

# Four Years After Enhanced Folic Acid Fortification of the Canadian Food Supply – How Are We Doing?

Deborah L. O'Connor, PhD, RD

Folate is a generic descriptor used to describe a family of complex compounds structurally resembling folic acid, the synthetic or supplemental form of the vitamin. This B vitamin functions in many co-enzyme forms in mammalian systems mediating a variety of one-carbon transfer reactions. Because of the pivotal role of these reactions in DNA, RNA and amino acid biosynthesis and cellular division, requirements for folate are especially high during stages of the life-cycle where there is enhanced anabolic activity, e.g., during reproduction. There is ample evidence to suggest that sub-optimal folate nutrition in humans may be involved in the etiology of a variety of disorders including neural tube defects (NTDs), low infant birthweight, cancer and cardiovascular disease.<sup>1,2</sup> The weight of this evidence in the case of NTDs was sufficiently compelling to prompt Canadian health authorities in 1993 to advise that women planning a pregnancy consume a folic acid-containing supplement of 400 µg/day.<sup>3</sup> Results from randomized controlled trials supported by a series of case control and cohort studies suggested that if all women consumed this level of folic acid during the periconceptional period, up to 70% of NTDs could be prevented.<sup>2</sup> As the neural tube is completely closed by the 28<sup>th</sup> day after conception, often before many women realize they are pregnant, this strategy only works if a woman is planning a pregnancy or happens to be a regular folic acid supplement user. In response to feasibility issues with this recommendation as a stand-alone strategy, Canadian Health authorities mandated the addition of folic acid to white flour and pasta products labelled “enriched” at a level of 150 µg/100 g effective November 1998.<sup>4</sup>

Neural tube defects are the most common major congenital malformations of the central nervous system. They are a result of a disturbance of the embryonic process of neurulation. There are several different types of NTDs, however spina bifida (e.g., meningomyelocele and meningocele) and anencephaly comprise 90% of all cases. Prior to enhanced folic acid fortification, it was estimated that 1 out of every 1,000 live births in Canada or 300 births annually were affected by an NTD.<sup>2</sup> Folate intakes of Canadian women of reproductive age were low and were frequently less than half that recommended to support their own optimal folate status – never mind increased intake to reduce the risk of an NTD-affected pregnancy.<sup>5</sup> Our own data, as well as others, suggest that young women and those of low income had intakes of dietary folate often only 25% of that recommended.<sup>5</sup>

Surveillance data from the United States suggest that enhanced folic acid fortification of the food supply (initiated January 1, 1998) has doubled blood folate concentrations, albeit few subjects in these studies are women of reproductive age.<sup>6,7</sup> It is also noteworthy that while the folic acid fortification intervention was intended to raise daily intakes by about 100 µg, there is good evidence that food is being fortified at twice this level.<sup>8</sup> It is usual practice for food manufacturers to over-fortify in order to meet their minimum label claim for the duration of a product's shelf life, though it comes as somewhat a surprise that the overage may be two-fold.

This issue of the *Canadian Journal of Public Health* includes three papers that provide some of the first comprehensive data to evaluate the overall strategy used to increase folate intakes of women of reproductive age in Canada.<sup>9-11</sup> Morin et al. report that while 70% of pregnant French-Canadian women in their study (n = 1,240) were aware of the preventive role of folic acid, only 25% consumed the recommended dose (400 µg) during the periconceptional period.<sup>9</sup> Belief in the importance of taking supplements at the beginning of pregnancy, knowledge of food sources of folate and the role of folic acid in preventing NTDs, family income and pregnancy planning intensity were significant determinants of early consumption of vitamin supplements. Not unlike other health behaviours (regular exercise, smoking cessation), these data suggest that additional work needs to be done to facilitate the translation of maternal knowledge about folic acid and birth defects into action.

