

# “Linee comportamentali sull’utilizzo dei folati in ginecologia e ostetricia”

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericoltura  
Sapienza - Università di Roma



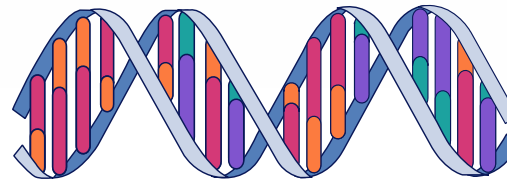
**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA



**AZIENDA OSPEDALIERA  
SANT'ANDREA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA "LA SAPIENZA"  
SECONDA FACOLTÀ  
DI MEDICINA E CHIRURGIA

**I FOLATI**  
sono vitamine del gruppo B essenziali per il  
corretto svolgimento  
di diverse reazioni biochimiche:

• **SINTESI DI DNA**



• **SINTESI DI ALCUNI AA (metionina, serina, glicina)**

• **REGOLAZIONE METABOLISMO OMOCISTEINA**

• **METILAZIONE DNA, PROTEINE, LIPIDI**

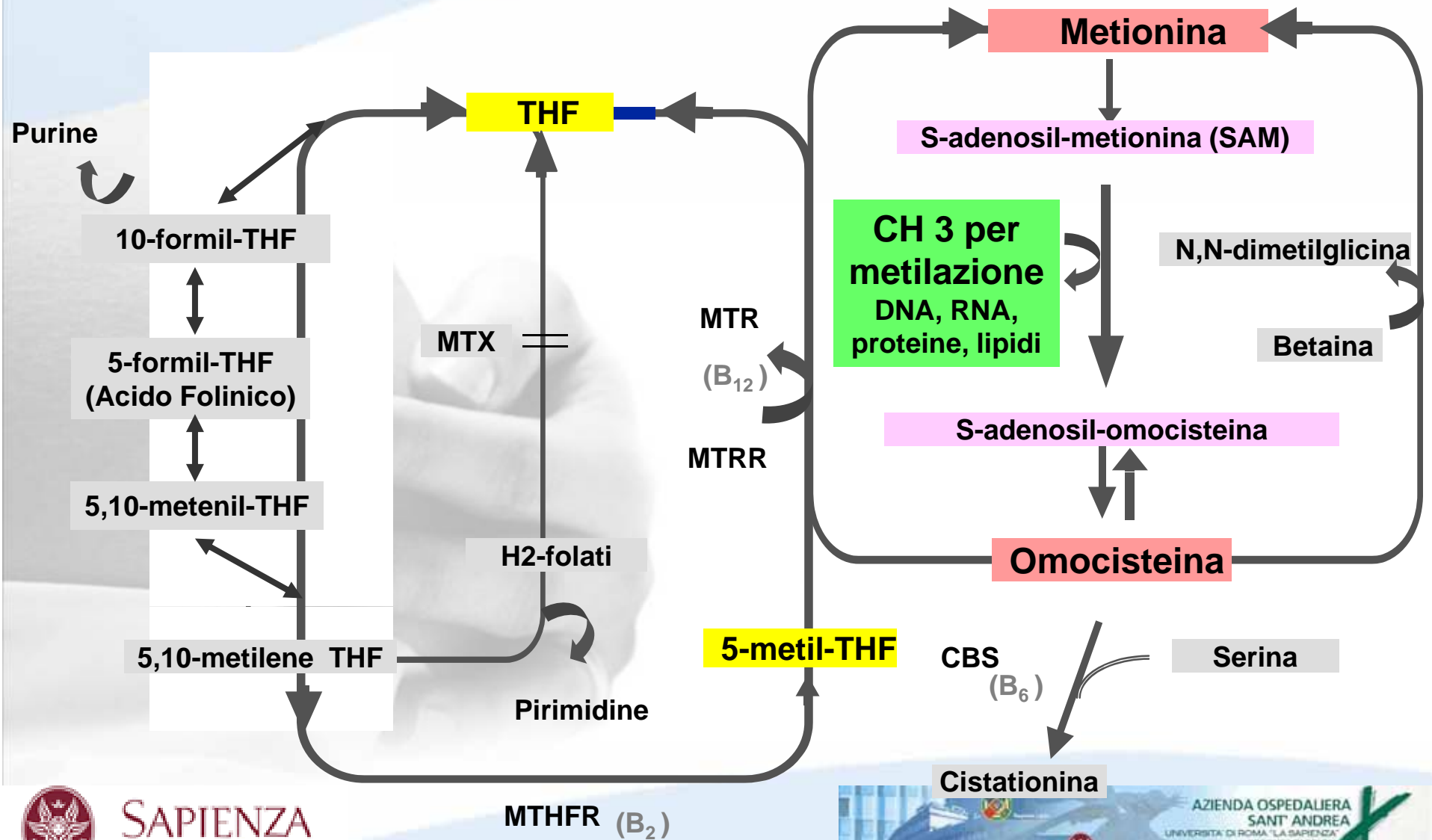
• **PRODUZIONE DI OSSIDO NITRICO**



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA



# Metabolismo dell'acido folico



# La carenza di folati è l'ipovitaminosi più frequente al mondo

Il deficit di folati è stato inizialmente correlato strettamente all'anemia macrocitica megaloblastica. La carenza di folati sta tuttavia polarizzando l'attenzione anche per altre importanti problematiche:

- l'apporto di folati in gravidanza riduce l'incidenza di difetti di chiusura del tubo neurale
- la dimostrazione di un'associazione tra carenza di folati e iperomocisteinemia, condizione che comporta un umentato rischio di aterosclerosi e dunque di eventi cardio- e cerebrovascolari. Esistono inoltre dati a favore di un ruolo protettivo derivante da elevati livelli di folati sulla funzione endoteliale indipendentemente dai livelli di omocisteina
- le evidenze di un azione protettiva dei folati nel ridurre l'insorgenza di tumori.

