

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

- L'acido folico è risultato efficace nel prevenire i difetti del tubo neurale e in minor misura altre malformazioni congenite quali i difetti del cuore settali e troncoconali, le labiopalatoschisi, le uropatie ostruttive, le ipo/agenesie degli arti.
- Una supplementazione giornaliera con acido folico (0,4 mg al giorno) nel periodo periconcezionale dovrebbe essere raccomandata a tutte le donne che programmano una gravidanza o che comunque non la escludono.

Raccomandazioni

- L'assunzione giornaliera di acido folico nel periodo periconcezionale dovrebbe essere raccomandata indistintamente a tutte le donne in età fertile che:
 - programmano una gravidanza
 - non la escludono (ad esempio non utilizzano metodi contraccettivi).
- Tale assunzione dovrebbe iniziare almeno un mese prima del concepimento e continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza.
- Il dosaggio consigliato è di **0,4 mg (400 microgrammi) al giorno**. Dosaggi superiori vanno evitati.
- Possono essere utilizzati i comuni preparati da banco contenenti acido folico, meglio se si tratta di prodotti multivitaminici, con altre vitamine del complesso B (in particolare B6 e B12), e zinco.
- Vanno evitati i prodotti contenenti vitamina A (retinolo) mentre vanno bene quelli contenenti i suoi precursori (ad esempio i carotenoidi).
- Ai dosaggi consigliati il prodotto può essere preso per anni, senza effetti collaterali, anzi con possibili effetti protettivi sulle malattie cardiovascolari.
- Donne con precedente figlio affetto da difetto del tubo neurale o con familiarità per tali malformazioni dovrebbero assumere un dosaggio più elevato di acido folico (**4 mg al giorno**) da iniziare almeno un mese prima del concepimento e da continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza.

Tra gli interventi efficaci di prevenzione primaria delle malformazioni congenite, uno va raccomandato indistintamente a tutte le donne in età fertile che programmano una gravidanza o che comunque non la escludono: aumentare l'assunzione di acido folico nel periodo periconcezionale.

Per ottenere questo scopo l'alimentazione usuale, seppure ricca di folati, non è sempre sufficiente in quanto l'acido folico contenuto nei cibi viene distrutto in gran parte dalla cottura e dalla conservazione (anche a temperatura ambiente). Vi sono inoltre delle differenze su base genetica del fabbisogno di acido folico (difetto enzimatico) per cui alcune donne sono in grado di utilizzare solo in parte l'acido folico che l'organismo riceve dagli alimenti. È quindi bene che tutte le donne si cautelino attraverso la supplementazione giornaliera e di dosaggio adeguato con un prodotto contenente acido folico. Il prodotto può essere preso per anni, senza effetti collaterali. Perché sia efficace la supplementazione deve essere realizzata nel periodo periconcezionale e cioè iniziare almeno un mese prima del concepimento e continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza. Si stima che una donna che programma la gravidanza, non sapendo quando avverrà il concepimento, in media assumerà il prodotto per circa 6 mesi prima di rimanere incinta. L'assunzione di acido folico dopo il terzo mese di gravidanza potrà essere consigliata dallo specialista se compaiono i segni di un'anemia macrocitica.

1. Quali prove abbiamo sull'efficacia dell'acido folico nella prevenzione delle malformazioni congenite?

Le prove più robuste riguardano i difetti del tubo neurale (DTN): anencefalia e spina bifida¹⁻³.

Nella figura 1 sono indicati i rischi relativi stimati (odds ratio) di DTN associati all'assunzione periconcezionale di acido folico¹. Un rischio relativo inferiore a 1 indica l'effetto protettivo. Un rischio relativo di 0.6 indica una riduzione relativa del rischio del 40%; un rischio relativo di 0.2 indica una riduzione relativa del rischio dell'80% (vedi anche glossario).

Osservando solo l'ultimo studio di intervento su un'intera coorte della popolazione, condotto in due zone della Cina, nel Nord con incidenza di base elevata (6.5 per mille) e nel Sud con incidenza di base bassa (0.8 per mille), si può vedere una riduzione del rischio di DTN in entrambe le zone, più elevata (85%) al Nord, più bassa (40%) al Sud⁴.

Poiché in Italia l'incidenza di base (considerando anche le interruzioni di gravidanza) si aggira attorno allo 0.7-1.0 per mille è ipotizzabile una riduzione del 40% del rischio di DTN grazie all'assunzione periconcezionale di acido folico⁵.

Per quanto riguarda le altre malformazioni, le evidenze sono meno robuste e l'effetto probabilmente più debole. In uno studio caso-controllo effettuato ad Atlanta condotto su 958 bambini non sindromici è stata stimata per l'insieme delle cardiopatie congenite una riduzione relativa del rischio del 24% legata alla supplementazione di acido folico periconcezionale⁶. Studi svolti su altre malformazioni (labiopalatoschisi, palatoschisi, difetti renali ostruttivi, ipo-agenesie degli arti) non consentono stime precise ma non è irragionevole pensare che la riduzione del rischio si attesti intorno al 20%⁷.

