

Folati e acido folico: perché sono importanti in tutte le fasi della vita

a cura di Ornella Donnarumma

L'importanza dei folati nel mantenimento di uno stato di benessere e di efficienza dell'organismo è emersa fin dai primi anni del Novecento. Fu l'ematologa inglese Lucy Wills, negli anni '30 a individuare per la prima volta in alcuni composti bioattivi, all'epoca sconosciuti, presenti nel lievito di birra, una possibile terapia per l'anemia macrocitica delle gestanti.

Dieci anni dopo lo studioso Harry Mitchell coniò il termine acido folico, dal latino *folium* (foglia), per indicare le sostanze estratte dalle foglie di spinaci, efficaci contro tale patologia (i folati sono tuttora citati, seppure raramente, anche come vitamina B₉). Da allora la ricerca sui folati è stata particolarmente intensa: **si è chiarito il ruolo fondamentale di queste molecole nella sintesi dei nucleotidi e di alcuni aminoacidi, nel metabolismo dell'omocisteina**; si è resa evidente la stretta associazione tra la carenza di folati nella donna (prima e durante la gestazione) e l'aumento del rischio di sviluppare malformazioni nel tubo neurale del feto: che in Italia, secondo il Ministero della Salute, riguardano circa

6 bambini ogni 10.000 nati e che una regolare e adeguata supplementazione con acido folico, prima del concepimento ed entro il terzo mese di gravidanza, ridurrebbe fino al 70%.

La carenza di folati sarebbe anche una possibile concausa del declino cognitivo, associata insieme all'iperomocisteinemia ad alcune forme di demenza, all'osteoporosi e all'aumento del rischio oncologico.

L'integrazione con acido folico a dosaggio eccessivamente elevato, per contro, è stata associata a un possibile effetto pro-tumorale in soggetti con precedenti lesioni

neoplastiche. Le certezze al riguardo sono controverse e non ancora conclusive, e l'attività di ricerca è ancora in corso, specie per quanto riguarda il potenziale effetto della supplementazione sulla salute.

Cenni generali e fisiologia dei folati

Quando si parla di folati, una prima necessaria puntualizzazione riguarda

“ **Svolgono numerose funzioni fondamentali nell'organismo, non solo nel periodo perinatale** ”

Folato e acido folico claim approvati e autorizzati (Reg. 432/2012 e Reg. 1135/2014)

Tra le indicazioni sulla salute approvate dall'EFSA e autorizzate dalla Commissione Europea (Reg. (UE) 432/2012) per le vitamine, i folati possono vantare ben 8 claim, che vanno dal contributo alla crescita dei tessuti materni in gravidanza, alla normale sintesi di aminoacidi e cellule del sangue, fino al metabolismo dell'omocisteina e alla riduzione di stanchezza e affaticamento. Per quanto riguarda l'acido folico invece, la ricca letteratura a supporto ha portato l'EFSA (Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare) nel 2014 a riconoscere un legame di causa-effetto tra l'assunzione da supplementi e la riduzione del rischio di sviluppare difetti del tubo neurale del feto. La Commissione Europea ha pertanto autorizzato il claim secondo il quale *"l'assunzione integrativa di acido folico aumenta lo stato del folato materno. Un basso stato del folato materno è un fattore di rischio per lo sviluppo di difetti del tubo neurale nel feto"*. Come sottolineato dal Regolamento (UE) 1135/2014, tale claim può essere utilizzato solo ed esclusivamente per gli integratori alimentari che apportano almeno 400 µg di acido folico per porzione giornaliera e solo se i consumatori sono *"informati che la popolazione bersaglio è costituita da donne in età fertile e che l'effetto benefico è ottenuto con un'assunzione integrativa giornaliera di acido folico di 400 µg per almeno un mese prima e fino a tre mesi dopo il concepimento."*

