

Prevenire il deficit di acido folico nelle donne in età fertile

JOE LEIGH SIMPSON¹, LEE P SHULMAN², HAYWOOD BROWN³, WOLFGANG HOLZGREVE⁴

I medici devono consigliare alle loro pazienti supplementi alimentari di acido folico per prevenire gravi malformazioni congenite come i difetti del tubo neurale (NTD, neural tube defects). Essi devono verificare l'aderenza delle pazienti nei controlli periodici, discutendo con loro anche dei possibili rischi di tali supplementi.

Adeguati livelli materni di acido folico (spesso indicato semplicemente come folato – *N.d.T.*) sono necessari per prevenire i difetti del tubo neurale (*neural tube defects*, NTDs); purtroppo, un numero ancora insufficiente di donne fa uso in età riproduttiva di supplementi alimentari di acido folico (1) e raramente la dieta ha un contenuto sufficiente di folati nonostante recentemente molti prodotti a base di cereali siano stati fortificati con acido folico.

Folati e acido folico

I folati sono vitamine idrosolubili essenziali per la sintesi del timidilato, un nucleotide purinico da cui deriva la timidina, costituente fondamentale del DNA. I folati alimentari sono molto abbondanti nelle verdure a foglia verde scuro, nel tuorlo delle uova, negli agrumi e nei legumi (Tab. 1) (1). Ad eccezione del fegato, la carne non è una buona fonte di folati (2).

Chimicamente distinto dalle varie forme di folati contenuti nei vegetali è l'acido folico (acido pterogluttammico), una sostanza di sintesi cui manca un gruppo metilico, essenziale per la bioattività. L'acido folico, infatti, diviene biologicamente attivo solo dopo riduzione *in vivo* per addizione di idrogeno a formare L-5-metil-tetraidrofolato (L-5-metil-THF) (3).

Negli alimenti i folati sono presenti in forma naturale o ridotta (idrossilata). I folati alimentari non sono tuttavia di fatto utilizzabili perché sono instabili e perdono la loro attività biologica durante la lavorazione degli alimenti, la loro preparazione domestica e l'assorbimento. Anche se derivato da sintesi chimica, l'acido folico assicura il 70% in più di folato biologicamente attivo disponibile rispetto a quello che è possibile ricavare da una quantità equivalente di folati alimentari (3,4). Nel calcolare le quantità di acido folico che è possibile ottenere dalle diverse fonti, occorre tener conto delle differenze di assorbimento tra folati alimentari e acido folico di sintesi. I fabbisogni giornalieri raccomandati (*Recommended Daily Allowances*, RDAs) di folato stabiliti dall'*Institute of Medicine* (IOM) statunitense sono espressi come 'equivalenti di folato alimentare' (*Dietary Folate Equivalent*, DFE), un parametro elaborato per contribuire a tenere nella giusta considerazione le differenze nell'assorbimento tra folato naturalmente presente negli alimenti e acido folico di sintesi (5).

L'acido folico previene i difetti del tubo neurale

Livelli adeguati di acido folico nel siero materno assicurano che i processi di divisione cellulare avvengano con regolarità nell'embrione e nel feto. Concentrazioni sieriche medie di folato nella norma (>7 ng/mL) correlano con una più bassa incidenza di NTD (6), quali anencefalia, spina bifida ed encefalocele. Particolarmente a rischio di partorire neonati con NTD sono le donne con diabete mellito od obese e quelle in terapia con farmaci antiepilettici (2). Gli NTD sono il risultato di un'imperfetta chiusura del tubo neurale nel corso dello sviluppo embrionario del cervello e del midollo spinale. La chiusura del tubo neurale si completa entro il 28° giorno dall'inizio dell'embriogenesi (42 giorni di gestazione) (2). Per questo motivo, i livelli

¹ International University College of Medicine, Miami, Florida, USA

² Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA

³ Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

⁴ Professore di Ginecologia e Ostetricia, Istituto di Studi Superiori, Berlino, Germania

TABELLA 1 - FONTI ALIMENTARI DI FOLATO.

