



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące preparatów *Femibion Natal 1*, *Femibion Natal 2* i *Femibion Vita Ferr*

Expert Panel Recommendations Polish Gynecological Society for preparations *Femibion Natal 1*, *Femibion Natal 2* and *Femibion Vita Ferr*

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- prof. dr hab. **Ryszard Poręba** (Tychy)
– przewodniczący zespołu
- prof. dr hab. **Romuald Dębski** (Warszawa)
- prof. dr hab. **Krzysztof Drews** (Poznań)
- prof. dr hab. **Jan Kotarski** (Lublin)
- prof. dr hab. **Marek Spaczyński** (Poznań)
- dr hab. **Wiesława Bednarek** (Lublin)
- prof. dr hab. **Violetta Skrzypulec-Plinta** (Katowice)

na posiedzeniu w dniu 14 października 2011 roku szczegółowo przeanalizował udostępnioną przez producenta preparatów *Femibion Natal 1*, *Femibion Natal 2* i *Femibion Vita Ferr*:

- literaturę naukową zawierającą doniesienia dotyczące suplementacji folianów i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych DHA oraz żelaza w okresie prekonceptyjnym, ciąży i laktacji;
- informacje o produktach *Femibion Natal 1*, *Femibion Natal 2* i *Femibion Vita Ferr*.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

W promocji zdrowia kobiet w okresie prokreacyjnym szczególną uwagę przywiązuje się do prawidłowego odżywiania i suplementacji folianami (kwasem foliowym, metafoliną), zarówno

w okresie prekonceptyjnym, jak i w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Codzienne spożywanie 0,4mg kwasu foliowego w okresie okotokoncepcyjnym zmniejsza o około 70% ryzyko wad otwartych ośrodkowego układu nerwowego. Blisko 50% kobiet ze względu na defekt enzymatyczny może w ograniczonym stopniu metabolizować kwas foliowy do aktywnej formy folianu – metafoliny. Dla tych osób szczególnie wskazana jest suplementacja za pomocą aktywnych folianów (metafoliny).

Według wskazań Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie zalecaną dzienną dawką spożycia żelaza jest 18mg poza ciążą, 26mg podczas ciąży a 20mg w czasie karmienia piersią. Wg innych źródeł dzienne zapotrzebowanie na żelazo dla kobiet ciężarnych i karmiących wynosi około 30mg na dobę.

Uważa się, że suplementację preparatami żelaza należy włączyć u kobiet planujących ciążę, ciężarnych a także karmiących piersią. Właściwa podaż żelaza wskazana jest również w przypadkach nadmiernych krwawień menstruacyjnych oraz u osób stosujących dietę wegańską bądź wegetariańską.

Należy pamiętać, że wchłanianie żelaza w organizmie uzależnione jest od ilości białek nośnikowych- transferyn, a nie od maksymalizacji jednorazowej dawki żelaza, dlatego zaleca się suplementację preparatami z niską dawką żelaza, ale w sposób długotrwały.

Opis preparatu *Femibion Natal 1*

Femibion Natal 1 to zestaw witamin służący uzupełnieniu diety kobiety w okresie od kilku tygodni przed zajściem w ciążę do 12. tygodnia ciąży. Zawiera metafolinę – aktywną postać folianu (Metafolin®), witaminy oraz jod. *Femibion Natal 1* zawiera 400mcg kwasu foliowego i 400mcg metafoliny.

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące preparatów *Femibion Natal 1*, *Femibion Natal 2* i *Femibion Vita Ferr*.

