

FERRARA, 21 NOVEMBRE 2015

HOTEL CARLTON

NUOVE ACQUISIZIONI IN TEMA DI  
RIABILITAZIONE DEL PAVIMENTO PELVICO E  
DIAGNOSI PRENATALE



**COLLEGIO DELLE OSTETRICHE DI FERRARA**

**I FOLATI QUELLO CHE LE  
GRAVIDE SANNO E  
QUELLO CHE  
DOVREBBERO SAPERE**

***Dott. Demetrio Costantino  
Centro Salute Donna  
Azienda USL Ferrara***

**FOLATI**

**GENERALITA'**

**RAZIONALE  
D'USO**

**QUELLO CHE LE  
GRAVIDE SANNO E  
QUELLO CHE  
DOVREBBERO  
SAPERE**

**L'ACIDO FOLICO** O ACIDO PTEROILGLUTAMMICO, RISULTATO DELLA COMBINAZIONE DI TRE GRUPPI: L'ACIDO GLUTAMMICO, L'ACIDO PARAMINO BENZOICO E IL NUCLEO PTERIDINICO. E' UNA VITAMINA DEL GRUPPO B "B9" IDROSOLUBILE ( IL NOME DERIVA DAL LATINO "FOLIUM" CHE INDICAVA I VEGETALI A FOGLIA VERDE E LARGA APPUNTO RICCHI DI TALE VITAMINA ) VENNE SCOPERTA NEL 1939.

FOLATI E ACIDO FOLICO VENGONO SPESSO USATI COME SINONIMI MA IN REALTA' FOLATI E' IL TERMINE GENERICO PER INDICARE TUTTI I COMPOSTI CON ATTIVITA' VITAMINICA B9, L'ACIDO FOLICO E' INVECE LA FORMA PIU' OSSIDATA E STABILE DI FOLATO; SI TROVA RARAMENTE NEGLI ALIMENTI, COSTITUISCE IL COMPOSTO DI SINTESI UTILIZZATO NELLA FORTIFICAZIONE DEGLI ALIMENTI E NELLA PREPARAZIONE DI SUPPLEMENTAZIONI VITAMINICHE

▪IL NOSTRO ORGANISMO SI RIFORNISCE DI FOLATI ATTRAVERSO GLI ORTAGGI A FOGLIA VERDE, I CARCIOFI, LE RAPE, LE ARANCE, IL LIEVITO DI BIRRA, I CEREALI, I LEGUMI, IL FEGATO, IL TUORLO D'UOVO, IL PANE INTEGRALE, I KIVI E LE FRAGOLE.

▪LA BIODISPONIBILITA' DELL'ACIDO FOLICO E' DEL 100% PER I FOLATI CONTENUTI NEGLI ALIMENTI.

**TUTTAVIA:**

LA CONSERVAZIONE E LA COTTURA DEI CIBI DISTRUGGE LA QUOTA DI FOLATI PER OLTRE IL 90% (FINO AL 95%).

LE VERDURE A FOGLIA VERDE A TEMPERATURA AMBIENTE IN TRE GIORNI PERDONO FINO AL 70% DEL LORO CONTENUTO IN FOLATI.

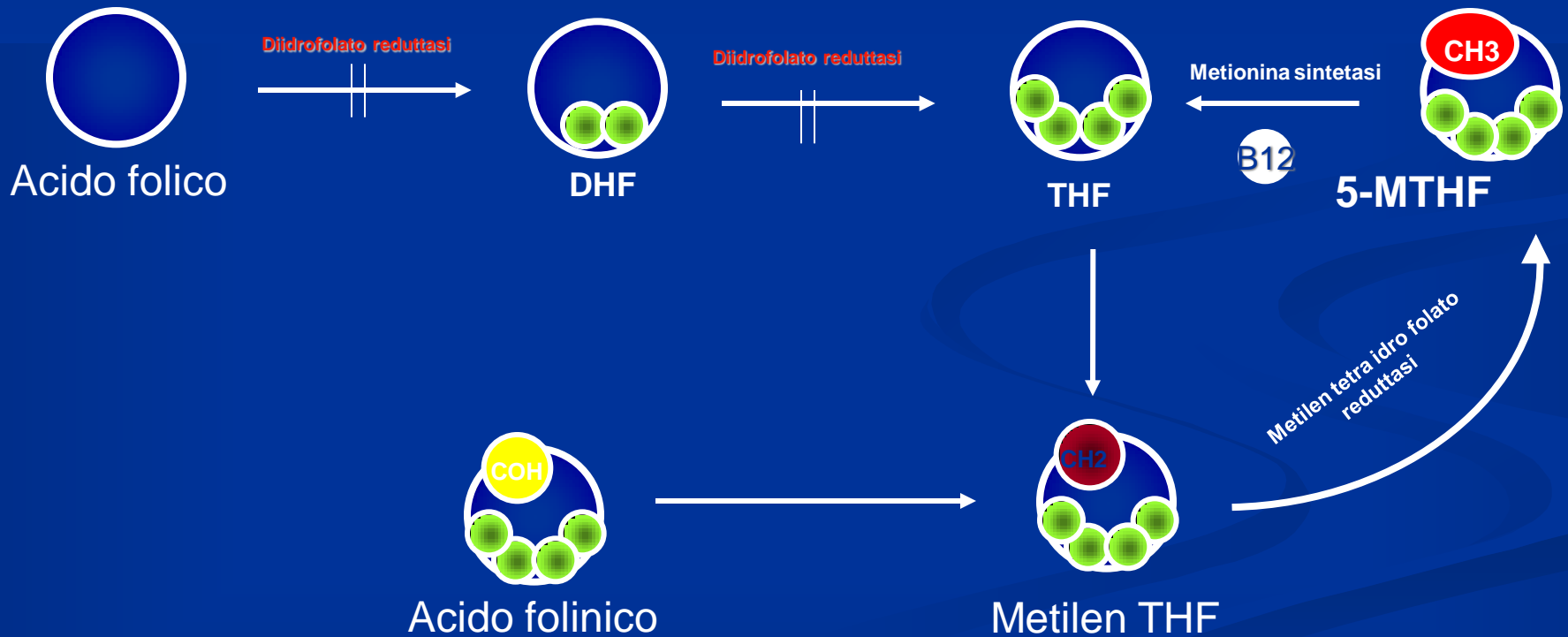
INTERAZIONI ALIMENTI/ALIMENTI E INTERAZIONI TRA COMPONENTI DELLO STESSO ALIMENTO SI STIMA RIDUCA LA QUOTA DI FOLATI MEDIAMENTE DEL 50%

**OLTRE ALLA BIODISPONIBILITA' NEGLI ALIMENTI NUMEROSI ALTRI FATTORI INTERVENGONO NEL DETERMINARE IL FABBISOGNO DI FOLATI:**

- **POLIMORFISMO GENETICO ( FONDAMENTALE IL POLIMORFISMO PER LA METILENTETRAIDROFOLATO-REDUTTASI MTHF-R )**
- **INTERAZIONI FOLATI-FARMACI**
- **FUMO DI SIGARETTA**
- **ALCOOL**
- **OBESITA'**
- **CATTIVE ABITUDINI ALIMENTARI**

- **L'ASSORBIMENTO AVVIENE A LIVELLO PREVALENTEMENTE DEL DIGIUNO E' UN PROCESSO INFLUENZATO DAL Ph. E' PASSIVO AD ALTE CONCENTRAZIONE DI FOLATO ATTIVO A CONCENTRAZIONI FISIOLOGICHE.**
- **IL NUCLEO PTERIDINICO E' LA PARTE CHE VIENE RIDOTTA PER ACQUISIZIONE DI IDROGENO RENDENDO ATTIVA LA VITAMINA ( la reazione di riduzione porta alla sintesi di due diastereoisomeri: l'acido L(-) tetraidrofolico (destrogiro) e l'acido L(+) tetraidrofolico (levogiro) quest'ultima rappresenta la vitamina attiva.**
- **A LIVELLO EPATICO AVVIENE L'AGGIUNTA DI UN GRUPPO METILICO CON LA FORMAZIONE DEL 5,10-MTHF (forma attiva e circolante dei folati)**

# Biochimica dei folati



- **IN CONDIZIONI “NORMALI” IL FABBISOGNO GIORNALIERO DI FOLATI È DI CIRCA 100-200 MG/DIE**
- **L’ALIMENTAZIONE, PER QUANTO CORRETTA, IN PAESI COME L’ITALIA IN CUI NON C’È FORTIFICAZIONE DELLE FARINE CON AC.FOLICO, NON COPRE QUESTO FABBISOGNO.**
- **VI SONO CONDIZIONI,COME LA GRAVIDANZA ED IL PUERPERIO IN CUI IL FABBISOGNO GIORNALIERO DI FOLATI AUMENTA NOTEVOLMENTE.**
- **IL FETO E’ UN GRAN CONSUMATORE DI FOLATI. IL RAPPORTO DELLA CONCENTRAZIONE DI FOLATI TRA SETTORE FETALE E SETTORE MATERNO E’ PARI A 5:1.**



# Ac. Folico

Essenziale per il corretto svolgimento di diverse reazioni biochimiche:

- **A che cosa serve?**

SINTESI DI DNA

SINTESI DI ALCUNI AA (metionina,serina,glicina)

REGOLANO METABOLISMO OMOCISTEINA

METILAZIONE DNA, PROTEINE, LIPIDI

PRODUZIONE DI OSSIDO NITRICO

ERITROPOIESI

- ❑ L'USO PERICONCEZIONALE DELL'ACIDO FOLICO E NELLE PRIME FASI DELLA GRAVIDANZA (SINO ALLA SESTA SETTIMANA DI GRAVIDANZA) È EFFICACE NEL RIDURRE IL RISCHIO DI NASCITA CON **DIFETTI DEL TUBO NEURALE** (DTN) DEL 70%.
- ❑ I DTN SONO UN GRUPPO ETEROGENEO DI MALFORMAZIONI DEL SNC CHE **HANNO IN ITALIA UNA INCIDENZA BASSA MA NON TRASCURABILE** (0,7-1‰), E COMPREDONO LA MAGGIORANZA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE SEVERE.

