

ACIDO FOLICO: UN CASO PER LA VALUTAZIONE INTEGRATA DI BENEFICI E RISCHI

Stefania Ruggeri (a), Francesca Baldi (b), Giuseppe Ugolini (c), Alberto Mantovani (b)

(a) *Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Servizio Igiene Alimenti Nutrizione, ASL Roma C, Roma*

Introduzione: perché la valutazione rischio-beneficio

La ricerca in sicurezza alimentare ha ricevuto un forte impulso dallo sviluppo della valutazione del rischio, quale base scientifica per definire priorità e parametri per il controllo dell'alimento "dai campi alla tavola". Mentre la valutazione del rischio rappresenta in generale la struttura portante della sicurezza alimentare, in taluni casi è indispensabile tenere conto del fatto che l'alimento è, in prima istanza, veicolo di sostanze nutritive la cui riduzione e/o eliminazione potrebbe provocare effetti avversi sulla salute proprio a causa del mancato beneficio nutrizionale.

Si afferma così il paradigma della valutazione Rischio-Beneficio (R/B), da utilizzare nei casi in cui la possibilità di effetti avversi e di effetti protettivi e/o benefici sulla salute sono inevitabilmente compresenti. In genere, una valutazione R/B deve fornire una base scientifica che risponda a quesiti specifici, ad esempio, ove una valutazione preliminare indichi situazioni ambientali che possono compromettere il beneficio nutrizionale derivante dall'assunzione di un dato alimento, oppure a seguito di cambiamenti significativi nelle filiere produttive o nei regimi alimentari (1). Pertanto, l'alimentazione è un terreno privilegiato per lo sviluppo della valutazione rischio-beneficio, suscettibile di interventi per migliorarne la qualità e lo stato di salute della popolazione, ma anche soggetta a contaminazione, usi distorti ed erronei o non completamente valutati negli effetti a breve e a lungo termine.

L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA) raccomanda che la valutazione dei rischi e dei possibili benefici sia effettuata in modo da consentire una comparazione anche quantitativa e, ove possibile, sviluppare una scala (unità) comune di misura; pertanto occorre sviluppare analoghi criteri per pesare l'evidenza e identificare le incertezze, integrando criteri e approcci della sicurezza alimentare e della nutrizione. L'EFSA ha evidenziato alcuni ambiti principali per lo sviluppo della valutazione rischio-beneficio, tra cui gli alimenti che sono ad elevato rischio di contaminazione ma anche associati ad importanti apporti nutrizionali (es. pesce), e gli interventi per migliorare la qualità igienica degli alimenti, di cui però vanno considerate anche le possibili conseguenze sulla presenza di residui (2).

Uno degli ambiti principali della valutazione rischio-beneficio è costituito dagli interventi di prevenzione primaria basati sulla fortificazione di determinati alimenti base con nutrienti essenziali (oligoelementi, vitamine), che vanno valutati per i possibili rischi di un'eccessiva assunzione di tali nutrienti in gruppi di popolazione vulnerabili. In tale ambito, il documento del gruppo di lavoro EFSA sulla fortificazione degli alimenti con acido folico ha evidenziato, quale aspetto particolarmente importante, la possibile differente distribuzione di rischi e benefici in diverse fasce di popolazione (3).

Anche a prescindere da specifiche vulnerabilità (legate ad esempio all'età e al genere), le azioni di fortificazione degli alimenti estendono all'intera popolazione un intervento nutrizionale, comprendendo quindi anche la fascia che non ha problemi di carenza nonché le

eventuali fasce a rischio di eccesso. La possibilità di promuovere l'assunzione di acido folico anche mediante la fortificazione degli alimenti in Italia è stata oggetto di un'intensa discussione scientifica all'interno del network italiano che promuove l'assunzione periconcezionale di acido folico (*vedi* Area tematica ISS dedicata: www.iss.it/cnmr/acid) di cui riportiamo gli elementi principali e le conclusioni.

Folati come nutrienti essenziali

I termini “acido folico” e “folati” derivano dal latino “folium” poiché identificati per la prima volta negli spinaci e in altri vegetali a foglia; spesso questi termini vengono erroneamente usati come sinonimi, anche se indicano composti chimici diversi.

L'acido folico, o acido pteroilmonoglutammico o vitamina B9, è la molecola generata dalla coniugazione di residui di acido glutammico con acido pterico (anello pteridinico legato all'acido paraminobenzoico). È presente in quantità molto limitate negli alimenti naturali, quindi l'acido folico è essenzialmente un composto di sintesi, utilizzato per la fortificazione alimentare e nelle supplementazioni vitaminiche.

