



Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity

# Promuovere la salute della donna, della coppia e delle generazioni future: La supplementazione con acido folico

**Prof. Pierpaolo Mastroiacovo**

Professore di Pediatria

Direttore di ICBD, Centro Collaborativo OMS

Coordinatore Progetto Pensiamoci Prima e Prima della Gravidanza

[www.pensiamociprima.net](http://www.pensiamociprima.net)

[www.primadellagravidanza.it](http://www.primadellagravidanza.it)

# Sintesi in 10 punti

---

1. **Contesto generale:** promuovere la salute della donna e della coppia. Non solo per le generazioni future, ma per se stessi.
2. **Messaggio:** tutte le donne in età fertile devono assumere 400 mcg (0,4 mg) di acido folico ogni giorno. Non serve in gravidanza. Obiettivo 100% delle donne con folatemia ottimale al concepimento.
3. **Messaggio = Raccomandazione:** utilizzata anche altrove; obiettivo raggiunto con la fortificazione obbligatoria + supplementazione in USA e Canada.
4. **Alimentazione:** non sufficiente, anche se ricca di folati!
5. **Ruolo fondamentale dei ginecologi e medici MMG:** prescrivere e spiegare bene il perché, anche con materiale scritto o indirizzando a siti web accreditati.

# Sintesi in 10 punti

---

- 6. Anche neonatologi e pediatri:** il 50% dei nati in coppie che hanno già un figlio!
- 7. Robustezza della raccomandazione:** variabile in funzione dell'esito prevenibile.
- 8. Evidenza molto forte:** per DTN, riduzione del rischio del 72%.
- 9. Evidenza necessariamente debole:** per altre malformazioni (in generale e in particolare per LPS e cardiopatie) o altri esiti (es.: prematurità, autismo, ritardo del linguaggio). Riduzione del rischio intorno al 20%.
- 10. Effetti collaterali:** nessuno importante. Molto discussi e studiati. Nessuno confermato.

# Messaggio da portare a casa

---

**Tutte le donne in età  
fertile  
devono  
assumere 0,4 mg di acido  
folico ogni giorno**

# Contesto generale

[www.pensiamociprima.net](http://www.pensiamociprima.net) e [www.primadellagravidanza.it](http://www.primadellagravidanza.it)

Promozione della salute della coppia e della salute materno-infantile



# **Raccomandazione di ICBD**

**ai professionisti della sanità, in particolare ginecologi.**

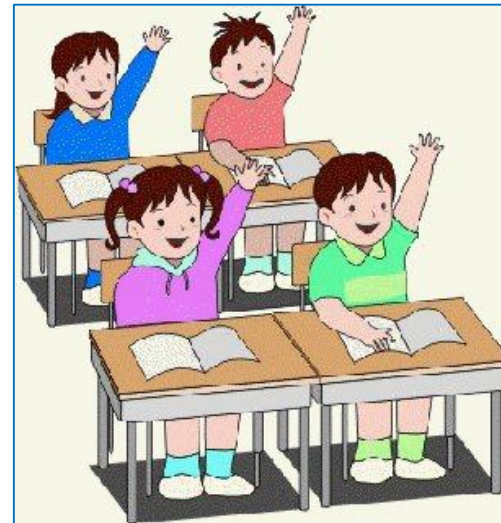
---

**Prescrivere a tutte le donne in età fertile,  
che nel futuro possono avere un figlio o altri figli,  
una dose giornaliera di 400 mcg (0,4 mg)  
della vitamina acido folico  
per ridurre del 72% il rischio  
dei difetti del tubo neurale (DTN),  
e possibilmente di altre malformazioni  
e di altri esiti avversi della riproduzione.  
Accompagnare la prescrizione con adeguate informazioni,  
anche scritte.**

# Analisi del testo

---

1. Prescrivere
2. Donne in età fertile
3. Futuro
4. Altri figli
5. Vitamina acido folico
6. Ridurre il rischio
7. Possibilmente
8. Altre malformazioni
9. Altri esiti avversi della riproduzione
10. Informazioni scritte



# 1 - Prescrivere

---

- L'azione "prescrivere" è chiaramente diretta alla classe dei sanitari, in particolare ai ginecologi e ai medici di medicina generale.
- La prescrizione implica:
  - un'informazione più dettagliata e completa;
  - l'uso di farmaci etici ufficialmente riconosciuti dall'AIFA per la prevenzione dei difetti del tubo neurale e a carico del SSN (fascia A).
- Le raccomandazioni rivolte soltanto o principalmente alle donne di assumere (o ai sanitari di "suggerire alle donne" di assumere), non hanno avuto il successo sperato.

## **Obiettivo**

100% delle donne iniziano la gravidanza prendendo la supplementazione di acido folico

## **Situazione attuale**

Meno del 30% delle donne iniziano la gravidanza prendendo la supplementazione di acido folico

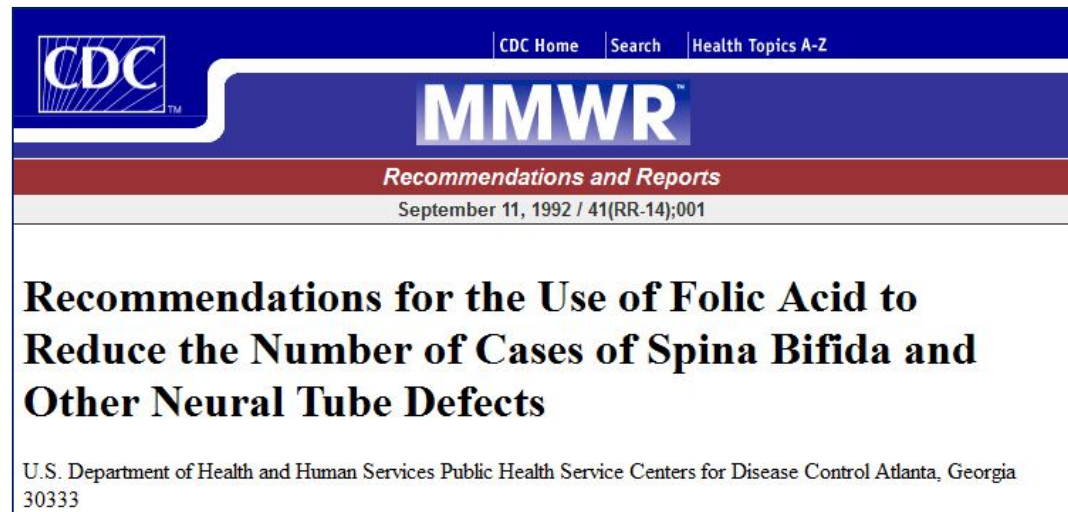


## 2 - Donne in età fertile

---

- Il target della supplementazione con acido folico è la donna in età fertile.
- Il target **non è**:
  - La donna in gravidanza
  - La donna che non usa più un metodo contraccettivo
  - La donna che programma attivamente la gravidanza
  - La donna nel mese o tre mesi prima del concepimento

## E' esattamente il target della raccomandazione diffusa sin dal 1992 negli Stati Uniti dal US Public Health Services



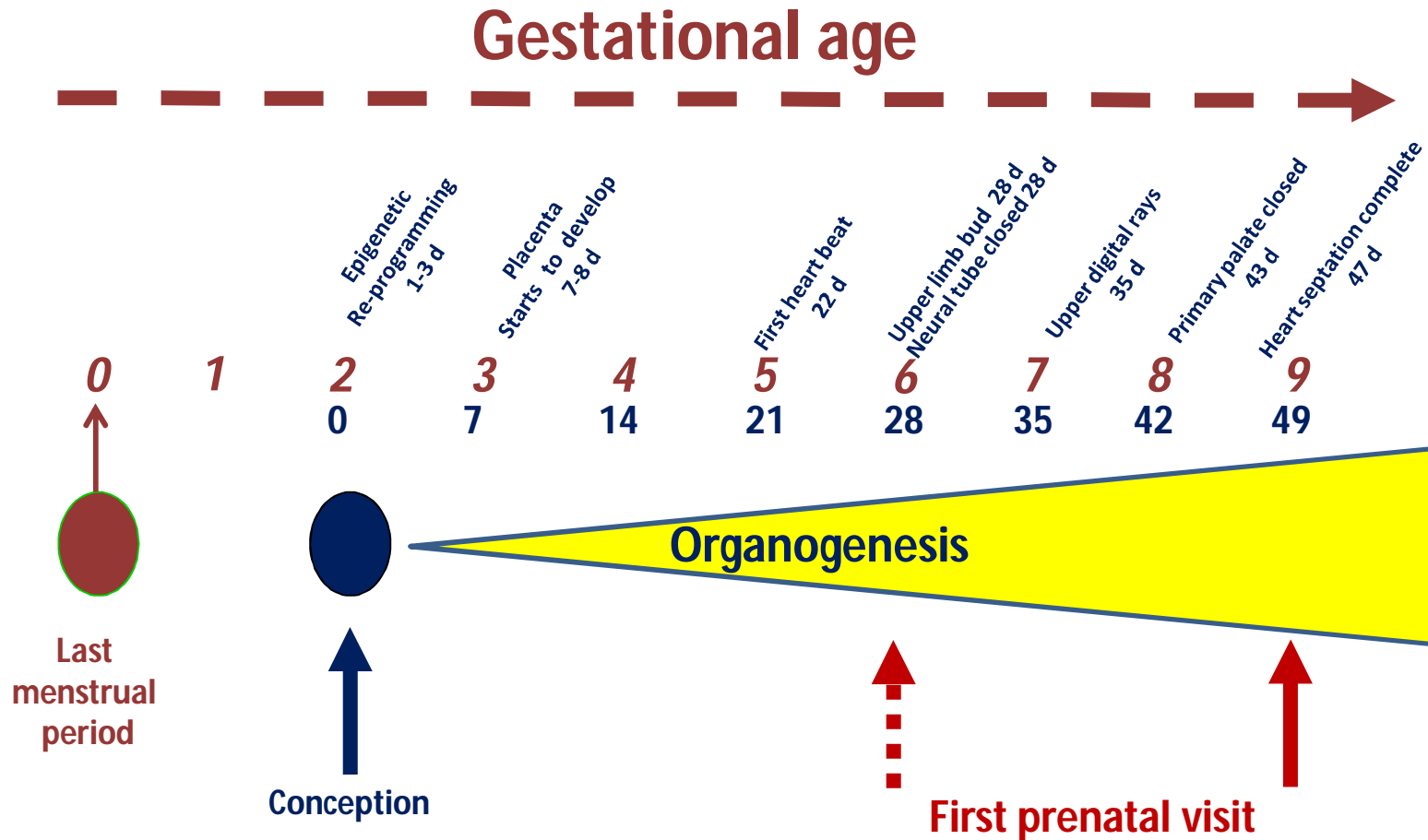
All women of childbearing age in the United States who are capable of becoming pregnant should consume 0.4 mg of folic acid per day for the purpose of reducing their risk of having a pregnancy affected with spina bifida or other NTDs. Because the effects of higher intakes are not well known but include complicating the diagnosis of vitamin B<sub>12</sub> deficiency, care should be taken to keep total folate consumption at less than 1 mg per day, except under the supervision of a physician. Women who have had a prior NTD-affected pregnancy are at high risk of having a subsequent affected pregnancy. When these women are planning to become pregnant, they should consult their physicians for advice.