**IN ITALIA, IN UNA GRAVIDANZA CHE INSORGE  
SENZA FATTORI DI RISCHIO NOTI ,  
IL RISCHIO DI DTN E 1 su 1000 NATI**

**IN ITALIA DONNE HANNO GIA' AVUTO  
UN FIGLIO AFFETTO DA DTN  
IL RISCHIO DI DTN E 1 su 30 NATI**

**IN ITALIA DONNE HANNO GIA' AVUTO  
DUE FIGLI AFFETTI DA DTN  
IL RISCHIO DI DTN E 1 su 10 NATI**

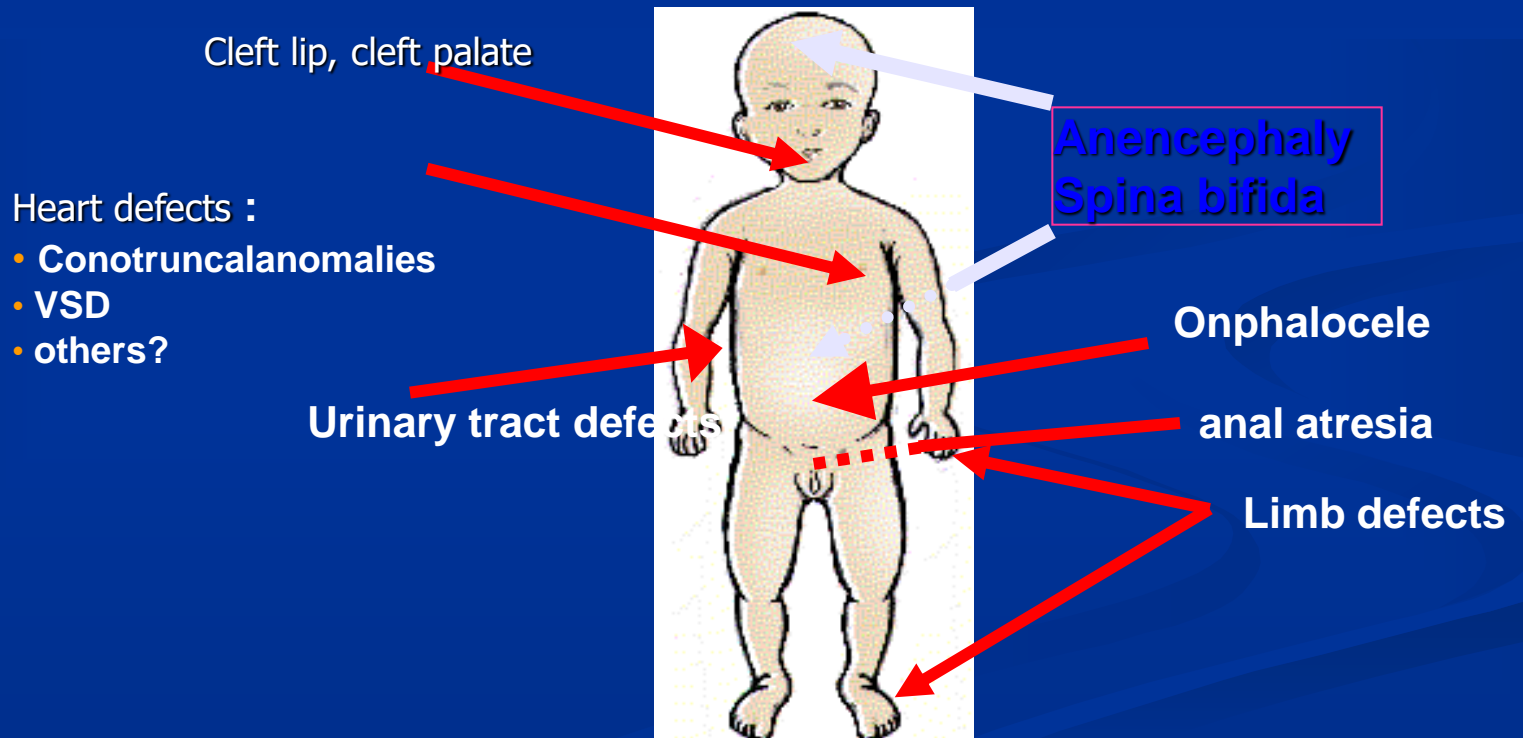
# FOLATI E PREVENZIONE DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE (DTN)

•E' DIMOSTRATO IN DIVERSI STUDI CLINICI L'EFFICACIA DEI FOLATI NEL RIDURRE IL RISCHIO DI COMPARSA DI DTN.

•E' STATO ALTRESÌ DIMOSTRATO CHE L'ACIDO FOLICO PREVIENE ANCHE LA COMPARSA DI ALTRE MALFORMAZIONI CONGENITE: CARDIOPATIE “MUTAZIONE DEL GENE FORL1” (DIFETTI INTERVENTRICOLARI, TETRALOGIA DI FALLOT, TRANSPOSIZIONE DEI GROSSI VASI,), LABIOPALATOSCHISI “MUTAZIONE DI UN GENE RFC1”, DIFETTI DELL'APPARATO URINARIO, IPO-AGENESIA DEGLI ARTI, ONFALOCELE, ATRESIA ANALE)

# Folic acid and non-NTD birth defects

---



**DOSE: 0,4MG!?!/DIE - 4 MG/DIE - 7,5MG/DIE - 15MG/DIE?**

**(I 4 MG DIE SONO D'OBBLIGO IN DONNE CON PREGRESSO DTN, O ALTRE MALFORMAZIONI, DIABETICHE O AFFETTE DA EPILESSIA, PATOLOGIE GASTRO-DUODENALI O COMUNQUE IN TUTTE LE GRAVIDE DOVE SI SUPPONE UN INSUFFICIENTE APPORTO DI FOLATI CON LA DIETA). RICORDIAMO CHE I 0,4 MG DIE DI FOLATI SONO LA QUANTITA' MINIMA RACCOMANDATA DI FOLATI DA ASSUMERE DA PARTE DI TUTTE LE DONNE IN ETÀ "FERTILE".**

- **IPOTESI DI WALD:**

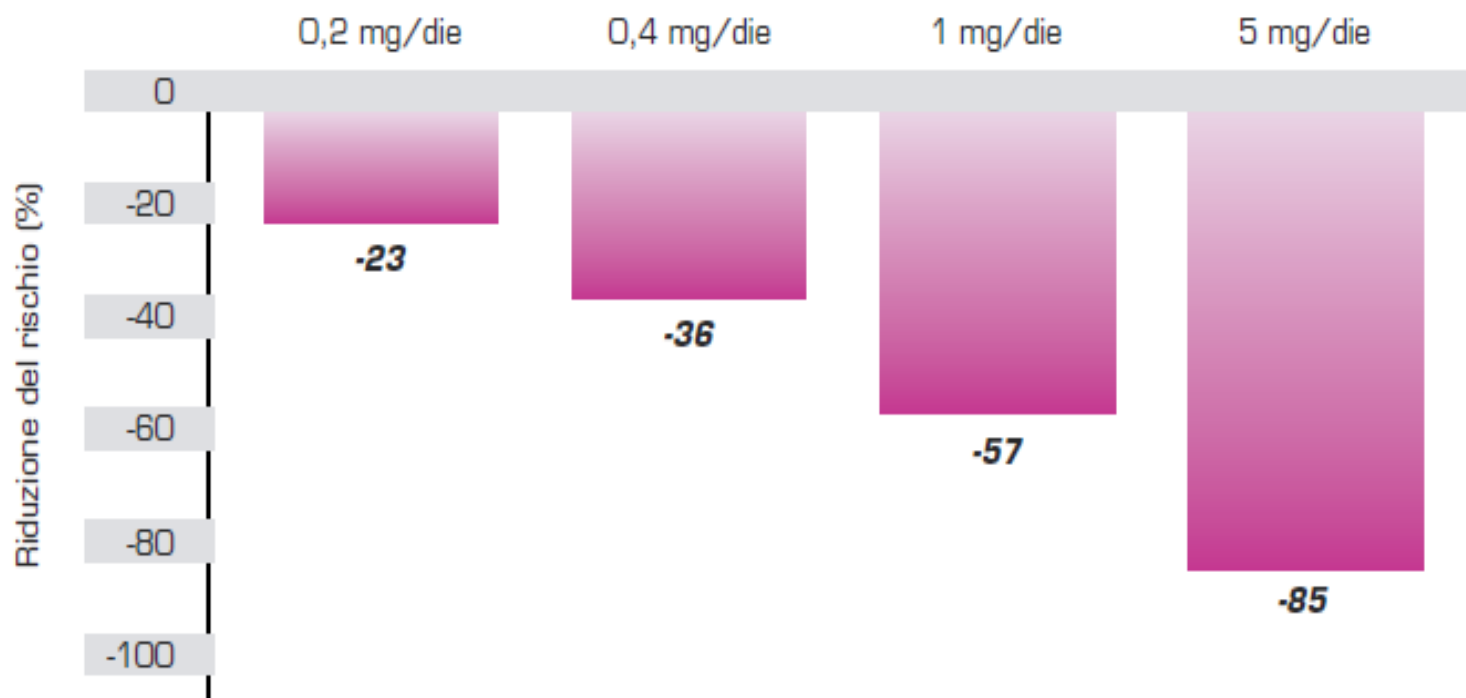
**UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA SUGGERISCE L'ESISTENZA DI UN EFFETTO DOSE DIPENDENTE: TANTO MAGGIORE È LA DOSE ASSUNTA DI ACIDO FOLICO TANTO PIÙ ELEVATA SAREBBE LA RIDUZIONE DEI DTN.**

**4MG PREVIENE IL 70% DTN, (100% DEI DTN FOLATO DIPENDENTI).**

**0,4MG IL 30% DIFETTI TUBO NEURALE.**

**(I DTN FOLATO DIPENDENTI SONO IL 70% DEL TOTALE DEI DTN)**

## Riduzione del rischio di DTN in dipendenza dalla dose di acido folico (adattato da Vignali)



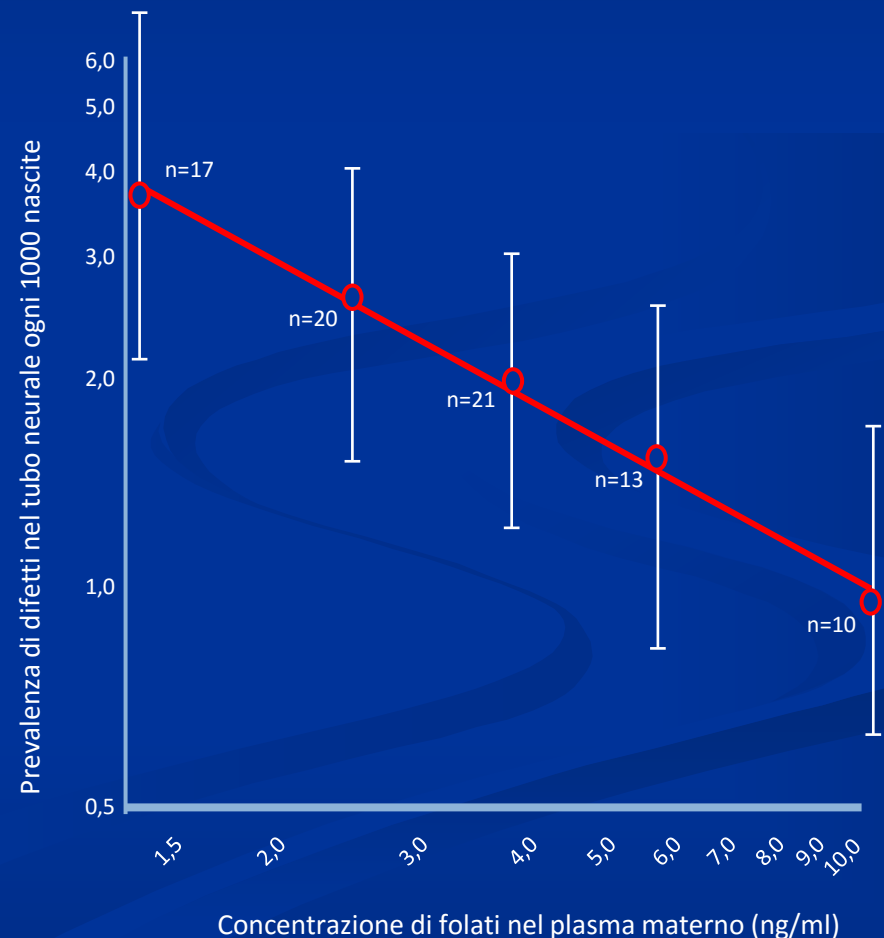


# Carenza di folati in gravidanza

## Spina bifida

- Risultati di una Metanalisi, di 13 lavori pubblicati, sugli effetti della somministrazione di dosi crescenti di acido folico (0,2-5,0 mg/die) nella profilassi della spina bifida
- Ad ogni raddoppio del livello plasmatico di folato si evidenzia un dimezzamento del rischio di incorrere nel neonato in difetti del tubo neurale.