Il termine folati genericamente indica diversi composti di formula chimica simile all'acido folico, con attività vitaminica analoga, presenti negli alimenti, aventi funzione di trasferimento dell'unità monocarboniosa nel metabolismo degli acidi nucleici e degli aminoacidi. I folati sono composti poli-glutammati, cioè possiedono diverse molecole di acido glutammico, per essere assorbiti devono essere idrolizzati a mono-glutammati ad opera di enzimi, le pteroil-poliglutammato idrolasi, presenti sulla membrana baso-laterale del l'intestino tenue. I folati sono nutrienti essenziali poiché devono essere introdotti con la dieta, non essendo l'essere umano in grado di sintetizzare l'acido paraminobenzoico, né di legare i residui di glutammato all'acido pterico, passi fondamentali per la formazione dei folati. I folati sono assorbiti prevalentemente nel digiuno prossimale come pteroil-mono-glutammati, con un meccanismo di trasporto attivo influenzato dal pH, mentre ad alte concentrazioni e a dosi farmacologiche i folati vengono assorbiti mediante diffusione passiva. Nel plasma la forma predominante è il 5-metil-tetraidrofolato (5-MTHF). Dopo l'assorbimento nelle cellule il 5-MTHF viene demetilato e riconvertito in poliglutammato che rappresenta la forma di deposito. Viene, quindi, trasformato in coenzima attivo tramite due successive riduzioni, ad acido diidrofolico e tetraidrofolico.

Il tetraidrofolato, come forma attiva di folati nell'organismo, ha un importante ruolo nella biosintesi delle purine e delle pirimidine nonché nel ciclo della metilazione, mediando reazioni che portano alla formazione di metionina. Dal tetraidrofolato originano i coenzimi folici, tra loro interconvertibili, fattori chiave nel metabolismo degli aminoacidi e nella sintesi degli acidi nucleici. Ne consegue che gli effetti di una carenza di folati sono avvertiti specialmente in alcuni tessuti in fase proliferativa e di differenziazione, quindi durante l'embriogenesi e l'emopoiesi.

I folati possono interagire con il metabolismo e l'utilizzazione di altri nutrienti, come lo zinco, e soprattutto, la vitamina B12, che è uno specifico, critico cofattore per la rimetilazione della omocisteina a metionina (4).

Benefici per la salute di un corretto apporto di folati

La carenza di folati determina, a livello cellulare, uno squilibrio nella sintesi degli acidi ribonucleici con rallentata sintesi del DNA. La manifestazione clinica principale della carenza di folati è l'anemia megaloblastica, molto simile a quella causata dalla carenza di vitamina B12.

Livelli subottimali di folati sono associati ad un aumentato rischio di tumori (5). Il ruolo di un apporto ridotto di folati, tuttavia, va considerato nella complessa eziopatogenesi multifattoriale del cancro: non vi è una forte evidenza di un rapporto diretto, mentre è importante considerare le interazioni, ad es., con altri nutrienti e/o con fattori di rischio, che riducono anche l'assorbimento e/o l'utilizzo dei folati, quali l'abitudine al fumo di sigaretta e l'elevato consumo di alcolici (5, 6).

Uno status iniziale di carenza di folati porta all'aumento dell'omocisteina plasmatica, un sottoprodotto del metabolismo della metionina e della vitamina B12, la cui carenza porta a sua volta all'aumento di omocisteina. Un elevato livello di omocisteina è considerato un possibile biomarcatore di alcune patologie cronico-degenerative, tra cui le malattie cardiovascolari; tuttavia, la diretta associazione fra la riduzione dei livelli di omocisteina plasmatica e la riduzione del rischio cardiovascolare non è, al momento, sostenuta da evidenze sufficientemente solide (7).

In gravidanza è necessario un maggiore apporto di folati per far fronte a un aumento della richiesta necessario per la crescita dell'embrione e del feto (8) come durante l'allattamento per sostenere le perdite che avvengono con il latte materno.

Durante la prima fase dell'organogenesi, i folati e/o l'acido folico garantiscono il corretto sviluppo del tubo neurale, che si completa a ventotto giorni. Ovviamente, la carenza di folati non è l'unica causa delle malformazioni del Sistema Nervoso Centrale denominate Difetti del Tubo Neurale (DTN) (anencefalia, encefalocele, spina bifida) che sono patologie multifattoriali con una forte componente anche di predisposizione genetica; tuttavia, è una evidenza scientifica consolidata che livelli subottimali durante la prima organogenesi aumentano sostanzialmente il rischio di DTN (9). È necessario, quindi, che le donne in età fertile, che non escludono una gravidanza abbiano livelli di folatemia adeguati (906 nmol/L) (10).

Il principale obiettivo del Network Nazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in questi anni è stata quello di promuovere un'alimentazione ricca in folati coadiuvata dalla supplementazione con acido folico (0,4 mg/die) nella fase periconcezionale e durante i primi tre mesi di gravidanza, in modo da coprire l'intera fase della organogenesi: infatti l'efficacia della supplementazione nella prevenzione dei DTN, nonché di altri difetti congeniti è inconfontabilmente sostenuta da numerose evidenze scientifiche. (11). L'apporto di 0,4 mg/die di acido folico in gravidanza è determinante per un adeguato status dei folati durante la organogenesi e porta ad una riduzione del rischio di occorrenza e di ricorrenza per DTN tra il 50 e 70% (11, 12). L'effetto protettivo è più marcato nelle popolazioni o aree geografiche con elevata incidenza di DTN (13).

