



1. Acido folico e prevenzione dei difetti del tubo neurale e di altre malformazioni congenite

Renata Bortolus

Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri di Verona", Verona

Dottorato in Scienze dell'Educazione e della Formazione continua, Università di Verona, Verona

Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects-ICBD, Roma

Silvana Lauriola, Formatore Azienda Ospedaliera di Verona

Dirigente Medico, Pediatra –Policlinico G.B.Rossi

AZIONI

1 - PRENDERE L'ACIDO FOLICO

2 - NON FUMARE

3 - ALLATTARLO AL SENO

4 - METTERLO A DORMIRE
A PANCIA IN SU

5 - PROTEGGERLO CON
IL SEGGIOLINO

6 - FARE TUTTE LE
VACCINAZIONI

7 - LEGGERGLI UN LIBRO



L'assunzione di **acido folico**
previene le malformazioni
congenite

PROTEGGE DA

MALFORMAZIONI CONGENITE

BASSO PESO ALLA NASCITA

MORTE IN CULLA - SIDS

INFEZIONI

TRAUMI STRADALI

OBESITÀ

DIFFICOLTÀ COGNITIVE
E RELAZIONALI

- La supplementazione con acido folico **periconcezionale** (iniziata prima del concepimento e continuata nel 1° trimestre di gravidanza) è risultata efficace nel prevenire alcune malformazioni congenite

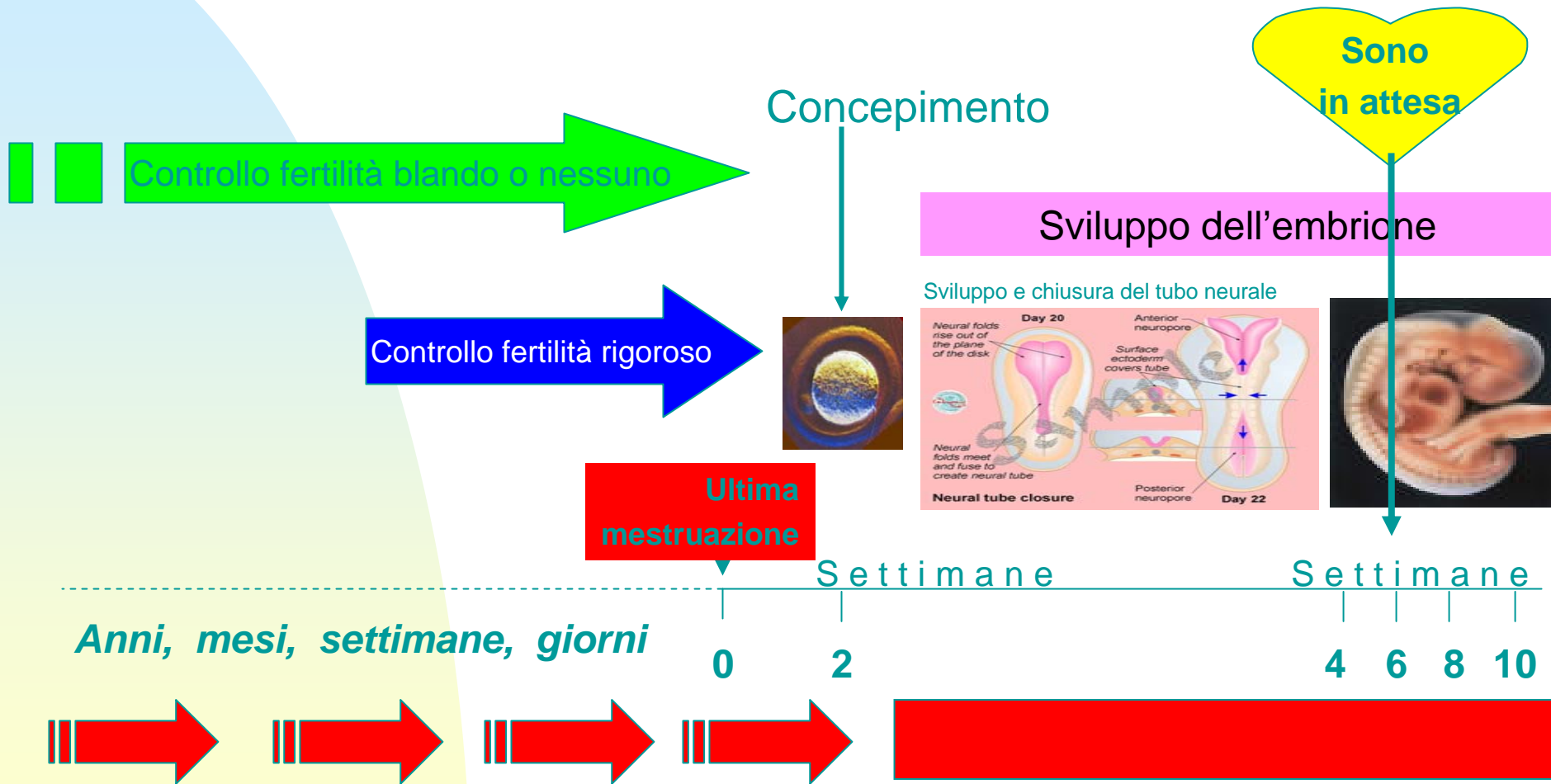
- L'acido folico (AF) è un folato sintetico e appartiene al gruppo delle vitamine B (B9)
- I folati sono contenuti in molti alimenti (fegato, verdure a foglia larga verde scuro, fagioli, lievito, agrumi)
- I folati agiscono come cofattori di enzimi coinvolti nella sintesi di DNA e RNA e, insieme alla vitamina B12, sono coinvolti nel ciclo della metilazione

