



ACIDO FOLICO, LA PREVENZIONE IN GRAVIDANZA

L'acido folico è una vitamina di estrema importanza per il nostro organismo e per un corretto sviluppo del feto durante la gravidanza. I folati, la sua forma naturale, sono contenuti in alimenti quali il fegato e le verdure verdi a foglia larga come spinaci o cime di rapa, ma hanno una bassa biodisponibilità. Per questo, in particolari condizioni di carenza o di aumentato fabbisogno, come nelle donne prima, durante e dopo il periodo gestazionale, si rende necessaria una corretta integrazione nutrizionale.

* Irene Riboli

* Patrizia Restani

L'acido folico o acido pteroil-(mono)-glutammico, oltre che come vitamina B9, è noto con il nome di vitamina M (M da Monkey = Scimmia) e con quello di folacina; quest'ultimo termine, coniato da Henry K. Mitchell nel 1941, deriva dal latino *folium* (foglia).

L'acido folico appartiene alle vitamine del gruppo B, è idrosolubile e di conseguenza il rischio di un eventuale sovradosaggio è piuttosto contenuto, infatti, in caso di apporto troppo elevato, l'eccesso viene rapidamente escreto con le urine.

L'acido folico fu scoperto nel 1939; tale sostanza, isolata dal fegato e dai vegetali, fu dapprima chiamata fattore di Wills, per via del nome della sua scopritrice (H. Bastian *et al.*, 2008). Dopo una serie di studi relativi a un eventuale utilizzo nella terapia dell'anemia nei polli, fu coniato il termine "vitamina Bc" (c da chicken = pollo); a seguito della sua caratterizzazione chimica, si notò la sua importanza per lo sviluppo di alcuni microrganismi in terreni di coltura (Johnson *et al.*, 1964). Con il passare degli anni e il progressivo miglioramento delle tecniche d'indagine scientifica, si è poi potuto mettere in luce come

l'acido folico sia necessario in tutte le reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA, dove, insieme alla vitamina B12 agisce da cofattore degli enzimi interessati; esso è fondamentale anche per il metabolismo dell'omocisteina (rimetilazione) e per molte altre importanti reazioni biochimiche, evidenziando anche la rilevanza della sua attività per i tessuti in rapida proliferazione, come quelli embrionali.

Recentemente l'attenzione si è concentrata sulla possibilità che la supplementazione con acido folico possa essere associata a modifiche del profilo epigenetico di cellule e tessuti, in particolare in riferimento alla metilazione del DNA genomico. È ampiamente condiviso che alterazioni epigenetiche rivestano un ruolo chiave nelle interazioni gene-ambiente, e che possano essere coinvolte nell'eziologia di un ampio spettro di condizioni multifattoriali quali tumori, malformazioni congenite e patologie neurologiche (Krista *et al.*, 2011).

Studi epigenetici sono ampiamente diffusi in ambito oncologico e alterazioni del profilo di metilazione genomica sono state riscontrate in numerosi tumori (Esteller *et al.*, 2008; Sharma *et al.*, 2009; Miremadi *et al.*, 2007). Ci sono evidenze che diete ricche in folati siano associate a riduzione del rischio di sviluppo di cancro. Recentemente però si è sollevata la possibilità che l'acido folico possa ridurre fattori di rischio per alcuni tipi di tumore, ma anche

promuovere lo sviluppo di altre neoplasie. Infatti, è stato ipotizzato che l'acido folico intervenga in meccanismi diversi: da una parte, la sua assunzione potrebbe intervenire nella tumorigenesi fornendo sufficienti gruppi metilici, permettendo il mantenimento del corretto profilo di metilazione genomica e favorendo i meccanismi di riparazione del DNA. Dall'altra parte si ritiene che, durante le fasi iniziali della cancerogenesi, alte concentrazioni di acido folico possano promuovere la crescita tumorale (Ciappo *et al.*, 2009; Krista *et al.*, 2011).

Acido folico vs folati

Seppur usati spesso come sinonimi, i termini acido folico e folati indicano molecole diverse (Konnings *et al.*, 2001).

L'acido folico è un prodotto sintetico che non si trova in natura ed è il principale composto utilizzato nei prodotti multivitaminici e nella fortificazione di farine e cereali. I folati sono sostanze naturali presenti in un'ampia varietà di alimenti, tra i più ricchi abbiamo il fegato, le verdure a foglia larga di colore verde scuro (spinaci, cime di rapa, lattuga), i fagioli, il germe di grano e il lievito. Altre fonti sono il tuorlo d'uovo, le barbabietole, il succo d'arancia e il pane integrale.