Per le donne che presentano riconosciuti fattori di rischio per DTN e altre malformazioni congenite suscettibili di riduzione del rischio con l'uso di acido folico (trattamento con farmaci antiepilettici, diabete mellito insulino-dipendente, precedenti gravidanze esitate in DTN, ecc.) è raccomandata la supplementazione periconcezionale con 4 mg/die. Questo intervento, anche se prevede dosi elevate di somministrazione con acido folico, esula dalla valutazione rischio-beneficio applicata alla sicurezza alimentare, rientrando in un ambito strettamente farmacologico (11).

Va ricordato che, anche negli scenari con beneficio più marcato, una frazione di DTN non risulta essere prevenibile attraverso l'uso di acido folico: i fattori di rischio comprendono fattori genetici, uso di farmaci (es., acido valproico usato come antiepilettico) e fattori, certamente importanti ma ancora da valutare adeguatamente, legati all'alimentazione, all'ambiente e agli stili di vita (es. obesità, carenza di zinco, esposizione a micotossine) (14).

È da rimarcare che, nonostante l'assunzione media di folati non sia ottimale (15), l'Italia ha un'incidenza di DTN (ma non di altre malformazioni congenite), nettamente inferiore a quella osservata nei Paesi anglosassoni, o mediorientali (es. la Turchia) che, invece, presentano un'alta

incidenza, dell'ordine di 0,5:1000 (12). Le cause, genetiche e/o ambientali, di questa differenza non sono ancora note. Per altre malformazioni congenite, le evidenze di prevenzione attraverso la supplementazione con acido folico sono meno robuste, ma indicano una riduzione del rischio dell'ordine del 30-50%, riguardante difetti di riduzione degli arti, malformazioni dei tratti urinario e digestivo, labiopalatoschisi con o senza palatoschisi, e alcune cardiopatie congenite (12, 16). Si tratta di malformazioni complessivamente molto più frequenti dei DTN, per cui anche se l'effetto preventivo è minore, l'impatto in termine assoluto dell'assunzione ottimale nella fase periconcezionale sarebbe considerevole.

Una stima effettuata per la situazione italiana indica che una diffusa e corretta supplementazione periconcezionale porterebbe a prevenire la nascita di 1.500 bambini malformati (12).

Folati nella dieta italiana

I folati sono contenuti anche in alimenti di origine animale quali fegato, rene, uova, alcuni tipi di formaggi; tuttavia, la fonte alimentare principale è rappresentata dagli alimenti di origine compresi alcuni frutti e dai prodotti integrali (*vedi* www.iss.it/acid).

Pertanto, le indicazioni nutrizionali finalizzate al miglioramento dello status dei folati, promuovono l'aumento del consumo di verdura e frutta perché questi alimenti hanno anche altri benefici nutrizionali: non comportano un incremento sostanziale dell'apporto calorico e sono, inoltre, ricchi di oligonutrienti (vitamine, minerali) e sostanze bioattive (antiossidanti). Il fegato e le frattaglie, di per sé ottime fonti di folati, sono tuttavia tra i principali siti di accumulo per molti contaminanti.

Alcuni lavori (17-19) hanno dimostrato che una dieta ricca di folati naturali ha lo stesso effetto dell'acido folico sintetico nell'aumentare la folatemia e nel ridurre l'omocisteinemia plasmatica: alcuni autori (20) sottolineano la necessità di rivedere, quindi, il concetto di minore biodisponibilità dei folati naturali rispetto ad acido folico.

La dieta si dimostra essere l'elemento fondamentale per l'aumento dei livelli di assunzione di folati nella popolazione anche attraverso l'assunzione di alimenti arricchiti: per questi ultimi vanno, tuttavia, considerati sia il grado di arricchimento sia la effettiva assunzione dell'alimento arricchito. Ad esempio, i tentativi di arricchire naturalmente il contenuto in folati delle uova mediante il mangime porterebbero un contributo modesto all'assunzione di folati nella popolazione generale (21).

Le indicazioni sui livelli di assunzione di folati sono state recentemente aggiornate sulla base della revisione sistematica della letteratura scientifica e dei documenti internazionali sulle raccomandazioni nel nuovo documento di sintesi dei LARN (Livelli di Assunzione Raccomandati di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana), revisione 2012. L'assunzione raccomandata per gli adulti > 18 anni è di 400 µg (0,4 mg)/die, (8).

Durante l'infanzia e l'adolescenza i LARN sono proporzionali al peso corporeo e ai fabbisogni giornalieri di un organismo in crescita: 90 µg (fino ad 1 anno), 150 µg (1-3 anni), 190 µg (4-6 anni), 260 µg (7-10 anni), 340 µg (11-14 anni), 400 µg (15-17 anni).

