25(OH)D] w surowicy matki stopniowo spada w czasie ciąży z powodu fizjologicznych potrzeb związanych z rozwojem płodu. Suplementacja witaminą D podczas ciąży u kobiet z niedostatecznym poziomem witaminy D może poprawić wzrost płodu i zmniejszyć ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego i cukrzycy ciążowej. Matki z wystarczającym stężeniem witaminy D mają rzadziej potomstwo z wadami szklia, deficytem uwagi oraz zaburzeniami nadpobudliwości i autyzmu. Wyższe dawki witaminy D mogą dawać lepsze efekty zarówno dla matki jak i dziecka. Niedostateczny poziom witaminy D w surowicy kobiety ciężarnej wiąże się z wyższym ryzykiem obniżenia zawartości minerałów w kościach, wad szklia i nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi u ich potomstwa [22, 43].

Rekomendowana jest także suplementacja żelaza u kobiet planujących ciążę, u których istnieją czynniki ryzyka wystąpienia niedokrwistości, takie jak stosowanie diety wegańskiej, zaburzenia wchłaniania oraz obfite krwawienia miesiączkowe w wywiadzie. Zalecana dawka to minimum 18 mg przed ciążą, a następnie ze względu na wysokie ryzyko niekorzystnego działania żelaza we wczesnej ciąży suplementacja włączana jest ponownie po ukończeniu 8 tygodnia ciąży. W wielu publikacjach podkreśla się zwiększoną częstość wad rozwojowych przy suplementacji żelaza we wczesnej ciąży [2].

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości i rodzaju stosowanych suplementów diety w okresie przedkoncepcyjnym wśród polskich kobiet – mieszkanek województwa lubelskiego, w czasie przed pandemią SARS-Covid-19.

Material i metody

Badania ankietowe zostały przeprowadzone w grupie populacyjnej 260 losowo wybranych kobiet. Zostały one poproszone o anonimowe wypełnienie ankiety dotyczącej potencjalnego spożycia suplementacji przed zajściem w ciążę i podczas ciąży. Pytania zawarte w kwestionariuszu dotyczyły częstości i rodzaju zażywanych suplementów diety. Ankieta miała także na celu zapoznanie się z ogólnymi danymi badanych kobiet, tzn. ich wiekiem, miejscem i warunkami mieszkalnymi oraz wykształceniem.

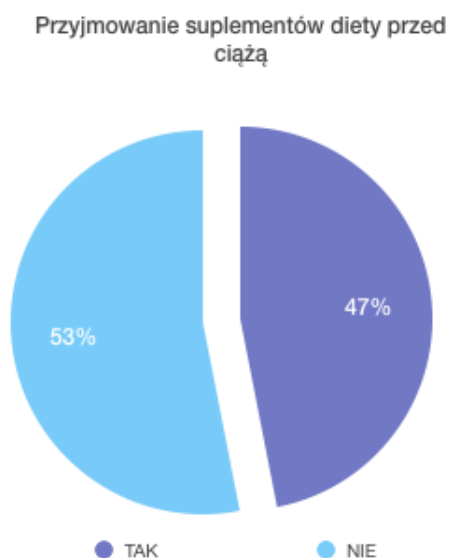
Do analizy statystycznej wykorzystano program Microsoft Excel. W opracowaniu otrzymanych wyników zastosowano test niezależności Chi², współczynnik korelacji Pearsona oraz współczynnik korelacji Spearmana. We wszystkich przeprowadzonych analizach przyjęto poziom istotny statystycznie przy wartości $p = 0,05$.

Wyniki

Średni wiek badanych wyniósł 31 lat. Najmłodsza pacjentka miała 19 lat, a najstarsza 43 lata. W badaniu wzięły udział osoby z wykształceniem podstawowym (2%), średnim (27%) i wyższym (71%). Respondentki oceniły swoją sytuację materialną przeciętnie jako dobrą. Żadna z ankietowanych pacjentek nie udzieliła odpowiedzi, że jej sytuacja materialna jest zła.

Przed ciążą 122 kobiety (47%) przyjmowały przynajmniej jeden suplement diety. Aż 53% badanych kobiet nie przyjmowało żadnych suplementów diety przed ciążą (Rycina 1).

Rycina 1. Rozkład procentowy w badanej grupie pod względem przyjmowania przynajmniej jednego suplementu diety przed ciążą.