## 2 - Donne in età fertile

---

- Il target della supplementazione con acido folico è la donna in età fertile.
- Il target **non è**:
  - La donna in gravidanza
  - La donna che non usa più un metodo contraccettivo
  - La donna che programma attivamente la gravidanza
  - La donna nel mese o tre mesi prima del concepimento

# Il target non è la donna in gravidanza: la prima visita prenatale è tardiva



## Il target non è la donna che non usa un metodo contraccettivo: diverse donne rimangono incinta nonostante il metodo usato

---

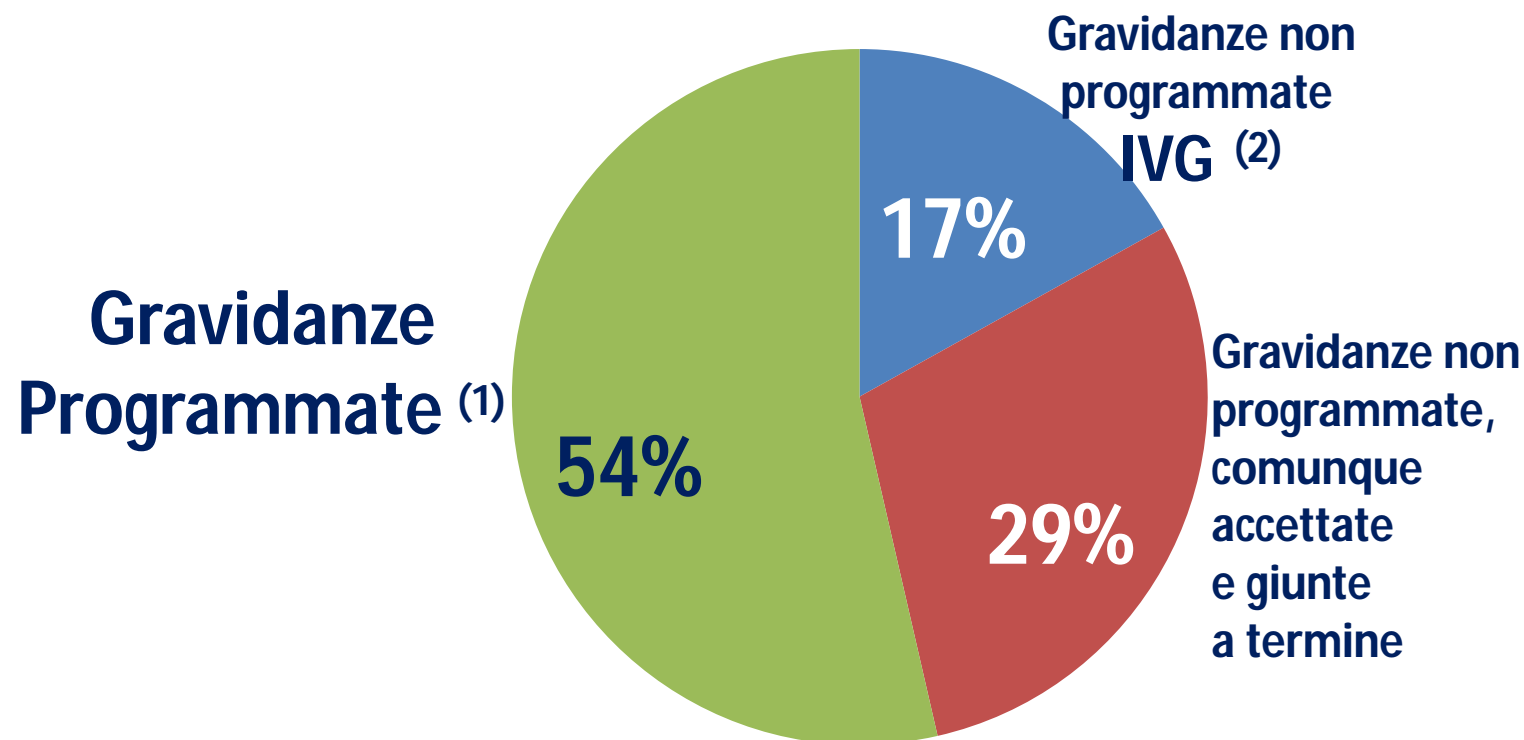
**Proporzione (%) di donne che pur usando un metodo contraccettivo rimangono incinta nell'arco di un anno.**

<b>Metodo</b>	<b>Uso teorico (%)</b>	<b>Uso nella pratica (%)</b>
Nessun metodo	85	<b>85</b>
Spermicidi	18	<b>28</b>
Metodi naturali	0.4 - 5	<b>24</b>
Coito interrotto	4	<b>22</b>
Condom maschile	2	<b>18</b>
Pillola	0.3	<b>9</b>
Spirale	0.2 - 0.6	<b>0.2 - 0.8</b>
Sterilizzazione femminile	0.5	<b>0.5</b>
Sterilizzazione maschile	0.10	<b>0.15</b>

Trussell J. Contraception 2011; 83:397-404

## Il target non è la coppia che programma la gravidanza: all'incirca il 50% delle gravidanze non è programmato

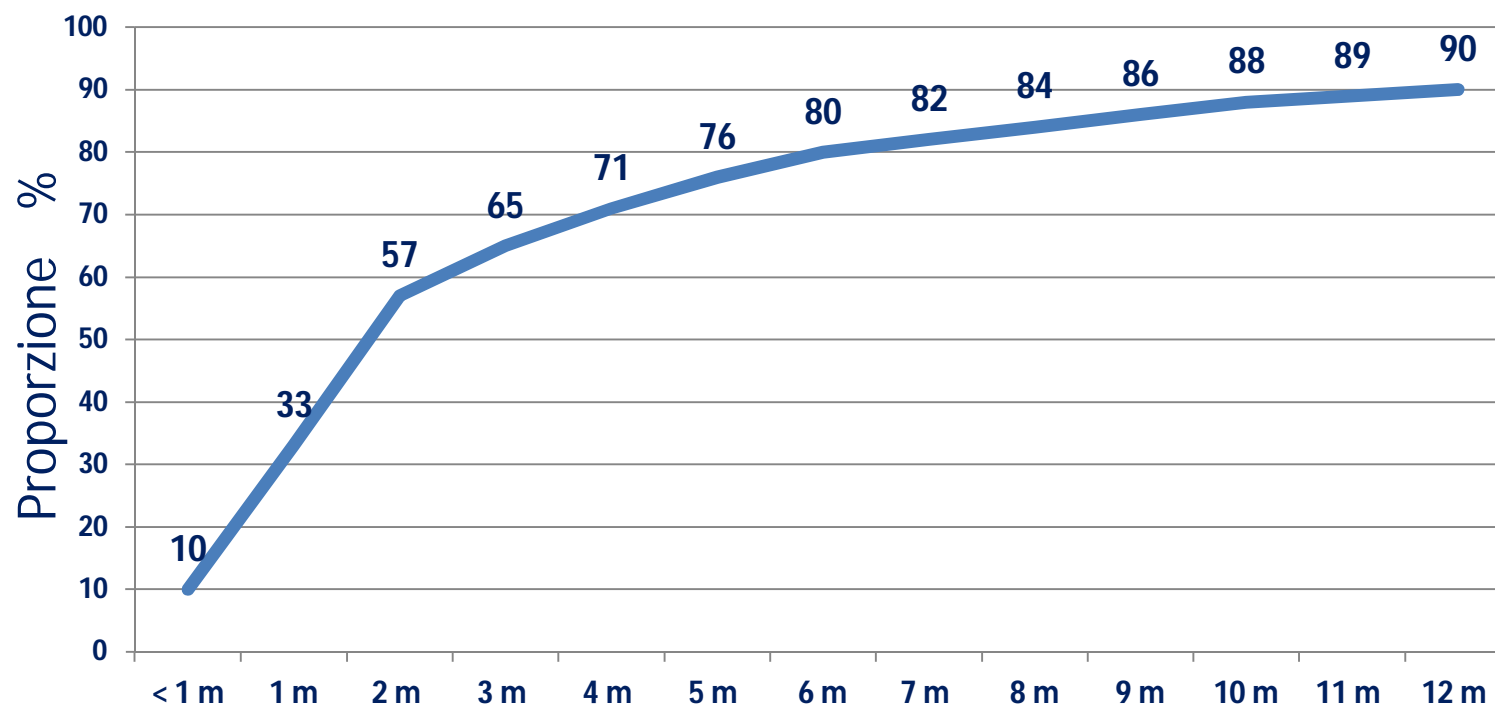
---



(1) Dati Indagine 7 ospedali.