Per la donna in gravidanza il nuovo LARN è di 600 µg (0,6 mg)/die, per le aumentate richieste materne, da accelerata eritropoiesi, e del feto per i tessuti in rapida crescita. Il LARN durante l'allattamento è di 500 µg/die (8).

I livelli di assunzione di folati per la popolazione femminile italiana sono stati stimati sulla base alle indagini INRAN-SCAI (Istituto Nazionale per la Ricerca e gli Alimenti-Studio sui Consumi Alimentari in Italia) del 1994-1996. Lo studio ha mostrato che il 50% della popolazione femminile di età superiore ai 18 anni aveva un apporto giornaliero di folati \leq 261

µg/die; il 5% della popolazione femminile era in carenza severa di folati con un apporto \leq 164 µg/die, dimostrando così che la dieta italiana non soddisfa completamente il fabbisogno in folati e che vi è un rischio di carenza.

Dati più aggiornati sono stati prodotti da una nuova indagine INRAN-SCAI 2005-2006 (23), da cui è risultata una significativa diminuzione del consumo di frutta e verdura (-10%) (24) che certamente non è un indicatore positivo. È attualmente in corso la valutazione dei livelli di apporto di folati nella popolazione italiana con i dati della nuova indagine INRAN-SCAI. Per valutare i livelli di assunzione in folati è stata condotta una revisione completa della banca dati del contenuto in folati degli alimenti italiani: questa nuova banca dati permetterà una valutazione dei livelli di assunzione di folati naturali (da fonti alimentari) e dei livelli di acido folico da integratori vitaminici e da alimenti fortificati.

Strategie per garantire un adeguato apporto di folati e acido folico

Per un'efficace prevenzione primaria delle malformazioni congenite occorre garantire che un apporto adeguato di folati – compresa la supplementazione con acido folico – dal momento in cui la donna programma la gravidanza o è in età riproduttiva e non la esclude attivamente, fino a tutto il primo trimestre di gravidanza, cioè al completamento dell'organogenesi.

La fascia più facile da raggiungere nella promozione della supplementazione periconcezionale con acido folico è quella delle gravidanze programmate, che in Italia rappresentano il 65% delle gravidanze totali. Purtroppo, le gravidanze non programmate (circa 35%) interessano frequentemente le fasce di popolazione più vulnerabili, e/o meno informate riguardo a stili di vita e/o fattori ambientali a rischio e quindi più difficili da raggiungere anche attraverso campagne di promozione; tuttavia il network ha prodotto materiale divulgativo liberamente scaricabile in 11 diverse lingue.

Per questi motivi la raccomandazione del Network invita alla supplementazione con 0,4 mg al giorno di acido folico – accompagnata da un'alimentazione sana ed equilibrata – tutte le donne in età fertile che non escludono una gravidanza (25). È oltremodo importante, per le donne e per gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale, individuare situazioni a rischio (una o più gravidanze precedenti con DTN, fattori metabolici, alimentari, farmacologici, ecc.) per attuare interventi di prevenzione mirati (26).

La fortificazione con acido folico delle farine di frumento, considerata come alimento base, è una strategia adottata in circa 50 Stati in tutto il mondo, quale strumento di intervento prioritario rispetto alla supplementazione per coprire tutte le donne in età fertile.

La fortificazione obbligatoria è stata adottata in diversi Paesi extra-europei, a cominciare dagli USA dove è stata introdotta nel 1998, e poi dal Canada, Israele, Cile e da numerosi altri Paesi; l'adozione della fortificazione obbligatoria è stata vivacemente discussa anche in Europa, sulla spinta di alcuni Paesi (Regno Unito, Irlanda) che ne hanno considerato la possibilità a causa della loro elevata incidenza di DTN (3).

L'obiettivo della fortificazione è quello di combattere una diffusa situazione di carenza soprattutto nelle gravidanze non programmate; nella intenzioni di chi continua a sostenerla, essa non è in contrasto con la promozione della supplementazione periconcezionale.

Negli USA, l'introduzione della fortificazione ha avuto nel tempo un effetto positivo, anche se non nella misura attesa, sull'incidenza dei DTN che si è ridotta del 25-30%, (corrispondente a circa il 50% della frazione prevenibile con acido folico); vi sono anche indicazioni di riduzioni, seppur modeste ma non trascurabili (5-20%), di altri difetti congeniti folato-sensibili, soprattutto

nella popolazione di origine latino-americana (27, 28). Tuttavia, altri dati indicano che lo status dei folati nella popolazione di origine ispanica, con forte consumo di mais, ha avuto limitati benefici della fortificazione delle farine di frumento (29); pertanto, l'osservata riduzione di incidenza delle malformazioni congenite in questo gruppo etnico potrebbe essere dovuta anche ad altri fattori, compreso il miglioramento dello status economico e culturale.