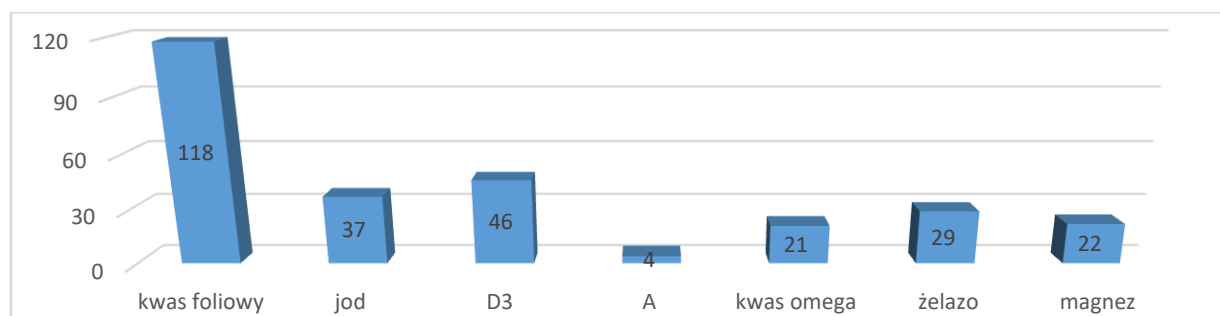


Przyjmowanie poszczególnych składników diety przez badane kobiety przed ciążą zostało przedstawione w Tabeli 1 oraz na Rycinie 2. Najczęściej przyjmowanymi suplementami diety były kwas foliowy oraz witamina D, najrzadziej - witamina A.

Tabela 1. Stosowanie suplementów przed ciążą

Składnik	Stosowany	Niestosowany
kwask foliowy	118 (45%)	142 (55%)
jod	37 (14%)	223 (86%)
witamina D3	46 (18%)	214 (82%)
witamina A	4 (2%)	256 (98%)
kwasy omega	21 (8%)	239 (92%)
żelazo	29 (11%)	231 (89%)
magnez	22 (8%)	238 (92%)

Rycina 2. Stosowanie suplementów diety przed ciążą



Nie wykazano zależności między stosowaniem w okresie przedciążowym suplementów diety a wiekiem (test $\chi^2 = 10,92$; $p = 0,053$; współczynnik korelacji Spearmana – istotny, ale słaby ($R = 0,16$); Tabela 2), miejscem zamieszkania (test $\chi^2 = 5,44$; $p = 0,25$; współczynnik korelacji Spearmana nieistotny; Tabela 3) oraz sytuacją materialną badanych kobiet (test $\chi^2 = 1,91$; $p = 0,38$; współczynnik korelacji Spearmana nieistotny; Tabela 4).

Tabela 2. Stosowanie suplementów przed ciążą w zależności od wieku

Przedział wiekowy	Brak suplementacji przed ciążą	Suplementacja przed ciążą
Wiek ≤ 20 lat	4 (100%)	0
Wiek > 20 i ≤ 25 lat	22 (69%)	10 (31%)
Wiek > 25 i ≤ 30 lat	44 (59%)	31 (41%)
Wiek > 30 i ≤ 35 lat	45 (45%)	56 (55%)
Wiek > 35 i ≤ 40 lat	20 (51%)	19 (49%)
Wiek > 40 lat	3 (43%)	4 (57%)

Suplementy diety przed ciążą były przyjmowane najchętniej przez kobiety w wieku powyżej 40 roku życia (57%), a nie były stosowane wcale u kobiet w wieku poniżej 20 lat.

Tabela 3. Stosowanie suplementów przed ciążą w zależności od miejsca zamieszkania

Miejsce zamieszkania	Brak suplementacji przed ciążą	Suplementacja przed ciążą
Wieś	65 (59%)	46 (41%)
Miasto < 50 tysięcy mieszkańców	25 (57%)	19 (43%)
Miasto 51 – 100 tysięcy mieszkańców	14 (48%)	15 (52%)
Miasto >100 tysięcy mieszkańców	33 (45%)	40 (55%)

Suplementację przed ciążą najchętniej przyjmowały kobiety zamieszkujące miasta powyżej 51 tysięcy mieszkańców.

Tabela 4. Stosowanie suplementów przed ciążą w zależności od sytuacji materialnej

Sytuacja materialna	Brak suplementacji przed ciążą	Suplementacja przed ciążą
Przeciętna	10 (42%)	14 (68%)
Dobra	88 (53%)	77 (47%)
Bardzo dobra	40 (58%)	29 (42%)

Suplementację przed ciążą najchętniej przyjmowały kobiety oceniające swoją sytuację materialną jako przeciętną.

Istnieje zależność między suplementacją przed ciążą, a poziomem wykształcenia (test $\chi^2 = 16,08$; $p = 0,00006$). Współczynnik korelacji Spearmana istotny, niski ($R=0,25$; $p=0,00005$). Oznacza to, że osoby z wyższym wykształceniem częściej przyjmowały suplementy przed ciążą. (Tabela 5).

Tabela 5. Liczebność kobiet stosujących suplementy diety przed ciążą względem wykształcenia.

Wykształcenie	Brak suplementacji przed ciążą	Suplementacja przed ciążą
podstawowe/średnie	55 (40%)	83 (60%)
wyższe	21 (17%)	101 (83%)

Wśród kobiet z wyższym wykształceniem, 83% przyjmowało suplementację przed ciążą, podczas gdy wśród kobiet z wykształceniem podstawowym lub średnim suplementację stosowało 60% badanych.

Istnieje zależność między suplementacją kwasu foliowego przed ciążą, a poziomem wykształcenia (test $\chi^2 = 18,00$; $p = 0,00002$). Współczynnik korelacji Spearmana istotny, niski ($R=0,26$; $p=0,00002$). Oznacza to, że kobiety z wyższym wykształceniem częściej przyjmowały kwas foliowy przed ciążą (Tabela 6).