In this issue, Ray et al. report on the rate of folate and vitamin B12 insufficiency since initiation of the enhanced folic acid fortification program in Canada.<sup>10</sup> This group of investigators retrospectively analyzed serum folate, red blood cell (RBC) folate and vitamin B12 samples (n=8,884) measured by a private laboratory responsible for ~ 30% of these measures in Ontario. Consistent with previous reports from the U.S., these authors demonstrate that plasma and RBC concentrations have increased dramatically since the initiation of the 1998 folic acid fortification strategy in Canada. Serum folates have increased from 18.5 nmol/L to 27.1 nmol/L and RBC folate concentrations increased from 680.3 nmol/L to 851.6 nmol/L. These increases may, in fact, be an underestimate as the maximum reporting limit for serum and RBC folate concentrations in these laboratories is 45 nmol/L and 1450 nmol/L, respectively. In our laboratory, we find RBC folate concentrations well above 1450 nmol/L among some women consuming prenatal supplements (800-1000 µg/day folic acid). As with the American data published to date, the target population (women of reproductive age) is under-represented in the Ray et al. study. Nonetheless, these data provide strong evidence that addition of folic acid to the food supply in Canada is raising blood folate concentrations.

Senior Associate Scientist and Director of Clinical Dietetics, The Hospital for Sick Children; Associate Professor, Department of Nutritional Sciences, University of Toronto, 555 University Avenue, Toronto, ON M5G 1X8

Finally in this issue, Reisch and Flynn provide a list of current challenges with ensuring women receive sufficient folic acid during the periconceptional period.<sup>11</sup> Additionally, they provide a list of proposed recommendations for moving forward. The merits and feasibility of these recommendations will require careful examination of available evidence and thoughtful debate. Solutions to some of the challenges presented are complex. For example, Reisch and Flynn recommend that to increase the amount of supplemental folic acid that women consume via the food supply, a broader range of foods should be fortified with folic acid and that the fortification level of currently fortified foods be increased. Consistent with these authors' concerns, Lewis et al. of the U.S. Food and Drug Administration estimate that 68-87% of females of childbearing age may continue to have supplemental folic acid intakes below recommended levels at currently mandated fortification levels (140 ug folic acid/100 g flour).<sup>12</sup> This level of fortification was projected to increase folic acid intakes by 100 ug/day and has been shown to reduce the incidence of NTDs in the U.S. by almost 20%.<sup>13</sup> Further, the Government's Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy in the U.K.<sup>14</sup> conclude that "universal folic acid fortification of flour at 240 ug/100 g in food products as consumed would have a significant effect in preventing NTD-affected conceptions and births without resulting in unacceptably high intakes in any group of the population." This level of folic acid fortification is estimated to increase intakes of folic acid by 200 ug/day and is projected to reduce the incidence of NTD-affected pregnancies by 41%.

Despite the aforementioned data, raising fortification levels does present somewhat of a dilemma. At a fortification rate of 140 ug/100 g flour, Lewis et al. predict that 15-25% of children 1 to 8 years of age and 0.5% of men and women >70 years of age would have supplemental folic acid intakes above the tolerable upper intake level.<sup>12</sup> As indicated above, actual fortification rates in the U.S. may be twice this

level and hence the actual percentage of children and elderly with intakes above the tolerable upper intake level may be greater than projected. At this level of fortification coverage, it is estimated that 10% of males in the U.K. would have supplemental folic acid intakes >1000 ug/day at the proposed level of fortification (240 ug/100 g flour).<sup>15</sup> As Reisch and Flynn correctly point out, large amounts of folic acid can mask and potentially delay the diagnosis of vitamin B12 deficiency by correcting the early symptoms of megaloblastic anemia.<sup>11</sup> Untreated vitamin B12 deficiency results in progressive irreversible neurological damage. The incidence of vitamin B12 deficiency in the elderly is projected to be as high as 15%.<sup>16,17</sup> Ray et al., in this issue, estimate the prevalence to be around 3-4% in their sample of Canadians with a mean age of 57.4 years (SD 21.1).<sup>10</sup> In contrast, the incidence of vitamin B12 deficiency in children is rare unless they are vegans not consuming a supplemental source of vitamin B12. While there is no evidence to suggest high levels of supplemental folic acid in children is harmful, it is also true that a systematic evaluation of the impact of these levels on dietary imbalance and other adverse effects has never really been done in this age group.

