

L'Acido Folico e la Rete dei Ginecologi Extra Ospedalieri



Francesco Libero Giorgino
Presidente A.G.E.O.

Associazione Ginecologi Extra Ospedalieri



WWW
AGEO
-federazione
.it

A.G.E.O.

Associazione Ginecologi Extra Ospedalieri

SITO INTERNET: *www.ageo-federazione.it*

Segreteria AGEO: Tel. 051 470416 - Fax 051 480582

2006/2

Progetto Globale Salute Donna



2006/2

Progetto Globale Salute Donna

A.G.E.O.

Associazione
Ginecologi
Extra
Ospedalieri



Progetto Globale Salute Donna

Editor
Francesco Libero Giorgino

2006/2

A.G.E.O.

Associazione
Ginecologi
Extra
Ospedalieri



Editor in Chief

Francesco Libero Giorgino
Presidente AGEO
Associazione Ginecologi Extra Ospedalieri

Editorial Board

Maurizio Benato, *Padova* - Maurizio Bossi, *Milano* -
Alberto Mantovani, *Roma* - Maurizio Carta, *Palermo* -
Maurizio Clementi, *Padova* - Vito Console, *Milano* -
Lamberto Coppola, *Nardò* - Giovanni Corsello, *Palermo* -
Melchiorre Fidelbo, *Catania* - Antonio Luperto, *Casarano* -
Gioia Montanari, *Torino* - Carla Navone, *Pietra Ligure (SV)* -
Maria Antonella Palmeri, *Palermo* - Roberto Senatori, *Roma* -
Riccarda Triolo, *Pistoia* - Alessandro Valdiserri, *Bologna* -
Sandro Viglino, *Genova* - Gabriele Viti, *Cortona* -
Claudio Zanardi, *Bologna* - Vincenzo Zara, *Lecce*



Emilio Arisi

Vito Console

Nutrire la vita

Consigli utili
per l'alimentazione durante
l'allattamento al seno

2

Progetto
Globale
Salute
Donna



EDITEAM spa
GRUPPO EDITORIALE

Messaggio Chiave

- **Prevenzione primaria delle anomalie congenite oggi**
 - **Possibile oggi**
 - **0.4 mg di AF/die**
 - **Se assunto regolarmente durante il periodo periconcezionale**

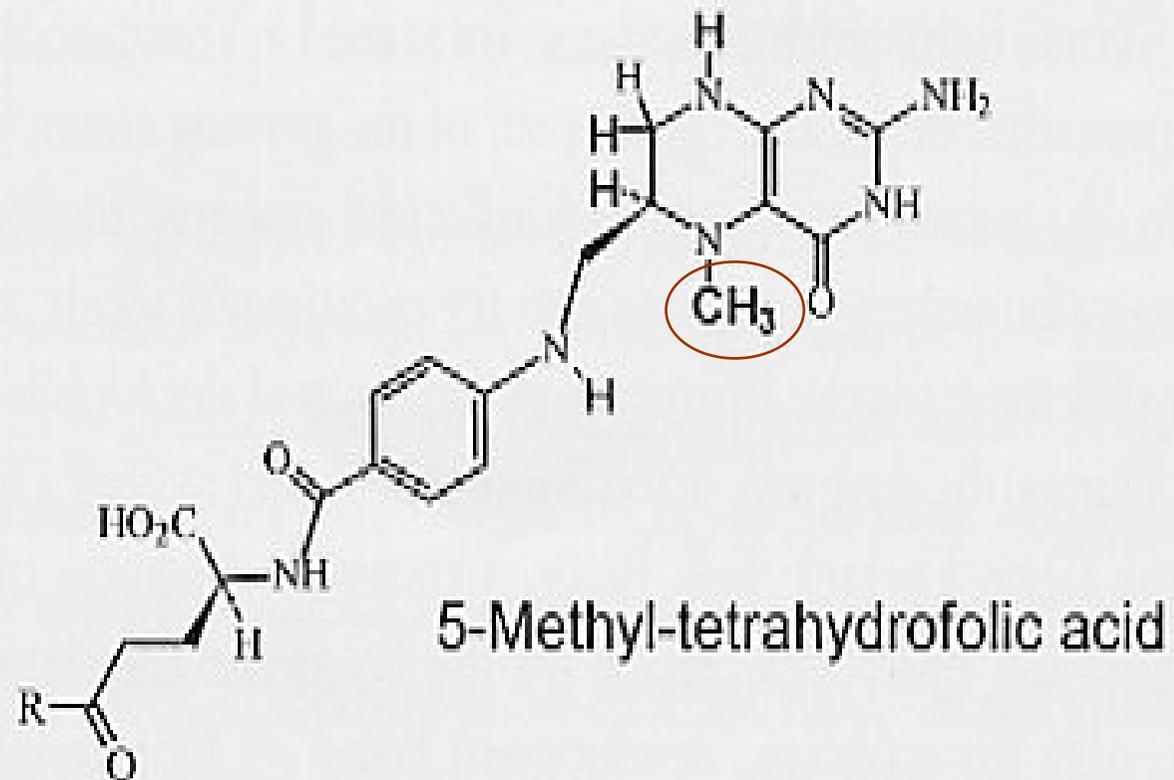
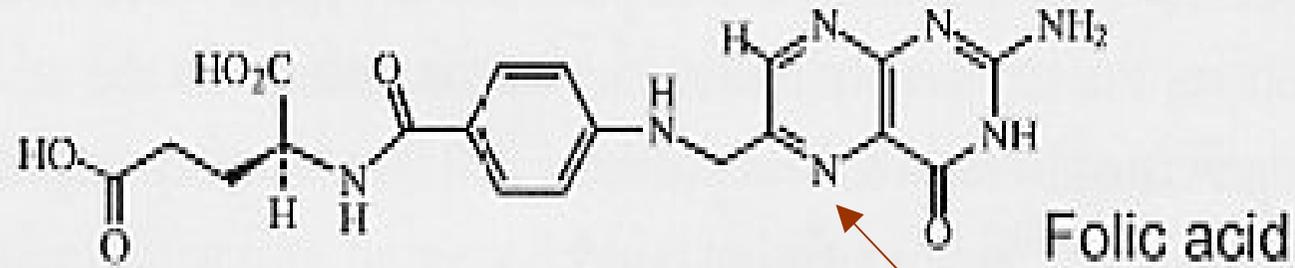
Prevenzione Primaria

- **Il controllo, o l'eliminazione, della causa o del fattore di rischio, prima o durante la gravidanza, consente al neonato di nascere senza il difetto congenito che altrimenti avrebbe potuto avere**