## Prevalenza di nati con difetti del tubo neurale in funzione della concentrazione sierica materna di folati



IPOSTESI DI RIDUZIONI DELLE MALFORMAZIONI IN ITALIA CON L'INTEGRAZIONE DI 0,4 MG PRO DIE DI ACIDO FOLICO A TUTTE LE DONNE NEL PERIODO PERICONCEZIONALE

MALFORMAZIONI CONGENITE	INCIDENZA FETO-INFANTILE PER 10.000	RRR	INCIDENZA FETO-INFANTILE PER 10.000 CON INTEGRAZIONE DI 0,4MG DI ACIDO FOLICO	RIDUZIONE CASI/ANNO
TOTALE MALFORMAZIONI CONGENITE	200	15/20%	160/170	1590/2120
ANENCEFALIA	3,5	33,00%	2,4	61
<b>SPINA BIFIDA</b>	<b>4</b>	<b>33,00%</b>	<b>2,7</b>	<b>70</b>
CARDIOPATIE	60	25,00%	45	795
LABIOPALATOSCHISI	6	25,00%	4,5	80
PALATOSCHISI	4	25,00%	3	53
IPO-AGENESIE DEGLI ARTI	6	40,00%	3,6	127
DIFETTI RENALI	10	40,00%	6	212

# RISCHI FETALI : NON SOLO DNT

Tabella I – Principali studi che dimostrano l'efficacia della supplementazione con acido folico nella prevenzione delle malformazioni congenite.

Autore, anno	Intervento	Tipo di studio, nazione	Risultato
<b>Difetti del tubo neurale</b>			
MRC, 1991 <sup>7</sup>	AF 4 mg	RCT; UK ed altri paesi <sup>o</sup>	Riduzione del 71% del rischio di ricorrenza di DTN
Czeizel et al., 1992 <sup>8</sup>	MV + AF 0,8 mg	RCT; Ungheria	Riduzione del <b>100%</b> (minimo 40%) del rischio di occorrenza di DTN
Berry et al., 1999 <sup>9</sup>	AF 0,4 mg	Intervento su popolazioni; Cina	Riduzione di DTN nel Nord, del 79%, nel Sud del 41% <sup>^</sup>
Persad et al., 2002 <sup>10</sup>	Fortificazione alimentare: AF 0,15 mg per 100 gr di cereali	Correlazione ecologica; Nova Scotia, Canada	Riduzione di DTN del 54% tra prima e dopo la fortificazione
<b>Altre malformazioni</b>			
Botto et al., 2004 <sup>6</sup>	MV e/o AF vari dosaggi	Revisione di un RCT e di studi caso-controllo	Riduzione di cardiopatie congenite tra 34 e 58%
Botto et al., 2004 <sup>6</sup>	MV e/o AF vari dosaggi	Revisione di un RCT e di studi caso-controllo	Riduzione di ipo-agenesie degli arti tra 46 e 81%
Botto et al., 2004 <sup>6</sup>	MV e/o AF vari dosaggi	Revisione di un RCT, uno studio di coorte sulla ricorrenza, e di studi caso-controllo	Riduzione del 30%* di labiopalatoschisi e del 30%* di palatoschisi
Botto et al., 2004 <sup>6</sup>	MV + AF vari dosaggi	Revisione di due studi caso-controllo	Riduzione di difetti renali del 40 e 83% in due studi
<b>Malformazioni in generale</b>			
Czeizel et al., 1994 <sup>5</sup>	MV + AF 0,8 mg	RCT; Ungheria	Riduzione del 49% del rischio totale di malformazioni
Botto et al., 2004 <sup>6</sup>	MV + AF vari dosaggi	Caso-controllo, USA	Riduzione del <b>20%</b> del rischio totale di malformazioni

DNT

Cardiopatie

Sviluppo arti

Schisi orali

Difetti renali

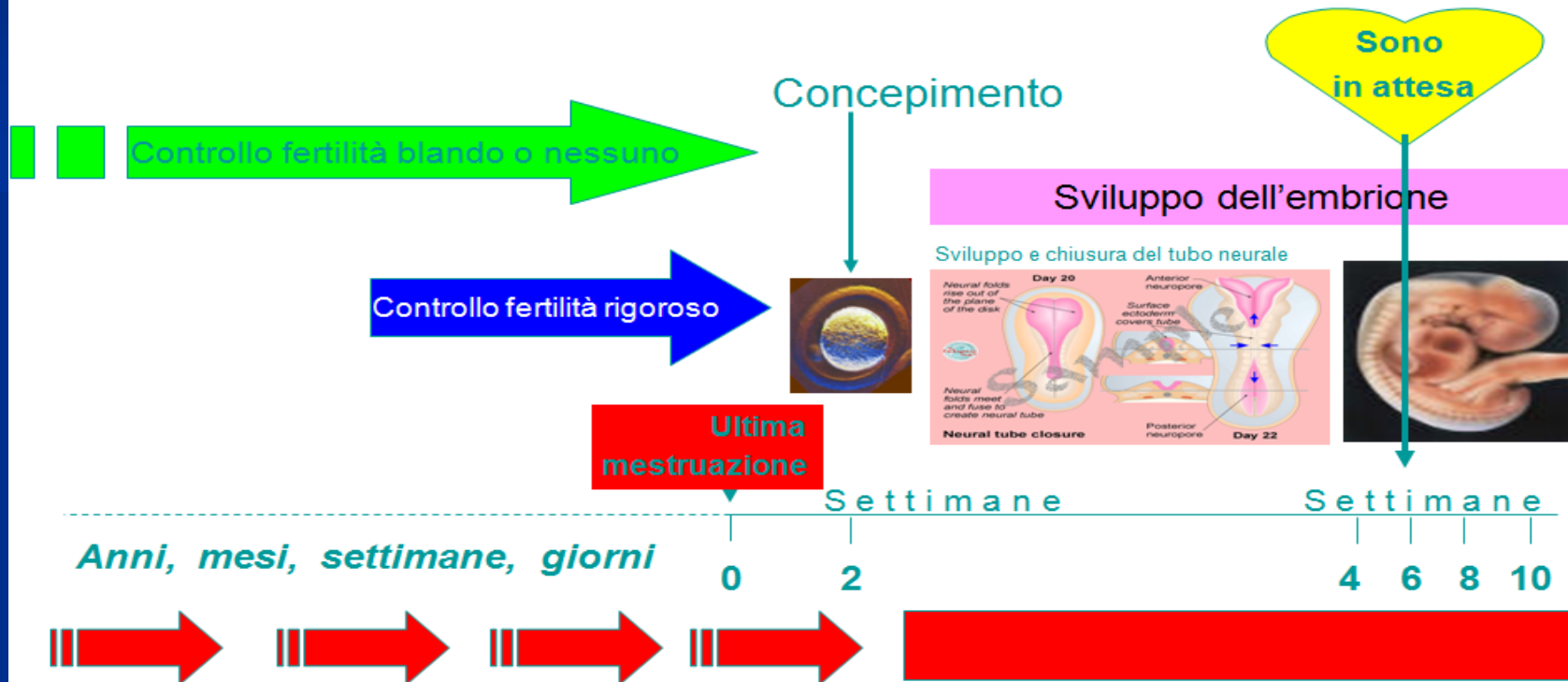
Totale malformazioni fetali congenite

**Riduzione del rischio malformazioni fetali congenite variabile dal 20% al 100%**

AIFA-Ministero della Salute. Acido Folico. Bollettino d'informazione sui farmaci 2004; 11(2): 66-76.

# Il periodo peri-concezionale

*Periodo pre-concezionale + Periodo embrionale*



# INOSITOLO vit.B7

- La supplementazione di inositolo 100 mg/die associato a 4mg di ac.folico ha ridotto ulteriormente l'incidenza dei difetti del tubo neurale.
- Dosaggio più efficace di inositolo: 100 mg/die. Dosaggio maggiore: no maggiore riduzione dei DTN.

Albert Reece et al. Dietary intake of myo-inositol and neural tube defects in offspring of diabetic rate - Am J Epidemiol 1999 150:675-82

# FOLATI E ANEMIA MEGALOBLASTICA

- L'acido folico prende parte all'eritropoiesi ed una sua carenza può portare all'insorgenza di anemia megaloblastica.
- In gravidanza può insorgere una anemia megaloblastica da deficit di folati la cui terapia è la somministrazione di **4-5 mg** di acido folico al giorno fino al termine della gravidanza.
- La profilassi dell'anemia megaloblastica in gravidanza può essere effettuata supplementando con **0,5 mg** di acido folico al dì.
- Difficilmente un'anemia megaloblastica in gravidanza può essere causata da un deficit di vitamina B12, in questo caso andrà anche quest'ultima supplementata.