Un'alternativa alla fortificazione obbligatoria è la "fortificazione volontaria", cioè la disponibilità di alimenti fortificati sul mercato e la loro promozione mediante iniziative del settore pubblico e/o privato.

La fortificazione volontaria implica una scelta informata e consapevole del cittadino, al contrario della fortificazione obbligatoria in cui l'aumento dell'assunzione di un determinato nutriente avviene "inconsapevolmente"; per contro, i livelli di assunzione attraverso la fortificazione volontaria possono essere meno facilmente controllabili, perché esposti alle pressioni del mercato e difficilmente monitorabili. Ovviamente, come già accennato anche l'effetto della fortificazione obbligatoria sullo status dei folati dipenderà dal consumo di alimenti a base di farina di frumento, che può presentare variazioni consistenti.

Negli USA e in Canada la fortificazione obbligatoria coesiste con una diffusa disponibilità e promozione di alimenti fortificati e con la promozione della supplementazione con acido folico nel periodo periconcezionale; inoltre, vi è un diffuso consumo a scopo "salutistico" di integratori dietetici, anche in fasce diverse dalle donne in età fertile. Questa situazione ha indotto a porsi il problema dei possibili rischi di un'assunzione eccessiva di acido folico.

Possibili rischi di un eccesso di acido folico

La valutazione rischio-beneficio è indispensabile in tutti gli interventi di fortificazione obbligatoria in quanto tale strategia coinvolge l'intera popolazione, compresi soggetti particolarmente esposti (es. con un consumo frequente di integratori), o vulnerabili ad eventuali effetti indesiderati del nutriente. Ricordiamo, infatti, che per diversi nutrienti (es. vitamina A, selenio) è stato definito un limite massimo tollerabile di assunzione (*Upper tolerable intake Level, UL*), generalmente sulla base di dati clinico-epidemiologici nell'essere umano (1).

Il problema della valutazione scientifica della sicurezza dell'acido folico merita, pertanto, adeguata attenzione dal punto di vista scientifico (3) e a prescindere dalla sua accettabilità nel contesto Europeo in quanto azione preventiva che ridurrebbe la capacità di scelta del cittadino.

Fino ai primi anni del 2000, l'acido folico è stato considerato una vitamina "relativamente sicura".

Nel 2000 lo *Scientific Committee on Food* (SCF) ha valutato l'UL dei folati (4); la valutazione dello SCF rappresenta il documento più aggiornato in ambito internazionale. Pur tenendo conto di altri effetti per i quali è ben difficile definire una relazione dose-risposta (ipersensibilità, interazioni con farmaci), l'UL per i folati è stato definito a 1000 µg/die (acido folico equivalenti), sulla base di un effetto indiretto che presuppone la carenza di un'altra vitamina: un eccesso di folati può mascherare l'anemia indotta, quale primo sintomo, dalla carenza di vitamina B12 e questo a sua volta può permettere lo sviluppo dei gravi e irreversibili danni neurologici che rappresentano l'effetto più a lungo termine di tale carenza.

L'UL per i bambini e adolescenti è lo stesso per gli adulti, corretto sulla base della superficie corporea: infatti, non vi sono dati per valutare una eventuale specifica vulnerabilità dell'organismo immaturo all'eccesso di folati. Come puntualizzato dallo stesso SCF, l'UL è definito su base cautelativa, per un effetto avverso su fasce particolarmente vulnerabili; infatti la carenza di vitamina B12 è un problema diffuso nella popolazione sopra i 65 anni, nelle persone che seguono un'alimentazione vegana, e nei soggetti affetti da patologie gastriche con

deterioramento della mucosa (es. la gastrite) che porta ad un malassorbimento di vitamina B12 (30).

Una serie di studi sperimentali ed epidemiologici successivi alla valutazione dello SCF ha posto l'attenzione su un effetto di maggiore impatto per la sanità pubblica, ovvero la possibilità che un eccesso di acido folico possa promuovere la trasformazione maligna di lesioni benigne frequenti, in particolare a carico del tratto colon-rettale.

Queste più recenti preoccupazioni riguardano esclusivamente la forma sintetica acido folico presente negli alimenti fortificati: infatti questa forma può passare immodificata attraverso i diversi passaggi del metabolismo e portare ad un'esposizione diretta della cellula all'acido folico stesso e non alle forme fisiologiche biologicamente attive (es. 5 e 5,10-metilene tetraidrofolato) (31). La comparsa di livelli significativi di acido folico libero nel siero di soggetti consumatori di alimenti fortificati è stata dimostrata da studi di biomonitoraggio negli USA (32).

