

Acido folico e procreazione: il punto

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
www.fondazionegraziottin.org

Il ruolo essenziale dei **folati** nei processi riproduttivi, e in particolare nella **prevenzione dei difetti del tubo neurale** (Neural Tube Defects, NTD) è acclarato con solide evidenze (Brämswig et Al, 2009; Cetin et Al, 2010; Berti et Al, 2011, Lu et Al, 2014).

Crescenti e nuovi dati scientifici sottolineano anche la sua importanza nel migliorare la **prognosi riproduttiva** e il **processo dell'allattamento** (Paolletti et Al, 2013)

Scopo di questa concisa review è fare il punto sul **ruolo dell'acido folico prima, durante e dopo la gravidanza**, per valorizzare appieno il suo potenziale nell'ottimizzare il percorso riproduttivo della donna e della coppia, e la salute del bambino.

Che cos'è l'acido folico?

L'**acido folico (vitamina B9 o acido pteroilglutammico)** è una vitamina idrosolubile del gruppo B. I folati alimentari, contenuti prevalentemente in alimenti quali il fegato, le verdure a foglia larga verde scuro, i fagioli, il germe di grano, il lievito, il tuorlo d'uovo, le barbabietole, il succo d'arancia ed il pane integrale, sono presenti sotto varie forme quali i derivati poliglutammici, i folati ridotti e tetraidrofolati.

Dopo l'ingestione, i folati vengono accumulati a livello dei globuli rossi e, per il successivo utilizzo, sono convertiti in **5-metiltetraidrofolato (MTHF)**, con un processo che richiede una complessa sequenza di enzimi, una conservata funzionalità epatica e intestinale e adeguate scorte di vitamine B2, B3, B6, B12, zinco, vitamina C e sierina (Brämswig et Al, 2009; Cetin et Al, 2010; Berti et Al, 2011, Lu et Al, 2014).

A che cosa servono i folati?

I folati agiscono come:

- **cofattori di enzimi** coinvolti nel metabolismo aminoacidico, nella sintesi del DNA e dell'RNA (sintesi di purine e pirimidine) e, insieme alla vitamina B12, nelle reazioni di metilazione degli acidi nucleici, proteine e lipidi;
- nel **metabolismo dell'omocisteina**: proprio questa azione gioca un ruolo importante nei processi riproduttivi. Infatti elevati livelli di omocisteina

sono stati associati a rischi di difetti del tubo neurale (NTD), aborto spontaneo ed esiti avversi della gravidanza. Ad esempio è ben noto da più di un secolo che la condizione geneticamente determinata di omocisteinemia severa con omocistinuria è causa di abortività ripetuta.

Che cosa è l'omocisteina?

L'omocisteina è un aminoacido solforato derivante dal catabolismo della metionina. Essa viene metabolizzata attraverso due diverse vie. Se vi è un eccesso di metionina l'omocisteina è diretta principalmente verso la via della transulfurazione e, per azione dell'enzima cistationina β -sintetasi, viene trasformata in cistationina. Per questa reazione è indispensabile la presenza della vitamina B6 come cofattore.

Se invece siamo in condizioni di bilancio negativo della metionina, l'omocisteina viene indirizzata verso la via della rimetilazione attraverso un processo che richiede l'enzima metionina-sintetasi, la vitamina B12 come cofattore e il metiltetraidrofolato come co-substrato. Questa via richiede un'adeguata presenza di acido folico e dell'enzima **metilen-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR)** (Fig.1)

Le alterazioni genetiche o acquisite nella funzione di questi enzimi o carenze di acido folico, vitamine B6 o B12 possono portare ad **elevati livelli di omocisteina.**

Per quanto riguarda le cause genetiche si riconoscono più di 30 diverse mutazioni della cistationina β -sintetasi. Il deficit omozigote è piuttosto raro e porta ad omocisteinemia severa con omocistinuria. Le **mutazioni eterozigoti** sono invece responsabili di **iperomocisteinemia lieve** o moderata. Il gene dell'enzima MTHFR dà una proteina di cui si riconoscono due polimorfismi: C677T e A1298C. Il polimorfismo C677T, nella forma omozigote produce un enzima termolabile con attività diminuita del 50-60 % responsabile, in carenza di folati, di iperomocisteinemia lieve-moderata. Tale condizioni sono complessivamente frequenti nella nostra popolazione. Ad esempio il **polimorfismo C677T nella forma omozigote è presente in circa il 20% delle donne italiane** (Guéant-Rodriguez et al, 2006).