	Porzione	Contenuto in folato
Fegato bovino (brasato)	85 g (circa)	215 µg
Salmone	85 g (circa)	25 µg
Fagioli borlotti (in scatola)	1/2 cup*	147 µg
Asparagi (lessati)	1/2 cup	134 µg
Spinaci (lessati)	1/2 cup	131 µg
Spremuta d'arancia	1/2 cup	100 µg
Lattuga romana	1 cup	64 µg
Spinaci (crudi)	1 cup	58 µg
Broccoli (crudi)	1 cup	58 µg
Arancia (frutto naturale)	1 frutto	48 µg
Piselli (surgelati)	1 cup	47 µg
Fragole (frutto naturale)	1 cup	35 µg
Melone (frutto naturale)	1 cup	34 µg

(da Kauwell GPA, et al. - ref. 2)

* Cup (letteralmente 'tazza') è un'unità di misura prettamente statunitense riferita al 'volume' di alimento più che al suo peso. La conversione in grammi non è univoca perché, ad esempio, una cup di fagioli ha un peso diverso da una cup di asparagi. Ai fini pratici, la tabella mantiene comunque il suo carattere informativo (N.d.T).

materni di acido folico devono essere adeguati prima ancora che la gravidanza abbia inizio.

Nel 1980 Smithells e collaboratori per primi dimostrarono che supplementi di folato prevenivano gli NTD, somministrando a donne che in precedenza avevano partorito figli con NTD un preparato multivitaminico che assicurava un apporto di 360 µg/die di acido folico (7). Si utilizzò questa dose di acido folico perché ritenuta appropriata e perché all'epoca l'acido folico era l'unico 'folato' di cui era possibile la sintesi. (Oggi sono disponibili supplementi di sintesi a base di L-5-metil-THF, altrimenti detta metafolina.). I risultati dello studio di Smithells e coll. dimostrarono una riduzione dell'attesa ricomparsa di NTD: a fronte di una percentuale attesa di neonati con difetti del tubo neurale del 5%, la ricomparsa di malformazioni fu soltanto dello 0,6% nel gruppo trattato con acido folico (7).

A questo studio seguì un *trial*, controllato e randomizzato, realizzato dal *Medical Research Council Vitamin Study Research Group*, che dimostrò che la ricomparsa di NTD si riduceva del 72% nelle donne che avevano assunto dosi supplementari di 4.000 µg/die di acido folico (8).

L'unico studio controllato e randomizzato che abbia dimostrato una riduzione di NTD in neonati da madri con anamnesi negativa per figli affetti da tali malformazioni è stato condotto in Ungheria da Czeizel

e Dudás (9). La frequenza di NTD è risultata nulla in 2.471 donne trattate con 800 µg/die di acido folico rispetto a 6 NTD nelle 2.391 donne che non avevano assunto acido folico. I casi attesi di NTD erano rispettivamente 6.9 e 6.7.

Dopo quello ungherese, è stato realizzato in Cina un ampio studio di popolazione, che prevedeva la somministrazione o meno, in differenti regioni del Paese, di 400 µg/die di acido folico (10). I supplementi di acido folico hanno ridotto gli NTD del 79% nelle aree ad alta incidenza di queste malformazioni (0.65%) e del 41% in quelle a bassa incidenza (0.08%). Soprattutto nelle regioni a bassa incidenza, è probabile che il 25% dei casi di NTD non fossero 'sensibili' all'acido folico. Il fatto che alcuni NTD siano comunque folato-resistenti può spiegare il perché in alcuni studi caso-controllo non si siano dimostrati benefici (11).

Come ottenere livelli di acido folico ottimali per la prevenzione degli NTD

Nelle donne non incinte l'RDA di acido folico è di 400 µg/die (5), un apporto adeguato per il 97% dei soggetti non in gravidanza e in buona salute. In gravidanza l'RDA di folato è di 600 µg/die (3), ovvero il 50% in più che per le donne non in gravidanza. L'aumentato fabbisogno gravidico di acido folico è in parte dovuto alle sintesi di DNA, RNA e aminoacidi del feto in crescita. Altre modificazioni fisiologiche che rendono necessario un maggior apporto di acido folico sono le incrementate richieste uteroplacentari; la diluita concentrazione sierica di folato secondaria a un incremento del 50% della volemia; l'aumento del catabolismo e della *clearance* dell'acido folico e il suo ridotto assorbimento; l'inadeguata assunzione di acido folico (12-19).