Opis preparatu *Femibion Natal 2*

Femibion Natal 2 to zestaw witamin uzupełniający dietę kobiety w okresie od 13. tygodnia ciąży do końca okresu karmienia piersią. Zawiera metafolinę – gotową do wykorzystania przez organizm i lepiej przyswajalną formę kwasu foliowego (Metafolin®), 200mg DHA w kapsułce, witaminy oraz jod. Dzienna dawka to 1 tabletkę zawierającą witaminy i jod oraz 1 kapsułkę z DHA (kwas dokozahexaenowy). *Femibion Natal 2* zawiera 200mcg kwasu foliowego i 200mcg metafoliny oraz 200mg DHA z wysoko oczyszczonego skoncentrowanego oleju rybiego. Witamina E sprawia, że kwasy tłuszczowe pozostają stabilne w organizmie. Preparat pomaga kobiecie uzupełnić niedobory składników odżywczych ważnych dla prawidłowego rozwoju płodu.

Opis preparatu *Femibion Vita Ferr*

Femibion Vita Ferr zawiera 14mg żelaza w formie chelatowanej (diglicynian żelaza). Proces chelatowania umożliwił wysoką skuteczność i biodostępność produktu, eliminację podrażnień przewodu pokarmowego wynikającą z braku reakcji żelaza Ferrochel® (diglicynian żelaza) z innymi substancjami odżywczymi. Wpływa na znacznie lepszą tolerancję preparatu w porównaniu z żelazem nieorganicznym.

Femibion Vita Ferr to preparat suplementujący żelazo u kobiet planujących ciążę, ciężarnych i karmiących. Preparat wskazany jest także u kobiet stosujących dietę wegetariańską i wegańską.

Analiza działania składników preparatów *Femibion Natal 1* i *Femibion Natal 2*

Kwas foliowy

Kwas foliowy (kwas pteroiloglutaminowy) należy do witamin z grupy B. Kwas foliowy i jego pochodne (wieloglutaminowe pochodne kwasu pteroilowego) ulegają w organizmie przekształceniu w biologicznie aktywną formę – kwas czterohydrofoliowy (5-metylo-4-hydrofolian 5-MTHF), który jest koenzymem w przemianach metabolicznych z przenoszeniem grup formylowych i hydroksymetylowych. Pełni on istotną funkcję w syntezie zasad purynowych i pirymidynowych, będących składnikami kwasów nukleinowych. Kwas foliowy jest egzogennym, syntetycznym związkem chemicznym niezbędnym do życia, którego naturalnymi postaciami są foliany. W niewielkich ilościach jest produkowany w organizmie człowieka przez saprofityczną florę jelitową. Kwas foliowy jest też syntetyzowany przez rośliny wyższe, drożdże i niektóre bakterie. 5-metylo-4-hydrofolian (5-MTHF) jest głównym folianem zawartym w pokarmach. Sery, jaja, szpinak, zielona sałata, szparagi, pomidory, ogórki, brukselka, kalafior, pomarańcze, banany, zboża oraz wątróbka są szczególnie bogate w foliany.

Obecne nawyki żywieniowe nie zapewniają wystarczających ilości folianów. W przypadku zdrowych dorosłych osób zalecana jest codzienna suplementacja folianów wynosząca 400 mcg. W przypadku kobiet planujących ciążę, kobiet ciężarnych i karmiących zapotrzebowanie na foliany jest szczególnie duże między innymi ze względu na powiększającą się objętość mięśnia macicy, obecność i rozwój łożyska, wzrost objętości krwi krążącej oraz rozwój samego płodu.

Kwas foliowy jest istotnym elementem biorącym udział w procesie podziału komórek oraz krwiotworzenia, a przez to jest współodpowiedzialny za prawidłowy rozwój płodu. Udowodniono, że odpowiednie wysycenie kwasem foliowym chroni płód przed powstawaniem wad cewy nerwowej. Kwas foliowy zmniejsza także ryzyko wrodzonych wad serca (np. wady przegrody międzykomorowej serca) oraz układu moczowego. W okresie, kiedy rozwija się układ nerwowy (pierwsze sześć tygodni ciąży) należy zapewnić organizmowi odpowiednią podaż kwasu foliowego. W związku z tym, aby uzyskać ten efekt, zmniejszyć ryzyko wystąpienia wad ośrodkowego układu nerwowego należy prowadzić suplementację folianów, co najmniej miesiąc przed planowanym zajściem w ciążę. Dzienna dawka folianów 800mcg w znacznym stopniu zapobiega wrodzonym wadom układu nerwowego, serca oraz układu moczowego. Kobiety palące papierosy oraz stosujące doustną antykoncepcję hormonalną powinny spożywać większą ilość kwasu foliowego. Wyższe dawki kwasu foliowego należy również podawać kobietom, które uprzednio rodziły dzieci z wadami ośrodkowego układu nerwowego oraz kobietom otrzymującym leki przeciwpadaczkowe. Dla tych pacjentek suplementacja kwasem foliowym powinna wynosić 4mg dziennie.