Tabela 6. Liczebność kobiet stosujących suplementację kwasu foliowego przed ciążą względem wykształcenia.

Wykształcenie	Brak suplementacji kwasu foliowego przed ciążą	Suplementacja kwasu foliowego przed ciążą
podstawowe/średnie	57 (75%)	19 (25%)
wyższe	85 (46%)	99 (54%)
Razem	52 (20%)	208 (80%)

Wśród kobiet z wyższym wykształceniem 54% przyjmowało preparaty zawierające kwas foliowy przed ciążą, zaś wśród kobiet z wykształceniem podstawowym lub średnim - jedynie 25%.

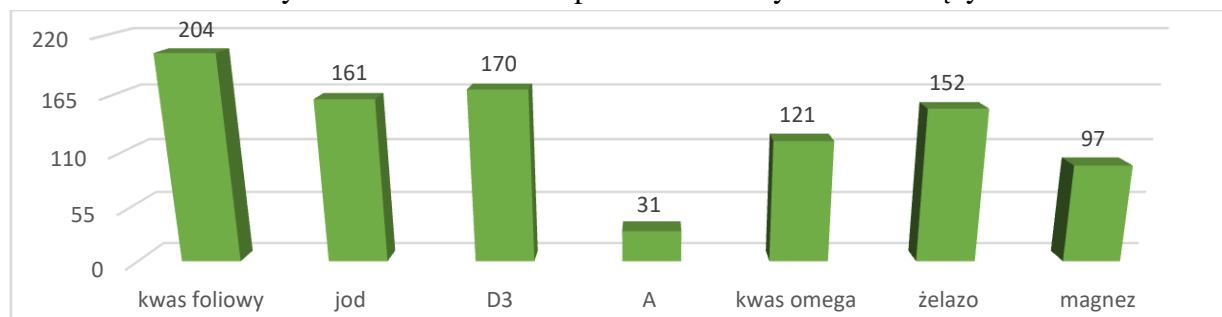
W pracy wykazano również zależność między suplementacją przed ciążą a planowaniem ciąży (test $\chi^2 = 14,84$; $p = 0,00012$). Współczynnik korelacji Spearmana był istotny, ale niski ($R=0,24$; $p=0,0001$). Oznacza to, że osoby planujące ciążę częściej przyjmowały suplementy przed ciążą. W szczególności zależność ta dotyczyła przyjmowania kwasu foliowego przed planowaną ciążą (45% badanych; $R=0,26$; $p=0,00002$). Oznacza to, że osoby z wyższym wykształceniem częściej przyjmowały kwas foliowy, gdy ciążę planowały.

Świadomość kobiet w odniesieniu do suplementacji w trakcie trwania ciąży istotnie wzrastała. Kobiety przyjmowały dużo więcej suplementów w ciąży niż przed ciążą. W trakcie ciąży 215 badanych przyjmowało przynajmniej jeden suplement, co stanowiło 83% badanej grupy. Średnia suplementacja przed ciążą wynosiła 0,48, zaś w czasie ciąży istotnie wzrosła i wynosiła 0,83 (Tabela 7, Rycina 3).

Tabela 7. Porównanie stosowania suplementów przed ciążą i w czasie ciąży

Suplementowany składnik	przed ciążą		w ciąży	
	stosowany	niestosowany	stosowany	niestosowany
kwask foliowy	118 (45%)	142 (55%)	204 (79%)	53 (21%)
jod	37 (14%)	223 (86%)	161 (62%)	97 (38%)
witamina D3	46 (18%)	214 (82%)	170 (66%)	88 (34%)
witamina A	4 (2%)	256 (98%)	31 (12%)	227 (88%)
kwasy omega	21 (8%)	239 (92%)	121 (47%)	137 (53%)
żelazo	29 (11%)	231 (89%)	152 (59%)	106 (41%)
magnez	22 (8%)	238 (92%)	97 (38%)	161 (62%)

Rycina 3. Stosowanie suplementów diety w czasie ciąży



Zarówno przed ciążą jak i w trakcie trwania ciąży najchętniej przyjmowanym suplementem diety był kwas foliowy (odpowiednio 45% i 79%). Najrzadziej kobiety suplementowały witaminę A, jedynie 2% z nich przed ciążą oraz 12% podczas ciąży.

Dyskusja

Optymalne zdrowie matki i odżywianie przed ciążą jest ważne, aby zmniejszyć ryzyko złych wyników porodu. W Stanach Zjednoczonych 45% ciąż jest niezamierzonych, a zatem kobiety nie otrzymują opieki przed poczęciem. Odstęp między ciążami może być dla kobiet momentem krytycznym do odbudowy zasobów odżywczych [26].

Najsilniejszy związek z niewystarczającym stosowaniem multiwitamin występuje u pacjentów z wykształceniem niższym niż średnie. W połączeniu z poziomem wykształcenia młodszy wiek (poniżej 25 roku życia) może stanowić kluczową grupę docelową. Te dwa czynniki są szczególnie ważne, ponieważ młodsze kobiety (w wieku 18–24 lat) mają z jednej strony wysoki wskaźnik niezamierzonych ciąż, a z drugiej strony - najmniejszą wiedzę (6%) ze wszystkich grup wiekowych na temat korzyści płynących z kwasu foliowego [15]. Ważną grupę docelową stanowią także kobiety kwalifikujące się do ubezpieczenia publicznego [26].