Pertanto, le preoccupazioni nei confronti della fortificazione, sia generalizzata sia volontaria, possono essere così riassunte:

- a) Interferenze con la vitamina B12 nella popolazione anziana
dopo un decennio dall'adozione della fortificazione generalizzata, coesistente con la fortificazione volontaria, nella popolazione degli USA sopra i 65 anni è comparsa una frazione non trascurabile (circa 5%) con alta folatemia e iperomocisteinemia accompagnata da bassi livelli di vitamina B12, nonché elevato rischio di anemia e deficit cognitivo (33, 34): è stata anche osservata una possibile correlazione fra acido folico non metabolizzato, anemia e problemi cognitivi (35). A questo si aggiunge un dato di non facile interpretazione, ovvero l'inattesa prevalenza (superiore al 5%) di carenza di vitamina B12 in donne canadesi in età fertile 9 anni dopo l'inizio della fortificazione (36);
- b) Evidenze biologicamente plausibili di un'azione di acido folico ad alti livelli come possibile promotore tumorale
La plausibilità biologica risiede nei dati, oramai piuttosto numerosi, che mostrerebbero un effetto protettivo dell'acido folico nei confronti delle cellule in rapida replicazione, emopoietiche, embrionali, nonché tumorali: ad es., le cellule tumorali di origine epiteliale hanno un'alta espressione del recettore dei folati alfa (37). Studi su roditori evidenziano un effetto promotore sull'insorgenza di cancro del colon, anche se a dosi molto alte, superiore ad una realistica assunzione umana (3). I possibili meccanismi dell'effetto di promozione tumorale comprendono sia gli effetti epigenetici, ad es. la modulazione dei microRNA, di una carenza o di un eccesso di folati (38) e la possibile inibizione dell'attività delle cellule *natural killer*: quest'ultima è stata osservata in associazione con livelli elevati nel siero di acido folico ma non di folati totali (39).

Gli studi dell'ultimo decennio hanno considerevolmente aggiornato e ampliato lo spettro dei possibili effetti avversi associati all'eccesso di folati, segnatamente di acido folico, e rafforzano la necessità di non sorpassare l'UL, soprattutto in fasce vulnerabili di popolazione come i soggetti sopra i 60 anni, ove la frequenza di noduli benigni del tratto distale dell'intestino è notevole. Per contro i dati non hanno una coerenza e robustezza tali da portare ad una riconsiderazione dell'UL. In molti casi i biomarcatori utilizzati per misurare i livelli di folati sono diversi (es. folati negli eritrociti, nel siero, nel plasma) e solo pochi studi considerato il biomarcatore potenzialmente significativo, cioè l'acido folico libero (32, 39).

Le attuali evidenze scientifiche non sono ancora in grado di chiarire i complessi meccanismi di azione dell'acido folico sia per quanto riguarda gli effetti protettivi che quelli avversi; il ruolo duale dell'acido folico nei confronti del cancro sembra essere legato a tre variabili: la dose, la durata e la finestra dell'esposizione e le caratteristiche dei gruppi e/o dei soggetti esposti (40).

Rimane, infine, da discutere se, e in quali situazioni, la fortificazione può portare a superare l'UL. Si possono evidenziare due situazioni a rischio:

1. ove coesistano, come negli USA, la fortificazione generalizzata delle farine e la promozione, mediante campagne di informazione e pubblicitarie, della fortificazione volontaria. Questo può portare a considerevoli e relativamente rapidi cambiamenti nella assunzione di folati, con un brusco aumento della frazione di popolazione, anche anziana, a rischio di eccesso (31);
2. la fortificazione obbligatoria della farina di frumento a livelli raccomandati in altri Paesi potrebbe portare a superare l'UL in una frazione consistente dei consumatori italiani, sulla base delle seguenti considerazioni: i) l'assunzione basale media di folati in Italia (Paese in cui non vi è un consumo diffuso di alimenti fortificati) stimabile nell'ordine di $\geq 0,3$ mg/die) più elevato nei consumatori abituali di lievito di birra (15, 41); ii) le caratteristiche diversità macroregionali fra i consumi alimentari in Italia; iii) la necessità di considerare i quartili-quintili estremi, e non solo i valori medi, nella valutazione dell'esposizione; iv) le differenze nei consumi alimentari legate all'età e al genere, particolarmente importanti per l'acido folico ove rischi e benefici sono diversi per le differenti fasce di popolazione.

Al contrario della fortificazione, ad oggi non vi è alcuna prova a sostegno di un'associazione fra i possibili effetti avversi causati da eccesso di acido folico con la supplementazione periconcezionale al dosaggio raccomandato. La supplementazione, infatti, è specificamente indirizzata ad una fascia di popolazione con fabbisogni maggiori e ha durata limitata.

Oltre alla supplementazione con acido folico, un'efficace prevenzione dei difetti congeniti poggia sia sulla consapevole adozione di comportamenti e stili di vita salutari, sia sulla valutazione e gestione dei rischi legati agli alimenti e all'ambiente (in accordo con il nuovo concetto di "sicurezza alimentare sostenibile" mirata alla tutela delle generazioni a venire) (42).