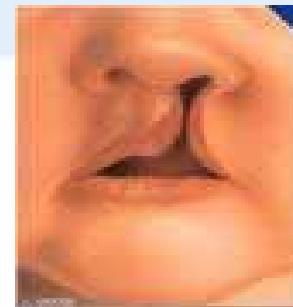
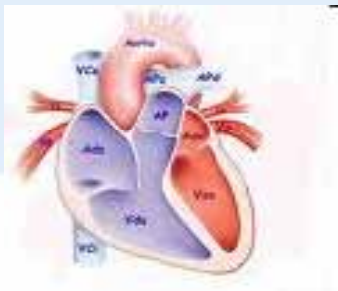
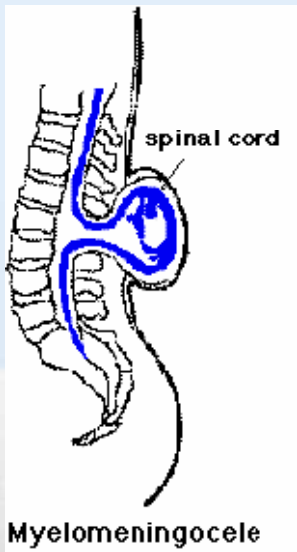
*MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 338, 131, 1991.*

*Doshi SN, McDowell FW, Moat SJ et al. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. Circulation 105, 22, 2002.*