la nomenclatura. Mentre il termine "folato" identifica le forme vitaminiche naturalmente presenti negli alimenti, "acido folico" è invece il nome del composto di sintesi utilizzato per la fortificazione dei cibi o nei supplementi vitaminici. A differenza dei folati, l'acido folico, noto anche come acido pteroilmonoglutammico, è stabile al calore, resistente all'ossidazione e, per la sua struttura chimica, maggiormente biodisponibile. Negli anni '90, l'*Institute of Medicine* (IOM), grazie a studi sulla biodisponibilità dei folati nei singoli alimenti, stimò che la quantità di folati alimentari assorbiti a livello intestinale era circa del 50% rispetto a quella da alimenti fortificati. In seguito è stato dimostrato che diete con un buon apporto di folati (ricche di frutta e verdura) sono in grado nel complesso di aumentare la folatemia con effetti simili a quelli dei supplementi.

I folati svolgono numerose funzioni fondamentali nell'organismo.

Innanzitutto, sono cofattori essenziali per la sintesi di nucleotidi e aminoacidi, e quindi degli acidi nucleici e delle proteine. Questo spiega come mai siano indispensabili nei processi di crescita e riproduzione cellulare (come ad esempio nello sviluppo prenatale) e per tutti quei tessuti caratterizzati da cellule a rapida proliferazione (come sangue, pelle, midollo osseo e mucosa gastrointestinale). Inoltre, **in stretta sinergia con la vitamina B₁₂, i folati partecipano alla sintesi dell'emoglobina**, e sono considerati perciò vitamine antianemiche, e sono coinvolti nella rimetilazione dell'omocisteina a metionina.

Fonti alimentari e fabbisogno giornaliero

I folati sono quindi indispensabili

per l'uomo, che però non è in grado di sintetizzarli, se si eccettua una modesta quota prodotta dalla flora batterica intestinale che, tuttavia, non riesce a soddisfare il fabbisogno giornaliero. **Considerando la loro essenzialità devono essere assunti necessariamente attraverso la dieta;** in casi particolari, come quando una donna pianifica una gravidanza o nei primi tre mesi di gestazione, è in genere necessaria anche un'adeguata supplementazione.

Buoni livelli di folati sono presenti nelle verdure a foglia verde come asparagi (218 µg/100 g), broccoli (194 µg/100 g), spinaci (150 µg/100 g), carciofi (68 µg/100 g), e lattuga (64 µg/100 g), nella frutta, specie in arance (30 µg/100 g) e kiwi (25 µg/100 g) e nei legumi freschi, principalmente fave (145 µg/100 g) e piselli (62 µg/100 g). Alti contenuti si trovano nel lievito di birra che ne apporta oltre 1300 µg/100 g e in alcuni alimenti di origine animale come il fegato e altre frattaglie (v. Tabella).

Bisogna tenere presente che i folati, così

come tutte le altre vitamine del gruppo B, sono idrosolubili e che **l'esposizione prolungata al calore, all'aria o alla luce può inattivarli.** Per questo motivo non bisogna sottovalutare l'importanza della preparazione e della cottura dei cibi, spesso responsabili della riduzione del contenuto di folati (e di altri elementi nutrizionali) nelle pietanze. L'ebollizione in particolare, comporta una rilevante perdita della vitamina dovuta a una sorta di "lavaggio" dell'alimento, detto lisciviazione. Per ovviare a questo problema si può consumare settimanalmente solo una parte degli alimenti che apportano folati previa cottura, utilizzandone una parte significativa invece cruda. Altri consigli utili sono di **riutilizzare il liquido di cottura per recuperare i composti persi nell'acqua di bollitura, cuocere con una minima quantità di acqua o con l'ausilio del vapore e, naturalmente, evitare cotture prolungate.**

Qual è dunque la raccomandazione principale per un corretto apporto di folati con la dieta? **L'indicazione principale resta quella di seguire**

Fonti alimentari suddivise in base al contenuto di folati (µg) in 100 grammi di alimento

Basso 20-49 µg	Moderato 50-89 µg	Elevato 90-199 µg	Molto elevato 200-300 µg
	Uova		
	Cavolfiore		Asparagi, crudi
Kiwi	Pizza con pomodoro	Cavoli di Bruxelles	Fegato e frattaglie
Arance	Piselli	Spinaci	
Patate	Lattuga	Broccoli	
	Carciofi		Lievito di birra (1320 µg)
	Fave fresche		