In conclusion, data presented in this issue provide some of the first Canadian data to suggest strategies used to prevent folate-related NTDs are having an effect. Articles in this issue also underscore that there is much work to be done. While I would argue that it is not too early to immediately address some current challenges, additional data are needed to completely assess Canada's strategy of improving the folic acid intakes of women. These data include an assessment of blood folate levels among women of reproductive age, measurement of actual supplemental folic acid intakes across the life-cycle and an assessment of the safety and efficacy of these intakes. In particular, from a safety perspective, it is important to understand post-fortification supplemental folic acid intakes among high folic acid supplement users. In the meantime, health care professionals should continue to advise women

capable of becoming pregnant to consume a supplement containing 400 ug of folic acid daily in addition to a healthy diet prior to becoming pregnant and through the first trimester of pregnancy.

## REFERENCES/RÉFÉRENCES

- O'Connor DL, Green T, Picciano MF. Maternal folate status and lactation. *J Mammary Gland and Neoplasia* 1997;2:279-89.
- Food and Nutrition Board, National Research Council. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
- McCourt C. Primary prevention of neural tube defects: Notice from HPC. *Can Med Assoc J* 1993;148(9):1451.
- Health Canada. Food and Drug Regulations, Amendment. Schedule No. 1066. Ottawa, 1998.
- O'Connor DL. The folate status of Canadian women. In: Koren G (Ed.), *Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects*. Toronto, Ontario: The Motherisk Program, 1995.
- Lawrence JM, Chiu V, Pettiti DB. Fortification of foods with folic acid. *N Engl J Med* 2000;343:970.
- Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-54.
- Rader JL, Weaver CM, Angyal G. Total folate in enriched cereal-grain products in the United States following fortification. *Food Chemistry* 2000;70:275-89.
- Morin P, De Wals P, St-Cyr-Tribble D, Niyonsenga T, Payette H. Pregnancy planning: A determinant of folic acid supplement use for the primary prevention of neural tube defects. *Can J Public Health* 2002;93(4):259-63.
- Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, Cole DEC. Declining rate of folate insufficiency among adults following increased folic acid food fortification in Canada. *Can J Public Health* 2002;93(4):249-53.
- Reisch HS, Flynn MAT. Folic acid and the prevention of neural tube defects (NTDs): Challenges and recommendations for public health. *Can J Public Health* 2002;93(4):254-58.
- Lewis CJ, Crane NT, Wilson DB, Yetley EA. Estimated folate intakes: Data updated to reflect food fortification, increased bioavailability, and dietary supplement use. *Am J Clin Nutr* 1999;70:198-207.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong L-YC. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981-86.
- Department of Health, Committee of Medical Aspects of Food Policy. *Report on Folic Acid and the Prevention of Disease*. London: The Stationery Office, 2000.
- Department of Health and the Food Standards Agency. *Report from the Folic Acid Public Stakeholder Meeting*. London, 2002.
- Carmel R. Cobalamin, the stomach and aging. *Am J Clin Nutr* 1997;66:750-59.
- Stabler S, Lindenbaum J, Allen R. Vitamin B12 deficiency in the elderly: Current dilemmas. *Am J Clin Nutr* 1997;66:741-49.

# Quatre ans après l'enrichissement en acide folique de l'alimentation canadienne, où en sommes-nous?

Deborah L. O'Connor, Ph.D., dt. p.