Iperomocisteinemia e rischio di difetti del tubo neurale (NTD)

Nelle madri con feti affetti da difetti del tubo neurale e malformazioni cardiache è stata riscontrata una elevata frequenza del polimorfismo dell'enzima MTHFR e una elevata concentrazione di omocisteina nel plasma materno e nel liquido amniotico. In particolare elevati livelli di **omocisteina** conseguenti alla presenza della mutazione C677T del MTHFR sono stati riscontrati nel **liquido amniotico di feti con difetto del tubo neurale** a livello cervicale, lombosacrale e occipitale (Wenstrom KD. Am J Med Genet 2000;90:6-11).

Tale meccanismo di azione è anche supportato dal fatto che l'associazione tra polimorfismo dell'enzima MTHFR e spina bifida è presente in tutte le popolazioni.

L'iperomocisteinemia agirebbe quindi:

- con **effetto teratogeno diretto** determinando alterazioni della migrazione e dell'induzione cellulare;
- con **effetto teratogeno indiretto** legato alla riduzione della biosintesi della S-adenosilmetionina, della transmetilazione di molecole biologiche importanti. Un deficit di folati potrebbe dunque causare difetti congeniti in embrioni geneticamente predisposti anche in seguito a insufficiente disponibilità di nucleotidi per la sintesi di DNA con conseguente inibizione della proliferazione e riduzione delle metilazioni.

Supplementazione con folati nella prevenzione dei difetti del tubo neurale

Dai primi studi pubblicati nei primi anni '80 ad oggi pressoché tutte le ricerche sull'effetto della fortificazione obbligatoria di cereali o farine, o sulla valutazione della supplementazione individuale con acido folico hanno documentato una riduzione del rischio di NTD, sia per la prima insorgenza sia per la ricorrenza in prodotti del concepimento in donne che avevano già avuto un figlio affetto da NTD (Czeizel e Dudás 1992, Czeizel et Al. 2011).

La quantità di AF assunta che si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio dei NTD è variabile, **da 0,2 mg/die circa (nella fortificazione) a 0,4-0,8 mg al giorno (nella supplementazione)**. La popolazione italiana assume in media 0,25 mg/die (Ruggeri et al., Pelucchi et al., 2005).

Le società scientifiche e le organizzazioni di sanità pubblica raccomandano una **assunzione nel periodo periconcezionale di almeno 0,4 mg/die di acido folico**, ma è essenziale iniziare almeno **4-12 settimane PRIMA della gravidanza**. Tale dosaggio è anche indicato dai LARN italiani. L'assunzione di tali dosi con la dieta richiederebbe ad esempio l'assunzione per giorno di una porzione di asparagi-lattuga-mandarino-kiwi, o di cavolfiore-indivia-arancia-kiwi, in altri termini di **almeno due porzioni di frutta e due di verdura (ricca di folati) al giorno**.

Tale assunzione effettuata con costanza è estremamente difficile, per tale motivo le linee guida consigliano, come anticipato, la supplementazione periconcezionale 4-12 settimane prima del concepimento con acido folico.

Folati e vitamine del gruppo B: una sinergia necessaria

I meccanismi in cui gioca un ruolo l'**acido folico** necessitano come **cofatto-**

ri di altre vitamine del gruppo B. L'osservazione in studi clinici controllati che l'assunzione contemporanea di acido folico e vitamine ha un effetto maggiore nella riduzione del rischio di NTD ed altre malformazioni suggerisce che l'associazione acido folico vitamine possa essere associata ad una maggior efficacia. **Una meta analisi che ha incluso 41 studi ha mostrato una efficacia dei composti contenenti folati e multivitaminici nel ridurre il rischio di difetti del tubo neurale, labiopalatoschisi, anomalie del tratto urinario ed idrocefalo congenito (Goh et al 2006)** Non vi sono tuttavia studi clinici controllati di confronto tra supplementazione con solo folati e folati/multivitaminici.

Per le considerazioni precedentemente effettuate sul ruolo dei polimorfismi della MTHR sui livelli di omocisteina, è possibile che l'utilizzo del 5-MTHF possa essere più efficace dell'utilizzo dell'acido folico, sia a livello di popolazione, sia individuale (Czeizel et al, 2011). Si è osservato che l'utilizzo della forma 5-MTHF ha mostrato il raggiungimento di maggior livelli di folato eritrocitario rispetto alla supplementazione con acido folico (Lamers et al, 2006).