Le malformazioni congenite

- ✓ colpiscono 1 su 30-50 nati
- ✓ due malformazioni gravi e comuni come i **difetti del tubo neurale (DTN)** e le **cardiopatie congenite**, da sole sono responsabili di circa la metà delle morti infantili da malformazioni congenite

Il periodo peri-concezionale

Periodo pre-concezionale + Periodo embrionale



Evidenze di efficacia

1) Difetti del tubo neurale (DTN) → evidenze molto robuste

- Studi clinici e di confronto della prevalenza di DTN prima e dopo fortificazione alimentare (Canada, USA, Cile, Costa Rica, Sud Africa)

- Riduzione dei DTN del 50-70%

MRC 1991; Czeizel 1992; Berry 1999; Eichholzer 2006

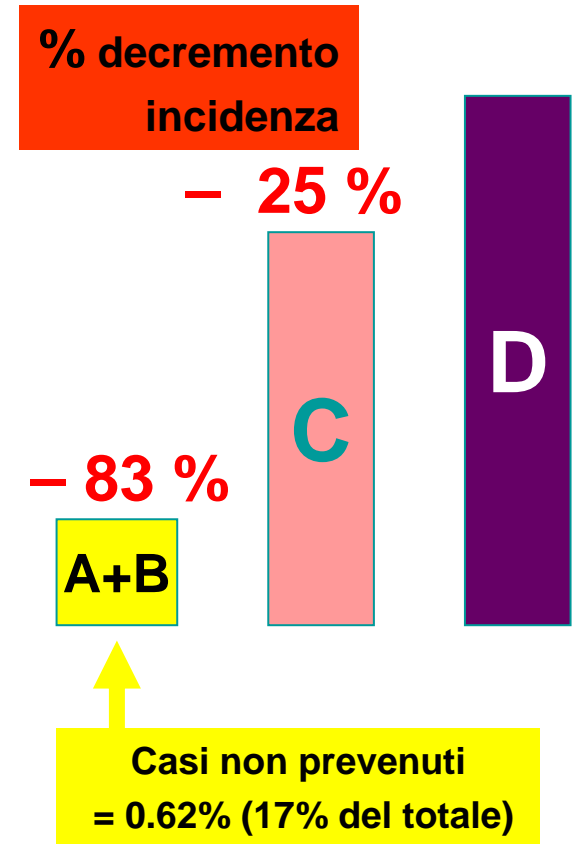
DTN: Anencefalia e Spina bifida

MRC Vit Group. Lancet 1991; 338:131-37

Studio randomizzato (RCT) sulla ricorrenza di DTN

Regno Unito (44% dei partecipanti), Ungheria (40%), Israele (8%) Australia (3,4 %) e Canada (2,4%)
 Disegno fattoriale: **A**= Acido folico 4mg/die; **B**= Acido folico 4mg/die + altre vitamine (Vit A 4000 UI, B1, B2, B6, C, Nicotinamide); **C**= altre vitamine; **D**=placebo

Gruppo	AF - Vit	NTD / Tot	% Ricorrenza	RR
A	+ -	1/242	0,41	0.17 (0,05-0,59)
B	+ +	2/241	0,83	
C	- +	7/234	3,42	0.75
D	- -	11/243	4,53	1.00



Analisi per trattamento su donne randomizzate prima del concepimento

DTN: Anencefalia e Spina bifida

Czeizel AE. Int J Med Sci 2004; 1:50-61

Risultati complessivi di uno studio randomizzato (RCT) e due di coorte sulla occorrenza di DTN Ungheria

Trattamento: Acido folico 0,8mg/die + altre vitamine (Vit A 6000 UI poi 4000, B1, B2, B6, B12, C, D, E, Biotina e minerali) vs solo minerali e vit C)

Gruppo	AF + Vit	NTD / Tot	Occorrenza per mille	RR
RCT	+	0 / 2471	0	0
RCT	-	6 / 2391	2,51	1
Coorti	+	1 / 3056	0,33	0,11 (0,01-0,91)
Coorti	-	9 / 3056	2,95	1
Totale	+	1 / 5527	0,18	0,08 0,01-0,47
Totale	-	15 / 5447	2,75	1

% decremento
incidenza

- 92 %

Tot +

Casi non prevenuti
= 0,18 per mille
(8% del totale)

