



\* L'acido folico è  
indispensabile ...



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Dipartimento federale dell'interno DFI  
**Ufficio federale della sicurezza alimentare e  
di veterinaria USAV**

#### **Sigla editoriale**

#### **Autori:**

Eichholzer Monika, Istituto di medicina sociale e preventiva, Università Zurigo  
Camenzind-Frey Esther, Sezione rischi in materia di alimentazione e tossicologia, Zurigo  
Amberg Judith, Sezione rischi in materia di alimentazione e tossicologia, Zurigo  
Baerlocher Kurt, Già capo medico dell' Ostschweizer Kinderspital di San Gallo  
Moser Ulrich, DSM Nutritional Products Europe Ltd., Basilea  
Rosé Barbara, Sezione rischi in materia di alimentazione e tossicologia, Zurigo  
Tönz Ottmar, Già capo medico della Kinderklinik di Lucerna

#### **Modalità di citazione:**

Eichholzer M., Camenzind-Frey E., Amberg J., Baerlocher K., Moser U., Rosé B., Tönz O.  
L'acido folico è indispensabile per il normale sviluppo embrionale del bambino. Berna: Ufficio federale della sicurezza alimentare e di veterinaria (USAV), 2008.

**Impaginazione grafica:** visu'1 AG, Berna | **Fotografie:** © ImagePoint AG, © Fotolia 2004–2008

© Ufficio federale della sicurezza alimentare e di veterinaria (USAV)

Editore: USAV

Data di pubblicazione: Dicembre 2008

La presente pubblicazione è edita anche in tedesco e francese.

\* ...per il normale  
sviluppo  
embrionale del  
bambino.

L'apporto di questa vitamina alla  
popolazione è sufficiente?

## Sommario

1	Perché questo opuscolo?	7	9	Osservazioni critiche sull'acido folico	44
2	Cos'è l'acido folico?	8	10	Come si può migliorare la prevenzione dei difetti del tubo neurale in Svizzera?	52
3	Perché il corpo ha bisogno di acido folico?	12	10.1	Diagnosi dei DTN in gravidanza	52
4	Folati alimentari presenti naturalmente negli alimenti	15	10.2	Diffusione e attuazione delle raccomandazioni di assunzione di acido folico	52
5	Apporto di acido folico alla popolazione	16	10.3	Aumento del consumo di alimenti ricchi di folati	60
6	L'acido folico nella prevenzione dei difetti del tubo neurale (DTN)	25	10.4	Arricchimento di alimenti con acido folico	60
6.1	Cos'è e come si forma un «difetto del tubo neurale»?	26	11	Mettete alla prova le vostre conoscenze sull'acido folico	68
6.2	Qual è la frequenza dei difetti del tubo neurale e chi è particolarmente a rischio?	27	12	Le risposte giuste al test	72
6.3	L'acido folico nella prevenzione dei difetti del tubo neurale: prove	29	13	Fonti	76
6.4	Come riduce il rischio di difetti del tubo neurale l'acido folico?	32	14	Indirizzi di contatto	85
7	Raccomandazioni svizzere per prevenire i difetti del tubo neurale	34		Ringraziamenti	87
8	Altri vantaggi sanitari dell'acido folico per il bambino che nascerà	37			
8.1	L'acido folico riduce il rischio di altre malformazioni	37			
8.2	Acido folico e numero di aborti spontanei e parti gemellari	42			

## 1 Perché questo opuscolo?

La base di una vita sana ha origine nel primissimo stadio di sviluppo nel grembo materno. In Svizzera, ogni anno da 50 a 60 bambini o embrioni soffrono già nelle prime settimane di gravidanza di una grave malformazione del midollo spinale: la cosiddetta spina bifida o colonna vertebrale «aperta». L'assunzione di acido folico (una vitamina B) già prima della fecondazione dell'ovulo permette di ridurre sensibilmente il rischio di questa e di altre gravi malformazioni. In Svizzera, questa conoscenza non è applicata in misura sufficiente. Il presente opuscolo mira a sensibilizzare maggiormente importanti mediatori su questa problematica, come i medici<sup>1</sup>, i farmacisti, le dietiste, i droghieri, gli insegnanti, i giornalisti scientifici nonché i produttori e i distributori di derrate alimentari. Esso può anche essere consegnato direttamente alle donne interessate.

Nella *prima parte* (capitoli da 1 a 9), l'opuscolo riassume la base scientifica della prevenzione della spina bifida e di altre malformazioni attraverso l'acido folico. Evidenzia inoltre il significato di un apporto sufficiente di acido folico all'intera popolazione. La *seconda parte* (capitolo 10) s'interroga su come migliorare la prevenzione della spina bifida e di altre malformazioni in Svizzera e sui fattori da tenere presenti in quest'ottica. Sottolinea l'importanza di una crescente informazione individuale.

Nell'opuscolo, i mediatori e le donne trovano anche le risposte a domande frequenti su questa vitamina. I punti essenziali dell'opuscolo sono evidenziati o riassunti man mano in riquadri a sfondo blu. Queste informazioni sono sufficienti per rispondere al test sull'acido folico al termine dell'opuscolo. Riquadri a sfondo forniscono invece informazioni complementari o approfondite su singoli aspetti.

---

<sup>1</sup> Per motivi di leggibilità, nel presente opuscolo è utilizzata o la forma maschile o quella femminile (ad esempio medico, dietiste); s'intendono però sempre entrambi i sessi.

## 2 Cos'è l'acido folico?

Acido folico o folato sono termini generici per indicare tutti i composti vitaminici con le caratteristiche dell'acido folico. Nella letteratura specializzata francese è utilizzato anche il termine di vitamina B<sub>9</sub>. Tra questi composti figurano i folati presenti nell'alimentazione in modo naturale, detti anche folati alimentari, nonché l'acido folico sintetico, fabbricato artificialmente (PGA<sup>2</sup>)<sup>3</sup>. Data la loro struttura, i folati alimentari sono assorbiti nell'intestino solo nella misura del 50 per cento circa, l'acido folico sintetico in forma galenica (comprese, capsule, compresse effervescenti assunte a digiuno) quasi nella misura del 100 per cento e l'acido folico sintetico aggiunto agli alimenti (alimenti arricchiti) nella misura dell'85 per cento circa (vedi anche riquadro «Metabolismo dell'acido folico») (cfr. pag. 9) La composizione e l'assorbimento dei differenti dei folati alimentari e dell'acido folico sintetico si sono tradotte nel concetto di folato equivalente (D-A-CH, 2000; DRI, 1998):

### 1 folato equivalente

- = 1 µg di folato alimentare
- = 0.5 µg di acido folico sintetico in forma galenica assunto a digiuno
- = 0.6 µg di acido folico sintetico aggiunto agli alimenti

Per fornire al corpo la stessa quantità di acido folico occorre quindi assumere il doppio di folato alimentare rispetto all'acido folico sintetico (forma galenica). Essendo una vitamina idrosolubile, l'acido folico non è immagazzinato nel corpo in grandi quantità. Il metabolismo dell'acido folico è strettamente legato a quello di altre vitamine del gruppo B (B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>2</sub>) (Baerlocher et al., 2002; SACN, 2006).

<sup>2</sup> PGA = Pteroylmonoglutamic acid = acido pteroilmonoglutammico

<sup>3</sup> Da non confondere con l'acido folinico, la forma ridotta dell'acido folico (citrovorum factor, leucovorina, 5-formil-THF di sintesi), usato quale antidoto e fattore protettivo in caso di intossicazione acuta e terapia con antagonisti dell'acido folico nonché di anemia megaloblastica quando non è possibile una terapia orale con acido folico.

### Metabolismo dell'acido folico / enzimi modificati

Chimicamente, la vitamina acido folico è detta acido pteroilmonoglutammico (PGA = Pteroylmonoglutamic acid) mentre il folato libero è detto pteroilglutammato. Nell'alimentazione, circa la metà del folato è presente sotto forma di poligluttammato nella misura di due fino a nove resti di acido glutammico, che devono essere scomposti enzimaticamente prima dell'assorbimento nel tratto gastrointestinale. Questa fase digestiva non può avvenire completamente durante la permanenza dell'alimento nell'intestino tenue. L'altra metà del folato alimentare è presente sotto forma di monoglutammato, assorbito in forma immutata nella misura di oltre il 90 per cento. Nel complesso, quindi, il riassorbimento del folato alimentare è ritardato e incompleto (biodisponibilità media: 50 per cento), a differenza del monoglutammato o PGA fabbricato industrialmente, che può essere riassorbito in forma immutata e completa (100 per cento).

Nell'organismo, l'acido folico deve essere trasformato in folato metabolicamente attivo: in altre parole, nella cellula l'acido folico è idrogenato in quattro punti convertendosi in acido tetraidrofolico (THF); è inoltre trasferito un gruppo metilenico (-CH<sub>2</sub>-; con legame N<sup>5</sup> e N<sup>10</sup>) di modo che si forma 5,10-metilen-THF (= 5,10-MTHF), che può cedere il suo gruppo metilenico a favore della sintesi del DNA.

Una fase metabolica altrettanto importante è la riduzione del 5,10-MTHF in 5-metil-THF. Questa trasformazione è effettuata dall'enzima metilene tetraidrofolato reduttasi (=MTHFR) (vedi schema del metabolismo, pag. 11).

Anche questo gruppo metilico (CH<sub>3</sub>-) è ceduto all'omocisteina, che si trasforma così in metionina. La metionina si lega all'adenosile. L'adenosilmetionina che si forma libera nuovamente l'atomo di carbonio per la metilazione del DNA/RNA. La metilazione dell'omocisteina in metionina avviene mediante la metioninsintetasi. Per questa trasformazione è indispensabile quale coenzima anche la vitamina B<sub>12</sub>. Una carenza di vitamina B<sub>12</sub> può quindi essere un fattore limitante

di questa reazione – malgrado un buon apporto di folato.

L'apporto di acido folico riduce quindi il valore dell'omocisteina nel sangue. Se invece manca l'acido folico, l'omocisteina aumenta, con conseguenze cliniche sfavorevoli (vedi riquadro «Omocisteina», pag. 13). Vi è quindi una chiara correlazione inversa tra l'apporto di acido folico e il tenore di omocisteina nel sangue.

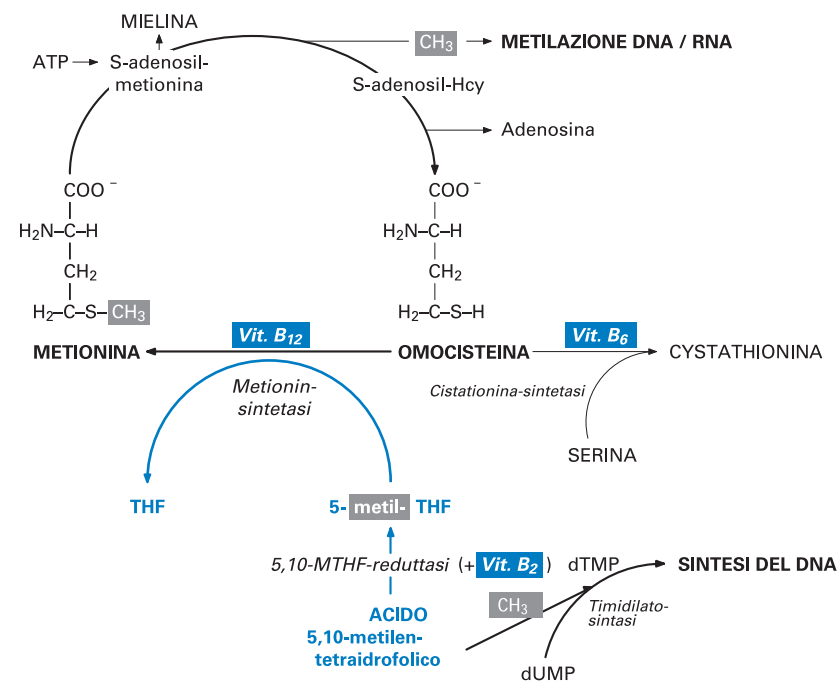
Si registrano però valori dell'omocisteina alti non solo in caso di carenza di acido folico, bensì anche in presenza di anomalie strutturali della MTHFR di origine genetica, che determinano un'attività insufficiente di questo enzima. La modifica enzimatica più frequente è la MTHFR C677T (nella posizione 677 una citosina è sostituita da una timidina), oltre a circa mezza dozzina di altre modifiche più rare. Questa modifica si verifica con una frequenza variabile nei vari gruppi della popolazione. Stando a uno studio basilese, in Svizzera è portatore di questa mutazione enzimatica il 16 per cento circa della popolazione (Fowler e Litynski, 2002). Le persone colpite presentano un'omocisteina moderatamente alta e quindi un maggior rischio di varie malattie associate all'omocisteina. Il loro fabbisogno di acido folico è superiore a quello del resto della popolazione.

### Quale folato è utilizzato meglio dal corpo?

L'assorbimento nell'intestino avviene nella misura del:

- 100 per cento per l'acido folico sintetico in forma galenica (compresse, capsule, compresse effervescenti assunte a digiuno)
- 85 per cento per l'acido folico sintetico aggiunto agli alimenti (prodotti arricchiti)
- 50 per cento per i folati alimentari presenti naturalmente negli alimenti

### Metabolismo dell'acido folico



Fonte: Tönz, 2005

L'acido folico è un importante donatore di frammenti di C1 a favore della sintesi del DNA, la metilazione dell'omocisteina (Hcy) in metionina e la metilazione del RNA e del DNA.

### 3 Perché il corpo ha bisogno di acido folico?

L'acido folico è un importante fonte di frammenti C1 a favore della sintesi del DNA per la divisione cellulare. In caso di crescita rapida, quindi, in particolare all'inizio della gravidanza, il fabbisogno di acido folico aumenta (vedi capitoli da 5 a 8 sulla prevenzione dei difetti del tubo neurale e di altre malformazioni). Una carenza di acido folico si manifesta nella donna (come nell'uomo) prevalentemente sotto forma di anemia (DRI, 1998). La carenza di acido folico aumenta inoltre i valori di omocisteina nel sangue (vedi riquadro «Omocisteina»), un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e presumibilmente per di altre malattie della seconda metà della vita (depressioni, demenza senile, malattia di Alzheimer, fratture osteoporotiche, presbiacusia, neuropatia diabetica, mortalità generale, ecc.), cosa che vale in parte anche per le vitamine B<sub>12</sub> e B<sub>6</sub> (Tönz, 2005; Tönz, 2007; Folstein et al., 2007; Clarke, 2006).

#### L'azione dell'acido folico nell'organismo

- La vitamina acido folico è importante per la divisione e la funzione delle cellule: in altre parole in caso di rapido sviluppo, in particolare all'inizio della gravidanza, il fabbisogno aumenta (vedi capitoli da 5 a 8 sulla prevenzione dei difetti del tubo neurale e di altre malformazioni).
- La carenza di acido folico si manifesta prevalentemente sotto forma di anemia.
- La carenza di acido folico aumenta il tenore di omocisteina nel sangue (fattore di rischio di malattie cardiovascolari e forse di altre malattie della seconda metà della vita).

#### Omocisteina

L'omocisteina (Hcy) è un aminoacido contenente zolfo, non necessario alla sintesi delle proteine. L'Hcy svolge un ruolo importante quale prodotto intermedio nel metabolismo della metionina. Come illustrato nello schema del metabolismo (pag. 11), l'Hcy può essere trasformata in metionina mediante il trasferimento di un gruppo metilico rilasciato dall'acido 5-metil-tetraidrofolico (5-MTHF). Questa reazione presuppone la presenza di metioninsintetasi e di sufficiente vitamina B<sub>12</sub>. Una riduzione dell'Hcy libera può avvenire anche attraverso un accumulo di serina, processo che presuppone la presenza di vitamina B<sub>6</sub> quale cofattore.

Nel corso degli ultimi decenni è emerso chiaramente che un tenore alto di Hcy nel sangue rappresenta un fattore di rischio per molte malattie della seconda metà della vita (v. sopra, pag. 12). Ciò vale soprattutto per l'aterosclerosi vascolare, in particolare dei vasi coronarici e cerebrali. Il catalogo delle affezioni associate all'Hcy alta è ormai abbastanza voluminoso, ma non è sempre chiaro se l'Hcy sia effettivamente la causa del disturbo.

