

Acido folico e omocisteina nella salute della donna

L'incidenza di difetti del tubo neurale dei neonati potrebbe essere efficacemente ridotta se le donne in età fertile assumessero acido folico prima della gravidanza e nei tre mesi successivi. La sua supplementazione, riducendo i livelli di omocisteina, mostra anche un effetto protettivo su tutte le donne e può potenzialmente contribuire a ridurre il rischio di diverse patologie

Lino Del Pup
SOC Ginecologia Oncologica
Istituto Nazionale Tumori, CRO, Aviano

L'acido folico (AF), o acido pteroilglutammico, interviene come coenzima, nel "ciclo della metilazione" ovvero nelle "reazioni di trasferimento dell'unità monocarboniosa", insieme alle vitamine B6 e B12. Folati è il termine generico per indicare tutti i diversi composti con questa attività vitaminica. L'acido folico è il composto precursore, mentre l'acido folinico è la forma attiva da cui derivano i coenzimi folici, che sono attivi nel metabolismo degli acidi nucleici e degli aminoacidi e sono principalmente coinvolti nella sintesi delle cellule ematiche e di componenti del sistema nervoso centrale (SNC). L'omocisteina è un aminoacido la cui concentrazione ematica aumenta se vi è uno scarso apporto di folati. Il suo eccesso, detto iperomocisteinemia (tabella 1), può essere anche dovuto ad alterazioni genetiche degli enzimi coinvolti nel suo metabolismo.

L'omocisteina è probabilmente il mediatore degli effetti negativi sulla gravidanza della carenza di folati che sono: difetti del tubo neurale, malformazioni, aborti ricorrenti, ri-

dotta crescita fetale, distacco di placenta, preeclampsia e parto pretermine (tabella 2). La prevenzione dei difetti del tubo neurale è il beneficio meglio documentato.

► Riduzione del rischio di difetti del tubo neurale

In carenza di folati aumenta il rischio di malformazioni congenite, quali per esempio la spina bifida e l'anencefalia. Queste malformazioni, dette globalmente difetti del tubo neurale (DTN), riguardano circa uno-due su mille nati nel mondo.

In Italia l'incidenza è minore che in altri Paesi ed è stimabile in circa 0.75 per mille, ovvero circa 400 casi di DTN su circa 530.000 gravidanze all'anno. Più in particolare l'incidenza feto-infantile è di 0.35/1.000 per l'anencefalia e di 0.40/1000 per la spina bifida. In coppie che hanno già avuto figli affetti il rischio è di 10-20 volte maggiore.

I difetti del tubo neurale rappresentano solo il 7% delle malformazioni, ma sono responsabili del 30% della mortalità da questa cau-

Tabella 1

Classificazione dell'iperomocisteinemia in base ai livelli plasmatici

Iperomocisteinemia	Omocisteinemia in micromoli/L
Lieve	16-30
Moderata	31-100
Severa	>100

Tabella 2

**Carenza di folati,
iperomocisteinemia
ed effetti in gravidanza**

- Difetti del tubo neurale
- Malformazioni in genere
- Aborti ricorrenti
- Ridotta crescita fetale
- Distacco di placenta
- Preeclampsia
- Parto prematuro

sa. I fattori di rischio comprendono: polimorfismi genetici, stati di alterazione metabolica complessi associati all'equilibrio endocrino e all'alimentazione, come diabete di tipo 2, obesità, ipotiroidismo e il

fumo di sigaretta. Inoltre il rischio è aumentato dall'effetto di specifici farmaci, per esempio, antitumorali e antiepilettici, e da contaminanti, per esempio il metilmercurio.

Nel 90% dei casi i difetti del tubo neurale si presentano comunque in famiglie senza fattori di rischio noti, quindi la prevenzione è fondamentale. L'effetto protettivo dell'acido folico per i DTN è ampiamente confermato da studi randomizzati e controllati: RR 0.28 (0.15-0.52) secondo la review della Cochrane. Il tubo neurale, struttura embrionale che dà origine al sistema nervoso, completa il suo sviluppo e si chiude già al 28° giorno dal concepimento. Quindi al fine di prevenire i DTN, di almeno il 33%,

l'assunzione di acido folico deve iniziare idealmente tre mesi prima di concepire e proseguire almeno per tutto il primo trimestre. Attualmente questo semplice, economico e innocuo atto preventivo purtroppo si stima venga correttamente attuato soltanto da circa una gravida su 20 in Italia.