L'uso della forma sintetica negli integratori e nelle farine deriva dal fatto che questa molecola è più stabile e duratura rispetto ai folati presenti naturalmente negli alimenti, che risultano altamente



- Produzione saponette vegetali 100% personalizzate per erboristerie, profumerie, farmacie
- Saponette da Hotel
- Produzione di cosmetici
- Lavorazione c/o terzi

ALCHIMIA SOAP SRL

Alchimia Soap Srl
Via Mantova, 5
21057 Olgiate Olona (VA)
Tel.: 0331631582
Fax: 0331674574
www.alchimiasoap.it
soap@alchimiasoap.it



instabili per esposizione al calore, alla luce, all'aria e in un mezzo acido (Lucock *et al.*, 2004).

Le verdure fresche in foglia, conservate a temperatura ambiente, possono perdere in tre giorni fino al 70% del loro contenuto in folati (Hurdle *et al.*, 1968). Perdite considerevoli si verificano anche per diluizione nell'acqua di cottura (fino al 95%) e per esposizione al calore (Tripet, 1975).

Al contrario, la quota di acido folico trattenuto negli alimenti durante la cottura subisce un incremento notevole in presenza di sostanze riducenti come l'acido ascorbico (vitamina C) (Reddy *et al.*, 1999).

La perdita di folati può aumentare per la presenza di metalli come lo ione Fe^{++} (Day *et al.*, 1983) o di alcuni additivi alimentari, come il nitrito di sodio (Wogan *et al.*, 1975).

La denaturazione dei folati alimentari è direttamente proporzionale alla concentrazione di ossigeno presente nell'ambiente (Hawkes *et al.*, 1989; Gregory *et*

al., 1989). Uno studio svedese del 2007 ha dimostrato come tipi diversi di lattuga, che contengono concentrazioni di folati variabili da 30 a 198 $\mu g/100 g$, subiscano un calo del contenuto degli stessi del 14% se conservati a 4 °C per 8 giorni e del 2-40% dopo conservazione a 22 °C per 2-4 h. La notevole variabilità osservata dipende dal fatto che i campioni siano stati conservati come foglie intere o in piccoli pezzi (Johansson *et al.*, 2007).

Altri elementi, rilevatesi importanti per la stabilità dei folati, sono la natura dell'alimento e il tipo di cottura (McKillop *et al.*, 2002). Gli alimenti animali mantengono meglio i livelli di folati durante la cottura, e lo stesso si può dire delle patate. Al contrario, il contenuto di folati nei vegetali a foglia verde, risente molto delle modalità di cottura; infatti, è preferibile cuocere per ebollizione per brevi periodi vegetali che non siano precedentemente tagliati, e assumere il brodo di cottura. Infine, è consigliabile sa-

lare solo a fine cottura, cuocere con coperchio ed evitare lunghi periodi di immersione in acqua.

Detto questo, si può comunque ritenere che la normale alimentazione nei paesi industrializzati, sia in grado di coprire normalmente il fabbisogno giornaliero di 0,2 mg (www.salute.gov.it).

Ruolo nutrizionale

Una dieta poco equilibrata è la causa prevalente di carenza di acido folico: gli alcolisti come anche le persone anziane (a causa di diete povere, di malassorbimento oppure di interazione tra farmaci), sono maggiormente a rischio di carenza.

Per via del ruolo della vitamina nella formazione dei globuli rossi, la carenza di acido folico può portare a una forma di anemia non risolvibile con l'integrazione di ferro.

La carenza di acido folico si manifesta con il rallentamento della crescita, l'incanutimento dei capelli, la comparsa di disturbi gastrointestinali e di glossite (in-

fiammazione della lingua). Un livello di acido folico al di sotto della norma è stato misurato nel siero e nel liquido cerebrospinale di soggetti epilettici in terapia con anticonvulsivanti (Jentink *et al.* 2010).

Una deficienza di acido folico può portare irritabilità, mancanza di memoria e astenia (Shorvon *et al.*, 1980); negli ultimi anni sono state condotte ricerche che presupponavano una sua carenza come fattore predisponente alla malattia mentale, e hanno dimostrato che la prolungata carenza può causare modificazione e deterioramento neurologico (Hyland *et al.*, 2010).