Malgrado questa limitazione, il fabbisogno di acido folico è legato essenzialmente al mantenimento di un livello basso o «normale» di Hcy nel siero. È difficile definire valori normali per l'Hcy, anche perché in genere aumenta leggermente con l'età. Sono considerati ideali valori attorno o inferiori a 10 μmol/l. Il rischio aumenta presumibilmente a partire da valori >12 μmol/l (Stanger et al., 2003). In Svizzera, il 33 per cento delle donne e il 56 per cento degli uomini presenta un valore di Hcy superiore a 10 μmol/l, il che può essere interpretato come un segno di un apporto non ottimale di folato alla popolazione (Fowler e Litynski, 2002).



## 4 Folati alimentari presenti naturalmente negli alimenti

Originariamente, l'acido folico è stato scoperto nella verdura a foglie verdi o meglio negli spinaci, dove è presente in concentrazioni relativamente elevate. Il nome della vitamina è poi stato derivato dal termine latino «folium» (=foglia). Sono ricchi di folato anche altri ortaggi, ad esempio diverse varietà di cavolo (cavoli di Bruxelles, broccoli, cavolfiore), il formentino e i fagioli bianchi come pure le fragole, il pane integrale e il fegato. Presentano un tenore di folato particolarmente alto i germi di grano e i semi di soia (dati svizzeri sui valori nutritivi V2.01, PF Zurigo & Ufficio federale della sanità pubblica) (cfr. sotto pag. 19). In Svizzera, oltre alla verdura, alla frutta e ai cereali contribuiscono sostanzialmente all'apporto di folato anche il latte (e i latticini) e le patate, alimenti non particolarmente ricchi di folato, ma consumati in grandi quantità (Camenzind-Frey et al., 2005). Bisogna precisare che i dati sul tenore di folati alimentari dei singoli alimenti variano molto tra le varie banche dati nutrizionali. Ciò potrebbe essere dovuto tra l'altro ai metodi di determinazione differenti e relativamente imprecisi (DRI, 1998; Ronnenberg et al., 2002).

Siccome i composti contenenti acido folico sono idrosolubili e sensibili alla luce e al calore, si stima che anche se preparati con attenzione il 50 per cento dei folati vada perso. Siccome più del 60 per cento dei folati assunti proviene da alimenti consumati senza nessuna preparazione, nei valori di riferimento D-A-CH la media delle perdite dovute alla preparazione (tutti gli alimenti, compresi quelli consumati crudi) è stata abbassata dal 50 al 35 per cento (D-A-CH, 2000). Anche durante la conservazione degli alimenti possono verificarsi importanti perdite di acido folico ([www.vitamin-basics.com](http://www.vitamin-basics.com)). Nel complesso, i folati alimentari sono nettamente più soggetti a perdite dell'acido folico sintetico (SACN, 2006).

### I termini di folato, acido folico e vitamina B<sub>9</sub>:

- indicano composti vitaminici del gruppo B con le caratteristiche dell'acido folico
- comprendono i folati alimentari e l'acido folico sintetico
- sono derivati, salvo la vitamina B<sub>9</sub>, dalla parola latina «Folium» (=foglia)



## 5 Apporto di acido folico alla popolazione

Le ultime raccomandazioni concernenti l'acido folico consigliano agli adulti un apporto giornaliero di 400 µg (= 0,4 mg) di folato equivalente. Queste raccomandazioni sono pensate soprattutto per prevenire le malattie da carenza di questa sostanza. L'intenzione è però anche quella di ridurre il valore di omocisteina nel sangue (D-A-CH, 2000; DRI, 1998), con ripercussioni favorevoli su varie malattie senili (vedi sopra, pag. 12). Sia per la Svizzera<sup>4</sup> che per i Paesi dell'Unione europea<sup>5</sup>, il diritto in materia di derrate alimentari prevede ancora 200 µg (= 0,2 mg) di acido folico/folacina al giorno quale dose giornaliera raccomandata agli adulti.

### Acido folico e malattie cardiovascolari

Una concentrazione alta nel sangue dell'aminoacido omocisteina (vedi pag. 13) è considerata un fattore di rischio per malattie cardiovascolari. L'assunzione regolare di circa 0,4 mg di folato equivalente, secondo un'alimentazione raccomandata agli adulti abbassa il livello di omocisteina nel sangue. Studi di coorte (o prospettivi) concordano nel dimostrare un minor rischio di malattie cardiovascolari in caso di apporto elevato di acido folico. I risultati degli studi sui valori dell'acido folico nel sangue sono invece contraddittori.

Finora, studi d'intervento randomizzati, che hanno analizzato l'effetto dei supplementi di acido folico in pazienti affetti da malattie cardiovascolari (prevenzione secondaria), non sono riusciti a dimostrare né un effetto positivo né un effetto negativo sul rischio di recidiva di queste malattie. In un unico studio (NORVIT-Trial, il cui scopo era la prevenzione secondaria attraverso l'abbassamento dell'omocisteina con vitamine B) è emersa una tendenza a un rischio di recidiva di

malattie cardiovascolari nettamente superiore per l'acido folico in combinazione con le vitamine B<sub>12</sub> e B<sub>6</sub>. Il livello iniziale di omocisteina nel plasma, pari a 13,1 µmol/l, era tuttavia superiore in misura irrilevante al livello considerato normale di 12 µmol/l). Per ora questo risultato non è stato confermato da altre sperimentazioni e anche la questione dei possibili meccanismi è rimasta in sospeso (SACN, 2006; Krawinkel et al., 2006; Faeh et al., 2006; Bonaa et al., 2006).

Per i colpi apoplettici, che rientrano tra le malattie cardiovascolari, in studi trasversali americani e canadesi sono state osservate tendenze di mortalità in calo in seguito all'arricchimento generalizzato della farina con acido folico. Tale calo potrebbe essere dovuto a una riduzione dei nuovi casi e/o a maggiori probabilità di sopravvivenza (Yang et al., 2006). In una metaanalisi di otto studi d'intervento (prevalentemente prevenzione primaria), pubblicata recentemente, supplementi di acido folico hanno ridotto sensibilmente il rischio di colpo apoplettico. I livelli iniziali di omocisteina nel plasma erano compresi tra 12,1 e 35,0 µmol/l, a seconda dello studio (Wang et al., 2007).

Nel valutare questi risultati occorre tener presente tra l'altro che, probabilmente, l'impatto a lungo termine dell'acido folico sull'aterosclerosi (prevenzione primaria) è maggiore di quello a breve termine in pazienti già malati, come quelli inclusi negli studi sulla prevenzione secondaria. Non è inoltre prevedibile che l'acido folico, la cui azione sembra rispondere agli stessi meccanismi dei farmaci vasoprotettivi somministrati ai pazienti affetti da malattie cardiovascolari, potrebbe potenziare l'effetto dei farmaci su questi pazienti. Non è prevedibile nessun effetto supplementare neanche con la somministrazione di acido folico a persone con un apporto già ottimale di acido folico (ad esempio grazie all'arricchimento generalizzato della farina o al consumo di supplementi come nello studio VISP (Toole et al., 2004)) o valori adeguati di omocisteina nel sangue.

Pertanto i risultati negativi sulla prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari non sorprendono, mentre quelli della prevenzione primaria dei colpi apoplettici sono molto promettenti.

4 Ordinanza del Dipartimento federale dell'interno (DFI) del 23 novembre 2005 sull'aggiunta di sostanze essenziali o fisiologicamente utili a derrate alimentari, RS 817.022.32; articolo 18 capoverso 2 dell'ordinanza del 23 novembre 2005 sulle derrate alimentari e gli oggetti d'uso (ODerr), RS 817.02

5 DIRETTIVA DEL CONSIGLIO del 24 settembre 1990 relativa all'etichettatura nutrizionale dei prodotti alimentari (90/496/CEE)

Siccome all'inizio della gravidanza il fabbisogno di acido folico è superiore, per prevenire difetti del tubo neurale alle donne in età feconda che vorrebbero o potrebbero restare incinte è consigliato un apporto supplementare di acido folico (vedi capitolo 6 e 7).

#### Raccomandazioni concernenti l'apporto di acido folico

- Adulti sani: 400 µg (= 0,4 mg) di folato equivalente/giorno
- Per la prevenzione dei difetti del tubo neurale (DTN):  
supplemento di 400 µg di acido folico sintetico/giorno
- 1 folato equivalente = 1 µg di folato alimentare = 0,5 µg di acido folico sintetico
- Il fumo, il consumo di alcol e il consumo di certi farmaci aumentano il fabbisogno di acido folico.

L'assunzione di 400 µg di folato equivalente al giorno, dose raccomandata agli adulti, è difficilmente raggiungibile con i folati alimentari, presenti naturalmente negli alimenti (cfr. anche proposte di menu pag. 21, 23, 24, 62):

#### La dose giornaliera di 400 µg di folato equivalente è contenuta in:

Germi di grano	114 g
Semi di soia*	178 g
Fagioli bianchi*	180 g
Formentino	250 g
Fegato di vitello*	333 g
Spinaci*	417 g
Cavoli di Bruxelles*	409 g
Broccoli*	491 g
Fragole	645 g
Cavolfiore*	651 g
Pane integrale	889 g
Pomodori	1667 g
Patate*	1929 g
Mele	3077 g

\* Tenore nel prodotto cotto = prodotto crudo meno il 50% di perdita durante la cottura  
Fonte: Dati svizzeri sui valori nutritivi V2.01, PF Zurigo & Ufficio federale della sanità pubblica.

In base ai dati noti (Camenzind-Frey et al., 2005; Baerlocher et al., 2002; Tönz, 2007), in Svizzera si tende ad assumere troppo poco acido folico. Secondo il quinto Rapporto sull'alimentazione in Svizzera (2005), il consumo giornaliero pro capite di folato alimentare era approssimativamente di 260 µg negli anni 1985/87 e di 280 µg negli anni 2001/02. Anche studi su singoli gruppi della popolazione hanno rivelato un apporto insufficiente: nel Cantone di Vaud, solo il 30 per cento degli allievi raggiungeva la dose raccomandata di 200 µg, in altri Cantoni (TI, UR, AG, ZH) solo il 26 per cento assumeva > 70 per cento della dose auspicabile. Tra le donne nubili in età compresa tra 25 e 35 anni nella città di Zurigo, nel 1992 è stata rilevata un'assunzione di acido folico di 122 µg/giorno (mediana) (fonti: vedi Tönz, 2007 e Jacob, 2001). Bisogna tuttavia precisare che con una normale alimentazione mista svizzera non si raggiunge l'obiettivo di 400 µg (vedi pag. 21 «Apporto di folati alimentari con un normale menu invernale»). Con un'alimentazione equilibrata si dovrebbe arrivare a 250–350 µg di folati alimentari (vedi pag. 23, 24

«Apporto di folati alimentari con un menu invernale/estivo equilibrato»). Per i 400 µg occorre un consumo di frutta e verdura estremamente elevato o un consumo frequente di fegato e/o germi di grano – oppure di alimenti arricchiti di acido folico (cfr. in proposito la proposta di menu pag. 62) (Tönz, 2007).

### Come si può aumentare l'apporto di acido folico?

(Elenco delle misure dalla meno efficace a quella più efficace, cfr. capitolo 10, pag. 52 segg.)

- Con il consumo di alimenti ricchi di folato freschi (ad esempio cavoli, semi di soia, spinaci, germi di grano, fragole, fegato), consumati crudi o preparati in modo delicato (la conservazione e la cottura possono ridurre sensibilmente il tenore di folati alimentari) (pag. 15, 60)
- Con il consumo di alimenti arricchiti con acido folico (vedi anche [www.folsaeure.ch](http://www.folsaeure.ch) e pag. 61)
- Con l'assunzione di acido folico sintetico in forma galenica

### Apporto di folati alimentari con un normale menu invernale<sup>a, b</sup>

Pasto	Quantità (Unità)	Alimento	Folati alimentari/ folato equivalente (µg)
Colazione	100 g	pane bigio	23
	10 g	burro speciale	0
	30 g	marmellata	0
	2 dl	caffè	0
	2 dl	latte (parzialmente scremato UHT)	8
Metà mattina	2 dl	succo d'arancia	40
Pranzo	150 g	scaloppine di maiale	14
	150 g	rösti (già pronti)	42
	100 g	cavoli di Bruxelles	132
Metà pomeriggio	150 g (1pz.)	pera	15
Cena	150 g	pane bigio	35
	60 g	formaggio (Gruyère)	6
Preparazione	30 g	olio d'oliva	0
Totale folati alimentari			315
Meno 35% di perdite durante la preparazione			110
<b>Totale</b>			<b>205</b>

<sup>a</sup> Consumatore normale

<sup>b</sup> Per i calcoli sono stati utilizzati i dati relativi ai prodotti crudi.

Fonte: Dati nutrizionali in base ai dati svizzeri sui valori nutritivi V2.01, PF Zurigo & Ufficio federale della sanità pubblica.



### Apporto di folati alimentari con un menu invernale equilibrato<sup>a, b</sup>

Pasto	Quantità (Unità)	Alimento	Folati alimentari/ folato equivalente (µg)
Colazione	100 g	pane integrale (pane Graham)	45
	10 g	burro speciale	0
	30 g	marmellata	0
	2 dl	caffè	0
	2 dl	latte (parzialmente scremato UHT)	8
Metà mattina	100 g (1 pz.)	banana	23
Pranzo	100 g	sminuzzato di pollo	9
	70 g (crudo) <sup>c</sup>	pasta (senza uovo)	24
	150 g	insalata di cavolo rosso	65
	100 g (1–2 pz.)	mandarini	26
Metà po- meriggio	150 g	mela	20
Cena	150 g	patate sbucciate crude	56
	150 g	quark magro	29
	20 g	prezzemolo	26
	25 g	formentino	40
	150 g	insalata di carote (crude)	45
Per la preparazione dell'insalata 30 g olio d'oliva			0
Totale folati alimentari			416
Meno 35% di perdite durante la preparazione			146
<b>Totale</b>			<b>270</b>

a Secondo le regole di un'alimentazione equilibrata e variata (5 al giorno); vedi <http://www.5amTag.ch>

b Per i calcoli sono stati utilizzati i dati relativi ai prodotti crudi.

c Moltiplicando per tre il peso a crudo si ottiene la quantità cotta

Fonte: Dati nutrizionali in base ai dati svizzeri sui valori nutritivi V2.01, PF Zurigo & Ufficio federale della sanità pubblica.

### Apporto di folati alimentari con un menu estivo equilibrato<sup>a, b</sup>

Pasto	Quantità (Unità)	Alimento	Folati alimentari/ folato equivalente (µg)
Colazione	60 g	fiocchi d'avena	20
	180 g (1 vasetto)	iogurt alla frutta (parzialmente scremato)	11
		2 dl	succo d'arancia
	2 dl	tè (non zuccherato) con 50 ml di latte (parzialmente scremato)	10
Metà mattina	100 g (1 pz.)	pesca fresca	16
Pranzo	50 g (crudo) <sup>c</sup>	lenticchie con	100
	50 g	cipolle	10
	50 g (crudo) <sup>c</sup>	riso (parboiled)	10
	150 g	broccoli	165
	16 g (1 barretta)	cioccolato (al latte)	2
Metà po- meriggio	150 g	lamponi	60
Cena	100 g	pane bigio	23
	50 g	formaggio (Emmental, Gruyère)	5
	20 g	lattuga	8
	100 g	insalata di finocchi crudi	55
Per la preparazione dell'insalata e delle lenticchie 30 g olio d'oliva			0
Totale folati alimentari			535
Meno 35% di perdite durante la preparazione			187
<b>Total</b>			<b>348</b>

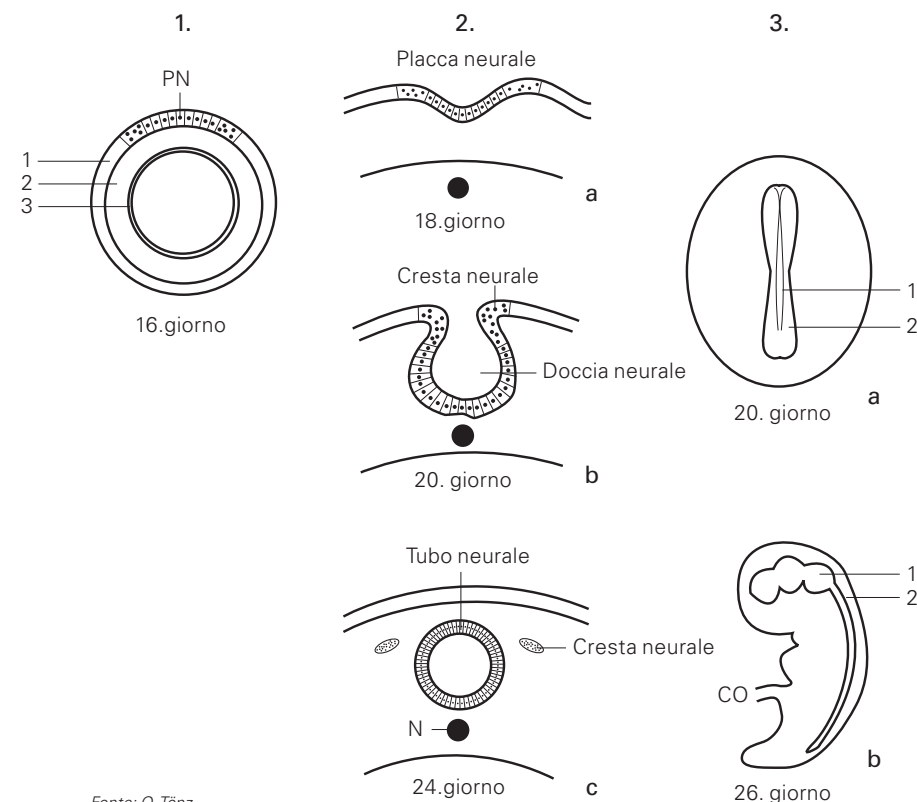
a Secondo le regole di un'alimentazione equilibrata e variata (5 al giorno); vedi <http://www.5amTag.ch>

b Per i calcoli sono stati utilizzati i dati relativi ai prodotti crudi.

c Moltiplicando per tre il peso a crudo si ottiene la quantità cotta

Fonte: Dati nutrizionali in base ai dati svizzeri sui valori nutritivi V2.01, PF Zurigo & Ufficio federale della sanità pubblica.

