



ASSUNZIONE DI ACIDO FOLICO "VITAMINA B9"

genit  ri più

Dr. Demetrio Costantino

FERRARA 01.04.2009

L'ACIDO FOLICO O ACIDO
PTEROILGLUTAMMICO, RISULTATO DELLA
COMBINAZIONE DI TRE GRUPPI: L'ACIDO
GLUTAMMICO, L'ACIDO PARAMINO BENZOICO E
IL NUCLEO PTERIDINICO. E' UNA VITAMINA DEL
GRUPPO B "B9" IDROSOLUBILE (IL NOME DERIVA
DAL LATINO "FOLIUM" CHE INDICAVA I
VEGETALI A FOGLIA VERDE E LARGA APPUNTO
RICCHI DI TALE VITAMINA) VENNE SCOPERTA
NEL 1939.

ACIDO FOLICO E FOLATI VENGONO SPESSO USATI
COME SINONIMI MA IN REALTA' FOLATI E' IL
TERMINE GENERICO PER INDICARE TUTTI I
COMPOSTI CON ATTIVITA' VITAMINICA B9,
L'ACIDO FOLICO E' INVECE LA FORMA PIU'
OSSIDATA E STABILE DI FOLATO; SI TROVA
RARAMENTE NEGLI ALIMENTI, COSTITUISCE IL
COMPOSTO DI SINTESI UTILIZZATO NELLA
FORTIFICAZIONE DEGLI ALIMENTI E NELLA
PREPARAZIONE DI SUPPLEMENTAZIONI
VITAMINICHE

- IL NOSTRO ORGANISMO SI RIFORNISCE DI FOLATI ATTRAVERSO GLI ORTAGGI A FOGLIA VERDE, I CARCIOFI, LE RAPE, LE ARANCE, IL LIEVITO DI BIRRA, I CEREALI, I LEGUMI, IL FEGATO, IL TUORLO D'UOVO, IL PANE INTEGRALE, I KIWI E LE FRAGOLE.
- LA BIODISPONIBILITA' DELL'ACIDO FOLICO E' DEL 100% PER I FOLATI CONTENUTI NEGLI ALIMENTI.

TUTTAVIA:

LA CONSERVAZIONE E LA COTTURA DEI CIBI
DISTRUGGE LA QUOTA DI FOLATI PER OLTRE IL
90% (FINO AL 95%).

LE VERDURE A FOGLIA VERDE A TEMPERATURA
AMBIENTE IN TRE GIORNI PERDONO FINO AL
70% DEL LORO CONTENUTO IN FOLATI.

INTERAZIONI ALIMENTI/ALIMENTI E
INTERAZIONI TRA COMPONENTI DELLO STESSO
ALIMENTO SI STIMA RIDUCA LA QUOTA DI
FOLATI MEDIAMENTE DEL 50%

OLTRE ALLA BIODISPONIBILITA' NEGLI ALIMENTI
NUMEROSI ALTRI FATTORI INTERVENGONO NEL
DETERMINARE IL FABBISOGNO DI FOLATI:

- POLIMORFISMO GENETICO (FONDAMENTALE IL
POLIMORFISMO PER LA METILENTETRAIDROFOLATO-REDUTTASI MTHF-R)
- INTERAZIONI FOLATI-FARMACI
- FUMO DI SIGARETTA
- ALCOOL

- L'ASSORBIMENTO AVVIENE A LIVELLO PREVALENTEMENTE DEL DIGIUNO E' UN PROCESSO INFLUENZATO DAL pH, E' PASSIVO AD ALTE CONCENTRAZIONE DI FOLATO ATTIVO A CONCENTRAZIONI FISIOLOGICHE.
- IL NUCLEO PTERIDINICO E' LA PARTE CHE VIENE RIDOTTA PER ACQUISIZIONE DI IDROGENO RENDENDO ATTIVA LA VITAMINA (la reazione di riduzione porta alla sintesi di due diastereoisomeri: l'acido L(-) tetraidrofolico (destrogiro) e l'acido L(+) tetraidrofolico (levogiro) quest'ultima rappresenta la vitamina attiva.
- A LIVELLO EPATICO AVVIENE L'AGGIUNTA DI UN GRUPPO METILICO CON LA FORMAZIONE DEL 5,10-MTHF (forma attiva e circolante dei folati)

- In condizioni "NORMALI" il fabbisogno giornaliero di folati è di circa 100-200 $\mu\text{g}/\text{die}$
- L'alimentazione, per quanto corretta, in paesi come l'Italia in cui non c'è fortificazione delle farine con ac.folico, non copre questo fabbisogno.