Quadri clinici di carenza sono stati osservati anche in individui portatori di malattie come il morbo di Hodgkin e la leucemia, dove la richiesta di acido folico è superiore alla norma. Anche l'anemia emolitica e l'ipertiroidismo comportano un aumento del fabbisogno giornaliero.

La manifestazione clinica principale della carenza di folati è l'anemia megaloblastica, molto simile a quella causata dalla carenza di vitamina B12, con cui spesso viene confusa.

Livelli subottimali di folati sono associati a un aumentato rischio di tumori. Il ruolo di un apporto ridotto di folati, tuttavia, va considerato nella complessa eziopatogenesi multifattoriale del cancro: non vi è una forte evidenza di un rapporto diretto, mentre è importante considerare le interazioni, per esempio, con altri nutrienti e/o con fattori di rischio, che riducono anche l'assorbimento e/o l'utilizzo dei folati, quali l'abitudine al fumo di sigaretta e l'elevato consumo di alcolici (www.pharmamedix.com).

Uno status iniziale di carenza di folati porta all'aumento dell'omocisteina plasmatica, un sottoprodotto del metabolismo della

metionina e della vitamina B12, la cui carenza porta a sua volta all'aumento di omocisteina. Un elevato livello di omocisteina è considerato un possibile bio-marcatore di alcune patologie cronico-degenerative, tra cui le malattie cardiovascolari; tuttavia, la diretta associazione fra la riduzione dei livelli di omocisteina plasmatica e la riduzione del rischio cardiovascolare non è, al momento, sostenuta da evidenze sufficientemente solide.

In gravidanza è necessario un maggiore apporto di folati per far fronte al maggior fabbisogno associabile alla crescita dell'embrione e del feto; durante l'allattamento invece il maggior fabbisogno deriva dalla sintesi delle componenti del latte materno.

Durante la prima fase dell'organogenesi, i folati e/o l'acido folico garantiscono il corretto sviluppo del tubo neurale, che si completa a ventotto giorni.

Ovviamente, le malformazioni del Sistema Nervoso Centrale, denominate Difetti del Tubo Neurale (DTN) (anencefalia, encefalocele, spina bifida), sono patologie multifattoriali con una forte componente di predisposizione genetica; tuttavia, è una evidenza scientifica consolidata che livelli vitaminici bassi durante la prima organogenesi aumentino sostanzialmente il rischio di complicanze.

È necessario, quindi, che le donne in età fertile, che non escludano una gravidanza, abbiano concentrazioni adeguate di folati nel siero (72,2 nmol/L).

Il principale obiettivo del Network Nazionale, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in questi anni è stato quello di promuovere un'alimentazione ricca in folati, coadiuvata dalla supplementazione con acido folico (0,4 mg/die), nella fase peri-concezionale e durante i primi tre mesi di gravidanza.

L'apporto di 0,4 mg/die in gravidanza è determinante per un adeguato status dei folati durante l'organogenesi e porta a una riduzione del rischio di occorrenza e di ricorrenza per DTN tra il 50 e 70%. Nelle popolazioni o aree geografiche in cui si osserva un'elevata incidenza di DTN, l'effetto protettivo dei folati è più significativo.

Ci sono dei fattori di rischio ormai ben caratterizzati sia per DTN che per altre malformazioni congenite: terapia con farmaci antiepilettici, diabete mellito insulino-dipendente, precedenti gravidanze esitate in DTN, ecc. In questi casi la supplementazione periconcezionale nella donna è ancora più critica (4 mg/die) e, in caso di malassorbimento, va pre-



sa in considerazione la somministrazione per via endovenosa. Sulla base dei livelli di folato raggiunti con l'integrazione dietetica, è stato possibile stabilire che, la somministrazione di 5 mg/die di acido folico durante la gravidanza può prevenire fino all'85% dei DTN (Wald *et al.*, 2004). Questo intervento, che prevede dosi elevate d'integrazione con acido folico, rientra nell'ambito dei trattamenti farmacologici e quindi non va intrapreso senza controllo medico. Va ricordato, comunque, che anche negli scenari più favorevoli, un certo numero di casi di DTN non risulta trarre beneficio dall'integrazione con acido folico (Daly *et al.*, 1997). Va anche osservato che, nonostante l'assunzione media di folati in Italia non sia ottimale, l'incidenza di DTN, ma non di altre malformazioni congenite (MC), nel nostro paese è nettamente inferiore a quella osservata nei Paesi anglosassoni o mediorientali (es. la Turchia) nell'ordine di 0,5:1000.

