

74. Tamura T. Determination of food folate. *J Nutr Bioch* 1998;9(5):285-293.
75. USDA, Nutrient Data Laboratory .USA Department of Agriculture Nutrient Database for Standard Reference (release 18).
76. McCance and Widdowson's "The Composition of Foods". 2002 Food Standard Agency. Royal Society of Chemistry 6^h Edition
77. Kariluoto S, Vahteristo LT, Finglas PM, De Meer K, Nau H, Kehlenbach U. Population estimates of folate intake from food analyses. *Am J Clin Nutr* 2002;76 (3):689-690.
78. Konings EJM, Roomans HHS, Dorant E, Goldbohm RA, Saris WHM, van den Brandt PA. Folate intake of the Dutch population according to newly established liquid chromatography data for foods. *Am J Clin Nutr* 2001;73:765-776.
79. Turrini A, Saba A, and Lintas C. Study of the Italian reference diet for monitoring food constituents and contaminants. *Nutr Res* 1991;11:861-874.
80. Turrini A, Lombardi Boccia G. The formulation of the market basket of the Italian Total Diet 1994-1996. *Nutr Res* 2002;22:1151-1154.
81. Pennington JAT. Revision of the total diet study food list and diets. *J Am Diet Ass* 1983;82(2):166-173.
82. Finglas P 2001. Report on "Folate from food to functionality and optimal health"(QLRT-1999-00576). Institute of Food Research, Norwich.UK.
83. Carnovale E. Assunzione di folati nella dieta italiana, In:Interazioni geni e ambiente:folati e malformazioni congenite. A cura di Mantovani A, Taruscio D, Stazi AV. Rapporto ISTISAN 02/26-ISS. 2002;pag 3-12.
84. Ruggeri S. Folate from food. Four is enough ... choosing right. *Nutrition Bulletin*, 2004;29 (4):356-358.
85. Forseen KM, Jagerstad MI, Wigetzk, Witthoft CM. Folate and dairy products:a critical update:*J Am Coll Nutr* 2000;19 (2Suppl):100S-110S.
86. Kariluoto S, Vahteristo L, Salovaara H, Katina K, Liukkonen KE and Pironen V. Effect of baking method and fermentation on folate content of rye and wheat breads. *Cereal Chem* 2004;81(1):134-139.
87. Osseyi ES, Wehling RL and Albrecht JA HPLC determination and stability and distribution of added folic acid and some endogenous folates during breadmaking. *Cereal Chem* 2001;78(4):375-378.

Livelli di assunzione raccomandati di folati

La raccomandazione nutrizionale di folati si è evoluta nel corso degli anni rispondendo alle nuove conoscenze che si sono acquisite sul ruolo di questo nutriente nella salute umana e sul significato degli indicatori di stato nutrizionale ad esso relativi. La commissione congiunta FAO/OMS del 1988 definì tre livelli di stato di nutrizione relativo ai folati: adeguatezza, carenza marginale, carenza manifesta. La commissione mise in evidenza il fatto che una indicazione di salute pubblica tesa all'incremento della assunzione di folati era giustificata solo nelle situazioni di carenza marginale o nei casi di carenza grave, in cui le strategie di intervento dovevano essere improntate al tamponamento rapido in tempi brevi, mentre non è giustificato un intervento dietetico sulla popolazione in generale (FAO/WHO; 1988). In questo contesto vennero definiti anche gli indicatori biochimici relativi allo stato di nutrizione per i folati, tra cui quello ritenuto più attendibile era considerato il livello eritrocitario dei folati (folatemia), che in un soggetto non carente deve essere superiore a 150µg/L. Il test suggerito per la determinazione della folatemia era l'N-formino-1-glutamato anche se questa procedura analitica è stata fortemente criticata e attualmente abbandonata in quanto ritenuta non affidabile (Chanarin,

1979). Per contro la concentrazione eritrocitaria di folati continua ad essere considerato un indice importante per la valutazione dello stato di nutrizione per i folati (Sauberlich, 1995); l'altro indice che può essere utilizzato è la concentrazione plasmatica di acido folico che, però, è soggetta a maggiori fluttuazioni. I parametri ematologici classici come il volume corpuscolare medio, l'ipersegmentazione dei neutrofili, e, in caso, le prime avvisaglie di una anemia, sono importanti indicatori indiretti di uno stato nutrizionale limitante relativamente ai folati (Lindenbaum *et al*, 1990).