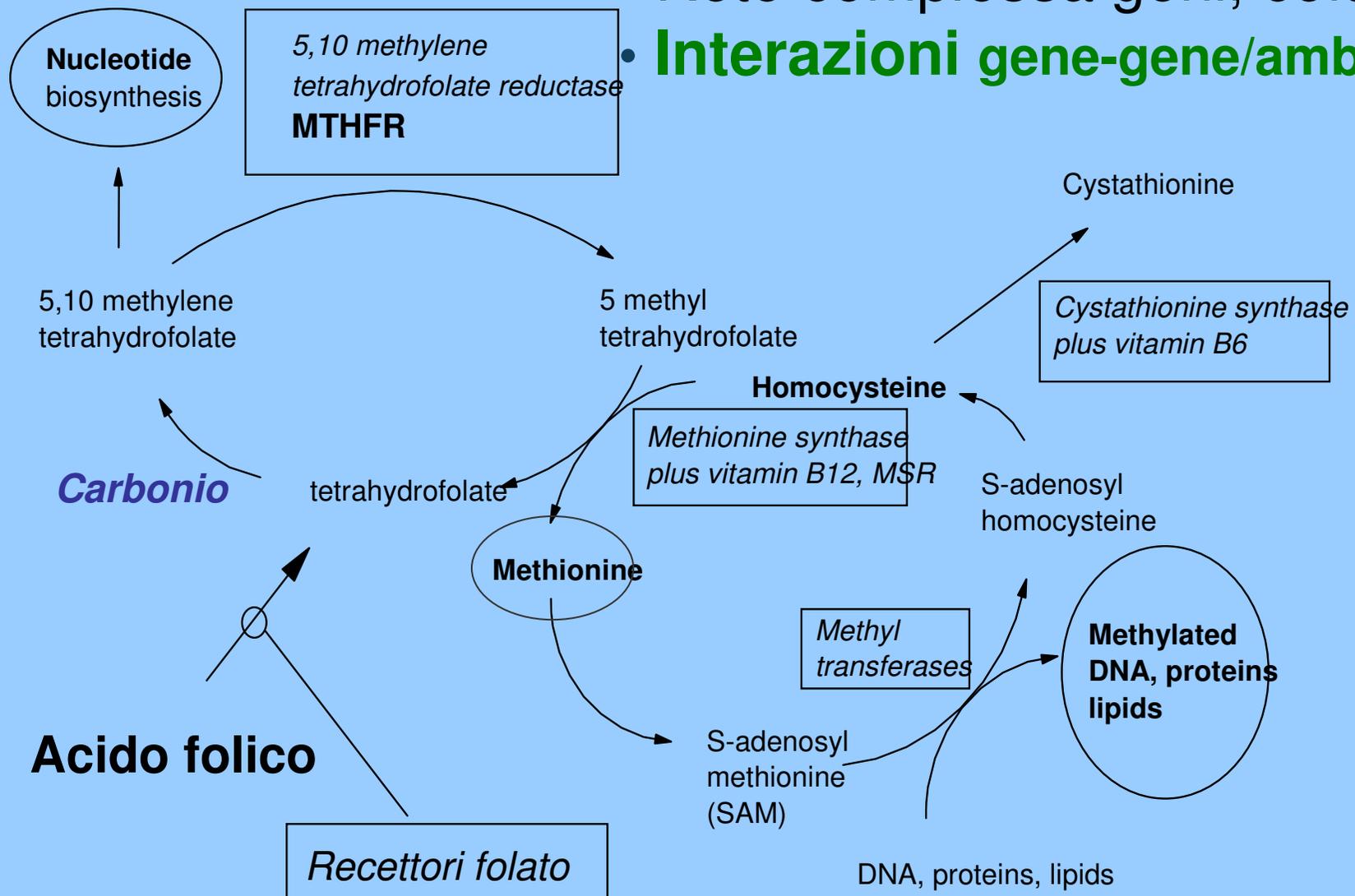
Sintesi

- 1. Prevenzione primaria delle anomalie congenite oggi**
 - a. Realizzabile ed in realizzazione con 0.4 mg di acido folico/die in periodo periconcezionale
 - b. Previene difetti tubo neurale e anomalie congenite in toto
- 2. Non solo spina bifida ed anencefalia**
 - a. Evidenze: cosa si sa oggi ?
 - b. Temi di ricerca: cosa si vuol sapere ancora ?
- 3. Dalla Ricerca alla Pratica Clinica**
 - a. Benefici ancora non pienamente sfruttati
 - b. In Italia 16 su 17 gravidanze non protette
 - c. Cosa possiamo fare noi medici: strategie e azioni

Acido folico: funzione trasporto carbonio singolo



- Funzioni multiple
- Rete complessa geni, cofattori
- **Interazioni gene-gene/ambiente**



Più acido folico: 3 modalità, idealmente integrate

Dieta ricca di frutta e verdure [arancie; foglia verde (broccoli, spinaci), legumi (lenticchie, fagioli)]

Ma: difficile raggiungere e mantenere 0.4 mg/die, potenzialmente costoso

Supplementazione : compresse con 0,4 mg di acido folico, solo o come multivitaminico

Di provata efficacia, ma richiede abitudine e costanza, spesa personale

Fortificazione: alimenti arricchiti con acido folico
Raggiunge rapidamente l'intera popolazione,
Economico

Ma richiede legislazione, e può fornire meno di 0.4 mg

anomalie congenite:

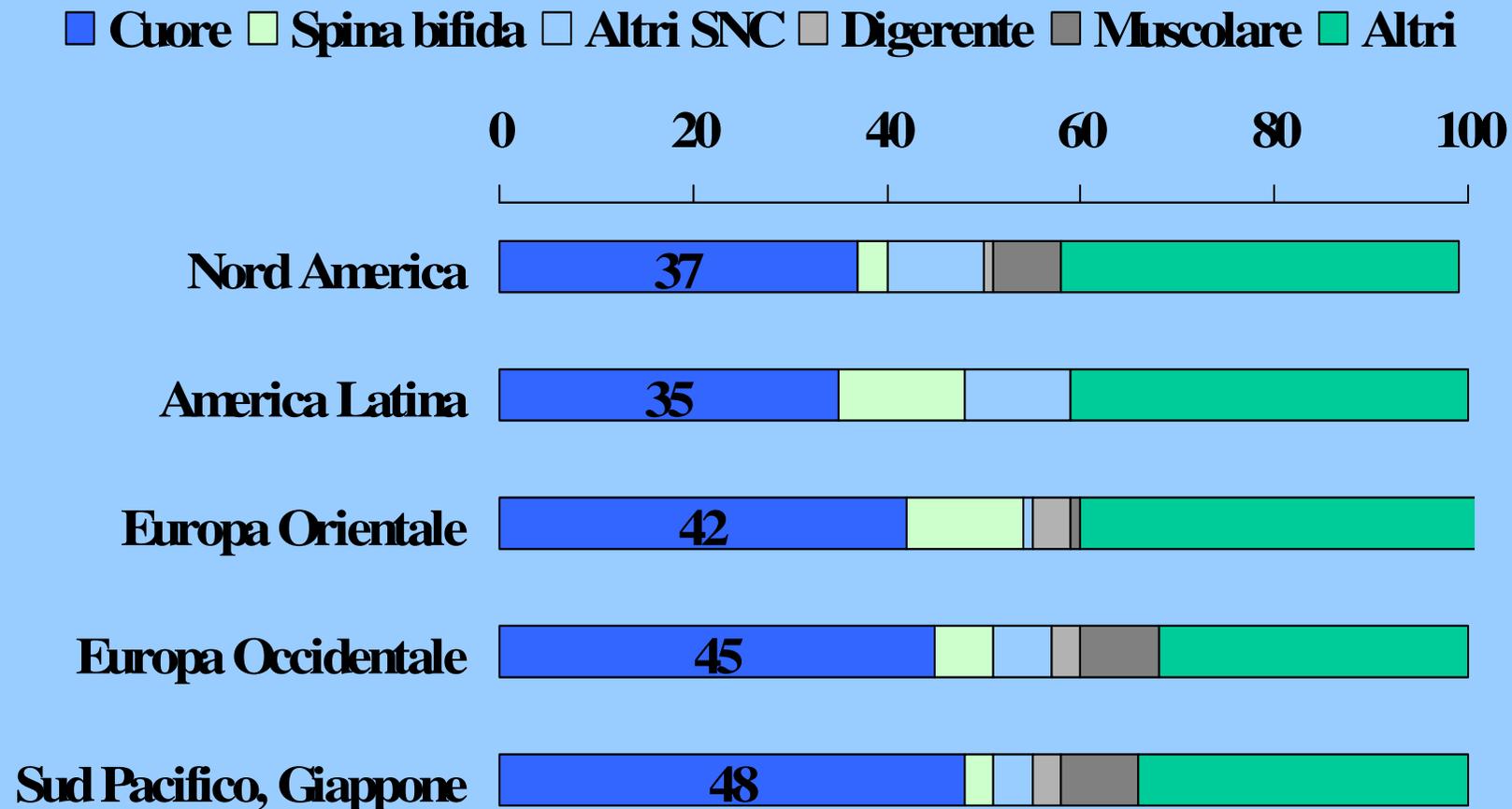
frequenza ed impatto

Al mondo ogni giorno nascono 10.000+ bambini affetti da anomalie congenite, 3.000 con cardiopatia

Anomalie congenite

- 1 su 30-40 nati
 - 20-30% morti infantili nei paesi sviluppati
 - Morbilita', ospedalizzazioni, burden, costi
-
- Spina Bifida ed anencefalia: 1 su 1000-2000 nati
 - Cardiopatie: 1 su 110 nati

Le cardiopatie congenite e i difetti del tubo neurale sono le principali cause di morte infantile per anomalie congenite nel mondo

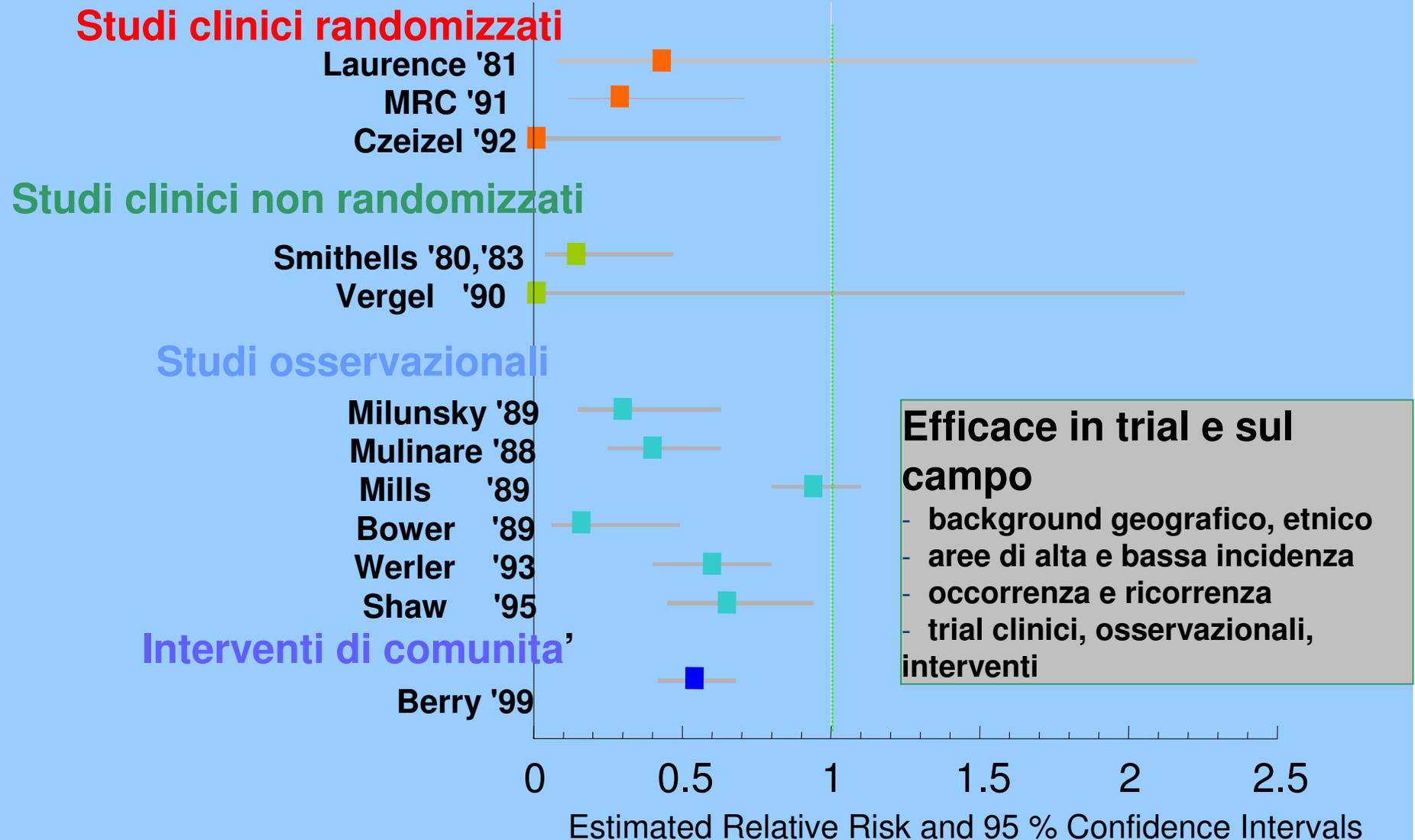


Dati 1990-1994 da WHO: J Epidemiol Comm Health 2000;54(9):660-6

Acido folico e malformazioni congenite

L'acido folico previene >50% dei DTN

(da solo o come multivitaminico)



Patogenesi dei NTD

- **CAUSA GENETICA** associata a **FATTORI AMBIENTALI**
- Una donna che ha partorito un NTD ha un rischio 10X nella successiva gravidanza
- Aumento dei NTD in occasione di privazioni alimentari (grande recessione anni '30 in USA e carestia in Olanda anni '45-46)

Folati e NTD

- La suscettibilità a sviluppare NTD non è dovuta a deficit di folati, ma ad un'alterazione del loro metabolismo che provoca un aumento dell'omocisteinemia
- A conferma di ciò: iperomocisteinemia in madri di bambini con NTD

Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by NTDs.

SP Rothenberg et al N Engl J Med 2004;350:134-42

- Serum from women with a pregnancy complicated by a NTD contains autoantibodies that bind to folate receptors and can block the cellular uptake of folate. Further study is warranted to assess whether the observed association between maternal autoantibodies against folate receptors and NTDs a causal relation.

Genetica

Il gene per l'MTHFR è localizzato sul cromosoma 1 e codifica una proteina di 77 kilodalton che catalizza la conversione del 5,10MTHF in MTHF che è il principale folato circolante.