# L'uso dei folati si è esteso per la prevenzione di disturbi quali: (MIN 4MG)

- **DISTACCO INTEMPESTIVO DELLA PLACENTA**

Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae – **Lancet** – 1992

Folic acid and homocysteine metabolic defects and risk of placental abruption, preeclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review – **Placenta** – 1999

- **RIDOTTA CRESCITA INTRAUTERINA - BASSO PESO ALLA NASCIRA**

L'uso farmacologico dei folati – **La Rivista Italiana di Ostetricia e Ginecologia** – 2004

- **ABORTO SPONTANEO - RICORRENTE**

Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion – **JAMA** – 2002

Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta analysis – **Fertility and sterility** – 2000

- **PARTO PREMATURO**

Homocysteine and human reproduction – **Homocysteine in health and disease** – Cambridge University press - 2001

- **PREECLAMPSIA ECLAMPSIA**

Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation **American Journal of Obstetrics and Gynecology** – 1998

Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia **American Journal of Obstetrics and Gynecology** – 2001

The endothelium: a gynecological point of view – **European Journal of Obstetrics and Gynecology** - 2001

- **MORTE INTRAUTERINA**

**VIENE CONSIGLIATO L'USO DI ALMENO 0,4mg (dosaggio minimo N.B.) DI ACIDO FOLICO IN EPOCA PERICONCEZIONALE! IN CONDIZIONI DI ASSUNZIONE ALIMENTARE OTTIMALE ED IN ASSENZA DI FATTORI DI RISCHIO SPECIFICI E/O GENERICI.**

**DOBBIAMO QUINDI ASSOLUTAMENTE INDIVIDUARE TUTTE LE DONNE CHE PRESENTANO:**

- DTN NELLA ANAMNESI FAMILIARE E/O IN PRECEDENTI GRAVIDANZE.
- LABIOPALATOSCHISI NELLA ANAMNESI FAMILIARE E/O IN PRECEDENTI GRAVIDANZE.
- DIABETE
- TERAPIA ANTIEPILETTICA
- OBESITA'



- PATOLOGIE CARDIACHE O A CARICO DEL SN DA CAUSA NON DEFINITA NELLE PRECEDENTI GRAVIDANZE.**
- DONNE CHE ASSUMONO O HANNO ASSUNTO DOSI ELEVATE DI SOSTANZE ALCOLICHE.**

***“QUESTI SONO ALCUNI ESEMPI DI RISCHIO SPECIFICO DOVE ASSOLUTAMENTE NON E’ CONSIGLIATO IL DOSAGGIO DI 0,4 MG. MA 4MG/5MG”.***

**INOLTRE IN TUTTE LE PAZIENTI CHE PRESENTANO ALTERAZIONI DELL’ENZIMA MTHFR E’ NECESSARIO DARE ADDIRITTURA LA FORMA ATTIVA DEL FOLATO.**

**POI BISOGNEREBBE VALUTARE ANCHE I RISCHI GENERICI!!!!**

# L'acido folico ha effetti collaterali?

Per le donne in età fertile l'unico effetto collaterale **ipotizzato** riguarda un incremento, seppure lieve, di gemelli dizigoti

→ tale ipotesi non ha comunque minimamente influito sulle raccomandazioni e sulle politiche sanitarie di paesi economicamente sviluppati al pari dell'Italia

**SUL VERSANTE PEDIATRICO VI E' STATA LA  
COMPARSA IN LETTERATURA DI STUDI CHE  
EVIDENZIANO UNA RIDUZIONE DEL RISCHIO NEI  
BAMBINI DI SVILUPPARE UNA LEUCEMIA  
LINFOBLASTICA ACUTA, GRAZIE ALLA ASSUNZIONE  
DI AC. FOLICO IN GRAVIDANZA**

THOMPSON JR et AL. LANCET 2001

**POSSIAMO CONCLUDERE CHE L'IMPLEMENTO  
DI ASSUNZIONE DI AC. FOLICO, NEL PERIODO  
PERICONCEZIONALE E NEL GIUSTO DOSAGGIO,  
RAPPRESENTA UNA GROSSA OPPORTUNITA' IN TEMA DI  
PREVENZIONE PRIMARIA DI MALFORMAZIONI  
CONGENITE, SOPRATTUTTO DAL MOMENTO CHE LA  
PREVENZIONE E' UN TRAGUARDO MOLTO PIU'  
IMPORTANTE DELLA CURA NEL MANAGEMENT DI TALI  
DIFETTI.**

## Supplementazione di acido folico in gravidanza e sviluppo del linguaggio del bambino a tre anni

E' stata indagata la possibilità che la supplementazione di acido folico in gravidanza oltre a contribuire alla riduzione del rischio di difetti del tubo neurale possa portare benefici che si estendono anche nel periodo post-natale. In particolare sono stati indagati gli effetti dell'acido folico sullo sviluppo del linguaggio del bambino a tre anni dal parto. Lo studio osservazionale è stato condotto su una coorte di donne norvegesi (Norwegian Mother and Child Cohort Study), ha coinvolto 38.954 bambini ed è stato pubblicato su **JAMA**.

I folati intervengono nei processi metabolici coinvolti nella sintesi delle purine e della deossitimidina (dTMP), nella formazione della metionina a partire dall'omocisteina, nel catabolismo dell'istidina e nella interconversione tra glicina e serina. La carenza di folati determina una non appropriata sintesi delle basi puriniche e timidilato, con rallentamento o inibizione della sintesi di DNA ed arresto ciclo cellulare in fase S. Il fenomeno colpisce in particolare le cellule in rapida divisione sicché durante le fasi precoci dello sviluppo embrionale gli effetti clinici della carenza di folati si possono manifestare come mancato o ritardato differenziamento del tubo neurale, con conseguente spina bifida e/o anencefalia (difetti del tubo neurale, DTN). Il fenomeno è noto da tempo, così come ampiamente documentata è l'efficacia della supplementazione di acido folico nella prevenzione DTN se assunto prima del concepimento e durante la gravidanza.

Un gruppo di ricercatori si è chiesto se la supplementazione di acido folico durante la gravidanza possa portare benefici alla prole che si estendono anche nel periodo post-natale; in particolare sono stati indagati gli effetti dell'acido folico sullo sviluppo del linguaggio del bambino a tre anni dal parto. Lo studio osservazionale è stato condotto su una coorte di donne norvegesi (Norwegian Mother and Child Cohort Study) gravide tra il 1999 ed il 2008 e pubblicato su JAMA.

Il ritardo nello sviluppo del linguaggio è stato quantificato somministrando alle madri un questionario di valutazione strutturato in una scala crescente di 6 categorie ai cui estremi vi erano l'assenza totale di produzione di parole e la produzione di frasi complete e corrette dal punto di vista grammaticale. I bambini di tre anni che non erano in grado di pronunciare più di una parola o frasi incomprensibili sono stati classificati come affetti da grave ritardo nello sviluppo del linguaggio, fenomeno presente in 204 dei 38,954 bambini studiati (0,5%).

Le madri sono state stratificate sulla base dell'uso di integrazione tra 4 settimane prima a 8 settimane dopo il concepimento in donne che avevano assunto acido folico, acido folico in combinazione con altri integratori, altri integratori privi di acido folico e nessun integratore.

Nel gruppo di donne che avevano assunto acido folico da solo o in combinazione con altri integratori il rischio di grave ritardo nel linguaggio del bambino a tre anni è risultato ridotto del 45% (OR 0,55; 95% CI, 0,35-0,86). I dati completi sono indicati nella tabella sottostante.

	Nessun supplemento	Integratori senza acido folico	Integratori con acido folico	Solo acido folico
Totale gravidanze	9052	2480	19005	7127
Bambini con ritardo grave	81 (0,9%)	22 (0,9%)	72 (0,4%)	28 (0,4%)
Odds Ratio (OR)		1,04 (95% CI 0,62-1,74)	0,55 (95% CI 0,39-0,78)	0,55 (95% CI 0,35-0,86)

L'associazione inversa è risultata ancora statisticamente significativa dopo la correzione per livello di istruzione della madre, BMI della madre, l'attitudine al fumo in gravidanza, il consumo di alcool nel primo trimestre, lo status matrimoniale, così come il livello di istruzione del padre, l'età di entrambi genitori, se i genitori erano sposati, se la gravidanza era pianificata, l'allattamento al seno a 6 mesi dal parto.

Sebbene non sia possibile stabilire conclusioni definitive questo studio pilota suggerisce la possibilità che una corretta disponibilità di acido folico durante le fasi preconcepimento e nelle prime settimane di concepimento possa influenzare lo sviluppo neurologico del bambino oltre che prevenire i DTN.

Autore: dott. G. Buonsanti

Fonte:

Roth C et al. *Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children*. JAMA. 2011 Oct 12;306(14):1566-73



# Prevention of Neural Tube Defects: A Cross-Sectional Study of the Uptake of Folic Acid Supplementation in Nearly Half a Million Women

Jonathan P. Bestwick, Wayne J. Huttly, Joan K. Morris, Nicholas J. Wald\*

Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom

## Abstract

**Background:** Taking folic acid supplements before pregnancy to reduce the risk of a neural tube defect (NTD) is especially important in countries without universal folic acid fortification. The extent of folic acid supplementation among women who had antenatal screening for Down's syndrome and NTDs at the Wolfson Institute of Preventive Medicine, London between 1999 and 2012 was assessed.

**Methods and Findings:** 466,860 women screened provided details on folic acid supplementation. The proportion of women who took folic acid supplements before pregnancy was determined according to year and characteristics of the women. The proportion of women taking folic acid supplements before pregnancy declined from 35% (95% CI 34%–35%) in 1999–2001 to 31% (30%–31%) in 2011–2012. 6% (5%–6%) of women aged under 20 took folic acid supplements before pregnancy compared with 40% of women aged between 35 and 39. Non-Caucasian women were less likely to take folic acid supplements before pregnancy than Caucasian women; Afro-Caribbean 17% (16%–17%), Oriental 25% (24%–25%) and South Asian 20% (20%–21%) compared with 35% (35%–35%) for Caucasian women. 51% (48%–55%) of women who previously had an NTD pregnancy took folic acid supplements before the current pregnancy.

**Conclusions:** The policy of folic acid supplementation is failing and has led to health inequalities. This study demonstrates the need to fortify flour and other cereal grain with folic acid in all countries of the world.

**Citation:** Bestwick JP, Huttly WJ, Morris JK, Wald NJ (2014) Prevention of Neural Tube Defects: A Cross-Sectional Study of the Uptake of Folic Acid Supplementation in Nearly Half a Million Women. PLoS ONE 9(2): e89354. doi:10.1371/journal.pone.0089354

**Editor:** Cheryl S. Rosenfeld, University of Missouri, United States of America

**Received:** December 4, 2013; **Accepted:** January 17, 2014; **Published:** February 19, 2014

**Copyright:** © 2014 Bestwick et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** These authors have no support or funding to report.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: n.j.wald@qmul.ac.uk

# Folic Acid Supplements During Pregnancy and Child Psychomotor Development After the First Year of Life

Desirée Valera-Gran, et al.

*JAMA Pediatr.* 2014;168(11):e142611.doi:10.1001/jamapediatrics.2014.2611.

## ABSTRACT

**Importance** Folate intake during pregnancy has been associated with improved neuropsychological development in children, although the effects of high dosages of folic acid (FA) supplements are unclear.

**Objective** To examine the association between the use of high dosages of FA supplements during pregnancy and child neuropsychological development after the first year of life.

**Design, Setting, and Patients** The multicenter prospective mother-child cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) Project recruited pregnant women from 4 areas of Spain (Asturias, Sabadell, Gipuzkoa, and Valencia) between November 2003 and January 2008. Pregnant women completed an interviewer-administered questionnaire on the usual dietary folate intake and FA supplements at 10 to 13 weeks and 28 to 32 weeks of gestation. The main analyses were based on a sample of 2213 children with complete information on neuropsychological development and FA supplement intake during pregnancy. Multiple linear and logistic regression analyses were used to explore the effects of FA supplements on child neuropsychological development.

**Main Outcomes and Measures** Neuropsychological development was assessed using the Bayley Scales of Infant Development. We calculated mental scale and psychomotor scale scores. One SD below the mean established a delay in neurodevelopment (score <85).