## 6 L'acido folico nella prevenzione dei difetti del tubo neurale (DTN)



Fonte: O. Tänz

### Sviluppo embrionale del tubo neurale (16°–26° giorno dalla fecondazione)

- Sezione del sacco embrionale con il foglietto germinativo esterno (1), medio (2) e interno (3) (ectoderma, mesoderma, endoderma) e la placca neurale (PN)
- a.) Formazione della doccia neurale; b.) Ripiegamento della doccia neurale; c.) Tubo neurale chiuso. N = notocorda (abbozzo della colonna vertebrale)
- a.) Dorso dell'embrione con la placca neurale (1) e la doccia neurale (2) b.) Sezione longitudinale dell'embrione. (1) Abbozzo cerebrale con la vescicola cerebrale anteriore, media e romboencefalica; (2) Midollo spinale. CO = cordone ombelicale (lunghezza cranio-sacrale 5 mm)

### 6.1 Cos'è e come si forma un «difetto del tubo neurale»?

Il sistema nervoso centrale comincia a formarsi all'inizio dello sviluppo embrionale, attorno al 18° giorno dalla fecondazione dell'ovulo. Il cervello e il midollo spinale si sviluppano a partire dallo strato esterno della cellula dell'embrione, l'ectoderma. Sul lato «dorsale» del minuscolo embrione, che misura appena 3–4 mm, l'ectoderma s'ispessisce formando la cosiddetta placca neurale. Poco dopo, quest'ultima forma una fossa, la doccia neurale, i cui lati si avvicinano sempre di più fino a toccarsi, dapprima nella regione della nuca e poi verso l'alto e verso il basso in direzione delle estremità della placca neurale, e a formare un canale, il tubo neurale (vedi illustrazione pag. 25). Questo processo, che termina attorno al 26° giorno dalla fecondazione, è estremamente critico. Se il canale non si chiude completamente sull'intera lunghezza, il sistema nervoso centrale subisce delle malformazioni, i cosiddetti difetti del tubo neurale (DTN) (Sadler, 2003).

Se questa chiusura resta incompleta nell'area lombare, cervicale o cranica, in questo punto non si uniscono né le ossa (archi vertebrali, ossa craniche) né la pelle e il bambino nasce con la colonna vertebrale «aperta» (spina bifida; mielomeningocele) o con un'anencefalia (assenza del cervello, scatola cranica aperta).

I bambini affetti da anencefalia nascono morti o muoiono poco dopo il parto. I bambini affetti da spina bifida, invece, sopravvivono quasi sempre, in genere grazie a complesse misure mediche e chirurgiche. I sopravvissuti presentano gravi menomazioni. Oltre alla paralisi e all'insensibilità delle gambe, di norma nel quadro clinico rientra anche l'incontinenza fecale e urinaria. Quasi sempre si verifica un idrocefalo e il 20 per cento dei DTN è associato ad altre malformazioni.



**Bambino con spina bifida**

Immagine: R. Zimmermann,  
Ospedale universitario di Zurigo,  
Clinica ostetrica

Durante la gravidanza esistono due procedimenti per rilevare i sintomi di un DTN. Un metodo si basa sulla determinazione dell'alfa-1-fetoproteina (AFP). I valori nel siero sono alti per le madri di bambini affetti da spina bifida e molto alti per quelle di bambini affetti da anencefalia. Il metodo non dipende dalla competenza del medico, ma non permette sempre un'individuazione inequivocabile della menomazione. L'AFP può inoltre essere alta anche in numerose altre situazioni. Infine, non fornisce nessuna diagnosi, ma solo un sintomo. Il secondo metodo si basa sulla dimostrazione diretta del difetto con l'ecografia o sulla dimostrazione di mutazioni sulla testa del bambino provocate da una spina bifida periferica. Il vantaggio è che il difetto può essere descritto immediatamente. Lo svantaggio è che il metodo presuppone una notevole esperienza da parte dell'osservatore. Nell'ambito delle applicazioni su grande scala, stati come la Francia hanno successivamente introdotto il metodo AFP, poiché ha rivelato un tasso d'individuazione migliore dello screening ecografico (Muller, 2003).

In merito ai tentativi di operare la spina bifida a livello intrauterino, e cioè durante la gravidanza, i dati disponibili sono ancora insufficienti per valutare il decorso a lungo termine o il rischio per la madre e il bambino (Botto et al., 1999; Sutton, 2008; Mitchell et al., 2004).

### 6.2 Qual è la frequenza dei difetti del tubo neurale e chi è particolarmente a rischio?

A livello internazionale la frequenza dei DTN varia, da meno di un caso ogni 10'000 nascite fino a cinque casi a seconda del Paese (e quindi da meno dell'uno per mille al cinque per mille). Rispetto ad altri Paesi, con neanche l'uno per mille la Svizzera rappresenta un Paese a basso rischio (Botto et al., 1999). Non si tratta di cifre costanti: la frequenza di DTN può infatti variare ad esempio in seguito ad interventi. Soprattutto nei Paesi che in origine registravano una frequenza elevata, come gli Stati Uniti, il Canada, il Cile, l'Irlanda e l'Inghilterra, si osserva (in parte da parecchio tempo) un calo della frequenza di DTN (Eichholzer et al., 2006; vedi anche pag. 33).

In Svizzera, ogni anno da 50 a 60 bambini o embrioni sono colpiti da difetti di chiusura del tubo neurale (Tönz, 2008). Il rischio che il problema si ripeta è molto alto: in altre parole, per le madri che hanno già avuto un bambino

affetto da DTN, il rischio per il figlio successivo è compreso tra il tre e il cinque per cento. Il 95 per cento dei DTN colpisce tuttavia bambini senza fratelli o sorelle malati (DRI, 1998).

Fluttuazioni stagionali, manifestazioni di tipo epidemico e tendenze a lungo termine della frequenza di DTN nonché risultati di studi su migranti indicano che oltre alla genetica entrano in gioco anche fattori ambientali in senso lato. È però difficile identificarli. Si osservano tassi di DTN superiori alla media per le madri diabetiche. Certi farmaci possono interagire con l'acido folico aumentando il rischio di gravidanza con DTN. Ciò vale soprattutto per gli antagonisti dell'acido folico. Da citare i farmaci contro l'epilessia (fenitoina), determinati antibiotici (trimetoprima = bactrim, pirimetamina) e antimetaboliti (metotrexato). Sospettati anche altri fattori, come febbre all'inizio della gravidanza, un forte sovrappeso o diarrea della madre. L'osservazione che i DTN sono più frequenti nei ceti sociali bassi è stata sin dall'inizio un segno del fatto che anche l'alimentazione potrebbe essere importante (Mitchell et al., 2004; Botto et al., 1999; Elwood et al., 1992; Wasserman et al., 1998; Eichholzer et al., 2006; Eichholzer, 2006). Negli anni 1970 è stato rilevato che le madri di bambini affetti da DTN avevano assunto meno acido folico delle madri di bambini sani (Smithells et al., 1976). È stata questa la molla che ha fatto scattare le ulteriori ricerche sull'importanza dell'acido folico nella profilassi dei DTN.

#### **Il rischio di difetti del tubo neurale dipende da fattori genetici e ambientali, e cioè:**

- precedente figlio con DTN
- apporto di acido folico della madre
- assunzione di determinati farmaci (ad esempio gli antagonisti dell'acido folico)
- ceto sociale e alimentazione corrispondente
- salute della madre (sono fattori di rischio ad esempio il diabete, attacchi epilettici, un forte sovrappeso)

### **6.3 L'acido folico nella prevenzione dei difetti del tubo neurale: prove**

L'ipotesi che un apporto supplementare di acido folico possa ridurre il numero di DTN è stata sperimentata in cosiddetti studi caso-controllo, studi di coorte e studi d'intervento; questi ultimi sono quelli che hanno fornito la miglior prova del ruolo causale dell'acido folico.

#### **Prove epidemiologiche**

Il ruolo dell'acido folico nella prevenzione di alcune malformazioni umane è verificato in studi epidemiologici, e cioè in studi caso-controllo, studi di coorte e studi d'intervento.

Gli studi caso-controllo paragonano malati e non malati in relazione all'assunzione di acido folico in passato. Questi studi sono soggetti ad un'alterazione (ditorsione) della selezione e dell'informazione (distorsioni). Gli studi di coorte (o prospettivi) sono meno soggetti a questo genere di distorsioni dal momento che le informazioni sono rilevate prima della comparsa della malattia/malformazione. In entrambi i generi di studi non possono però essere esclusi completamente «confounders» (fattori di disturbo) nell'ambito dell'interpretazione dei risultati. Ciò è invece possibile negli studi d'intervento randomizzati, controllati con placebo, grazie all'attribuzione casuale al gruppo terapia o al gruppo placebo. Gli studi d'intervento forniscono quindi la miglior prova della causalità di una relazione; spesso, però, non sono realizzabili.

Conclusioni sulla causalità di un'interazione osservata sono quindi tratte dalla totalità degli studi, tenendo conto di una serie di criteri (ad esempio i risultati di sperimentazioni su animali e studi su colture cellulari in merito ai possibili meccanismi; conferma degli stessi risultati in studi caso-controllo e studi di coorte) (Gutzwiller e Paccaud, 2007).

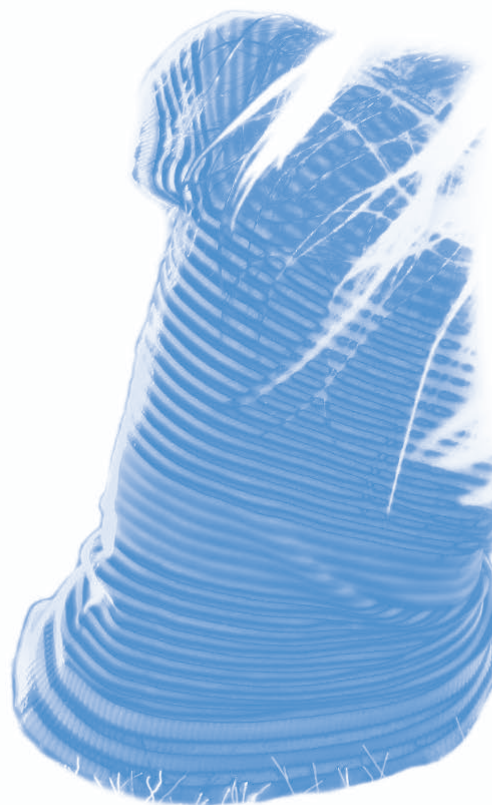
In uno studio d'intervento sul ripetersi di DTN è stata dimostrata una riduzione del rischio del 72 per cento nelle donne che nel periodo periconcezionale (e cioè prima, durante e dopo il concepimento) hanno assunto 4 mg di acido folico al giorno con o senza altre vitamine rispetto al gruppo placebo con o

senza altre vitamine (senza acido folico) (MRC, 1991). Nel 1983, Smithells et al. hanno realizzato uno studio d'intervento non randomizzato, in cui a donne che avevano già avuto un bambino con DTN è stato offerto un preparato multivitaminico con 360 µg di acido folico. Per le donne che hanno assunto il preparato multivitaminico all'inizio della gravidanza, il rischio di avere un altro bambino con DTN è risultato dell'86 per cento inferiore rispetto alle donne senza supplemento (Smithells et al., 1983).

In uno studio d'intervento randomizzato su oltre 5000 donne ungheresi è stato verificato l'effetto di compresse vitaminiche contenenti acido folico somministrate nel periodo periconcezionale (e cioè da almeno un mese prima della gravidanza fino ad almeno la seconda assenza di mestruazione) sul rischio di prima comparsa di DTN. Tra le donne che hanno assunto 0,8 mg di acido folico al giorno in un preparato minerale multivitaminico non si è verificato nessun caso di DTN, tra quelle a cui sono stati somministrati unicamente oligoelementi si sono verificati sei casi (Czeizel und Dudas, 1992). In Cina è inoltre stata valutata l'efficacia di una campagna sanitaria in una regione con un'elevata frequenza di DTN e in una con una bassa frequenza di DTN. La campagna raccomandava alle potenziali donne incinte di acquistare e assumere supplementi con 400 µg di acido folico. Il rischio di DTN per le donne che nel periodo periconcezionale hanno assunto 400 µg di acido folico è diminuito del 79 per cento rispetto a quelle che non l'hanno fatto nella regione con un'elevata presenza di DTN e del 41 per cento nella regione con una bassa presenza di DTN (Berry et al., 1999).

I risultati di vari studi caso-controllo, salvo uno, e di uno studio di coorte hanno confermato gli esiti degli interventi menzionati (fonti vedi DRI, 1998 e Botto et al., 1999).

In uno studio realizzato in Irlanda, Paese con un'incidenza<sup>6</sup> relativamente alta di DTN, è stato stimato che un apporto di 400, 200 e 100 µg di acido folico sotto forma di compresse riduce il rischio di DTN del 47, del 41 e del 22 per cento rispettivamente (Daly et al., 1997, Daly et al., 1995, Botto et al., 1999, DRI, 1998).



6 L'incidenza misura il numero di nuovi casi di una determinata malattia in una determinata popolazione durante un determinato periodo (di norma un anno) (Gutzwiller e Paccaud, 2007).



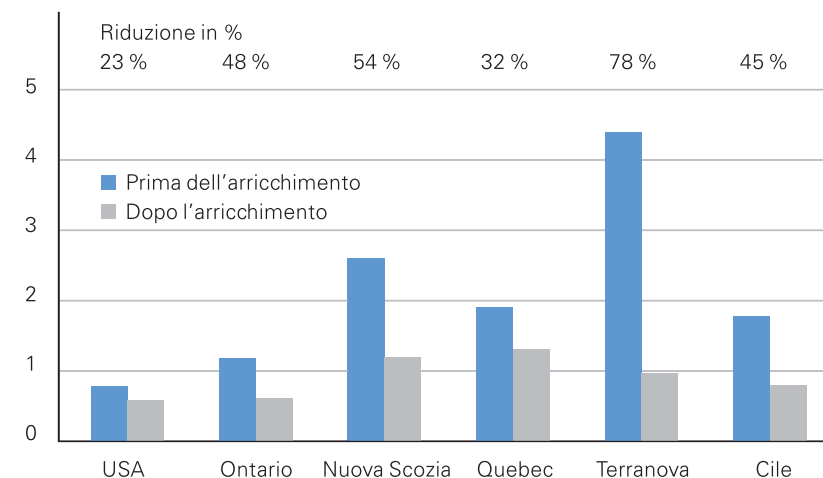
Il grafico seguente mostra la diminuzione dei DTN nei Paesi che hanno introdotto l'arricchimento generalizzato della farina con acido folico, e cioè gli Stati Uniti, il Canada e il Cile. La diminuzione è compresa tra il 21 e 78 per cento. La flessione del 78 per cento è stata osservata in una provincia canadese con un'incidenza naturale molto elevata. Per esperienza, i risultati di una profilassi con acido folico sono migliori nelle regioni con un'elevata incidenza di DTN. In Canada, l'arricchimento con acido folico ha cancellato quasi completamente le grandi differenze regionali nella frequenza di DTN. La prevalenza<sup>7</sup> di DTN in Canada è ora paragonabile a quella svizzera (Eichholzer et al., 2006; de Wals et al., 2007). De Wals et al. (2007) hanno riassunto la riduzione del rischio nelle singole province canadesi in una retta di regressione. Ipotizzando che questa riduzione lineare del rischio possa essere estrapolata, grazie all'acido folico l'attuale frequenza di DTN in Canada potrebbe essere ulteriormente ridotta da 9 a 6 casi/10 000 nascite, e cioè del 30 per cento. Per la Svizzera, vista l'incidenza di DTN piuttosto bassa è prevedibile una riduzione del rischio dello stesso ordine di grandezza (25–30 per cento approssimativamente).