Il problema delle dosi

Le **linee guida** per la prevenzione dei DTN indicano la necessità di una supplementazione periconcezionale con **0,4 mg/die di folati (e di 4 mg/die in caso di anamnesi positiva nella madre di figlio/aborto con NTD)**, come sopra anticipato. La valutazione complessiva degli studi pubblicati, dati di laboratorio e modelli speculativi hanno tuttavia suggerito un **effetto dose-dipendente: maggiore è la quantità di folati assunta, più elevato è l'effetto sulla folatemia e più ampia la riduzione dei NTD** (Wald NJ, 2001). E' ragionevole pensare che questa ipotesi sia valida anche per le altre malformazioni congenite.

Il dosaggio minimo considerato efficace è pari a 906 nmol/L di folati eritrocitari (Daly et al, 1995). Tale livello è raggiunto **entro 3 mesi con una assunzione di 0,4 mg die**, ma può esser ottenuto entro circa **4 settimane con un dosaggio di 0,8 mg die** (Bramswig et al, 2009), il dosaggio utilizzato nel principale studio clinico randomizzato che ha documentato la maggiore riduzione di NTD in seguito ad assunzione di supplementazione di acido folico e multivitamine includenti il complesso B (Czeizel et al 1992).

Tale aspetto è di particolare significato clinico in quanto il **raggiungimento di livelli adeguati in tempi più rapidi puo' garantire ad un maggior numero di donne l'iniziare la gravidanza con adeguati livelli di folatemia.**

In particolare va sottolineato come livelli adeguati di acido folico siano presenti in una percentuale limitata di donne in età fertile. In uno studio italiano condotto su 55 donne in età fertile donatrici di sangue, nessuna raggiungeva il livello di 906nmolL (Zappacosta et al,2011). Lungo questa linea uno studio condotto in Italia su 291 donne alla 8-12 settimana di

gravidanza il livello medio di folatemia eritrocitaria era pari a 390 nmol/L nelle donne che dichiaravano di non aver assunto folati e 520 in quelle che dichiaravano di aver assunto una supplementazione con folati (Parazzini et al, 2010).

Gli effetti avversi

Nel dibattito relativo al dosaggio ideale di folati vanno considerate le preoccupazioni relative all'uso di dosi maggiori di acido folico. Esse sono principalmente relate al fatto che nei pazienti affetti da carenza di vitamina B12, la somministrazione di AF è in grado di apportare una remissione ematologica, con correzione dell'anemia megaloblastica, mentre le manifestazioni neurologiche permangono e diventano progressive. Tuttavia tale condizione è estremamente rara (Morris MS, 2007).

Un altro aspetto discusso è stato la possibile relazione tra AF e insorgenza di tumori poiché accanto a un'ampia serie di studi che aveva ipotizzato un significativo effetto preventivo nei confronti di tumori della mammella, polmoni, pancreas, esofago, stomaco, cervice uterina e colon (Wald NJ, et al 2007) ne sono stati pubblicati altri che non osservano tale effetto (Larsson SC, et al 2007) o che hanno suggerito un rischio maggiore in particolare per il tumore della mammella e del colon (Ulrich CM, Potter JD. 2007). Va tuttavia considerato che tali rischi sono stati prevalentemente discussi per le popolazioni in cui si è effettuata la fortificazione.

Per le necessità riproduttive l'assunzione è comunque limitata nel tempo e riferita ad una popolazione giovane.

Effetto della supplementazione sul decorso della gravidanza

La supplementazione con acido folico e multivitaminici nel periodo pre-concezionale può svolgere un ruolo positivo sul decorso complessivo della gravidanza. Studi sperimentali e clinici hanno suggerito come l'**omocisteina**, possa rivestire un ruolo importante nell'insorgenza di alcune complicanze della gravidanza: **aborto spontaneo ricorrente, ritardo di crescita intrauterina, preeclampsia, distacco di placenta e morte endouterina.**

Gli studi nel loro complesso mostrano la tendenza ad un aumento del rischio di aborto spontaneo ricorrente e di patologie del secondo e terzo trimestre di gravidanza in donne con iperomocisteinemia oltre ad un effetto sul rischio parto pretermine e di neonato con ritardo di crescita intrauterina. Inoltre il polimorfismo per MTHF è stato a sua volta associato ad un aumentato rischio, come già indicato, di aborto spontaneo e di abruption placenta (Berti et al, 2011).

In tal senso, viene suggerito sempre più dalla ricerca clinica un potenziale beneficio dei folati nel prevenire l'insorgenza di questi esiti avversi della gravidanza (Wen SW et al 2008).

Il meccanismo con cui una supplementazione periconcezionale possa agire sulle condizioni cliniche che si sviluppano più tardivamente in gravidanza può essere attribuito ad un **effetto sulla placentazione** (Cetin et al, 2010). Inoltre la supplementazione in gravidanza ha mostrato un'efficacia sulla **circonferenza cefalica dei bambini a 5 anni** in una recente meta-analisi di 9 studi clinici controllati (Lu et al, 2014).