(2) Dati IVG 2011 Rapporto Ministero Salute 8-10-2012

## Il target non è il mese o i tre mesi prima del concepimento: non si può stabilire con precisione quando avverrà il concepimento.



### Proporzione cumulativa di gravidanze per mesi di rapporti liberi.

Indagine svolta a Turku (Finland), Copenhagen (Denmark), Edinburgh (Scotland) and Paris (France).

Jensen T et al. Hum. Reprod. 2001;16:2697-2704

# Perché insito sulle “donne in età fertile”?

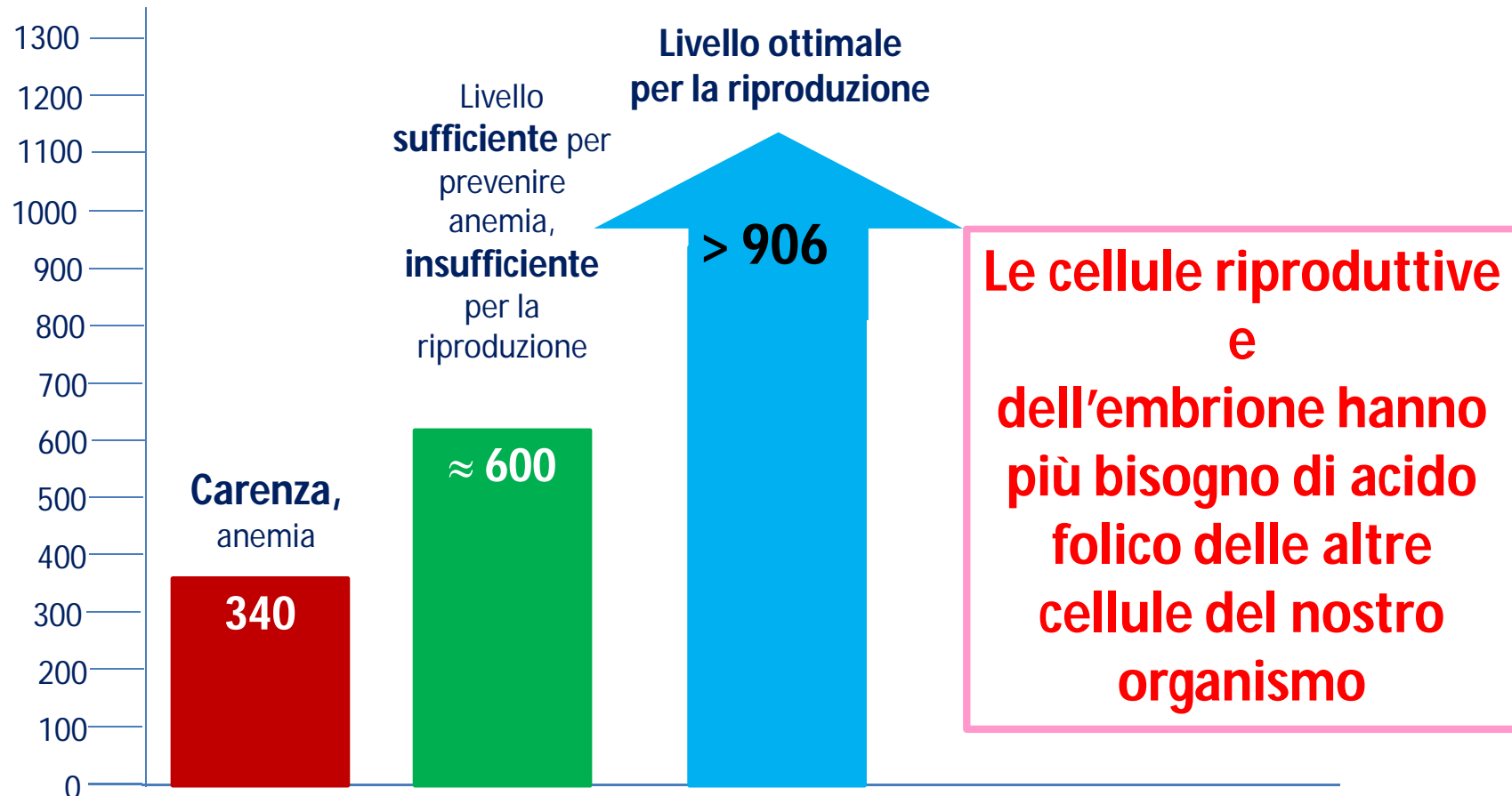
---

- La regolare supplementazione durante tutto l'arco dell'età fertile assicura a tutte le donne il livello ottimale di folatemia plasmatica al momento del concepimento, programmato o no.



# Il livello ottimale di folatemia

Folati GR, nmol/L



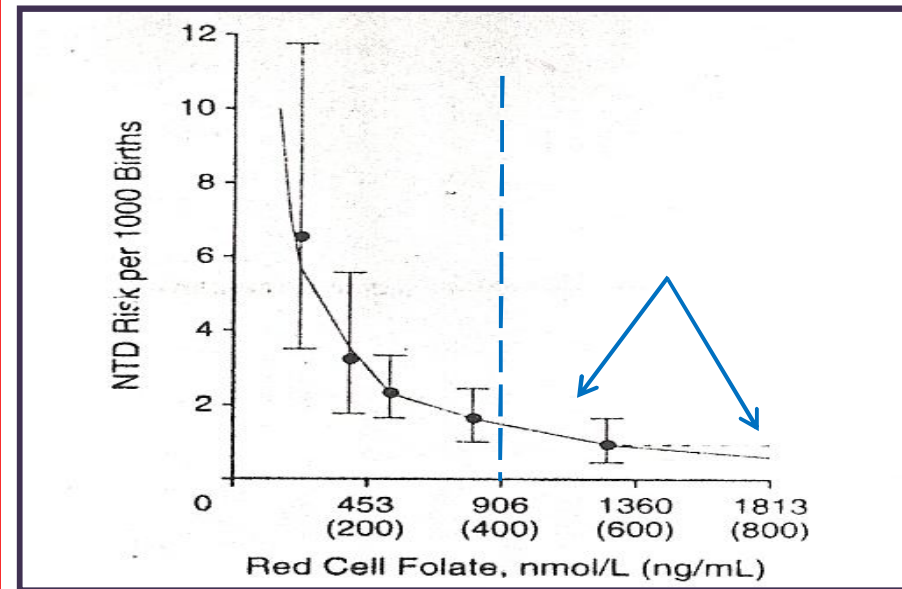
# Livello ottimale di folatemia al momento del concepimento

Daly LE et al. Folate levels and Neural Tube Defects. Implication for prevention. JAMA 274:1698-72; 1995

Showed an inverse correlation between NTDs risk and RBC folate level at conception

Although this is the only study available, many experts, if not all, are in agreement that the **“RBC level of 906 nmol/L”** is the minimum optimal level at conception and before 42 days of gestation to minimize the risk of NTD.

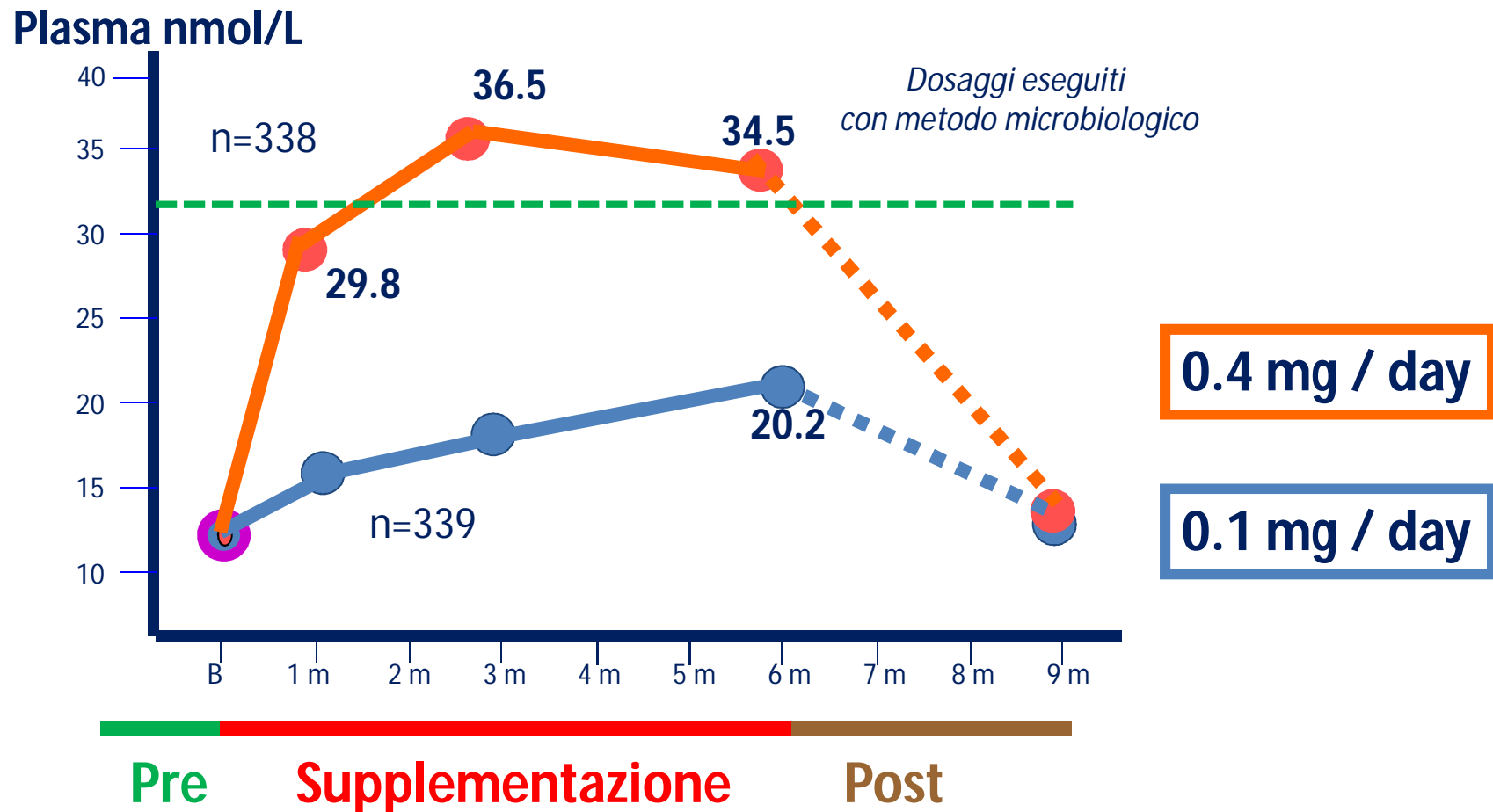
*Tam C et al (Ther Drug Monit, 2009) proposed to screen women before conception*