2. Le evidenze disponibili sono generalizzabili alla popolazione italiana?

L'efficacia dell'acido folico come intervento di prevenzione primaria dei DTN e di altre malformazioni è stata suggerita da studi condotti in Gran Bretagna, Ungheria, Stati Uniti, Australia, Cina. È ragionevole pensare che la popolazione italiana non sia del tutto diversa. L'ipotesi che gli italiani assumano una quantità maggiore di folati con l'alimentazione mediterranea è tutta da dimostrare, anzi esistono prove contrarie⁸. Piuttosto c'è da chiedersi quale possa essere la riduzione del rischio per i DTN e per le altre malformazioni. Probabilmente non si tratta di cifre eclatanti, ma neppure del tutto trascurabili. È infatti da sottolineare che quella italiana è una popolazione ad elevata prevalenza di una mutazione comune del gene MTHFR (la C677T) che porta come conseguenza un aumentato fabbisogno di acido folico. È quindi possibile che anche in Italia un aumento dell'apporto di acido folico nel periodo periconcezionale possa avere un ruolo importante nella prevenzione dei DTN e probabilmente di altre malformazioni.

Non dobbiamo in ogni caso dimenticare come, a fronte di una politica di prevenzione primaria che prevede una procedura semplice di supplementazione per un numero notevole di donne in età riproduttiva, il numero limitato di nati con DTN presenti una patologia altamente invalidante e di gestione complessa.

3. Quale dosaggio?

Il dosaggio consigliato è di **0,4 mg (400 microgrammi) al giorno**^{2,3}. Dosaggi superiori a 1 mg al giorno vanno accuratamente evitati. Si tenga presente che:

1. L'assunzione di 0.4 mg di acido folico è un intervento preventivo raccomandato a tutta la popolazione femminile in età fertile e non a gruppi selezionati di soggetti; si raccomanda di non superare tale dosaggio.
2. Segnalazioni di effetti collaterali o di disturbi da acido folico sull'uomo sono aneddotiche o riportate in studi non controllati. La possibilità di un aumento di gravidanze gemellari in seguito all'assunzione di acido folico periconcezionale non è stata confermata da studi recenti.
3. **Le donne che hanno già avuto un figlio con DTN, o con familiarità per tali malformazioni dovrebbero assumere un dosaggio più elevato di acido folico periconcezionale (4 mg al giorno). In questo gruppo è stata dimostrata una riduzione fino all'80% del rischio di DTN⁹.**

4. Per quanto tempo?

Ai dosaggi consigliati non esiste alcuna restrizione. Anche anni.

5. Quali preparati possono essere usati?

Anche quelli da banco. Costano meno, non hanno bisogno di ricetta medica. Un prodotto multivitaminico, con altre vitamine del complesso B (in particolare B6 e B12) e zinco, è preferibile (la maggior parte delle prove di efficacia si basano infatti sull'utilizzazione di prodotti multivitaminici anche se uno studio ha dimostrato che è l'acido folico l'elemento chiave di maggiore importanza). Nella Tabella 1 sono elencati alcuni di questi prodotti. I criteri per la scelta sono in ordine di importanza:

1. Il prodotto non deve contenere vitamina A (retinolo) in quanto è stata segnalata la possibilità che questa sia teratogena; non vi è rischio di teratogenicità invece per i precursori della vitamina A (ad esempio i carotenoidi quali il betacarotene) che sono solitamente contenuti nei prodotti multivitaminici.
2. Il costo giornaliero.
3. Le probabilità di compliance: i prodotti che per raggiungere il dosaggio di 0,4 mg al giorno impongono di assumere 2 o 3 compresse potrebbero essere meno sicuri in termini di compliance. È importante insistere che le 2 o 3 compresse possono essere assunte contemporaneamente e non separatamente nell'arco della giornata.

6. Qualche "numero" sull'efficacia

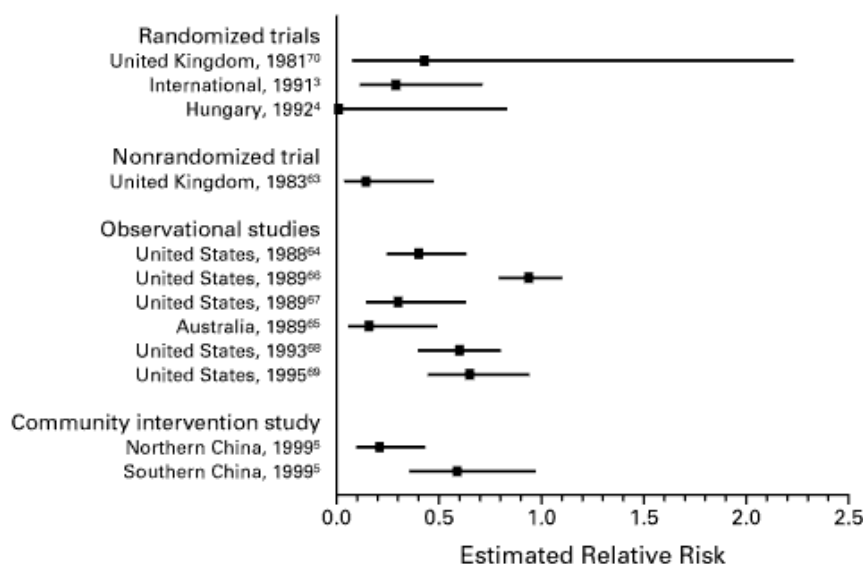
L'incidenza di malformazioni congenite è intorno a 3 casi su cento gravidanze. Una donna che non fuma, non beve, non fa uso di droghe, non presenta altri fattori di rischio (es: malattie croniche particolari) ed è immune contro rosolia e varicella ha una ulteriore possibilità per ridurre il rischio di avere un bambino malformato, e cioè prendere un prodotto (multi)vitaminico con acido folico.