**Results** A high proportion of women (57.3%) did not reach the recommended dosages of FA supplements (400 µg/d), but 25.2% women took more than 1000 µg/d of FA supplements (3.5% consuming >5000 µg/d). In multivariate analysis, we observed that children whose mothers used FA supplement dosages higher than 5000 µg/d during pregnancy had a statistically significantly lower mean psychomotor scale score (difference, -4.35 points; 95% CI, -8.34 to -0.36) than children whose mothers used a recommended dosage of FA supplements (400-1000 µg/d). An increased risk of delayed psychomotor development (psychomotor scale score <85) was also evident among children whose mothers took FA supplement dosages higher than 5000 µg/d, although the association was not statistically significant (odds ratio = 1.59; 95% CI, 0.82-3.08).

**Conclusions and Relevance** To our knowledge, this is the first time a detrimental effect of high dosages of FA supplements during pregnancy on psychomotor development after the first year of life has been shown. Further research from longitudinal studies is warranted to confirm these results.





## FAQ - Acido folico e folati

Ultimo aggiornamento: *19 marzo 2014*

### 4. Quanto acido folico dobbiamo assumere?

L'assunzione di acido folico prima del concepimento riduce fino al 70% il rischio che il feto sviluppi un difetto del tubo neurale. Tuttavia, spesso, la donna nel primo mese di gestazione non sa di essere in tale stato e purtroppo, nel momento in cui ha il sospetto o la conferma di una gravidanza in corso, molte strutture embrionali, in particolare il tubo neurale, hanno concluso il loro sviluppo.

Pertanto, al fine di una efficace prevenzione è fondamentale che la donna inizi ad assumere **0,4 mg al giorno di acido folico dal momento in cui sta pianificando la gravidanza.**

Secondo la "Raccomandazione ufficiale per la prevenzione dei difetti congeniti" occorre intervenire **almeno 1 mese prima del concepimento e per tutto il periodo in cui si sta cercando la gravidanza fino al 3° mese di gestazione.**

Per **donne a rischio** (con precedenti gravidanze con difetti del tubo neurale o aborti ripetuti, affette da diabete, celiachia o altre patologie da malassorbimento o che assumono farmaci antiepilettici o antagonisti dell'acido folico), si raccomanda l'assunzione di un dosaggio più alto, pari a **4-5 mg al giorno.**

## AZIONI

1 - PRENDERE L'ACIDO FOLICO

2 - NON FUMARE

3 - ALLATTARLO AL SENO

4 - METTERLO A DORSALE  
A PANCIA IN SU

5 - PROTEGGERLO CON  
IL SEGGIOLINO

6 - FARE TUTTE LE  
VACCINAZIONI

7 - LEGGERGLI UN LIBRO



## PROTEGGE DA

MALFORMAZIONI CONGENITE

BASSO PESO ALLA NASCITA

MORTE IN CULLA - SIDS

INFEZIONI

TRAUMI STRADALI

OBESITÀ

DIFFICOLTÀ COGNITIVE  
E RELAZIONALI

L'assunzione di acido folico  
previene le malformazioni  
congenite

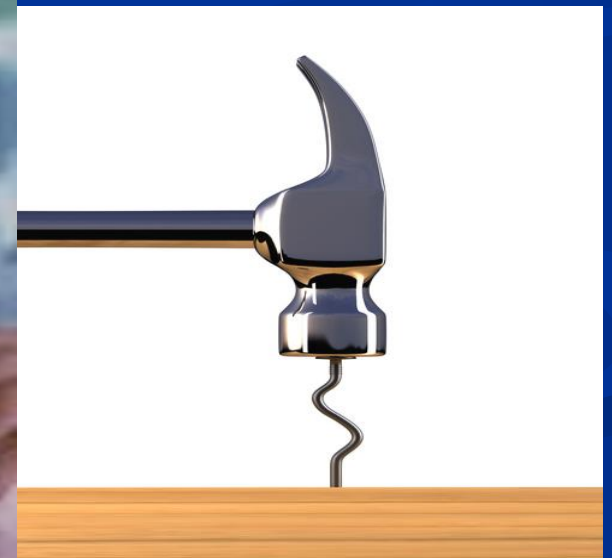
Salute e Folati



Oggi  
costruiamo  
il nostro  
domani



Protegg  
SI all'ac  
NO al



Il ginecologo spesso dà per scontato che le donne conoscano l'importanza dei folati nella prevenzione delle patologie fetali e delle complicanze della gravidanza ma questo non è sempre vero, come dimostra una recente survey condotta da Bitzer e colleghi su 23.000 donne e pubblicata nel 2013 su *International Journal of Women's health*.

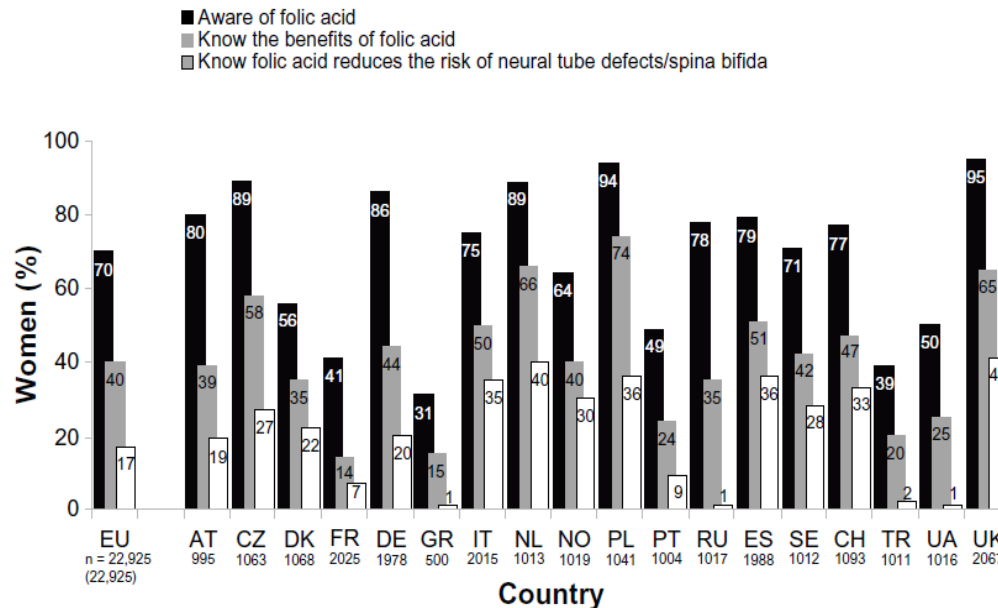
Obiettivo di tale survey era approfondire la conoscenza e l'uso dei folati nelle donne europee di età fertile, soprattutto nel contesto della gravidanza e della sua pianificazione.

Tra novembre e dicembre 2009, 22.925 donne di età compresa tra 15 e 49 anni provenienti da 18 paesi europei hanno completato in 30 minuti un questionario strutturato.

Delle donne intervistate, il 58% ha avuto almeno un figlio biologico, e di queste il 38% ha riferito che la loro prima gravidanza non era prevista. Quasi il 60% delle donne hanno pianificato la loro gravidanza.

Complessivamente, il 70% ha riferito di aver sentito parlare di folati e il 40% ha dichiarato che ne conoscevano i benefici. Tuttavia, quando viene chiesto di indicare quali malattie e/o difetti di nascita possono essere prevenute dall'uso dei folati, solo il 17% sapeva che l'acido folico può ridurre il rischio di difetti del tubo neurale / spina bifida. In conclusione una grande percentuale di donne europee di età fertile non erano a conoscenza o consapevoli dell'importanza della supplementazione periconcezionale di folati.

## L'IMPORTANZA DEI FOLATI NELLA PRATICA CLINICA NON E' SCONTATA



**Figure 3** The proportion of European women who answered “yes” to the questions, “Have you heard of folic acid?” and “Do you know what the benefits of folic acid are?” and the proportion of women who identified neural tube defects/spina bifida when asked, “Which of the following diseases/birth defects can folic acid protect against?”

**Notes:** The following answers were possible: anemia, autism, cystic fibrosis, Down syndrome, neural tube defects/spina bifida, thrombosis, cardiovascular disease/cardiovascular health, and “I don’t know.” More than one answer could be chosen. Data are shown by country. European aggregated data are based on weighted samples (unweighted n number shown in brackets). Data for the individual countries are based on unweighted samples.

**Abbreviations:** EU, total Europe; AT, Austria; CZ, Czech Republic; DK, Denmark; FR, France; DE, Germany; GR, Greece; IT, Italy; NL, Netherlands; NO, Norway; PL, Poland; PT, Portugal; RU, Russia; ES, Spain; SE, Sweden; CH, Switzerland; TR, Turkey; UA, Ukraine; UK, United Kingdom; n, number.

# **ACIDO FOLICO: “LA PAROLA ALLE GRAVIDE”**



**PREMESSA:** Il questionario e' uno strumento che permette di rilevare dati riguardanti le tematiche che si vogliono indagare.

Per una efficace progettazione del questionario come strumento di comunicazione e di misura occorre pianificare le operazioni da compiere: *Concettualizzazione* , ovvero costruzione dello schema concettuale, *Redazione e Verifica* del questionario stesso.

Nella formulazione delle domande bisogna avere come obiettivo quello di ottenere informazioni veritiere ed esplicative del fenomeno che si vuole analizzare.

## **IL QUESTIONARIO:**

Sono state scelte per il nostro questionario domande chiuse e semichiusate: dirette o personali.

La verifica del questionario è stata fatta mediante un sondaggio su un campione limitato ma molto eterogeneo di gravide, invitando le intervistate a rispondere alle domande, segnalare quelle poco chiare, le parole di difficile comprensione ed eventuale mancanza di domande importanti riguardanti l'argomento di studio.

Le tappe successive, molto più semplici e rapide, sono state la stesura del questionario nella sua versione definitiva e la somministrazione alle gravide.

Il questionario definitivo è stato somministrato a 650 gravide afferenti principalmente al Centro Salute Donna sia per le visite ambulatoriali che per la frequenza ai corsi di accompagnamento alla nascita, parte di questo campione è stato reclutato nei Corsi di accompagnamento alla nascita presso UOC di Ostetricia dell'Ospedale di Valdagno (VI)

Il metodo di somministrazione del questionario scelto è stato l'autosomministrazione: ciascun rispondente legge le domande e poi risponde singolarmente.