Standard microbiological assay

Con di 0.4 mg/die di AF un livello ottimale di folatemia plasmatica > 32 nmol/L (corrispondente a > 906 nmol/L nei GR) si ottiene dopo 2-3 mesi di regolare supplementazione

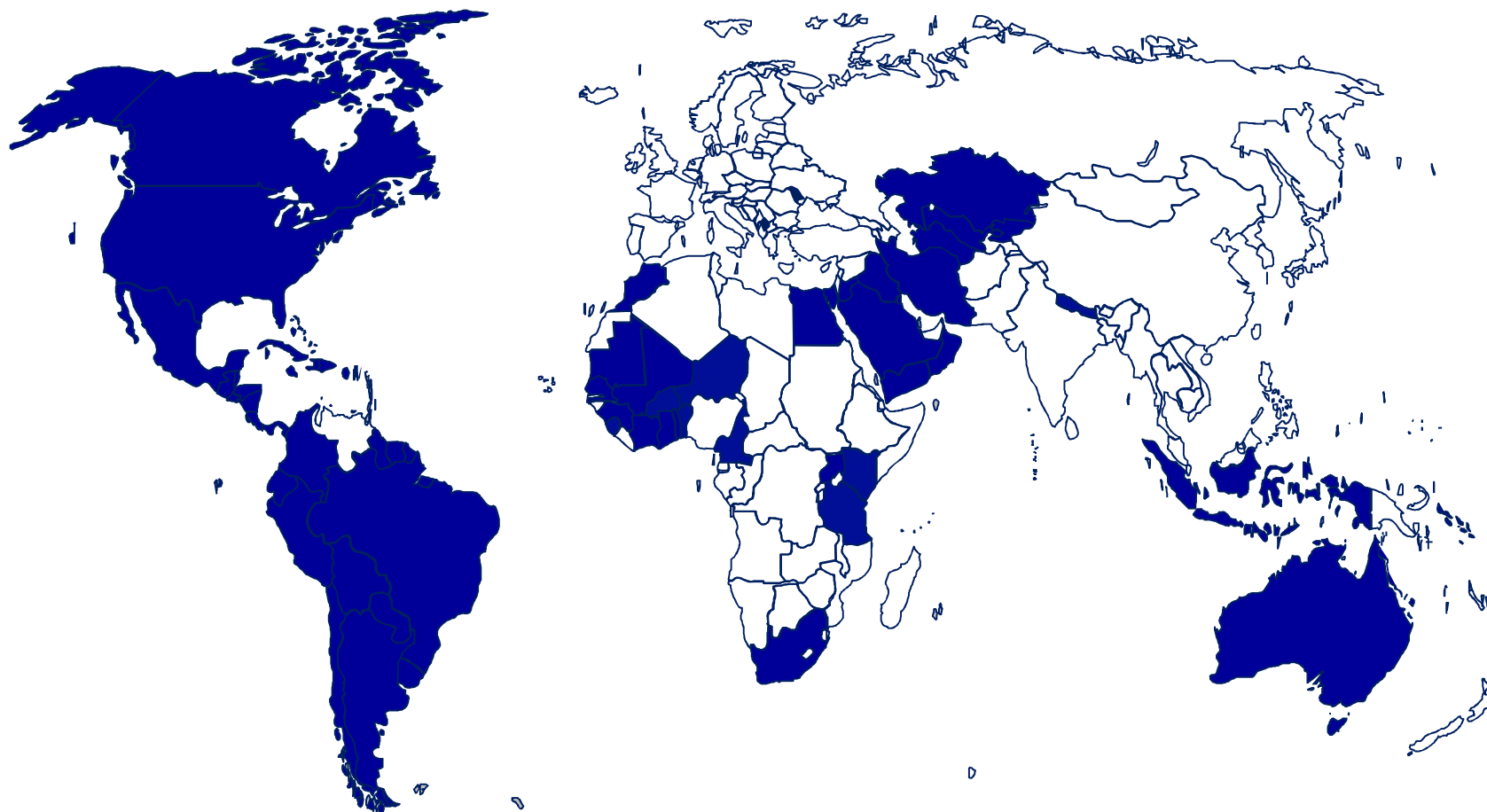
**Ampio trial randomizzato in Cina** *Hao L et al Am J Clin Nutr 2008; 88:448-57*



**Per assicurare a tutte le donne in età fertile  
un “sufficiente” livello di folatemia al momento del  
loro concepimento,  
in moltissimi paesi,  
oltre alla raccomandazione della supplementazione,  
è stata scelta la politica della  
fortificazione obbligatoria  
con acido folico  
degli alimenti più comunemente consumati  
giornalmente.**

## Paesi in cui è in atto la fortificazione obbligatoria degli alimenti più comuni (n=72), in alcuni proprio per prevenire i DTN

---



[http://www.ffinetwork.org/global\\_progress/index.php](http://www.ffinetwork.org/global_progress/index.php) Visited May 5, 2013

**Questo significa che:  
ogni donna \*,  
ogni uomo,  
ogni bambino,  
ogni anziano,  
assume una quantità aggiuntiva  
( $\approx$  200 – 400 mcg)  
di acido folico  
ogni giorno.**

**Dal 1998 negli Stati Uniti e Canada.**

***\* alcune di esse (40-60% In USA e Canada) anche la  
supplementazione di 400 mcg***

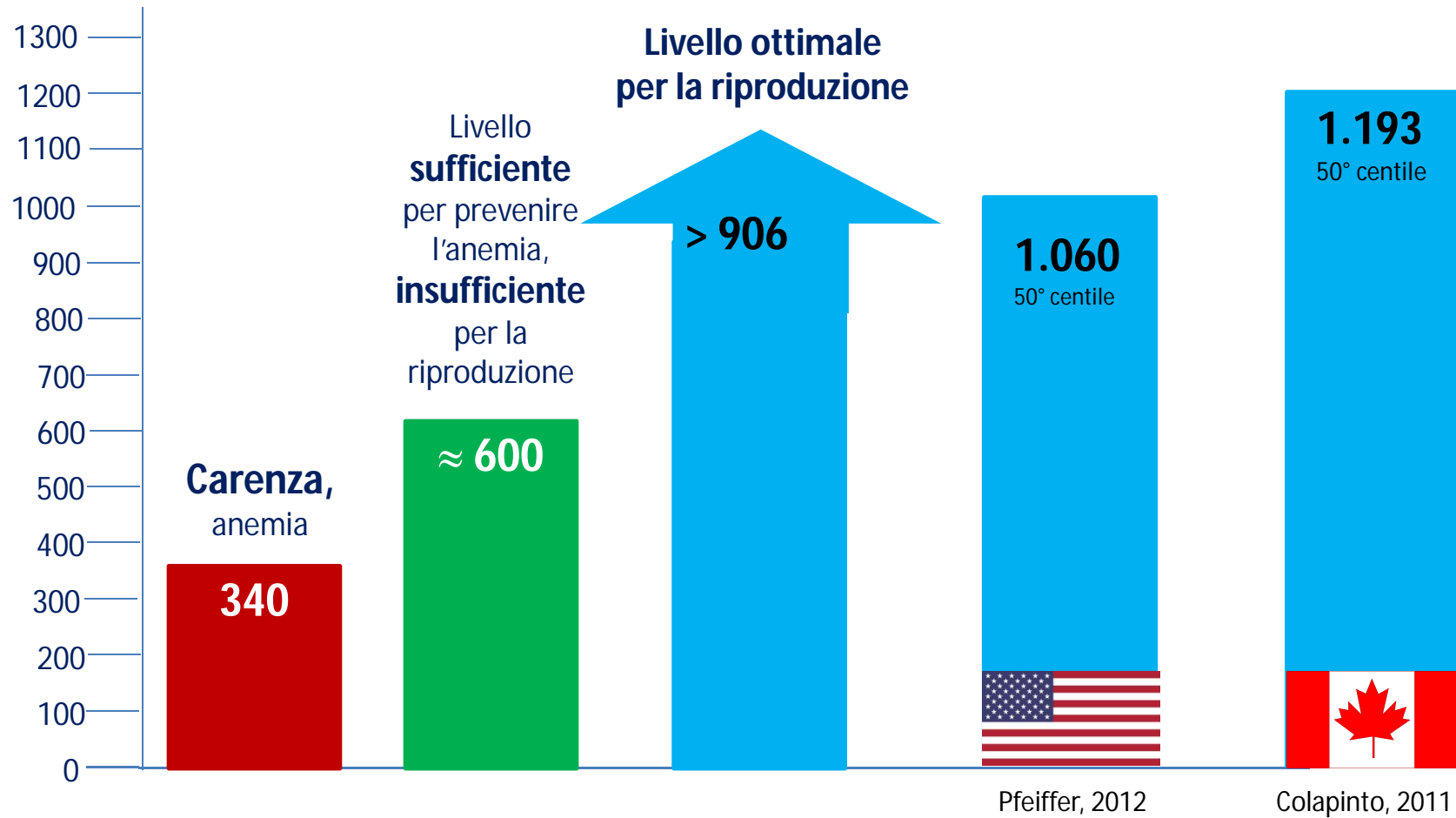
# Stati Uniti e Canada

---

- Dal 1998 la fortificazione è obbligatoria
- La proporzione di donne che assumono una supplementazione a base di 400 mcg di acido folico è:
  - Stati Uniti: 30-40%
  - Canada:  $\approx$  60%
- La folatemia nelle donne in età fertile è aumentata e, in media, raggiunge i livelli ottimali minimi.

