

I FOLATI NELLA DONNA

quando, come e perché



Copyright © 2019

ISBN 88-6135-218-9
978-88-6135-218-6



EDITEAM
GRUPPO EDITORIALE

Via del Curato 19/11, 44042 Cento (FE)
Tel. e Fax 051.4681936
www.editeam.it - info@editeam.it

Progetto grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati, nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'Autore e l'Editore declinano, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori, peraltro sempre possibili.

Lo standard qualitativo delle immagini pubblicate potrebbe risultare non completamente omogeneo. Tuttavia per la singolarità dei quadri presentati ne è stata decisa la pubblicazione per completezza di documentazione iconografica.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Responsabilità legale per prodotti: l'Editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l'esattezza consultando la bibliografia di pertinenza.

Finito di stampare nel mese di Settembre 2019.

indice

	Presentazione.....	IV
	Introduzione.....	1
	Un componente di esclusiva origine vegetale.....	1
	Dal fattore Wills alle nozioni moderne: un po' di storia.....	1
	Le fonti alimentari.....	2
	Eterogeneità delle funzioni biologiche.....	5
	I folati e la loro forma attiva.....	5
	Assorbimento e metabolismo dei folati.....	7
	Il ruolo cardine dell'enzima MTHFR.....	8
	Folati e vitamina B ₁₂ : interazioni, complementarità e sinergie metaboliche.....	9
	Possibili implicazioni della carenza di folati: considerazioni generali.....	11
	I folati in gravidanza.....	15
	La post-menopausa e l'età avanzata.....	17
	Messaggi conclusivi.....	19
	Bibliografia essenziale.....	20
	Sitografia.....	20



presentazione

C'era una volta... il quaderno. Essenziale, ordinato, preciso, austero oppure corredato da disegni colorati, immagini o ritagli. Una presenza discreta, inseparabile e sempre disponibile, compendio irrinunciabile del libro di testo, distillato di scienza e supporto ancor più ricercato e apprezzato nella necessità impellente di recuperare o integrare nozioni perse o lacunose.

Se in una visualizzazione quasi nostalgica e idealizzata il quaderno rievoca questi sentimenti significa che anche nell'era degli appunti virtuali, della multimedialità e delle mappe concettuali mantiene ancora integro il suo fascino; e, analogamente alle pubblicazioni cartacee, si delinea come uno strumento intramontabile non soltanto nello studio, ma anche nella pratica professionale. Da qui lo spunto che ha portato ai "Quaderni AOGOI", che si propongono non in veste di trattati miniaturizzati ma con la silenziosa e tenace ambizione di supportarci nel nostro necessario e inarrestabile bisogno di aggiornamento. Con un'impostazione grafica schematica, semplice e di rapida consultazione, seguendo, senza peraltro replicarla, la logica e l'immediatezza dei siti web, e una visione panoramica e pragmatica.

Proprio per dare lustro a questa nuova collana editoriale è stato identificato un tema di particolare rilevanza e attualità: l'acido folico, la cui supplementazione, in ambito ostetrico-ginecologico, acquista un significato molto più vasto e articolato di un "semplice" apporto mirato a soddisfare un fabbisogno. Si tratta, infatti, di un elemento composto che associa alle molteplici funzioni metaboliche la sua valenza unica e paradigmatica, legata al suo ruolo indiscusso nell'approccio a svariate patologie e nella prevenzione dei difetti del tubo neurale. Una ragione, quest'ultima, per cui la sua assunzione è raccomandata già nella pianificazione di una gravidanza o comunque nell'ipotesi di un possibile concepimento.

Il Quaderno offre una sintesi ragionata e rigorosa, dall'età fertile alla menopausa, dei risvolti nutrizionali del folato, con particolare riguardo alla sua forma già attiva, che offre un importante vantaggio intrinseco, quale l'immediata disponibilità e dunque una maggiore rapidità ed efficacia d'azione.

Elsa Viora
Presidente Nazionale AOGOI

Introduzione

I folati sono vitamine (nutrienti essenziali che devono essere necessariamente introdotti con l'alimentazione) idrosolubili appartenenti al gruppo B e sono conosciuti anche come "vitamina B₉".

Più che di acido folico *tout court*, in realtà, è più corretto parlare di "folati": non si tratta, infatti, di una molecola unica bensì di una famiglia con struttura e attività simile. Più in dettaglio i folati sono costituiti da acido pterico (pteridina legata ad acido para-aminobenzoico) e acido glutammico e si ritrovano negli alimenti principalmente come 5-metil-tetraidrofolato e formiltetraidrofolato, in forma di poliglutammati ridotti.

Se viene somministrato acido folico (molecola di sintesi non attiva), quest'ultimo viene assorbito a livello intestinale e veicolato al fegato, organo deputato alla sua attivazione mediante la trasformazione in 5-metil-tetraidrofolato; solo successivamente sarà trasportato in tutti gli organi.

Un componente di esclusiva origine vegetale

Il nome deriva dal latino *folia* e fa riferimento ai vegetali a foglia verde, come gli spinaci, particolarmente ricchi di questa sostanza, la cui carenza, come sarà illustrato più avanti, può associarsi a un corteo sintomatologico caratterizzato da stanchezza, debolezza, anemia, irritabilità, insonnia, confusione e problemi di memoria.

Va altresì puntualizzato, sempre al fine di un'opportuna caratterizzazione terminologica, che l'acido folico è la forma ossidata e appunto di sintesi dei folati, in quanto presente soltanto negli alimenti fortificati, nei supplementi e nei farmaci. Come sarà illustrato in maniera più approfondita in seguito, l'importanza dei livelli di folati è legata alla prevenzione sia di possibili alterazioni dello sviluppo fetale sia di patologie dell'età adulta.

dal fattore Wills alle nozioni moderne: un po' di storia

La vitamina B₉ fu scoperta nel 1939 dopo una serie di studi condotti sugli animali riguardanti la cura di anemia provocata artificialmente nei polli. Questo nutriente fu inizialmente isolato dai vegetali

I FOLATI NELLA DONNA quando, come e perché

e denominato fattore Wills dal nome della sua scopritrice, Lucy Wills, un'ematologa inglese, a cui spetta l'osservazione che l'anemia era di più frequente riscontro nelle donne in gravidanza di basso ceto sociale, costrette a vivere in condizioni di ristrettezze economiche. Questo portò la studiosa a concentrarsi sui deficit nutrizionali che individuò come possibili cause dell'anemia.

La Wills notò, per esempio, che somministrando marmite (un estratto di lievito usato in ambito gastronomico) si osservava un netto miglioramento del quadro anemico, evidenziando così il potere terapeutico dell'acido folico, di cui il lievito è ricco. Nel 1941 fu isolato un composto in grado di prevenire tale patologia che fu denominato acido folico in quanto derivato dalle foglie degli spinaci; la sintesi fu poi ottenuta due anni dopo.

Dall'inizio degli anni 80 sono emersi sempre più evidenti gli stretti rapporti fra carenza di folati e aumento del rischio di difetti del tubo neurale, quali la spina bifida e l'anencefalia, in bambini nati da donne con insufficiente apporto nutrizionale di folati nel corso della gravidanza.

le fonti alimentari

I folati presenti negli alimenti esistono principalmente come 5-metil-tetraidrofolato e formiltetraidrofolato. Per molti anni dopo la loro scoperta, i folati presenti nelle verdure a foglia verde come gli spinaci ma anche nel fegato, carne, uova, asparagi, pomodori, fagioli, legumi vari, arance e così via (Tab. 1), sono stati impiegati quasi esclusivamente in ambito ematologico nelle anemie macrocitarie e/o megaloblastiche previa determinazione della concentrazione sierica dei folati. Va tuttavia precisato che fino al 90% dei folati presenti negli alimenti può essere distrutto nei processi di conservazione e soprattutto con la cottura.

Assumendo pasta, riso, pane, carne, pesce, uova, latte, si introducono circa 100 microgrammi (si può usare la sigla mcg oppure μg) di folati: devono pertanto essere apportati altri 100 mcg circa per soddisfare il fabbisogno di un individuo normale.