Dawkę kwasu foliowego należy również zwiększyć u kobiet z BMI>30, a także podczas leczenia niedokrwistości megaloblastycznej i u kobiet z hiperhomocysteinemią.

Femibion Natal 1 zawiera 400mcg kwasu foliowego i 400mcg metafoliny. Dzięki temu połączeniu można osiągnąć odpowiedni poziom kwasu foliowego w komórkach w ciągu 4 tygodni codziennego przyjmowania preparatu. Badania naukowe wykazały pozytywny wpływ kwasu foliowego na prawidłowy rozwój płodu.

Metafolina

Metabolizm kwasu foliowego przebiega prawidłowo, jeżeli związek ten ulega przekształceniu w biologicznie aktywną formę – kwas czterohydrofoliowy (5-metylo-4-hydrofolian 5-MTHF). U niektórych osób występuje zmniejszona aktywność reduktazy 5-metylenoczwierohydrofolianowej. Dla tych kobiet szczególnie istotne jest odpowiednie stężenie aktywnego metabolitu kwasu foliowego, 5-metyleno-4-hydrofolianu (5-MTHF) w postaci soli wapniowej (Metafolina). Wykazuje on lepszą biodostępność i jest formą folianu wchłanianą i używaną bez konieczności biotransformacji, przenoszoną przez krew i magazynowaną w tkankach. Dzięki temu jest substancją odżywczą gotową do bezpośredniego wykorzystania przez organizm i lepiej przyswajalną niż kwas foliowy. Już w okresie planowania ciąży kobieta powinna zadbać o odpowiednio wysokie zaopatrzenie organizmu w kwas foliowy i metafolinę. Umożliwia to zaspokojenie zwiększonego zapotrzebowania na ten produkt w początkowym okresie ciąży. Między 22. a 28. dniem od zapłodnienia rozwija się mózg i rzeń kręgowy oraz zamyka się cewa nerwowa. W tym czasie większość kobiet nie jest jeszcze świadoma, że jest w ciąży. Niemal 15% populacji cierpi na defekt enzymatyczny i nie metabolizuje kwasu foliowego do jego aktywnej formy (5-metylo-4-hydrofolianu 5-MTHF). Polimorfizm genetyczny reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) stwierdza się u około 50% kobiet, z czego około 10-12% stanowią homozygoty (TT), a około 40% heterozygoty (CT). U genetycznych homozygot występuje 2,5.

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące preparatów *Femibion Natal 1*, *Femibion Natal 2* i *Femibion Vita Ferr*.

krotnie większe ryzyko wystąpienia wady cewy nerwowej (NTD), dlatego bardzo ważna jest obecność bezpośrednio dostępnej aktywnej formy 5-metylo-4-hydrofolianu (Metafolin®). Zwiększone zapotrzebowanie na foliany i inne mikroelementy odżywcze dotyczy zwłaszcza kobiet planujących ciążę, kobiet ciężarnych i karmiących. Stosowanie diety o niskiej zawartości folianów, niedobór witaminy B12 oraz podwyższony poziom homocysteiny we wczesnym okresie ciąży zwiększają ryzyko wystąpienia wady cewy nerwowej i wrodzonych wad serca u płodu. Zażywanie unikalnej kombinacji kwasu foliowego z naturalnie występującą w organizmie, aktywną i biologicznie dostępną formą folianu (metafoliny) umożliwi odpowiednie zaopatrzenie płodu w ten związek również w przypadku, gdy matka posiada defekt enzymatyczny, który nie jest zwykle rozpoznany. Pozwala to również wszystkim kobietom na szybsze uzupełnienie niedoborów i zapewnia odpowiedni poziom folianów we wczesnym, kluczowym dla rozwoju płodu okresie ciąży. Zaleca się profilaktyczne podawanie aktywnej formy folianu (Metafolin®) wszystkim kobietom planującym i będącym w ciąży.