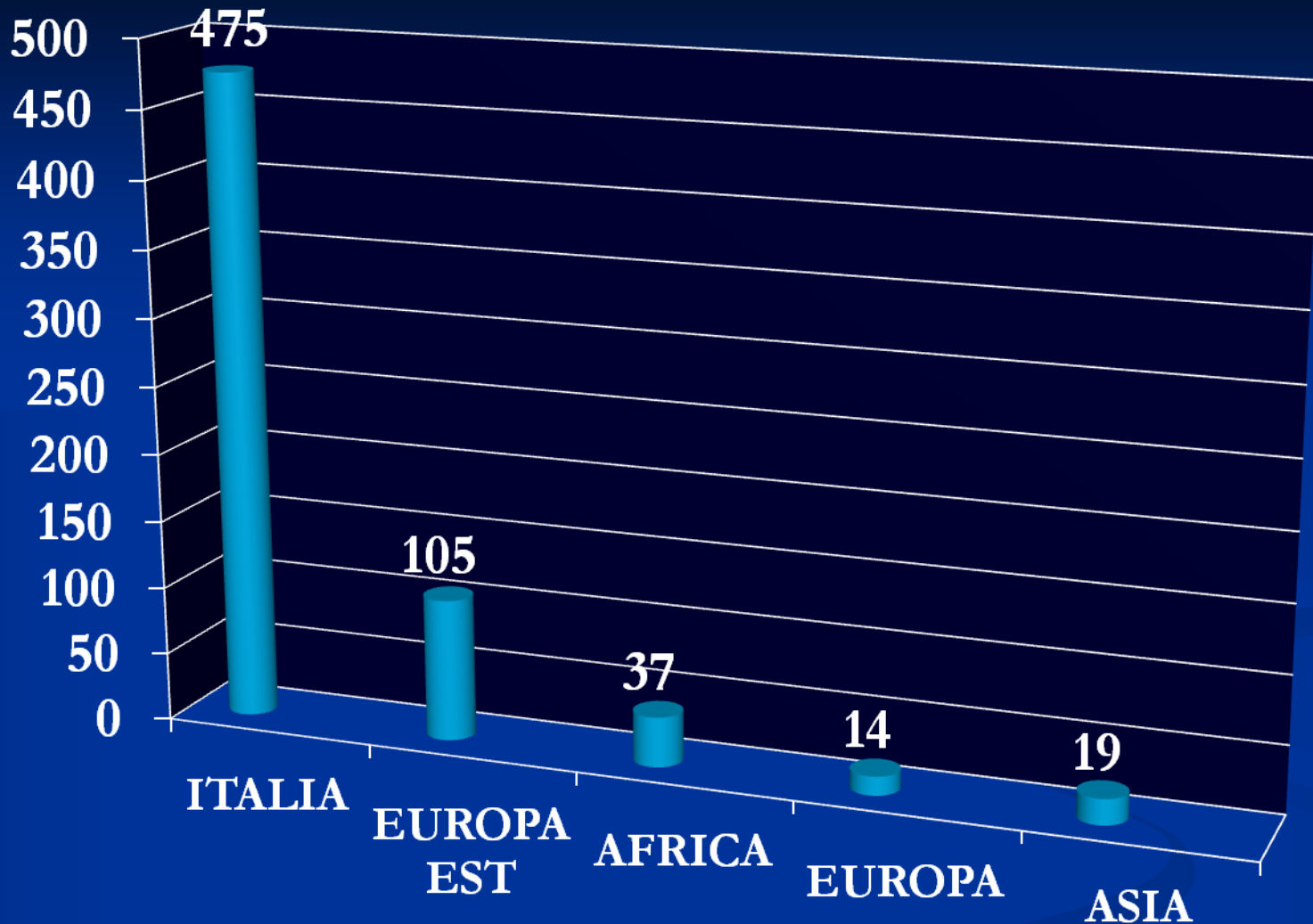
# FOLATI IN GRAVIDANZA

GRAVIDE	N°	ETA' MEDIA
ITALIA	475	34
EUROPA EST	105	26
AFRICA	37	22
EUROPA	14	34
ASIA	19	28
TOTALE	650	28,8

PARITA'	ITALIA 475	EUROPA EST 105	AFRICA 37	EUROPA 14	ASIA 19
1	258 54,31%	79 75,24%	9 24,33%	2 14,29%	9 47,37%
2	197 41,47%	14 13,34%	12 32,43%	10 71,42%	9 47,37%
3	18 3,78%	9 8,57%	13 35,14%	2 14,29%	1 5,26%
>3	2 0,44%	3 2,85%	3 8,1%	0 0%	0 0%

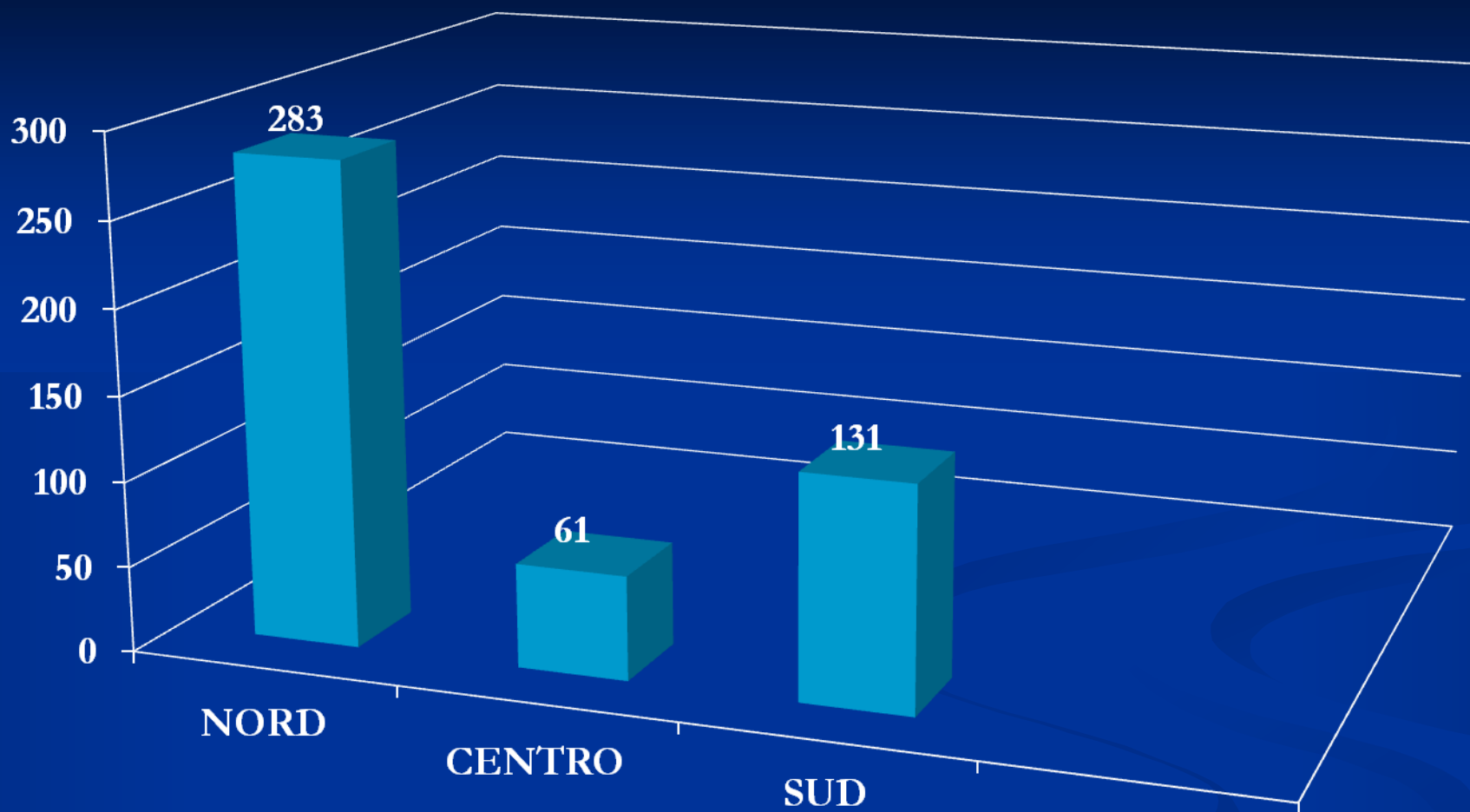
SCOLARITA'	NESSUNA	ANNI 5	ANNI 8	ANNI 13	LAUREA	
ITALIA 475	0	7 1,47%	102 21,5%	202 42,5%	164 34,53%	475 100%
EST EUROPA 105	0	2 1,90%	8 7,62%	27 25,72%	68 64,76%	105 100%
AFRICA 47	20 42,55%	14 29,8%	0	0	13 27,65%	47 100%
NORD/OVEST EUROPA 14	0	0	0	0	14 100%	14 100%
ASIA 9	5 55,5%	0	0	0	4 44,5%	9 100%
650 100%	25 3,85%	23 3,54%	110 16,9%	229 35,24%	263 40,47%	650 100%

# FOLATI IN GRAVIDANZA



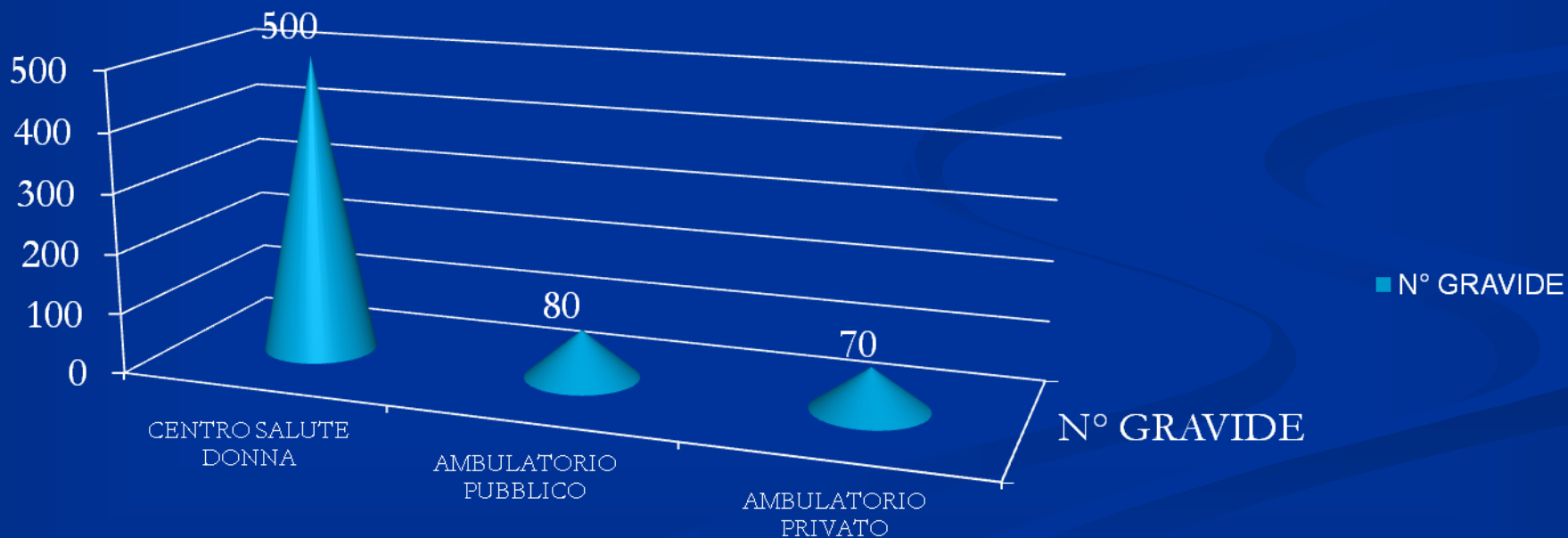
■ GRAVIDE N° 650

# FOLATI IN GRAVIDANZA




■ GRAVIDE ITALIANE N° 475

GRAVIDE SEGUTE PRESSO	
STRUTTURA	N° GRAVIDE
CENTRO SALUTE DONNA	500
AMBULATORIO PUBBLICO	80
AMBULATORIO PRIVATO	70



COSA E' L'ACIDO FOLICO	N°	%
PROTEINA	22	3,38%
AMINOACIDO	2	0,30%
VITAMINA	195	30,12%
MINERALE	75	11,5%
NON SO	356	54,7%

DA CHI NE HA SENTITO PARLRE PER LA PRIMA VOLTA	N°	%
AMICA	50	7,65%
IN FAMIGLIA	27	4,15%
M.M.G.	48	<b>7,3%</b>
GINECOLOGO/A OSTETRICO/A	343	52,7%
RIVISTE – INTERNET – MASS MEDIA	182	28,2%