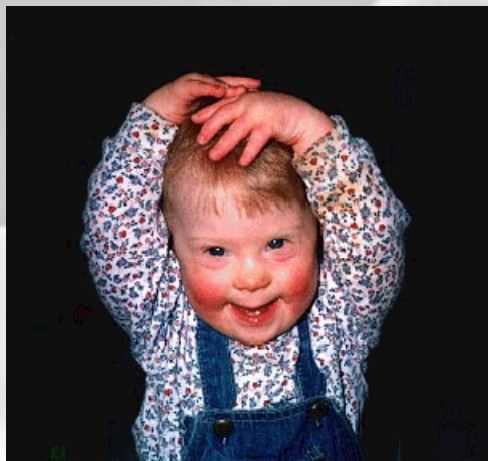


**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA





# Folati



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

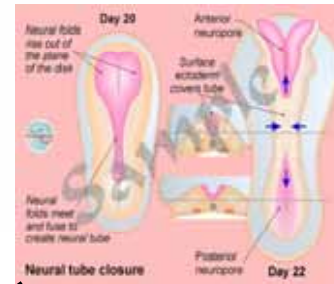


# Considerazione essenziale

Giorno di inizio  
ultima mestruazione

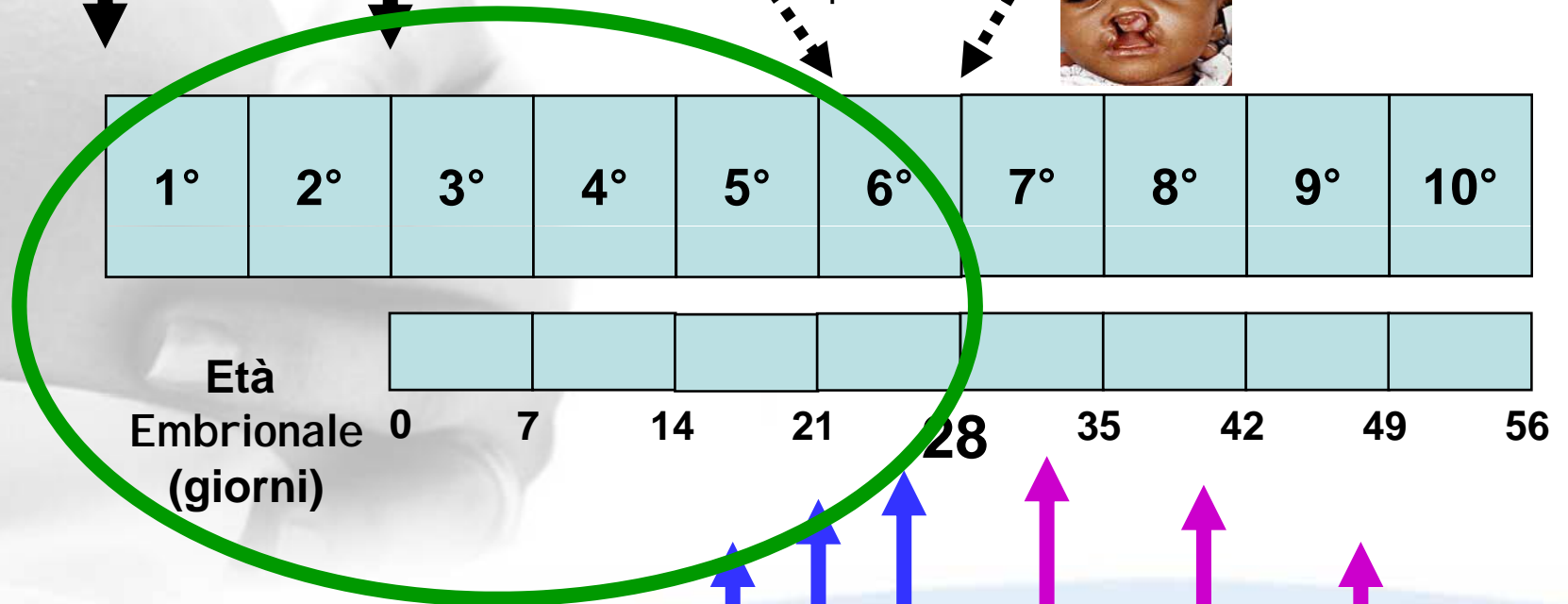


Concepimento



Anencefalia < 24°  
Spina bifida < 28°

Neurolazione  
primaria



Sospetto e diagnosi  
di gravidanza

Prima visita ostetrica



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



In diversi Paesi sono state realizzate iniziative di sanità pubblica con lo scopo di ridurre queste malformazioni attraverso un adeguato apporto di acido folico alle donne in età fertile.

Alimenti ricchi di folati



Supplementazione



Fortificazione alimenti



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



# Network Italiano Promozione Acido Folico

## Raccomandazione



“Si raccomanda che tutte le donne che programmano la gravidanza, o che non ne escludono attivamente la possibilità, assumano regolarmente almeno 0,4 mg al giorno di vitamina B9 (acido folico) per ridurre il rischio di difetti congeniti. E' fondamentale che l'assunzione inizi almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza.”



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



# COME "MANGIARE" I FOLATI



Alimenti	mcg/100 g		mcg/100 g
<b>Ortaggi</b>			
Carciofi, cuori lessati	155	Spinaci surgelati, lessati	90
Asparagi, punte lessati	155	Fagiolini lessati	57
Indivia, cruda	140	Cavolfiore bollito	51
Cavolini di Bruxelles lessati	110	Pomodori, pachino	40
Bieta lessata	110	Patate lessate	26
Broccoli, verdi, lessati	89		
<b>Frutta fresca e frutta secca</b>			
Arance	40	Nocciole	72
Fragole	30	Noci	66
Pompelmi	26	Pistacchi	58
Clementine	26	Mandorle	48
<b>Legumi</b>			
Piselli surgelati lessati	47	Fagioli borlotti, secchi, lessati	39
Ceci secchi, lessati	45	Lenticchie lessate	30



# Carenza di folati in gravidanza

- La gravidanza costituisce una delle condizioni fisiologiche a maggior rischio di carenza di folati per un **aumentato fabbisogno** e per l'eventualità di un insufficiente apporto con la dieta. L'aumentato fabbisogno è dovuto sia a **maggiori richieste materne** (accelerata eritropoiesi) sia alle eccezionali **richieste fetali** (tessuti in rapida crescita).
- Il **20%** delle donne gravide presenta un deficit di folati in conseguenza delle richieste aumentate di oltre 5 volte la normale dose giornaliera.
- In gravidanza viene, pertanto, raccomandata un'assunzione quotidiana abbondante di verdura fresca.



# Carenza di folati in gravidanza

- Su base empirica è quindi utile la **prescrizione sistematica** anche alla gestante sana di una quota di folati pari ad almeno 400  $\mu\text{g}/\text{die}$ , non solo per prevenire l'anemia megaloblastica che è la conseguenza più conosciuta, ma anche perché l'assunzione regolare di folati sembra aumentare il peso e il trofismo fetale, riducendo il rischio di patologie della gravidanza.
- Risulta, invece, indiscussa la **necessità di una supplementazione** in folati quando la gravidanza si associa a condizioni che comportano di per sè un fabbisogno elevato di folati (anemie emolitiche, trait talassemico, malattia infiammatoria dell'intestino, gravidanza gemellare)



Alla luce di recenti acquisizioni l'uso dei folati si è esteso alla prevenzione di:

## • DISTACCO INTEMPESTIVO DELLA PLACENTA

- *Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae - 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 (IUGR)

- *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*



# IMPORTANZA DELLA METILAZIONE: ruolo dei folati nella carcinogenesi

La metilazione del DNA regola l'espressione dei geni nel senso che impedisce l'espressione genica.

La carenza di metilazione può compromettere questo meccanismo di controllo  carcinogenesi.

DNA ipometilato è associato ad instabilità cromosomica e segregazione anomala.

La metilazione delle proteine contribuisce a conferire loro la corretta conformazione spaziale che è spesso alla base del loro funzionamento.

La metilazione dei fosfolipidi condiziona la fluidità di membrana: nei domini strettamente circostanti i recettori ne favorisce l'accoppiamento con l'effettore cellulare favorendo quindi la trasmissione del messaggio.

