

**Valutazione di rischi e dei benefici
derivanti dagli interventi di fortificazione
degli alimenti:
l'esempio dell'acido folico**

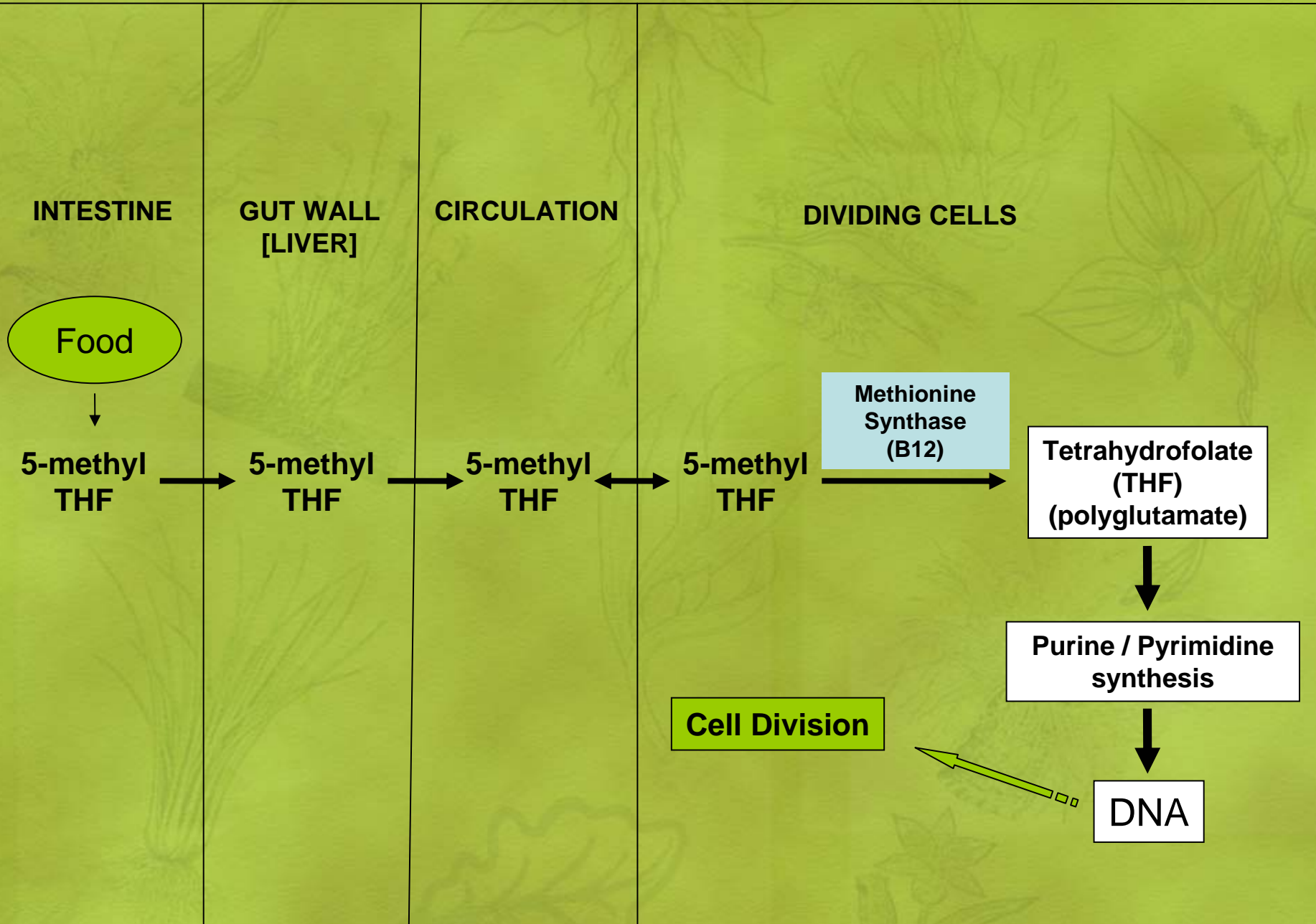


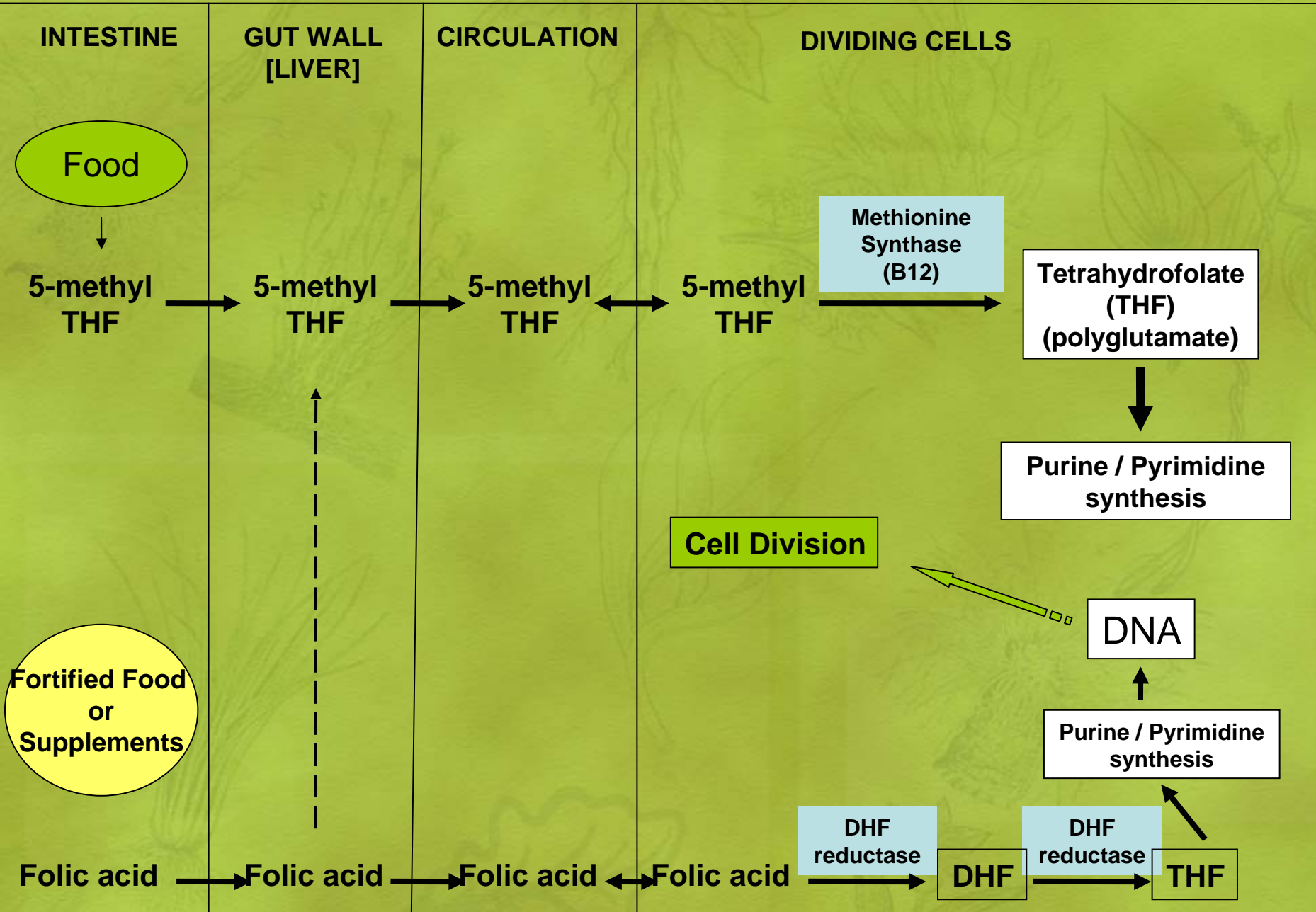
Alberto Mantovani e Francesca Baldi

**Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria
Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza
Alimentare**

Acido Folico: vitamina essenziale

- Sintesi e metilazione del DNA (embrione, emopoiesi)
- Corretta sintesi di aminoacidi
- carenza = aumentata produzione di omocisteina = aumento rischio cardiovascolare
- Acido folico (AF): forma sintetica, stabile, (supplementi, alimenti fortificati)
- Folati **negli alimenti**: forme naturali, stabilità/attività variabili, ma gen. 50% di AF)
- Folati **biologicamente attivi**: le forme attive nell'organismo





Quindi, solo somministrando AF (**e non folati naturalmente presenti negli alimenti**) attraverso supplementi/alimenti fortificati abbiamo una diretta esposizione della cellula ad AF

Ma PERCHE' FORTIFICARE ?