W badaniach naukowych wykazano wyższe stężenie folianów w surowicy krwi oraz erytrocytach po zastosowaniu [6S]-5-MTHF w porównaniu do kwasu foliowego bez względu na występowanie polimorfizmu genu MTHFR.

DHA (kwas dokozaheksaenowy)

DHA to jeden z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy Omega-3, które mają szczególne znaczenie dla prawidłowego rozwoju OUN oraz prawidłowego procesu widzenia u dziecka. DHA jest szczególnie istotny dla prawidłowej pracy mózgu (kora mózgowa w ponad 50% zbudowana jest z tłuszczów, głównie w postaci fosfolipidów, które zawierają duże ilości wielonienasyconych kwasów Omega-3). Ponadto niezbędny jest do odpowiedniego funkcjonowania układu nerwowego i bierze udział w produkcji dopaminy i serotoniny. Wykazano, że od połowy ciąży DHA wbudowuje się w siatkówkę oka oraz bierze udział w przekształcaniu sygnałów świetlnych w bodźce elektryczne. Ponadto odgrywa rolę w procesie mielinizacji nerwów i funkcji synaps.

Suplementacja od 13. tygodnia ciąży pomaga zgromadzić odpowiednie zapasy DHA potrzebne w drugiej połowie ciąży oraz podczas karmienia. Suplementacja DHA w ciąży wpływa na rozwój OUN i ostrość wzroku u dziecka. Ze względu na fakt, iż organizm kobiety ciężarnej nie jest w stanie samodzielnie wytworzyć wystarczających ilości tej substancji, powinna być w okresie ciąży regularnie uzupełniana. Ciężarna jest jedynym źródłem DHA dla płodu i przekazuje je dziecku najpierw przez łożysko, a następnie wraz z mlekiem. Zalecana dawka DHA wynosi 200mg dziennie.

Jod

Każda kobieta ciężarna powinna otrzymywać 150-200mcg jodu/dobę. Pierwiastek ten jest niezbędny do syntezy hormonów tarczycy. Niedobór hormonów tarczycy w okresie płodowym może prowadzić do poronienia, porodu przedwczesnego, obumarcia wewnątrzmacicznego, wad wrodzonych, zwiększonej śmiertelności okołoporodowej, wrodzonej niedoczynności tarczycy mogącej prowadzić do upośledzenia umysłowego.

Witamina B1 (tiamina)

Bierze udział w procesie przemiany węglowodanów i pozyskiwania energii. Tiamina jest koenzymem niezbędnym w procesie dekarboksylacji kwasu pirogronowego. Warunkuje syntezę kwasów nukleinowych oraz NADPH niezbędnego w procesie lipogenezy. Całkowity brak witaminy B1 powoduje chorobę beriberi (zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaniki mięśniowe, utrata łaknienia, spadek masy ciała, polineuropatia, encefalopatia). Niedobór witaminy B1 występuje często u alkoholików. Wchłanianie witaminy B1 zmniejszają spożywane w dużych ilościach kawa, herbata, alkohol. Nie zaobserwowano objawów hiperwitaminozy B1.

Witamina B2 (ryboflawina)

Ryboflawina jest składnikiem wielu enzymów biorących udział w przemianie materii. Niedobór witaminy B2 powoduje: zapalenie języka, błony śluzowej jamy ustnej, zajady, zaburzenia wzroku (zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia), tojotok, zaburzenia ze strony układu nerwowego. Niedobór tej witaminy może wystąpić podczas fototerapii noworodków leczonych z powodu hiperbilirubinemii.