*Bottiglieri T, Crellin RF, Reynolds EH. Folate and neuropsychiatry. In : Bailey LB (ed) Folate in health and disease. Marcel Dekker. pp 435-462, 1995.*



# Folati e Carcinoma della Mammella

**Risultati contrastanti sul ruolo dei Folati : aumento di rischio del carcinoma della mammella, diminuzione o assenza di associazione?**



Probabilmente l'assunzione di folati risulta protettiva nell'insorgenza del cancro della mammella ?

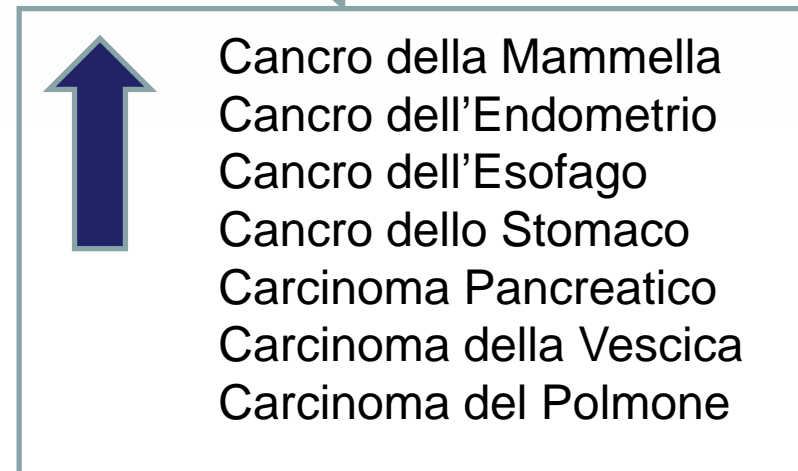
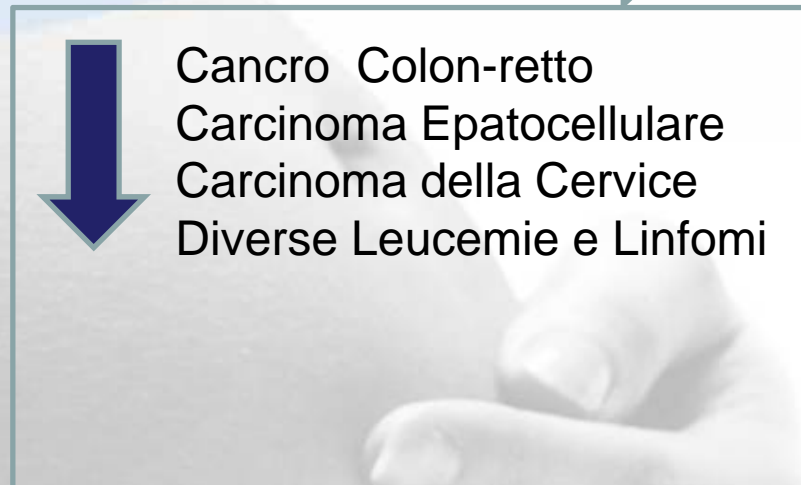
Il polimorfismo dei geni MTHFR e MTR non è associato all'ipermetilazione dei promoter dei geni implicati nel cancro della mammella come E caderina, p16?

Tao MH, shields PG, nie J et al DNA promoter methylation in breast tumors :no association With genetic polymorphism in MTHFR and MTR. Cancer epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(3):998-1002

Maruti SS, Ulrich CM,White E Folate and one-carbon metabolism nutrients from supplements and diet in relation to breast cancer risk am J Clin nutr 2009;89( 2).624-33.

Lewis SJ et al Meta-analises of observational and genetic association studies of folate intakes or levels and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 2006;98:1607-22

# Il polimorfismo C677T di MTHFR (Alanina → Valina)



Per Magne Ueland, Steinar Hustad, Jørn Schneede, Helga Refsum and Stein Emil Vollset Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2001

Young-In Kim, MD 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Pharmacogenetics: A New Role of Single Nucleotide Polymorphisms in the Folate Metabolic Pathway in Human Health and Disease, *Brief Critical Review* November 2005: 398–407

Vaissiere T, Hung RJ, Zaridze D et al Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factor *Cancer Res* 2009;69(1):243-52.



# C677T

È una delle mutazioni (fino ad ora la più studiata) a carico del gene che codifica per la

## METILENTETRAIDROFOLATO REDUTTASI

Quando è presente in OMOZIGOSI (TT) vi è una riduzione dell'attività enzimatica del 50-60%

Frequenza mutazione in ITALIA:

in omozigosi **TT 16.6%**

**ATTENZIONE: A1298C**  
nuova mutazione a carico dello stesso gene.



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



- Per diverse tipologie di cancro, il loro rischio di insorgenza associato al polimorfismo MTHFR C677T, dipende dalla concentrazione e dal metabolismo dei Folati presenti nell'organismo
- La carenza di Folati e dei relativi nutrienti che li apportano, influisce sul possibile effetto protettivo del polimorfismo MTHFR C677T

***“For colorectal cancer, epidemiologic evidence indicates a protective effect of this polymorphism in individuals with adequate or high status of folate and nutrients involved in one-carbon metabolism.7–9 “***

Kyoung-Jin Sohn<sup>1</sup>, Hyeran Jang<sup>2</sup>, Mihaela Campan et al ,The methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation induces cell-specific changes in genomic DNA methylation and uracil misincorporation: A possible molecular basis for the site-specific cancer risk modification , Int. J. Cancer 2009;124-

Kim Robien and Cornelia M. Ulrich 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Leukemia Risk: A HuGE Minireview Am J Epidemiol 2003;157:571–582.