La supplementazione con acido folico per la riduzione del rischio di altre malformazioni congenite

(difetti di accrescimento degli arti, malformazioni dei tratti urinario e digestivo, alterazioni del labbro (o labioschisi) con o senza palatoschisi e alcune cardiopatie congenite) ha dato risultati meno soddisfacenti, anche se si ipotizza una protezione del 30-50%. Non bisogna quindi minimizzare questo risultato in quanto le altre malformazioni congenite sono molto più frequenti dei DTN, e anche se l'effetto preventivo è percentualmente minore, l'impatto sulla popolazione può essere considerevole.

Come riportato nella Tabella 1, da una stima effettuata sulla situazione italiana si può affermare che una corretta supplementazione peri-concezionale può prevenire annualmente la nascita di 1.500 bambini malformati (www.iss.it).

Possibili rischi dell'eccesso d'integrazione

In alcuni paesi del mondo (soprattutto nelle Americhe) si sono intrapresi dei programmi di fortificazione degli alimenti obbligatoria. Questo intervento richiede

necessariamente una valutazione del rischio-beneficio, in quanto tale strategia coinvolge l'intera popolazione, senza distinzione di fabbisogni più o meno elevati. Va ricordato, infatti, che per diversi nutrienti (es. vitamina A, selenio ecc.) è stato definito un UL (*Upper Level*), ossia un limite massimo di assunzione giornaliera che garantisce il non superamento delle dosi sicure (Mantovani *et al.*, 2012).

A prescindere dalla sua accettabilità nel contesto legislativo europeo, la valutazione sulla sicurezza della fortificazione obbligatoria merita adeguata attenzione dal punto di vista scientifico, in quanto questa azione prevaricherebbe la scelta del singolo.

Fino ai primi anni del XXI secolo, l'acido folico è stato considerato una vitamina "relativamente sicura"; sulla base di diversi gruppi di lavoro internazionali si è stabilito un *Upper Level* per i folati; tra i vari documenti che lo riportano possiamo citare l'aggiornamento dei LARN pubblicati nel 2014.

L'UL per i folati è stato definito in 1000 µg/die, in relazione a un effetto indiretto da carenza di un'altra vitamina; un eccesso di folati può mascherare, infatti, l'anemia indotta, quale primo sintomo, dalla carenza di vitamina B12 e questo a sua volta può permettere lo sviluppo dei gravi e irreversibili danni neurologici che rappresentano l'effetto più a lungo termine di tale carenza.

Non essendoci dati per poter valutare un'eventuale specifica vulnerabilità dell'organismo immaturo all'eccesso di folati, l'UL per i bambini e adolescenti è lo stesso, corretto sulla base della massa corporea.

Come puntualizzato dallo stesso SCF (Scientific Committee on Food) nel 2000, l'UL è definito su base cautelativa; infatti, la caren-

Ipotesi di riduzione delle malformazioni in Italia grazie all'integrazione con 400 µg (0,4 mg) di acido folico pro die a tutte le donne nel periodo periconcezionale

Incidenza fetoinfantile per 10.000	RRR (riduzione relativa del rischio)	Incidenza fetoinfantile per 10.000 con integrazione di acido folico	Riduzione casi/danno
200	15 - 20%	160 - 170	1.590 - 2.120
3,5	33,00%	2,4	61
4	33,00%	2,7	70
60	25,00%	45	795
6	25,00%	4,5	80
4	25,00%	3	53
6	40,00%	3,6	127
10	40,00%	6	212
93,5	28,00%	67,2	1,4

RRR (riduzione relativa del rischio): la stima di riduzione del rischio di malformazioni del 20% è la più conservativa possibile, tenuto conto dei risultati degli studi.

Tabella 1. Ipotesi di riduzione delle Malattie Congenite in Italia grazie all'integrazione con 400 µg di acido folico al giorno in tutte le donne in periodo periconcezionale (www.iss.it).

za di vitamina B12 è un problema diffuso nella popolazione e in particolare nei soggetti sopra i 65 anni, nelle persone che seguono un'alimentazione vegana e nei soggetti affetti da patologie gastriche con deterioramento della mucosa (es. la gastrite) che porta a un suo malassorbimento (Allen *et al.*, 2010).

Una serie di studi sperimentali ed epidemiologici successivi alla valutazione dello SCF ha poi posto l'attenzione su un effetto di maggiore impatto per la sanità pubblica, ovvero la possibilità che un eccesso di acido folico possa promuovere la trasformazione maligna di lesioni benigne frequenti, in particolare a carico del tratto colon-rettale.