Wśród składników, które powinny być suplementowane przez kobiety w okresie prekonceptyjnym, ciążowym i laktacyjnym znajduje się kwas foliowy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, jod i witamina D3 [2]. Z badań amerykańskich wynika, że dieta znacznej części populacji kobiet w wieku rozrodczym nie pokrywa zapotrzebowania na mikroelementy i witaminy. Sytuacja ta dotyczy zwłaszcza kobiet o niskim poziomie socjoekonomicznym, palących oraz ciężarnych [13].

W naszym badaniu zaledwie 122 kobiety na 260 losowo wybranych mieszkańek województwa lubelskiego, tj. 47% całej grupy, przyjmowało co najmniej jeden suplement diety przed ciążą. W badaniu z 2020 roku wykazano, że kobiety aktywnie planujące ciążę częściej zgłaszały przyjmowanie kwasu foliowego (75,2% vs 30,6%, $p < 0,001$), jodu (29,8% vs 16,2%, $p = 0,01$), i/lub suplementację witaminy D (38,9% vs 22,5%, $p = 0,003$) w porównaniu z matkami, które ciąży nie planowały [25].

W przeprowadzonym przez nas badaniu kwas foliowy (45%) był najczęściej przyjmowanym składnikiem suplementowanym przez kobiety planujące ciążę. Nasze wyniki dotyczące przyjmowania kwasu foliowego przez kobiety w okresie prekonceptyjnym są zastanawiające, biorąc pod uwagę, że większość ankietowanych pacjentek miała wyższe wykształcenie i co najmniej dobrą sytuację materialną. Od wielu lat z powodu niedostatecznej wiedzy młodych kobiet o roli kwasu foliowego na rozwój zarodka i płodu rekomenduje się konieczność prowadzenia edukacji żywieniowej. Powszechnie zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym przyjmowały kwas foliowy, gdyż nie wszystkie ciążę są planowane [15]. Bezdyskusyjne jest znaczenie niedoboru kwasu foliowego u ciężarnej dla powstawania wad cewy nerwowej i prawidłowego rozwoju układu nerwowego płodu.

Duży odsetek kobiet nie spełniał holenderskich zaleceń dotyczących spożycia kwasu foliowego (50%) [44]. Jest to zgodne z wcześniejszymi badaniami przeprowadzonymi wśród holenderskich ciężarnych, gdzie 31% kobiet o niższym statusie społeczno-ekonomicznym i 63% kobiet o wyższym statusie społeczno-ekonomicznym stosowało suplement kwasu foliowego przed poczęciem [32]. Jest to również zgodne z doniesieniami o stosowaniu suplementów kwasu foliowego na poziomie 40–51% w okresie przed poczęciem w Australii [33,34]. Inne badania opisujące stosowanie suplementów podczas ciąży wykazały, że aż 95% kobiet w ciąży stosowało suplementy, przy czym najczęściej zgłaszane były suplementy multiwitaminowe i suplementy kwasu foliowego [35,36,37]. Badania te wskazują, że spożycie kwasu foliowego może być wyższe w późniejszym okresie ciąży. Jednak, aby zmniejszyć ryzyko wad cewy nerwowej, należy zapewnić odpowiednią podaż folianów w okresie okołokoncepcyjnym [31].

W związku z tym, wysoki odsetek nieodpowiedniego spożycia kwasu foliowego obserwowany w naszym badaniu pozostaje poważnym problemem.

Silny związek między całkowitym spożyciem kwasu foliowego a poziomem folianu w osoczu jest poparty metaanalizą, wykorzystującą dane pochodzące głównie od kobiet niebędących w ciąży i niekarmiących piersią w wieku rozrodczym, zgłaszających 47% wzrost stężenia kwasu foliowego w osoczu przy podwojeniu całkowitego spożycia folianów [38]. Okazuje się jednak, że w badaniu przeprowadzonym w grupie berlińskich pacjentek, prawie dwie trzecie kobiet w ciąży nie przyjmuje kwasu foliowego, zwłaszcza te, które nie mają wysokich dochodów, nie są dobrze wykształcone, są młode oraz nie planowały ciąży. Dodatkowo wskaźnik suplementacji jest niższy wśród kobiet niebędących Niemkami oraz nie mówiących po niemiecku [17]. Podobnie, u większości japońskich kobiet ciężarnych (tj. u 92,6% w całej populacji; 84,5-96,2% w różnych regionach). Na podstawie analizy wieloczynnikowej regresji logistycznej stwierdzono, że młodszy wiek, stan niezamężny, niższy dochód rodziny, wielodzietność, poczęcie naturalne i brak historii poronień samoistnych są czynnikami determinującymi niedostateczną suplementację kwasem foliowym [18].