In tale condizione è sufficiente mangiare a pranzo una porzione di insalata tipo lattuga (70 g = 45 mcg) e una porzione di zucchine a cena (300 g = 156 mcg), oppure una porzione di insalata mista a pranzo (80 g = 15 mcg) e una porzione di spinaci a cena (250 g = 375 mcg) per mantenere livelli sierici di 5-10 nanogrammi (ng)/ml in forma di acido

Tabella 1

Fonti dietetiche di acido folico suddivise in base al contenuto
(per 100 grammi di alimento)

MOLTO ELEVATO	ELEVATO
250-300 µg	90-180 µg
Fiocchi di crusca o di mais Germe di grano Soia Lievito secco (2340 µg)	Asparagi Barbabietole rosse Biete Broccolo a testa Carciofi surgelati Catalogna Cavoli di Bruxelles Cavolo broccolo verde Ceci secchi Fagioli secchi Fave Funghi secchi Germogli di soia Indivia Lenticchie Rucola Scarola Spinaci
MODERATO	BASSO
50-89 µg	20-49 µg
Arachidi Carciofi Castagne fresche Cavolfiore Cavolo cappuccio verde Fagioli freschi Finocchio Lattuga Noci Pinoli Piselli freschi Porri Zucchine	Arance Cardi Cavolo cappuccio rosso Clementine Finocchio Funghi chiodini Funghi ovuli Funghi porcini Kiwi Lamponi Mandarini Mora Patate Peperoni gialli Piselli in scatola Radicchio verde Ravanelli Sedano Spremuta di arance o pompelmo Verdura e legumi surgelati

I FOLATI NELLA DONNA

quando, come e perché

metil-tetraidrofolico. Questo, però, non sempre è possibile, per cui possono determinarsi situazioni di assunzione subottimale: a dimostrazione di questo, per esempio, da una metanalisi di 62 studi che hanno incluso oltre 100mila soggetti (Blumfields ML et al. 2013; Fig. 1) è emerso che l'assunzione media di folati nei Paesi industrializzati in tutti i trimestri di gravidanza è dal 13% al 63% più bassa di quella raccomandata.

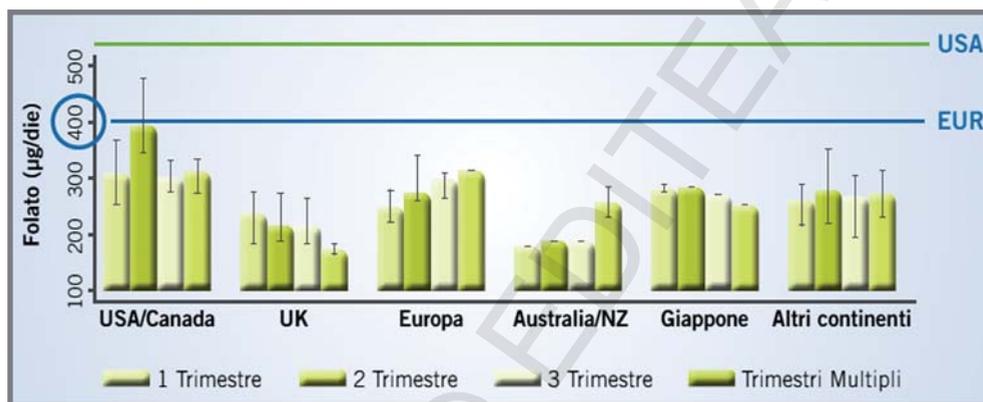


Figura 1: (Mod. da Blumfields ML et al. 2013, voce cit.).

Il fabbisogno di acido folico

- 400 mcg/die in età fertile
- 600 mcg/die in gravidanza
- 500 mcg/die in allattamento

Un aumento del fabbisogno di folati si può registrare in caso di assunzione di farmaci (ad esempio barbiturici), consumo elevato di alcol, diabete, celiachia e patologie caratterizzate da malassorbimento.

(LARN, 2014).

Eterogeneità delle funzioni biologiche

I folati sono indispensabili per la vita delle persone. La loro azione biologica principale è a livello cellulare, poiché sono coinvolti nella sintesi degli acidi nucleici. Questo spiega perché la vitamina B₉ sia fondamentale nei processi di crescita e riproduzione cellulare e sostanza indispensabile in particolare per le cellule che si riproducono velocemente (come quelle di sangue, pelle, mucosa gastrica e intestinale) e per i neuroni, cioè le cellule del cervello e del midollo spinale.

In stretta sinergia con la vitamina B₁₂, la B₉ partecipa alla sintesi dell'emoglobina ed è pertanto considerata un prezioso nutriente antianemico. La presenza di 5-metiltetraidrofolato è poi indispensabile per mantenere in equilibrio i livelli di omocisteina, un aminoacido che è stato associato a malattie cardiovascolari.

In definitiva i folati agiscono come coenzimi nel trasferimento di una singola unità di carbonio e intervengono:

- nella conversione dell'omocisteina in metionina;
- nella sintesi della S-adenosilmetionina (SAMe), principale donatore di metili nell'organismo;
- nella conversione della serina in glicina;
- nella sintesi delle purine e del timidilato, precursori del DNA e dell'RNA.

La forma attiva predominante dei folati nell'organismo è il 5-metil-tetraidrofolato (5-MTHF) che rappresenta circa il 98% dei folati presenti nel plasma. Per questa ragione il 5-MTHF viene utilizzato dall'organismo come tale, senza dover subire processi di biotrasformazione.

i folati e la loro forma attiva

L'acido folico, di per sé, deve essere attivato in 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF) attraverso alcuni passaggi metabolici, che richiedono il concorso di vari enzimi, un'adeguata funzionalità intestinale ed epatica nonché la presenza in quantità adeguate di vitamina B₂ (riboflavina), B₃ (niacina), B₆ (piridossina), zinco, vitamina C e serina. Viene infatti ridotto dapprima a diidrofolato (DHF) e poi a tetraidrofolato (THF) ad opera della DHF-reduttasi (DHFR); attraverso la serina idrossimetiltransferasi e la 5,10-metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) viene infine convertito in L-5-metilte-

I FOLATI NELLA DONNA

quando, come e perché

traidrofolato, che rappresenta circa il 98% dei folati presenti nel plasma. La DHFR è un enzima che normalmente non processa l'acido folico (molecola di sintesi non presente normalmente negli organismi viventi) e quindi è poco efficiente nell'effettuare la sua conversione a DHF e poi THF. Per questa ragione, l'enzima DHFR si satura rapidamente già con concentrazioni di 400-600 mcg di acido folico.

La saturazione della DHFR è pertanto il fattore limitante la conversione dell'acido folico e spiega la caratterizzazione di un limite massimo tollerabile di assunzione (Tolerable Upper Intake Level), pari a 1 mg/die per gli adulti, che evidenzia i possibili rischi di un apporto eccessivo. Rischio che, al contrario, non si pone, per la forma biologicamente attiva, 5-MTHF, la quale, a differenza dell'acido folico, non richiede attivazione e quindi non viene trasformata dalla DHFR; inoltre, il 5-MTHF è in grado di indurre una risposta ematologica senza mascherare un eventuale deficit di vitamina B₁₂, poiché la reazione che coinvolge la forma attiva richiede la contemporanea presenza di vitamina B₁₂ per la sintesi di DNA, diversamente dall'acido folico che non ne richiede la presenza (Fig. 2).

Studi di biodisponibilità hanno dimostrato che la supplementazione con 5-MTHF è efficace quanto quella con acido folico nel migliorare i livelli di folati nell'organismo. Il 5-MTHF, inoltre, non risente di polimorfismi funzionali nei geni MTHFR e DHFR, che invece condizionano l'efficacia dell'acido folico, ed è stabile all'esposizione alla luce visibile e alle radiazioni UVA, che degradano l'acido folico: per tale ragione, in condizioni di

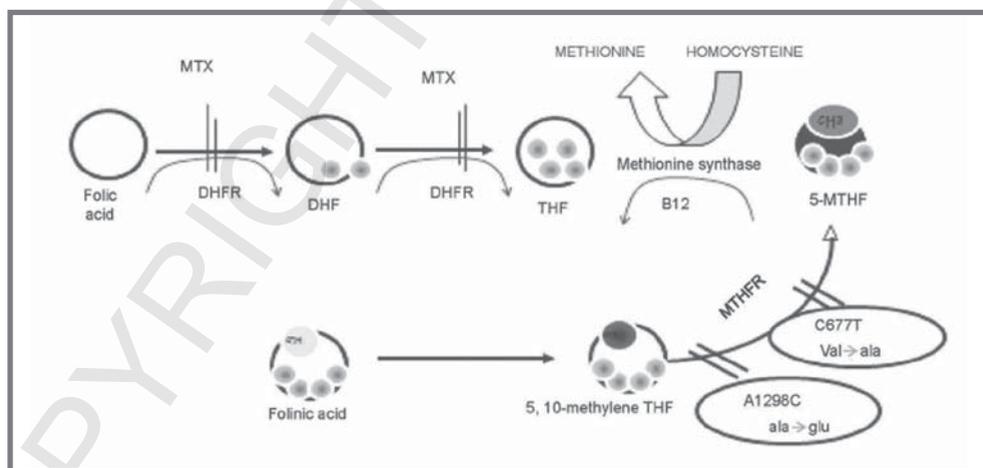


Figura 2: Polimorfismo genetico della MTHFR e ricaduta in termini di deplezione di folato a livello sistemico (mod. da Scaglione F, 2014, voce cit.).