Genetica

L'allele C677T è caratterizzato da una mutazione puntiforme nella posizione 677 in cui la citosina è sostituita dalla timidina. Questa mutazione determina la sostituzione nell'enzima di un'alanina con una valina.

Genetica

- **Nei soggetti omozigoti TT l'attività dell'MTHFR a 37°C è del 50-60% inf. rispetto ai controlli CC, mentre gli eterozigoti CT evidenziano un comportamento intermedio.**
- **Gli omozigoti ed in alcuni casi gli eterozigoti mostrano un aumento dei livelli plasmatici di omocisteina, particolarmente quando carenti in folati.**

Genetica

- **La frequenza dell'allele C677T nelle popolazioni varia: è elevata in Italia e tra gli Ispanici, mentre è bassa fra i Neri.**
- **In Europa gli omozigoti TT vanno da 8% in Germania a 18% in Italia.**

Che cosa collega il C677T e i NTD ?
L'anomalia genetica deve essere a carico della madre, del feto o di entrambi ?

- **Nei bambini C677T omozigoti il rischio di NTD è 1,8**
- **Nei bambini C677T eterozigoti il rischio è 1,2**
- **Nelle donne C677T omozigoti il rischio di avere un bambino con NTD è 2**
- **Nelle donne C677T eterozigoti il rischio di avere un bambino con NTD è 1,2**
- **Il genotipo del padre non è associato al rischio di spina bifida**

Interazione tra genotipo materno e fetale

**Quando sia la madre che il feto
sono C677T omozigoti il rischio
di spina bifida aumenta di 6X !**

Ruolo dello stato nutrizionale materno sui genotipi MTHFR fetali

- **La somministrazione di vitamine alla madre ha ridotto il rischio di spina bifida sia nei neonati con alleli normali (OR = 0,30), sia in quelli C677T omozigoti (OR = 0,20).**
- **Quando il neonato è C677T omozigote ed i livelli eritrocitari materni sono nel quartile più basso, il rischio di spina bifida aumenta 13X.**

Interazione gene - ambiente

- **L'interazione tra genotipo e fattori nutrizionali sembra in grado di spiegare la differenza di incidenza dei NTD nei vari paesi ed etnie.**
- **Un livello subottimale di folati materni favorisce uno stress biochimico che l'embrione omozigote non è in grado di tollerare.**

NTD in Italia

- **La dieta mediterranea, così ricca in folati, può spiegare perché l'incidenza di NTD in Italia è bassa a fronte dell'elevatissima prevalenza del polimorfismo C677T.**
- **In Italia per gli omozigoti C677T il rischio di spina bifida è 1,7.**

Difetti del tubo neurale ed oltre

- E' dimostrato che l'acido folico previene spina bifida ed anencefalia

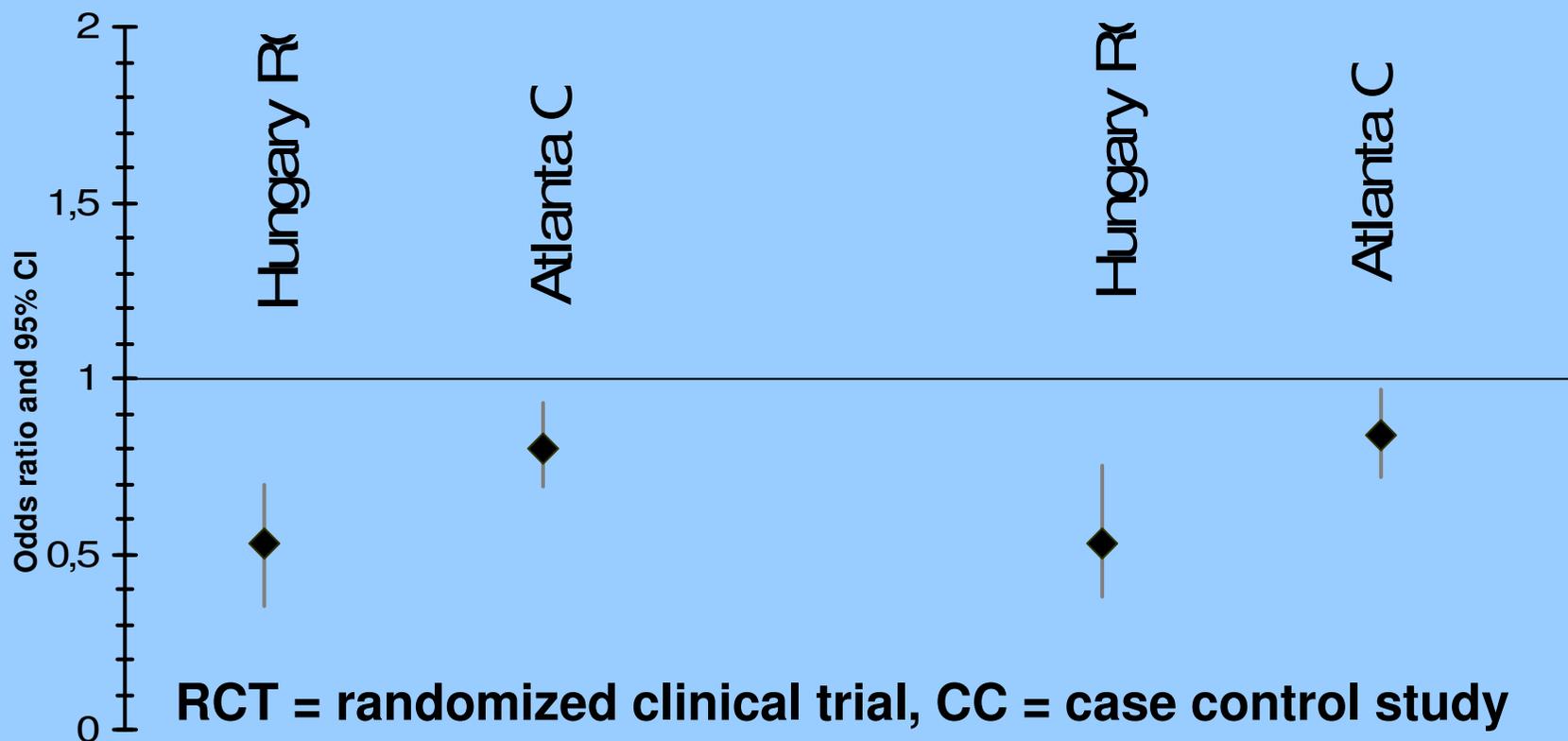
Ma previene anche

altre malformazioni ?