W naszym badaniu tylko 18% badanych przyjmowało witaminę D przed ciążą. W badaniu duńskim 45% kobiet stosowało suplement witaminy D w okresie prekonceptyjnym [44], podczas gdy w Australii tylko 14% uczestniczek, również głównie z wyższym wykształceniem, stosowało suplement witaminy D w ciąży trzech miesięcy poprzedzających poczęcie [39].

Kobiety ciężarne i karmiące piersią są grupą narażenia na wzmożoną utratę wapnia z kości. Obecnie uważa się, że witamina D₃ powinna być stosowana u kobiet planujących ciążę w dawce 2000 UI na dobę. Niedobór witaminy D₃ może być przyczyną zaburzeń gospodarki mineralnej i wapniowo-fosforanowej prowadzących do osteopenii, a następnie osteoporozy [2]. Potwierdzono również, że suplementacja witaminą D₃ obniża ryzyko wystąpienia bakteryjnej waginozy, korelującej z niektórymi powikłaniami ciąży [44]. Niedobór witaminy D może mieć konsekwencje zarówno dla matki jak i dla dziecka; wśród powikłań wymieniane są także m.in. stan przedrzucawkowy i cukrzyca ciążowa. Przedciążowa suplementacja witaminy D jest zalecana także w celu poprawy stanu zdrowia jamy ustnej, ponieważ jej niedostateczny poziom jest związany z chorobami przyzębia u ciężarnych, które zwiększają ryzyko porodu przedwczesnego [20].

Witamina D jest niezbędna dla prawidłowej budowy kości i homeostazy wapnia. W ostatnich latach podkreśla się jej rolę w funkcjach immunomodulujących. Oprócz wpływu na fizjologię człowieka, witamina D bierze udział w różnicowaniu i proliferacji modulatorów układu odpornościowego, ekspresji interleukin i reakcjach przeciwdrobnoustrojowych. Ponadto wykazano, że witamina D jest syntetyzowana w kobiecych tkankach rozrodczych i poprzez modulację układu odpornościowego wpływa na okres okołokonceptyjny i wyniki rozrodcze. Komórki B, limfocyty T, makrofagi i komórki dendrytyczne mogą brać udział w aktywacji witaminy D, a tym samym w procesach zachodzących od zapłodnienia i implantacji po utrzymanie ciąży. Ekspresja receptora witaminy D₃ została stwierdzona w jajniku, endometrium, doczesnej i łożysku. Nieodpowiednie stężenie witaminy D jest związane z nawracającymi niepowodzeniami implantacji i utratą ciąży oraz z powikłaniami przebiegu ciąży, takimi jak stan przedrzucawkowy [21].

We wcześniejszych badaniach wykazano, że obniżenie poziomu witaminy D poniżej 20 ng/ml jest związane z dwukrotnym wzrostem ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego. Ponadto, u noworodków matek ze stanem przedrzucawkowym dwukrotnie częściej stwierdzano stężenie 25(OH)D poniżej 15 ng/ml. U potomstwa wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu, choroby wieńcowej serca i zespołu metabolicznego w dorosłym życiu.

Różne towarzystwa rekomendują odmienne zalecenia dietetyczne dotyczące zapotrzebowania na jod kobiet niebędących w ciąży, ciężarnych i karmiących piersią, wahają się one od 150 µg do 290 µg dziennie. Suplementacja jodem u kobiet w wieku prokreacyjnym, w ciąży lub w czasie laktacji ma na celu zapobieganie oraz leczenie niedoboru jodu i jego następstw, zarówno u kobiety, jak i u jej dziecka [27].

Od 1960 roku WHO przeciwdziała negatywnym skutkom związanych z brakiem odpowiedniej ilości jodu w naszym organizmie m.in. poprzez jodowanie soli kuchennej. Sposób ten jest bardzo skuteczny a przy tym relatywnie niedrogi. W Polsce od 1996 r., zgodnie z zarządzeniem Ministra Zdrowia, została wprowadzona profilaktyka oparta na obowiązkowym jodowaniu soli spożywczej przez producentów. Rozporządzenie to w prawie niezmienionej formie obowiązuje do dnia dzisiejszego. Zostało również wprowadzone zalecenie o dodatkowym suplementowaniu jodu dla każdej kobiety w ciąży i w okresie karmienia piersią. Wśród dzieci i dorosłych nie odnotowuje się znacznych niedoborów jodu, co potwierdza WHO, uznając aktualnie Polskę za kraj z odpowiednim poziomem spożycia jodu. W badaniach wykonanych przez Instytut Matki i Dziecka w Warszawie oraz przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi wykazano, że tylko około 50% kobiet w ciąży otrzymuje zalecaną dodatkową dawkę jodu. Z naszych badanych 62% kobiet przyjmowało preparaty zawierające jod lecz tylko 14% przyjmowało je w okresie prekonceptyjnym [2].

Według ogólnych zaleceń kobiety ciężarne powinny stosować suplementację jodku potasu w dawce 150 µg, a w przypadku kobiet planujących ciążę zalecane jest dodatkowe 50 µg. Niedobory jodu prowadzą do zaburzeń rozwoju psychomotorycznego oraz zespołu nadreaktywności ruchowej, a nawet kretynizmu u dziecka [1]. Ponadto niedoczynność tarczycy u ciężarnej związana z niedoborem jodu powoduje wzrost ryzyka poronień, porodów przedwczesnych, niedoczynności tarczycy u płodu i noworodka [2].