Un ulteriore significato della supplementazione con vitamine del gruppo B in gravidanza è l'effetto sul rischio di anemia in corso di gravidanza. Infatti un supplemento con folati multivitaminico e ferro è più efficace della semplice supplementazione con ferro nel ridurre il rischio di anemia in gravidanza (Park et al, 2012).

Punto chiave: va sottolineato il ruolo complessivo di una supplementazione multivitaminica in gravidanza. Ben documentati sono infatti gli effetti sul rischio di pre-eclampsia di bassi livelli ematici sia di Vit D (Hypponen et al 2013), sia delle vitamine C ed E (Berti et al 2011).

Allattamento

Conclusasi la gravidanza il fabbisogno di folati e vitamine non diminuisce, anzi! Due necessità si impongono: **ripristinare i livelli di emoglobina dopo la perdita ematica legata al parto e sostenere mamma e bambino durante l'allattamento.**

Secondo i LARN italiani le **necessità di vit B12 aumenta di circa il 50% durante l'allattamento raggiungendo una quantità di 2,6 µg/die. La supplementazione è indispensabile nelle donne vegetariane.**

Con riferimento al fabbisogno di folati nel caso dell'allattamento si consiglia un apporto giornaliero superiore alla norma, ovvero di 350 mcg/die. Il maggior consumo giornaliero è legato alle necessità materne e fetali, in particolare per un corretto sviluppo del neonato e la prevenzione della anemia materna in corso di allattamento.

Recentemente inoltre in un ampio studio condotto in Italia **una supplementazione con acido folico e multivitaminici includenti il complesso B, la vit A e D si è dimostrata più efficace di solo calcio e vitamina D nel migliorare il "mood" puerperale (valutato con la classica Edinburg Depression Postnatal scale)** (Paoletti et al, 2013).

Conclusioni

La **supplementazione** nel periodo **periconcezionale** e nella gravidanza e in allattamento con folati e in molti casi con multivitamine è uno strumento essenziale per la **ottimizzazione del decorso della gravidanza e della salute di mamma e bambino.**

Omicisteina in Gravidanza e Complicanze Materno-Fetali

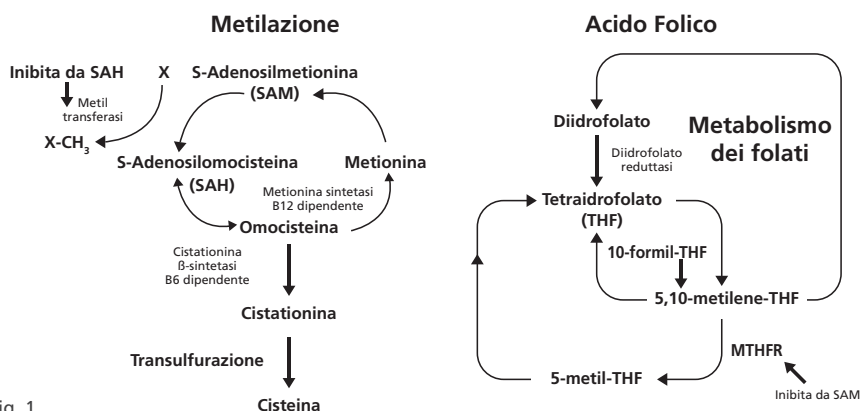


Fig. 1

Bibliografia

Berti C, Biesalski HK, Gärtner R, Lapillonne A, Pietrzik K, Poston L, Redman C, Koletzko B, Cetin I Micronutrients in pregnancy: current knowledge and unresolved questions. *Clin Nutr*. 2011 Dec;30(6):689-701.

Brämswig S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y, Tobolski O, Wintergerst E, Berthold HK, Pietrzik K. 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 Mar;79(2):61-70.

Cetin I, Berti C, Calabrese S Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update*. 2010 Jan-Feb;16(1):80-95..

Czeizel AE, Dudás I Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992 Dec 24;327(26):1832-5.

Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánhidy F Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann Nutr Metab*. 2011 Oct;58(4):263-71. doi: 10.1159/000330776. Epub 2011 Aug 25.

Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM .Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA*. 1995 Dec 6;274(21)

Guéant-Rodriguez RM, Guéant JL, Debard R, Thirion S, Hong LX, Bronowicki JP, Namour F, Chabi NW, Sanni A, Anello G, Bosco P, Romano C, Amouzou E, Arrieta HR, Sánchez BE, Romano A, Herbeth B, Guillard JC, Mutchinick OMPrevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am J Clin Nutr*. 2006 Mar;83(3):701-7.