È molto difficile raggiungere le concentrazioni sieriche raccomandate di acido folico soltanto con una normale alimentazione (3). Negli Stati Uniti la dieta non è 'naturalmente' ricca di folato: quella giornaliera di una donna adulta ne contiene circa 170 µg. Sempre negli Stati Uniti, i cereali arricchiti (ad esempio, pasta, pane) sono fortificati con 140 µg di acido folico per ogni 100 g di prodotto (20). Malgrado ciò, l'apporto medio di acido folico assicurato da alimenti fortificati è soltanto di circa 128 µg/die nelle donne in gravidanza (21). Ne consegue che, in una donna che non abbia mai partorito un figlio affetto da NTD, l'assunzione di folati dalle fonti alimentari naturali e dagli alimenti fortificati raramente raggiunge quella raccomandata per la prevenzione di tali difetti. Per questo motivo si raccomanda che a tutte le donne in gravidanza siano prescritti supplementi di acido folico.

Nel 1992 il Servizio Sanitario Pubblico statunitense ha inoltre raccomandato che le donne in età riproduttiva assumano 400 µg/die di acido folico (22). Nel 1998 lo IOM ha confermato che le donne “potenzialmente in grado di iniziare una gravidanza” (“*women capable of becoming pregnant*”) dovrebbero assumere 400 µg/die di acido folico come supplementi o alimenti fortificati o entrambi, oltre ai folati naturali contenuti in una dieta varia (5). Riferendosi alle donne “potenzialmente in grado di iniziare una gravidanza”, lo IOM tiene conto del fatto che la formazione del tubo neurale è completa già un mese dopo il concepimento. A quest’epoca gestazionale, molte donne non sanno ancora di essere incinta. E non basta ‘intercettare’ le donne che stanno tentando di concepire, poiché si stima che negli Stati Uniti il 50% di tutte le gravidanze sono non volute o non programmate (23). Infine, anche l’*American College of Obstetricians and Gynecologists* raccomanda che le donne in gravidanza assumano 400 µg/die di acido folico (24). Ultimamente la *US Preventive Services Task Force* consiglia tra i 400 e gli 800 µg/die, un range che riflette l’incertezza su quale sia la dose ottimale per prevenire NTD (25). Nelle donne che hanno già partorito un figlio con NTD, la dose raccomandata per prevenire nuovi difetti è di 4.000 µg/die, che di fatto è possibile raggiungere solo assumendo supplementi farmacologici (24).

I supplementi di acido folico e i complessi multivitaminici con acido folico da banco di regola ne contengono almeno 400 µg e fino a 1.000 µg. Il folato contenuto in tali prodotti è l’acido folico di sintesi, da solo o in combinazione con la forma biodisponibile, ovvero l’L-5-metil-THF. I prodotti di erboristeria sono sconsigliati poiché la loro bioattività non è prevedibile e pochi sono gli studi clinici. L’acido folico e l’L-5-metil-THF, da soli o in combinazione, possono essere assunti come preparato monocomponente o come preparazioni multivitaminiche o con un qualsiasi farmaco di combinazione comunemente prescritto alle donne in età riproduttiva. La *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense ha da poco approvato un contraccettivo orale contenente 400 µg di metafolina.

I medici dovrebbero insistere perché tutte le donne assumano quantità adeguate di folati alimentari o di integratori; l’aderenza è comunque generalmente scarsa (25,26). Un dato di fatto particolarmente negativo nelle donne in età riproduttiva, considerando che il 50% di tutte le gravidanze sono non programmate e che non è possibile ottenere in tempi rapidissimi adeguate riserve di acido folico (23).

La supplementazione di acido folico previene altri difetti congeniti?