I FOLATI NELLA DONNA quando, come e perché

esposizione alla luce solare, la supplementazione con 5-MTHF assicura una stabilità dei livelli ematici di folati che non può essere assicurata dall'acido folico. In definitiva, quindi, si può sottolineare che il 5-MTHF salta il primo passaggio epatico, essendo la forma già biodisponibile per l'impiego da parte dei tessuti o per l'immagazzinamento nel fegato. Il 5-MTHF, infine, consente di raggiungere più rapidamente adeguate concentrazioni di folati intraeritrocitari, mantenendole nel tempo (Fig. 3).

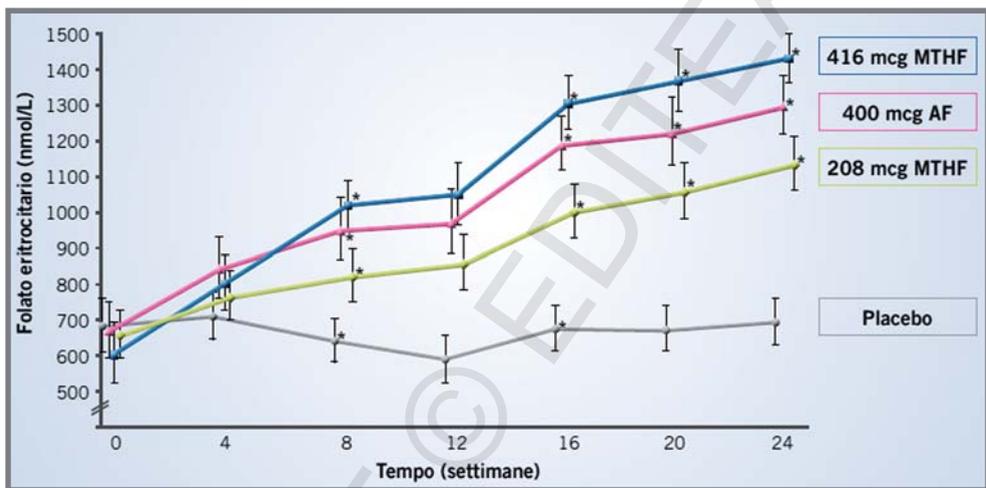


Figura 3: Impatto della supplementazione con 5-MTHF sulla concentrazione intraeritrocitaria di folati (supplementazione con 400 mcg/die di acido folico, 416 mcg/die di MTHF, 208 mcg/die di MTHF o placebo; mod. da Lamers Y et al., 2006, voce cit.).

Assorbimento e metabolismo dei folati

I folati presenti negli alimenti possiedono numerose molecole di glutammato che devono essere rimosse al fine dell'assorbimento (soltanto i folati monoglutammati, infatti, possono essere assorbiti), che può essere influenzato negativamente da:

- deficit in zinco (gli enzimi coinvolti nell'assorbimento sono infatti zinco-dipendenti);
- eccessivo consumo di cibi quali legumi, cavoli o agrumi, che contengono inibitori enzimatici;
- abuso di alcolici.

I FOLATI NELLA DONNA quando, come e perché

Tale processo ha luogo principalmente nella parte prossimale del piccolo intestino e coinvolge l'enzima folil-g-glutammato carbossipeptidasi. In presenza di elevate concentrazioni ($>10 \mu\text{M}$, per esempio nel corso di una supplementazione farmacologica), l'assorbimento è determinato dal gradiente di diffusione, mentre in presenza di concentrazioni inferiori esso è mediato da meccanismi di trasporto saturabili e competitivi che consumano energia. Nello specifico l'assorbimento intestinale dei folati coinvolge due sistemi, il Reduced Folate Carrier (RFC) e il Proton Couplet Folate Transporter (PCFT), proteine espresse a livello della membrana della porzione apicale delle cellule epiteliali polarizzate dell'intestino e funzionalmente condizionate dal pH: il sistema PCFT prevale infatti nella metà prossimale del piccolo intestino (pH superficiale acido), mentre il sistema RFC opera nella parte distale del piccolo intestino e nel colon (pH superficiale neutro).

Un altro aspetto di interesse attuale è il rapporto tra microflora intestinale umana e livelli di folato dell'organismo. È stato infatti dimostrato che il folato sintetizzato dai batteri nell'intestino umano viene assorbito e utilizzato dall'ospite. Mentre il folato viene assorbito prevalentemente a livello del digiuno, quello prodotto dalla microflora intestinale, in particolare da parte di alcuni ceppi di Bifidobatteri, può venire assorbito attraverso le cellule di tutto l'intestino. Il 5-MTHF viene rapidamente assorbito dalla mucosa digestiva e rilasciato nel circolo portale per essere in parte trattenuto nel fegato e in parte immesso nella bile, partecipando poi al ricircolo enteroepatico che, insieme al pool cellulare, può concorrere a compensare una carenza temporanea di folati. Il 5-MTHF viene anche riassorbito a livello del tubulo renale prossimale attraverso un meccanismo di endocitosi mediato da recettori: questo contribuisce a mantenere la disponibilità di 5-MTHF nel plasma.

il ruolo cardine dell'enzima MTHFR

L'enzima MTHFR riveste un ruolo centrale nel metabolismo dei folati, come dimostra la correlazione tra alcuni polimorfismi genetici associati a una riduzione del metabolismo, e aumento dei livelli di omocisteina e del rischio di difetti al tubo neurale. Gli individui con carenza congenita di MTHFR o specifici polimorfismi presentano una riduzione rilevante dei livelli di alcuni metaboliti importanti come metionina e SAME nel liquido cerebrospinale e mostrano demielinizzazione cerebrale probabilmente dovuta alla riduzione del processo di metilazione del DNA (Fig. 3).

I FOLATI NELLA DONNA quando, come e perché

Inoltre, la carenza di MTHFR accompagnata dalla presenza di ApoE4 può rappresentare un fattore di rischio aggiuntivo per la malattia di Alzheimer.

A quest'ultima, infatti, è stata correlata la variante polimorfica 677C→T del gene che codifica per MTHFR, caratterizzata all'inizio degli anni 90: in omozigosi essa determina una riduzione di circa il 50% dell'attività enzimatica, con una conseguente riduzione della sintesi di 5-MTHF e aumento dell'omocisteina plasmatica (Fig. 4). Tale polimorfismo è riscontrato fino nel 30% della popolazione (di cui il 16,6% in omozigosi) e merita pertanto di essere tenuto in debita considerazione.