Assumendo l'acido folico prima e durante le fasi iniziali della gravidanza il rischio di malformazioni fetali globalmente considerate si riduce del 20% circa. Questo significa circa 1.590-2.120 bimbi malformati in meno su un totale di 530.000 nati all'anno in Italia. L'alimentazione, anche se ricca di vegetali freschi, difficilmente supera i 0.2-0.4 mg/die, mentre la

Tabella 3

Stima della riduzione delle malformazioni congenite in Italia grazie alla supplementazione di almeno 0.4 mg/die di acido folico a tutte le donne, nel periodo precedente e successivo al concepimento

Tipo di malformazione	Incidenza su 1000 senza acido folico	Riduzione relativa del rischio in % assumendo acido folico	Incidenza per 1000 con l'assunzione di acido folico	Ipotesi di riduzione di casi di malformazioni su 530.000 nati/anno in Italia
Spina bifida	0.40	33	0.27	70
Anencefalia	0.35	33	0.24	61
Cardiopatie	6.00	25	4.50	795
Labio palatoschisi	0.60	25	0.45	80
Palatoschisi	0.40	25	0.30	53
Ipo-agenesie degli arti	0.60	40	0.36	127
Difetti renali	1.00	40	0.60	212
Totale delle precedenti malformazioni	9.35	28	6.7	1.398
Tutte le malformazioni esistenti	20	15-20	16-17	1.590-2.120

dose che si è dimostrata efficace per ridurre il rischio di malformazioni è di 0.4-0.8 mg/die. Il beneficio è proporzionale alla dose, ovvero più elevata è la dose assunta maggiore la riduzione delle malformazioni: ad esempio la dose di 5 mg/die assicura benefici più marcati con protezione dai difetti del tubo neurale di circa il 70%. Le linee guida canadesi raccomandano la dose di 5 mg/die particolarmente per le donne a maggior rischio come le obese, epilettiche, diabetiche insulino-dipendenti e in presenza di familiarità.

► **Diminuzione del rischio di altre malformazioni**

L'acido folico può ridurre anche il rischio delle malformazioni del cuore, in particolare di quelle denominate difetti interventricolari,

tetralogia di Fallot e trasposizione di grossi vasi, della labio e/o palatoschisi, difetti del tratto urinario, ipo-agenesie degli arti, onfalocele e atresia anale. Una revisione di uno studio randomizzato controllato e diversi studi osservazionali hanno stimato la riduzione del rischio globale di malformazioni: cardiopatie congenite (34%-58%), labio-palatoschisi e palatoschisi (30%), ipo-agenesie degli arti (46%-81%), difetti dell'apparato urinario (40%-83%) ma questi dati sono ancora controversi o non statisticamente significativi. I benefici indicati dall'AIFA in *tabella 3* sono prudenti, ovvero potrebbero essere superiori a quanto indicato. Va considerato, infatti, che il numero di malformazioni evitate aumenta se è maggiore l'incidenza delle stesse. È probabile che vi sia un beneficio anche per molte

altre malformazioni, non citate in tabella. Inoltre la riduzione relativa del rischio è stata calcolata ipotizzando un'assunzione di 0.4 mg di acido folico al giorno, ma una dose superiore dà una protezione maggiore.

► **Anomalie genetiche del metabolismo e trasporto dei folati**

Gli embrioni che hanno ereditato lievi alterazioni genetiche di un enzima chiave nel metabolismo dei folati ne hanno richieste aumentate e in situazioni di relativa carenza sono più a rischio di malformazioni e delle altre conseguenze del suo deficit.