#### 6.4 Il che modo l'acido folico riduce il rischio di difetti del tubo neurale?

Il meccanismo attraverso il quale l'acido folico riduce il rischio di DTN non è stato chiarito. Di norma non si presentano carenze di acido folico con una conta ematica mutata e valori di folato nel plasma e negli eritrociti anormalmente bassi. Un apporto elevato di acido folico potrebbe compensare difetti enzimatici nel metabolismo dell'acido folico e la conseguente sintesi ridotta di DNA al momento della formazione del tubo neurale (vedi riquadro «Metabolismo dell'acido folico/enzimi modificati», pag. 9) (Fleming, 2001; Mitchell et al., 2004; Blom et al., 2006).

<sup>7</sup> Per prevalenza s'intende il numero di casi di una determinata malattia o di uno stato in una determinata popolazione in un determinato momento (Gutzwiller e Paccaud, 2007).

#### Incidenza di difetti del tubo neurale prima e dopo l'introduzione dell'arricchimento generalizzato della farina panificabile con acido folico



Le cifre si riferiscono a nati vivi e morti, casi diagnosticati in fase prenatale e aborti elettivi  
 Fonti: Tönz, 2007; Eichholzer et al., 2006

#### I difetti del tubo neurale (DTN):

- sono provocati dalla chiusura incompleta del tubo neurale nei primi 26 giorni dalla fecondazione dell'ovulo;
- sono malformazioni del cervello e del midollo spinale;
- comprendono essenzialmente la spina bifida (colonna vertebrale aperta) e l'anencefalia (assenza del cervello, scatola cranica aperta);
- in Svizzera si stima che l'acido folico consentirebbe di prevenire il 25–30 per cento dei 50–60 casi (parti e aborti) all'anno.

## 7 Raccomandazioni svizzere per prevenire i difetti del tubo neurale

Come in altri Paesi, anche in Svizzera in base ai dati scientifici relativi alla prevenzione dei difetti del tubo neurale alle donne che vorrebbero o potrebbero restare incinte si raccomanda di nutrirsi con alimenti ricchi di folato (frutta e verdura fresca, prodotti integrali) e di assumere giornalmente un supplemento di 0,4 mg di acido folico sintetico in compresse o capsule, preferibilmente sotto forma di preparato multivitaminico<sup>8</sup>, in modo continuo fino a dodici settimane dopo l'inizio della gravidanza. Questi 0,4 mg di acido folico sintetico supplementari non possono essere assunti attraverso i folati presenti naturalmente nell'alimentazione. Per le donne che hanno già partorito un bambino con DTN, è particolarmente importante prevenire un nuovo caso di DTN. Spetta al medico curante prescrivere una profilassi con acido folico adeguata (Tönz et al., 1996; Tönz, 2007; Baerlocher et al., 2002).

<sup>8</sup> In caso di assunzione di acido folico sotto forma di preparati, si raccomanda di rinunciare a un apporto supplementare di acido folico attraverso alimenti fortemente arricchiti (vedi pag. 61).

### A cosa bisogna prestare attenzione nella prevenzione dei difetti del tubo neurale con l'acido folico?

- Per far sì che al momento della chiusura nel tessuto sia presente sufficiente acido folico, alle donne che vorrebbero e potrebbero restare incinte si raccomanda di integrare l'alimentazione con 0,4 mg di acido folico sintetico al giorno in compresse o capsule, preferibilmente sotto forma di preparato multivitaminico, fino a 12 settimane dopo il concepimento (= nel periodo periconcezionale).
- Il tubo neurale si chiude già nei primi 26 giorni dopo la fecondazione, e cioè prima che alcune donne si rendano conto di essere incinte.
- Nei Paesi occidentali, in media oltre il 40 per cento delle gravidanze non è pianificata<sup>9</sup> (Ray et al., 2004).
- Si raccomanda pertanto a tutte le donne che potrebbero restare incinte (ad esempio dopo l'interruzione della pillola) di integrare l'alimentazione con 0,4 mg di acido folico sintetico al giorno in forma galenica (compresse, capsule, compresse effervescenti).
- Questa quantità non può essere assunta attraverso il consumo di alimenti ricchi di folati (vedi sotto pag. 60).
- Non tutti i casi di DTN possono essere prevenuti con l'acido folico.
- Si presume che l'acido folico compensi i difetti enzimatici del metabolismo dell'acido folico.

<sup>9</sup> Il termine di «gravidanza non pianificata» non indica se la gravidanza sia desiderata o meno.



## 8 Altri vantaggi dell'acido folico per la salute del bambino che nascerà

### 8.1 L'acido folico riduce il rischio di altre malformazioni

Vi sono indicazioni che l'acido folico, assieme ad altre vitamine, possa prevenire anche altre malformazioni. Nel gruppo con preparati minerali multivitaminici (comprensivi 0.8 mg di acido folico), dello studio d'intervento ungherese del 1992 già menzionato (Czeizel e Dudas, 1992; cfr. pag. 30) non si sono verificati casi di DTN, ma anche il rischio di «altre malformazioni» (senza contare i DTN) si è ridotto di circa la metà. Secondo questo e altri studi sono attese riduzioni del rischio soprattutto a livello del cuore, delle vie urinarie, degli arti nonché della mascella, delle labbra e del palato (Baerlocher et al., 2002; Butterworth e Bendich, 1996; Baley e Berry, 2005; Tönz, 2005; Yazdy et al., 2007; Eichholzer, 2007).

#### Schisi labio-maxillo-palatine (schisi LMP)

Le schisi labio-maxillo-palatine (i cosiddetti labbri leporini) sono tra le malformazioni più frequenti. Un bambino su 500-1000 viene al mondo con queste fessure che sfigurano il viso. Le schisi LMP si formano tra la quinta e l'ottava settimana embrionale. La loro eziologia non è ancora chiarita definitivamente. Si ipotizza una combinazione di fattori ereditari ed esterni. Dal punto di vista embriologico, anche la formazione di schisi LMP è legata allo sviluppo del tubo neurale. Le parti mediane del viso derivano dalla cresta neurale, che come il tubo neurale si sviluppa a partire dalla placca neurale primitiva (pag. 25). L'acido folico potrebbe quindi prevenire in parte anche le schisi LMP. È quanto induce a pensare perlomeno la diminuzione della frequenza di schisi LMP nell'ambito dell'arricchimento obbligatorio della farina di cereali con acido folico negli Stati Uniti. In otto studi caso-controllo su 13 l'assunzione di acido folico e/o multivitamine era associata a un rischio significativamente ridotto di schisi LMP o dei loro sottogruppi. Quattro studi di coorte non hanno evidenziato alcuna correlazione. In uno studio d'intervento non randomizzato più vecchio, invece, la somministrazione di 10 mg di acido folico in multivitamine ha ridotto del 65 per cento il ripetersi di schisi L(M)±P (Eichholzer, 2007; Tönz, 2005; Yazdy et al., 2007). In uno degli studi caso-controllo

già menzionati (Wilcox et al., 2007) già un supplemento giornaliero di almeno 0,4 mg di acido folico all'inizio della gravidanza ha ridotto in misura significativa il rischio di schisi L(M)±P. Nello studio caso-controllo di van Rooij et al. (2004), l'assunzione di supplementi di acido folico in dosi di 0,4–0,5 mg/giorno nel periodo periconcezionale era associata a una riduzione del rischio di schisi L(M)±P del 47 per cento rispetto alle madri che non assumevano nessun supplemento. Il 93 per cento delle madri di questo studio ha consumato supplementi contenenti unicamente acido folico.

### **Difetti cardiaci congeniti**

I difetti cardiaci congeniti sono le malformazioni più frequenti tra le infermità congenite gravi. Ne è colpito circa l'uno per cento circa dei neonati. Anche per quanto riguarda questo aspetto nello studio d'intervento ungherese sulla profilassi dei DTN, è stato rilevato un possibile potenziale di prevenzione dell'acido folico in due studi caso-controllo su quattro (Bailey e Berry, 2005; Botto et al., 2003; Tönz, 2005; Butterworth e Bendich, 1996). Valori dell'omocisteina alti nel sangue e una sovrappresenza di anomalie enzimatiche (vedi pag. 10) nelle madri dei bambini colpiti confermano queste osservazioni cliniche (Kapusta et al., 1999). Sono stati registrati successi soprattutto per le malformazioni a livello dei setti tra l'aorta e l'arteria polmonare e i ventricoli corrispondenti (tetralogia di Fallot). La lsettazione delle uscite dei grossi vasi e l'abbozzo del setto ventricolare sono formati anche tessuto proveniente dalla cresta neurale (ill. pag. 25). Il rischio di queste malformazioni è stato ridotto fino al 58 per cento (Botto et al., 2003).

### **Diverse malformazioni**

Siccome nelle malformazioni delle vie urinarie efferenti non vi sono relazioni embriologiche con la placca neurale primitiva (pag. 25), sorprende che proprio qui siano stati rilevati i tassi di riduzione più alti (Tönz, 2005): in entrambi gli studi disponibili, e cioè nello studio d'intervento ungherese sulla profilassi dei DTN (Czeizel, 1996) e in uno studio caso-controllo (Li et al., 1995), con l'assunzione preventiva di preparati multivitaminici contenenti acido folico il rischio è stato ridotto rispettivamente del 78 e dell'85 per cento.

Altri studi (Butterworth e Bendich, 1996; Tönz, 2005) hanno evidenziato una riduzione del 35 per cento circa delle malformazioni degli arti grazie a pre-

parati multivitaminici contenenti acido folico. Trattandosi di malformazioni molto rare, è difficile dimostrare la significatività statistica. Questa soglia è stata mancata di poco nello studio d'intervento ungherese sulla profilassi dei DTN e appena superata nello studio caso-controllo. Lo stesso vale per l'occlusione anale (atresia o stenosi anale): una riduzione è stata osservata da vari autori, ma non sempre in misura significativa. Czeizel (2004) ha inoltre rilevato una diminuzione dei casi di ipospadia, pilorostenosi, polidattilia e malformazioni multiple.

### **L'acido folico è l'unico agente di prevenzione di altre malformazioni, oltre ai DTN?**

Attualmente, in merito alle altre malformazioni, oltre ai DTN, sono disponibili quasi solo risultati di studi che hanno analizzato l'azione dell'acido folico assieme ad altre vitamine. La riduzione del rischio osservata potrebbe quindi essere attribuibile anche ad altri micronutrienti contenuti in questi supplementi. Data l'azione incontestata dell'acido folico nella profilassi dei DTN, studi d'intervento che potrebbero stabilire definitivamente la causalità della relazione non sono però realizzabili per motivi etici. Bisogna quindi cercare di chiarire il ruolo dell'acido folico in accurati studi di coorte. Anche l'ipotesi che la prevenzione di alcune malformazioni (compresi i DTN) possa essere più efficace con la somministrazione di vitamine supplementari va verificata (Tönz, 2005, Eichholzer, 2007).

**Per le seguenti malformazioni, il potenziale di prevenzione dell'acido folico è:**

**a) molto ben dimostrato**

- difetti del tubo neurale

**b) ben dimostrato (per i preparati multivitaminici con acido folico)**

- difetti cardiaci congeniti
- schisi labio-maxillo-palatine
- malformazioni delle vie urinarie
- occlusione dell'ano
- difetti degli arti

**c) parzialmente dimostrato**

- altre malformazioni come ipospadia, pilorostenosi, ecc.

**Altri possibili vantaggi di una profilassi con acido folico per il bambino**

L'acido folico (AF) non solo protegge dalle malformazioni, ma è anche responsabile della corretta formazione del DNA e della replicazione esatta dei cromosomi. Ecco perché i bambini con un apporto ottimale di AF durante il periodo fetale hanno una minor probabilità di sviluppare neoplasie maligne successivamente. Ciò riguarda i tumori e le leucemie infantili riconducibili a un disturbo fetale della sintesi del DNA: il neuroblastoma e i tumori neuroectodermali primitivi, soprattutto il medulloblastoma. È inoltre prevedibile un'azione favorevole in caso di difetti della divisione dei cromosomi (sindrome di Down).

Il neuroblastoma prende origine dal tessuto simpatico, in genere dalla sostanza midollare surrenale, ed è un tumore altamente maligno con poche chance di sopravvivenza per i bambini colpiti. Con un apporto vitaminico ottimale durante la gravidanza, il rischio di ammalarsi di neuroblastoma è stato ridotto del 30–40 per cento (Olshan et al., 2002; French et al., 2003) o addirittura del 72 per cento (Michalek et al., 1996).

Il rischio di ammalarsi di medulloblastoma (= tumore cerebrale della fossa cranica posteriore) è stato analizzato in un ampio studio multicentrico internazionale: in caso di apporto di multivitamine con acido folico durante l'intera gravidanza, il rischio per i primi cinque anni di vita era del 50 per cento (Preston-Martin et al., 1998). Altre osservazioni confermano questa esperienza (Foreman, 1993).

Un'azione preventiva dell'AF contro la leucemia linfoblastica acuta infantile (Thompson et al., 2001) non ha trovato conferma in indagini più recenti (Dockerty et al., 2007). Sono stati confermati i risultati positivi solo per le leucemie associate alla sindrome di Down; riduzione del 37 per cento (Ross et al., 2005).

Per quanto riguarda la sindrome di Down (= trisomia 21) sono noti i seguenti fatti: 1.) nelle sperimentazioni su animali, una metilazione insufficiente dei cromosomi ne ostacola la divisione (Moyers e Bailey, 2001); 2.) in media le madri dei bambini hanno valori dell'omocisteina significativamente più alti (James et al., 1999); 3.) le donne con la MTHFR C677T, meno attiva, hanno un rischio di 2,6 volte superiore di avere un bambino affetto da trisomia 21; il rischio sale a 4,1 volte in presenza di mutanti supplementari (James et al., 1999). 4.) Sembra indicare una relazione tra il metabolismo dell'AF e la trisomia 21 anche il fatto che nei bambini affetti dalla sindrome di Down il rischio di leucemia è di 20 volte superiore e quello di difetti cardiaci congeniti di 40 volte superiore (entrambi sono parzialmente prevenibili con l'AF).

I successi di una profilassi con AF nella sindrome di Down si fanno tuttavia attendere. La divisione cromosomica difettosa (=non-disgiunzione) può avvenire nell'ambito di una delle due divisioni meiotiche dell'ovulo. La prima divisione riduttiva avviene verso la fine del periodo fetale delle bambine. La madre di un bambino affetto da sindrome di Down porta quindi nelle ovaie sin dalla nascita un numero di ovuli contenenti il cromosoma 21 in doppio invece che semplice. Se al momento della fecondazione si aggiunge un altro cromosoma 21 dello spermatozoo del padre, si forma un embrione con trisomia

21. La seconda divisione meiotica avviene poco prima della fecondazione dell'ovulo. Solo nel 23 per cento dei casi di trisomia 21 la divisione cromosomica difettosa avviene nell'ambito di questa seconda divisione meiotica. Nel 65 per cento dei casi si verifica già alla prima divisione meiotica dell'ovulo, e cioè poco prima della nascita della madre. È quindi prevedibile una riduzione sensibile della sindrome di Down solo dopo circa 30 anni dall'introduzione di una profilassi con AF generalizzata.

## 8.2 Acido folico e numero di aborti spontanei e parti gemellari

In uno studio caso-controllo cinese, le donne a cui era stato somministrato un quantitativo insufficiente di acido folico e vitamina B<sub>6</sub> prima del concepimento presentavano un maggior rischio di aborti spontanei (Ronnenberg et al., 2002). A questo risultato si contrappone quello di un studio caso-controllo svedese, che ha evidenziato una relazione tendenzialmente positiva tra i valori di folati nel plasma e il rischio di aborti spontanei ripetuti (George et al., 2006). Nello studio d'intervento ungherese già menzionato (cfr. pag. 30), inoltre, nel gruppo vitamine (con 0,8 mg di acido folico) sono stati registrati più aborti, gemelli e bambini con un peso alla nascita basso rispetto al gruppo a cui sono stati somministrati solo oligoelementi (Czeizel e Dudas, 1992; Czeizel et al., 1994; Hook e Czeizel, 1997).