Le folate est le terme générique employé pour désigner une famille de composés complexes de structure semblable à l'acide folique (la forme synthétique de la vitamine, que l'on retrouve dans les suppléments). Dans les systèmes mammifères, cette vitamine du groupe B prend la forme de nombreux coenzymes, où elle est intervenue dans diverses réactions de transfert de groupes monocarbonés. Étant donné le rôle pivot de ces réactions dans la biosynthèse de l'ADN, de l'ARN et des amino-acides et dans la division cellulaire, les besoins en folate sont particulièrement élevés aux étapes de la vie où l'activité anabolique est renforcée, comme durant la procréation. La preuve semble être faite qu'un apport insuffisant en folate chez l'être humain contribue à l'étiologie de divers troubles, dont les anomalies du tube neural (ATN), l'insuffisance de poids à la naissance, le cancer et les maladies cardiovasculaires.<sup>1,2</sup> Cette preuve, dans le cas des ATN, était assez convaincante pour amener les autorités sanitaires canadiennes, en 1993, à conseiller aux femmes songeant à devenir enceintes de consommer chaque jour un supplément nutritif contenant 400 µg d'acide folique.<sup>3</sup> Les résultats d'études randomisées et contrôlées, étayés par un ensemble d'études cas-témoins et par cohortes, semblent montrer que si toutes les femmes consommaient cette quantité d'acide folique durant la période péri-conceptionnelle, il serait possible de prévenir jusqu'à 70 % des ATN.<sup>2</sup> Le tube neural étant complètement fermé 28 jours après la conception (souvent avant que bien des femmes ne se rendent compte qu'elles sont enceintes), une telle stratégie ne peut fonctionner que pour les femmes qui planifient leur grossesse ou qui prennent régulièrement un supplément d'acide folique pour d'autres raisons. Pour pouvoir appliquer cette recommandation dans le cadre d'une stratégie autonome, les autorités sanitaires canadiennes ont donc mandaté, dès novembre 1998, l'ajout d'acide folique à la farine blanche et aux pâtes étiquetées « enrichies » à raison de 150 µg/100 g.<sup>4</sup>

Les anomalies du tube neural sont les plus communes des malformations congénitales importantes du système nerveux central. Elles sont causées par une perturbation du processus de neurulation au stade embryonnaire. Il existe plusieurs types d'ATN, mais 90 % sont des cas de spina-bifida (p. ex., méningo-myélocèle et méningocèle) et d'anencéphalie. Avant l'enrichissement en acide folique, on estime que les ATN touchaient une naissance vivante pour 1 000 au Canada, soit 300 naissances par année.<sup>2</sup> Les apports en folate chez les Canadiennes en âge de procréer étaient faibles, souvent moins de la moitié des apports recommandés pour leurs propres besoins – bien moins, donc, que l'apport accru nécessaire pour réduire le risque d'une grossesse avec ATN.<sup>5</sup> Selon nos propres chiffres et les résultats d'autres études, les femmes jeunes et/ou à faible revenu avaient souvent des apports en folates alimentaires d'à peine 25 % des recommandations.<sup>5</sup>

Les données de surveillance américaines portent à croire que l'enrichissement de l'alimentation en acide folique (depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1998) a doublé les taux de folate dans le sang, quoique les études en question aient rarement porté sur des femmes en âge de pro-

créer.<sup>6,7</sup> Autre fait important : bien que les mesures d'enrichissement en acide folique aient visé à accroître les apports quotidiens d'environ 100 µg, il semble plutôt que les aliments aient été enrichis à deux fois ce niveau.<sup>8</sup> Il est d'usage pour les fabricants d'aliments de surenrichir leurs produits pour qu'ils soient conformes à la teneur déclarée pendant toute leur durée de conservation, mais il est tout de même étonnant de constater que ce surtramage va du simple au double.