Bardzo istotna podczas trwania ciąży lub jej planowania jest odpowiednia podaż wielonienasyconych kwasów tłuszczowych o konfiguracji omega-3. W badaniach Teresy Grzelak i wsp. [1] prawie 33% ciężarnych lub planujących ciążę deklarowało suplementację tych związków. Nasze respondentki deklarowały w 47% suplementację wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w ciąży i 8% przed ciążą. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych w Australii, gdzie 9% kobiet stosowało suplement tranu rybiego w ciągu trzech miesięcy przed poczęciem [24].

Kwas omega-3 (kwas dokozaheksaenowy) jest jednym z najważniejszych składników diety w czasie ciąży i laktacji. Kobietom, które mogą zajść w ciążę, są w ciąży lub karmią piersią, na ogół zaleca się spożywanie dwóch lub trzech cotygodniowych porcji różnych rodzajów ryb o wysokiej zawartości kwasów tłuszczowych omega-3 i niskiej zawartości rtęci. Dostępnych jest wiele produktów wzbogaconych w DHA, w tym jogurt, mleko i jajka [9]. W przypadku niskiego spożycia ryb i braku innych źródeł DHA, należy przyjmować co najmniej 600 mg DHA dziennie, a w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego proponuje się przyjmowanie nawet 1000 mg DHA dziennie [2]. Zapewnienie prawidłowej zawartości w diecie i dostępności DHA dla organizmu podczas ciąży i laktacji może wpływać na rozwój psychomotoryczny, funkcje poznawcze dziecka, ostrość widzenia oraz zmniejsza ryzyko rozwoju depresji, nadciśnienia tętniczego, alergii, astmy oraz cukrzycy typu 1 w dorosłym życiu. Dla matki korzyścią jest obniżenie ryzyka wystąpienia depresji poporodowej. Natomiast według artykułu Emily Oken i wsp. nie ma wyraźnych dowodów na to, że kwasy omega-3 w czasie ciąży poprawiają rozwój neurologiczny potomstwa [9].

Witamina A (retinol) jest związkiem o działaniu przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym i antyproliferacyjnym [4]. W naszych badaniach tylko 2% kobiet w okresie prekonceptyjnym stosowało preparaty zawierające w swoim składzie również witaminę A.

Nie jest to jednak niepokojący wynik, ponieważ nadmiar witaminy A jest dla organizmu toksyczny i może być przyczyną wad wrodzonych u płodu (wady twarzoczaszki, wodogłowie, małogłowie oraz wady układu krążenia). Do najbogatszych źródeł pokarmowych witaminy A należą: tran rybi, wątroba i podroby, mleko i jego przetwory, żółtko jaj. Należy jednak pamiętać, że kobiety w ciąży są bardziej narażone na jej niedobór. Ich codzienne zapotrzebowanie to 770 µg [23].

Ciężarne są w grupie osób o podwyższonym ryzyku niedoboru żelaza, dlatego też u kobiet z niedokrwistością przed planowaną ciążą powinno się suplementować żelazo w formie doustnej. Po zajściu w ciążę przyjmowanie preparatów żelaza powinno być wznowione dopiero po ukończeniu 8 tygodnia ciąży ze względu na wzrost ryzyka niekorzystnego działania żelaza na rozwijający się zarodek, w tym wzrost ryzyka wad rozwojowych [2]. Z naszych badań wynika, że 11% kobiet przyjmowało preparaty żelaza przed ciążą, a 59% kobiet w ciąży. Niedokrwistość z niedoboru żelaza została rozpoznana u 38 z 260 badanych pacjentek. W badaniu Teresy Grzelak i wsp. [1] przyjmowanie preparatów żelaza deklarowało 22,45% badanych kobiet w ciąży lub ją planujących.

Można zwrócić uwagę, że mimo iż w badanej grupie dominowały pacjentki z wyższym wykształceniem suplementacja przedciążowa była niedostateczna zwłaszcza w aspekcie jodu i witaminy D. Pomimo, że o kwasie foliowym edukowana jest już młodzież w wieku szkolnym, jedynie niespełna połowa respondentek pamiętała o tym przed ciążą.

Wnioski

1. Nieznaczna większość kobiet (53%) w okresie prekonceptyjnym nie przyjmowała suplementów diety. Najczęściej przyjmowany był kwas foliowy (45%), najrzadziej - witamina A (2%).
2. Częstość stosowania suplementów diety przez kobiety w okresie prekonceptyjnym nie koreluje z ich miejscem zamieszkania, sytuacją materialną ani wiekiem, jednakże ma związek z poziomem wykształcenia - osoby z wyższym wykształceniem częściej przyjmowały suplementy przed ciążą niż pacjentki o niskim i średnim wykształceniu.
3. U kobiet planujących ciążę zaobserwowano częstszą suplementację składników odżywczych, w szczególności kwasu foliowego.
4. Świadomość kobiet w odniesieniu do suplementacji w trakcie trwania ciąży wzrasta. Kobiety przyjmują dużo więcej suplementów będąc w ciąży niż przed ciążą.
5. Brak stosowania suplementów diety przez kobiety planujące ciążę może negatywnie wpływać na stan zdrowia matki i dziecka. Kobiety w okresie prekonceptyjnym powinny być uświadamiane o konieczności stosowania wybranych suplementów odżywczych.