La riduzione del rischio complessivo potrebbe essere dell'ordine del 5,7% il che significa che, se in Italia tutte le donne prendessero un'adeguata quantità di acido folico nel periodo periconcezionale, invece del 3% di malformati avremmo un'incidenza del 2,83%. Su 530.000 nati all'anno in Italia, invece di 15.900 malformati (0.03 x 530.000) ne avremmo quindi 15.003 ovvero 897 in meno (vedi Tabella 2).

7. Quanto costa?

Il costo può variare da 300-400 lire al giorno in caso di assunzione di un preparato contenente solo acido folico a 1200-1300 lire al giorno in caso di assunzione di un multivitaminico (Tabella 1).

Figura 1. Rischi relativi stimati (odds ratio) di DTN associati all'assunzione periconcezionale di acido folico (tratta da Botto LD. N Engl J Med 2000¹)



Nota: i valori riportati sono i rischi relativi di DTN tra i feti o i bambini di donne che hanno assunto acido folico confrontati con quelli di donne con non lo hanno assunto. Le barre indicano gli intervalli di confidenza al 95%. Per maggiori spiegazioni vedi testo e glossario.

Tabella 1. Esempi di alcuni prodotti da banco contenenti acido folico a dosaggio raccomandato per la prevenzione delle malformazioni congenite (lista parziale e non aggiornata. I costi sono in lire)

	Cp	AF (mg)	Vit A	Altre vit	Dose/die	Costo	Costo/die
Acifolin R	40	0,4	NO	SI	1 cp	22.000	550
Aterofolin	60	0,4	NO	NO	1 cp	32.000	530
Azinco	45	0,13	NO	SI	3 cp	19.000	1.250
Eugenex	30	0,4	NO	SI	1 cp	36.000	1.200
Folac	60	0,4	NO	NO	1 cp	21.000	350
Folacor	30	0,4	NO	NO	1 cp	18.000	600
Folic	40	0,4	NO	NO	1 cp	17.500	440
Folico	40	0,4	NO	NO	1 cp	20.000	500
Folingrav	100	0,4	NO	NO	1 cp	32.000	320
Gravigil	30	0,4	NO	SI	1 cp	27.500	915
One-a-day	20	0,2	NO	SI	2 cp	12.000	1.200
Serengrav	40	0,4	NO	NO	1 cp	16.800	420

Cp: n° compresse per confezione; AF: acido folico; Vit: vitamina

Tabella 2. Stima della riduzione di malformazioni congenite in seguito all'assunzione di acido folico periconcezionale

	Incidenza di base	Incidenza con AF	RRR
Anencefalia			
Tasso x 1000	0.4	0.28	30%
Numero (*)	212	148	64
Spina bifida			
Tasso x 1000	0.3	0.21	30%
Numero (*)	159	111	48
Cardiopatie §			
Tasso per 1000	5.0	4.0	20%
Numero (*)	2650	2120	530
Labio/palatoschisi §			
Tasso per 1000	0.8	0.64	20%
Numero (*)	424	339	85
Uropatie §			
Tasso per 1000	1.0	0.8	20%
Numero (*)	530	424	106
Ipo-agenesie arti §			
Tasso per 1000	0.6	0.48	20%
Numero (*)	318	254	64
Totale	8.1	6.4	21%
	4293	3396	897
Totale MC			
Tasso per mille	30	28.3	5.7%
Numero (*)	15900	15003	897

AF: acido folico; RRR: riduzione relativa del rischio
 § non sindromiche; (*) su 530.000 gravidanze

Bibliografia essenziale

1. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, et al. Neural tube defects. N Engl J Med 2000; 341:1509-1519.
2. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the MRC Vitamin Study. Lancet 1991; 338:131-37.
3. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992; 327:1832-35.
4. Berry JR, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. N Engl J Med 1999; 341:1485.
5. Mastroiacovo P. L'acido folico supera la grande muraglia. Occhio Clinico Pediatria 2000; 1-2: 10-11.
6. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. Am J Epidemiol 2000; 151:878-84.
7. Werler MM, Hayes C, Louik C, et al. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. Am J Epidemiol 1999; 150:675-82.
8. De Bree A, Van Dusseldorp M, Brouwer IA, et al. Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. Eur J Clin Nutr 1997; 51:643-60.
9. Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. Morb Mortal Wkly Rep 1992; 41:1-7.