Le raccomandazioni dell'88 sono alla base delle raccomandazioni elaborate dagli esperti della Commissione Europea del 1993 (*Commission of the European Communities*, 1993) e che sono state riprese nella elaborazione dei Livelli di Assunzione Raccomandati per l'energia e i Nutrienti italiani (LARN) (Società Italiana di Nutrizione Umana, 1996). Nella Tabella 7 viene riportata la raccomandazione di assunzione di acido folico attualmente in vigore e che appare essere abbastanza datata. Infatti i LARN italiani sono in corso di aggiornamento; la revisione delle raccomandazioni relative all'acido folico sarà ovviamente basata sui dati più recenti e sui documenti di consenso elaborati dalle commissioni di esperti internazionali.

Tabella 7. Livelli di assunzione giornaliera raccomandati (LARN) per gruppo di età e stato fisiologico (SINU, 1996)

| Gruppo di popolazione | LARN ($\mu\text{g}/\text{die}$) |
|-----------------------|-----------------------------------|
| 6-12 mesi | 50 |
| 1-3 anni | 100 |
| 4-6 anni | 130 |
| 7-10 anni | 150 |
| Maschi | |
| 11-14 anni | 180 |
| 15-17 anni | 200 |
| 18-29 anni | 200 |
| 30-59 anni | 200 |
| 60+ | 200 |
| Femmine | |
| 11-14 anni | 180 |
| 15-17 anni | 200 |
| 18-29 anni | 200 |
| 50+ | 200 |
| Gestanti | 400 |
| Nutrici | 350 |

Dai lavori della commissione FAO/OMS dall'88 ad oggi si sono accumulate evidenze sperimentali ed epidemiologiche che hanno portato ad una riconsiderazione delle raccomandazioni relative a questo nutriente. Innanzi tutto il fatto che la nutrizione non è più vista solo come il mezzo per coprire i fabbisogni ma anche in quanto strategia preventiva nei confronti delle patologie a componente alimentare. In questa ottica si innesca la problematica dell'uso degli indicatori biochimici per la valutazione della adeguatezza nutrizionale per l'acido folico, di cui la folatemia è solo uno. Infatti, più recentemente, alla lista dei possibili indicatori di adeguatezza dello stato di nutrizione per i folati, è stata aggiunta la concentrazione plasmatica di omocisteina che è negativamente correlata con la assunzione di acido folico (Selhub *et al*, 1993). L'interesse nei confronti della omocisteina plasmatica nasce dal fatto che è ormai consensuale che una elevata omocisteinemia è un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari (Boushey *et al*, 1995; Perry *et al*, 1995; Wald *et al*, 1998), per cui una elevata concentrazione plasmatica di omocisteina è sempre un evento non desiderabile. I valori di

adeguatezza per i folati raccomandati dalla commissione FAO/OMS (1988) sono correlati con elevata omocistinemia sia nell'intervallo di normalità che in quello di carenza (Saubertlich, 1995) e quindi di fatto possono essere associati ad un aumentato rischio per le malattie cerebro- e cardio- vascolari (Perry *et al*, 1995). Nella considerazione della adeguatezza della assunzione di acido folico bisogna quindi tenere presente non solo la concentrazione eritrocitaria di folato ma anche il fatto che l'acido folico della dieta sia sufficiente a tenere la omocisteina plasmatica al disotto delle 7 μ mol/L.

L'altra area di grande sviluppo delle conoscenze dei rapporti tra folati e salute è quella relativa alle evidenze, oramai conclusive, che si sono accumulate sulla azione preventiva di una adeguata assunzione questo nutriente in epoca periconcezionale quale strategia di salute pubblica per prevenire la insorgenza dei difetti del tubo neurale (Wald *et al*, 1998; Scott *et al*, 1994). È dimostrato che i livelli eritrocitari di folato considerati adeguati nelle conclusioni della commissione FAO/OMS dell'88, sono associati ad un aumentato rischio di insorgenza della spina bifida e di altri difetti del tubo neurale (Kirke *et al*, 1993). La concentrazione eritrocitaria di folati pari a 150 mg/L pur essendo completamente adeguata per la prevenzione della anemia, è tuttavia associata con un aumentato rischio di insorgenza dei difetti del tubo neurale (Daly *et al*, 1995). Inoltre uno stato nutrizionale carente per l'acido folico è associato con un incrementato rischio di insorgenza di cancro del colon-retto (Mason, 1995; Kim *et al*, 1998), anche se i soggetti non erano folato-deficienti in senso clinico convenzionale.