Fonte: BDA – Istituto Europeo di Oncologia, 2015.

un'alimentazione di tipo mediterraneo, ricca cioè di cereali integrali, frutta e verdura, limitando l'assunzione di alcol a non più di due bicchieri al giorno per l'uomo e uno per la donna. Durante la giornata, ad esempio, è sufficiente integrare il pranzo a base di pasta o riso, pane, pesce, carne o uova (che insieme apportano complessivamente circa 100 µg di folati) con una porzione da 80 g di lattuga (più o meno 50 µg di folati) e la cena con una porzione da 200 g di spinaci crudi (circa 300 µg); in questo modo è possibile soddisfare il fabbisogno giornaliero vitaminico, **considerando che nell'adulto sano l'assunzione giornaliera raccomandata (PRI) in base ai LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento per i Nutrienti e l'Energia, 2014) è di 400 µg**. Il fabbisogno aumenta peraltro progressivamente per il bambino: i valori di PRI passano da 140 µg/die nel primo anno di età fino a 400 µg/die nell'adolescente di 15-17 anni.

Nella donna in gravidanza invece, per far fronte alle richieste del feto per il proprio sviluppo, l'assunzione giornaliera media raccomandata dai LARN **aumenta a 600 µg/die; durante l'allattamento**, per compensare le perdite che avvengono con il latte materno, **si raccomanda invece un'assunzione non al di sotto di 500 µg al giorno**.

Carenza di folati e ruolo dell'acido folico in gravidanza

La quantità di folati assunti con la dieta, se questa è sufficientemente varia ed equilibrata, dovrebbe generalmente essere adeguata. Eppure, secondo i risultati dell'indagine sui consumi alimentari INRAN-SCAI, condotta tra il

2005 e il 2006, la popolazione italiana assume in media (con alimenti, supplementi e alimenti fortificati) meno di 350 µg di folati al giorno, con una significativa probabilità di andare quindi incontro a fenomeni carenziali (Leclercq et al., 2009). La carenza di folati, dovuta principalmente ad apporti inadeguati, ma anche a sindromi di malassorbimento (ad es. celiachia), all'assunzione cronica di alcol e a trattamenti farmacologici (FANS a dosi elevate, contraccettivi orali, farmaci per alcune neoplasie, anticonvulsivanti) si associa a sintomi molto vari: dai più lievi, come stanchezza e affaticamento, a manifestazioni cliniche rilevanti quali anemia megaloblastica e iperomocisteinemia (considerata fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari e correlata a un aumento della probabilità di fratture in soggetti anziani).

Inoltre, livelli subottimali di folati durante le prime fasi di una gravidanza aumentano in modo rilevante il rischio di comparsa di anomalie gravi nel feto, come anencefalia, spina bifida ed encefalocele che di solito si sviluppano nei primi 28 giorni della gravidanza a causa di una chiusura impropria del tubo neurale dell'embrione. Un insufficiente apporto di folati in questa fase espone la donna e il nascituro anche a un'altra serie di complicanze come preeclampsia, distacco della placenta, aborto spontaneo, parto pretermine e basso peso alla nascita, oltre a malformazioni oro-facciali (labio-palatoschisi) e difetti cardiaci.

Sulla base di queste considerazioni, ormai ben consolidate, il Network

Fortificazione obbligatoria o volontaria: situazione globale

Nel 1998, negli Stati Uniti, la FDA (Food and Drug Administration) per garantire un adeguato apporto a tutta la popolazione introdusse l'obbligo, tuttora vigente, di fortificare le farine di cereali con acido folico. Questa misura, adottata ormai da oltre 80 Paesi nel mondo, ha portato un significativo miglioramento dello stato nutrizionale di folati. Ad esempio, nelle donne statunitensi di età compresa tra i 15 e i 44 anni si è stimato un aumento delle concentrazioni sieriche di folati di quasi tre volte tra coloro che non assumevano integratori vitaminici.