L'enzima è la 5,10 metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) di cui esistono varianti meno efficienti a causa di mutazioni. Quella denominata



C677T è presente in circa uno su cinque europei di origine caucasica. Nei soggetti omozigoti per mutazioni MTHFR è probabile che il normale apporto di folati non basti, si ha un incremento dell'omocisteina che si associa ad un rischio maggiore di aborti, distacco di placenta e preclampsia. L'omozigosi è più frequente in Italia che in altre popolazioni ed ha un gradiente Nord-Sud del 15-25%. Questo significa che anche se per motivi climatici le donne Italiane possono disporre più facilmente di vegetali freschi contenenti acido folico rispetto alle donne del Nord Europa, esse hanno più bisogno di acido folico. L'associazione tra varianti dell'enzima

MTHFR e spina bifida si ha, oltre che per l'embrione, anche per la madre, ma non con il padre. Purtroppo solo il 10-15% dei soggetti con spina bifida presentano le alterazioni sopra citate. L'analisi del genotipo materno non è oggi attuabile come *screening*, considerati i costi. Questo in quanto non è sufficientemente predittiva per valutare il rischio di spina bifida, dato che si stima che circa una donna su cinque abbia un rischio raddoppiato di DTN, ma la probabilità in valore assoluto passa da 1/1600 delle eterozigoti a 1/800 delle omozigoti: quindi una variazione minima in valore assoluto. L'entità del rischio di malformazioni di un dato embrione dipende dalla

complessa interazione tra fattori genetici e ambientali. I primi dipendono dall'eventuale presenza di mutazioni della MTHFR nella madre, ma anche e soprattutto dalle varianti fetali, che attualmente non sono valutabili in epoca prenatale, se non con metodiche invasive. I fattori ambientali comprendono l'adeguato apporto di folati, ma anche di vitamine B6 e B12. Quindi da un test molto costoso, come l'analisi genetica materna, si otterrebbe una stima individuale di probabilità generalmente simile a quella della popolazione generale e si potrebbero alimentare eccessive preoccupazioni non ripagate da effettive riduzioni del rischio: è molto meglio diffondere il più possibile il

consiglio di usare l'acido folico e fare un'accurata diagnosi prenatale tramite il dosaggio dell'alfa-feto-proteina e la valutazione ecografica morfologica. L'acido folico associato al ferro permette di prevenire e trattare efficacemente le anemie in gravidanza.

► **Benefici dell'acido folico per le donne non gravide**

Il fatto che l'acido folico prevenga o tratti l'anemia da carenza di folati, detta megaloblastica, è noto da molto tempo, ma oggi l'omocisteina è considerata anche un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari e altre patologie.

L'acido folico alla dosi superiori a 1 mg al giorno sembra infatti ridurre l'ipertensione nelle donne particolarmente in età fertile.

L'acido folico, se associato alle vitamine B6 e B12 riduce il rischio di ictus con RR 0.83 (0.71 - 0.97). Allo stato attuale però non vi sono ancora dati così solidi da proporre l'AF come efficace strategia cardiologica preventiva. L'AF potrebbe ridurre il rischio di cancro mammario, in particolare nelle donne che assumono moderate dosi di alcolici. L'AF è stato valutato anche come misura di prevenzione degli adenomi e del cancro del colon. Le metanalisi sinora disponibili non ne confermano l'efficacia, ma rilevano che sono necessari ulteriori studi con più lungo follow up. L'assunzione di contraccettivi orali può determinare una ridotta concentrazione di folati nel siero per interferenza nell'assorbimento, inibizione della folato-coniugasi intestinale o inibizione enzimatica epatica. A questo proposito è da preferirsi

l'utilizzo della dose più bassa possibile di contraccettivi ormonali. In presenza di mutazioni del fattore V di Leiden il rischio di trombosi è ulteriormente amplificato dalla concomitante iperomocistemia e ridotto dal normale apporto di folati. In postmenopausa le concentrazioni plasmatiche di omocisteina sono di circa un terzo maggiori rispetto alla premenopausa a causa della carenza di estrogeni endogeni e forse anche per il minore apporto medio di folati. Vi è infatti una correlazione negativa tra livelli di estrogeni e di omocisteina. Gli estrogeni infatti la diminuiscono e proteggono dal danno vascolare da omocisteina per effetti sulla parete vascolare: l'HRT si stima riduca di circa il 12% i livelli di omocisteina.

Bassi livelli di folati si associano inoltre a una ridotta performance cognitiva e la loro supplementazione ha permesso di rilevare benefici su parametri quali: memoria, velocità di elaborazione delle informazioni e funzione cognitiva globale. L'assunzione protratta di acido folico riduce l'omocisteina e i rischi correlati.