Witamina B6 (pirydoksyna)

Witamina B6 jest koenzymem przemian węglowodanów, aminokwasów i tłuszczów. Niedobór witaminy B6 powoduje tojotokowe zapalenie skóry, zapalenie języka i jamy ustnej, zajady, objawy polineuropatii.

Witamina B12 (cyjanokobalamina)

Niezbędna w procesie krwiotworzenia, dla prawidłowej pracy szpiku, funkcjonowania układu nerwowego i pokarmowego. Niedobór tej witaminy prowadzi do rozwoju niedokrwistości złośliwej; charakteryzuje się ona występowaniem niedokrwistości megaloblastycznej, zanikiem błony śluzowej żołądka oraz zmianami zwyrodnieniowymi w obrębie tylnych i bocznych powrózków rdzenia kręgowego.

Witamina C (kwas askorbinowy)

Witamina C jest niezbędna do syntezy kolagenu, podstawowego składnika tkanki łącznej. Warunkuje prawidłowe gojenie ran, zwiększa wchłanianie żelaza w przewodzie pokarmowym, zwiększa odporność organizmu. Niedobór witaminy C (hipowitaminoza C) powoduje utratę łaknienia, łatwe męczenie, bóle stawowo-mięśniowe, krwawienia z dziąseł. Awitaminoza C – tzw. szkorbut – zmiany zapalno-martwicze dziąseł, wypadanie zębów, krwawienia z błon śluzowych, niedokrwistość, spadek odporności. Hiperwitaminozy C nie stwierdza się, ponieważ jej nadmiar wydalany jest przez nerki.

Witamina E (tokoferol)

Witamina E hamując utlenianie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych jest stabilizatorem błon komórkowych i lizosomalnych. Odgrywa rolę wewnątrzkomórkowego przeciwutleniacza. Warunkuje integralność błon erytrocytów, hepatocytów i komórek mięśniowych.

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące preparatów *Femibion Natal 1*, *Femibion Natal 2* i *Femibion Vita Ferr*.

Witamina PP (niacyna)

Niacyna wchodzi w skład koenzymów NAD i NADP – uczestniczy w przemianie węglowodanów, białek, lipidów, zasad purynowych i pirymidynowych. Objawy niedoboru niacyny występują głównie w obrębie skóry, przewodu pokarmowego i układu nerwowego. Całkowity brak witaminy PP prowadzi do rozwoju pelagry, nazywanej chorobą 3xD (dementia, diarrhoea, dermatitis). Objawami niedoboru są: zapalenie skóry, języka (język truskawkowy), jamy ustnej, wzdęcia, biegunki, bezsenność, bóle głowy, stany lękowe i depresje.

W okresie przedkoncepcyjnym i w I trymestrze ciąży zaleca się suplementację dawkami zawartymi w preparacie *Femibion Natal 1*, a w II i III trymestrze ciąży oraz podczas laktacji dawkami zawartymi w preparacie *Femibion Natal 2*.

Analiza działania preparatu *Femibion Vita Ferr*

Żelazo jest mikroelementem niezbędnym dla prawidłowego funkcjonowania i wzrostu organizmu. Organizm dorosłego człowieka zawiera około 3-5g tego pierwiastka, z czego ok. 60% znajduje się w hemoglobinie, 10% w mioglobinie i 1% w enzymach tkankowych. Pozostała część żelaza to pula zapasowa, zmagazynowana w postaci ferrytyny i hemosydeyny w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym. Żelazo odgrywa istotną rolę w transporcie tlenu, tworzeniu hemoglobiny, czerwonych i białych ciałek krwi, a także w metabolizmie leków oraz produkcji hormonów i neuroprzekazników. Wspomaga prawidłowy rozwój układu nerwowego u płodów i dzieci, poprzez współdziałanie w tworzeniu osłonek mielinowych w rozwijających się tkankach mózgu. Przewlekłe krwawienia, upośledzone wchłanianie żelaza w przewodzie pokarmowym, niedostateczna podaż w diecie oraz zwiększone zapotrzebowanie na pierwiastek mogą stać się przyczyną niedoboru żelaza.