Preoccupa soprattutto il maggior tasso di gemelli, emerso anche in un altro studio svedese, poiché nei parti gemellari il rischio di danni cerebrali è statisticamente leggermente superiore (Ericson et al., 2001; Umstad e Gronow, 2003). Nello studio d'intervento randomizzato sulla ripetizione di DTN già menzionato (cfr. pag. 29), tuttavia, la somministrazione di preparati multivitaminici con 4 mg di acido folico non ha aumentato il numero di gemelli o aborti (Wald e Hackshaw, 1997; Mathews et al., 1999). Anche nella campagna sanitaria cinese, l'assunzione di 0,4 mg di acido folico nel periodo periconcezionale non ha influenzato il tasso di aborti e il numero di gemelli (Wang et al., 2001; Gindler et al., 2001; Li et al., 2003). Altre vitamine potrebbero essere all'origine dell'alto tasso di gemelli (Katz et al., 2001; Muggli e Halliday, 2007). Tre studi americani non hanno rilevato nessun forte aumen-

to dei parti gemellari in seguito all'arricchimento generalizzato della farina con acido folico (Signore et al., 2005; Waller et al., 2003; Shaw et al., 2003). Un forte apporto di acido folico potrebbe invece aumentare la probabilità di gemelli nelle donne con trasferimento multiplo di embrioni nell'ambito della fecondazione in vitro (= FIV) (Haggarty et al., 2006). Il rapporto SACN (2006) giunge però alla conclusione che in caso di concepimento naturale l'acido folico praticamente non aumenta il rischio di parti gemellari.

## 9 Osservazioni critiche sull'acido folico

L'importanza dell'acido folico sintetico nella prevenzione dei difetti del tubo neurale è incontestata. È tuttavia importante verificare eventuali rischi che potrebbero essere associati a questa profilassi. La seguente tabella illustra i punti principali.

### Compatibilità

**Sicurezza** L'apporto supplementare raccomandato di 400 µg di acido folico sintetico al giorno per le donne in età fertile è considerato sicuro.

**Allergie** Reazioni di ipersensibilità osservate molto raramente dopo l'assunzione di preparati a base di acido folico sono dovute in parte ad altri ingredienti (ad esempio coloranti).

### Interazioni

**Antagonisti dell'acido folico** Antagonisti dell'acido folico (tra cui il metotrexato) sono impiegati ad esempio nella terapia del cancro e dell'artrite reumatoide. In quest'ambito le carenze di acido folico sono relativamente frequenti. Una supplementazione con acido folico può attenuare gli effetti collaterali degli antagonisti dell'acido folico, ma anche ridurne l'efficacia. Durante le terapie con antagonisti dell'acido folico vanno evitate le gravidanze; al termine della terapia occorre dapprima sopperire, sotto controllo medico, alla carenza di acido folico.

### Antiepilettici

Certi antiepilettici (ad esempio la fenitoina) aumentano il fabbisogno di acido folico. Le donne che assumono tali sostanze e potrebbero o vorrebbero restare incinte rappresentano quindi un gruppo a rischio di DTN e andrebbe loro somministrato acido folico supplementare. La contraccezione o la pianificazione delle gravidanze e l'apporto supplementare di acido folico devono avvenire sotto stretto controllo medico. Il maggior apporto di acido folico può richiedere un adeguamento del dosaggio dell'antiepilettico.

### Apporto di zinco

Le indagini non hanno evidenziato alcuna inibizione, se non minima, dell'assorbimento dello zinco<sup>10</sup> nell'intestino da parte dell'acido folico.

### Carenza di vitamina B<sub>12</sub>

In base a vecchie descrizioni di casi si teme che nelle persone con una carenza di vitamina B<sub>12</sub> l'anemia associata potrebbe essere eliminata con l'acido folico, mascherando così la diagnosi della carenza di B<sub>12</sub> con il rischio di trascurare diagnosticamente lo sviluppo di una neuropatia da B<sub>12</sub>. Non è escluso neanche che l'acido folico possa influenzare direttamente le conseguenze neurologiche della carenza di B<sub>12</sub>. Oggi la diagnosi di una carenza di vitamina B<sub>12</sub> è formulata direttamente e non in base a un'anemia. Per via di questa relazione e del rischio potenziale, per l'assunzione di acido folico sintetico è stato fissato un livello di apporto massimo tollerabile di 1 mg al giorno (Tolerable Upper Intake Level, UL) (SCF, 2000).

<sup>10</sup> Non è escluso che uno scarso apporto di zinco costituisca un ulteriore fattore di rischio di NRD (Velie et al., 1999).

## Sopravvivenza degli embrioni

**Gemelli** In base agli studi più recenti, un maggior numero di parti gemellari è più ipotizzabile nel caso della fecondazione in vitro con trasferimento multiplo di embrioni (vedi sopra, pag. 42).

**Selezione embrionale** Non esistono prove sostanziali che l'acido folico favorisca la sopravvivenza di embrioni con maggiori rischi genetici per la salute.

## Altro

**Acido folico non metabolizzato nel sangue** Dopo la somministrazione di acido folico sintetico in dosi individuali di circa 0,26 mg e più, nel sangue è stata osservata la presenza di acido folico non metabolizzato. La rilevanza di questo risultato non è ancora stata chiarita. Sono ipotizzati ed esaminati possibili effetti sul sistema immunitario e sullo sviluppo di tumori.

Fonti: SACN, 2006; Krawinkel et al., 2006; Eichholzer et al., 2002; BAG, 2002

La relazione tra l'acido folico e il cancro si rivela particolarmente complessa. Sembra che l'acido folico possa sia impedire che favorire il cancro. Il seguente riquadro riassume lo stato attuale delle conoscenze.

### Acido folico e cancro

Vi sono numerose indagini osservative sulle relazioni tra l'assunzione di acido folico e varie forme tumorali (WCRF & AICR, 2007). Il cancro dell'intestino e della mammella sono quelli che vantano il maggior numero di studi (SACN, 2006). Per quanto riguarda il cancro dell'intestino crasso, una metaanalisi di sette studi di coorte e nove

studi caso-controllo ha rilevato una relazione inversa significativa con il consumo di folati alimentari, senza tuttavia un controllo ottimale dei fattori di disturbo (Sanjoaquin et al., 2005). Il grande studio di coorte americano su infermiere (Nurses' Health Study) ha evidenziato un calo significativo dell'incidenza del cancro dell'intestino crasso nelle donne che assumevano supplementi (fino a 400 µg di acido folico/giorno) da più di 15 anni, ma non nelle donne che assumevano supplementi da meno di 15 anni. Tra l'apporto di folati alimentari (da 161 a 334 µg/giorno) e la comparsa del cancro dell'intestino crasso è stata rilevata unicamente una relazione inversa non significativa (Giovannucci et al., 1998). In alcuni studi, ma non in tutti, un apporto di acido folico basso in combinazione con il consumo di alcol e in parte anche con un basso consumo di metionina<sup>11</sup> era associato a un maggior rischio di cancro dell'intestino crasso. L'alcol può compromettere l'assorbimento e l'azione dell'acido folico nel corpo (Sellers et al., 2001). Negli Stati Uniti e in Canada, più o meno contemporaneamente all'autorizzazione dell'arricchimento facoltativo degli alimenti e all'introduzione dell'arricchimento generalizzato della farina con acido folico è stato osservato un temporaneo aumento significativo dell'incidenza del cancro dell'intestino crasso, da anni in calo (Mason et al., 2007; SACN, 2006). I motivi di questo aumento non sono chiari. Non è tuttavia escluso che sia legato all'arricchimento con acido folico. In tal caso bisogna chiedersi come il maggior apporto di acido folico abbia potuto ripercuotersi direttamente sul rischio di cancro. Per principio, in caso di promozione dei tumori da parte dell'acido folico sarebbe prevedibile un incremento dell'incidenza di cancro o di lesioni precancerose solo dopo un'esposizione o una durata più lunga. Colpisce inoltre il fatto che l'incidenza del cancro dell'intestino crasso non sia aumentata contemporaneamente nei vari gruppi della popolazione (uomini, donne; varie classi di età). Non è inoltre chiara la correlazione con l'aumento generale dell'acido folico nel sangue



delle varie popolazioni. È sostanzialmente accertato che l'incremento non è attribuibile a un miglior screening del cancro dell'intestino crasso. Raramente le fluttuazioni dell'incidenza del cancro sull'arco di più anni sono riconducibili a un unico fattore. Le osservazioni non chiarite hanno determinato, a livello internazionale, un atteggiamento prudente nei confronti dell'arricchimento degli alimenti ([www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn\\_08\\_00.pdf](http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn_08_00.pdf)).

Sono stati osservati effetti negativi dell'acido folico anche in uno studio d'intervento su pazienti a cui era stato asportato di recente un adenoma (gruppo ad alto rischio). La somministrazione di 1 mg di acido folico per tre anni (primo intervallo di follow up) e durante altri tredici anni (secondo intervallo di follow up) non ha avuto alcun effetto sulla comparsa di almeno un adenoma (punto finale primario dello studio); l'acido folico ha invece aumentato significativamente il rischio di recidiva di tre o più adenomi (adenomi multipli) e di forme avanzate di adenoma rispetto al gruppo di controllo (punti finali secondari). L'effetto è stato particolarmente marcato dopo la seconda metà dello studio, sia con che senza proseguimento dell'assunzione di acido folico durante il secondo intervallo di follow up (tasso di recidiva corretto per gli adenomi multipli 2,20–2,40, per le forme avanzate di adenoma 1,57) (Cole et al., 2007). Benché si tratti di un ampio studio, ben impostato, vi sono alcuni fattori che potrebbero aver influenzato il risultato: l'introduzione dell'arricchimento generalizzato della farina con acido folico nel corso dello studio; un possibile rischio di adenoma non omogeneo all'inizio dello studio nel gruppo d'intervento e nel gruppo di controllo; il numero nettamente più basso di soggetti dello studio nel secondo intervallo di follow up rispetto all'inizio ([www.sacn.gov.uk](http://www.sacn.gov.uk); UK Expert Group on Cancer, Meeting Januar 2008).

Sperimentazioni su animali indicano che l'acido folico potrebbe svolgere un duplice ruolo in relazione al cancro. Se un elevato consumo di acido folico sembra inibire la formazione di cellule tumorali nel tessuto sano, nelle fasi successive dello sviluppo dei tumori la crescita

di neoplasie già presenti è manifestamente favorita dell'acido folico (Kim, 2004).

Dato il rischio di mascheramento delle carenze di vitamina B<sub>12</sub> da parte dell'acido folico sintetico, menzionato sopra, quale possibile alternativa per un apporto complementare di folati è stato preso in considerazione l'acido 5-metiltetraidrofolico (5-MTHF) (cfr. EFSA, 2004). I vantaggi nonché i possibili svantaggi di questa forma di acido folico sono illustrati nel seguente riquadro.

#### **Acido 5-metiltetraidrofolico (5-MTHF) (vedi pag. 9 e 11)**

L'acido folico è disponibile in commercio anche in «forma attivata»: l'acido 5-MTHF.

#### **Gli sono attribuiti i seguenti vantaggi:**

- Il 5-MTHF è la forma di folato trasportata nel sangue e immagazzinata nel tessuto naturalmente.
- Il 5-MTHF è la forma di folato che partecipa direttamente alla metilazione dell'omocisteina in metionina (vedi schema del metabolismo a pag. 11).
- Non è più necessaria una trasformazione enzimatica preliminare dell'acido folico (sintetico) (PGA) in THF → 5,10-metilen-THF → 5-MTHF. Ne approfittano soprattutto le persone con una MTHF-reduttasi modificata, meno attiva (10–15 per cento della popolazione).
- In caso di impiego di 5-MTHF è esclusa la correzione indesiderata di un'anemia da carenza di vitamina B<sub>12</sub>: è quindi eliminato il cosiddetto effetto di mascheramento.
- La barriera ematoliquorale (cerebrale) è superata dal 5-MTHF, ma non dall'acido folico (PGA).



Comprensibilmente, le esperienze con questa sostanza non sono ancora complete. È però indubbio che il riassorbimento e la biodisponibilità sono molto buoni. Dopo l'assunzione di 400 µg di 5-MTHF sono stati raggiunti livelli di folati negli eritrociti più alti che con la stessa dose di PGA (Lamers et al., 2006). In uno studio con un dosaggio minore (100 µg) non è tuttavia emersa alcuna differenza (Venn et al., 2002).

Non sono disponibili esperienze in relazione alla prevenzione delle malformazioni congenite. Non vi è però alcun motivo di dubitare dell'efficacia del 5-MTHF.

Sono disponibili rapporti positivi sull'uso terapeutico di questa sostanza per la cura di depressioni e altre malattie psichiche dovute all'età (Godfrey et al., 1990). È possibile che ciò abbia a che fare con la maggior fluidità del liquor.

**Vi sono però anche alcune riserve:**

Il problema del mascheramento dei sintomi di una carenza di vitamina B<sub>12</sub> in caso di somministrazione di acido folico sintetico è stato attenuato dall'adozione del livello di apporto massimo tollerabile (UL) di 1 mg di acido folico sintetico al giorno (senza il folato alimentare) e quindi non è più un argomento determinante per l'uso di 5-MTHF.

Le vitamine funzionano da catalizzatore. Non sono semplicemente consumate, ma attraversano un ciclo metabolico. Anche il 5-MTHF è trasformato in THF cedendo il gruppo metilico e successivamente di nuovo in 5-MTHF passando per il 5,10-MTHF. Il 5-MTHF può quindi far valere il suo vantaggio solo al primo giro, mentre per tutti gli altri cicli la forma iniziale è irrilevante.

Il 5-MTHF è nettamente più costoso dell'acido folico, il che rischia di compromettere la compliance.

## 10 Come si può migliorare la prevenzione dei difetti del tubo neurale in Svizzera?

### 10.1 Diagnosi dei DTN in gravidanza

In Svizzera, quasi tutti i casi di DTN sono diagnosticati con l'ecografia, alcuni però solo quando non è più possibile interrompere la gravidanza. Il 70 per cento delle gravidanze è interrotto in caso di DTN. Non si tratta di una vera e propria profilassi, ma solo di una soluzione individuale di emergenza. Questa strategia preventiva è però respinta da motivi etici. Gran parte dei casi di DTN potrebbe essere evitata con l'acido folico, facendo risparmiare a molte donne la difficile decisione di interrompere la gravidanza (COMA, 2000).

### 10.2 Diffusione e attuazione delle raccomandazioni per l'assunzione di acido folico

Siccome l'apporto di acido folico attraverso l'alimentazione non è sufficiente per la profilassi della spina bifida, anche in caso di grandissimo consumo di frutta e verdura (vedi capitoli 5 e 10.3), e siccome un'assunzione mirata attraverso alimenti arricchiti è complicata e difficile da controllare (vedi capitolo 10.4), le raccomandazioni svizzere per la prevenzione dei DTN e di altre malformazioni sono le seguenti (vedi capitolo 7):

#### Alle donne in età fertile che vorrebbero o potrebbero restare incinte si raccomanda di:

- nutrirsi di alimenti ricchi di folati (frutta e verdura fresca, prodotti integrali) e
- integrare l'alimentazione con 0,4 mg di acido folico sintetico al giorno in compresse o capsule, preferibilmente sotto forma di preparato multivitaminico, fino a 12 settimane dopo l'inizio della gravidanza.

L'acido folico è in vendita in farmacia, in drogheria e in molti negozi di alimentari sotto forma di compresse, capsule o pastiglie. Quale alternativa per le donne che non amano i preparati solidi sono disponibili anche compresse effervescenti. La maggior parte dei preparati a base di acido folico è ottenibile senza ricetta, ma una consulenza da parte del medico o del farmacista è utile. In genere, i costi dei preparati a base di acido folico sono a carico della donna, anche se sono prescritti dal medico (preparati non rimborsati dalle casse). Vale la pena confrontare i prezzi. Anche alcuni preparati multivitaminici e a base di ferro<sup>12</sup> contengono acido folico, ma è importante verificare il tenore di acido folico. Indicazioni figurano nel foglietto illustrativo e sull'imballaggio. Per i preparati multivitaminici occorre prestare attenzione al fatto che siano dosati appositamente per la gravidanza. Tutti gli altri prodotti contengono al massimo 0,2 mg di acido folico e non sono calibrati sui bisogni specifici della gravidanza anche in relazione alle altre vitamine. L'assunzione di due compresse multivitaminiche con un tenore di acido folico di 0,2 mg è sconsigliabile a causa del rischio di sovradosaggio di altre vitamine, in particolare la vitamina A.