Multivitaminico con acido folico: riduzione del rischio complessivo di malformazioni (20-49%)

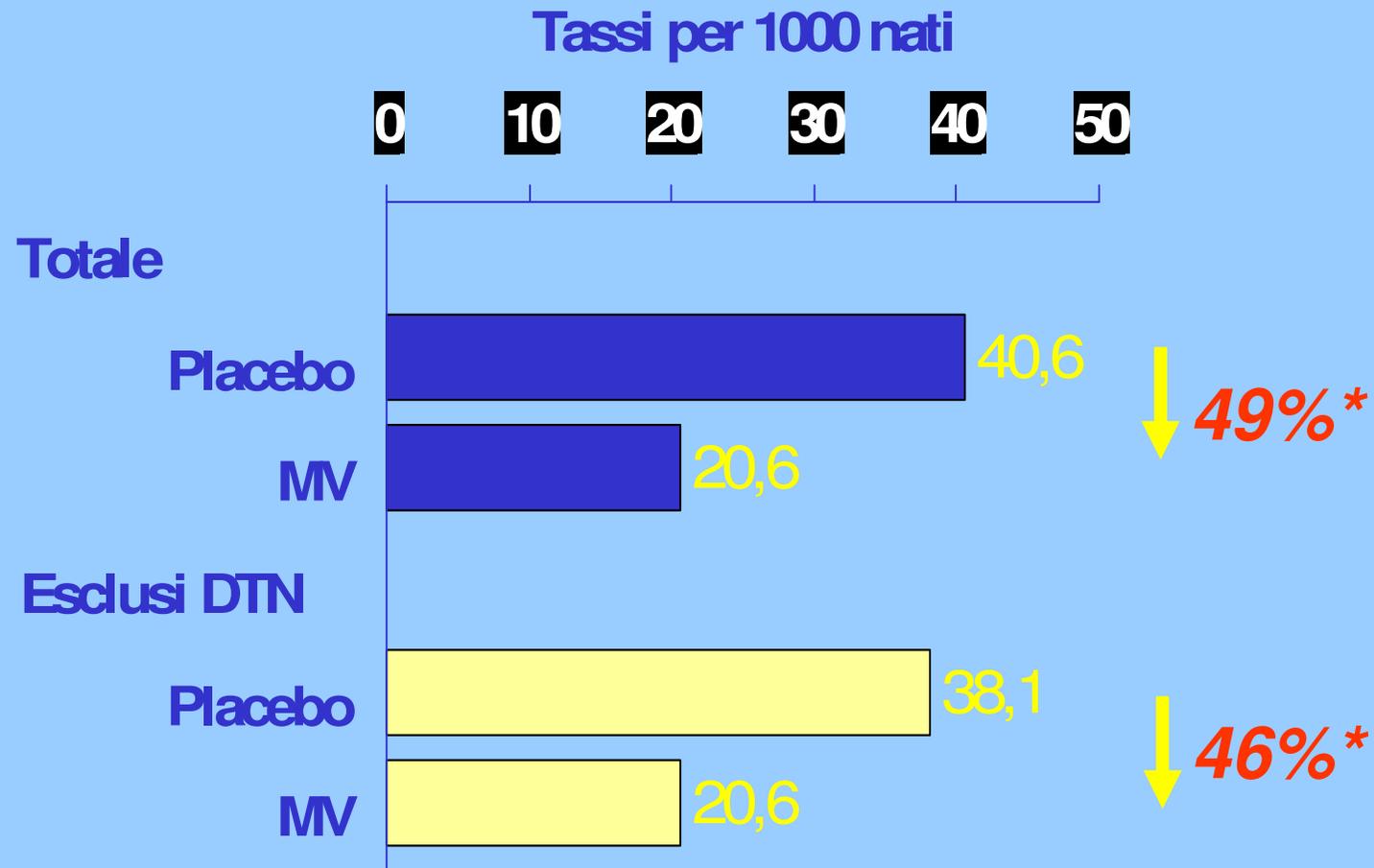
All birth defects combined

Excluding neural tube defects



Botto et al. (2004) 125C: 12-21.

**RCT ungherese: nel gruppo trattato con multivitaminico
riduzione del 50% del rischio complessivo di anomalie congenite, anche
una volta esclusi i difetti del tubo neurale (*p<0.05)**



Folic acid: a public health challenge.

A E Czeizel Lancet 2006;367:2056

- **There is no evidence that 0.4 mg folic acid has a preventive effect on defects beyond those of the neural tube.**

Riduzione del rischio di tutte le malformazioni.

Studio randomizzato ungherese.

Malformazioni (isolate)	N su 2.391 gravidanze	Riduzione del rischio (%)		
		Stima puntuale	Intervallo di confidenza 95%	
Totale	97	47	30	65
Cardiopatie	20	58	2	81
Labio – palatoschisi	3	-----		
Stenosi ipertrofica piloro	8	76		
Difetti apparato renale	9	79	1	95
Palatoschisi	2	81		
Ipo-agenesie degli arti	5	81		

IC 95% non indicato se non
statisticamente significativo

Folic Acid reduces the risk on NTDs as well as other birth defects: a registry-based case-control study in Netherlands

-several other birth defects related to FA were prescribed in literature heart anomalies, oral clefts, urinary anomalies, limb reduction defects, omphalocele, anal atresia.

WM Meier et al Abstracts/Reproductive Toxicology
2004;18:135-6

Labioschisi (9)
Palatoschisi

Cardiopatie (5)
• Conotruncali
• DIV
• Altri ?

Tratto urinario (3)

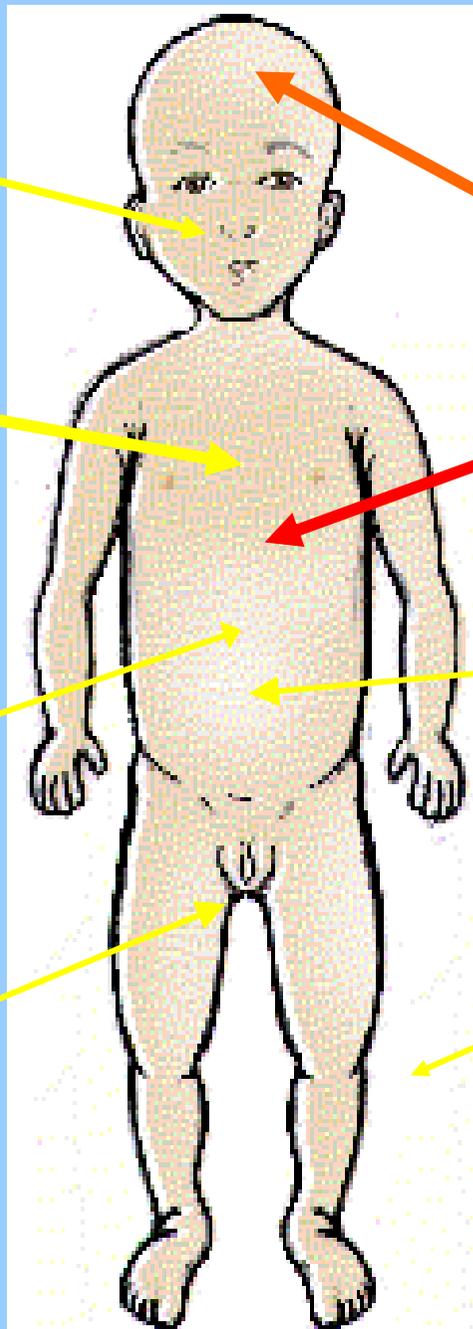
Atresia anale (1)

Acido folico/ MV
e anomalie
congenite

Anencephalia
Spina bifida

Onfalocele (1)

Difetti arti (4)



Fonti possibili di variazione tra studi

Disegno

- Selezione dei casi, scelta dei controlli
- tipo di multivitaminico, dose, durata e periodo uso