Nel 1998, la Accademia delle Scienze Statunitense (NAS, *National Academy of Sciences*) ha effettuato un grosso lavoro di revisione e raccolta di tutte le nuove evidenze scientifiche relative alla assunzione di folato, allo stato di nutrizione ad esso relativo, alle sue relazioni con la salute in tutte le fasce di età e nei diversi stati fisiologici, inclusi gravidanza e allattamento (*Food and Nutrition Board*, 1998). Sulla base di questa revisione è stata stimato il fabbisogno medio (*Estimated Average Requirements*, EARs) e la assunzione dietetica raccomandata (*Recommended Dietary Allowances*, RDAs), calcolata a partire dal fabbisogno medio a cui vengono aggiunte le 2 deviazioni standard di variabilità in modo da coprire i fabbisogni di quasi tutta la popolazione sana (97,5%). Nella Tabella 8 sono riportati i fabbisogni medi stimati e la corrispondente assunzione dietetica raccomandata per l'acido folico per vari gruppi di età e per differenti stati fisiologici.

Tabella 8. Stima dei fabbisogni medi (EARs) e assunzione dietetica raccomandata (RDAs) per l'acido folico espressa come folati dietetici equivalenti, per gruppo di età o stato fisiologico (WHO/FAO; 2004)

| Gruppo di popolazione | EAR (μ g/die) | RDA (μ g/die) |
|--------------------------|--------------------|--------------------|
| Neonati e bambini | | |
| 0-6 mesi ^a | 65 | 80 |
| 7-12 mesi | 65 | 80 |
| 1-3 anni | 120 | 150 |
| 4-6 anni | 160 | 200 |
| 7-9 anni | 250 | 300 |
| Adolescenti | | |
| 10-18 anni | 330 | 400 |
| Adulti | | |
| 19-65 anni | 320 | 400 |
| 65+ anni | 320 | 400 |
| Gestanti | 520 | 600 |
| Nutrici | 450 | 500 |

a Derivato dalla assunzione di 0,75 l/die di latte materno (adattato da Food and Nutrition Board, 1998).

Tali valori sono quelli pubblicati nel documento di consenso OMS/FAO (2004) sui fabbisogni di vitamine e minerali per la nutrizione umana che riprende i valori pubblicati dal NAS (1998), ritenendoli la migliore stima per i fabbisogni di folato disponibile in letteratura e li adotta quale propria raccomandazione.

Considerazioni relative alle raccomandazioni dietetiche di folato

Questi aspetti sono trattati diffusamente in altre parti di questo volume. In questa sede basterà riportare quanto emerge dai documenti di consenso internazionali elaborati recentemente su queste tematiche (WHO/FAO, 2004). C'è oramai un largo consenso nella letteratura scientifica sulla importanza della supplementazione dietetica di acido folico in gravidanza quale strategia preventiva nei confronti della insorgenza dei difetti del tubo neurale. Infatti i fabbisogni di acido folico in gravidanza sono talmente elevati (Tabella 1) che è impossibile ottenerli con la sola dieta. Nelle aree in cui si effettua la fortificazione di alimenti di largo consumo, si tende a mantenere il livello di fortificazione a livelli non superiori ai 100µg/die. Infatti, mentre la supplementazione delle donne in gravidanza e allattamento è una strategia di salute pubblica mirata ad un gruppo specifico di popolazione in uno stato fisiologico particolare, la fortificazione è destinata alla intera popolazione che non può essere esposta ad elevate dosi di folato, perché si corre il rischio di mascherare la presenza di anemia perniciosa soprattutto negli anziani (WHO/FAO, 2004). Un'altra area importante dal punto di vista della prevenzione è quella relativa alle malattie cardiovascolari. La omocisteina plasmatica, anche se moderatamente elevata è un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari (Scott & Weir, 1996; Wald *et al*, 1998; Boushey *et al*, 1995) e per l'ictus (Perry *et al*, 1995). Un aumento del rischio è associato con omocistinemia superiore a 11µmol/L (Wald *et al*, 1998), valore assolutamente nell'intervallo di normalità (5-15 µmol/L) della concentrazione plasmatica di omocisteina (Refsum *et al*, 1998). Anche in popolazioni in cui la assunzione dietetica di acido folico è adeguata, si osserva una certa quota di incremento dei livelli plasmatici di omocisteina (Saubert, 1995) che può essere abbassata con il consumo addizionale di 100 o 200µg/die di acido folico (Wald *et al*, 1998; Refsum *et al*, 1998). Trial clinici su ampia scala non sono stati ancora completati e quindi il significato delle relazioni tra assunzione dietetica di acido folico, livelli plasmatici di omocisteina e malattie cardiovascolari non sono state sufficientemente chiarite per cui al momento è prematuro introdurre una misura di salute pubblica in tal senso (OMS/FAO, 2004). Gli studi scientifici che mettono in relazione la presenza del cancro colonrettale con la assunzione dietetica di folati e lo stato di folatemia sono sempre più comuni (Mason, 1995; Kim *et al*, 1998). Si riporta in particolare uno studio che ha dimostrato che la assunzione prolungata di supplementi multivitaminici contenenti acido folico in un gruppo di donne determinava una riduzione del rischio di insorgenza di cancro del colon-retto (Giovannucci *et al*, 1998). Al momento tuttavia le evidenze scientifiche su questo argomento sono troppo limitate e preliminari per una raccomandazione di incremento di assunzione di acido folico quale strategia preventiva per il cancro del colon-retto (WHO/FAO; 2004).