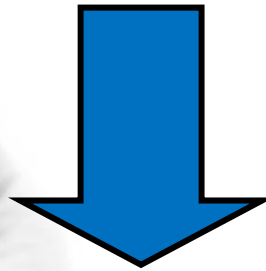
Linda Sharp and Julian Little Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolism and Colorectal Neoplasia: A HuGE Review Am J Epidemiol 2004;159:423–443.



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA



Uno dei fattori  
etiopatogenetici è  
**l' IPEROMOCISTEINEMIA**



**Nuovo fattore di rischio**  
per malattia  
vascolare aterosclerotica

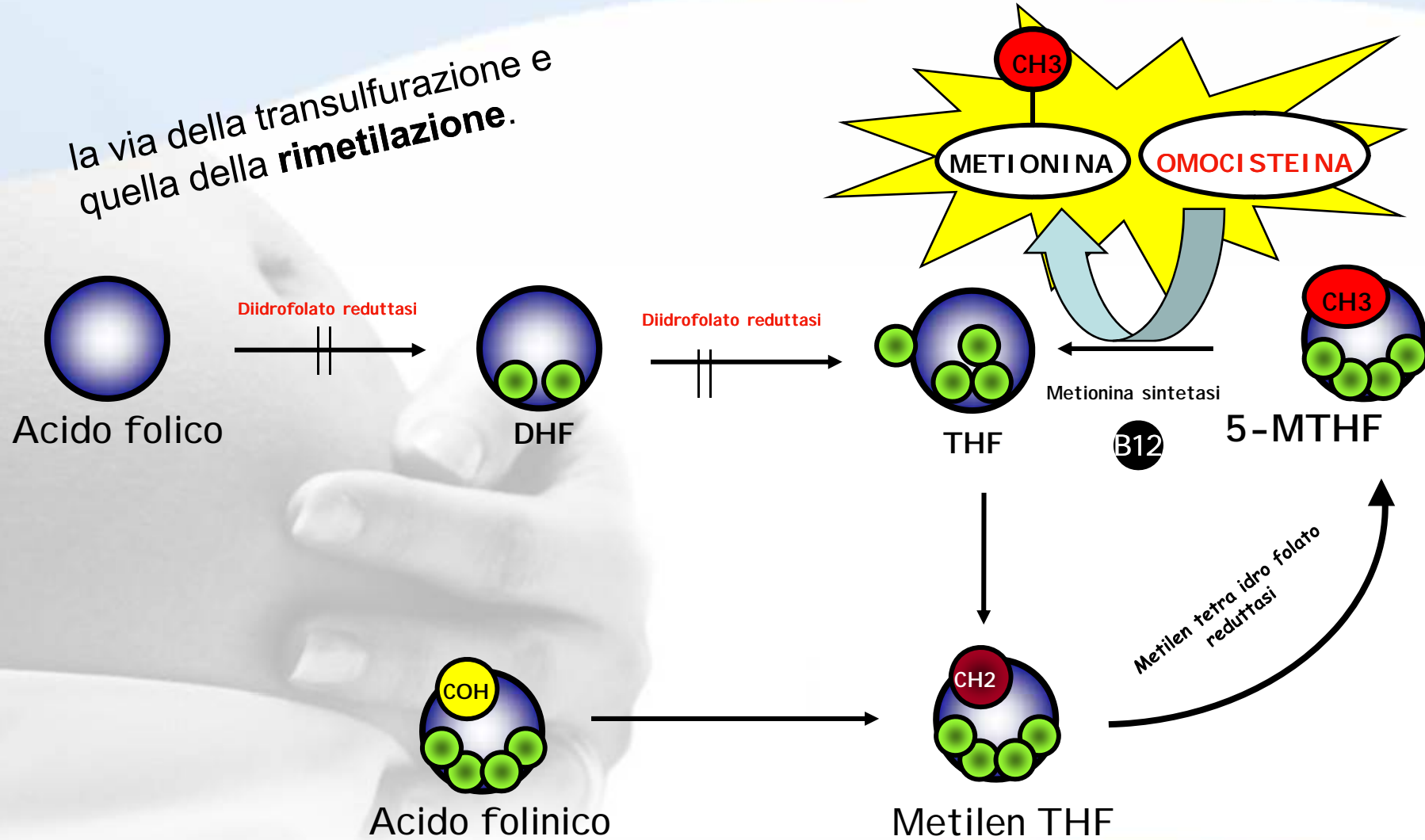


**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA



# Smaltimento cellulare dell'omocisteina

la via della transulfurazione e quella della rimetilazione.



Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. Eur J Ped 157:540, 1998



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

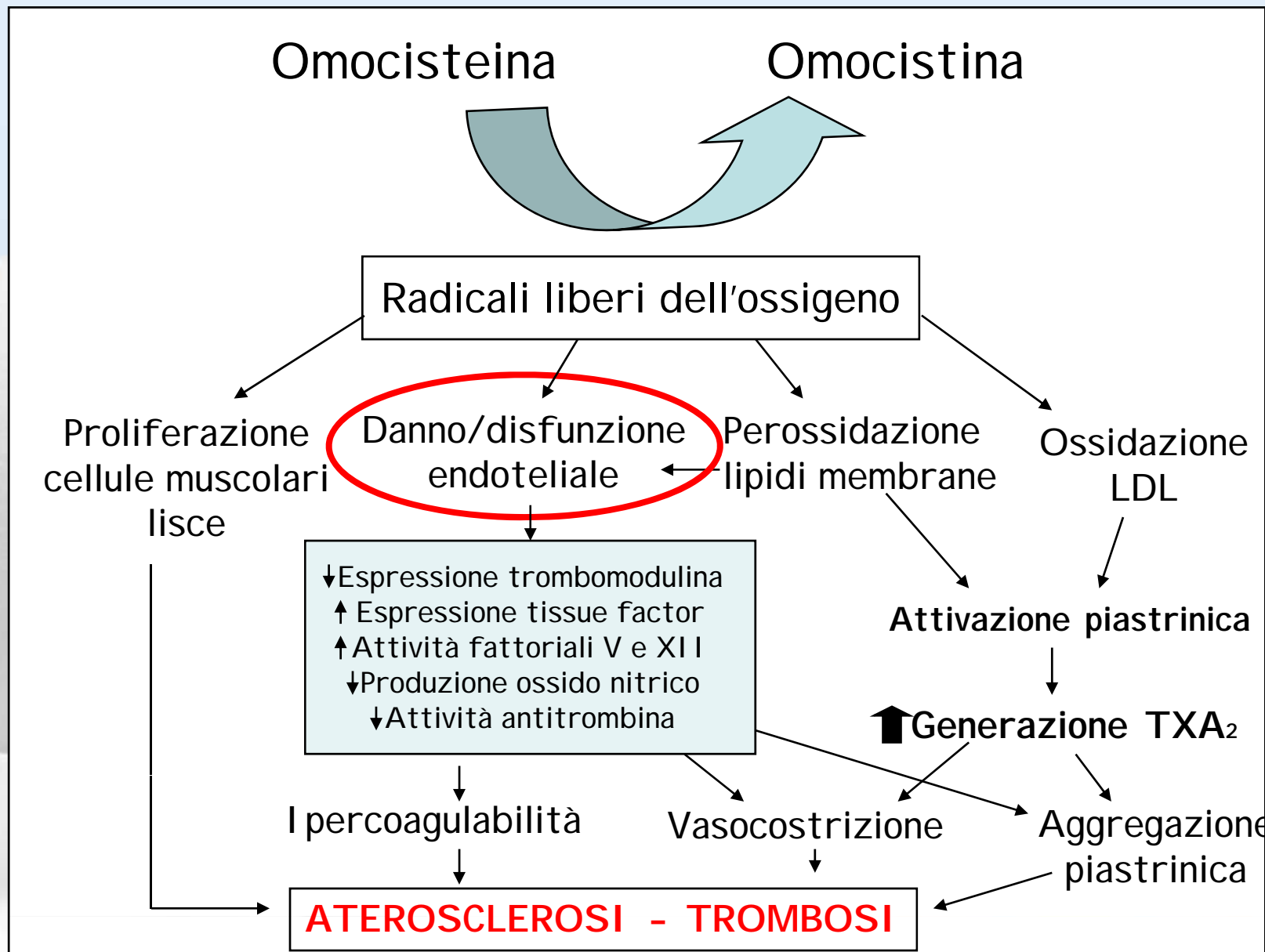


# ACCUMULO DI OMOCISTEINA

Riversamento dell'omocisteina all'esterno della cellula, nel sangue.

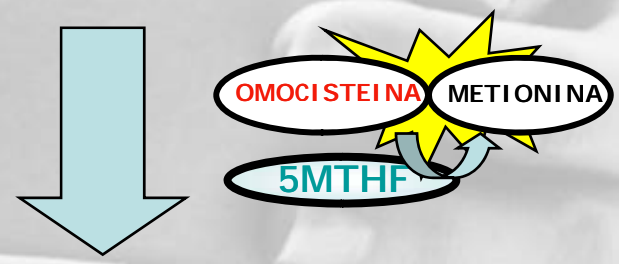
Danno a livello endoteliale provocato dalla formazione di prodotti di riduzione dell'ossigeno (*ROS*) dati dal processo di ossidazione dell'omocisteina a omocistina.