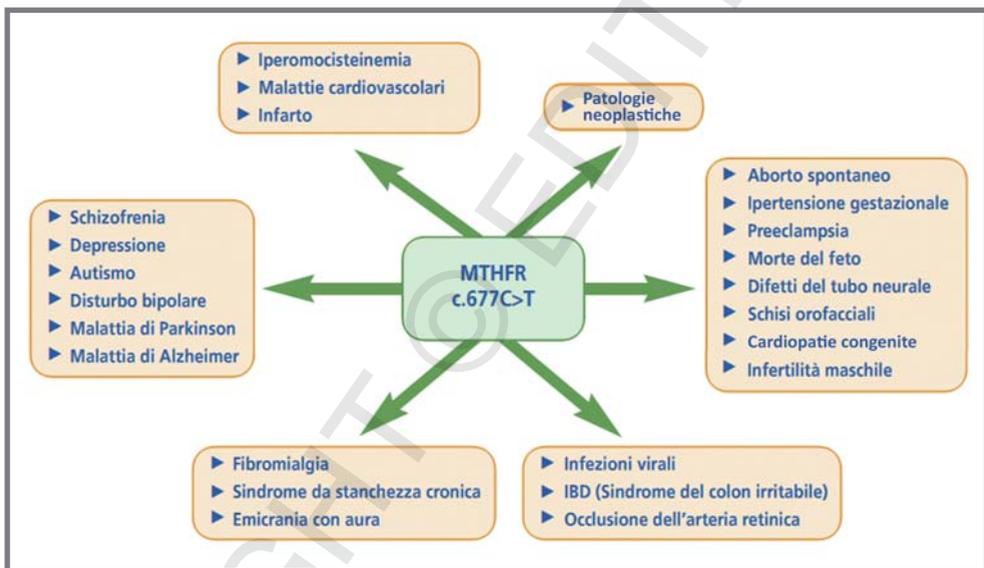


Figura 4: Possibili implicazioni della variante 677C→T del gene che codifica per MTHFR.

folati e vitamina B₁₂: interazioni, complementarità e sinergie metaboliche

Nei mammiferi esistono solo due reazioni enzimatiche vitamina B₁₂-dipendenti: metilazione dell'omocisteina a metionina (reazione citoplasmatica) e conversione del metilmalonil-CoA a succinil-CoA.

I FOLATI NELLA DONNA quando, come e perché

la metilazione dell'omocisteina

Nella metilazione dell'omocisteina a metionina (reazione citoplasmatica) è la metilcobalamina (MeCbl) che agisce da coenzima della metionina sintasi; la metionina ha poi importanti ruoli, tra cui fungere a sua volta da donatore di metili (sotto forma di S-adenosil-metionina, SAME), prendere parte alla sintesi proteica ed essere il precursore della cisteina. In questa reazione le funzioni della vitamina B₁₂ e del folato sono strettamente interconnesse, poiché il gruppo metilico viene ceduto dal N5-metiltetraidrofolato (N5MeTHF) che si trasforma in tetraidrofolato. Un deficit di B₁₂ non permette la corretta reazione di metilazione e pertanto N5MeTHF, non potendo cedere il suo metile, non può più rigenerare il tetraidrofolato, portando a una carenza secondaria di folati secondo un fenomeno noto come "trappola dei metili". Il deficit secondario di folato è importante non solo per la sintesi della metionina a partire dall'omocisteina, ma anche per la sintesi delle pirimidine (tappa limitante per la replicazione del DNA) e per la sintesi ex novo dell'anello purinico. Il N5MeTHF, non potendo essere utilizzato, viene pertanto escreto con le urine e contemporaneamente si determina un accumulo di omocisteina e una carenza di SAME.

L'accumulo di omocisteina è un fattore di rischio indipendente per patologie vascolari e può causare anche anomalie di vascolarizzazione della placenta con conseguente maggior rischio di difetti di crescita fetale e di esito infausto della gravidanza. L'assenza di metionina e conseguentemente di S-Adenosil-metionina limita la sintesi dei nucleotidi costituenti il DNA, portando anch'essa ad anemia perniciosa; il deficit di metili porta anche ad un difetto di sintesi della colina del sistema nervoso, con importanti conseguenze (neuropatia periferica).

la conversione del metilmalonil-CoA

La seconda reazione in cui interviene come cofattore la vitamina B₁₂, sotto forma di 5'-desossiadenosilcobalamina (AdoCbl), è la conversione del metilmalonil-CoA, forma attivata dell'acido metilmalonico (MMA), a succinil-CoA tramite l'enzima L-metilmalonil-CoA mutasi. Questa reazione avviene nella matrice mitocondriale e grazie ad essa il succinil-CoA può entrare nel ciclo di Krebs. A seguito della mancanza del coenzima AdoCbl, nella reazione di conversione del metilmalonil-CoA a succinil-CoA si determinano l'accumulo di acido metilmalonico (MMA) a livello plasmatico, con conseguente aumento dell'escrezione urinaria, e l'aumentata formazione di acidi grassi a catena ramificata e con numero dispari di atomi di carbonio per l'elevata concentrazione di propionil-CoA.



Possibili implicazioni della carenza di folati: considerazioni generali

Condizioni di deficit di 5-MTHF (Tab. 2), con conseguente iperomocisteinemia, possono verificarsi sia per ridotto apporto dietetico (scarso consumo di legumi, vegetali e frutta) sia per assunzioni di farmaci (quali fenitoina, barbiturici, contraccettivi), diarrea grave e/o cronica, processi infiammatori e/o malassorbimento intestinale, aumentato fabbisogno e/o perdite eccessive (gravidanza, malattie emolitiche, sindromi emorragiche, leucemie o malattie mieloproliferative, cirrosi epatica) e nell'individuo anziano (verosimilmente per ridotto apporto o scarso assorbimento).

Più in dettaglio, a livello cellulare, la carenza di folati si associa a svariate implicazioni, tra cui: produzione di citochine infiammatorie; alterazione del metabolismo dell'ossido nitrico (NO); aumento dello stress ossidativo; difetti nell'apoptosi cellulare e ipometilazione genomica.

Dal momento della sua scoperta come fattore protettivo contro l'anemia macrocitica, nel corso degli anni, la vitamina B₉ ha richiamato l'interesse di numerosi studiosi.

È stato così evidenziato non solo il suo coinvolgimento nelle reazioni di sintesi degli acidi nucleici (DNA e RNA) e la sua stretta correlazione con la vitamina B₁₂, ma anche nelle malattie vascolari tromboemboliche, nelle malattie cardiovascolari, nella depressione, molto verosimilmente nella demenza senile e nella malattia di Alzheimer e in alcune neoplasie intestinali.

Il suo deficit nell'insorgenza delle anomalie del tubo neurale, oramai noto da tempo, ha determinato, in alcune nazioni, la fortificazione delle farine di più comune impiego per aumentarne l'assunzione, in tutta la popolazione comprese le donne con possibile gravidanza non programmata.

L'associazione iperomocisteinemia-patologia vascolare, riscontrata frequentemente nei sia pur rari difetti metabolici congeniti allo stato omozigote, ha spinto vari ricercatori, fin dagli anni 60, ad approfondire e ricercare se e quali rapporti potevano esistere fra iperomocisteinemia e rischio di patologia vascolare.

Era così emerso che almeno il 20-30% dei soggetti con aterosclerosi prematura dei distretti coronarico, carotideo e periferico presentava una iperomocisteinemia moderata; quindi livelli plasmatici di omocisteina elevati, contribuiscono per almeno il 10% al rischio trombotico della popolazione generale, con possibile sinergia in associazione ad

Tabella 2

Principali cause di deficit di folati

ALIMENTARI <i>soprattutto nelle seguenti categorie/condizioni</i>	MALASSORBIMENTO
Anziani Infanzia Povertà Alcolismo Invalidità cronica Disturbi psichiatrici	Enteropatia da glutine Morbo di Crohn Alcolismo Gastrectomia parziale Resezione digiunale estesa Farmaci antifolici
ECESSIVO CONSUMO O PERDITA	FARMACI AD ATTIVITÀ ANTIFOLATI
Cause fisiologiche Gravidanza ed allattamento Cause patologiche Malattie ematologiche: <i>anemie emolitiche croniche, talassemia maior</i> Malattie neoplastiche: <i>carcinomi, linfomi, leucemie, mielomi</i> Malattie infiammatorie: <i>tubercolosi, artrite reumatoide, Morbo di Crohn, psoriasi, dermatite esfoliativa</i> Eccessiva perdita urinaria: <i>epatopatia in fase attiva</i> Emodialisi Dialisi peritoneale	Metotrexate Pirimatamina Antiepilettici (<i>fenitoina, primidone, barbiturici</i>) Sulfasalazina

I FOLATI NELLA DONNA quando, come e perché

altri fattori di rischio, come il fumo di sigaretta e l'ipertensione arteriosa. Questo ha destato grande interesse anche perché studi retrospettivi caso-controllo, trasversali e metanalisi, pur richiedendo ulteriori conferme, avevano evidenziato un incremento del rischio correlato all'iperomocisteinemia da 2 a 6 volte per la patologia arteriosa e di circa 2,5 volte per quella venosa.