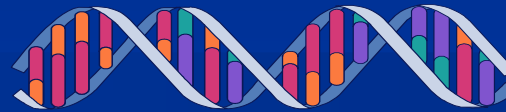
- VI SONO CONDIZIONI, COME LA GRAVIDANZA ED IL PUERPERIO IN CUI IL FABBISOGNO GIORNALIERO DI FOLATI AUMENTA.
- IL FETO E' UN GRAN CONSUMATORE DI FOLATI. IL RAPPORTO DELLA CONCENTRAZIONE DI FOLATI TRA SETTORE FETALE E SETTORE MATERNO E' PARI A 5:1.

Ac. Folico

Essenziale per il corretto svolgimento di diverse reazioni biochimiche:

- **A che cosa serve?**

SINTESI DI DNA



SINTESI DI ALCUNI AA (metionina,serina, glicina)

REGOLANO METABOLISMO OMOCISTEINA

METILAZIONE DNA, PROTEINE, LIPIDI

PRODUZIONE DI OSSIDO NITRICO

ERITROPOIESI

L'uso periconcezionale dell'acido folico e nelle prime fasi della gravidanza è efficace nel ridurre il rischio di nascita con **difetti del tubo neurale** (DTN) del 70%.

I DTN sono un gruppo eterogeneo di malformazioni del SNC che **hanno in Italia una incidenza bassa MA NON TRASCURABILE** (0,7-1‰), e comprendono la maggioranza delle malformazioni congenite severe.

IN ITALIA, IN UNA GRAVIDANZA CHE INSORGE
SENZA FATTORI DI **RISCHIO NOTI** ,
IL RISCHIO DI DTN E 1 su 1000 NATI

IN ITALIA DONNE HANNO GIA' AVUTO
UN FIGLIO AFFETTO DA DTN
IL RISCHIO DI DTN E 1 su 30 NATI

IN ITALIA DONNE HANNO GIA' AVUTO
DUE FIGLI AFFETTI DA DTN
IL RISCHIO DI DTN E 1 su 10 NATI

FOLATI E PREVENZIONE DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE (DTN)

- E' dimostrato in diversi studi clinici l'efficacia dei folati nel ridurre il rischio di comparsa di DTN.
- E' stato altresì dimostrato che l'acido folico previene anche la comparsa di altre malformazioni congenite: cardiopatie "mutazione del gene *Forl1*" (difetti interventricolari, tetralogia di fallot, transposizione dei grossi vasi,), labiopalatoschisi "mutazione di un gene *Rfc1*", difetti dell'apparato urinario, ipo-agenesia degli arti, onfalocele, atresia anale)

DOSE: 0,4mg!/?/die - 4 mg/die - 7,5mg/die - 15mg/die?

(i 4 mg die sono d'obbligo in donne con pregresso DTN, o altre malformazioni, diabetiche o affette da epilessia, patologie gastro-duodenali o comunque in tutte le gravide dove si suppone un insufficiente apporto di folati con la dieta). Ricordiamo che i 0,4 mg die di folati sono la quantità minima raccomandata di folati da assumere da parte di tutte le donne in età "fertile".

- IPOTESI DI WALD:

Una revisione della letteratura suggerisce l'esistenza di un effetto dose dipendente: tanto maggiore è la dose assunta di acido folico tanto più elevata sarebbe la riduzione dei DTN.

4MG PREVIENE IL 70% DTN, (100% dei DTN folato dipendenti).

0,4MG IL 30% DIFETTI TUBO NEURALE.