Carenza

L'insufficiente apporto di folati porta nell'uomo ad una riduzione della sintesi di DNA e RNA, con conseguente insorgenza di manifestazioni assai gravi a carico di cellule a rapido turnover come quelle del midollo osseo, causando così la anemia megaloblastica. La carenza di acido folico ha un impatto diverso a seconda dell'età e dello stato fisiologico nella quale si manifesta. Carenze dietetiche di folato sono comuni in popolazioni in cui c'è malnutrizione

(Chanarin, 1979). In aree in cui la assunzione alimentare è adeguata, le condizioni di malassorbimento patologico, quali la malattia celiaca o la sprue tropicale, sono associate a carenza di acido folico. Le donne in gravidanza sono un gruppo a rischio per la carenza di folato perché in gravidanza i fabbisogni di questo nutriente sono di molto aumentati, specialmente durante i periodi di rapida crescita fetale (ad esempio nel secondo e terzo trimestre di gravidanza) (McPartlin *et al*, 1993). Anche l'allattamento è un altro periodo critico perché le perdite di acido folico nel latte materno incrementano i fabbisogni della nutrice.

– *Adulti*

Negli adulti, la carenza di acido folico può manifestarsi con l'insorgenza di una sintomatologia caratterizzata da astenia, pallore, glossite, irritabilità, diarrea, disturbi del sonno, tutti sintomi legati alla evidenza clinica più rilevante e caratteristica della carenza di acido folico che è la anemia megaloblastica. Il sistema emopoietico infatti, è particolarmente sensibile alla carenza di questo micronutriente. L'anomalia biochimica si traduce a livello cellulare in una disparità tra sintesi degli acidi ribonucleici e dell'emoglobina che procedono regolarmente, e sintesi del DNA, che è rallentata. Le cellule, che presentano pertanto una maturazione citoplasmatica normale e una nucleare alterata, assumono così un aspetto megaloblastico e, a causa della loro fragilità, vanno spesso incontro a lisi intramidollare. Inoltre, la carenza di acido folico è spesso associata a carenze di altri micronutrienti (zinco, vitamina B₁₂) che sono, a loro volta, ulteriori fattori di rischio teratogeno.

– *Infanzia*

Anche nell'infanzia, la carenza di acido folico, dovuta ad insufficiente assorbimento, può essere causa di anemia megaloblastica. Solitamente il deficit dietetico si manifesta in corso di una rapida crescita o di uno stato infettivo, condizioni che possono entrambe fare innalzare il fabbisogno di acido folico. Il picco di incidenza è intorno a 4-7 mesi di vita, un po' prima rispetto all'anemia da carenza di ferro, anche se le due forme possono essere presenti contemporaneamente nei bambini malnutriti. Si osserva anemia macrocitica spesso associata a variazioni nella forma e dimensioni degli eritrociti. Malattie infiammatorie o degenerative dell'intestino (tra cui malattia celiaca, enterite cronica, malattia di Crohn, fistole enteroenteriche) possono inoltre essere causa di deficit di acido folico.

– *Gravidanza*

Durante la gravidanza il fabbisogno giornaliero di acido folico aumenta. Tale incremento è dovuto sia alle maggiori richieste materne (accelerata eritropoiesi) sia alle eccezionali richieste fetali (tessuti in rapida crescita). L'incidenza dei deficit di folati durante la gestazione varia con la popolazione studiata in relazione alle abitudini alimentari, all'impiego dei contraccettivi orali (che potrebbero determinare un'ipofolatemica da ridotto assorbimento), alla presenza nella popolazione di soggetti con "trait talassemico" cronicamente ipofolatemici per aumento del fabbisogno conseguente all'accelerata eritropoiesi.