Niedobór żelaza w organizmie wywołuje niedokrwistość niedobarwliwą. Według WHO niedokrwistość dotyka 24,8% populacji światowej. W państwach europejskich występuje u 19% kobiet w wieku rozrodczym i u 25,1% kobiet ciężarnych. Badania polskie wykazują, że 10% kobiet w wieku rozrodczym narażonych jest na niedokrwistość z niedoboru żelaza, natomiast 85% kobiet ciężarnych wyczerpuje zapasy żelaza pod koniec ciąży, a jawna niedokrwistość dotyczy 45% tej populacji. Stężenia żelaza osiągają najwyższe wartości w I trymestrze ciąży, natomiast w II i III trymestrze spadają odpowiednio o 25% i 2%.

Niedokrwistość kobiet ciężarnych i karmiących może doprowadzić do poważnych powikłań: niedotlenienia mięśnia macicy, małej masy urodzeniowej noworodka, poronienia, porodu przedwczesnego, przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego, przedwczesnego oddzielenia łożyska, zaburzeń immunologicznych u płodu zwiększających ryzyko zakażenia noworodków, infekcji w przebiegu porodu, ograniczenia w rozwoju psychoruchowym noworodków karmionych piersią.

Żelazo spożywane w produktach żywnościowych występuje w dwóch formach: hemowej i niehemowej. Wchłanianie żelaza może ulegać zaburzeniom w przypadku źle skomponowanej diety, nawet przy prawidłowej podaży tego mikroelementu.

Ilość żelaza wchłoniętego w przewodzie pokarmowym zależy od czynników fizjologicznych oraz od innych składników diety. Istotnym czynnikiem ułatwiającym wchłanianie żelaza niehemowego w jelicie cienkim jest witamina C (kwas askorbinyowy). Do składników zmniejszających wchłanianie żelaza należy zaliczyć: błonnik pokarmowy, kwas fitynowy, wapń, polifenole zawarte w owocach, sokach, kawie, herbacie, kakao, piwie i winie. Wchłanianie żelaza zmniejszone jest również w przypadku spożywania białek innych niż białko mięsa, a w szczególności produkty mleczne.

Żelazo chelatowe

Chelatacja żelaza pozwoliła na utworzenie kompleksowego związku chemicznego o cząsteczce złożonej z jednego atomu żelaza i dwóch cząsteczek aminokwasu – glicyny.

Tworząc kompleks żelaza z glicyną, skrócono proces fizjologicznego przygotowania żelaza do maksymalnego wchłaniania w dwunastnicy i górnym odcinku jelita cienkiego. Żelazo poddane chelatacji pozbawione zostaje ładunku elektrycznego, co zapewnia jego stabilność w organizmie (zapobiega wchodzeniu żelaza w reakcje chemiczne, w tym oksydacyjne). Wchłanianie żelaza chelatowego zależy od tzw. statusu żelazowego – aktualnego zapasu żelaza w ustroju oraz stężenia ferrytyny w osoczu. Wchłanianie tej postaci żelaza nie zależy od czynników pokarmowych. Połączenie żelaza z dwiema cząsteczkami aminokwasu zwiększa również tolerancję ze strony przewodu pokarmowego. Suplementacja preparatem w postaci żelaza chelatowego powoduje wzrost osoczowego stężenia hemoglobiny, ferrytyny, TIBC oraz żelaza zapasowego. Proces chelatacji żelaza umożliwił uzyskanie wysokiej skuteczności i biodostępności produktu. Udowodniono, iż chelaty żelaza są w codziennej suplementacji znacznie efektywniejsze od siarczanów. Badania wykazały, iż preparaty żelaza chelatowego są skuteczne w leczeniu anemii z niedoboru tego pierwiastka, także u noworodków, ze względu na wysoką biodostępność. Wykazano, iż stosowanie przez kobiety ciężarne preparatów żelaza chelatowego wiąże się z mniejszym odsetkiem działań niepożądanych niż stosowanie innych preparatów, takich jak fumaran, siarczan, czy kompleks żelaza z polimaltozą.