#### Cosa succede se non è stato assunto acido folico prima della gravidanza?

Siccome il tubo neurale si forma durante le prime quattro settimane dal concepimento, l'assunzione di acido folico andrebbe iniziata prima della fecondazione. Per sfruttare tutte le possibilità preventive, bisogna però iniziare subito ad assumere preparati a base di acido folico anche quando vi è già il sospetto di una gravidanza, senza aspettare la prima visita medica. L'assunzione dovrebbe proseguire almeno fino alla visita medica (COMA, 2000).

<sup>12</sup> I preparati a base di acido folico in combinazione con ferro possono provocare disturbi gastrointestinali.



Come mostra una rilevazione effettuata in tre cliniche ostetriche della Svizzera orientale (Jans-Ruggli e Baerlocher, 2005), solo il 37 per cento delle donne applica le raccomandazioni di prevenzione dei DTN e di altre malformazioni (vedi tabella sotto).

### Acido folico e difetti del tubo neurale (DTN)

Conoscenze e comportamento delle donne svizzere e migranti originarie dei Balcani e della Turchia in tre cliniche ostetriche della Svizzera orientale

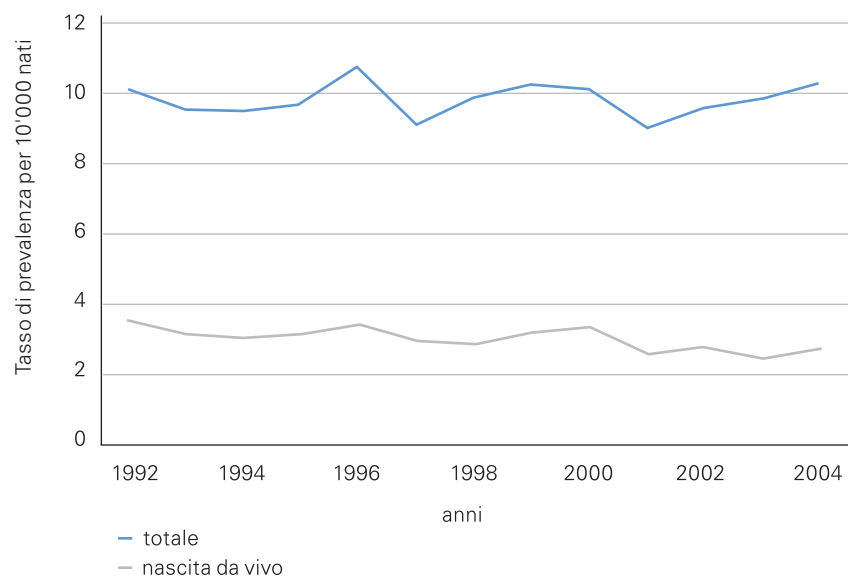
Le madri...	CH	Balcani / Turchia
...sanno che l'acido folico riduce il rischio di difetti del tubo neurale.	90%	33%
...sanno che l'acido folico deve essere assunto un mese prima della gravidanza.	73%	24%
...hanno assunto acido folico al momento raccomandato.		
Totale	37 %	
In caso di gravidanza pianificata (80%)	46 %	
In caso di gravidanza non pianificata	3 %	
...sono state informate dallo specialista curante (medico, levatrice) sulla relazione tra l'acido folico e la spina bifida prima o durante la gravidanza.	68%	25%

Dati degli ultimi anni (per quanto stimabili) non indicano infatti una minor frequenza di DTN in Svizzera (Aebi et al., 2007; Addor, 2007). Anche a livello europeo si registrano frequenze costanti (vedi illustrazione seguente). Ciò evidenzia che gli sforzi di prevenzione compiuti finora non sono ancora abbastanza incisivi.



### Tendenze relative alla prevalenza di difetti del tubo neurale in Europa (compresi la Gran Bretagna e l'Irlanda):

totale dei soggetti colpiti e dei nati vivi ogni 10'000 nascite, 1992–2004.\*



\* Totale dei registri dei membri EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) (vedi [www.eurocat.ulster.ac.uk](http://www.eurocat.ulster.ac.uk))

Grafico: prof.ssa Helen Dolk, capopogetto del registro centrale EUROCAT nell'Ulster

Rilevazioni in Svizzera e all'estero indicano che in particolare le donne dei ceti sociali bassi, le donne giovani e le donne che non hanno pianificato la gravidanza mettono in pratica le raccomandazioni più raramente delle donne meno giovani, delle donne dei ceti sociali superiori e delle donne che hanno pianificato la gravidanza (Jans-Ruggli e Baerlocher, 2005; McGovern et al., 1997; Mathews et al., 1998; Wild, 1996; CDC, 1999; Michie et al., 1998; Hurst, 2000; de Walle e de Jong-van den Berg, 2007).

Nei Paesi occidentali, compresa la Svizzera (vedi pag. 54), nel frattempo la maggior parte delle donne in età fertile ha sentito parlare dell'acido folico.

Questa conoscenza è però troppo imprecisa: buona parte delle donne sa che con l'acido folico si possono prevenire i DTN, ma sono ben poche quelle che realizzano che l'acido folico va assunto già prima della gravidanza o hanno un'idea del dosaggio:

### Conoscenze e comportamento in relazione all'acido folico in Irlanda nel 1996 e nel 2002

In Irlanda le donne incinte...	1996	2002
...hanno sentito parlare dell'acido folico (AF).	54%	95%
...sanno che l'acido folico può prevenire i difetti del tubo neurale.	21%	77%
...sanno che l'AF deve essere assunto prima della gravidanza.	13%	62%
...hanno assunto l'AF nel periodo periconcezionale.	6%	23%

Fonte: Ward et al., 2004

I dati irlandesi mostrano anche chiaramente che con intense campagne d'informazione, come quelle realizzate nel 1996 e nel 2002, è possibile migliorare sensibilmente le conoscenze delle donne.

La rilevazione in tre cliniche ostetriche della Svizzera orientale già menzionata indica in modo impressionante che in Svizzera questo lavoro d'informazione sulla profilassi con acido folico non è ancora sufficiente. Un terzo delle donne incinte afferma infatti di non essere stata informata su questo tema importante dagli specialisti curanti prima o durante la gravidanza. Tra le donne giovani tale quota è più alta che tra le donne meno giovani, mentre è nettamente maggiore tra le donne originarie dei Balcani o della Turchia e le donne svizzere (Jans-Ruggli e Baerlocher, 2005).

Il lavoro d'informazione dovrebbe comprendere consulenze individuali e di gruppo (da parte di farmacisti, medici, dietiste, insegnanti, droghieri, ecc.) nonché campagne informative corrispondenti. Da un lato si tratta di migliorare le conoscenze delle donne e dall'altro di motivarle a mettere in pratica queste conoscenze, e cioè ad assumere compresse di acido folico al momento giusto e nella dose giusta.

### In generale, il messaggio relativo all'acido folico deve raggiungere due gruppi:

#### a) Donne che vogliono una gravidanza

Le donne che vorrebbero restare incinte nel futuro prossimo sono disposte a cambiare il loro comportamento. Non tutte però sanno cosa devono cambiare. Il messaggio principale relativo all'acido folico per queste donne è il seguente: «Bisogna assumere preparati a base di acido folico in dosi da 0,4 mg già prima della gravidanza».

#### b) Donne che non pianificano una gravidanza

Alle donne che non pensano a una gravidanza si può dire «che il corpo si prepara a una gravidanza anche quando la donna non intende restare incinta; che l'acido folico deve essere assunto affinché il corpo sia pronto al momento in cui anche la donna sarà pronta» (<http://www.hcet.org/resource/postconf/folicapst.html>).

Non bisogna dimenticare che secondo la pubblicazione di Ray et al. (2004) a seconda del Paese, dal 10 al 78 per cento (mediana: 42 per cento) delle donne resta incinta senza averlo pianificato.

Qui di seguito sono menzionate alcune possibilità per raggiungere le donne che consumano poche compresse di acido folico attraverso mediatori come insegnanti, farmacisti, medici, dietiste, droghieri, giornalisti scientifici nonché produttori e distributori di derrate alimentari interessati, ecc.

### Possibili strategie per migliorare l'assunzione di supplementi di acido folico per la profilassi dei DTN

Gruppo a rischio	Possibile strategia
Tutte le donne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consegna di materiale informativo da parte di medici, farmacisti, dietisti, droghieri, ecc.</li> <li>Informazione alle donne attraverso articoli pubblicati su riviste femminili o giornali gratuiti.</li> <li>Lista di controllo stilata dai ginecologi con i punti principali (compresa la profilassi dei DTN) per le visite di routine annuali (o biennali).</li> <li>Sostegno alla diffusione di informazioni e alla motivazione da parte di personalità note (compresi i media) (vedi ad esempio <a href="http://www.folsaeure.ch">www.folsaeure.ch</a>).</li> <li>Avvertenza sulle confezioni di pillole anticoncezionali «In caso di interruzione della pillola assumere preparati a base di acido folico».</li> <li>Pubblicazione regolare di articoli sulla profilassi dei DTN su riviste specializzate.</li> </ul>
Giovani	<ul style="list-style-type: none"> <li>I giovani intendono contribuire a risolvere il problema; hanno l'occasione di partecipare attivamente alla profilassi dei DTN (ad esempio con l'elaborazione di materiale didattico).</li> <li>Inserimento del tema in un contesto che interessa e attira i giovani (ad esempio i fumetti).</li> <li>Integrazione del tema nell'educazione sessuale da parte degli insegnanti (prevenzione).</li> </ul>
Donne dei ceti sociali bassi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compilazione di una tabella dei prezzi dei preparati e considerazione della situazione finanziaria nella consulenza.</li> <li>Lavorare con immagini più che con testi.</li> </ul>
Donne migranti/ straniere	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rispetto degli usi e costumi d'impronta culturale.</li> <li>Traduzione del materiale informativo.</li> <li>Utilizzazione di materiale visivo.</li> </ul>
Donne che non vogliono assumere compresse	<ul style="list-style-type: none"> <li>Offerta di compresse effervescenti.</li> <li>Raccomandazione di alimenti arricchiti con acido folico (vedi pag. 61).</li> </ul>

Accanto ai successi, i dati svizzeri e stranieri evidenziano purtroppo anche i limiti del lavoro d'informazione. Un'analisi di sintesi di 52 studi realizzati in 20 Paesi, soprattutto occidentali, ha rivelato che tra il 1999 e il 2001 la quota delle donne che hanno assunto acido folico nel periodo periconcezionale varia da un minimo dello 0,5 a un massimo del 52 per cento. Nei quattro Paesi con campagne mediatiche, la quota di donne che hanno consumato acido folico nel periodo periconcezionale è aumentata nettamente, ma in nessuno di questi Paesi ha superato il 50% dopo le campagne (Ray et al., 2004).

### 10.3 Aumento del consumo di alimenti ricchi di folati

Come già menzionato, purtroppo anche un'alimentazione ricca di folati non permette di aumentare l'apporto giornaliero di folati naturali in misura corrispondente all'apporto supplementare di 0,4 mg di acido folico sintetico raccomandato per la profilassi dei DTN (vedi i menu pag. 21, 23, 24, 62). A ciò si aggiunge il fatto che la prova dell'azione preventiva dei preparati a base di acido folico è molto più solida di quella relativa ai folati alimentari (DRI, 1998).

#### È sufficiente alimentarsi in modo equilibrato?

È sempre importante prestare attenzione a un'alimentazione equilibrata. Ma nel caso della profilassi dei DTN gli alimenti normali non permettono un apporto sufficiente di folati.

### 10.4 Arricchimento di alimenti con acido folico

Con il semplice lavoro d'informazione sulla profilassi con acido folico è difficile raggiungere in particolare le donne che non pianificano una gravidanza e le donne dei ceti sociali bassi. Per questo motivo, in molti Paesi a complemento del lavoro d'informazione è promosso l'arricchimento di vari alimenti con acido folico. In Svizzera queste aggiunte di vitamine sono sostanzialmente autorizzate. Secondo l'ordinanza sull'aggiunta di sostanze essenziali o fisiologicamente utili a derrate alimentari (ex ordinanza sul valore nutritivo (DFI, 2005<sup>13</sup>)) è permesso aggiungere alla razione giornaliera dell'alimento<sup>14</sup> al massimo la dose giornaliera di acido folico/folacina raccomandata di 200 µg. Indicazioni sulla presenza di acido folico e sulla quantità devono figurare sull'imballaggio. L'informazione sulle derrate ali-

mentari offerte sfuse deve essere assicurata dal personale di vendita ([http://www.admin.ch/ch/i/rs/817\\_02/a27.html](http://www.admin.ch/ch/i/rs/817_02/a27.html)).

In caso di attuazione coerente, le donne che non vogliono assumere compresse potrebbero optare per questa alternativa (cfr. proposta di menu a pag. 62). La «Stiftung Folsäure Offensive Schweiz» cerca di migliorare a livello commerciale l'apporto di acido folico all'intera popolazione attraverso l'arricchimento di un ventaglio di alimenti con germi di grano ricchi di folati o acido folico sintetico. Nella homepage della Stiftung Folsäure Offensive Schweiz<sup>15</sup> è pubblicato un elenco di prodotti arricchiti. Le donne in età fertile dovrebbero privilegiare i prodotti arricchiti con almeno 200 µg per 100 g, e cioè i prodotti altamente arricchiti. I 0,4 mg di acido folico sintetico supplementari raccomandati per la prevenzione dei DTN possono essere assunti con sicurezza solo con una selezione mirata di prodotti arricchiti (vedi ad esempio la seguente proposta di menu). Occorre inoltre tener presente che il corpo assorbe in media solo l'85 per cento dell'acido folico da alimenti arricchiti.

13 Ordinanza del DFI del 23 novembre 2005 sull'aggiunta di sostanze essenziali o fisiologicamente utili a derrate alimentari; articolo 18 capoverso 2 dell'ordinanza del 23 novembre 2005 sulle derrate alimentari e gli oggetti d'uso (ODerr), RS 817.022.32 (<http://www.admin.ch/ch/d/as/2005/6345.pdf>)

14 Quantità normale assunta giornalmente di un determinato alimento; definita nell'ordinanza per vari alimenti correnti.

15 Il tenore di acido folico dichiarato sull'imballaggio dei prodotti della Stiftung Folsäure Offensive Schweiz è costituito da folati alimentari o dalla somma di folati in germi di grano e acido folico sintetico (nessun calcolo di equivalenti; vedi «Labels»); la Folsäure Offensive promuove anche prodotti arricchiti esclusivamente con acido folico sintetico ([http://www.folsaeure.ch/downloads/files/Info-Magazin\\_d\\_2006.pdf](http://www.folsaeure.ch/downloads/files/Info-Magazin_d_2006.pdf)).

**Esempio di menu con un elevato apporto di folati alimentari<sup>a, b</sup>  
e apporto supplementare degli 0,4 mg di acido folico sintetico  
raccomandati attraverso alimenti arricchiti**

Pasto	Quantità (Unità)	Alimento	Folati alimentari (µg) (= folato equivalente) <sup>c</sup>	Acido folico sintetico (µg)
Colazione	50 g	müesli ai 7 cereali con frutta <sup>d</sup>		200
	180 g	yogurt alla frutta (1 vasetto)	11	
	2 dl	succo Michel Harmony <sup>d</sup>		120
	2 dl	tè nero	10	
Metà mattina	150 g	pesca	24	
	29 g (1 pezzo)	Farmer soft con latte		58
Pranzo	110 g	uova	66	
	150 g	patate	53	
	150 g	spinaci	288	
	100 g	fragole	62	
Metà pomeriggio	30 g	Blévita <sup>d</sup>		60
Cena	100 g	pane bigio	23	
	80 g	Camembert 100% grasso	64	
	30 g	insalata Iceberg	21	
	150 g	pomodori	36	
Per la preparazione dell'insalata e delle uova 30 g olio d'oliva			0	
Totale folati alimentari			658	
Meno 35% di perdite durante la preparazione			230	
<b>Totale Folati alimentari (=folato equivalente)</b>			<b>428</b>	
<b>Totale Acido folico sintetico</b>				<b>438</b>

a Secondo le regole di un'alimentazione equilibrata e variata (5 al giorno): [www.5amTag.ch](http://www.5amTag.ch))

b Per i calcoli sono stati utilizzati i dati relativi ai prodotti crudi.

c In merito alla relazione quantitativa tra folato equivalente, folato alimentare e acido folico sintetico cfr. pag. 8

d Dati nutrizionali in base a [http://www.folsaeure.ch/downloads/files/Info-Magazin\\_d\\_2006.pdf](http://www.folsaeure.ch/downloads/files/Info-Magazin_d_2006.pdf)

Fonte: Dati nutrizionali in base ai dati svizzeri sui valori nutritivi V2.01, PF Zurigo & Ufficio federale della sanità pubblica.