Supplementi di acido folico assunti all’inizio della gravidanza possono ridurre la frequenza non solo degli NTD, ma anche di altri difetti congeniti, anche se non sono stati ancora pubblicati *trial* altrettanto robusti come quelli realizzati per i difetti del tubo neurale. I dati più significativi riguardano le cardiopatie, in particolare i difetti del setto ventricolare e quelli conotruncali (ad esempio, tetralogia di Fallot, trasposizione dei grossi vasi) (27). Czeizel ha dimostrato una riduzione della comparsa di anomalie cardiache (conotruncali) e del tratto urinario (agenesia renale, cisti renali, difetti del giunto pieloureterale) con la somministrazione di 800 µg/die di acido folico (28). Per i difetti cardiaci, il rischio relativo era di 0.48 (riduzione del 52%) rispetto ai controlli, che avevano assunto soltanto oligoelementi (rame, zinco, manganese).

In uno studio caso-controllo di popolazione condotto in California, i difetti conotruncali si sono ridotti del 30% nei neonati da madri che sin dall’inizio della gravidanza avevano assunto preparati vitaminici contenenti acido folico (29). Non tutti gli studi hanno tuttavia dimostrato effetti favorevoli dei supplementi di acido folico sui difetti cardiaci (30,31).

Sono in corso degli studi per determinare se possa essere ridotta anche la frequenza di schisi orofacciale (labioschisi senza/con palatoschisi) e una metanalisi sembra deporre per una riduzione del 30% di queste anomalie (32).

La supplementazione di acido folico può essere pericolosa?

L’effetto collaterale dei supplementi di acido folico sintetico cui è stata data maggiore attenzione è la potenziale interferenza con la diagnosi di neuropatia da deficit di vitamina B₁₂ (3), una problematica comunemente ascritta a un effetto di ‘mascheramento’. Clinicamente l’anemia megaloblastica da deficit di folato è infatti indistinguibile da quella dovuta a carenza di vitamina B₁₂, per cui quest’ultima potrebbe essere erroneamente attribuita a un deficit di folato. Per giunta, l’anemia megaloblastica da ipovitaminosi B₁₂ risponde all’acido folico, ma non la neuropatia, per la quale è ovviamente necessaria la B₁₂.

Se si cura l’anemia megaloblastica da deficit di vitamina B₁₂ con acido folico, i problemi neurologici B₁₂-correlati restano senza trattamento e inevitabilmente peggiorano. Soprattutto per questo motivo, lo IOM raccomanda che la supplementazione giornaliera di acido folico non ecceda i 1.000 µg/die (5).

Questa raccomandazione per un limite massimo è fatta propria dalla FDA nell'approvare supplementi contenenti acido folico da solo o in combinazione con L-5-metil-THF (la forma biodisponibile di folato); quest'ultima non ha l'effetto di 'mascheramento' dell'acido folico di sintesi (3).

Alcuni studi hanno suggerito che alti livelli di folato non metabolizzato possano incrementare il rischio di carcinoma coloretale (33,34). In pazienti con lesioni precancerose, l'eccesso di folato, e quindi di timidilato, potrebbero stimolare la replicazione cellulare e favorire l'evoluzione verso il cancro. In soggetti sani, al contrario, il folato previene la trasforma-

zione neoplastica di cellule normali (34). *Reviews* recenti hanno fornito evidenze a sostegno di questo effetto di 'doppia modulazione' sui tumori del colon-retto dei folati alimentari e dei supplementi di folato (35,36).

Studi sul carcinoma della prostata e su quello mammario sono giunti ad analoghe conclusioni sulla complessa natura del folato e su prevenzione/promozione neoplastica (37,38). Evidenze da studi recenti dimostrano che un corretto apporto di folato verosimilmente non incrementa né previene in maniera significativa né il carcinoma della mammella (37) né quello della prostata (38).