# Il livello ottimale di folatemia

Folati GR, nmol/L





**Per comunicare in modo chiaro ed efficace che il vero target per la supplementazione con acido folico è la donna in età fertile (15-44 anni)**

---

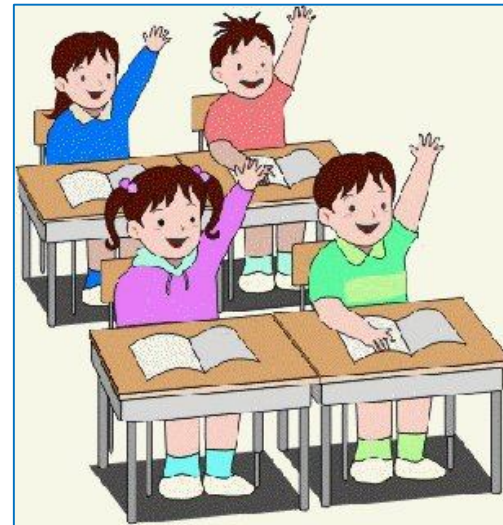
## **Evitare i cortocircuiti cognitivi**

- Non richiamare “la gravidanza”
- Non richiamare “la programmazione della gravidanza”
- Non richiamare “un limite temporale” per l’assunzione prima del concepimento (1 mese o 3 mesi prima)

# Analisi del testo

---

1. Prescrivere
2. Donne in età fertile
3. **Futuro**
4. **Altri figli**
5. **Vitamina acido folico**
6. **Ridurre il rischio**
7. **Possibilmente**
8. **Altre malformazioni**
9. **Altri esiti avversi della riproduzione**
10. **Informazioni scritte**



# 3 - Futuro

---

Sottolinea che al momento della prescrizione non è necessario che la coppia pensi di avere un figlio, ma che la donna deve assumerlo in vista di una gravidanza nel futuro, anche remoto.

# Un'azione preventiva che protegge le persone, le donne, per il loro futuro remoto non è una novità

---

Rimanendo nel campo  
della promozione delle future generazioni  
basta pensare  
alla vaccinazione contro la rosolia.



## 4 - Altri figli

---

Sottolinea che l'acido folico va prescritto anche alle donne che hanno già avuto un figlio, o una gravidanza, ne possono avere una ulteriore e devono essere protette.

### **Messaggio rivolto in particolare ai neonatologi e pediatri.**

Il 50% circa dei bambini nasce da una coppia  
che ha già avuto un figlio  
e ha un contatto molto stretto con il neonatologo/pediatra

# 5 - La vitamina acido folico

---

- Si tratta di una vitamina, come tale non viene prodotta dall'organismo, ma va assunta dagli alimenti o con farmaci.
- Non si tratta di "curare" una carenza, ma di evitare una "insufficienza".
- La normale corretta alimentazione assicura a bambini e adulti la quantità necessaria per la produzione di nuove cellule (es.: globuli rossi, cellule della cute).
- La supplementazione va effettuata per evitare l'insufficiente apporto di acido folico all'embrione nelle sue prime fasi di sviluppo.

# Perché la supplementazione?

## Non è sufficiente l'alimentazione ricca di alimenti ad alto contenuto di folati?

---

- L'alimentazione ricca di alimenti ad alto contenuto di folati non viene e non può essere mantenuta per lunghi periodi.
- I livelli di folatemia che si ottengono con l'alimentazione, anche ricca di alimenti ad alto contenuto di folati, non sono sufficienti a prevenire i difetti del tubo neurale e altri esiti avversi della riproduzione.
- L'alimentazione mediterranea è comunque essenziale per altri motivi poiché, fornisce un equilibrato apporto di vitamine, oligoelementi e micronutrienti.