È stato ipotizzato che le lesioni vascolari prodotte dall'omocisteina siano correlate a meccanismi di danno ossidativo (Fig. 5) in quanto essa promuove una disfunzione endoteliale e conseguentemente una diminuita disponibilità di ossido nitrico, per riduzione della sintesi o per aumento della sua degradazione. Inoltre sono ormai noti gli stretti

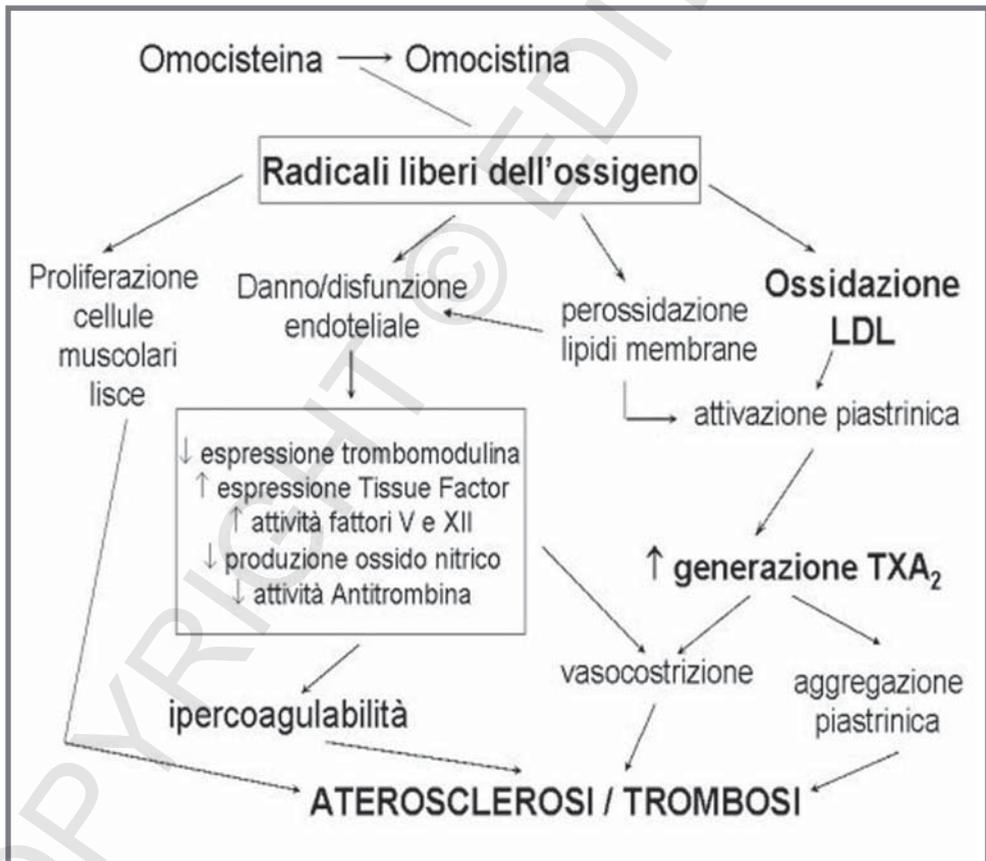


Figura 5: Stress ossidativo, iperomocisteinemia e aterogenesi.

I FOLATI NELLA DONNA

quando, come e perché

rapporti tra livelli plasmatici di omocisteina e folati, tanto che il riscontro di iperomocisteinemia va considerato come indice di carenza di folato da insufficiente apporto o alterato assorbimento (particolarmente frequente negli anziani e spesso correlato, come già accennato, a malattie infiammatorie croniche intestinali o interferenze farmacologiche e, nei soggetti omozigoti per la mutazione MTHFR C677T con ridotta funzione enzimatica, per la maggiore richiesta di folati).

L'iperomocisteinemia è dunque annoverata tra i fattori di rischio, al pari di iperlipidemia, ipertensione, obesità, diabete mellito e abitudine al fumo, oltre a un vasto corteo di altre condizioni (Fig. 6).

È stato dimostrato che l'assunzione ciclica di 5-MTHF (1 mese di trattamento seguito da 2 mesi di sospensione) è in grado di ridurre in maniera significativa i livelli di iperomocisteinemia totale plasmatica, in soggetti con una iperomocisteinemia lieve-moderata.

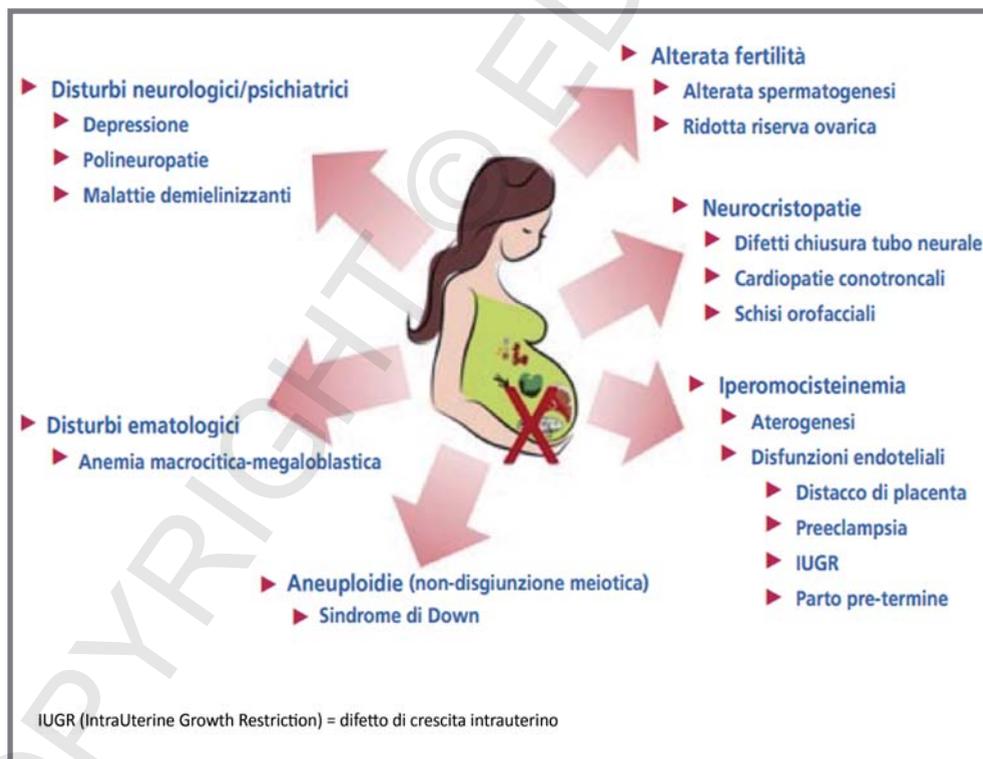


Figura 6: Alterazioni e patologie associate a iperomocisteinemia.

i folati in gravidanza

Il feto utilizza le riserve di vitamina B₉ della madre, che di conseguenza deve introdurre un apporto adeguato. Il momento più delicato è proprio l'inizio della gravidanza: nel primo mese dopo il concepimento, infatti, hanno luogo lo sviluppo e la chiusura del tubo neurale.

Va precisato che in gravidanza, le richieste di folati aumentano di 5-10 volte per la crescita fetale e lo sviluppo della placenta. Un deficit di folati interrompe la sintesi del DNA e la metilazione e causa iperomocisteinemia. Poiché quest'ultima si associa a complicanze e outcome sfavorevoli, quali preeclampsia e parto pretermine, in gravidanza è necessario mantenere bassa la concentrazione di omocisteina. Per tale ragione è fondamentale che, alla programmazione di una gravidanza, la donna cominci a seguire una dieta ricca di acido folico già qualche tempo prima, ricorrendo ove necessario, a opportuni integratori.

Purtroppo, come ha dimostrato uno studio italiano (Nilsen et al. 2016), su 515 donne, la maggior parte assume folati solo quando viene a conoscenza dello stato gravidico e soltanto il 23% circa prima del concepimento.

Va sottolineato che il 5-MTHF è la principale forma di folato presente nel sangue del funicolo (media 89,4% del folato totale), in cui raggiunge una concentrazione pari a circa il doppio di quella raggiunta nel siero (media 35,8 vs 15,6 nmol/L): ne consegue che la supplementazione con 5-MTHF durante la gravidanza potrebbe rappresentare una fonte immediata di folati trasportabili al feto.

lo sviluppo del tubo neurale

Come già accennato in precedenza, una carenza di vitamina B₉ nella futura madre aumenta il rischio di difetti del tubo neurale (DTN) del feto che comprendono un ampio spettro di patologie con gravità molto variabile, dall'anencefalia alla spina bifida.