Le présent numéro de la *Revue canadienne de santé publique* comprend trois communications qui sont parmi les premières à présenter des données exhaustives permettant d'évaluer la stratégie globale d'accroissement des apports en folate chez les femmes en âge de procréer au Canada.<sup>9-11</sup> Morin et coll. montrent que bien que 70 % des Canadiennes françaises enceintes étudiées ( $n = 1\ 240$ ) connaissaient le rôle préventif de l'acide folique, 25 % seulement en avaient consommé la dose recommandée (400 µg) durant la période péri-conceptionnelle.<sup>9</sup> La conviction de l'importance des suppléments au début de la grossesse, la connaissance des sources de folates alimentaires et du rôle de l'acide folique dans la prévention des ATN, le revenu familial et la mesure dans laquelle la grossesse était planifiée étaient les déterminants significatifs de la consommation précoce de suppléments vitaminiques. Un peu comme pour d'autres comportements liés à la santé (faire régulièrement de l'exercice, renoncer au tabac), ces chiffres suggèrent qu'il reste du travail à faire pour encourager les mères à passer à l'action une fois qu'elles connaissent le lien entre l'acide folique et la prévention des anomalies congénitales.

Dans ce numéro, Ray et coll. font le point sur le taux de carence en folate et en vitamine B12 depuis le début du programme canadien d'enrichissement en acide folique.<sup>10</sup> Le groupe de chercheurs a analysé rétrospectivement les taux de folate sérique, de folate érythrocytaire et de vitamine B12 dans des échantillons ( $n = 8\ 884$ ) traités par un laboratoire privé ayant effectué environ 30 % de ces mesures en Ontario. Comme dans les études américaines antérieures, les auteurs montrent que les concentrations plasmatiques et érythrocytaires ont enregistré une hausse spectaculaire depuis le lancement de la stratégie canadienne

Première agrégée scientifique et directrice de la diététique clinique de l'Hôpital pour enfants de Toronto; professeure agrégée du département des sciences de la nutrition de l'Université de Toronto, 555 University Avenue, Toronto (Ontario) M5G 1X8

d'enrichissement en acide folique en 1998. Les taux de folate sérique sont passés de 18,5 nmol/L à 27,1 nmol/L, et les taux de folate érythrocytaire, de 680,3 nmol/L à 851,6 nmol/L. Ces augmentations pourraient même être supérieures, le seuil maximum de déclaration pour les taux de folate sérique et érythrocytaire dans les laboratoires en question étant de 45 nmol/L et de 1 450 nmol/L, respectivement. Dans notre laboratoire, nous avons mesuré des taux de folate érythrocytaire bien supérieurs à 1 450 nmol/L chez certaines femmes ayant pris des suppléments prénatals (800 à 1 000 µg/jour d'acide folique). Comme dans les études américaines publiées jusqu'à maintenant, la population visée (les femmes en âge de procréer) était sous-représentée dans l'étude de Ray et coll. Néanmoins, nous avons maintenant de fortes indications selon lesquelles l'ajout d'acide folique dans l'alimentation au Canada rehausse les taux de folate dans le sang.

Toujours dans ce numéro, Reisch et Flynn énumèrent les défis à surmonter aujourd'hui pour que les femmes absorbent suffisamment d'acide folique durant la période périconceptionnelle.<sup>11</sup> Ils dressent aussi une liste de recommandations pour l'avenir. Il faudra soigneusement examiner les mérites et la faisabilité de ces recommandations à partir des preuves disponibles et à la faveur d'un débat éclairé. Les solutions à certains des défis mentionnés sont complexes. Les chercheurs pensent par exemple que pour accroître la quantité d'acide folique alimentaire consommée par les femmes, il faudrait élargir la gamme d'aliments enrichis en acide folique et rehausser le taux d'enrichissement des aliments déjà visés par la stratégie gouvernementale. Les craintes de Reisch et Flynn sont étayées par une étude de Lewis et coll., de la *Food and Drug Administration* des États-Unis, selon qui 68 à 87 % des femmes en âge de procréer auraient encore des apports en acide folique inférieurs aux niveaux recommandés, même au taux d'enrichissement