# 6 - Ridurre il rischio

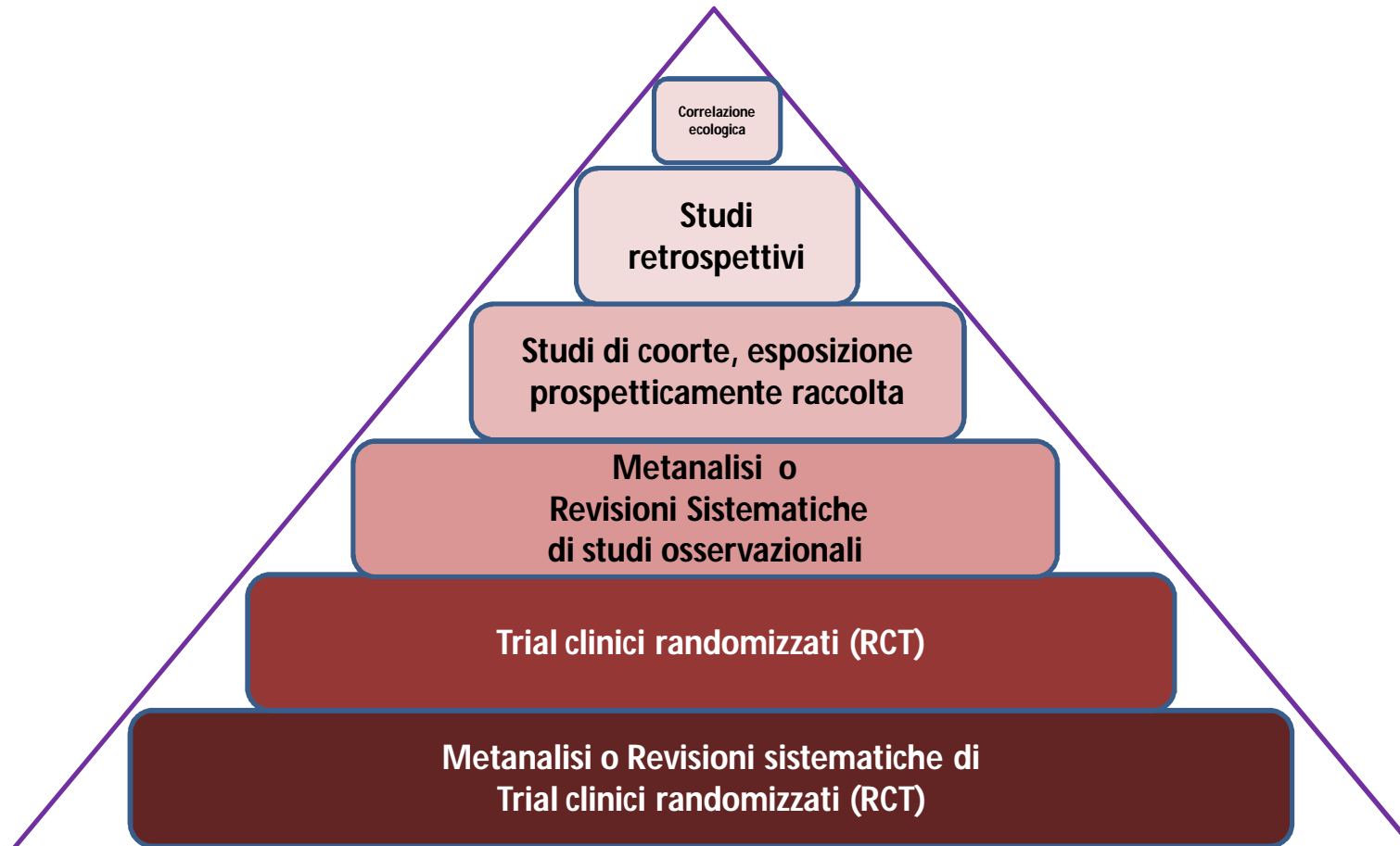
---



# Divagazione metodologica

Come si fa a capire se un intervento medico è utile oppure no

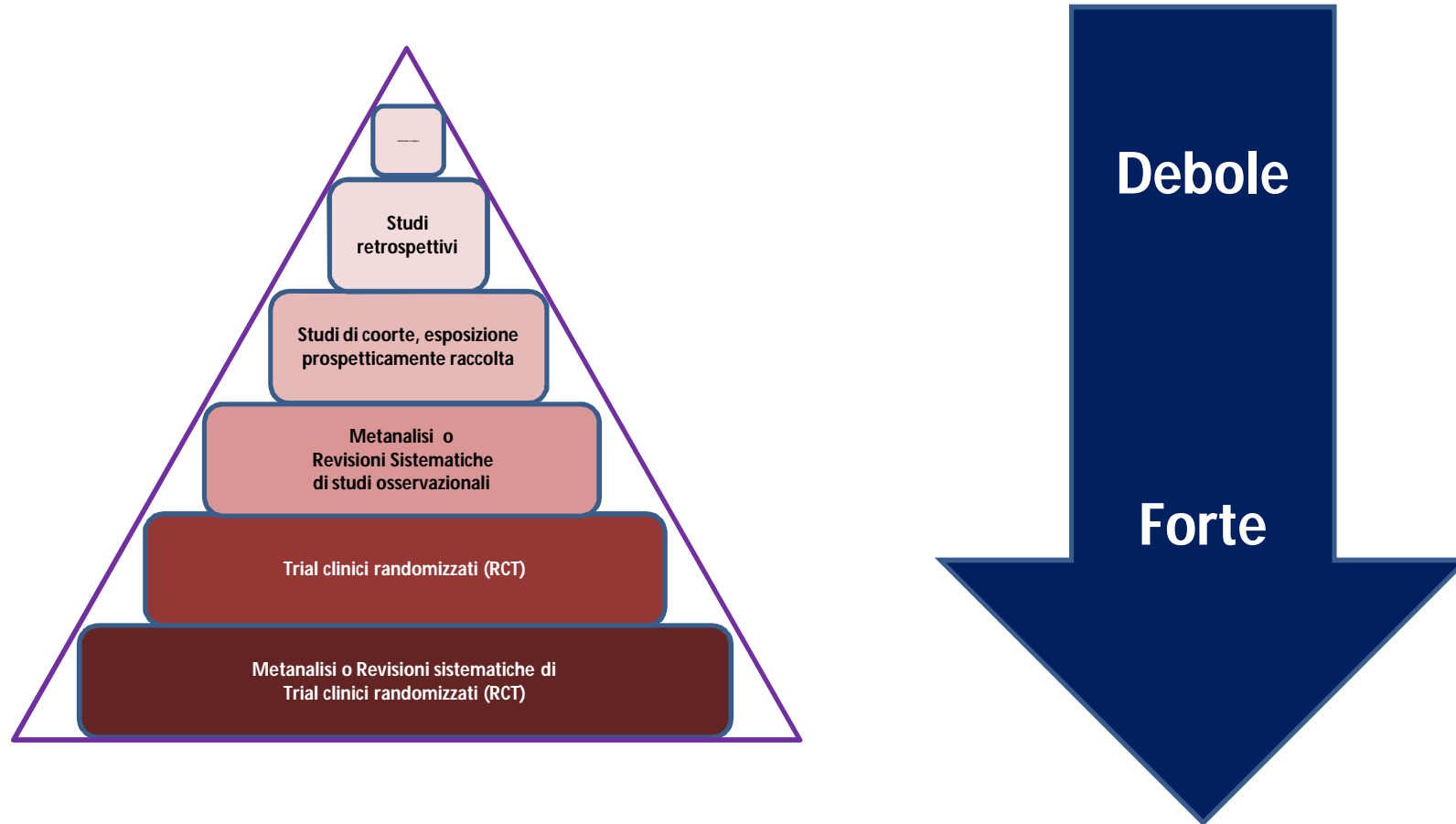
---



# Divagazione metodologica

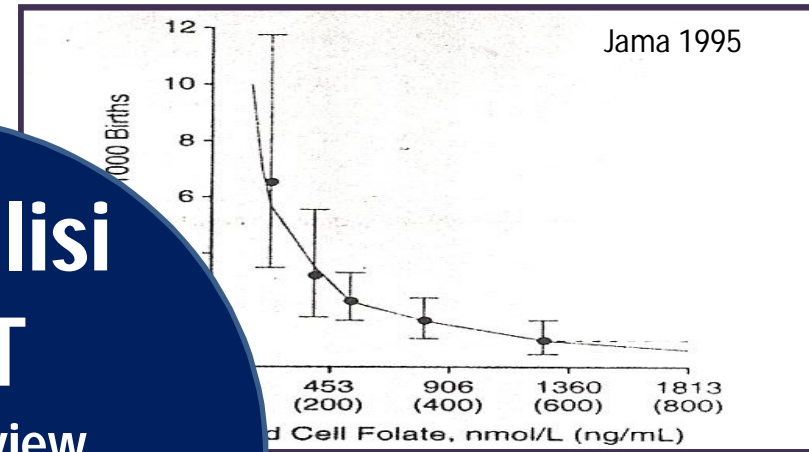
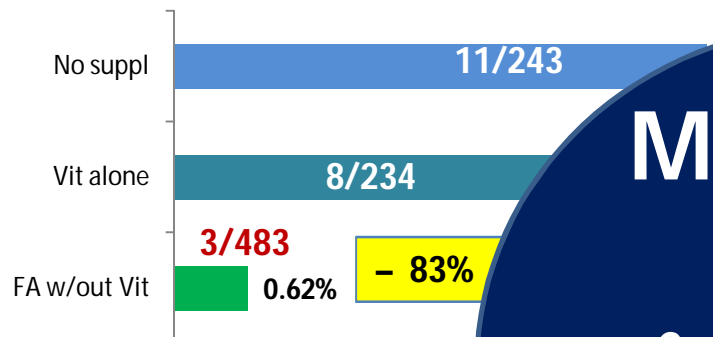
Sulla base del tipo di studi disponibili la raccomandazione per utilizzare l'intervento è più o meno forte

---



# La supplementazione di 400 mcg (0,4 gr) di acido folico riduce il rischio di difetti del tubo neurale (anencefalia, spina bifida) del 72%

UK RCT on NTD recurrence, FA = 4.0 mg

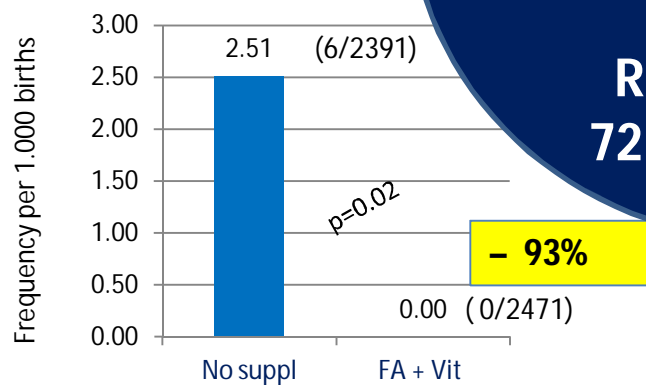


## Metanalisi di RCT

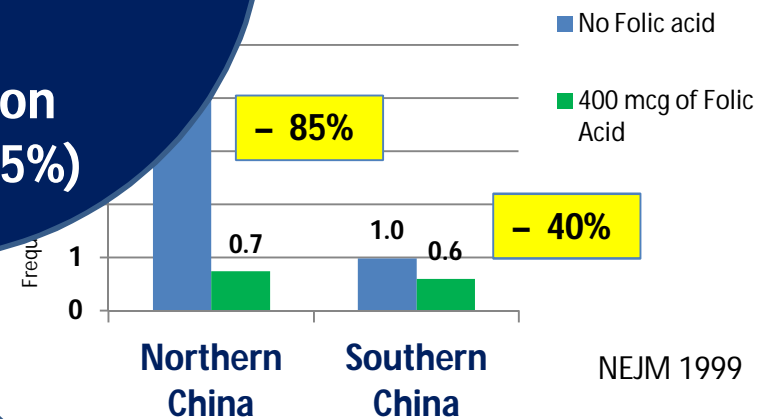
Cochrane review 2012

Risk reduction 72% (CI 48-85%)