L'anencefalia comporta una imparziale o totale formazione dell'encefalo e la probabilità che il bambino muoia poco dopo la nascita è molto elevata.

La spina bifida è il più frequente di questi difetti con quadri clinici molto differenti che possono comprendere gravi disabilità fisiche, ritardo cognitivo e manifestazioni endocraniche come l'idrocefalia. Oltre che causa di malformazioni a carico del sistema nervoso, il deficit di vitamina B₉ può compromettere il corretto sviluppo dell'apparato cardiovascolare con un rischio aumentato di cardiopatie congenite.

I FOLATI NELLA DONNA quando, come e perché

Linee Guida nazionali ed internazionali consigliano la supplementazione con 400 mcg di acido folico da assumere almeno un mese prima del concepimento e per i primi tre mesi di gravidanza, in modo da garantire all'embrione un apporto ottimale di vitamina B₉ sin dai primi giorni dal concepimento e per tutto il periodo organogenetico.

La supplementazione è in grado di ridurre oltre il 50% l'incidenza di difetti del tubo neurale.

Alle donne che hanno avuto una precedente gravidanza con feto/neonato affetto da difetti del tubo neurale, che soffrono di celiachia o malassorbimenti intestinali, assumono farmaci (barbiturici ecc), sono affette da diabete pre-gestazionale o da spina bifida, sono obese, è raccomandata la supplementazione con dosi maggiori, fino a 4-5 mg/die.

Va tuttavia ricordato che è stato documentato che dosaggi di acido folico di 5.000 mcg/die rispetto al dosaggio attualmente raccomandato di 400-1.000 mcg/die potrebbero avere ripercussioni negative sullo sviluppo delle capacità psicomotorie del bambino nel primo anno di età. Probabilmente questo effetto è riconducibile al fatto che l'acido folico sia una forma di sintesi ossidata, il cui accumulo può causare un danno tissutale.

Alcuni aspetti di debolezza della supplementazione con acido folico, quali il mascheramento del deficit di vitamina B₁₂, le alterazioni della funzione immunitaria, l'instabilità ai raggi UVA, la limitata biodisponibilità conseguente alla soglia di attività della DHFR e la dipendenza da polimorfismi genetici, suggeriscono che la funzione protettiva verso lo sviluppo di malformazioni congenite potrebbe essere ottenuta con la supplementazione di una forma di folato già attiva, quale il 5-MTHF.

il rischio di preeclampsia

Un altro aspetto da considerare, alla luce di quanto già accennato in precedenza, è che una ridotta concentrazione di folati attivi compromette l'adeguata produzione da parte dell'endotelio vasale di ossido nitrico (NO), dotato di potente azione vasodilatatrice, antiaggregante piastrinica, antiaterosclerotica e antiossidante.

Nella gravidanza fisiologica l'acido nitrico contribuisce all'abbassamento delle resistenze vascolari e partecipa attivamente all'invasione trofoblastica e allo sviluppo placentare. La preeclampsia, oltre all'ipertensione, è caratterizzata da un'eccessiva attivazione dei meccanismi protrombotici fisiologici, con uno stato di elevata attivazione piastrinica, aumento dei prodotti di degradazione della fibrina e depositi di fibrina nello spazio intervilloso della placenta.

L'alterazione della perfusione placentare aumenta l'incidenza di danno ipossico o meglio da ischemia/riperfusione.

L'infiammazione sistemica, la disfunzione endoteliale e l'ipercoagulabilità sono alla base di sintomi materni quali ipertensione, proteinuria e disordini della coagulazione, con il coinvolgimento, nei casi più gravi, dei parenchimi nobili quali fegato, reni e cervello, nei quali l'acido nitrico esplica un ruolo protettivo grazie alla sua attività antinfiammatoria e antiapoptotica.

Nella preeclampsia la produzione placentare e materna di NO risultano diminuite, anche a causa della carenza del cofattore tetraidrobiopterina (BH4), una molecola chiave all'interno del ciclo dei folati coinvolta nei meccanismi antiossidanti.



La post-menopausa e l'età avanzata

In post-menopausa numerosi fattori possono concorrere a un deficit di folati, con aumento dell'omocisteina e implicazioni non soltanto sull'apparato cardiovascolare, ma anche sulla mineralizzazione ossea, già di per sé influenzata dalla carenza estrogenica. È stato osservato che donne con forme severe di iperomocisteinemia genetica presentavano, già in età adolescenziale, segni radiologici di osteoporosi alla colonna vertebrale e un rischio maggiore di fratture osteoporotiche.

Diversi Autori ritengono, attualmente, che gli effetti negativi dell'iperomocisteinemia sulla mineralizzazione ossea non siano da attribuire esclusivamente a livelli eccessivi di omocisteina in sé e vadano invece inseriti in un quadro più ampio di carenze vitaminiche associate all'iperomocisteinemia.

Le cellule del tessuto osseo possiedono gli enzimi necessari per la sintesi di NO, che sono fisiologicamente attivati dagli estrogeni. L'acido nitrico, oltre ai noti effetti vasodilatatori, determina anche effetti promotori sulla mineralizzazione ossea, in quanto stimola l'attività osteoblastica, mentre la sua carenza aumenta l'attività degli osteoclasti. Si deduce che i folati possano esercitare effetti protettivi sulla mineralizzazione ossea, non soltanto perché riducono i livelli di omocisteina, ma anche perché stimolano la produzione di NO.

Nel contesto del deficit di folati e del progressivo incremento dell'aspettativa di vita (si stima che a livello mondiale le persone ultra60enni saranno 1,2 miliardi nel 2025 e 2 miliardi nel 2050), una problematica da considerare è la sindrome psico-organica dell'anziano, un disturbo

I FOLATI NELLA DONNA

quando, come e perché

mentale legato a un danno cerebrale e caratterizzato da una transitoria e fluttuante alterazione dello stato di coscienza, ad esordio acuto o subacuto, con ripercussioni sulla cognitività e sulle capacità percettive. Nella fase di delirium il soggetto può rendersi pericoloso nei confronti di se stesso e degli altri. Possono avere cadute a terra, fratture, ferite, il soggetto può strapparsi il catetere vescicale o il sondino naso gastrico, quando presenti, o mostrarsi aggressivo verso la persona che lo assiste.

La carenza di folati, essendo alla base della cascata di eventi che portano allo sviluppo di patologie cardio-cerebrovascolari, anemia e depressione - elementi tipici della sindrome psico-organica - acquista così particolare rilevanza (Fig. 7).

Vari studi epidemiologici mostrano l'efficacia dei folati nel ridurre le espressioni cliniche della sindrome, e in particolare la forma attiva, 5MTHF, caratterizzata, come già evidenziato, da elevata biodisponibilità e rapidità di azione, al punto da poterla considerare come prima scelta nella strategia di prevenzione della sindrome.

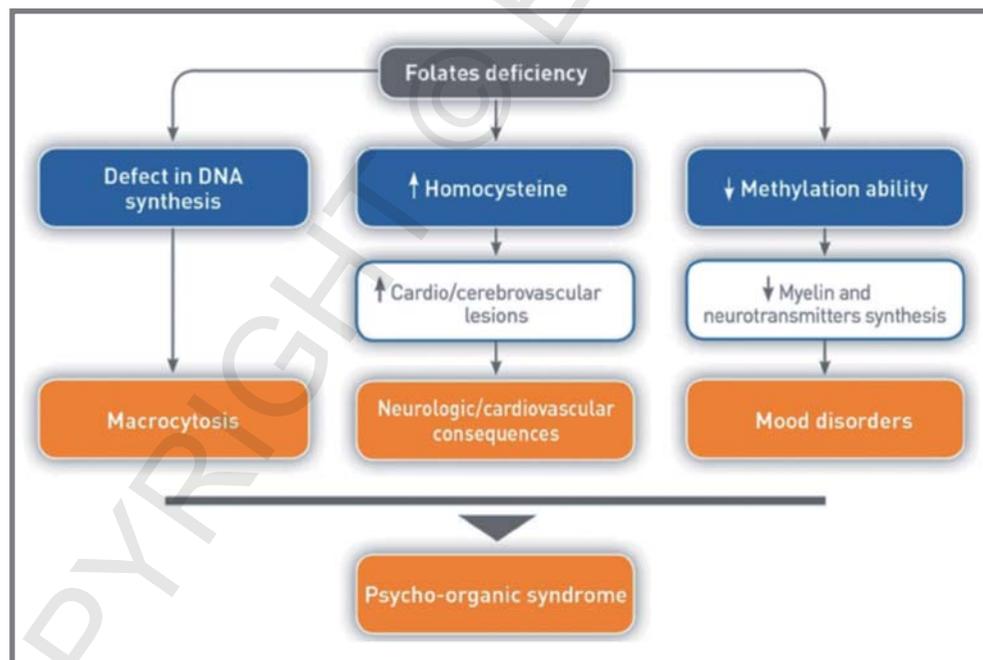


Figura 7: Meccanismi alla base della sindrome psico-organica dell'anziano (mod. da Corsi F, 2018, voce cit.).