MATERIALE DI BASE

- Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione dei Difetti Congeniti (<http://www.iss.it/cnmr/acid/>)
- ESCO Group EFSA Uppsala 2009
<http://www.efsa.europa.eu/en/events/event/corporate090121.htm>
- Hoekstra et al. Integrated risk-benefit analysis: method development with folic acid as example (Food Chem Toxicol, 2008, 46: 895-909)

I FATTI CONSOLIDATI

(S. Ruggeri et al, Rapporti IstiSan 06/34, 2006)

Gli alimenti ricchi in folati

alimenti di origine vegetale quali carciofi, spinaci, broccoli, legumi, agrumi (arance, pompelmi, clementine), kiwi e fragole

La presenza dei folati è **minore negli alimenti di origine animale** con l'eccezione di uova, in minor misura latte e frattaglie (es. fegato e rene)

Il lievito di birra è l'alimento con più elevati contenuti in folati: 1,25 mg/100g.

I folati negli alimenti vanno misurati in termini di bioequivalenza con AF (e tenendo presenti le perdite di cottura)

I FATTI CONSOLIDATI

- Il fabbisogno ottimale di AF varia da paese a paese in un intervallo di 0,2- 0,4 mg/giorno (per un adulto sano ESCO Report 2009)
- Nella donna in gravidanza il fabbisogno raddoppia (in Italia raccomandato 0,4 mg/giorno)
- Un corretto apporto di acido folico:
 - riduce l'incidenza di difetti del tubo neurale del 50-70% e di altre malformazioni (palatoschisi, difetti degli arti) del 20-30% (effetto protettivo + evidente nelle popolazioni carenti)
 - previene l'anemia megaloblastica (insieme alla vitamina B12)
 - riduce il rischio di diversi tipi di cancro (effetto protettivo + evidente nei gruppi a rischio)
 - riduce i livelli di omocisteina (potenzialmente associati a patologie cardiovascolari e neurologiche.)

I FATTI CONSOLIDATI

- Alcuni fattori di rischio aumentano il fabbisogno di AF, anche interferendo con l'assorbimento o l'utilizzo: malassorbimento, diabete, farmaci (antiepilettici, trimetoprim), fumo di sigaretta, fattori alimentari (es, cibi che alterano il pH intestinale, carenza di zinco, eccessivo consumo di cibi quali legumi e cavoli, consumo eccessivo e cronico di alcol), contaminanti (arsenico -*Bangla Desh*-, fumonisia B1)
- Un eccesso di AF può “**mascherare**” l'insorgenza di anemia megaloblastica da carenza di vitamina B12: la carenza, pertanto, “lavora in silenzio” sino allo sviluppo di danni neurologici irreversibili (carenza B12: potenzialmente importante in anziani -ridotto assorbimento- e vegetariani/vegani)
- Raccomandato di non superare (a lungo termine) il limite massimo tollerato di **1 mg/giorno**

MA ABBIAMO BISOGNO DI PIU' ACIDO FOLICO ?

- Una buona parte della popolazione ha una lieve carenza (Carnovali et al., Rapp Istisan 06/34)
- Italia “**dieta mediterranea**”: media 0,213 mg/giorno (come altri Paesi EU) nessun effetto clinico, ma aumento di vulnerabilità ad altri fattori (es. + omocisteina)
- L'Italia ha una incidenza di DTN (ma non di altre malformazioni prevenibili con AF) nettamente minore di popolazioni anglosassoni o turche (interazioni geni-dieta-ambiente), cioè 0,5:1000.
- Una diffusa e corretta supplementazione periconcezionale porterebbe (considerando cautelativamente una riduzione del 20-40% delle diverse malformazioni) a prevenire la nascita di 1.500 bambini malformati (Pierini et al., Rapp Istisan 06/34)

QUALI STRATEGIE ?

- **Promozione di stili alimentari salutari** (a lungo termine, differenze socioculturali)
- **Supplementazione periconcezionale** nei tempi (1 mese prima e 3 mesi dopo) e dosi corretti. Efficacissima, se coinvolge anche le donne che non escludono attivamente la gravidanza (non copre le gravidanze inattese, differenze socioculturali)
- La **fortificazione generalizzata** di un alimento base (la farina di grano, ad es.): copre tutti, assicura il fabbisogno minimo, non è in contrasto con la supplementazione periconcezionale per proteggere la gravidanza (adottata negli USA, Canada, Israele, Cile)
- **Uso di alimenti fortificati e supplementi**: promozione (anche commerciale, “health claims”) dell'uso di alimenti fortificati ed integratori
- **NB: USA e Canada hanno ambedue**

QUINDI,

La fortificazione fornisce AF (**non folati**) a tutti.