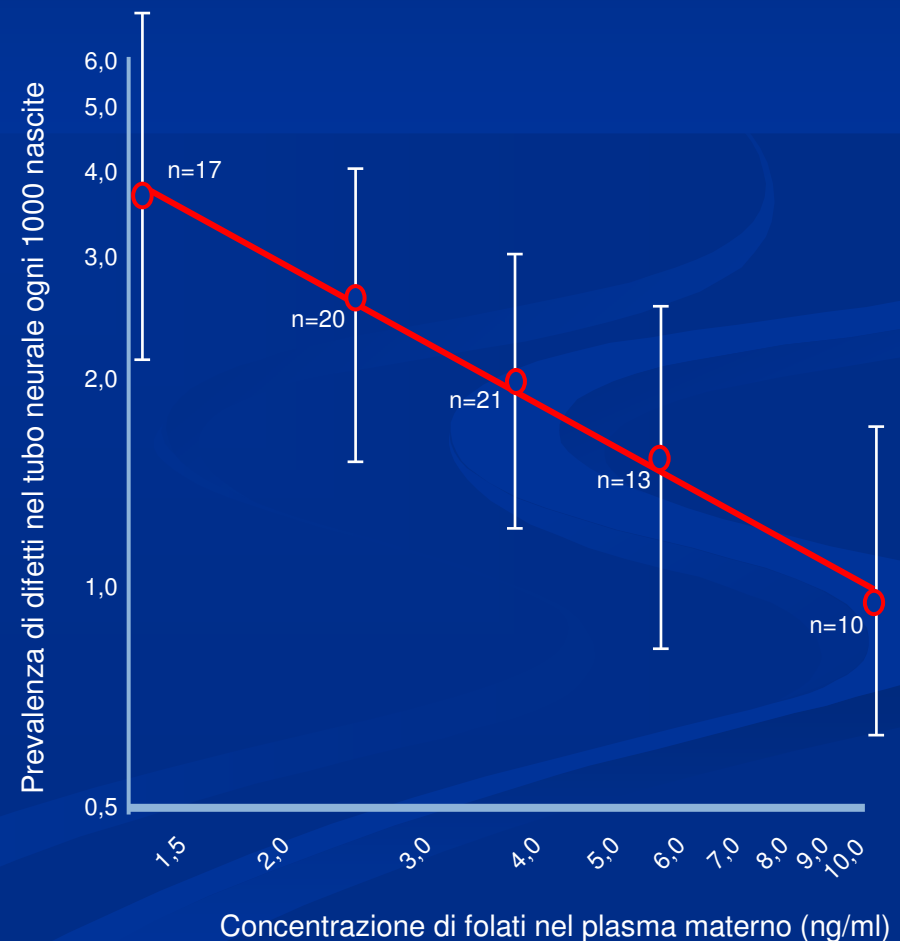
(I DTN FOLATO DIPENDENTI SONO IL 70% DEL TOTALE DEI DTN)

Carenza di folati in gravidanza

Spina bifida

- Risultati di una Metanalisi, di 13 lavori pubblicati, sugli effetti della somministrazione di dosi crescenti di acido folico (0,2-5,0 mg/die) nella profilassi della spina bifida
- Ad ogni raddoppio del livello plasmatico di folato si evidenzia un dimezzamento del rischio di incorrere nel neonato in difetti del tubo neurale.

Prevalenza di nati con difetti del tubo neurale in funzione della concentrazione sierica materna di folati



IPOTESI DI RIDUZIONI DELLE MALFORMAZIONI IN ITALIA CON L'INTEGRAZIONE DI 0,4 MG PRO DIE DI ACIDO FOLICO A TUTTE LE DONNE NEL PERIODO PERICONCEZIONALE

| MALFORMAZIONI CONGENITE | INCIDENZA FETO-INFANTILE PER 10.000 | RRR | INCIDENZA FETO-INFANTILE PER 10.000 CON INTEGRAZIONE DI 0,4MG DI ACIDO FOLICO | RIDUZIONE CASI/ANNO |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------|---|---------------------|
| TOTALE MALFORMAZIONI CONGENITE | 200 | 15/20% | 160/170 | 1590/2120 |
| ANENCEFALIA | 3,5 | 33,00% | 2,4 | 61 |
| SPINA BIFIDA | 4 | 33,00% | 2,7 | 70 |
| CARDIOPATIE | 60 | 25,00% | 45 | 795 |
| LABIOPALATOSCHISI | 6 | 25,00% | 4,5 | 80 |
| PALATOSCHISI | 4 | 25,00% | 3 | 53 |
| IPO-AGENESIE DEGLI ARTI | 6 | 40,00% | 3,6 | 127 |
| DIFETTI RENALI | 10 | 40,00% | 6 | 212 |

INOSITOLO vit.B7

- La supplementazione di inositolo 100 mg/die associato a 4mg di ac.folico ha ridotto ulteriormente l'incidenza dei difetti del tubo neurale.
- Dosaggio più efficace di inositolo: 100 mg/die. Dosaggio maggiore: no maggiore riduzione dei DTN.

Albert Reece et al. Dietary intake of myo-inositol and neural tube defects in offspring of diabetic rate - Am J Epidemiol 1999 150:675-82

FOLATI E ANEMIA MEGALOBLASTICA

- L'acido folico prende parte all'eritropoiesi ed una sua carenza può portare all'insorgenza di anemia megaloblastica.
- In gravidanza può insorgere una anemia megaloblastica da deficit di folati la cui terapia è la somministrazione di 4-5 mg di acido folico al giorno fino al termine della gravidanza.
- La profilassi dell'anemia megaloblastica in gravidanza può essere effettuata supplementando con 0,5 mg di acido folico al dì.
- Difficilmente un'anemia megaloblastica in gravidanza può essere causata da un deficit di vitamina B12, in questo caso andrà anche quest'ultima supplementata.