Metodi

- Classificazione: cardiaca, complessiva (isol./multiplo)
- Eziologia: 22q11, trisomie, geni maggiori
- Misclassificazione esposizione: diluisce effetto

- Necessità di studi grandi, multicentrici
- Caso-controllo (gene-ambiente), clinical trial

Sommario

- **Difetti del tubo neurale: evidenze ottime per acido folico**
 - Ricerca clinica
 - Efficacia nella popolazione
- **Per altre anomalie congenite**
 - Cuore, schisi, arti, reni, ma quadro complesso
 - Dati su multivitaminico piuttosto che acido folico

Acido folico, micronutrienti e malformazioni congenite

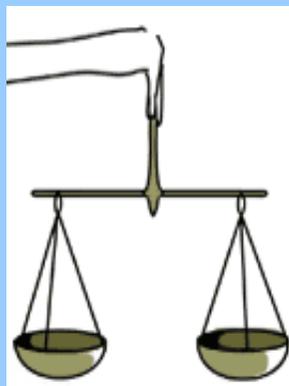
**aree di ricerca relative a
genetica ed interazioni gene
ambiente**

Sintesi

- **Rimangono domande per ricerca**
 - **Dose**
 - **aumentando la dose si aumenta l'effetto o lo spettro di azione ?**
 - **Interazione/sinergie con altri fattori ambientali**
 - **Diminuisce non solo 'rischio generale' ma anche rischio legato a teratogeni specifici (eg. infezioni)?**
 - **Interazioni gene-ambiente**
 - **effetto varia per genotipo?**

Attenuazione di fattori di rischio ambientale?

**Febbre,
Diabete...**



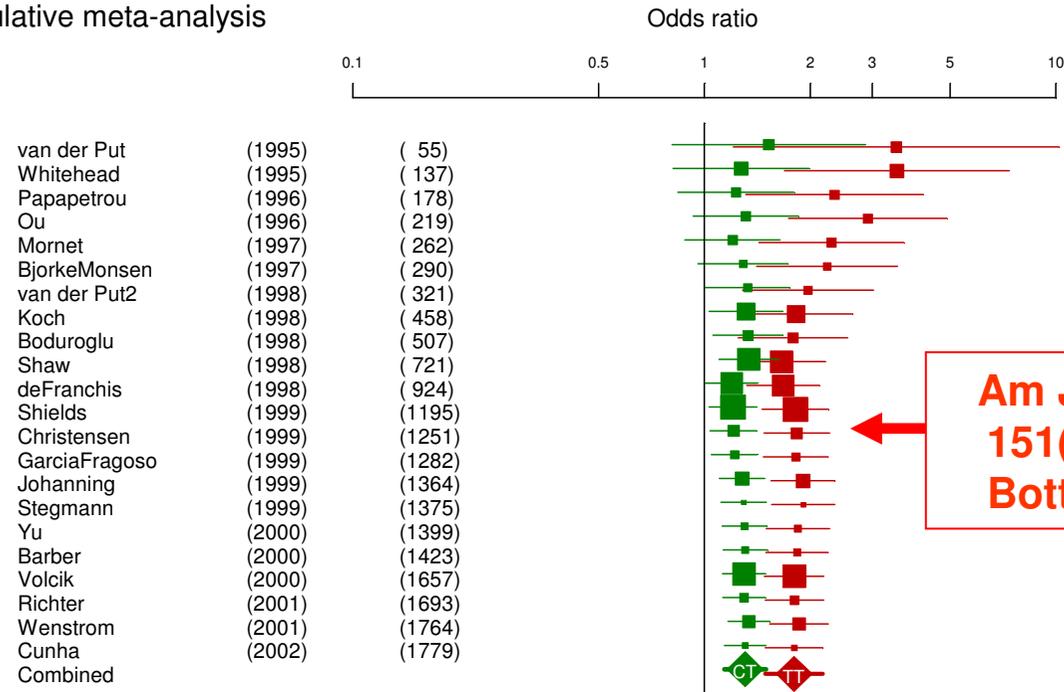
**Vitamine,
cofattori**

Febrile illness	MV use	Neural tube defects	Cleft lip and palate	Cardiac outflow tract defects	Ventricular septal defect	Atrial septal defects	Omphalocele	Limb deficiencies
+	-	2.1 (1.2 - 3.7)	1.7 (0.8 - 3.53)	1.5 (0.6 - 3.7)	1.9 (0.9 - 4.1)	2.9 (0.6- 14.0)	4.4 (1.9 - 10.1)	3.3 (1.4-7.8)
+	+	0.6 (0.2 - 2.10)	1.1 (0.4 - 3.2)	0.0 (0.0 - 1.5)	1.5 (0.5 - 4.5)	0.0 (0.0 - 9.1)	0.8 (0.1- 6.4)	0.0 (0.0 - 2.3)
-	-	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

Botto et al. Epidemiology, July 2002

Genetica dei polimorfismi comuni: MTHFR 677C->T: aumento 80% del rischio dei difetti del tubo neurale

Cumulative meta-analysis



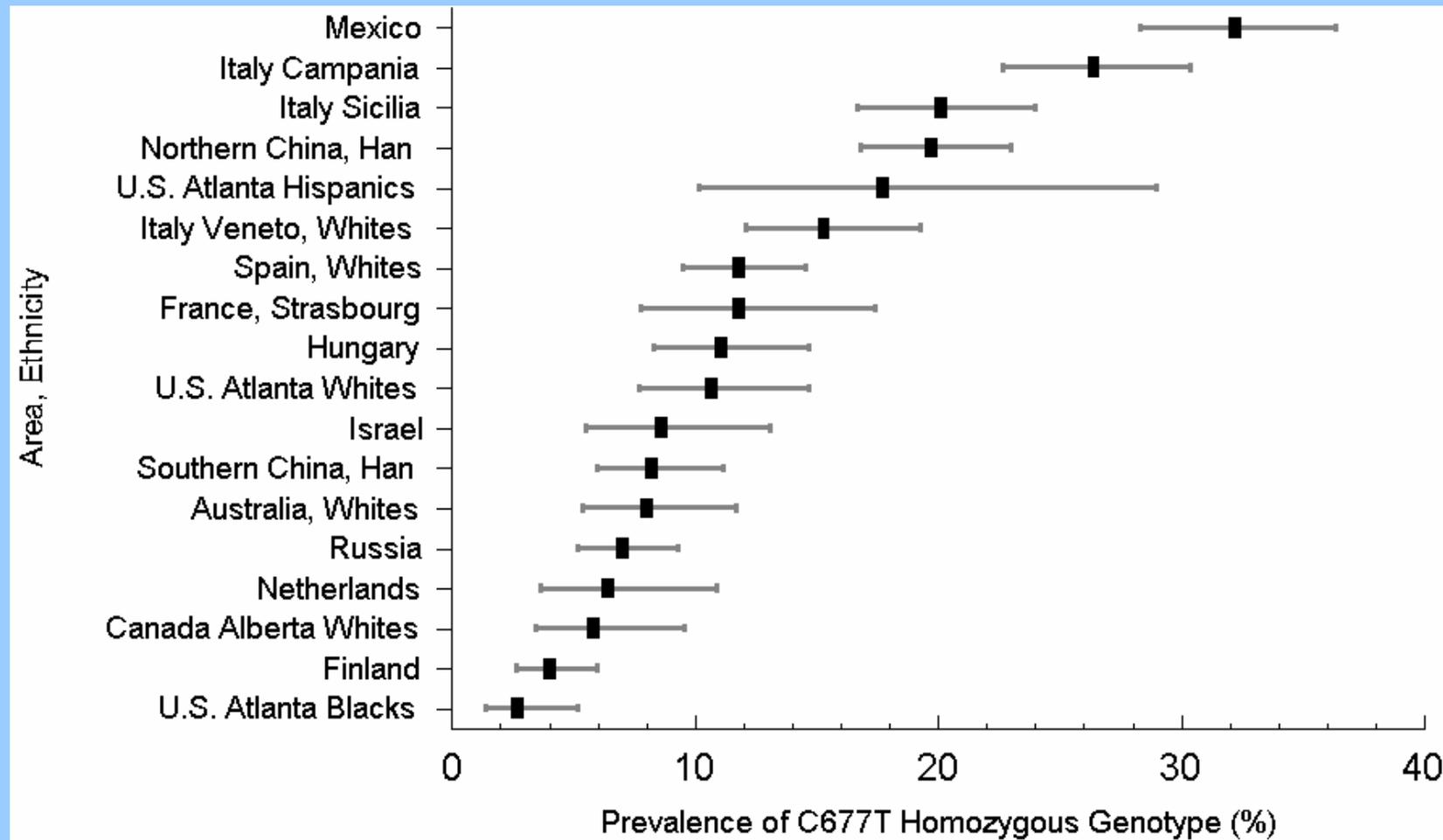
Am J Epi 2000
151(9):862-77
Botto & Yang