E qui viene fuori il problema.

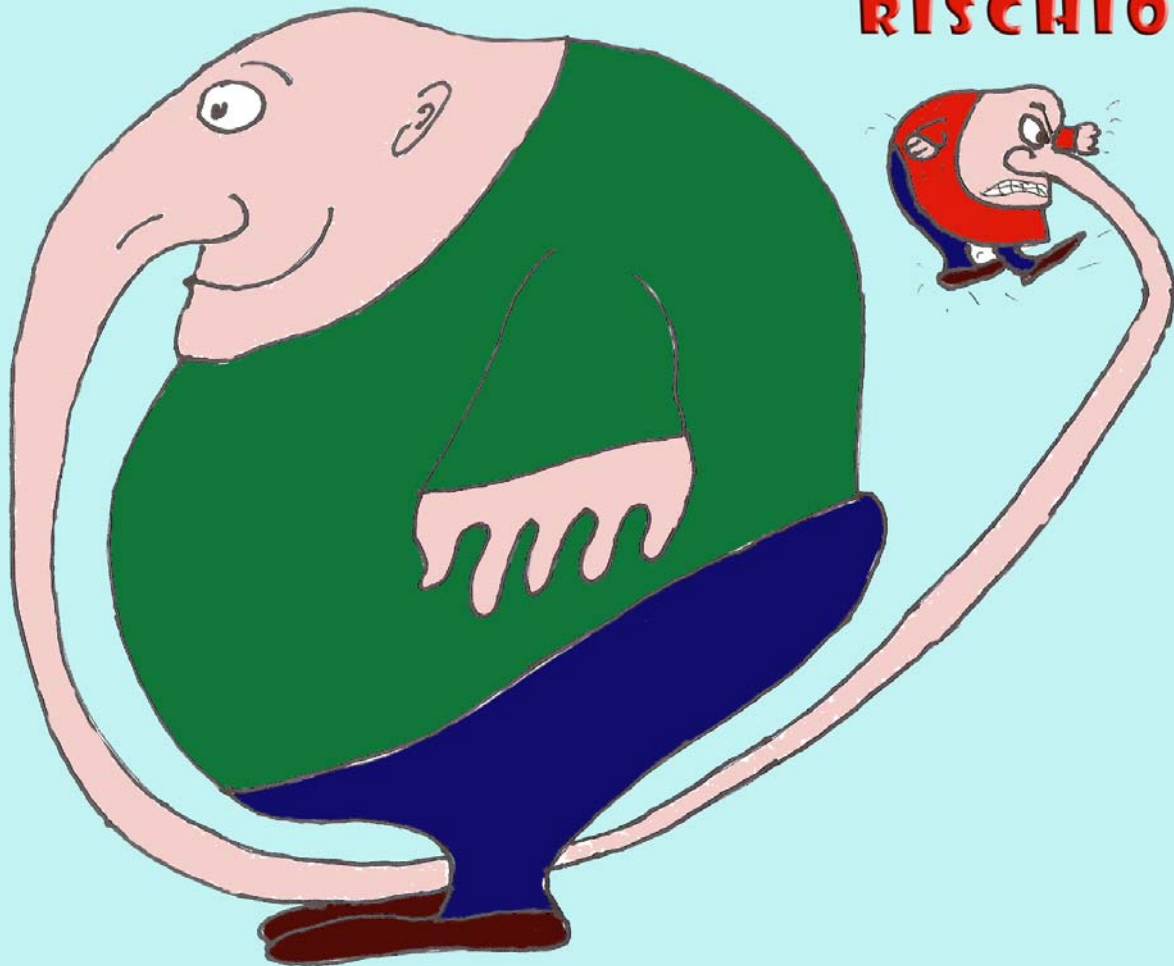
Perché, se l'evidenza degli effetti protettivi dell'AF
è molto vasta

Vi è un'evidenza, più limitata e più recente,

Ma preoccupante.

BENEFICIO

RISCHIO



E la possiamo riassumere così:

- **La fortificazione fa comparire livelli significativi di AF libero nel siero di tutta la popolazione**
- **Vi sono evidenze di interferenze con la vitamina B12 nella popolazione anziana**
- **Vi sono evidenze biologicamente plausibili di un'azione di AF ad alti livelli come promotore tumorale (trasformazione maligna di lesioni benigne)**

A che livelli compare AF libero ?