Queste più recenti preoccupazioni riguardano esclusivamente la forma sintetica presente negli alimenti fortificati e negli integratori; essa può passare immodificata attraverso i diversi passaggi del metabolismo e portare a un'esposizione diretta della cellula all'acido folico stesso e non alle forme fisiologiche biologicamente attive (Smith *et al.*, 2008). L'incremento dei livelli di acido folico libero nel siero di soggetti consumatori di alimenti fortificati è stata dimostrata da studi di bio-monitoraggio negli USA (Bailey *et al.*, 2012). Le preoccupazioni nei confronti della fortificazione, volontaria ma soprattutto obbligatoria, possono essere così riassunte:

Interferenze con la vitamina B12

Diversi studi hanno suggerito che supplementazioni $\geq 5000 \mu\text{g}/\text{die}$ di acido folico mascherino la deficienza di vitamina B12 in pazienti con anemia perniciosa; la supplementazione, infatti, ritarderebbe la diagnosi, consentendo il progredire dei sintomi neurologici correlati a tale carenza vitaminica (Krista *et al.*, 2011).

Dopo un decennio dall'adozione della fortificazione obbligatoria, coesistente con l'integrazione volontaria, la popolazione degli USA di età superiore ai 65 anni ha manifestato alta folatememia e iperomocisteinemia accompagnata da bassi livelli di vitamina B12, nonché elevato rischio di anemia e deficit cognitivo.

La percentuale di popolazione coinvolta era circa il 5%.

A questo si aggiunge l'inattesa prevalenza (superiore al 5%) di carenza di vitamina B12 in donne canadesi in età fertile 9 anni dopo l'inizio della fortificazione obbligatoria (Ray *et al.*, 2008).

Evidenze biologicamente plausibili di un'azione dell'acido folico, ad alti livelli, come possibile promotore tumorale

La plausibilità biologica risiede nei dati, oramai piuttosto numerosi, che mostrerebbero un'alta espressione del recettore alfa dei folati nelle cellule tumorali di origine epiteliale (EFSA, 2009).

Studi su roditori evidenziano un effetto promotore sull'insorgenza di cancro del colon, anche se a dosi molto alte, superiori a una realistica assunzione nell'uomo.

I possibili meccanismi alla base della promozione tumorale sono gli effetti epigenetici come la mo-

NOVITÀ



Non tenerlo sulla corda...

Proteggi l'equilibrio del tuo fegato!



A base di:
Schisandra, Amla,
Berberis, Fillanto,
Pepe nero



Armonizza e mantiene
l'equilibrio naturale
delle funzioni epatiche



star bene è naturale

seguici su
IN ERBORISTERIA FARMACIA PARAFARMACIA
www.fitomedical.com

dulazione dei microRNA e anche la possibile inibizione dell'attività delle cellule natural killer (NK): quest'ultima è stata osservata in associazione con livelli elevati nel siero di acido folico, ma non di folati totali.

La relazione tra folati e funzione immunitaria è stata oggetto di una particolare indagine condotta in USA; tale studio ha messo in luce che, in donne con bassa assunzione di folati dalla dieta, la supplementazione con acido folico si accompagnava a miglioramento della funzionalità NK. Tuttavia, nelle donne con una dieta già ricca di folati e che ricevevano una supplementazione di acido folico pari a 0,4 mg/die si è osservata una riduzione dell'attività citotossica di NK rispetto a donne con dieta povera di folati e nessuna supplementazione (Troen *et al.*, 2008).

Gli studi dell'ultimo decennio

hanno considerevolmente aggiornato e ampliato lo spettro dei possibili effetti avversi associati all'eccesso di folati, dati che raf-

forzano ulteriormente la necessità di non superare l'UL.

Per contro i dati non hanno una coerenza e robustezza tali da portare a una riconsiderazione dell'UL. In molti casi i bio-marcatore utilizzati per misurare i livelli di folati sono diversi (es. folati negli eritrociti, nel siero, nel plasma) e solo pochi studi considerano il bio-marcatore potenzialmente significativo, cioè l'acido folico libero. Le attuali evidenze scientifiche non sono ancora in grado di chiarire i complessi meccanismi d'azione dell'acido folico, sia per quanto riguarda gli effetti protettivi sia per quelli avversi; il ruolo dell'acido folico nei confronti del cancro sembra essere legato a tre variabili: la dose, la durata, la finestra dell'esposizione e le caratteristiche dei gruppi e/o dei soggetti esposti (EFSA, 2009).