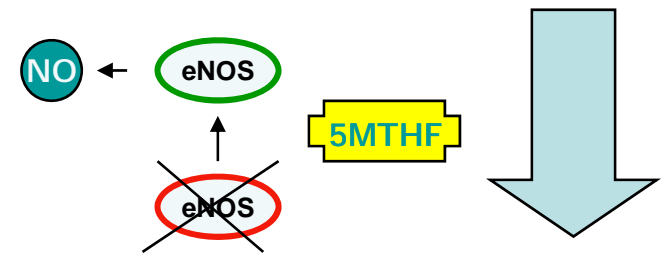
# 5-MTHF

Abbassa direttamente i livelli di omocisteina impedendone quindi l'accumulo



Riduce il fattore di rischio

Agisce direttamente sulla produzione di NO (vasodilatatore e antiaggregante piastrinico)



Miglioramento funzione endoteliale

# Carenza di Folati e Infertilità

## Infertilità Maschile :

- Dimostrata alta Prevalenza di MTHFR mutato in Maschi infertili
- Infiammazione Endoteliale
- Danno Ossidativo a Carico del DNA degli spermatozoi
- Supplementazione di Folati migliora la conta spermatica

*Thierry Forges, P.Monnier-Barbarino J.M.Alberto,  
R.M.Gue´ant-Rodriguez,  
J.L.Daval and J.L.Guèant, Impact of folate and  
homocysteine metabolism on human  
reproductive health Human Reproduction Update,  
Vol.13, No.3 pp. 225-238, 2007*



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA



# Carenza di Folati e Infertilità

## Infertilità Femminile

- Correlazione tra mutazione MTHFR e outcome delle tecniche di PMA

Table II. *MTHFR* metabolism and IVF outcome

Reference	Patients	Impact
Martinelli <i>et al.</i> (2003)	162 IVF patients	Prevalence of 677TT not different in case of post-IVF implantation failure (1st attempt) vs. fertile controls
Azem <i>et al.</i> (2004)	45 IVF patients	Higher prevalence of 677TT in case of at least four post-IVF implantation failures vs. fertile controls
Haggarty <i>et al.</i> (2006)	602 IVF patients	Higher chance of live birth in 1298AA vs. 1298CC and in 677CT vs. 677CC patients (all patients supplemented with folate)
Dobson <i>et al.</i>	197 IVF couples	No impact of MTHFR polymorphism on embryo quality, chance of pregnancy and risk of early pregnancy loss (all patients supplemented with folate)
Thaler <i>et al.</i> (2006)	105 IVF patients	Higher FSH doses, lower ovarian response in 677CT/TT vs. 677CC patients when >35 years; no differences <35 years

Thierry Forges, P.Monnier-Barbarino J.M.Alberto,  
R.M.Gue´ant-Rodriguez,  
J.L.Daval and J.L.Guèant, *Impact of folate and  
homocysteine metabolism on human  
reproductive health Human Reproduction Update,  
Vol.13, No.3 pp. 225–238, 2007*



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



# Carenza di Folati e Infertilità

**L' uso di Folati e Complessi multivitaminici riducono il rischio di infertilità anovulatoria**

L'uso di folati induce una migliore risposta all'FSH nelle donne portatrici di MTHFR mutato

E. Chavarro, M.D et al  
Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility.  
Fertil Steril 2008;89:668-76



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA



# Folati disponibili

- Per correggere e trattare le carenze di folati oltre alla raccomandazione di corrette abitudini alimentari e all'impiego di cibi ricchi di folati, sono disponibili tre tipi di presidi farmacologici:
  - il metil-tetraidrofolato di calcio
  - l'acido folico (o pteroilglutammico)
  - il folinato di calcio
- L'acido folico non è un cofattore fisiologico e deve essere convertito in metil-tetraidrofolato. Studi approfonditi sulla cinetica dell'acido folico dimostrano che impiegando dosi crescenti di acido folico, da 0,4 a 5 mg, la percentuale che si ritrova immodificata nel plasma aumenta dal 20 all'80%.
- Il folinato (5-formil-THF), per la mancanza di una dimostrazione di maggiore efficacia rispetto all'acido folico, trova indicazione razionale solo in oncologia, per il 'rescue' da alte dosi di metotressato e per potenziare l'azione citotossica del fluorouracile.