Contribution of authors:

M. Szwed - study concept and design; acquisition of data; analysis and interpretation of data; critical revision of the manuscript for important intellectual content

K. Iwaniszyn-Zapołoch — study concept and design; acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support

Ż. Kimber-Trojnar - critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision

M. Wierzchowska-Opoka - technical support

B. Leszczyńska-Gorzelałak- study supervision

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Bibliografia

1. Grzelak T, Suliga K, Sperling M, Pelczyńska M, Czyżewska K. Ocena stosowania suplementów diety wśród kobiet ciężarnych lub planujących ciążę. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 1, 8–1. Polish.
2. Karowicz-Bilińska A, Nowak-Markwitz E, Opala T, Oszukowski P, Poręba R, Spaczyński M. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania witamin i mikroelementów u kobiet planujących ciążę, ciężarnych i karmiących. *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego 2011–2015. Ginekol Pol.* 5/2014, 85, 395-399. Polish.
3. McKenna E, Hure A, Perkins A, Gresham E. Dietary Supplement Use during Preconception: The Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Nutrients* 2017, 9, 1119.
4. Makowska-Donajska M, Hirnle L. Suplementacja witamin i składników mineralnych podczas ciąży. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2017 tom 2, nr 4, strony 166–172. Polish.
5. Suplementy diety — korzyści i zagrożenia. Jarosz M, Stoś K, Respondek W, et al. *Stand Med.* 2008; 10(35). Polish.
6. Bean LJ, Allen EG, Tinker SW, Hollis ND, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary L, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Dooley KJ, Freeman SB, Sherman SL. Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91(10): 885–893.
7. Bomba-Opoń D, Hirnle L, Kalinka J, Seremak-Mrozikiewicz. A Suplementacja folianów w okresie przedkoncepcyjnym, w ciąży i połogu. *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2017 tom 2, nr 5, strony 210–214. Polish.
8. Seremak-Mrozikiewicz A, Metafolin--alternative for Folate Deficiency Supplementation in Pregnant Women, *Ginekol Pol*, 84 (7), 641-6 Jul 2013.
9. Emily Oken, Vincenzo Berghella,, Vanessa A Barss. Fish consumption and marine omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy. <https://www.uptodate.com/contents/fish-consumption-and-marine-omega-3-fatty-acid-supplementation-in-pregnancy#H3570128464>
10. Rzeźnik M, Suliburska J. Suplementacja witaminowo-mineralna u kobiet w wieku prekonceptyjnym. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 3, 106–110. Polish.
11. Shah PS, Ohlsson A. Effects of prenatal multi micronutrients supplementation on pregnancy outcomes a meta analysis. *CMAJ.* 2009, 180, 12-20.
12. Hamułka J, Wawrzyniak A, Pawłowska R. Ocena spożycia witamin i składników mineralnych z suplementami diety przez kobiety w ciąży. *Rocz. Państw. Zakł. Hig.* 2010; 61: 269–275. Polish.
13. Scholl TO, Hediger ML, Bendich A, Schall JI, Smith WK, Krueger PM. Use of multivitamin/mineral prenatal supplements: influence on the outcome of pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 1997 Jul. 15,146, 2, 134–141.
14. Dudek M, Kocylowski R, Kokocińska K, Kuźniacka I, Lewicka I, Suliburska J. Ocena podaży żelaza i kwasu foliowego u kobiet w wieku rozrodczym. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2017, tom 8, nr 2, 88–95. Polish.
15. Ehmke vel Emczyńska E, Kunachowicz H. Badanie ankietowe wśród kobiet w wieku rozrodczym dotyczące pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej. *Hygiene Public Health* 2011; 46(1): 47-50. Polish.