– *Allattamento*

L'acido folico è contenuto in concentrazioni elevate nel latte materno con cui quindi si può coprire molto bene il fabbisogno giornaliero del lattante. Diversi autori (Salmenpera *et al*, 1986) hanno evidenziato come i livelli di acido folico risultino essere assolutamente ottimali nei bambini allattati esclusivamente al seno (nei quali esiste ed è stata dimostrata una precisa correlazione tra durata dell'allattamento al seno e concentrazione plasmatica di folati) ma inadeguati in quelli allattati con formule adattate non adeguatamente arricchite. Uno studio (Olivares *et al*, 1989) ha inoltre dimostrato come in un gruppo di

112 bambini allattati al seno, a 4, 6 e 9 mesi di vita fossero evidenziabili concentrazioni plasmatiche di folato significativamente più elevate che in un secondo gruppo di 102 bambini divezzati prima dei 5 mesi. A 6 mesi di età la prevalenza di deficit di acido folico era pari a 0% nel primo gruppo e a 15,4 % nel secondo gruppo; a 9 mesi le percentuali passavano al 3,6 % contro il 28,9 %. In generale va detto che i livelli di folati nel latte materno sono mantenuti alti nel corso dell'allattamento a spese delle riserve materne e che quindi la supplementazione di acido folico durante la gravidanza e l'allattamento risulta essere assolutamente necessaria anche al fine di preservare le preziose riserve materne.

Rischi di tossicità

Apporti di folati fino a 5 mg/die sembrano tollerati senza effetti collaterali. Apporti elevati di folati hanno però l'effetto di mascherare un'eventuale carenza di vitamina B₁₂. Poiché tale carenza può avere effetti neurologici irreversibili, si consiglia di evitare eccessive supplementazioni di folati, in particolare nei vegetariani e negli anziani che sono particolarmente a rischio di carenza di B₁₂.

Non sono descritti in letteratura casi di intossicazione da eccesso di ingestione di folati da fonti alimentari (Butterworth & Tamura, 1989). Eventi tossici sono legati alla assunzione di composti sintetici anche se le tipologie che hanno dato problemi sono le preparazioni terapeutiche utilizzate per il trattamento dei pazienti affetti da turbe neuropsichiatriche e/o nei trattamenti salva-vita dei pazienti affetti da cancro trattati con agenti antitumorali e non le forme di folato sintetico utilizzate per la fortificazione degli alimenti.

In letteratura non è disponibile una valutazione tossicologica sistematica dei folati di sintesi. Tuttavia sono registrati gli effetti avversi conseguenti ad un eccesso di ingestione di acido folico. Sulla base di questi studi sono stati identificati i punti più importanti relativi alla sicurezza d'uso della supplementazione/fortificazione con acido folico, che vengono di seguito riportati:

- effetto confondente sulla sintomatologia della carenza di vitamina B₁₂ (anemia perniciosa) conseguente alla supplementazione con acido folico che può determinare sia il mascheramento di sintomi ematologici che il peggioramento dei sintomi neurologici;
- effetti di induzione di crisi epilettiche e altri effetti neurotossici;
- diminuzione della efficacia degli antagonisti dei folati utilizzati nella chemioterapia;
- potenziali effetti avversi della supplementazione con folati sull'assorbimento dello zinco e sullo stato nutrizionale ad esso correlato;
- carcinogenicità;
- presunta ipersensibilità all'acido folico.

Tutti questi aspetti sono stati ampiamente esaminati e sono stati oggetto di specifica letteratura scientifica (Butterworth & Tamura, 1989; Campbell, 1996; Dickinson, 1995). Inoltre i dati sulla tossicità dell'acido folico sono stati ampiamente analizzati e rivisti dalla Food and Drug Administration (FDA, 1993) prima della decisione di rendere obbligatoria la fortificazione della farina di frumento quale strategia preventiva nei confronti della insorgenza dei difetti del tubo neurale.

Alterazioni della sintomatologia da carenza di vitamina B₁₂

L'acido folico e la vitamina B₁₂ sono vitamine fortemente interconnesse essendo entrambe coinvolte nel processo di rimetilazione della omocisteina a metionina. La carenza di vitamina B₁₂ in definitiva risulta in una carenza parziale o secondaria di folati, che in quanto presenti