In adulti sani, dopo 14 settimane, livelli significativi di AF comparivano con un consumo giornaliero (supplementi) di 0,4 mg/giorno, ma non \leq 0,2 mg/giorno

Sweeney MR, McPartlin J, Scott J. Folic acid fortification and public health: Report on threshold doses above which unmetabolised folic acid appear in serum BMC Public Health. 2007 Mar 22;7:41.

Interazione con vit B12: un problema reale?

Studi nella popolazione > 65a USA

(Morris et al., Am J Clin Nutr 2007; Selhub et al., PNAS 2007; Morris et al., Am J Clin Nutr. 2010)

Incremento di frazione di popolazione ($\leq 5\%$) con alta folatemia-bassa vitamina B12 ed elevato rischio di anemia e deficit cognitivo.

Presenza di AF non metabolizzato (33% dei soggetti) associato con rischio di anemia* e deficit cognitivo in presenza di bassa vitamina B12 e consumo di alcolici*

Inattesa prevalenza $\geq 5\%$ di carenza di vitamina B12 in donne canadesi in età fertile 9 anni dopo fortificazione: ? (Ray et al., QJM, 2008)

Eccesso di FA e cancro

Ipotesi di lavoro: apporto adeguato = **fattore preventivo, soprattutto in soggetti a rischio di carenza (es. fumatori, bevitori)**

Apporto eccessivo = **non offre ulteriore protezione, può agire come promotore di crescita/trasformazione neoplastica di lesioni benigne frequenti.**

**Riconosciuta plausibilità biologica dell'ipotesi :
ad es., similarità cellule embrionali/tumorali,
elevato FRalfa nei tumori di origine epiteliale**

FA e cancro

PROBLEMA PRINCIPALE:

- **Cancro colon-rettale:**

aumenti in USA e Cile con inizio di fortificazione ed indipendente da diagnosi (Mason et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2007; Hirsch et al., Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009)

Effetto **protettivo** di bassi folati (≤ 6.8 nmol/L plasma) con adeguata B12 (Dahlin et al., Int J Cancer. 2008)

- **Da considerare anche il cancro mammario:**

elevato rischio con > 15.8 ng/ml (> 36 nmol/liter) nel plasma (soprattutto post-menopausale, ER- e PR-+) (Lin et al., Am J Clin Nutr. 2008)

Studio sperimentale su ratto: fortificazione alimentare durante la gravidanza e dopo lo svezzamento aumenta la suscettibilità all'induzione di cancro mammario (Li et al., Cancer Res. 2010)

Plausibilita' biologica ?

(presentazione al workshop Europeo sull'acido folico, Berlino, 2007)

- Somiglianza tessuti embrionali/cancro per quanto riguarda il **metabolismo di purine/pirimidine** (Nijhout, Theor Biol Med Model. 2006)
- Il **recettore alfa dei folati** (principale trasportatore intracellulare) è fortemente espresso in specifici tumori epiteliali (Kelemen Int J Cancer 2006)
- Lo status dei folati modula i **microRNA** (Marsit et al., *Cancer Res.* 2006)
- Interazioni con altri fattori (dietetici, ambientali, **vitamine, metalli, polifenoli, micotossine??**)

Altri rischi ? (rass. Smith et al., Am j. Clin Nutr., 2008)

- **Immunità** Correlazione fra assunzione > 700 mcg/die (> 400 mcg FA da supplementi) e ridotta attività NK in donne postmenopausa: correlazione NON con i folati plasmatici, ma con FA libero.

E poi alcuni casi particolari (di cui bisogna tenere conto) ed ipotesi suggestive

- Interferenze con farmaci (metotrexato per cancro, artrite reumatoide, antimalaria) ?
- Modulazione della metilazione del DNA: effetti epigenetici/transgenerazionali ???

Domanda N.1

- **Dobbiamo rivedere la UL di 1 mg/die per l'acido folico ?**
- Sinora **NO**.
- Gli studi sperimentali che mostrano un effetto di promozione tumorale nei roditori **sono fatti ad alte dosi** (es. 5mg kg/dieta nel ratto Li et al. Cancer Res. 2010)
- **PERO'** maggiori dati su eventuali suscettibilità genetiche (polimorfismi del metabolismo dei folati molto numerosi)
- E assenza di dati degli **effetti a lungo termine di alto AF su bambini/adolescenti**

Domanda N.2

Il livello di 1 mg/giorno è superabile con la fortificazione ?