16. Bieżanowska-Kopeć R, Leszczyńska T, Pisulewski PM. Oszacowanie zawartości folianów i innych witamin z grupy B w dietach młodych kobiet (20-25 lat) z województwa małopolskiego. *Zywn Nauk Technol* Ja. 2007; 6(55): 352-358. Polish.
17. Wyka J, Mikołajczak J. Podaż kwasu foliowego w racjach pokarmowych Wrocławianek w wieku 20-25 lat oraz ocena wiedzy o jego znaczeniu dla zdrowia. *ROCZN PZH*. 2007; 58: 633-540. Polish.
18. Kapka-Skrzypczak L, Niedźwiecka J, Skrzypczak M, Wojtyła A. Kwas foliowy – skutki niedoboru i zasadność suplementacji. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 2012, Tom 18, Nr 1, 65-69. Polish.
19. Grundmann M, von Versen-Höyneck F. Vitamin D – roles in women’s reproductive health. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011, 9, 146.
20. Boggess KA, Espinola JA, Moss K et al.: Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J Periodontol* 2010; 82(2): 195-200.
21. Misiorowska J, Misiorowski W. Rola witaminy D w ciąży. *Postępy Nauk Medycznych*, t. XXVII, nr 12, 2014. Polish.
22. Otto-Buczowska E, Chwalba A. Witamina D w zaburzeniach metabolizmu glukozy. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2017, tom 11, nr 2, 47–53. Polish.
23. Jarosz M. i wsp. Witaminy. W: Jarosz M. (red.). *Normy żywienia dla populacji polskiej — nowelizacja*. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2012. Polish.
24. Livock M, Anderson PJ, Lewis S, Bowden S, Muggli E, Halliday J. Maternal micronutrient consumption periconceptionally and during pregnancy: A prospective cohort study. *Public Health Nutr*. 2017, 20, 294–304.
25. Chivers BR, Boyle JA, Lang AY, Teede HJ, Moran LJ, Harrison CL. Preconception Health and Lifestyle Behaviours of Women Planning a Pregnancy: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2020;9(6):1701.
26. Roppel R, D’Amico F, Cui K, Srinivasan S. Predictors of Insufficient Preconception Multivitamin Use: An IMPLICIT Network Study. *PRiMER*. 2020;4:9.
27. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, Ota E, De-Regil LM. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD011761.
28. Bibbins-Domingo K et al. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150:626.
29. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28:680.
30. Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA, et al. Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol* 2008; 167:867.
31. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010;10 doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub2
32. De Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Ten years after the dutch public health campaign on folic acid: The continuing challenge. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2008;64:539–543. doi: 10.1007/s00228-007-0446-6.

33. Livock M, Anderson PJ, Lewis S, Bowden S, Muggli E, Halliday J. Maternal micronutrient consumption periconceptionally and during pregnancy: A prospective cohort study. *Public Health Nutr.* 2017;20:294–304. doi: 10.1017/S1368980016002019.
34. McKenna E, Hure A, Perkins A, Gresham E. Dietary supplement use during preconception: The Australian longitudinal study on women's health. *Nutrients.* 2017;9:1119. doi: 10.3390/nu9101119.
35. Dubois L, Diasparra M, Bedard B, Colapinto CK, Fontaine-Bisson B, Morisset AS, Tremblay RE, Fraser WD. Adequacy of nutritional intake from food and supplements in a cohort of pregnant women in Quebec, Canada: The 3D cohort study (Design, Develop, Discover) *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;106:541–548. doi: 10.3945/ajcn.117.155499.
36. Arkkola T, Uusitalo U, Pietikainen M, Metsala J, Kronberg-Kippila C, Erkkola M, Veijola R, Knip M, Virtanen SM, Ovaskainen ML. Dietary intake and use of dietary supplements in relation to demographic variables among pregnant Finnish women. *Br. J. Nutr.* 2006;96:913–920. doi: 10.1017/BJN20061929.
37. Gomez MF, Field CJ, Oltstad DL, Loehr S, Ramage S, McCargar LJ, Team A.P.S. Use of micronutrient supplements among pregnant women in Alberta: Results from the Alberta Pregnancy Outcomes and nutrition (APrON) cohort. *Matern. Child Nutr.* 2015;11:497–510. doi: 10.1111/mcn.12038.
38. Berti C, Fekete K, Dullemeijer C, Trovato M, Souverein OW, Cavelaars A, Dhonukshe-Rutten R, Massari M, Decsi T, Van't Veer P. Folate intake and markers of folate status in women of reproductive age, pregnant and lactating women: A meta-analysis. *J. Nutr. Metab.* 2012;2012:1–13. doi: 10.1155/2012/470656.
39. Livock, M.; Anderson, P.J.; Lewis, S.; Bowden, S.; Muggli, E.; Halliday, J. Maternal micronutrient consumption periconceptionally and during pregnancy: A prospective cohort study. *Public Health Nutr.* 2017, 20, 294–304.
40. McKenna E, Hure A, Perkins A, Gresham E. Dietary Supplement Use during Preconception: The Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Nutrients.* 2017;9(10):1119.
41. Cochrane KM, Mayer C, Devlin AM, Elango R, Hutcheon JA, Karakochuk CD. Is natural (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid as effective as synthetic folic acid in increasing serum and red blood cell folate concentrations during pregnancy? A proof-of-concept pilot study. *Trials.* 2020;21(1):380.
42. Gil A, Gil F. Fish, a Mediterranean source of n-3 PUFA: benefits do not justify limiting consumption. *Br J Nutr.* 2015;113 Suppl 2:S58-67.
43. Pérez-López FR, Pilz S, Chedraui P. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020;32(5):316-321.
44. Looman M, van den Berg C, Geelen A, Samlal RAK, Heijligenberg R, Klein Gunnewiek JMT, Balvers MGJ, Leendertz-Eggen CL, Wijnberger LDE, Feskens EJM, Brouwer-Brolsma EM. Supplement Use and Dietary Sources of Folate, Vitamin D, and n-3 Fatty Acids during Preconception: The GLIMP2 Study. *Nutrients.* 2018;10(8):962.