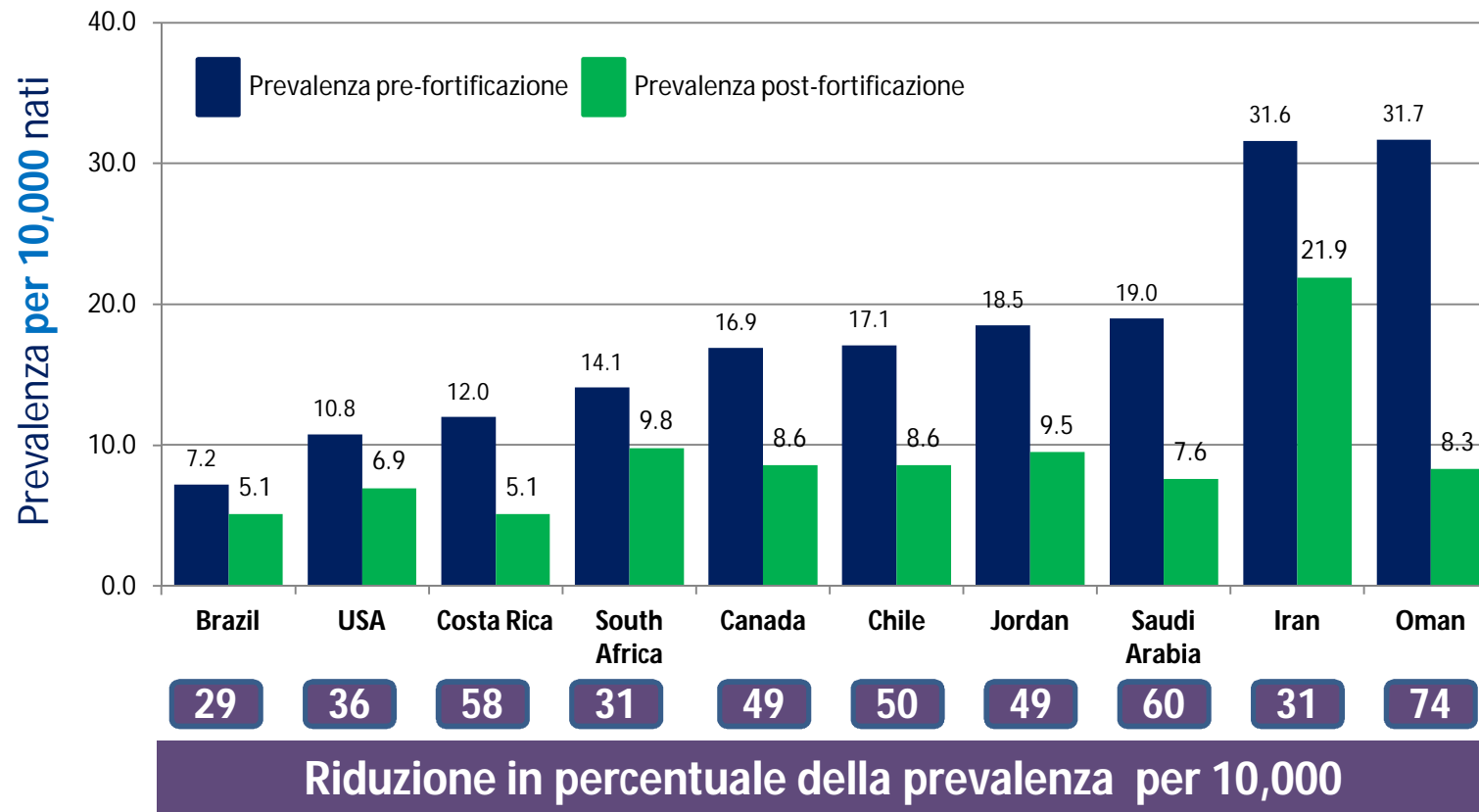
RCT Hungary FA 800 µg + Vit



Study, China, 400 µg



# 10 studi pre-post fortificazione



Referenze bibliografiche nelle note

# 7 – Possibilmente: Premessa

---

- **Oggi non è etico** valutare l'efficacia dell'acido folico **“prima del concepimento”** nella prevenzione dei vari esiti avversi della riproduzione *contro placebo*.
- Unica alternativa: **studi “osservazionali” non randomizzati**, o meglio la loro revisione sistematica, se esiste.

# 7 - Possibilmente

---

- La riduzione del rischio di:
  - altre malformazioni (es.: cardiopatie, labiopalatoschisi)
  - di altri esiti avversi della riproduzione,non è dimostrata in modo robusto come vorremmo: sono disponibili però vari studi osservazionali che convergono sulla possibile efficacia della supplementazione con acido folico.
- Tale situazione di incertezza impone l'uso dell'avverbio "possibilmente".
- L'informazione sulla possibilità di riduzione del rischio di altre malformazioni e di altri esiti avversi della riproduzione va comunque tenuta presente e fornita alla donna in età fertile.

# 8 – Altre malformazioni

---

- **Labio ± palatoschisi:** una recente metanalisi individuale, la più robusta delle varie metanalisi disponibili, indica riduzione del 22%.
- **Palatoschisi:** dati contrastanti nelle varie metanalisi
- **Cardiopatie congenite:** vari studi, tra cui un RCT, suggeriscono una riduzione intorno al 20-25% di tutti i difetti cardiaci evidenti nel primo anno di vita.
- **Tutte le malformazioni:** 5 studi, tra cui un RCT, suggeriscono una sensibile riduzione di varie malformazioni, nel loro insieme.

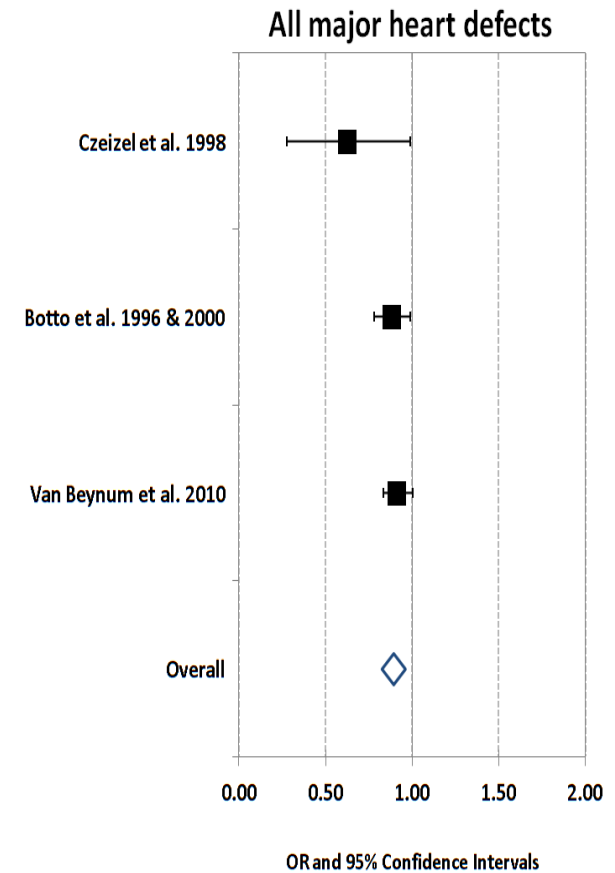
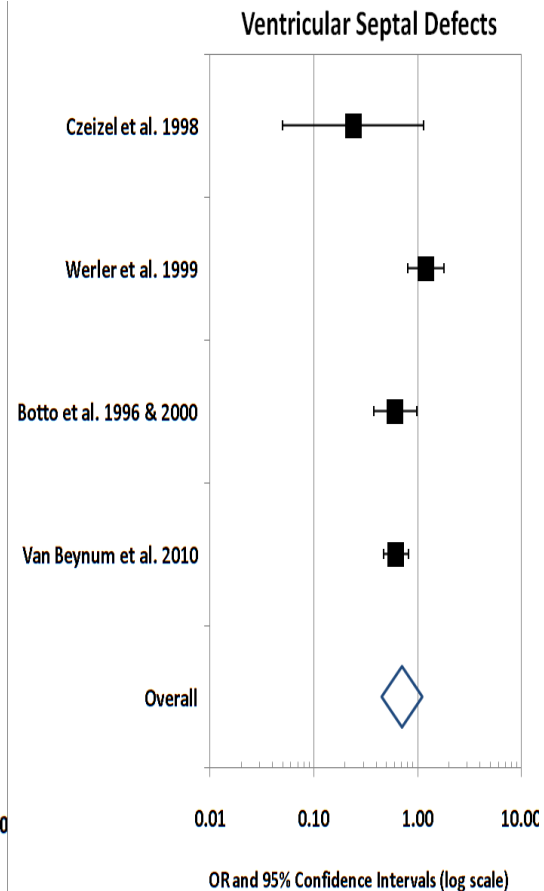
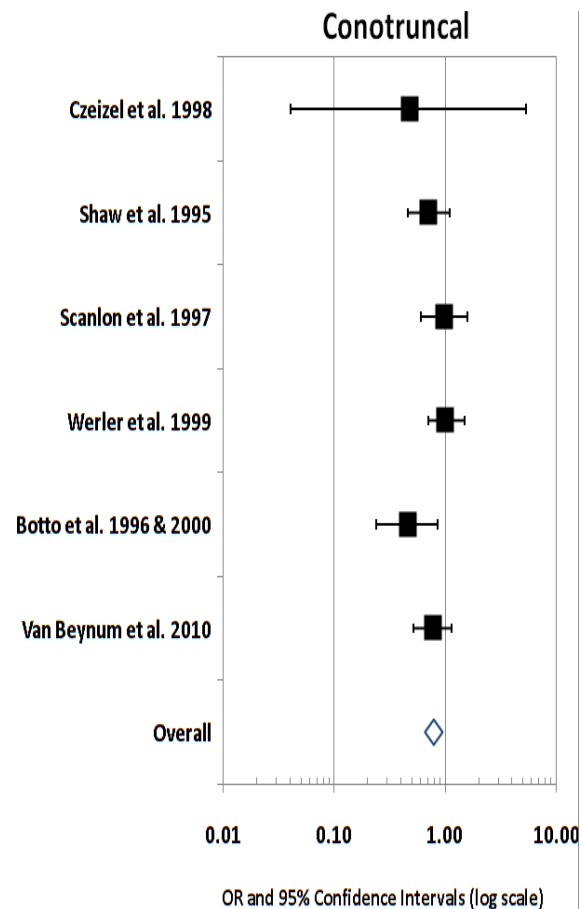
# Congenital Heart Defects

---

- More difficult to evaluate (diagnosis problems!) than CLP – CPO
- Less studies available
- Available studies: 1 RCT and 6 case-control
- No meta-analysis available, 4 studies evaluated all defects and found the following **risk reduction**:
  - Czeizel, Hungary, 1992, **RCT** = **58%** (CI 2-81%)
  - Botto, US, 1996 & 2000 = **24%** (CI 3-40%)
  - Beynum, Netherlands, 2010 = **26%** (CI 12-38%)
  - Li, China, 2013 = **69%** (CI 46-82%)



# Malformazioni: cardiopatie congenite



**OR (IC 95%) = 0.79 (0.64-0.98)**

**0.71 (0.46-1.10)**

**0.78 (0.66-0.92)**

# All or selected malformations

Country	Design & metric	Supplement type	Malf. Included	Results	Reference
Hungary	Randomized Trial, Odds Ratio	FA 0.8 mg mcg and MV	All Control Prev 2.3%	<b>- 47%</b> (CI 30-65%)	Czeizel AE and Dudas I NEJM 1992; 327:1832
Denmark	Cohort, Risk Ratio	FA any 0.1 – 5.0 mg unspecified	Early develop. malf. Control Prev 1.0%	<b>- 41%</b> (CI 8-61%)	Ulrich M et al.: EJOGRB 1999; 87:115
Hungary	Cohort, Risk Ratio	FA 0.8 mg mcg and MV	All isolated Control Prev 4.5%	<b>- 39%</b> (CI 8-45%)	Czeizel AE et al.: BDR (PartA) 2004; 70:853
Atlanta, US	Pop. case-control, Adj Odds Ratio	More often MV with 0.4 mg	All	<b>- 20%</b> (CI 7-31%)	Botto LD et al.: AJMG (Part C) 2004; 125C:12
Shanxi, China	House-hold Pop. Case-control Adj Odds Ratio	Not specified	All	<b>- 46%</b> (CI 0-80%)	Yang W et al.: PLOS One 2012; 7 (12): e53429