Tot

-

DTN: Anencefalia e Spina bifida

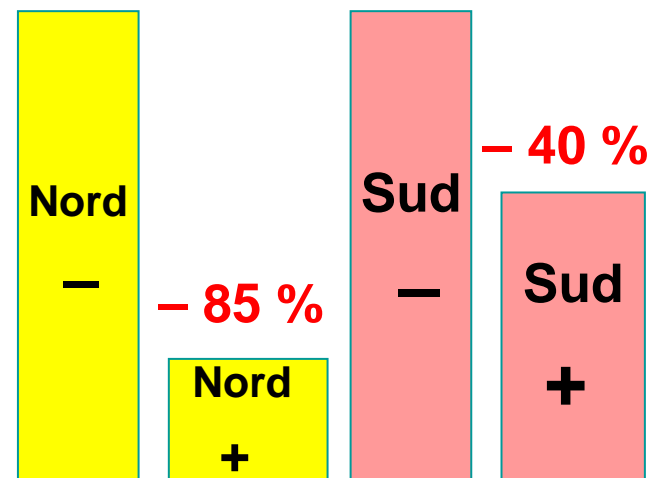
Berry et al. NEJM 1999; 341:1485-90

Studio di intervento in Cina del Nord e Cina del Sud sulla occorrenza di DTN: offerta di acido folico a donne che si registravano per avere un bambino

Trattamento offerto: acido folico 0,4 mg/die

Gruppo	AF	NTD / Tot	Occorrenza per mille	RR
Cina-Nord	+	6 / 8.114	0,74	0.15 (0.06-0.38)
Cina-Nord	-	16 / 3.318	4,82	1
Cina-Sudi	+	28 / 46.995	0,60	0,60 (0,36-1,02)
Cina-Sud	-	28 / 28.265	0,99	1

% decremento
incidenza



Analisi solo su donne registrate prima del concepimento; confronto con donne che avevano assunto almeno l'80% delle dosi giornaliere

Casi non prevenuti
= 0,74 per mille
(15% del totale)

Casi non prevenuti
= 0,60 per mille
(60% del totale)

2) **Altre malformazioni congenite** → evidenze meno robuste che suggeriscono una riduzione del rischio del:

- 30% per alcune cardiopatie congenite (difetti interventricolari, tetralogia di Fallot, trasposizione dei grossi vasi)
- 35% per labioschisi con o senza palatoschisi
- 40% per difetti del tratto urinario
- 50% per difetti degli arti

Goh 2006; Badovinac 2007

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**

Perché supplementare?

- La dieta da sola non è sufficiente a garantire la quantità di AF considerata protettiva (0,4 mg/die) → apporto medio 0,2 mg/die:
 - ✓ solo circa la metà dei folati naturali viene assorbita
 - ✓ perdita dei folati contenuti negli alimenti in seguito a conservazione (fino al 70% in 3 giorni) o cottura (fino al 95%)
 - ✓ la popolazione italiana ha una prevalenza leggermente più elevata del polimorfismo MTHFR C677T che comporta una maggiore sensibilità a carenze di folati, anche di lieve entità

L'acido folico ha effetti collaterali?

Per le donne in età fertile l'unico effetto collaterale **ipotizzato** riguarda un incremento, seppure lieve, di gemelli dizigoti

→ tale ipotesi non ha comunque minimamente influito sulle raccomandazioni e sulle politiche sanitarie di paesi economicamente sviluppati al pari dell'Italia

Raccomandazione

I futuri genitori dovrebbero essere informati sull'importanza che:

tutte le donne in età fertile che non escludono la possibilità di una gravidanza, dal momento in cui la programmano o quando non ne escludono la possibilità oppure non usano metodi contraccettivi efficaci:

- ✓ assumano un supplemento vitaminico a base di **acido folico (0,4 mg al giorno)**
- ✓ seguano un'**alimentazione** ricca di frutta (es. arance, mandarini, clementine, succhi freschi di agrumi) e verdura fresca (es. spinaci, carciofi, indivia, bieta, broccoli, cavoli, fagioli)

Ma attenzione, esiste un'eccezione!

Tutte le donne che hanno avuto una **gravidanza esitata in un DTN** devono assumere un supplemento di acido folico al dosaggio di **5 mg al giorno**.

Inoltre è utile che il dosaggio di 5 mg al giorno venga prescritto anche alle donne che:

- ✓ hanno o hanno avuto un **familiare con un DTN**
- ✓ sono affette da **epilessia**, anche se non in trattamento con farmaci anticonvulsivanti
- ✓ hanno avuto una gravidanza esitata in una qualunque **malformazione congenita**
- ✓ sono affette da **diabete**
- ✓ sono affette da **obesità**
- ✓ assumono, o hanno assunto in precedenza, quantità eccessive di **bevande alcoliche**

PIÙ ACIDO FOLICO

Vitamina B9

Frutta e verdure, in abbondanza



Alimenti fortificati
con acido folico



Supplementazione con compresse
vitaminiche che contengano nella dose
giornaliera 0,4 – 5 mg di acido folico, e
meno di 3000 UI di Vitamina A