Rimane, infine, da discutere se e quando la fortificazione porti a superare l'UL.

Conclusioni

Come spesso accade, una semplice vitamina, quale l'acido folico, può giocare molteplici e rilevanti

LA SPINA BIFIDA

Il sistema nervoso umano si sviluppa da un piccolo numero di cellule specializzate, collocate lungo la parte posteriore dell'embrione. All'inizio queste cellule si replicano portando alla formazione del tubo neurale; con l'avanzare dello sviluppo, il tubo superiore si specializza nel cervello e il resto nel midollo spinale (processo generalmente completo al 28° giorno di gravidanza). In questo breve lasso di tempo il sopraggiungere di eventi noti complessivamente come Difetti del Tubo Neurale (comprensivi la spina bifida), può determinare la compromissione dello sviluppo del sistema nervoso.

La Spina Bifida, dovuta alla chiusura incompleta di una o più vertebre, è la malformazione che si osserva più frequentemente a livello del sistema nervoso periferico. La prevalenza della malattia è di circa 1 su 8.000 neonati, ma varia molto da Paese a Paese. Negli Stati Uniti, il numero di bambini nati ogni anno con questa condizione oscilla tra 2.500 e 4.000, in Canada sono mediamente 260 e in Italia si stima un numero variabile tra 100 e 200 (www.epicentro.iss.it).

LE MALFORMAZIONI CONGENITE

Le Malformazioni Congenite (MC) sono difetti caratterizzati da un'anomalia strutturale di una parte del corpo e presenti fin dalla nascita. Le MC, a causa delle importanti ricadute socio-sanitarie, rivestono un interesse prioritario per la sanità pubblica. Infatti, nelle società industrializzate e in maniera crescente anche nelle società emergenti, esse rappresentano una delle principali cause di morbilità e mortalità infantile entro il primo anno di vita. Inoltre le MC non letali sono associate a gravi conseguenze cliniche a lungo termine che quindi richiedono interventi riparativi e riabilitativi costosissimi.

Le MC sono numericamente importanti; secondo recenti stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2012), 1 ogni 33 nati è affetto da MC, se considerate singolarmente, alcune di esse potrebbero sembrare eventi rari, ma globalmente è stimata una prevalenza compresa tra il 3-5% dei concepiti.

Il problema è dunque grande ed è per questo che occorre impiegare risorse per la ricerca e la prevenzione. Accanto alla sorveglianza e ai percorsi per la diagnosi/trattamento/cura, trova centralità la prevenzione primaria; considerando le evidenze scientifiche che identificano i fattori protettivi e caratterizzano i fattori di rischio, è possibile attivare e avviare anche delle efficaci strategie riguardo la prevenzione. In questo senso, un esempio paradigmatico è rappresentato dagli interventi atti a garantire, nelle donne in età fertile, l'adeguato apporto di acido folico.

ruoli sull'organismo umano.

Tra le varie attività, la principale è da considerarsi la prevenzione dei difetti del tubo neurale nel feto; ed è a tale scopo che la somministrazione di acido folico sarebbe da incentivare.

Un corretto stile alimentare contribuisce a fornire l'energia quotidiana indispensabile al buon funzionamento dell'organismo; ciò nonostante, in specifici momenti della vita di una donna, questo può non risultare sufficiente. Durante la gravidanza e l'allattamento i fabbisogni cambiano e questo non deve essere per nessun motivo dimenticato. Sul sito del Ministero della Salute si legge che per ottimizzare lo stato di salute di una donna in gravidanza e per ridurre il rischio di malformazioni o malattie nel nascituro, è fondamentale che la madre raggiunga uno stato nutrizionale ottimale prima, durante e dopo il periodo gestazionale (www.salute.gov.it). Le donne dovrebbero consumare sempre, ma con ancora maggiore attenzione dal concepimento al termine dell'allattamento, una dieta varia in grado di soddisfare le esigenze nutrizionali secondo quanto definito dalle Linee Dietetiche Nazionali e Internazionali (LARN e RDA).