Analisi più recenti dei risultati della National Health and Nutrition Examination Survey (2003-2006) hanno tuttavia mostrato che il 75% delle donne in età fertile comunque non raggiunge l'assunzione giornaliera di acido folico raccomandata per prevenire le malformazioni congenite del tubo neurale. In Europa, e soprattutto in Italia, la fortificazione degli alimenti ha destato non poche preoccupazioni, sostenute dal fatto che, soprattutto negli anziani, alti livelli di folati dati dal consumo allo stesso tempo di alimenti, cibi fortificati e supplementi, potrebbero esporre a carenza di vitamina B₁₂, e quindi anemia perniciosa e deficit cognitivo. Inoltre, è ancora dibattuta la possibilità che livelli eccessivi di folati, superiori alle raccomandazioni, possano aumentare la probabilità di crescita tumorale.

Nel 2013 è stata resa disponibile su Lancet la più ampia e robusta metanalisi sull'argomento: dall'analisi dei dati relativi a circa 50.000 adulti è emerso che l'integrazione con acido folico per 5 anni non aumenta né diminuisce in modo sostanziale l'incidenza oncologica totale e sito-specifica (principalmente al colon, mammella, polmone e prostata). Anche se questi studi sembrano smentire il nesso tra acido folico ad alto dosaggio e aumento del rischio di tumore, l'Italia mantiene ancora un profilo prudentiale e ammette solo la fortificazione volontaria che sul mercato, a oggi, riguarda soprattutto cereali per la prima colazione, biscotti per l'infanzia, fette biscottate e succhi di frutta.

Italiano "Promozione Acido Folico", coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, raccomanda **alle donne che programmano una gravidanza, di assumere regolarmente una quantità aggiuntiva di acido folico di almeno 400 µg al giorno per ridurre il rischio di difetti congeniti**, specificando che "è fondamentale che l'assunzione inizi almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza". Per le donne che invece presentano riconosciuti fattori di rischio (per es. anamnesi familiare positiva per malformazioni, epilessia o diabete

insulino-dipendente), si raccomanda di aumentare la supplementazione a 4-5 mg al giorno, sotto stretto controllo medico.

È importante sottolineare che l'approccio che prevede di iniziare la supplementazione con acido folico quando la gravidanza sia ormai accertata non è accettabile. Il riconoscimento della gravidanza stessa avviene infatti solitamente alcune settimane dopo il concepimento, quando si osserva un ritardo mestruale, ed è ormai noto che l'assunzione di folati iniziata in questa fase della gravidanza è eccessivamente tardiva.

Inoltre, non sempre le raccomandazioni

sono rispettate. Secondo uno studio del gruppo di ricerca della Società Italiana di Medicina di Prevenzione e degli Stili di Vita, condotto su un campione di circa 330 donne, l'aderenza delle gestanti a programmi di supplementazione con acido folico prima e durante la gravidanza è ancora insufficiente: poco più dell'80% delle donne intervistate assumeva integratori di acido folico, e solo nel 17% dei casi già da prima del concepimento.

Tra le cause della ridotta compliance nel periodo periconcezionale, considerata la fase più critica, ci sono principalmente aspetti culturali e sociali, combinati alla tendenza a non pianificare la gravidanza e alla mancanza di informazioni riguardo agli effettivi benefici dell'assunzione tempestiva di acido folico.

È invece interessante osservare che l'aumento dei livelli di omocisteina, che come si ricordava è una possibile

conseguenza metabolica del difetto di folati, nonostante sia un significativo fattore di rischio per gli eventi cardiovascolari, sarebbe, secondo la maggior parte degli studi, meritevole di un trattamento specifico. Nonostante infatti, utilizzando combinazioni di vitamina B₆, B₁₂ e di folati si possano ottenere cali anche significativi dell'omocisteina, secondo la maggior parte degli studi controllati condotti ciò non influenza il rischio cardiovascolare.