IN GRAVIDANZA A COSA SERVE?	N°	%
PREVIENE DIVERSE MALFORMAZIONI FETALI	27	4,2%
AIUTA A RIMANERE GRAVIDE	26	4%
PREVIENE SOLO I DIFETTI DEL TUBO NEURALE	165	25,3%
PREVIENE IL DIABETE GESTAZIONALE	14	2,1%
FA BENE	259	39,8%
<b>NON SO</b> 	<b>159</b>	<b>24,6%</b>

## PRIMA DELLA GRAVIDANZA HA ASSUNTO FOLATI?

SI		110	16,92%
NO		540	83,08%

## SE SI HA ASSUNTO:

FOLATI	47	42,72%
MULTIVITAMINICI/INTEGRATORI CON FOLATI	63	57,27%


### DOSAGGIO FOLATI ASSUNTI

MEDICO PRESCRITTORE		G.		SPECIALISTA		
FOLATI n°47	200 mcg	32	29,1%	14,9%	40	85,1%
	400mcg	40	36,3%		23	36,51%
MULTIVITAMINICI/INTEGRATORI CON FOLATI n°63	4mg	21	19,1%	3,49%		
	5mg	10	9,1%			
	7,5mg	1	0,9%			
	15mg	6	5,5%			

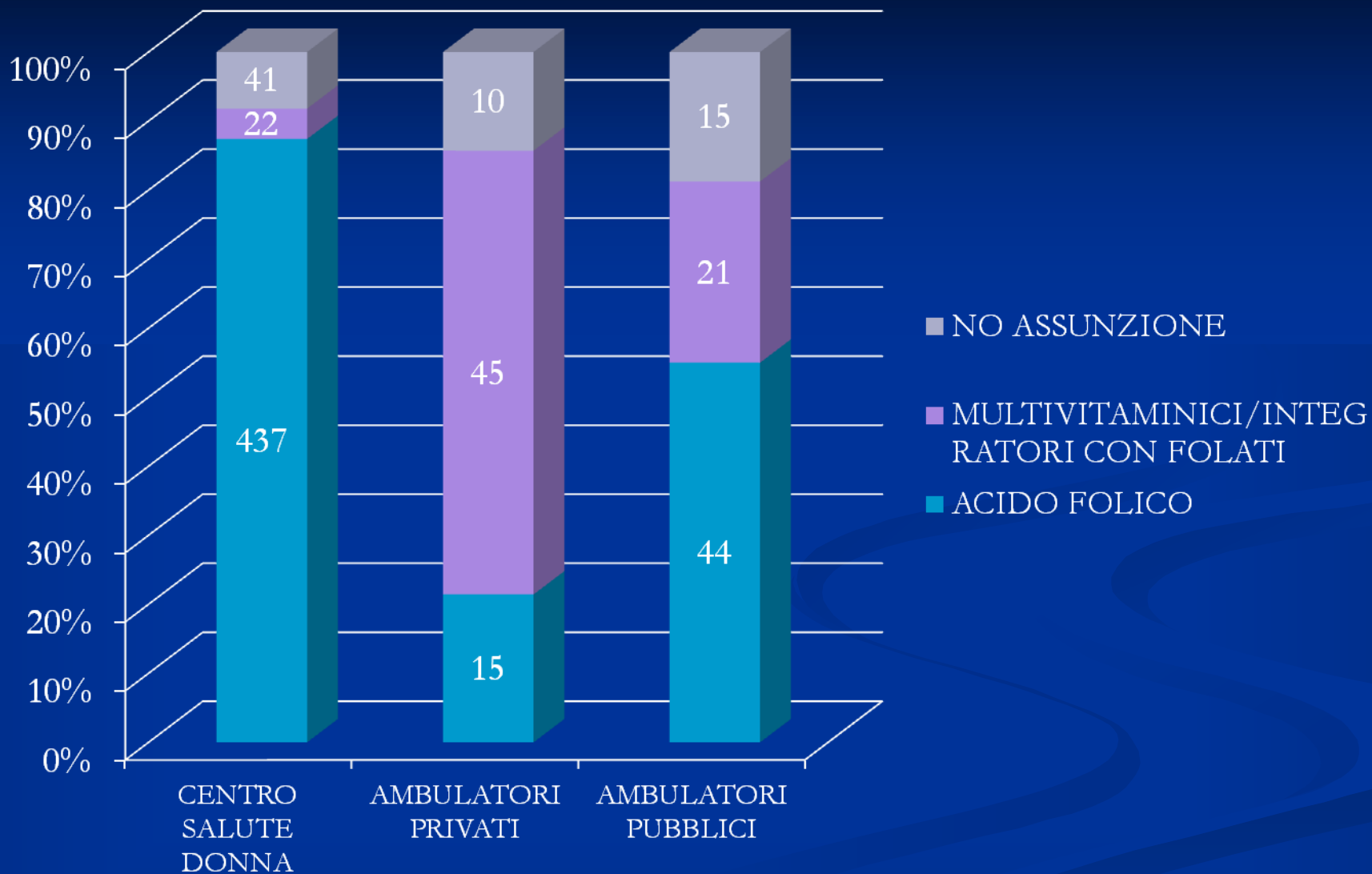


IN GRAVIDANZA HA ASSUNTO FOLATI?			N°650
SI	584		89,8%
NO	66		10,2%

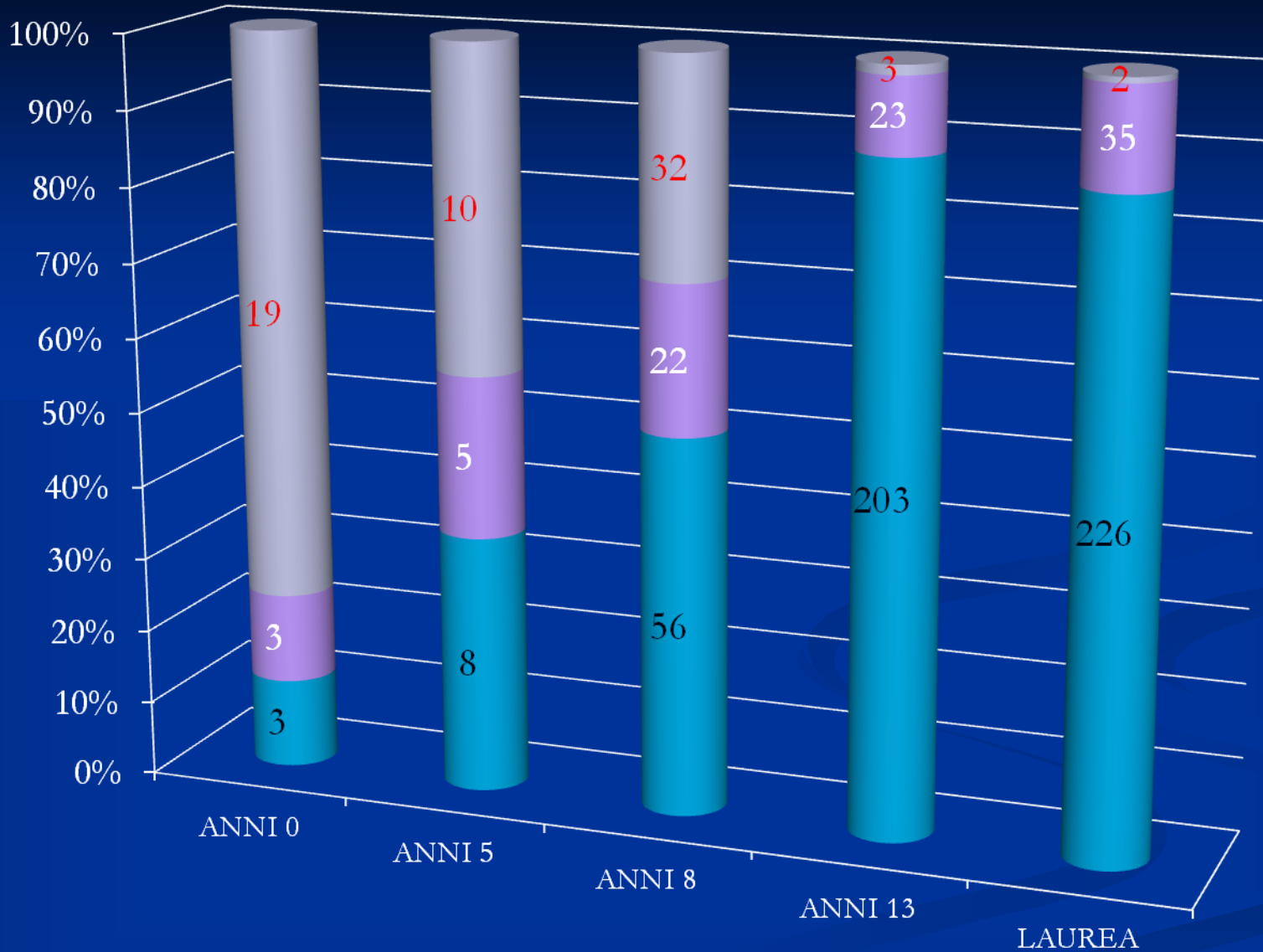
SE SI HA ASSUNTO: ?			N°584
FOLATI	<b>DOSAGGIO FOLATI ASSUNTI</b>		84,93%
MULTIVITAMINICI CON FOLATI			15,07%

MEDICO PRESCRITTORE				SPECIALISTA		CENTRO	
				B. PUBBLICO		SALUTE DONNA	
FOLATI	200 mcg	21	3,6%	44	7,53%	437	74,82%
	400mcg	67	11,5%				
	4mg	193	33,4%				
	5mg	286	48,5%				
	7,5mg	2	0,4%	21	3,61%	22	3,76%
MULTIVITAMINICI/INTEGRATORI CON FOLATI	15mg	15	2,6%				