L'aumentato fabbisogno energetico, tipico del secondo e terzo trimestre di gravidanza, è valutato in circa 300-400 kcal/die con un eventuale aumento a 500 kcal/die per le adolescenti al di sotto dei 14 anni. Nel periodo dell'allattamento, l'aumento di fabbisogno calorico è previsto nell'ordine di 500 kcal/die. Per raggiungere la quota calorica richiesta in gravidanza e allattamento è normalmente sufficiente aumentare la quantità di alimenti consumati; in generale, quindi, una dieta idonea e corretta è sufficiente al progredire di una gravidanza senza rischi e al sostentamento di un normale

allattamento. Ci sono però alcuni nutrienti il cui apporto potrebbe essere non del tutto soddisfacente; in tal caso una opportuna supplementazione potrebbe essere consigliabile.

Questa va effettuata con cautela e la gestante deve essere informata che dosi eccedenti a quelle consigliate potrebbero essere pericolose per lei e per il prodotto del concepimento.

Importanti elementi da tenere sotto controllo durante la gravidanza e l'allattamento sono i livelli di: acido folico, vitamina B12, ferro, calcio, zinco, rame e gli acidi grassi polinsaturi della se-

rie omega-3. Per quanto concerne l'acido folico, le linee guida nazionali e internazionali consigliano in gravidanza un apporto giornaliero corrispondente a 400 µg (si suggerisce cioè un raddoppio dell'apporto rispetto alle donne in normali condizioni fisiologiche). Le principali fonti alimentari di folati sono i vegetali a foglia larga, il fegato, gli agrumi, i legumi e il pane integrale.

Per prevenire i difetti del tubo neurale (spina bifida e anencefalia) la donna in gravidanza può consumare in aggiunta alla normale dieta, alimenti arricchiti o supplementi dietetici contenenti

helidermina
UNA NATURALE SCIA DI BELLEZZA

**Linea intensiva
alla bava di lumaca**
CON PROFUMO PRIVO DI ALLERGENI

BAVA PURA, SIERO VISO INTENSIVO, CREMA CORPO,
CREMA VISO RIGENERANTE, CREMA MANI, SAPONE, SHAMPOO,
NEWS DOCCIA SCHIUMA, GEL DOPOBARBA, STICK LABBRA/OCCHI,
MASCHERA VISO

La linea Helidermina® utilizza esclusivamente bava di lumaca
proveniente da allevamenti italiani

la dispensa La Dispensa S.r.l. - Via Circonvallazione, 67
20882 Bellusco (MB) Italy - www.helidermina.com

0%
PARABENI
COLORANTI
OLI MINERALI
PARAFFINE
SLS - SLES

folati opportunamente studiati. Anche nel caso dell'allattamento si consiglia un apporto giornaliero superiore alla norma, ovvero di 350 µg/die.

Sugli effetti positivi dell'acido folico (sui quali è stata recentemente richiamata l'attenzione anche dal Ministero della Salute, con uno specifico Network), è opportuno tenere presente che:

1) la supplementazione deve iniziare 3-4 settimane prima del concepimento;

2) i livelli minimi si raggiungerebbero con un apporto giornaliero di 200 µg attraverso gli alimenti più una supplementazione di 400 µg;

3) nelle donne "a rischio" (precedente gravidanza e/o familiarità per spina bifida, trattamento concomitante con chemioterapici o farmaci anticonvulsivanti) i livelli efficaci corrisponderebbero a una dose giornaliera maggiorata (4-5 mg);

4) la supplementazione di acido folico sembra concorrere a ridurre anche il rischio di altre complicanze gravidiche, malformazioni congenite, problemi cardiovascolari e (forse) sviluppo di tumori. Livelli adeguati di folati nel plasma risultano necessari ai fini di una buona qualità della vita, ma è sempre sbagliato eccedere nelle assunzioni (oggi come oggi, sulla base dei dati disponibili, non sembra che l'acido folico sia la causa di effetti collaterali preoccupanti) e sono molte le campagne di informazione e prevenzione già avviate.

* UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
Facoltà di Scienze del Farmaco

Bibliografia

- Bastian H., Wills L.; The life and research of an adventurous independent woman; *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 38(1):89-91, (2008)