Bibliografia

- Centers for Disease Control and Prevention. Use of supplements containing folic acid among women of childbearing age—United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(1):5-8.
- Kauwell GPA, Diaz M, Yang Q, Bailey LB. Folate: recommended intakes, consumption, and status. In: Bailey LB, ed. *Folate in Health and Disease*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor and Francis Group; 2010:467-490.
- Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part I—Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010. doi:10.3109/14767051003678234.
- Yang TL, Hung J, Caudill MA, Urrutia TF, Alamilla A, Perry CA, Li R, Hata H, Cogger EA. A long-term controlled feeding study in young women supports the validity of the 1.7 multiplier in the dietary folate equivalency equation. *J Nutr.* 2005;135(5):1139-1145.
- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
- Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA.* 1995;274(21):1698-1702.
- Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, et al. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet.* 1980;1(8164):339-340.
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet.* 1991;338(8760):131-137.
- Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992;327(26):1832-1835.
- Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med.* 1999;341(20):1485-1490. Erratum in: *N Engl J Med.* 1999;341(24):1864.
- Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, et al. The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects. National Institute of Child Health and Human Developmental and Neural Tube Defects Study Group. *N Engl J Med.* 1989;321(7):430-435.
- Chanarin I. *The Megaloblastic Anaemias*. London, UK: Blackwell; 1969:786-829.
- McPartlin J, Halligan A, Scott JM, Darling M, Weir DG. Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet.* 1993;341(8838):148-149.
- Caudill MA, Gregory JF, Hutson AD, Bailey LB. Folate catabolism in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intakes. *J Nutr.* 1998;128(2):204-208.
- Higgins JR, Quinlivan EP, McPartlin J, Scott JM, Weir DG, Darling MR. The relationship between increased folate catabolism and the increased requirement for folate in pregnancy. *BJOG.* 2000;107(9):1149-1154.
- Gregory JF 3rd, Caudill MA, Opalko FJ, Bailey LB. Kinetics of folate turnover in pregnant women (second trimester) and nonpregnant controls during folic acid supplementation: stable-isotopic labeling of plasma folate, urinary folate and folate catabolites shows subtle effects of pregnancy on turnover of folate pools. *J Nutr.* 2001;131(7):1928-1937.
- Landon MJ, Hytten FE. The excretion of folate in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1971;78(9):769-775.
- Fleming AF. Urinary excretion of folate in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1972;79(10):916-920.
- Bruinse HW, van den Berg H. Changes of some vitamin levels during and after normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;61(1):31-37.
- US Food and Drug Administration. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. Final rule. 21 CFR Parts 136, 137, and 139. *Fed Regist.* 1996;61(44):8781-8797.
- Yang QH, Carter HK, Mulinare J, Berry RJ, Friedman JM, Erickson JD. Race-ethnicity differences in folic acid intake in women of childbearing age in the United States after folic acid fortification: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2002. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1409-1416.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(RR-14):1-7.
- Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect.* 1998;30(1):24-29,46.
- Cheschier N; ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin. Neural tube defects. Number 44, July 2003. (Replaces committee opinion num-

- ber 252, March 2001). *Int J Gynecol Obstet.* 2003;83(1):123-133.
25. US Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: US preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):626-631.
 26. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron—worldwide, 2004 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(1):8-10.
 27. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. *Am J Med Genet.* 2003;121A(2):95-101.
 28. Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptual multivitamin supplementation. *Am J Med Genet.* 1996;62(2):179-183.
 29. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptual use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet.* 1995;59(4):536-545.
 30. Scanlon KS, Ferencz C, Loffredo CA, et al. Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. Baltimore-Washington Infant Study Group. *Epidemiology.* 1998;9(1):95-98.
 31. Werler MM, Hayes C, Jouik C, Shapiro S, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol.* 1999;150(7):675-682.
 32. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(1):8-15.
 33. Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(7):1325-1329.
 34. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer.* 2005;113(5):825-828.
 35. Mathers JC. Folate intake and bowel cancer risk. *Genes Nutr.* 2009;4(3):173-178.
 36. Hubner RA, Houlston RS. Folate and colorectal cancer prevention. *Br J Cancer.* 2009;100(2):233-239.
 37. Kim YI. Does a high folate intake increase the risk of breast cancer? *Nutr Rev.* 2006;64(10 pt 1):468-475.
 38. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):432-435.
 39. Bramswig S, Prinz-Langenohl, Lamers 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(2):61-70.

(da "Contemporary OB/GYN" - n. 12/2010)