L'aumento dell'omocisteina, in altre parole, sarebbe un indicatore di rischio, e non un fattore trattabile, e il rilievo di alti livelli di omocisteina dovrebbe pertanto indurre una maggiore attenzione agli altri fattori di rischio trattabili (livello del colesterolo, valori della pressione arteriosa, fumo di sigaretta) più che una somministrazione polivitaminica orientata alla riduzione dei suoi livelli nel plasma. ■

Conclusioni

- Con il termine folati si intende l'insieme delle forme vitaminiche naturalmente presenti negli alimenti, mentre l'acido folico è la molecola di sintesi utilizzata nei cibi fortificati e nei supplementi.
- I folati sono indispensabili per l'organismo: partecipano alla sintesi di nucleotidi e amminoacidi e sono cofattori essenziali per la conversione dell'omocisteina in metionina.
- L'apporto minimo quotidiano di folati in grado di soddisfare il fabbisogno di una popolazione adulta sana è in media pari a 400 µg/die. L'assunzione giornaliera raccomandata è di 600 µg per la donna in gravidanza e di 500 µg durante l'allattamento.
- La carenza di folati è causata principalmente da un inadeguato apporto con la dieta, ma può essere dovuta anche a consumo cronico di alcol, assunzione di farmaci, celiachia e altre sindromi da malassorbimento. La conseguenza clinica principale è l'anemia.
- La carenza di vitamina B₁₂ comporta un deficit secondario di folati. Una

conseguenza può essere l'aumento del livello ematico di omocisteina, fattore di rischio per le patologie cardiovascolari.

- Data l'importanza dell'acido folico in questa fase della vita, la raccomandazione per tutte le donne in età fertile o che programmano una gravidanza, è di assumerne un'adeguata quantità sia tramite l'alimentazione, sia mediante integratori.
- Non sono documentate reazioni avverse o effetti tossici a seguito dell'assunzione di livelli elevati di folati. Tuttavia, in presenza di uno stato carenziale di vitamina B₁₂ e anemia perniziosa, una dose giornaliera superiore a 5 mg sembra essere causa di possibili problematiche di natura neurologica.
- In via del tutto precauzionale in Italia e in altri Paesi europei è ammessa su base volontaria la fortificazione degli alimenti con acido folico (obbligatoria in altri 80 Paesi nel mondo), principalmente per cereali da colazione, biscotti per la prima infanzia, fette biscottate e succhi di frutta.
- La somministrazione di folati assieme alle vitamine B₆ e B₁₂ con l'obiettivo di ridurre i livelli plasmatici dell'omocisteina non è raccomandata, non traducendosi in una riduzione significativa del rischio di incorrere in eventi cardiovascolari nel tempo.

Bibliografia di riferimento

- Buttriss J. *Strategies to Increase Folate/folic Acid Intake in Women: An Overview*. Nutr Bull. 2004;29:234-244.
- Gazzino R, Marrocco W, D'Ingianna AP, et al.; Italian Society of Preventive Medicine and Lifestyle Research Group. *Folic acid supplementation in Italian women during pregnancy: A cross-sectional study conducted in general practice*. Nutrition. 2020;79-80:110886.
- Institute of Medicine (IOM); Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. 1998.
- Leclercq C, Arcella D, Piccinelli R, et al.; INRAN-SCAI 2005-06 Study Group. *The Italian National Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005-06: main results in terms of food consumption*. Public Health Nutr. 2009;12:2504-2532.
- McPartin J, Weir DG, Scott JM. *Folic acid: physiology, dietary sources and requirements*. In: Sadler MJ, et al. *Encyclopedia of Human Nutrition*, 2nd ed. Elsevier: Academic Press, 2005.
- Rosenberg IH. *A history of the isolation and identification of folic acid (folate)*. Ann Nutr Metab. 2012;61:231-235.
- Società Italiana di Nutrizione Umana. *LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana*. IV Revisione 2014.
- Vollset SE, et al. *Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals*. Lancet. 2013;381:1029-1036.
- Winkels RM, Brouwer IA, Siebelink E, et al. *Bioavailability of food folates is 80% of that of folic acid*. Am J Clin Nutr. 2007;85:465-473.
- Zheng Y, Cantley LC. *Toward a better understanding of folate metabolism in health and disease*. J Exp Med. 2019;216:253-266.