en vigueur (140 µg/100 g de farine).<sup>12</sup> Ce taux devait accroître les apports en acide folique de 100 µg par jour, et l'on a montré qu'il a réduit de près de 20 % l'incidence des ATN aux États-Unis.<sup>13</sup> De plus, selon les conclusions d'un comité gouvernemental britannique sur les aspects médicaux des politiques alimentaires et de la nutrition,<sup>14</sup> « *le programme universel d'enrichissement en acide folique de la farine, à raison de 240 µg/100 g dans les aliments consommés, aurait un effet considérable sur la prévention des conceptions et des naissances touchées par les ATN sans pour autant entraîner des apports intolérablement élevés dans d'autres segments de la population.* » On estime qu'un tel niveau d'enrichissement augmente les apports en acide folique de 200 µg par jour et réduira de 41 % l'incidence des grossesses touchées par les ATN.

Malgré les chiffres susmentionnés, une éventuelle hausse des niveaux d'enrichissement actuels présente un dilemme. À raison de 140 µg/100 g de farine, Lewis et coll. prédisent qu'entre 15 et 25 % des enfants de un à huit ans et 0,5 % des hommes et des femmes de plus de 70 ans recevraient un supplément d'acide folique supérieur à la limite maximale tolérable.<sup>12</sup> Comme nous l'avons indiqué, les taux d'enrichissement réels aux États-Unis pourraient être deux fois supérieurs au taux indiqué; donc, le pourcentage réel d'enfants et de personnes âgées dont les apports sont supérieurs au niveau tolérable pourrait encore dépasser les prévisions. À ce niveau de surtitrage, on estime que 10 % des hommes au Royaume-Uni auraient des apports en acide folique vitaminique supérieurs de plus de 1 000 µg par jour au niveau d'enrichissement proposé (240 µg/100 g de farine).<sup>15</sup> Comme le font justement remarquer Reisch et Flynn, l'acide folique en grande quantité peut masquer les carences en vitamine B12 et possiblement en retarder le diagnostic en supprimant les premiers symptômes des anémies mégalo-blastiques.<sup>11</sup> Si elles ne sont pas traitées, les carences en vitamine B12

peuvent entraîner des altérations neurologiques progressives irréversibles. Or, l'incidence de ces carences chez les personnes âgées pourrait atteindre 15 %.<sup>16,17</sup> Ray et coll., dans ce numéro, estiment cette prévalence à environ 3 ou 4 % dans leur échantillon de Canadiens, dont l'âge moyen était de 57,4 ans (DS = 21,1).<sup>10</sup> Par contre, l'incidence des carences en vitamine B12 chez les enfants est rare, sauf chez les végétaliens ne prenant aucun supplément de vitamine B12. Bien qu'il n'existe aucune indication de la nocivité de niveaux élevés de suppléments d'acide folique pour les enfants, on n'a encore jamais systématiquement évalué l'incidence de tels niveaux sur les déséquilibres alimentaires ou leurs autres effets indésirables dans ce groupe d'âge.

En conclusion, les études que nous présentons ici sont parmi les premières au Canada à témoigner de l'efficacité des stratégies de prévention des ATN liées aux folates. Elles soulignent également l'importance du travail qu'il reste à faire. Je crois qu'il n'est pas trop tôt pour nous attaquer à certains des défis actuels, mais qu'il nous faudrait des données complémentaires pour évaluer de manière exhaustive la stratégie canadienne d'amélioration des apports en acide folique chez les femmes. Il faudrait notamment évaluer les taux de folate dans le sang des femmes en âge de procréer, mesurer les apports réels en acide folique vitaminique à tous les âges de la vie et nous pencher sur l'innocuité et l'utilité de ces apports. Du point de vue de l'innocuité, surtout, il est important de savoir quels sont les apports réels en acide folique, après enrichissement de l'alimentation, chez les consommateurs de suppléments riches en acide folique. Entre-temps, les professionnels de la santé devraient continuer à conseiller aux femmes susceptibles de devenir enceintes de consommer chaque jour un supplément nutritif contenant 400 µg d'acide folique, en plus d'adopter une alimentation saine au cours du premier trimestre de la grossesse et avant la conception.