► **Supplementazione di acido folico**

La dose di acido folico che si è dimostrata protettiva varia da 0.4 a 5 mg/die e in uno studio sulla labiopalatoschisi si sono usati 10 mg/die. È possibile utilizzare anche solo 5 mg due volte la settimana o ogni 5-7 giorni per aumentare la compliance. Non è la posologia migliore, ma è pratica ed è possibile proporla a donne che tendono a interrompere, o sono riluttanti a iniziare la supplementazione, piuttosto che non

farla per nulla.

Nelle donne a rischio o in coloro che desiderano un maggiore livello di sicurezza si possono usare quindi 5 mg/die di AF essendo l'efficacia protettiva dose-dipendente. L'acido folico non è tossico, ma se somministrato a soggetti carenti di vitamina B12, corregge l'anemia megaloblastica, ma permangono e progrediscono mascherate le alterazioni neurologiche.

Anche se l'apporto è quantitativamente normale, le malattie che determinano malassorbimenti, come la gastrite atrofica, la celiachia e il morbo di Crohn possono causare deficit di acido folico.

Il fabbisogno di folati aumenta se è maggiore il ricambio di cellule, come nelle anemie, in cui la perdita o distruzione di globuli rossi obbliga l'organismo a un extra lavoro per la sintesi di nuove cellule. Il fabbisogno aumenta anche in corso di assunzione di farmaci, come metotrexate, difenilidantoina, carbamazepina, acido valproico, trimetoprim, triamterene, anti-tubercolari e contraccettivi estrogeno-progestinici. Il fabbisogno di AF è aumentato nelle fumatrici e nelle donne alcoliste o se vi è un'inconsapevole assunzione di contaminanti come l'arsenico.

Il deficit di acido folico è più marcato nei regimi dietetici restrittivi, come nelle diete vegetariane complete, nonostante l'apporto elevato di vegetali: l'esclusione anche di latte e latticini contribuisce ad accentuare una situazione di carenza. Infine diete sbilanciate o carenti, o modalità di conservazione o cottura del cibo che depauperano il contenuto di sostanze termolabili aumentano il rischio di deficit di acido folico.

L'alimentazione, anche se ricca di

alimenti freschi contenenti folati, fornisce quindi un apporto non più elevato di 0.2-0.4 mg/die, che non copre i fabbisogni di tutte le donne. Il livello eritrocitario dei folati è l'indicatore per valutarne le riserve a lungo termine: essi infatti vengono assunti solamente dai globuli rossi in sviluppo del midollo osseo e non da quelli circolanti, maturi. Per contro, i valori dei folati nel plasma sono indicatori a breve termine, che possono però essere importanti per valutare lo stato di nutrizione nella fase critica periconcezionale. Un indicatore di rischio di grande interesse è l'omocisteina. La supplementazione di AF non serve solo a colmare un deficit di

apporto, ma può essere necessaria per controbilanciare aumentati fabbisogni dovuti ad alterazioni di enzimi o a un deficit dei recettori o dei trasportatori dei folati, non dimostrabili con le comuni analisi. Inoltre l'aggiunta di acido folico riduce i livelli di omocisteina, che può essere considerata una sostanza teratogena. Le donne che hanno rapporti sessuali liberi, anche per lunghi periodi prima di concepire, o che sono infertili e in attesa di espletare le procedure di procreazione assistita, devono assumere supplementi di AF, anche per anni, e possono farlo senza timore di rischi per la salute, ma anzi con potenziali importanti benefici.

Bibliografia

- *Bollettino d'informazione sui farmaci*. Roma 2004; 2: 66-75.
- Botto L.D. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004 Feb 15;125C(1):12-21.
- Wilson D.R. et al. 2007. *JOGC* 2007: 1003-13
- Peña-Rosas JP, Viteri FE. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub3
- Wolff T, et al. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). *Evidence Synthesis* No 702009
- Blencowe H, et al. *International Journal of Epidemiology* 2010; 39(Supplement 1): i110-i121
- De-Regil LM, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub2
- Bazzano LA, et al. *JAMA* 2006; 296(22):2720-2726
- Miller ER, et al. *American Journal of Cardiology* 2010; 106(4): 517-527
- Lee M, et al. *Stroke* 2010; 41(6): 1205-1212
- <http://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/15>