L'uso dei folati si è esteso per la prevenzione di disturbi quali: (MIN 4MG)

- **DISTACCO INTEMPESTIVO DELLA PLACENTA**

Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruption placenta – **Lancet** – 1992

Folic acid and homocysteine metabolic defects and risk of placental abruption, preeclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review – **Placenta** – 1999

- **RIDOTTA CRESCITA INTRAUTERINA**

L'uso farmacologico dei folati – **La Rivista Italiana di Ostetricia e Ginecologia** – 2004

- **ABORTO SPONTANEO**

Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion – **JAMA** – 2002

Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta analysis – **Fertility and sterility** - 2000

- **PARTO PREMATURO**

- Homocysteine and human reproduction – **Homocysteine in health and disease** – Cambridge University press - 2001

- **PREECLAMPSIA** Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation **American Journal of Obstetrics and Gynecology** – 1998

Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia **American Journal of Obstetrics and Gynecology** – 2001

The endothelium: a gynecological point of view – **European Journal of Obstetrics and Gynecology** - 2001

- **MORTE INTRAUTERINA**

Acido folico ed esiti avversi della gravidanza

- ✓ **aborto spontaneo ricorrente**
- ✓ **ritardo di crescita intrauterina**
- ✓ **basso peso alla nascita**
- ✓ **preeclampsia ed eclampsia**
- ✓ **distacco di placenta**
- ✓ **morte intrauterina**

VIENE CONSIGLIATO L'USO DI ALMENO 0,4mg (dosaggio minimo N.B.) DI ACIDO FOLICO IN EPOCA PERICONCEZIONALE! IN CONDIZIONI DI ASSUNZIONE ALIMENTARE OTTIMALE ED IN ASSENZA DI FATTORI DI RISCHIO SPECIFICI E/O GENERICI. DOBBIAMO QUINDI ASSOLUTAMENTE INDIVIDUARE TUTTE LE DONNE CHE PRESENTANO:

- DTN NELLA ANAMNESI FAMILIARE E/O IN PRECEDENTI GRAVIDANZE.
- LABIOPALATOSCHISI NELLA ANAMNESI FAMILIARE E/O IN PRECEDENTI GRAVIDANZE.
- DIABETE
- TERAPIA ANTIEPILETTICA

• PATOLOGIE CARDIACHE O A CARICO DEL SN
DA CAUSA NON DEFINITA NELLE PRECEDENTI
GRAVIDANZE.

QUESTI SONO ALCUNI ESEMPI DI RISCHIO
SPECIFICO DOVE ASSOLUTAMENTE NON E'
CONSIGLIATO IL DOSAGGIO DI 0,4 MG.

• INOLTRE IN TUTTE LE PAZIENTI CHE
PRESENTANO ALTERAZIONI DELL'ENZIMA
MTHFR E' NECESSARIO DARE ADDIRITTURA LA
FORMA ATTIVA DEL FOLATO.

**POI BISOGNEREBBE VALUTARE ANCHE I RISCHI
GENERICI!!!!**

SUL VERSANTE PEDIATRICO VI E' STATA LA
COMPARSA IN LETTERATURA DI STUDI CHE
EVIDENZIANO UNA RIDUZIONE DEL RISCHIO NEI
BAMBINI DI SVILUPPARE UNA LEUCEMIA
LINFOBLASTICA ACUTA, GRAZIE ALLA ASSUNZIONE
DI AC. FOLICO IN GRAVIDANZA

THOMPSON JR et AL. LANCET 2001

POSSIAMO CONCLUDERE CHE L'IMPLEMENTO
DI ASSUNZIONE DI AC. FOLICO, NEL PERIODO
PERICONCEZIONALE E NEL GIUSTO DOSAGGIO,
RAPPRESENTA UNA GROSSA OPPORTUNITA' IN TEMA
DI PREVENZIONE PRIMARIA DI MALFORMAZIONI
CONGENITE, SOPRATTUTTO DAL MOMENTO CHE LA
PREVENZIONE E' UN TRAGUARDO MOLTO PIU'
IMPORTANTE DELLA CURA NEL MANAGEMENT DI
TALI DIFETTI.

sifiog

*Società Italiana di Fitoterapia
ed Integratori in Ostetricia e Ginecologia*

GRAZIE