L'arricchimento con acido folico di vari alimenti permette di aumentare l'apporto insufficiente di folati della popolazione. A seconda del prodotto, l'apporto di acido folico migliora l'alimento anche senza una scelta consapevole. È così possibile raggiungere anche le donne che non pianificano una gravidanza, e quelle dei ceti sociali più bassi (Eichholzer, 2001; Kötter, 1999; Hurst, 2000).

**L'apporto di acido folico attraverso l'alimentazione può essere aumentato con:**

- la scelta di alimenti arricchiti con acido folico sintetico
- la scelta di alimenti con un elevato tenore di folati alimentari
- il consumo di tre porzioni di verdura e due porzioni di frutta al giorno
- la preparazione delicata della verdura con poca acqua



### Consumo incontrollato di acido folico

Un'indagine condotta in Inghilterra ha mostrato che la distribuzione del consumo di acido folico da alimenti arricchiti e compresse di acido folico tra la popolazione è piuttosto eterogenea. Una quota notevole della popolazione consuma più di 1 mg di acido folico sintetico al giorno. Un'assunzione cronica incontrollata di simili quantità non è raccomandabile (SACN, 2006).

Siccome in Svizzera non occorre nessuna autorizzazione per arricchire un alimento entro i limiti prescritti, il controllo sui prodotti arricchiti è limitato. Sono inoltre poche le indicazioni su chi consuma questi alimenti (Wälti e Jacob, 2005; Beer-Borst et al., 2005). La rilevazione di Beer-Borst et al. (2005) conferma tuttavia i risultati inglesi nel senso che anche in Svizzera vi sono delle persone che attraverso gli alimenti arricchiti assumono nettamente più acido folico di quanto raccomandato (apporto massimo stimato: 919 µg/giorno per le donne e 1454 µg/giorno per gli uomini). Anche in Svizzera, quindi, l'apporto alle potenziali donne incinte e alla popolazione in generale è probabilmente piuttosto eterogeneo (Tönz, 2007; SACN, 2006).

Per la profilassi dei DTN si raccomanda di integrare un'alimentazione equilibrata, ricca di folati, con compresse contenenti 0,4 mg di acido folico, preferibilmente sotto forma di preparato multivitaminico oppure di assumere i 0,4 mg di acido folico/giorno supplementari raccomandati in modo mirato con alimenti arricchiti con almeno 200 µg di acido folico per 100 g.

Oggi gli esperti ritengono che l'arricchimento generalizzato di un alimento di base con acido folico sarebbe la misura più semplice per raggiungere tutte le potenziali donne incinte. Gli Stati Uniti e il Canada (arricchimento generalizzato dal 1998) nonché il Cile e vari Stati del Centroamerica arricchiscono con successo la farina (vedi pag. 33). Altri Paesi, come ad esempio l'Inghilterra, l'Australia, la Nuova Zelanda e la Germania, s'impegnano attivamente a favore di questa misura (Eichholzer et al., 2006; SACN, 2006; Krawinkel et al., 2006). L'Irlanda ha già effettuato accertamen-

ti preliminari per introdurre l'obbligo di arricchire il pane con acido folico ([www.fsai.ie/publications/reports/folic\\_acid.pdf](http://www.fsai.ie/publications/reports/folic_acid.pdf)).

### Cosa porta l'arricchimento generalizzato di un alimento di base con acido folico e per cosa si contraddistingue rispetto ad altre misure di prevenzione dei DTN?

- Attraverso il consumo sono raggiunti passivamente tutti i gruppi a rischio (a differenza dell'arricchimento facoltativo).
- Diminuiscono le persone affette da DTN (ed eventualmente da altre malformazioni).
- È migliorato l'apporto di acido folico all'intera popolazione.
- Il costo della misura è molto basso.
- Un monitoraggio accurato dello stato dell'acido folico e di altri parametri clinici per stabilire gli effetti dell'arricchimento con acido folico sulla salute assicura l'identificazione degli effetti favorevoli e dei rischi sconosciuti.
- La libertà di scelta è limitata, ma in genere sono disponibili alternative non arricchite (ad esempio il pane bio in Svizzera, il pane integrale negli Stati Uniti).

In Svizzera, la Commissione federale per l'alimentazione ha presentato una domanda di arricchimento generalizzato di un alimento di base (farina panificabile) (Baerlocher et al., 2002). Una perizia elaborata su mandato dell'Ufficio federale della sanità pubblica giunge però alla conclusione che in Svizzera ai sensi del diritto in vigore manca una base giuridica a livello federale per adottare l'«obbligo» di aggiungere acido folico per prevenire delle malattie (<http://www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung/00211/03529/03531/index.html?lang=it>).



---

In sintesi emergono le seguenti possibilità per migliorare la prevenzione dei difetti del tubo neurale:

**Possibili misure di prevenzione dei difetti del tubo neurale**

- Assunzione di preparati a base di acido folico e informazione corrispondente.
- Aumento del consumo di alimenti ricchi di folati.
- Arricchimento di vari alimenti con acido folico (facoltativo o obbligatorio).



## 11 Mettete alla prova le vostre conoscenze sull'acido folico

(Una o più risposte sono corrette)

### 1. L'acido folico è

- (a) un ortaggio
- (b) un minerale
- (c) una vitamina
- (d) un alimento arricchito
- (e) una forma di vitamina C

### 2. I termini acido folico, folato e vitamina B<sub>9</sub>

- (a) sono termini generici per indicare tutti i composti vitaminici con le caratteristiche dell'acido folico
- (b) comprendono i folati alimentari nonché l'acido folico prodotto sinteticamente
- (c) il termine di «acido folico» deriva dal latino «folium» (=foglia)

### 3. Qual è il folato assorbito meglio nell'intestino?

- (a) I folati alimentari presenti naturalmente negli alimenti
- (b) L'acido folico prodotto sinteticamente sotto forma di compresse assunte a digiuno
- (c) L'acido folico sintetico aggiunto agli alimenti (prodotti arricchiti)
- (d) I folati alimentari contenuti negli spinaci

### 4. I seguenti alimenti contengono acido folico naturalmente:

- (a) spinaci
- (b) germi di grano
- (c) fragole
- (d) cavoli
- (e) fegato

### 5. La conservazione e la cottura degli alimenti riducono sensibilmente il tenore di folati alimentari.

- (a) Giusto?
- (b) Sbagliato?

### 6. Quale dei seguenti esempi permette di aumentare maggiormente il consumo di acido folico?

- (a) Un preparato a base di acido folico
- (b) Un elevato consumo di alimenti ricchi di folati come spinaci, cavoli, fragole
- (c) Entrambi a) e b)
- (d) Bere molto succo di mele

### 7. L'acido folico è importante:

- (a) per la divisione e il funzionamento delle cellule
- (b) soprattutto per i tessuti a crescita lenta (a differenza di quelli a crescita rapida)
- (c) per abbassare i valori dell'omocisteina nel sangue (assieme alle vitamine B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>)

### 8. Quali dei seguenti sintomi possono manifestarsi in caso di carenza di acido folico?

- (a) Febbre
- (b) Anemia
- (c) Artrosi
- (d) Difetti della vista

### 9. Le persone hanno tutte bisogno della stessa quantità di acido folico.

- (a) Giusto?
- (b) Sbagliato?

**10. L'acido folico riduce il rischio di:**

- (a) difetti del tubo neurale
- (b) spina bifida
- (c) anencefalia
- (d) schisi labio-maxillo-palatine
- (e) difetti cardiaci congeniti
- (f) malformazioni delle vie urinarie

**11. I difetti del tubo neurale sono malformazioni:**

- (a) degli occhi e delle orecchie
- (b) del midollo spinale e del cervello
- (c) del cuore
- (d) dei polmoni

**12. Qual è il momento ideale per assumere acido folico allo scopo di prevenire i difetti del tubo neurale?**

- (a) Negli ultimi tre mesi di gravidanza
- (b) Solo al momento in cui il medico rileva una carenza di acido folico
- (c) Dopo l'accertamento della gravidanza
- (d) In età fertile e fino a tre mesi dopo la fecondazione dell'ovulo

**13. Quanto acido folico sintetico dovrebbero assumere le donne che vogliono o possono restare incinte?**

- (a) 0.4 mg
- (b) 200 µg
- (c) 10 mg

**14. Oltre a un'alimentazione ricca di folati, le donne in età fertile dovrebbero assumere giornalmente compresse di acido folico anche se non pensano a una gravidanza.**

- (a) Giusto?
- (b) Sbagliato?



## 12 Le risposte giuste al test

### Domanda 1: L'acido folico è:

*La risposta giusta è (c), una vitamina.*

### Domanda 2: I termini acido folico, folato e vitamina B<sub>9</sub>:

*La risposta giusta è (a-c), sono termini generici per indicare tutti i composti vitaminici con le caratteristiche dell'acido folico; comprendono i folati alimentari nonché l'acido folico prodotto sinteticamente; il termine di «acido folico» deriva dal latino «folium» (=foglia).*

### Domanda 3: Qual è il folato assorbito meglio nell'intestino?

*La risposta giusta è (b), l'acido folico prodotto sinteticamente sotto forma di compresse assunte a digiuno. A causa della loro struttura, solo il 50 per cento circa dei folati alimentari è riassorbito nell'intestino. L'acido folico sintetico sotto forma di compresse assunte a digiuno è invece assorbito quasi al 100 per cento e l'acido folico negli alimenti arricchiti all'85 per cento circa.*

### Domanda 4: I seguenti alimenti contengono acido folico naturalmente:

*La risposta giusta è (a-e): oltre agli spinaci, sono una buona fonte di folati nell'alimentazione anche altri ortaggi come ad esempio varie varietà di cavolo (cavoli di Bruxelles, broccoli, cavolfiore), il formentino, i fagioli bianchi nonché il pane integrale, ecc. Sono particolarmente ricchi di folati i germi di grano, i semi di soia e il fegato.*

### Domanda 5: La conservazione e la cottura degli alimenti riducono sensibilmente il tenore di folati alimentari.

*La risposta giusta è (a): siccome i composti contenenti acido folico sono idrosolubili e sensibili alla luce e al calore, anche in caso di preparazione delicata si stima che il 50 per cento dei folati alimentari vada perso. Siccome oltre il 60 per cento del consumo totale di folati proviene da alimenti consumati senza un'ulteriore preparazione, nei valori di riferimento D-A-CH la media delle perdite dovute alla preparazione (tutti gli alimenti, compresi quelli consumati crudi) è stata abbassata dal 50 al 35 per cento (D-A-CH, 2000). Anche durante la conservazione degli alimenti possono verificarsi forti per-*

*dite (<http://www.vitamin-basics.com>). Nel complesso, i folati alimentari sono molto più soggetti a perdite dell'acido folico sintetico.*

### Domanda 6: Quale dei seguenti esempi permette di aumentare maggiormente il consumo di acido folico?

*La risposta giusta è (c), un elevato consumo di alimenti ricchi di folati come spinaci, cavoli, fragole e l'assunzione supplementare di un preparato a base di acido folico.*

### Domanda 7: L'acido folico è importante:

*Le risposte giuste sono (a) e (c): in caso di crescita rapida il fabbisogno di acido folico aumenta. Una carenza di acido folico si manifesta quindi principalmente sotto forma di anemia. Una carenza provoca anche valori alti dell'omocisteina nel sangue (fattore di rischio di malattie cardiovascolari e forse di altre malattie della seconda metà della vita). Il metabolismo dell'acido folico è strettamente legato a quello di altre vitamine del gruppo B (B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>2</sub>).*

### Domanda 8: Quali dei seguenti sintomi possono manifestarsi in caso di carenza di acido folico?

*La risposta giusta è (b): siccome la vitamina svolge un ruolo importante nella divisione cellulare, le carenze di acido folico si manifestano clinicamente soprattutto sotto forma di anemia.*

### Domanda 9: Le persone hanno tutte bisogno della stessa quantità di acido folico.

*La risposta giusta è (b): tutti hanno bisogno di acido folico. Agli adulti sono raccomandati 400 µg di folato equivalente al giorno. Per la profilassi dei DTN dovrebbero essere assunti anche 400 µg (0,4 mg) di acido folico sintetico. È difficile coprire 400 µg di folato equivalente attraverso l'alimentazione ed è impossibile assumere 400 µg di acido folico sintetico sotto forma di folati alimentari. Per la profilassi dei DTN è quindi raccomandato il consumo di preparati a base di acido folico o di alimenti altamente arricchiti di acido folico. Anche le persone che assumono determinati farmaci, fumano o consumano alcol hanno un maggior fabbisogno di acido folico.*

**Domanda 10: L'acido folico riduce il rischio di:**

*La risposta giusta è (a-f).* L'acido folico riduce il rischio di difetti del tubo neurale, i cui due sottogruppi più frequenti sono la spina bifida e l'anencefalia. Vi sono delle indicazioni del fatto che l'acido folico, assieme ad altre vitamine, potrebbe svolgere un ruolo anche nella prevenzione di altre malformazioni, come difetti cardiaci congeniti, schisi labio-maxillo-palatine, malformazioni delle vie urinarie, ecc.

**Domanda 11: I difetti del tubo neurale sono malformazioni:**

*La risposta giusta è (b),* del midollo spinale e del cervello.

**Domanda 12: Qual è il momento ideale per assumere acido folico allo scopo di prevenire i difetti del tubo neurale?**

*La risposta giusta è (d):* il tubo neurale si chiude nei primi 26 giorni dalla fecondazione dell'ovulo, e cioè prima che la maggior parte delle donne scopra di essere incinta. Affinché al momento della chiusura nel tessuto sia presente abbastanza acido folico, alle donne che vorrebbero e potrebbero restare incinte si raccomanda l'assunzione giornaliera continua di 0,4 mg di acido folico sintetico, preferibilmente sotto forma di preparato multivitaminico, fino a 12 settimane dopo l'inizio della gravidanza. Per sfruttare tutte le possibilità preventive, bisognerebbe iniziare subito ad assumere preparati a base di acido folico anche quando vi è già il sospetto di una gravidanza.

**Domanda 13: Quanto acido folico sintetico dovrebbero assumere le donne che vogliono o possono restare incinte?**

*La risposta giusta è (a),* 0.4 mg

**Domanda 14: Oltre a un'alimentazione ricca di folati, le donne in età fertile dovrebbero assumere giornalmente compresse di acido folico anche se non pensano a una gravidanza.**

*La risposta giusta è (a):* nei Paesi occidentali, in media oltre il 40 per cento delle gravidanze non è pianificato. Per questo motivo, tutte le donne che potrebbero restare incinte dovrebbero assumere 0,4 mg di acido folico sintetico al giorno.