Conclusioni

Incrementare l'assunzione di folati attraverso un'alimentazione completa ed equilibrata e ridurre il rischio di carenza nella popolazione generale è un importante obiettivo di sanità pubblica; infatti l'alimentazione da sola non assicura un'adeguata prevenzione dei difetti congeniti. Vi è una frazione di gravidanze che – per complessi fattori genetico-ambientali tuttora in gran parte non identificati- è particolarmente sensibile all'assunzione di folati; tale frazione comprende una componente maggioritaria dei DTN e una -percentualmente minore, ma importante in termini assoluti – di altre malformazioni. Per la protezione della frazione di gravidanze maggiormente vulnerabili è fondamentale diffondere la corretta supplementazione periconcezionale. L'uso della supplementazione con acido folico da parte delle donne in età fertile che non escludono attivamente la procreazione può proteggere anche le gravidanze non programmate, associata a corretti stili alimentari e di vita.

Per contro, la fortificazione generalizzata di alimenti di base, come la farina di frumento, o la diffusione generalizzata di alimenti fortificati, ad esempio promossi da *health claims*, non forniscono sufficienti garanzie nei confronti di un superamento dell'UL da parte di consistenti gruppi di popolazione. Studi effettuati nell'ultimo decennio suggeriscono che un eccesso di acido folico può essere associato a rischi non trascurabili, in primo luogo la promozione del cancro del colon; un approccio ragionevolmente cautelativo porta, pertanto, a non adottare la fortificazione generalizzata (o la promozione della fortificazione volontaria) considerando le incertezze e i motivi di preoccupazione indicate dai dati disponibili (3, 26, 40, 43).

Le due strategie di elezione per l'ottimizzazione dei benefici e la riduzione dei rischi - promozione di stili alimentari corretti e diffusione della supplementazione periconcezionale - potrebbero essere integrate, in prospettiva, dalla disponibilità di alimenti naturalmente arricchiti di folati. Ulteriori ricerche in questo campo potrebbero fornire alternative efficaci e sicure alla fortificazione.

Ringraziamenti

Il lavoro è stato effettuato nell'ambito del progetto "Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante acido folico: valutazione rischi-benefici, sorveglianza degli esiti, formazione e comunicazione" (fasc. 8M14) coordinato dall'ISS e finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute.

Bibliografia

1. Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F (Ed.). *Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/50).
2. European Food Safety Authority Scientific Committee. Guidance on human health risk-benefit assessment of food. *EFSA Journal* 2010; 8(7)1673. (41 pp).
3. European Food Safety Authority. *ESCO Report on analysis of risks and benefits of fortification of food with folic acid*. Parma: EFSA; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/3e.pdf>; ultima consultazione al 1/3/2013.
4. European Commission - Scientific Committee on Food. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate*. Brussel: European Commission; 2000. (SCF/CS/NUT/UPPLEV/18). Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf; ultima consultazione al 1/3/2013.
5. World Cancer Research Fund International. *The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. London: WCRF International; 2007.
6. Hamid A, Wani NA, Kaur J. New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption-association with epigenome stability and cancer development. *FEBS J* 2009;276(8):2175-91.
7. Ciaccio M, Bellia C. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk: effect of vitamin supplementation in risk reduction. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5(1):30-6.
8. Società Italiana Nutrizione Umana. *LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012*. Bologna; SINU; 2012. Disponibile all'indirizzo: http://www.sinu.it/documenti/20121016_LARN_bologna_sintesi_prefinale.pdf; ultima consultazione 1/3/2013.
9. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl): S101-11; discussion S112-5.
10. Colapinto CK, O'Connor DL, Dubois L, Tremblay MS. Folic acid supplement use is the most significant predictor of folate concentrations in Canadian women of childbearing age. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37(2):284-92.
11. Taruscio D, Salerno P. Acido folico e difetti congeniti: evidenze scientifiche e strategie di sanità pubblica. In: Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Registro Nazionale Malattie Rare*:

- malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/34). p. 1-9.
12. Pierini A, Bianchi F, Minichilli F, Bianca S, Calzolari E, Scarano G, Tenconi R, Agazio E, Salerno P, Taruscio D. Malformazioni congenite sensibili all'acido folico: l'andamento del fenomeno in Italia. In: Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporto ISTISAN 06/34). p. 48-67.
 13. Heseke HB, Mason JB, Selhub J, Rosenberg IH, Jacques PF. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. *Br J Nutr* 2009;102:173-80.
 14. Mantovani A, Baldi F. Fattori di rischio associati all'alimentazione e difetti del tubo neurale non prevenibili tramite AF. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.) *Convegno annuale. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9 ottobre 2009. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (ISTISAN Congressi 09/C8). p. 10.
 15. Ruggeri S, Rossi E, Carnovale E. Aspetti nutrizionali dei folati. In: Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporto ISTISAN 06/34). p. 11-40.
 16. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:8-15.
 17. Brower IA, van Dusseldorp M, West EC, Meyboom S, Thomas CMG, Duran M (1999). Dietary folate from vegetables and citrus fruit decreases plasma homocysteine concentrations in humans in a dietary controller trial. *J Nutr* 129: 1135: 1139.
 18. Ruggeri S, Zappacosta B, Ricci R, Persichilli S, Mistura L, Turrini A, Camilli E, Mastroiacovo P, Carnovale E. Natural folate versus supplements: effect on plasma homocysteine and RBC folate in healthy adults. *Ann Nutr Metab* 2003; 47:632.
 19. Sanderson P, McNulty H, Mastroiacovo P, McDowell IF, Melse-Boonstra A, Finglas PM, Gregory JF 3rd; UK Food Standards Agency. Folate bioavailability: UK Food Standards Agency workshop report *Br J Nutr* 2003;90(2):473-9.
 20. Gregory JF. Dietary folate in a changing environment: bioavailability, fortification, and requirements (2004). *J Food Sci*, 69: 59- 65.
 21. Hoey L, McNulty H, McCann EM, McCracken KJ, Scott JM, Marc BB, Molloy AM, Graham C, Pentieva K. Laying hens can convert high doses of folic acid added to the feed into natural folates in eggs providing a novel source of food folate. *Br J Nutr* 2009;101:206-12.
 22. Flynn A, Hirvonen T, Mensik GB, Ockè MC, Serra Majen L, Stos K, Szponar L, Tetens I, Turrini A, Fletcher R, Wildermann. Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res* 2009;12;53.
 23. Leclercq C, Arcella D, Piccinelli R, Sette S, le Donne C, Turrini A. The Italian Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005-2006: main results in term of food consumption. *Public Health Nutr* 2008;12:1-29.
 24. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, Arcella D, Turrini A, Leclercq C. INRAN-SCAI 2005-6 Study Group. The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06--part 1: nutrient intakes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(12):922-32.
 25. Centro Nazionale Malattie Rare. *Raccomandazione del Network Promozione AF*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/binary/acid2/cont/raccomandazione.pdf>; ultima consultazione 6/3/2012.
 26. Taruscio D, Carbone P, Granata O, Baldi F, Mantovani A. Folic acid and primary prevention of birth defects. *Biofactors* 2011;37(4):280-4.

27. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:285S-288S.
28. Canfield MA, Collins JS, Botto LD, Williams LJ, Mai CT, Kirby RS, Pearson K, Devine O, Mulinare J; National Birth Defects Prevention Network. Changes in the birth prevalence of selected birth defects after grain fortification with folic acid in the United States: findings from a multi-state population-based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 679-89.
29. Fleischman AR, Oinuma M. Fortification of corn masa flour with folic acid in the United States. *Am J Public Health* 2011;101(8):1360-4.
30. Allen LH, Rosenberg IH, Oakley GP, Omenn GS. Considering the case for vitamin B12 fortification of flour. *Food Nutr Bull* 2010;31(1 Suppl):S36-46.
31. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr* 2008;87:517-33.
32. Bailey RL, Mills JL, Yetley EA, Gahche JJ, Pfeiffer CM, Dwyer JT, Dodd KW, Sempos CT, Betz JM, Picciano MF. Serum unmetabolized folic acid in a nationally representative sample of adults ≥ 60 years in the United States, 2001-2002. *Food Nutr Res* 2012;56.
33. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007;85:193-200.
34. Selhub J, Morris MS, Jacques PF. In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:19995-20000.
35. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. () Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1733-44.
36. Ray JG, Goodman J, O'Mahoney PR, Mamdani MM, Jiang D. High rate of maternal vitamin B12 deficiency nearly a decade after Canadian folic acid flour fortification. *QJM* 2008;101:475-7.
37. Kelemen LE. The role of folate receptor alpha in cancer development, progression and treatment: cause, consequence or innocent bystander? *Int J Cancer* 2006;19:243-50.
38. Shookhoff JM, Gallicano GI. A new perspective on neural tube defects: folic acid and microRNA misexpression. *Genesis* 2010;48:282-94.
39. Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, Wood B, Selhub J, McTiernan A, Yasui Y, Oral E, Potter JD, Ulrich CM. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J Nutr* 2006;136:189-94.
40. Baldi F, Galvano F, Mantovani A, Pizzamiglio V, Pontieri V, Ruggeri S. Acido folico: rischio-beneficio di interventi di fortificazione degli alimenti. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F (Ed.). *Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/50)p. 33-46.
41. Mantovani A, Baldi F. AF: nuovi aspetti nella valutazione rischio-beneficio. In: Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporto ISTISAN 06/34). p. 41-7.
42. Frazzoli C, Petrini C, Mantovani A. Sustainable development and next generation's health: a long-term perspective about the consequences of today's activities for food safety. *Ann Ist Super Sanita* 2009;45:65-75.
43. Hoekstra J, Verkaik-Kloosterman J, Rompelberg C, van Kranen H, Zeilmaker M, Verhagen H, de Jong N. (2008). Integrated risk-benefit analysis: method development with folic acid as example. *Food Chem Toxicol* 2008;46:895-909.