- Johnson AH., Hutchison DJ.; Folic Acid metabolism in antifolate-resistant mutants of streptococcus faecalis; *J. Bacteriol* 87:786-791, (1964)
- Krista S. Crider, Lynn B. Bailey, Robert J. Berry; Folic acid food fortification - its history, effect, concerns, and future directions; *Nutrients* 3(3), pp.370-384, (2011)
- Esteller M., Lopez-Serra; Proteins that bind methylated DNA and human cancer: reading the wrong words; *British Journal of Cancer* 98, pp.1881-1885, (2008)
- Sharma S., Kelly TK., Jones TK.; Epigenetics in cancer; *Oxford Journal of Health and Medicine*, Volume 31, capitol 1, pp.27-36, (2009)
- Miremadi A., Oestergaard MZ.; Cancer genetics of epigenetic genes; *Hum. Mol. Genet.* 16(R1):R28-R49, (2007)
- Ciappo E.; Folate and carcinogenesis basic mechanism. Folate in health and disease, 2ª ed., pp.235-262, (2009)
- Konings E.L., Roomans H.H., et al.; Folate intake of the Dutch population according to newly established liquid chromatography data for foods; *Am J Clin. Nutr.*, Volume 73, No.4, pp.765-6, (2001)
- Lucock M.; Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ.* 328:211-214, (2004)
- Hurdle ADF., Barton D., Searles IH.; A method for measuring folate in foods and its application to a hospital diet; *The American Journal of Clinical Nutrition*, pp.1202-1207, (1968)
- Triplet FY., Kesselring UW.; The stability of folic acid in solid state as a function of temperature and humidity; *Pharm Acta Helv* 50(10):318-22, (1975)
- Reddy MB., Love M.; The impact of food processing on the nutritional quality of vitamins and minerals; *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Volume 459, pp.99-106, (1999)
- Day BPF., Gregory JF.; Thermal stability of folic acid and 5-methyltetrahydrofolic acid in liquid model food systems; *Journal of Food Science*, Volume 48, Capitol 2, pp.581-7, (1983)
- Wogan GN., Pagliarunga S., Archer MC., Tannenbaum SR.; Carcinogenicity of nitrosation products of ephedrine, sarcosine, folic acid and creatinine; *Cancer Research* 35: 1981-84, (1975)
- Hawkes JG., Villota R.; Foliates in foods: reactivity, stability during processing, and nutritional implications; *Reviews in Food Science and Nutrition* 28(6):439-538, (1989)
- Gregory JF.; Chemical and nutritional aspects of folate research: analytical procedures, methods of folate synthesis, stability and bioavailability of dietary folates; *Adv Food and Nutrition Research*, Volume 33, (1989)
- Johansson M., Jagerstad M., Frolich W.; Foliates in lettuce: a pilot study; *Scand J food Nutr.* 51(1):22-30, (2007)
- McKillop DJ., Pentieva K., et al.; The effect of different cooking methods on folate retention in various food that are amongst the major contributors to folate intake in the UK diet; *British Journal of Nutrition*, Volume 88, Capitol 6, pp.681-8, (2002)
- Jentink JS.; Epilepsy in 2010: Refinement of optimal medical and surgical treatments; *Nature reviews Neurology* 7, pp.72-74, (2010)
- Shorvon SD., Carney MW., Chanarin I., Reynolds EH.; The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia; *BMJ* 281:1036 (1980)
- Hyland K., Shoffner J., Heales SJ.; Cerebral folate deficiency; *Journal of Inherited Metabolic Disease*, Volume 33, capitol, pp.563-570, (2010)
- Wald NJ.; Folic acid and the prevention of neural-tube defects. *N Engl J Med.* 350:134-142, (2004)
- Daly S., Mills JL, Molloy AM., Mary Conley MA., Young JL., Peader NK., Donald GW., John MS.; Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet*, Volume 350, Capitol 9092, pp.1666-69, (1997)
- Allen LH., De Wals P., et al.; Reduction in neuronal-tube defects after folic acid fortification in Canada; *N Engl. J.* 375:135-142, (2010)
- Smith AD., Kim YI., Refsum H.; Is folic acid good for everyone?; *Am J Clin Nutr.*, Volume 87, No.3, pp.517-533, (2008)
- Bailey RL., Mills JL., et al.; Unmetabolized serum folic acid and its relation to folic acid in take from diet supplementes in a nationally representative sample of adults aged > 60 years in the United States; *Am J Clin. Nutr.*, Volume 92, No.2, pp.383-9, (2010)
- Ray JG., Goodman J., et al.; High rate of maternal vitamin B12 deficiency nearly a decade after Canadian folic acid flour fortification; *QJM.*, Volume 101, Capitol 6, pp.475-7, (2008)
- Troen AM., Kalmbach RD., et al.; Circulating folic acid in plasma: relation to folic acid fortification; *Am J Clin Nutr.*, Volume 88, No 8, pp.763-768, (2008)
- EFSA Journal, Folic acid: an update on scientific developments, (2009)