## 13 Fonti

- Aebi CH, Bernet-Büttiker V, Hüppi P, Laubscher B, Rudin CH, Zimmermann H, Beeli D. SPSU-Jahresbericht 2006. Bulletin dell'Ufficio federale della sanità pubblica, Berna, 2007; 39: 704–712.
- Addor MC. Prévalence des défauts de fermeture du tube neural (NTD) dans le canton de Vaud 1992 – 2005. Comunicazione personale di dati non pubblicati, 2007.
- Baerlocher K, Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Tönz O. Massnahmen zur Prophylaxe von Neuralrohr-Defekten und zur Verbesserung der Folsäure-Versorgung in der Schweiz. Rapporto del gruppo di lavoro «profilassi con acido folico» della Commissione federale per l'alimentazione, Ufficio federale della sanità pubblica, Berna, 2002.
- BAG/UFSP. Ufficio federale della sanità pubblica. Toxikologische Beurteilung der Anreicherung von Backmehl mit Folsäure. Rapporto non pubblicato dell'Ufficio federale della sanità pubblica, Sezione Tossicologia delle derrate alimentari, 2002.
- Bailey LB, Berry RJ. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: S1213–S1217.
- Beer-Borst S, Costanza MC, Morabia A. Die Bedeutung von «Functional Food» in der Ernährung der erwachsenen Genfer Bevölkerung – eine Bestandesaufnahme. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (ed). 5° rapporto sull'alimentazione in Svizzera, Ufficio federale della sanità pubblica, Berna, 2005; p. 751–766.
- Berry R, Li Z, Erickson J, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong LY, Gindler J, Hong SX, Correa A. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485–1490.
- Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 724–731.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578–1588.
- Botto L, Moore C, Khoury M, Erickson J. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509–1519.
- Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. *Am J Med Genet* 2003; 121A: 95–101.
- Butterworth CE, Bendich A. Folic acid and the prevention of birth defects. *Ann Rev Nutr* 1996; 16: 73–97.
- Camenzind-Frey E, Sutter-Leuzinger A, Schmid A, Sieber R. Beurteilung des Verbrauchs und angenäherten Verzehrs an Nahrungsenergie und Nährstoffen. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (eds). 5° rapporto sull'alimentazione in Svizzera. Ufficio federale della sanità pubblica, Berna, 2005; p. 25–36.
- CDC (Center for Disease Control and Prevention). Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age – United States, 1995 and 1998. *MMWR* 1999; 48: 325–327.
- Clarke R. Vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, and the prevention of dementia. *N Engl J Med* 2006; 354: 2817–2819.
- Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein RI, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Robertson DJ, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Mandel JS, Mott LA, Pearson LH, Barry EL, Rees JR, Marcon N, Saibil F, Ueland PM, Greenberg ER; Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297: 2351–2359.
- COMA. Committee on Medical Aspects of Food Policy. Folic acid and the prevention of disease. Report on Health and Social subjects (50), The stationery office, Londra, 2000.
- Czeizel A, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–1835.
- Czeizel A, Météneki J, Dudas I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes. *Acta Genet Med Gemellol* 1994; 43: 175–184.
- Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996; 62: 179–183.
- Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 2004; 1: 50–61.

- D-A-CH: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Società svizzera di nutrizione, Associazione svizzera per l'alimentazione. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau/Braus-Verlag, Francoforte, 2000.
- Daly LE, Kirke P, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural-tube defects, implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 1698–1702.
- Daly S, Mills J, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN, Weir DG, Scott JM. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997; 350: 1666–1669.
- De Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Growing gap in folic acid intake with respect to level of education in the Netherlands. *Community Genet* 2007; 10: 93–96.
- De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, Evans JA, Van den Hof MC, Zimmer P, Crowley M, Fernandez B, Lee NS, Niyonsenga T. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357: 135–142.
- Dockerty JD, Herbison P, Skegg DC, Elwood M. Vitamin and mineral supplements in pregnancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study. *BMC Public Health* 2007; 7: 136.
- DRI. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B<sub>6</sub>, folate, vitamin B<sub>12</sub>, pantothenic acid, biotin, and choline: a report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its panel on folate, other B vitamins, and choline and subcommittee on upper reference levels of nutrients. National Academy Press, Washington, DC, 1998.
- EFSA: European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Calcium L-Methylfolate. *The EFSA Journal* 2004; 135: 1–20.
- Eichholzer M. Interventionsstrategien zur Prävention von Neuralrohrdefekten. Rapporto non pubblicato su mandato dell'Ufficio federale della sanità pubblica, Servizio nutrizione (credito n. 00.000525), 2001.
- Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Eichholzer M, Lüthy J, Moser U, Stähelin HB, Gutzwiller F. Sicherheitsaspekte der Folsäure für die Gesamtbevölkerung. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91: 7–16.
- Eichholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid: a public health challenge. *Lancet* 2006; 367: 1352–1361.
- Eichholzer M. Ist zu niedriges oder zu hohes Körpergewicht auch ein Risiko für Neuralrohrdefekte? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006; 95: 2019–2026.
- Eichholzer M. Reduziert die perikonzeptionelle Gabe von Folsäure auch das Risiko von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2007; 96: 1531–1537.
- Elwood JM, Little J, Elwood JH. Epidemiology and control of neural tube defects. Vol. 20 of Monographs in epidemiology and biostatistics, Oxford University Press, Oxford, Inghilterra, 1992.
- Ericson A, Källen B, Aberg A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Research* 2001; 4: 63–66.
- Faeh D, Chioloro A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 745–756.
- Fleming A. The role of folate in the prevention of neural tube defects: human and animal studies. *Nutr Rev* 2001; 59: S13–S23.
- Folstein M, Liu T, Peter I, Buell J, Arsenault L, Scott T, Qiu WW. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 861–867.
- Foreman NK. Maternal diet and primitive neuroectodermal brain tumors in children. *New Engl J Med* 1993; 329: 1963.
- Fowler B, Litynski P. Comunicazione personale, 2002.
- French AE, Grant R, Weitzman S, Ray JG, Vermeulen MJ, Sung L, Greenberg M, Koren G. Folic acid fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 288–294.
- George L, Granath F, Johansson AL, Olander B, Cnattingius S. Risks of repeated miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiology* 2006; 20: 119–126.
- Gindler J, Li Z, Berry RJ, Zheng J, Correa A, Sun X, Wong L, Cheng L, Erickson JD, Wang Y, Tong Q; Jiaying City Collaborative Project on Neural Tube Defect Prevention. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet* 2001; 358: 796–800.
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 517–524.
- Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, Chanarin I, Reynolds EH. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990; 336: 392–395.
- Gutzwiller F, Paccaud F. Sozial- und Präventivmedizin. Public Health. 3a edizione, Huber, Berna, 2007.



- Haggarty P, McCallum H, McBain H, Andrews K, Duthie S, McNeill G, Templeton A, Haites N, Campbell D, Bhattacharya S. Effect of B vitamins and genetics on success of invitro fertilisation: prospective cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1513–1519.
- Hook EB, Czeizel AE. Can terathanasia explain the protective effect of folic acid supplementation on birth defects? *Lancet* 1997; 350: 513–515.
- Hurst J. Folsäure in der Prävention von Spina bifida: Wie können die wissenschaftlichen Erkenntnisse mit Hilfe von Supplementen umgesetzt werden? Tesi, studio postdiploma in alimentazione umana, PF Zurigo, 2000.
- Jacob S. Wie ernähren sich die potenziell Schwangere und die Schwangere. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149 (Suppl. 1): S7–S16.
- James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, Yi P, Tafoya DL, Swenson DH, Wilson VL, Gaylor DW. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 495–501.
- Jans-Ruggli S, Baerlocher K. Kenntnisse über Folsäure und Folsäurestatus bei Müttern. Häufige Einnahme von Folsäuresupplementen, aber ungenügende Prävention von Neuralrohrdefekten. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (ed). 5° rapporto sull'alimentazione in Svizzera. Ufficio federale della sanità pubblica, Berna, 2005; p. 71–86.
- Kapusta L, Haagmans ML, Steegers EA, Cuypers MH, Blom HJ, Eskes TK. Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr* 1999; 135: 773–774.
- Katz J, West KP, Khattry SK, LeClerq SC, Christian P, Pradhan EK, Shrestha SR. Twinning rates and survival of twins in rural Nepal. *Intern J Epidemiol* 2001; 30: 802–807.
- Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1123–1128.
- Kötter L. Folic acid and prevention of spina bifida: how is the scientific evidence implemented in various countries. Tesi, studio postdiploma in alimentazione umana, PF Zurigo, 1999.
- Krawinkel M, Brönstrup A, Bechthold A, Biesalski HK, Boeing H, Elmadfa I, Hesecker H, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Oberritter H, Stehle P. Strategien zur Verbesserung der Folatversorgung in Deutschland – Nutzen und Risiken. *Presa di posizione della Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Ernährungs-Umschau* 2006; 53: 424–429 e 468–478.
- Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämsswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 156–161.
- Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995; 6: 212–218.
- Li Z, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, Zheng J, Erickson D, Wang Y. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003; 361: 380–384.
- Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G, Rosenberg IH. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1325–1329.
- Mathews F, Yudkin P, Neil A. Folates in the periconceptional period: are women getting enough? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 954–959.
- Mathews F, Murphy M, Wald N. Twinning and folic acid use (letter). *Lancet* 1999; 353: 291–292.
- McGovern E, Moss H, Grewal G, Taylor A, Björnsson S, Pell J. Factors affecting the use of folic acid supplements in pregnant women in Glasgow. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 635–637.
- Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, Freedman AN, Baptiste MS, Mahoney MC. Gravid health status, medication use and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 996–1001.
- Michie C, Chambers J, Abramsky L, Kooner J. Folate deficiency, neural tube defects and cardiac disease in UK Indians and Pakistanis. *Lancet* 1998; 351: 1105.
- Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet* 2004; 364: 1885–1895.
- Moyers S, Bailey LB. Fetal malformations and folate metabolism: review and recent evidence. *Nutr Rev* 2001; 59: 215–235.
- MRC vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–137.
- Muggli EE, Halliday JL. Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *Med J Aust* 2007; 186: 243–248.
- Muller F. Prenatal biochemical screening for neural tube defects. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 433–435.

- Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia JP, Pollok BH. Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology* 2002; 13: 575–580.
- Preston-Martin S, Pogada JM, Mueller BA, Lubin F, Holly EA. Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer* 1998; Suppl 11: 17–22.
- Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG* 2004; 111: 399–408.
- Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willett WC, Selhub J, Xu X. Preconception folate and vitamin B<sub>9</sub> status and clinical spontaneous abortion in Chinese women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 107–113.
- Ross JA, Blair CK, Olshan AF, Robison LL, Smith FO, Heerema NA, Roesler M. Periconceptional vitamin use and leukaemia risk in children with Down Syndrome. *Cancer* 2005; 95: 1786–1794.
- SACN. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Folate and Disease prevention. TSO, Londra, 2006 ([http://www.sacn.gov.uk/pdfs/folate\\_and\\_disease\\_prevention\\_report.pdf](http://www.sacn.gov.uk/pdfs/folate_and_disease_prevention_report.pdf)).
- Sadler TW. *Medizinische Embryologie*. 10a edizione corretta, Georg Thieme Verlag, Stoccarda, 2003.
- Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113: 825–828.
- SCF, Opinion of the Scientific Committee on Food on The Tolerable Upper Intake Level of Folate. *SCF Opinions*, 28 Novembre 2000; p. 1–13.
- Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM, Olson JE, Therneau TM, Folsom AR. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer alcohol associated risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology* 2001; 12: 420–428.
- Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, Selvin S, Schaffer DM. Food fortification with folic acid and twinning among California infants. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 137–140.
- Signore C, Mills JL, Cox C, Trumble AC. Effects of folic acid fortification on twin gestation rates. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 757–762.
- Smithells R, Sheppard S, Schorah C. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child* 1976; 51: 944–950.
- Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, Sheppard S, Harris R, Read AP, Fielding DW, Walker S, Schorah CJ, Wild J. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; 1: 1027–1031.
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. DACH-LIGA Homo-cystein: Consensus Paper on the Rational Clinical Use of Homocysteine, Folic Acid and B-Vitamins in Cardiovascular and Thrombotic Diseases: Guidelines and Recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1392–1403.
- Sutton LN. Fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 175–188.
- Thompson JR, FitzGerald P, Willoughby MLN, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet* 2001; 358: 1935–1940.
- Tönz O, Lüthy J, Raunhardt O. Folsäure zur Verhütung von Neuralrohrdefekten. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 177–187.
- Tönz O. Das präventive Potential der Folsäure. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (ed). 5° rapporto sull'alimentazione. Ufficio federale della sanità pubblica, Berna, 2005; p. 597–621.
- Tönz O. Folsäure – freiwilliger Zusatz bei diversen Lebensmitteln oder obligate Anreicherung eines Grundnahrungsmittels. *Ther Umsch* 2007; 64: 171–176.
- Tönz O. Inzidenzberechnung auf Grund der EUROCAT-Daten aus Lausanne (Addor 2007) und Zürich (Schweiz Med Wschr 2000;139:1326–1331) 2008; comunicazione personale.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565–575.
- Umstad MP, Gronow MJ. Multiple pregnancy: a modern epidemic? *Med J* agosto 2003; 178: 613–615.
- Van Rooij IA, Ocké MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Prev Med* 2004; 39: 689–694.
- Velie EM, Block G, Shaw GM, Samuels SJ, Schaffer DM, Kulldorff M. Maternal supplemental and dietary zinc intake and the occurrence of neural tube defects in California. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 605–616.
- Venn BJ, Green TJ, Moser R, McKenzie JE, Skeaff CM, Mann J. Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age supplemented with [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid. *J Nutr* 2002; 132: 3353–3355.

- Wälti MK, Jacob S. Angereicherte Lebensmittel in der Schweiz. In: Eichholzer M, Camenzind-Frey E, Matzke A, Amadò R, Ballmer P et al. (ed). 5° rapporto sull'alimentazione in Svizzera. Ufficio federale della sanità pubblica, Berna, 2005; p. 767–778.
- Wald N, Hackshaw A. Folic acid and prevention of neural-tube defects (letter). *Lancet* 1997; 350: 664–665.
- Waller DK, Tita AT, Annegers JF. Rates of twinning before and after fortification of foods in the US with folic acid, Texas, 1996 to 1998. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 378–383.
- Wang H, Berry R, Li Z, Gindler J, Correa A, Wong Ly, Wang Y. Multiple births among women who took folic acid during early pregnancy-Sino-US NTD Project. *Paediatric Perinatal Epidemiol* 2001; 15: A35.
- Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876–1882.
- Ward M, Hutton J, Mc Donnell R, Bachir N, Scallan E, O'Leary M, Hoey J, Doyle A, Delany V, Sayers G. Folic acid supplements to prevent neural tube defects: trends in East of Ireland 1996–2002. *Ir Med J* 2004; 97: 274–276.
- Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. Socioeconomic status, neighbourhood social conditions, and neural tube defects. *Am J Public Health* 1998; 88: 1674–1680.
- WCRF & AICR. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective. AICR, Washington DC, 2007.
- Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConaughey DR, Abyholm F, Vindenes H, Vollset SE, Dreven CA. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ* 2007; 334: 464–467.
- Wild J. Girls should be taught at school about importance of folic acid. *BMJ* 1996; 312: 974.
- Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006; 113: 1335–1343.
- Yazdy MM, Honein MA, Xing J. Reduction in orofacial clefts following folic acid fortification of the U.S. grain supply. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 16–23.

## 14 Indirizzi di contatto

Ufficio federale della sanità pubblica UFSP  
3003 Berna  
[www.bag.admin.ch](http://www.bag.admin.ch)

Società svizzera di nutrizione SSN  
Schwarztorstrasse 87  
Postfach 8333  
3001 Berna  
[www.sge-ssn.ch](http://www.sge-ssn.ch)  
[www.nutrinfo.ch](http://www.nutrinfo.ch)

«Stiftung Folsäure Offensive Schweiz»  
Hinterbergstrasse 47  
6312 Steinhausen  
[www.folsaeure.ch](http://www.folsaeure.ch)

SBH. Schweizerische Vereinigung zugunsten von Personen mit Spina bifida und Hydrocephalus.  
Willimann Brigit (segretariato)  
Schulrain 3  
6276 Hohenrain  
[www.spina-hydro.ch](http://www.spina-hydro.ch)

Associazione svizzera dietiste diplomate  
Stadthof  
Bahnhofstrasse 7b  
6210 Sursee  
[www.svde-asdd.ch](http://www.svde-asdd.ch)

Società svizzera di ginecologia e ostetricia SGGG  
Giacomettistrasse 36  
3006 Berna  
www.sggg.ch

Federazione svizzera delle levatrici  
Rosenweg 25 C  
3000 Berna 23  
www.hebamme.ch

pharmaSuisse, Società svizzera dei farmacisti  
Stationsstrasse 12  
Casella postale  
3097 Berna – Liebefeld  
www.pharmasuisse.org

Schweizerischer Drogistenverband  
Nidaugasse 15  
2502 Bienne  
www.drogistenverband.ch

## Ringraziamenti

Si ringrazia vivamente:

la dott.ssa Marie-Claude Addor, medico associato, Service de Génétique Médicale, Maternité, CHUV Losanna, per i suoi dati sulla prevalenza di DTN nel Cantone di Vaud nonché la prof.ssa Helen Dolk, capoprogetto del registro centrale EUROCAT nell'Ulster, per i dati europei di confronto (e il grafico a pag. 56);

il dott. med. Dan Georgescu, capo servizio presso la Psychiatrische Klinik Königsfelden di Brugg, per l'ampia documentazione scientifica in materia di acido folico e demenze o depressioni nonché sulle possibili ripercussioni di una supplementazione di acido folico sulle conseguenze neuropsichiatriche di una carenza di vitamina B<sub>12</sub>;

Evelyne Battaglia Richi, Dietista diplomata HF e membro della commissione federale per l'alimentazione, per l'accurata revisione dell'opuscolo e del flyer.