C677T MTHFR SNP in NTD-patients and controls (TT vs CC (red) and CT vs CC (green))

Vollset & Botto, 2004

(case-subjects)

**Il rischio per la popolazione è importante perchè i
polimorfismi sono comuni:
frequenza di omozigoti 677C->T (MTHFR)**



Interazioni tra polimorfismi di diversi geni del ciclo folato-omocisteina: Gruppo a particolare rischio di spina bifida?

MTHFR*	CBS†	Cases	Controls	Odds Ratio	95% CI	AF-Exp‡ (%)	AF-Pop§ (%)	Genotype Frequency in Controls(%)
+	+	7	6	3.69	1.04 - 13.50	72.9	2.5	1.0
+	-	45	91	1.57	1.02 - 2.38	36.1	8.0	15.6
-	+	12	46	0.83	0.39 - 1.64			7.9
-	-	139	440	Ref				75.5
Total		203	583					

* MTHFR ‡, two C677T alleles of MTHFR

- , none or one C677T allele

† CBS: +, one 844ins68 allele

- , no 844ins68 allele

‡ AF-Exp (%): Attributable Fraction (percent) among cases with genotype

§ AF- Pop (%): Attributable Fraction (percent) among all cases in the population

De Franchis et al., 2002 Genet Med

Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention ?

M Lucock BMJ 2004;328:211

- 1 - B vitamins, particularly folate, may give considerable protection against serious diseases such as cancer, heart disease and birth defects
- 2 - The method of protection is by lowering homocysteine or through epigenetic mechanisms
- 3 - Common single nucleotide polymorphisms of several genes coding for folate dependent enzymes can modulate risk for several serious clinical conditions

Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention ?

M Lucock BMJ 2004;328:211

- 4 - The level of risk or protection with some single nucleotide polymorphisms is further influenced by person's nutritional folate status, this is the basis of a new subdiscipline within human nutrition - **“nutrigenomics”**
- 5 - Folate used in food fortification is not a natural coenzyme; we do not know the long term biological effects of exposure to unmodified synthetic folate
- 6 - Future trends will emphasize dietary practices that complement the genetic variation of an individual person.

Folic acid – vitamin and panacea or genetic time bomb?

M Lucock, Z Yates Nat Rev 2005;6:235-40

- **Are we affecting our genetics – is this a case of human evolution in progress by altering our diet?**
- F.A. might increase the genetic selection of one particular variant folate metabolism gene – 677T MTHFR – which has been associated with a range of developmental and degenerative conditions.

Folic acid – vitamin and panacea or genetic time bomb?

M Lucock, Z Yates Nat Rev 2005;6:235-40

- Despite the enormous proven benefit of folate nutrition, recent findings indicate that exposure to **elevated levels** of this vitamin during the periconceptual period could select 677T MTHFR allele and potentially influence the prevalence of chronic degenerative diseases, with a possible effect on the morbidity and mortality of future generations.

Folic acid – vitamin and panacea or genetic time bomb?

M Lucock, Z Yates Nat Rev 2005;6:235-40

- Could this SNP exist to tailor the one-carbon metabolism to the prevailing environmental (nutrient availability) conditions – that is, to select embryos that are best suited to reproductive success (enhanced dTMP synthesis) for a given abundance of dietary folate?

Folic acid – vitamin and panacea or genetic time bomb?

M Lucock, Z Yates Nat Rev 2005;6:235-40

- It seems that few nutrients have such a vital role as folate in maintaining health and ensuring disease prevention. It is therefore not so much a question of whether we should fortify grain (or supplements) with this vitamin, but more at what level it should occur.

Rischi di eccessiva supplementazione con AF sintetico ?

- Mascheramento negli anziani di carenza di B12
- Azione neuroeccitatoria negli epilettici
- Alterazione del metabolismo degli anticonvulsivanti
- Danni al sistema nervoso fetale

**Tradurre le conoscenze
scientifiche in pratica
preventiva giornaliera**

**Strategie ed impatto
nel mondo ed in Italia**

Aspetti Pratici

- **Donne in età fertile: 0.4 mg/die acido folico da almeno 1 mese prima della gravidanza per prevenire i difetti del tubo neurale**
- **Possibili benefici aggiuntivi: bambini nati sani invece che affetti da cardiopatia ed altre anomalie congenite gravi**
- **Considerare uso di multivitaminico**

Iperomocisteina e complicanze della gravidanza

- Aborto spontaneo
- Abruptio placentae
- Preeclampsia
- **IUGR**
- Morte fetale tardiva
- S. di Down

Iperomocisteina e complicanze della gravidanza

- Il danno da iperomocisteina si espleta attraverso la formazione di perossido di idrogeno, favorendo l'interazione tra fattori della coagulazione e le cellule endoteliali e determinando un effetto protrombotico.

Uso di AF periconcezionale in Italia

- Basso: 6-8% in sondaggi in Toscana ed Emilia-Romagna
 - **16 su 17 donne senza i benefici associati ad AF**
- ‘**Non esplicitamente raccomandato dal mio medico**’ ragione frequente del non uso
- medico (**specialista**) considerato fonte più autorevole **di informazione**
- Opportunità **per medici**, individualmente e come **associazione**

Come aumentare l'uso di AF periconcezionale in Italia?

- 1. Informare:** utilizzare i contatti con le donne in età fertile per informarle dei benefici dell'AF
- 2. Raccomandare:** promuovere raccomandazioni da parte delle associazioni professionali e governative di salute pubblica
 - attuato in molti paesi, non in Italia

Come aumentare l'uso di AF periconcezionale in Italia?