# FOLATI IN GRAVIDANZA



# FOLATI IN GRAVIDANZA



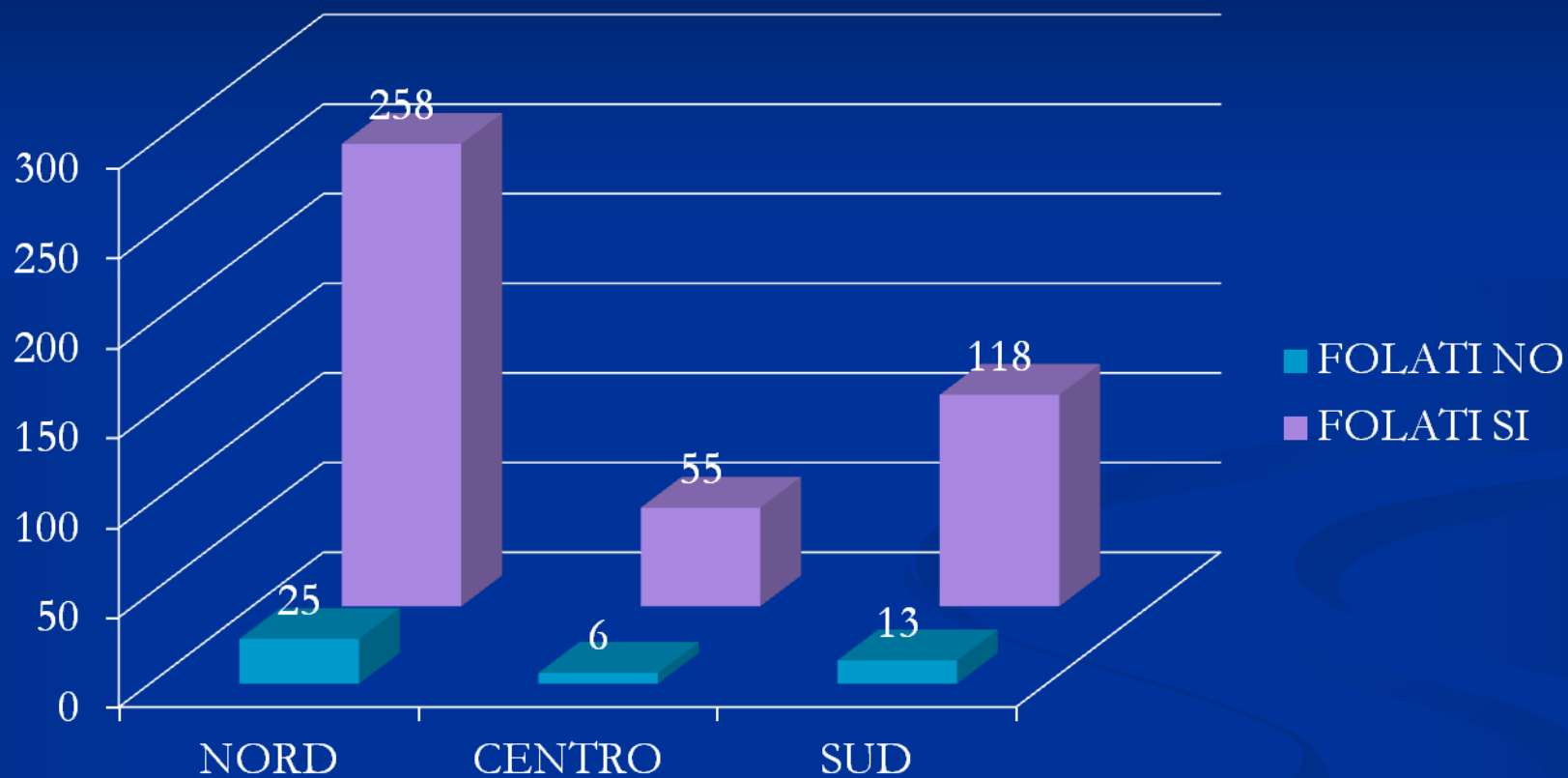
■ AC. FOLICO ■ MULTIVITAMINICI/INTEGRATORI CON AC. FOLICO ■ NO ASSUNZIONE

	SI AC. FOLICO	NO AC. FOLICO
SCOLARITA' aa13	203	3
LAUREA	226	2
P=0,9091 non significativo $\chi$ quadro		

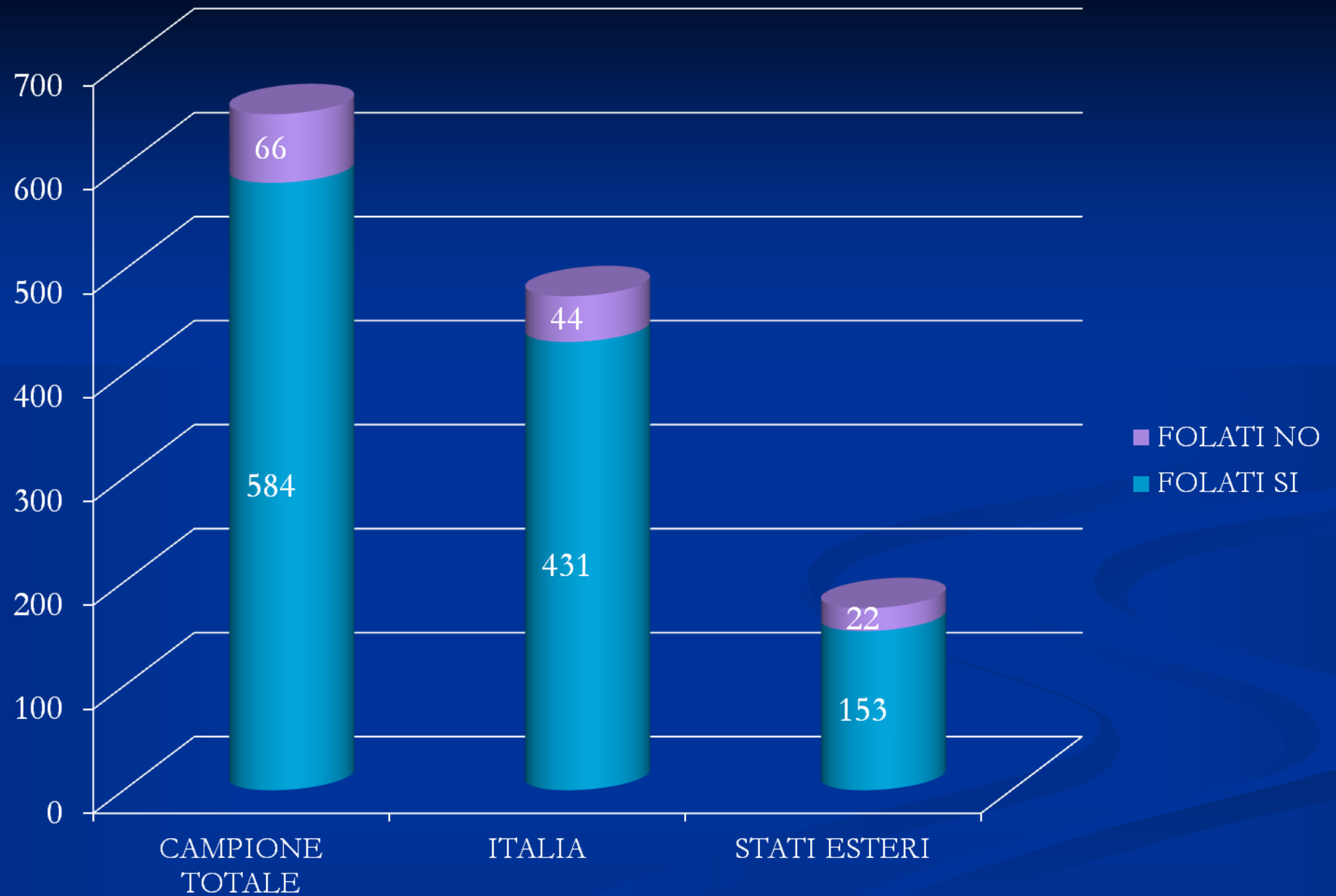
	SI AC. FOLICO	NO AC. FOLICO
SCOLARITA' aa 0-8	67	61
LAUREA	226	2
P<0,0001 significativo $\chi$ quadro		

	SI AC. FOLICO	NO AC. FOLICO
SCOLARITA' aa 0-8	67	61
SCOLARITA' aa13	203	3
P<0,0001 significativo $\chi$ quadro		

# FOLATI IN GRAVIDANZA



# FOLATI IN GRAVIDANZA



	FOLATI SI	FOLATI NO	FOLATI SI %	FOLATI NO%
ITALIA N°475	431	44	90,7% 64,2%	9,3% 6,8%
NORD N°283	258	25	91,1% 37,7%	8,9% 3,4%
CENTRO N°61	55	6	90,1% 9,1%	9,9% 1,1%
SUD N°131	118	13	90,1% 17,4%	9,9% 2,3%
STATI ESTERI N°175	153	22	87,1% 25,9%	12,9% 3,1%
TOTALE N°650	584	66	89,8%	10,2%

	SI AC. FOLICO	NO AC. FOLICO
ITALIA	431	44
STATI ESTERI	153	22
P=0,2747 non significativo $\chi$ quadro		

% su totale n° 650

% su parziali

# CONCLUSIONI

- ✓ IL 54,7% DELLE GRAVIDE NON SA COSA E' L'ACIDO FOLICO
- ✓ IL 24,6% DELLE GRAVIDE NON SA A COSA SERVE
- ✓ L'83,08% DELLE DONNE INTERVISTATE NON LO ASSUME IN EPOCA PRECONCEZIONALE
- ✓ IL 10,2% DELLE GRAVIDE NON NE FA USO IN GRAVIDANZA
- ✓ SOLO IL 7,3% DELLE DONNE INTERVISTATE NE HA SENTITO PARLARE DAL M.M.G.
- ✓ ESISTE UNA CORRELAZIONE TRA LIVELLO DI ISTRUZIONE ED USO DI ACIDO FOLICO
- ✓ NON ESISTE CORRELAZIONE TRA PAESE DI ORIGINE ED USO DI ACIDO FOLICO
- ✓ ESISTE UNA CORRELAZIONE TRA USO DI ACIDO FOLICO E STRUTTURA CHE HA SEGUITO LA GRAVIDA
- ✓ IL CENTRO SALUTE DONNA SI E' DISTINTO NELLA INFORMAZIONE E NELLA PRESCRIZIONE QUALITATIVA/QUANTITATIVA IN MODO PALESE



## Counseling per l'utilizzo di folati nella gravidanza

C. GUARALDI <sup>1</sup>, M. COSTANTINO <sup>2</sup>, D. COSTANTINO <sup>3</sup>

### Conclusioni

In conclusione, la nostra indagine ha rilevato che un buon numero di donne facenti parte del campione era a conoscenza di un beneficio dell'acido folico in gravidanza (circa 70%), e ne ha fatto uso durante il periodo gestazionale (89,8%), mentre è risultato inadeguato il ricorso alla supplementazione nel periodo periconcezionale, importante per la prevenzione dei DTN, a cui ha fatto ricorso soltanto il 16,9% delle donne intervistate e a volte con dosaggio inferiore a quello raccomandato. Per quanto riguarda la supplementazione durante la gravidanza,

il Centro Salute Donna si è distinto per l'alta percentuale di prescrizione di folati (88,1%). Il grado di consapevolezza e il ricorso ad una efficace supplementazione potrebbero essere favoriti da campagne di informazione presso i MMG e gli specialisti di ostetricia/ginecologia e da interventi di counseling periconcezionale e prenatale a scopo informativo e di risk assessment per la scelta della tipologia e del dosaggio di folati più opportuni.



**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE**