Goh YI, Bollano E, Einarson TR Koren G Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta analysis *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28:680-9

Hypponen E Cavadino A Williams D Fraser A Vereckey A Fraser WD Banhidy F Lawlor D Czeizel AE Vitamin D and preeclampsia: original data, systematic review and meta analysis *Ann Nutr Metab* 2013; 63:331-40

Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Pietrzik KRed blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jul;84(1):156-61.

Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99: 64-76
Lu WP, Lu MS, Li ZH, Zhang CX. Effects of Multimicronutrient Supplementation during Pre-

gnancy on Postnatal Growth of Children under 5 Years of Age: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2014 Feb 20;9(2):e88496.

Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):193-200

Paoletti AM, Orrù MM, Marotto MF, Pilloni M, Zedda P, Fais MF, Piras B, Piano C, Pala S, Lello S, Coghe F, Sorge R, Melis GB. Observational study on the efficacy of the supplementation with a preparation with several minerals and vitamins in improving mood and behaviour of healthy puerperal women. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29:779-83

Parazzini F, Chiaffarino F, Ricci E, Improta L, Monni G; Homocysteine in Pregnancy Study Group. Homocysteine, red cell and plasma folate concentrations and birth weight in Italian women: results from a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Mar;24(3):427-31.

Park E, Lee HC, Han JY, Choi JS, Hyun T, Han Y. Intakes of iron and folate and hematologic indices according to the type of supplements in pregnant women. *Clin Nutr Res.* 2012 Jul;1(1):78-84.

Pelucchi C, Mereghetti M, Talamini R, Negri E, Montella M, Ramazzotti V, Franceschi S, La Vecchia C. Dietary folate, alcohol consumption, and risk of ovarian cancer in an Italian case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Aug;14(8):2056-8..

Ruggeri S, Rossi L, Carnovale E. 2006 Aspetti nutrizionali dei folati. Rapporti ISTISAN 06/34 2006. <http://www.iss.it/binary/publ/cont/06-34.1164710481.pdf>

Ulrich CM, Potter JD. Folate and Cancer – Timing is Everything. *JAMA* 2007, 297: 2408-9

Wald NJ, Oakley GP, Hubner RA, Houlston RD, Muir KR. Should folic acid fortification be mandatory? *BMJ* 2007, 334:1252-3

Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001, 358:2069-73

Wenstrom KD. Amniotic fluid homocysteine levels, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase genotypes, and neural tube closure sites. *Am J Med Genet* 2000;90:6-11

Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, Sigal RJ, Perkins SL, Walker MC. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198: 45.e1-7 49, 34, 35 50, 51).

Zappacosta B, Persichilli S, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Graziano M, Gervasoni J, Leoncini E, Cimino G, Mastroiacovo P. Folate, vitamin B12 and homocysteine status in an Italian blood donor population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 May;23(5):473-80.

Alessandra Graziottin

**APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA
IN GINECOLOGIA-OSTETRICIA
E SESSUOLOGIA MEDICA**



**Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna Onlus**
www.fondazionegraziottin.org
Milano, Giugno 2014

INDICE

Acido folico e procreazione: il punto	pag. 03
Ferro (NaFe ³⁺ -EDTA), Lattoferrina, Vitamina C e Vitamina B12: sinergie farmacologiche	pag. 11
Myo-inositolo e chiro-inositolo: farmacologia e implicazioni cliniche	pag. 21
DHA ed L-Carnitina in gravidanza e post-partum	pag. 29
Ruolo dell'integrazione con DHA in gravidanza nelle donne vegetariane	pag. 39
D-mannosio: profilo farmacologico e indicazioni d'uso	pag. 45
Ruolo dei lattobacilli nella prevenzione e cura della patologia infettiva genitale	pag. 53
Il compartimento microbiologico urogenitale femminile con focus sul <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> F19	pag. 57
La fitoterapia nell'igiene intima femminile: farmacologia e clinica, con focus su gravidanza e puerperio	pag. 69
Il ruolo dell'abbigliamento intimo in fibroina di seta medicata nelle patologie vulvari	pag. 77
Quando lui ha un problema sessuale in gravidanza e/o puerperio. Il ruolo dei farmaci per l'eiaculazione precoce e il deficit di erezione	pag. 83
Dapoxetina: farmacologia e clinica nella terapia dell'eiaculazione precoce	pag. 87
Avanafil: profilo farmacologico e clinico	pag. 95
Vardenafil orodispersibile 10 mg: profilo farmacologico e clinico	pag. 101