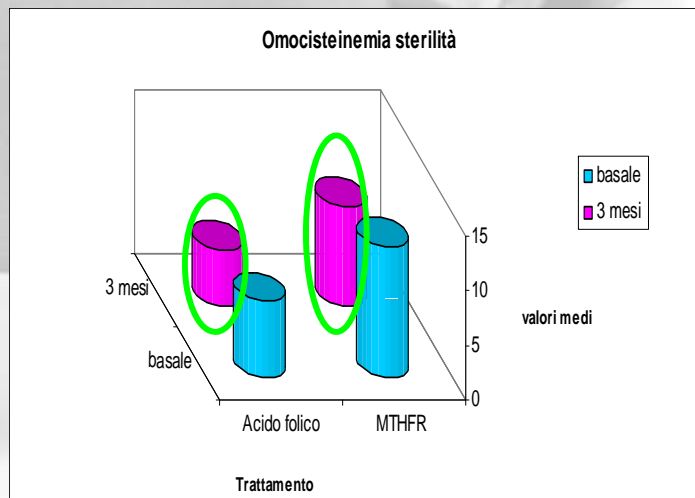
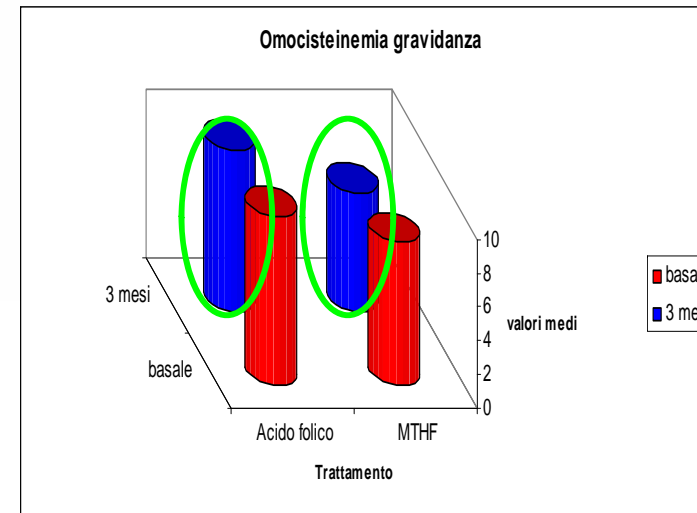
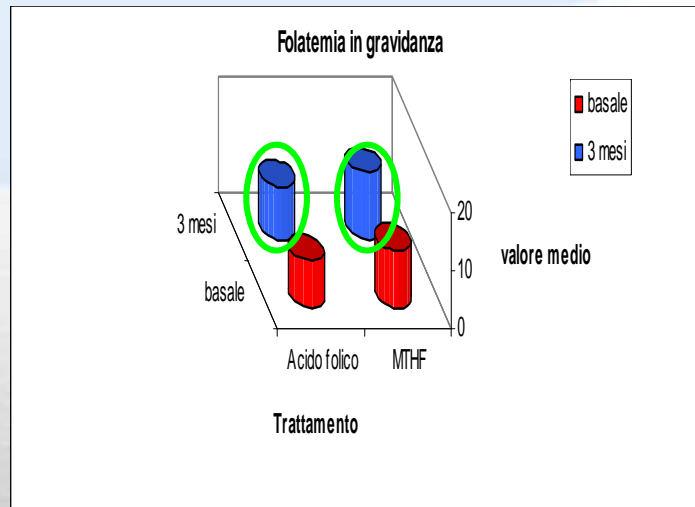
*Bailey SW et al. Folic acid pharmacokinetics: dose-dependent metabolism. J Inherit Metb Dis 26:122, 2003*



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA



# STUDIO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE COMPARATO SULL'ASSUNZIONE DI ACIDO FOLICO E METILTETRAIDROFOLATO (MTHF) IN GRAVIDANZA ED EPOCA PRECONCEZIONALE (dati preliminari su 75 casi-Ginecologia "Sapienza" Ospedale Sant'andrea- Ospedale S.Pietro FBF)



**L'assunzione di MTHF risulta più efficace nella diminuzione dell'omocisteinemia sia in gravidanza (  $-1,06 \mu\text{mol/L}$  vs  $-0,76 \mu\text{mol/L}$  ), sia in epoca preconcezionale (  $-0,64 \mu\text{mol/L}$  vs  $2,00$  ).**



# CONCLUSIONI

1. I folati rappresentano indubbiamente un'ottima strategia di gestione e prevenzione delle problematiche che possono manifestarsi in gravidanza.
2. Ulteriori scoperte sul ruolo dei folati ne consigliano l'impiego non solo nella gestione delle anemie e dei NTD ma anche nel management di preeclampsia, disfunzione endoteliale, menopausa e prevenzione dei problemi indotti da mutazioni genetiche recentemente scoperte.
3. Possibilità di scelta tra diverse forme di supplementazione (acido folico, folinico e 5-MTHF).



# TERAPIA D' INTEGRAZIONE

Sono disponibili in commercio svariati integratori multivitaminici a base di acido folico a basso dosaggio in grado di permettere la prevenzione della spina bifida.

Tale impiego è auspicabile specialmente in pazienti in cui sia possibile escludere fattori di rischio (esistenti o pregressi) che potrebbero interferire con il normale andamento della gravidanza (mutazioni genetiche, deficit nutrizionale di folati, deficit di Vit. B6 e B12, fumo di sigaretta, età).



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



# TERAPIA FARMACOLOGICA

Richiede dosaggi più elevati di quelli propri degli integratori perché deve consentire la gestione completa delle problematiche già note ed emergenti.

Tra i cofattori folici il 5-MTHF indubbiamente possiede proprietà esclusive:

a. Rappresenta la forma di trasporto nel sangue ed è la principale forma di deposito tissutale del pool dei folati

b. Profilo farmacocinetico ideale.

c. Dosaggio adeguato non soltanto al controllo diretto dei livelli di omocisteina ma anche al miglioramento della disfunzione endoteliale.

d. Unico folato in grado di bypassare l'eventuale presenza di mutazioni genetiche (C677T, A1298C).



# L'acido folico ha effetti collaterali ?

- Aneddotici o non più rilevanti
  - Nascondimento dei sintomi iniziali dell'anemia da carenza di B12
  - Azione convulsivante
- Ipotizzati ma non confermati
  - Incremento gravidanze gemellari
- Discussi ampiamente, ma non rilevanti nella popolazione di donne in età fertile
  - Incremento di tumori del colon (\*)
- Del tutto speculativi e non rilevanti
  - Selezione genetica di soggetti a rischio di patologie correlate a carente apporto di folati

(\*) Le attuali evidenze suggeriscono una riduzione di tumori nelle età giovani; in età avanzata l'acido folico potrebbe accelerare la trasformazione neoplastica di lesioni precancerose