# 9 – Altri esiti avversi della riproduzione

---

- **Prematurità:** tre studi di cui due su ampie coorti nazionali in Danimarca e Norvegia, e uno di correlazione con folatemia sierica suggeriscono una lieve riduzione del rischio (ampia se si considera l'elevata frequenza della prematurità).
- **Peso neonatale:** 2 metanalisi di studi randomizzati o semi-randomizzati suggeriscono un lieve aumento del peso neonatale
- **Autismo:** 1 studio di coorte norvegese, di ottima qualità e uno studio in California suggeriscono la possibilità di riduzione sensibile
- **Ritardo del linguaggio:** 1 studio di coorte norvegese, di ottima qualità e convincente suggerisce la possibilità di riduzione sensibile

# Breve sintesi studi recenti sulla prematurità

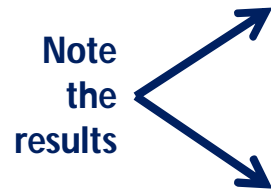
---

- *Catov JM et al. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. Am J Clin Nutr. 2011 Sep;94(3):906-12.*
- **Il rischio di parto pretermine, in una coorte di 35 897 donne Danesi, risulta ridotto del 16% (IC 5-27%) in donne con BMI normale e che avevano assunto MV con acido folico nel periodo periconcezionale.**
- *Bodnar LM et al.: Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth. Am J Clin Nutr. 2010 Oct;92(4):864-71.*
- **Il rischio di parto pretermine *spontaneo* risulta 80% inferiore in donne che a circa 10 sett di gestazione hanno una folatemia sierica intorno a 18 nmol/mL (3/98-3%) in confronto a donne che hanno concentrazioni inferiori (24/175-14%).**
- *Bukowski R et al.: Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. PLoS Med. 2009 May 5;6(5):e1000061*
- **Il rischio di parto pretermine spontaneo nelle donne che avevano assunto una supplementazione con acido folico per almeno un anno prima del concepimento risultava ridotto (70% per PT sotto le 28 sett., 50% per PT 28-32 sett.).**

# Autism Spectrum Disorders

Supplements	Total	Autistic disorder	Adjusted Odds Ratio
No folic acid supplements	24,134	0.21% (n=50)	Reference
Folic acid use before or early pregnancy	61,042 (71.7%)	0.10% (n=64)	<b>0.61 (0.41-0.90)</b>
No fish oil use	46,314	0.13% (n=60)	Reference
Fish oil use before or early pregnancy	38,862 (45.6%)	0.14% (n=54)	<b>1.29 (0.88-1.89)</b>

Note the results



*Surèn P et al. JAMA 2013; 309:570*

## Conclusion

Use of prenatal folic acid supplements around the time of conception was associated with a lower risk of autistic disorder in the MoBa cohort. Although these findings cannot establish causality, they do support prenatal folic acid supplementation.

# Severe language delay

Supplements	3-years children evaluated	Severe language delay	Adjusted Odds Ratio
No supplements	9 052	0,8 %	Reference
Supplements <u>but NO folic acid</u>	2 480	0,9 %	<b>1,04 (0,62-1,74)</b>
Only folic acid	7 127	0,4 %	<b>0,55 (0,35-0,86)</b>
Folic acid and supplements	19 005	0,4 %	<b>0,55 (0,39-0,78)</b>

Note the results

*Roth C et al. JAMA 2011; 306:1566*

## Conclusion

Among this Norwegian prospective cohort of mothers and children, maternal use of folic acid supplements in early pregnancy was associated with a reduced risk of severe language delay in children at age 3 years.

# 9 – Altri esiti avversi della riproduzione

---

- Miglioramento della fertilità maschile (un RCT AF + Zn) e femminile
- Riduzione del rischio di tumore di Wilms e neuroblastoma
- Riduzione del rischio di trisomia 21 (meiosi 2, > 35 a)

# 10 – Informazioni scritte



## La vitamina acido folico

*Se sei una donna in età fertile e pensi prima o poi di avere un figlio -il primo o un altro- chiedi al tuo medico o al tuo farmacista di fiducia di consigliarti un prodotto farmaceutico che contenga la vitamina acido folico alla dose di 0,4 mg per compressa, da assumere giornalmente.*



### Che cosa è l'acido folico ?

L'acido folico è una vitamina (vitamina B9) indispensabile al nostro organismo per moltiplicare giornalmente le cellule che si rinnovano di continuo, ad esempio quelle della pelle, dei capelli, delle unghie e soprattutto quelle del sangue. Negli alimenti questa vitamina è presente sotto forma di folati e viene trasformata dal nostro organismo in acido folico. L'acido folico è la forma di folato presente nei supplementi vitaminici. La nostra alimentazione è in grado di assicurarci quantità sufficienti di folati per rinnovare le nostre cellule. Tuttavia in alcuni momenti della nostra vita, come all'inizio del nostro sviluppo nel grembo materno, la sola alimentazione della mamma non è sufficiente.

### L'alimentazione

Come sempre, e a maggior ragione prima di una gravidanza, è opportuno seguire un'alimentazione mediterranea, ricca di frutta e verdura. Ma da sola però non basta a fornire al futuro bambino la quantità adeguata di acido folico che gli serve. Un supplemento di acido folico è sempre necessario.

### Perché più acido folico per le donne in età fertile ?

Le donne in età fertile, che prima o poi desiderano avere dei figli devono sapere che le cellule del futuro bambino, già dal momento del suo concepimento, si moltiplicano molto rapidamente e hanno bisogno di una quantità maggiore di acido folico e di folati. La ricerca scientifica ha dimostrato chiaramente che se una donna assume acido folico fino al momento del concepimento e per tutto il primo trimestre di gravidanza riduce del 50-70% il rischio

di certe malformazioni come l'anencefalia e la spina bifida, nel futuro bambino. Inoltre, molto probabilmente viene ridotto inoltre il rischio anche di altre malformazioni: tra cui le cardiopatie congenite, e la labio-palatoschisi), di limitata crescita prenatale e di nascita prematura.

### Quanto acido folico devo assumere ?

La dose ottimale è quella di 0,4 mg al giorno. Dosi superiori non sono necessarie, ma devono essere prese in considerazione in situazioni particolari, ad esempio se soffri di diabete o di epilessia, oppure se hai già avuto un bambino con una malformazione. Fatti comunque consigliare dal tuo medico.



### Per quanto tempo va preso l'acido folico?

L'acido folico alla dose di 0,4 mg al giorno è sicuro e può essere preso per moltissimi anni, senza alcun problema.

Se rimani incinta dovrai prenderlo fino alla fine del terzo mese di gravidanza, ovvero per tutto il periodo in cui si formano gli organi del futuro bambino. Iniziare a prenderlo quando già sai di essere incinta non serve a prevenire le malformazioni (molti organi del futuro bambino si sono già formati), ma può essere utile per prevenire l'anemia della gravidanza e forse il parto prima del termine.

### Quanto costa la supplementazione di acido folico?

In Italia i prodotti che contengono 0,4 mg di acido folico per compressa sono in fascia A, quindi forniti gratuitamente dal Sistema Sanitario Nazionale. In alcune regioni è necessario pagare il ticket.

Nei siti [www.pensiamociprima.net](http://www.pensiamociprima.net) e [www.primadellagravidanza.it](http://www.primadellagravidanza.it) trovi altre schede informative



# E... gli effetti collaterali?

---

- Distinguere:
  - Fortificazione
  - Supplementazione
  - Dosaggio
  - Acido folico soltanto o con altre vitamine
- Ampia discussione sull'incremento di tumori del colon, e in generale, associato alla fortificazione

## Effetti collaterali ipotizzati per la supplementazione con 400 mcg (0,4 gr) di acido folico nelle donne in età fertile

- Fenomeni allergici o di intolleranza
- Mascheramento del deficit di Vitamina B12
- Incremento di aborti e crisi convulsive
- Incremento di parti gemellari
- Incremento di asma e/o atopia nei bambini

Possibili, rari, di modestissima entità.  
Presenti in tutti i farmaci

**Nei vegani, raro,  
suggerito controllo medico**

Vecchie ipotesi, mai più confermate

Solo se non si tiene conto del fattore  
confondente: stimolazione ovulazione  
Meta-analisi negativa

4 – Sett – 2013 Am J Clin Nutr  
Meta-analisi negativa

# Il problema dei tumori

---

- Ampio dibattito in letteratura, comprese varie metanalisi, infine:
- Nel 2013 si è resa disponibile sul Lancet (25 Gennaio) la più ampia e robusta metanalisi.
  - Autori: 23 esperti di 7 nazioni (Australia, Canada, Francia, Norvegia, Olanda, UK , US).
- E' stata analizzata l'incidenza di vari tumori in 13 RCT, su un totale di circa 50.000 persone.
  - I 13 RCT erano stati eseguiti per valutare l'ipotesi di efficacia della supplementazione con acido folico a varie dosi (mediana 2,0 mg/die per 5,2 anni) nella ricorrenza di adenoma colorettales o di evento cardiovascolare.

# Principali risultati della metanalisi pubblicata su Lancet 25 Gennaio 2013

---

- Incremento nei trattati con acido folico della concentrazione plasmatica di folati:
  - 57,3 nmol/L vs 13.5 nmol/L nel gruppo di controllo
- Assenza di decremento o incremento dell'incidenza di tumori:
  - in totale (1.904 tumori su 24.799 soggetti vs 1.809 su 24.822 soggetti di controllo) RR=1.06 (0.99-1.13)
  - per specifici tipi, tra cui del colon, della mammella, del polmone, e della prostata.

# Domande ?

---

## **Pierpaolo Mastroiacovo**

Professor of Pediatrics

Director, Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity

Director, Centre of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research

WHO Collaborating Centre

Via Carlo Mirabello 14, 00192 Roma

Tel +39 063701905; Cellulare +39 3288255719