- 3. Fortificare:** avviare e promuovere la discussione sulle modalità ed opportunità di fortificazione delle farine in Italia
- 4. Monitorare:** promuovere e collaborare alla valutazione nel tempo delle attività relative ad AF ed al loro impatto nella popolazione

Esempio di raccomandazioni (USA)

US Public Health Service, September, 1992

- All women of childbearing potential should consume 0.4 mg of folic acid daily

Food & Nutrition Board of IOM, 1998

- Men (14 yr & older) 400 μ g any source
- Women (14 yr & older) 400 μ g *synthetic* + food
- Pregnancy 600 μ g *synthetic* + food
- Lactation 500 μ g any source



Fortificazione nel mondo

- **Implementata**: USA (dal 1998), Canada (dal 1998), Cile (dal 2000), Sud Africa (dal 2003)
- **Da implementare a breve**: Argentina, Brasile e diversi paesi del Sud America
- **In discussione**: in diversi paesi Europei
- **In Italia**: nessuna discussione conosciuta ad alto livello

Approccio in altri paesi include la mobilitazione delle associazioni professionali. Esempio dell'American Academy of Pediatrics, Policy Statement on Folic Acid (1999)

- **“La American Academy of Pediatrics promuove la [...] raccomandazione che tutte le donne in grado di concepire consumino 400 µg (0.4 mg) di acido folico al giorno per prevenire i difetti del tubo neurale”**
- **“La Academy nota che la prevenzione dei difetti del tubo neurale dipende da una campagna urgente ed efficace per colmare questa lacuna (*gap*) preventiva”**

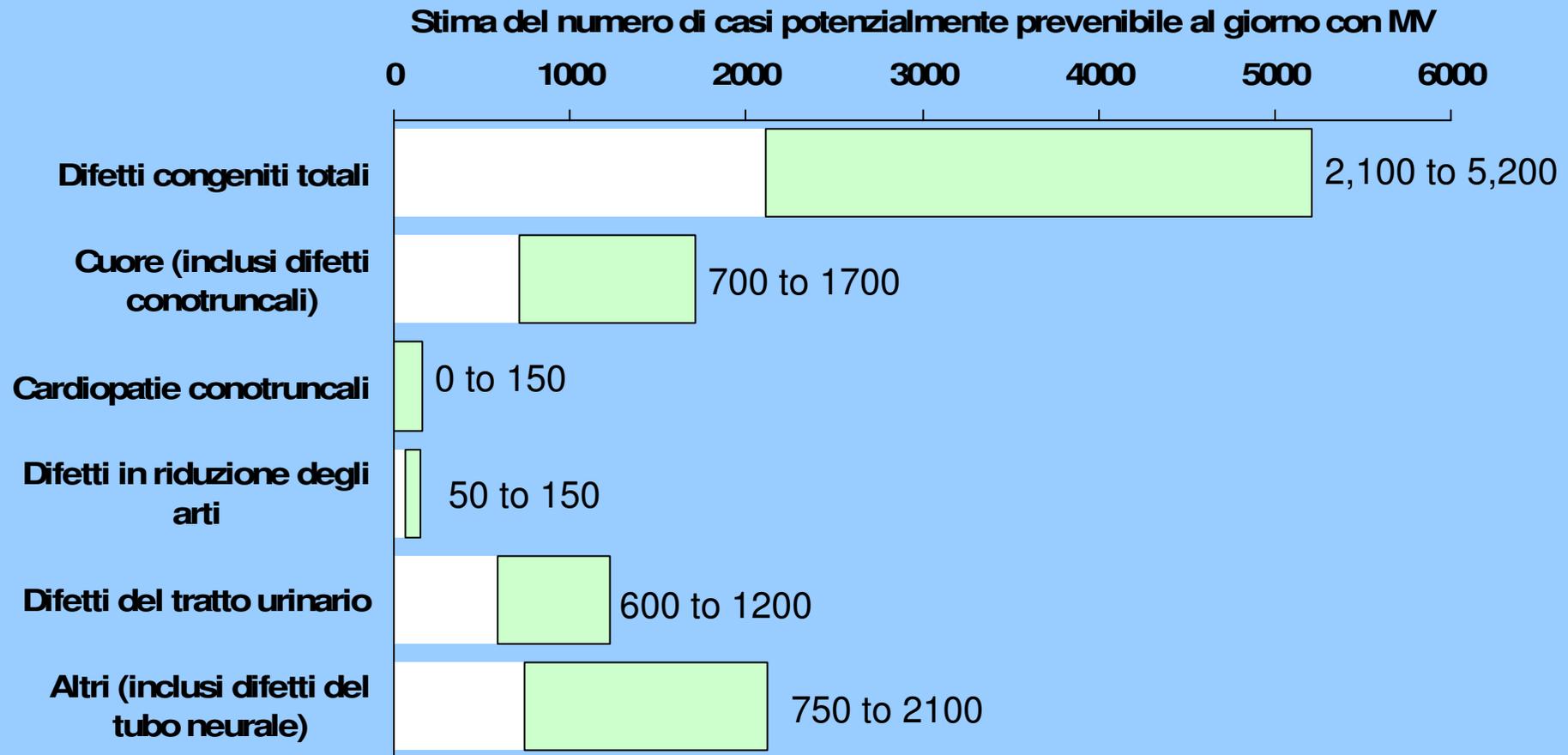
Altro esempio di approccio: mobilitazione di partners pubblici e privati, accademici e public health nella National Council on Folic Acid

→ American Academy of Family Physicians
American Academy of Pediatrics
American College of Obstetricians and Gynecologists
American College of Physicians--American Society for Internal Medicine
American Dietetic Association
American Medical Women's Association
American Nurses Association
Association of Maternal and Child Health Programs
American Pharmaceutical Association
Association of State and Territorial Health Officials
Association of State and Territorial Public Health Nutrition Directors

Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses
Centers for Disease Control and Prevention
Maternal and Child Health Bureau, HRSA
March of Dimes Birth Defects Foundation
National Coalition of Hispanic Health and Human Services Organizations
National Healthy Mothers, Healthy Babies Coalition
Pan American Health Organization
Robert Wood Johnson Foundation
Spina Bifida Association of America

Obbiettivi: Informazione, formazione

Conclusioni: l'implementazione della prevenzione via acido folico può avere benefici considerevoli, come evidente dalla stima del numero di casi di anomalie congenite potenzialmente prevenibili ogni giorno nel mondo con acido folico periconcezionale (range calcolato dai valori di rischio relativo pubblicati)



Botto et al. (2004) 125C: 12-21.

Conclusioni

In considerazione dei vantaggi dimostrati sulla prevenzione dei DTN ed altri difetti congeniti, come anche sul controllo della concentrazione dell'omocisteina e quindi su molte patologie della gravidanza è auspicabile che la supplementazione con acido folico venga continuata per tutta la gravidanza.



WWW
AGEO
-federazione
.it

A.G.E.O.

Associazione Ginecologi Extra Ospedalieri

SITO INTERNET: *www.ageo-federazione.it*

Segreteria AGEO: Tel. 051 470416 - Fax 051 480582