Zaleca się *Femibion Vita Ferr* jako preparat suplementujący żelazo u kobiet planujących ciążę, ciężarnych i karmiących.

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące preparatów *Femibion Natal 1*, *Femibion Natal 2* i *Femibion Vita Ferr.*

Piśmiennictwo

1. Arnold D, Williams M, Miller R, [et al.]. Iron deficiency anemia, cigarette smoking and risk of abruptio placentae. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009, 35, 446-452.
2. Baranowski W. Wchłanianie żelaza pokarmowego w świetle jego chemicznych właściwości. *Bromat Chem Toksykol.* 2007, 40, 211-215.
3. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania preparatów żelaza chelatowego w położnictwie i ginekologii. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 786-788.
4. Brämsswig S, Prinz-Langenohl R, Lamess Y, [et al.]. Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women. *Int J Vitam Nutr Res.* 2009, 79, 61-70.
5. Brzozowska A. Składniki mineralne. W: *Żywność człowieka. Podstawy nauki o żywieniu.* Red. Gawęcki J. Warszawa: Wyd. Nauk. PWN, 2010.
6. Droszdol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V. Kwas foliowy czy metafolina w świetle Evidence Based Medicine. *Gin Pol Med. Project.* 2011, 1, (20).
7. Grajeta H. Wpływ składników pokarmowych na wchłanianie żelaza. *Bromat Chem Toksykol.* 2006, 39, 111-119.
8. Hertrampf E, Olivares M. Iron amino acid chelates. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004, 76, 435-443.
9. Kaltreider D, Johnson J. Patients at high risk for low-birth-weight delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1976, 124, 251-256.
10. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat suplementacji kobiet ciężarnych i karmiących w zakresie witamin i mikroelementów. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 144-148.
11. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, [et al.]. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med.* 2008, 36, 5-14.
12. Kubik P, Leibschan J, Kowalska B, [i wsp.]. Badanie gospodarki żelazem u kobiet w przebiegu ciąży niepowikłanej oraz we krwi pępowinowej ich dzieci. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 358-363.
13. Latham MC, Ash D, Ndossi G, [et al.]. Micronutrient dietary supplements – a new fourth approach. *Arch Latinoam Nutr.* 2001, 51, 37-41.
14. Lumley J, Watson L, Watson M, [et al.]. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, (10):CD007950
15. Melamed N, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Iron supplementation in pregnancy – does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet.* 2007, 276, 601-604.
16. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on request from the commission related to ferrous bisglycinate as source of iron for use in manufacturing of foods and in food supplements. *The EFSA Journal.* 2006, 229, 1-17.
17. Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic Acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2010, 49, 535-548.
18. Pineda O, Ashmead H. Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate. *Nutrition.* 2001, 17, 381-384.
19. Prinz-Langenohl R, Bramswig S, Tobolski o, [et al.]. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C-T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol.* 2009, 158, 2014-2021.
20. Scanlon K, Yip R, Schieve L, Cogswell M. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol.* 2000, 96, 741-748.
21. Szarfarc S, de Cassana L, Fujimori E, [et al.]. Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women. *Arch Latinoam Nutr.* 2001, 51, suppl 1, 42-47.
22. Vaisbuch E, Romero R, Erez O, [et al.]. Total hemoglobin concentration in amniotic fluid is increased in intraamniotic infection/inflammation. *Am J Obstet Gynecol.* 2008, 199, 426.
23. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia. Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli, Mary Cogswell. *WHO* 2008, 4.
24. Zhang Q, Ananth C, Li Z, Smulian J. Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2009, 38, 1380-1389.