SI'

- **A.** paesi forti consumatori di farine e farinacei come l'Italia: il livello di fortificazione obbligatoria negli USA (0,14 mg/100 g farina) porterebbe ad un'assunzione giornaliera media di 0,58 mg/die nell'adulto (Baldi e Mantovani Rapp Istisan 06/34) (considerare che nel ragazzo di 11-13 anni e adolescente la UL è 0,6-0.8 mg/giorno)
- **B.** Ove coesistano la fortificazione generalizzata e la promozione di alimenti fortificati e integratori

Domanda N.3

Proviamo a ragionare in termini non di assunzione, ma di biomarkers

- **gli studi disponibili sono comparabili ?**
- **Molto spesso NO**
- **(ng, nMol, in plasma, siero, e poco usati i livelli negli eritrociti, che pure sarebbe il marker migliore)**
- **Il biomarker potenzialmente importante: FA libero non metabolizzato e che può sfuggire i meccanismi di autoregolazione**

Domanda N.3 seguito

- Dati irlandesi (comunicazione personale di JM Scott) forte incidenza di DTN, forse sensibilità diffusa al consumo di AF attraverso alimenti fortificati/integratori

ALTI LIVELLI =

- >1000 ng/mL folati (2265nM) negli eritrociti che corrispondono a
- >20 ng/mL (45 nmol/L) nel siero
- 10-30% (siero): maggiore nella popolazione > 65, minore nelle donne < 65)
- < 3% donne in età fertile (biomarker eritrociti)
- Frazione carente: 2-7% (ambedue i biomarker: minore nei bambini, maggiore nelle donne)

Domanda N.4 Che fare?

1. EFSA: in nessun caso è accettabile la situazione USA/Canada in cui coesistono:

- La fortificazione obbligatoria
- Una forte promozione della fortificazione volontaria
- Largo consumo di integratori

(posizione irlandese: una controllata fortificazione obbligatoria è quanto serve per proteggere le gravidanze - paese con grave problema di malformazioni- ed **EVITARE** il consumo selvaggio di integratori ed alimenti fortificati, con i conseguenti eccessi)

Domanda N.4 Che fare?

2. Qualunque azione verso la fortificazione deve tenere conto:

- delle caratteristiche degli stili alimentari nazionali (in Italia abbiamo almeno 3-4 diete “macroregionali”)
- della distribuzione dei valori di consumo (Es., valore medio del 1° vs. 4° quartile)
- delle differenze che possono essere legate all'età ed al genere (ad es., le giovani donne possono essere minori consumatrici di farinacei dei maschi di una certa età)

Tenere presente che l'AF è un modello CRITICO per il R/B, in quanto Rischio e Beneficio sono diversamente distribuiti in diversi gruppi (donne in età fertile vs. adulti/anziani con patologie benigne)

Domanda N.4 Che fare?

- Nei paesi dove si effettua la fortificazione **rivedere i livelli di AF:**

Un recente lavoro (Tighe et al., Am J Clin Nutr. 2011) dimostra come 0.2 mg/d di AF possono, se amministrati per almeno 6 mesi, diminuire efficacemente la concentrazione di omocisteina (marker di carenza di folati correlato con patologie cardiovascolari e neurologiche).

Soprattutto considerando che non sono stati rilevati effetti maggiormente protettivi con dosi a 0,4-0,8 mg/d.

Domanda N.4 Che fare?

Esistono altre alternative più sicure ! (posizione del Network Italiano AF coordinato dall'ISS)

- Diffondere la **supplementazione periconcezionale**, con attenzione alle gravidanze a rischio (precedente NTD, malassorbimento, farmaci antiepilettici)
- Sostegno ad **un'alimentazione sana ed equilibrata**, che può voler dire anche *ricerca e sviluppo* su prodotti (es. nuovi cultivar) naturalmente ricchi in folati e possibile arricchimento di adeguate matrici alimentari (es. uova)

Domanda N.5 Cosa occorre sapere ancora?

Oltre a quanto già detto, Alcuni esempi:

- Vedere il problema AF nel contesto del rapporto con altri nutrienti (B12, ma anche Zn importante per le malformazioni!)
- Standardizzare i biomarker, indispensabili per valutare lo status “folati” nelle diverse fasce di popolazione, e valutare i fattori (non solo alimentari: fumo, malattie metaboliche, farmaci, ambiente) che modulano tale status

That's all Folks...