messaggi conclusivi

- ▶ In gravidanza il fabbisogno di folati aumenta.
- ▶ L'assunzione raccomandata in gravidanza è di 600 microgrammi/die.
- ▶ Si raccomanda che le donne che programmano una gravidanza o non ne escludono attivamente la possibilità, assumano regolarmente almeno 400 mcg di folato al giorno per ridurre il rischio di difetti congeniti. È fondamentale che l'assunzione abbia inizio almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza.
- ▶ In menopausa i folati sembra possano esercitare effetti protettivi sulla mineralizzazione ossea sia perché riducono i livelli di omocisteina, sia perché stimolano la produzione di ossido nitrico.
- ▶ Il 5-MTHF è indicato in tutte le forme da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotto assorbimento, insufficiente apporto dietetico.
- ▶ Il 5-MTHF è l'unico folato che non necessita di primo passaggio epatico.
- ▶ Il 5-MTHF è la forma biologicamente attiva del folato ed è la più abbondante nel plasma, in cui rappresenta oltre il 90% dei folati.
- ▶ Il 5-MTHF agisce come donatore di metili nella rimetilazione dell'omocisteina a metionina attraverso l'intervento della vitamina B₁₂.
- ▶ A differenza dell'acido folico, il 5-MTHF non richiede biotrasformazione da parte della DHFR per essere attivato. Pertanto la sua biodisponibilità non è limitata dalla saturazione dell'enzima e la sua assunzione non comporta la presenza di forme non metabolizzate nel sangue.
- ▶ Il metilfolato non risente di polimorfismi funzionali nei geni MTHFR e DHFR, che invece condizionano l'efficacia dell'acido folico.
- ▶ Il 5-MTHF non è fotodegradabile, non maschera una eventuale carenza di vitamina B₁₂ e non espone quindi al possibile conseguente danno neurologico.

bibliografia essenziale

- Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Nardo A, Marrone E, Lupoli V, Scaravilli A, Mitidieri E, Tufano A, Di Minno MN. Cyclic supplementation of 5-MTHF is effective for the correction of hyperhomocysteinemia. *Nutr Res* 2015; 35: 489-95.
- Coppola A, De Simone C, Cimino E, Di Minno G. Omocisteina, folati e patologia tromboembolica. *La Rivista Italiana di Ostetricia e Ginecologia* 2004; 1: 15-19.
- Cursi F. Folate deficiency and psycho-organic syndrome in elderly subjects: review of the literature. *It Journal Med* 2018; 12: 116-125.
- Durand P, Prost M, Blache D. Folate deficiencies and cardiovascular pathologies. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 419-29.
- Istituto Superiore della Sanità. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione dell'Acido Folico. Granta O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D (Eds). Roma, Ottobre-Dicembre 2013; 4 (13 suppl.).
- Scaglione F, Pranzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica* 2014; 44: 480-488.
- Saccone G, Sarno L, Roman A, Donadono V, Maruotti GM, Martinelli P. 5-Methyl-tetrahydrofolate in prevention of recurrent preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 916-20.
- Blumfields ML et al. *Nutrition Reviews* 2013; 71: 118-32.
- Nilsen RM, Leoncini E, Gastaldi P, Allegri V, Agostino R, Faravelli F, Ferrazzoli F, Fianale E, Ghirri P, Scarano G, Mastroiacovo P. Prevalence and determinants of pre-conception folic acid use: an Italian multicenter survey. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 65.
- Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 156-61.
- Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? *J Perinat Med* 2013; 41: 469-83.
- Bailey S, Ayling J. The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake. *PNAS* 2009; 106: 15424-15429.

Sitografia

- LARN - IV Revisione. <http://www.sinu.it/html/cnt/larn.asp>
- www.worldbirthdefectsday.org
- http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?area=Vivi_sano&id=110
- www.epicentro.iss.it/acido-folico/
- www.aogoi.it/linee-guida/
- www.pensiamociprima.net

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PREFOLIC 15 Compresse. PREFOLIC 15 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile. PREFOLIC 50 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

• **PREFOLIC 15 Compresse.** Una compressa gastroresistente contiene: **Principio attivo:** N⁵-metiltetraidrofolato di calcio pentaidrato 19,18 mg pari ad acido 15 mg. • **PREFOLIC 15 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile.** Un flaconcino di polvere contiene: **Principio attivo:** N⁵-metiltetraidrofolato di calcio pentaidrato 19,18 mg pari ad acido 15 mg. • **PREFOLIC 50 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile.** Un flaconcino di polvere contiene: **Principio attivo:** N⁵-metiltetraidrofolato di calcio pentaidrato 63,93 mg pari ad acido 50 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti - Flaconcini di polvere + fiale di solvente

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. In tutte le forme da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotto assorbimento, insufficiente apporto dietetico. Nella terapia antidotica di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per combattere gli effetti collaterali indotti da aminopterina e da metotrexate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione. Dopo somministrazione orale di PREFOLIC si ottiene un picco ematico a 2-3 ore che decade poi lentamente nel tempo. La posologia media di PREFOLIC sia per via orale che per via parenterale intramuscolare o endovenosa può essere indicata in 15 mg al dì o a giorni alterni secondo prescrizione medica. Il trattamento con PREFOLIC deve essere prolungato fino a completa remissione dei sintomi della carenza folica e ricostituzione del patrimonio endogeno. In casi eccezionali o nell'impiego del PREFOLIC per l'antidotismo dei farmaci citotossici antifolici (ad esempio nel caso di somministrazione di metotrexate ad alta dose), la posologia può comportare l'uso di dosi più elevate, somministrate ad intervalli di poche ore: 15 mg per os ogni 6-8 ore oppure 50-100 mg per endovena ogni 3-8 ore per qualche giorno in base ai parametri del "rescue". Le compresse sono gastroresistenti, liberano cioè il principio attivo nell'intestino prossimale; esse non vanno masticate, ma debbono essere deglutite intere, preferibilmente al mattino.

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità nota verso i componenti. Per le somministrazioni endovenose: trattamento in concomitanza con ceftriaxone nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate. Vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 6.2. **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso.** Nel caso si faccia ricorso alla somministrazione endovenosa si raccomanda di praticare l'iniezione lentamente. In presenza di anemia perniciosa è buona norma associare al PREFOLIC anche la vitamina B₁₂ per prevenire le complicazioni neurologiche della malattia. *Informazioni importanti su alcuni eccipienti* Prefolic polvere e solvente per soluzione iniettabile contiene metile p-idrossibenzoato (parabeni) che può causare reazioni allergiche

(anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo (restringimento dei bronchi, causando difficoltà a respirare). Prefolic compresse contiene lattosio. Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.** Nei soggetti epilettici i farmaci anticonvulsivanti possono provocare un abbassamento della folatemia; la somministrazione di PREFOLIC, pur controbilanciando tale effetto, può aumentare la frequenza degli accessi. Per le somministrazioni endovenose: come per le altre soluzioni contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate (rischio fatale di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio nel flusso sanguigno del neonato, vedere paragrafo 4.8). In pazienti di età superiori ai 28 giorni (inclusi gli adulti) il ceftriaxone non deve essere somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio incluso Prefolic attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore a Y). In caso di utilizzo della stessa linea per somministrazioni sequenziali, la linea deve essere lavata con un liquido compatibile tra le infusioni. **4.6 Gravidanza e allattamento.** Trattasi di composto vitaminico, normale componente del nostro organismo, privo di effetti sulla madre e sul feto. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.** Non interferisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Con l'uso del prodotto sono possibili manifestazioni di ipersensibilizzazione (febbre, orticaria, ipotensione arteriosa, tachicardia, broncospasmo, shock anafilattico). Precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone (per le somministrazioni endovenose) Raramente sono state riferite reazioni avverse gravi, e in alcuni casi fatali, in neonati pretermine e in nati a termine (di età < 28 giorni) che erano stati trattati con ceftriaxone e calcio per via endovenosa. La presenza di precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone è stata rilevata post mortem nei polmoni e nei reni. L'elevato rischio di precipitazione nei neonati è una conseguenza del loro basso volume ematico e della maggiore emivita di ceftriaxone rispetto agli adulti (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Sono stati riferiti casi di precipitazione renale, principalmente in bambini sopra i 3 anni di età trattati con dosi giornaliere elevate (es. ≥ 80 mg/kg/die) o con dosi totali superiori ai 10 grammi e che presentavano altri fattori di rischio (es. restrizione di fluidi, pazienti costretti a letto). Il rischio di formazione di precipitato aumenta nei pazienti immobilizzati o disidratati. Questo evento può essere sintomatico o asintomatico, può causare insufficienza renale e anuria ed è reversibile con l'interruzione della somministrazione. È stata osservata precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone nella colecisti, principalmente in pazienti trattati con dosi superiori alla dose standard raccomandata. Nei bambini, studi prospettici hanno dimostrato un'incidenza variabile di precipitazione con somministrazione per via endovenosa; in alcuni studi l'incidenza è risultata superiore al 30%. Tale incidenza sembra essere inferiore somministrando le infusioni lentamente (20-30 minuti).

Questo effetto è generalmente asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio.** Non sono noti fino ad ora casi clinici di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. N⁵-metiltetraidrofolato di calcio (5-MTHF), molecola fisiologica di natura vitaminica, è un principio attivo che interviene negli organismi animali in una serie di reazioni importanti, dal punto di vista biochimico-metabolico, finalizzate a realizzare il trasferimento dell'unità monocarboniosa. Tra queste reazioni vanno in particolare ricordate le seguenti:

- la sintesi delle purine e del timidilato, tappa indispensabile per la biosintesi degli acidi nucleici;
- la sintesi ex-novo dei metili labili a partire da serina, glicina, istidina, formiato;
- la sintesi della metionina a partire dall'omocisteina, reazione che richiede la presenza della vitamina B₁₂ come cofattore e che pertanto rappresenta il punto di interazione tra folati e cobalamina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche. Per le sue caratteristiche di molecola fisiologica il 5-MTHF viene utilizzato dall'organismo come tale, senza cioè subire ulteriori processi di biotrasformazione. Esso costituisce la forma fisiologica di trasporto dell'acido folico nel plasma, dove rappresenta la quasi totalità dei folati circolanti. È prontamente assorbito dal tratto digestivo e, quindi, si distribuisce a tutti i tessuti compreso il SNC; esso è infatti captato dai plessi corioidei nel liquido cefalorachidiano ove la sua concentrazione è pari a tre volte quella del sangue. Il t_{1/2} del 5-MTHF per via endovenosa è di circa 2 ore, per via orale di circa 2-3 ore. Viene eliminato per via renale ed intestinale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti. • **PREFOLIC 15 Compresse.** Amido di mais, lattosio, magnesio stearato, polietilenglicole 6000, polimetacrilati, polisorbato 80, simeticone, sodio idrossido, talco. • **PREFOLIC 15 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile.** Acido citrico, glutazione, mannitolo, metile p-idrossibenzoato, sodio idrossido. Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili. • **PREFOLIC 50 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile.** Acido citrico, glutazione, mannitolo, metile p-idrossibenzoato, sodio idrossido. Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità.** Non va addizionato a soluzioni contenenti bicarbonato. I sali di calcio possono formare complessi con molti farmaci e ciò può determinare la formazione di precipitati. Incompatibilità fisica è stata riportata con ceftriaxone (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8). **6.3 Validità.** • **PREFOLIC 15 Compresse:** 36 mesi • **PREFOLIC 15 mg/3 ml e PREFOLIC 50 mg/3 ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile:** 30 mesi. Il prodotto ricostituito

rimane stabile per 10 ore. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Tenere al riparo dalla luce e conservare le compresse a una temperatura inferiore ai 30°C. **6.5 Natura e capacità del contenitore.** – Astuccio contenente 30 compresse di 15 mg in blisters (alluminio-politene). – Astuccio contenente 5 flaconcini di vetro scuro a chiusura ermetica (tappo di gomma e ghiera metallica in alluminio) da 15 mg + 5 fiale di vetro contenenti 3 ml di solvente. – Astuccio contenente 6 flaconcini di vetro scuro a chiusura ermetica (tappo di gomma e ghiera metallica in alluminio) da 50 mg + 6 fiale di vetro contenenti 3 ml di solvente. **6.6 Istruzioni per l'uso.** Modalità di apertura della fiala di solvente:

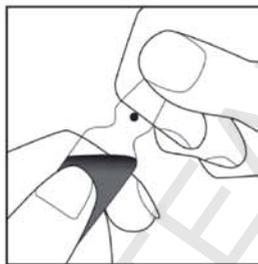


Figura 1

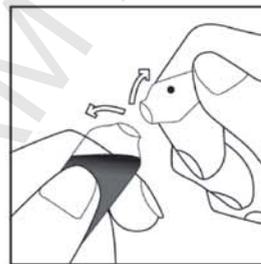


Figura 2

- posizionare la fiala come indicato nella figura 1;
- esercitare una pressione con il pollice posto sopra il **punto colorato** come indicato nella figura 2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZAMBON ITALIA s.r.l. - Via Lillo del Duca, 10 – 20091 Bresso (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- 30 compresse di 15 mg - A.I.C.: n. 024703124
- 5 flaconcini di polvere da 15 mg + 5 fiale di solvente da 3 ml - A.I.C.: n. 024703098
- 6 flaconcini di polvere da 50 mg + 6 fiale di solvente da 3 ml - A.I.C.: n. 024703112

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

- 30 compresse di 15 mg: 20.07.1989
- 5 flaconcini di polvere da 15 mg + 5 fiale di solvente da 3 ml: 30.04.1982
- 6 flaconcini di polvere da 50 mg + 6 fiale di solvente da 3 ml: 21.02.1985

Rinnovo autorizzazione: 01.06.2010

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

01 dicembre 2016

Informazioni fornite ai sensi del Decreto Legislativo n. 219, Art 119, comma 3: Medicinale soggetto a prescrizione medica - Fascia C

- PREFOLIC 15 mg, 30 compresse – euro 22,90
- PREFOLIC 15 mg/3 ml, 5 flaconcini di polvere da 15 mg + 5 fiale di solvente da 3 ml – euro 12,20
- PREFOLIC 50 mg/3 ml, 6 flaconcini di polvere da 50 mg + 6 fiale di solvente da 3 ml – euro 25,50

Prefolic®

N⁵-metiltetraidrofolato di calcio

IL FOLATO ATTIVO¹

«Il vantaggio di usare **5-MTHF** rispetto all'acido folico risiede nella sua **alta biodisponibilità** e nella sua **rapidità d'azione**, che offrono la possibilità di **ridurre il numero di somministrazioni** nella terapia di mantenimento nel medio termine»¹



Per i pazienti con **CARENZA DI FOLATO** dovuta a:²

**AUMENTATA
RICHIESTA**

**RIDOTTO
ASSORBIMENTO**

**INSUFFICIENTE
APPORTO
DIETETICO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica - Fascia C

PREFOLIC 15 mg - 30 compresse - € 22,90

PREFOLIC 15 mg/3 ml - 5 flaconcini di polvere da 15 mg + 5 fiale di solvente da 3 ml - € 12,20

PREFOLIC 50 mg/3 ml - 6 flaconcini di polvere da 50 mg + 6 fiale di solvente da 3 ml - € 25,50

Bibliografia

1. **Cursi F.** Folate deficiency and psycho-organic syndrome in elderly subjects: review of the literature. It J Med 2018;12:117-26.

2. **Prefolic®.** Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

COD: ZPRE081X19E

Depositato in AIFA in data 09/04/2019

Zambon

era una volta... il quaderno

essenziale, ordinato, preciso, austero oppure corredato da disegni colorati, immagini o ritagli. Una presenza discreta, inseparabile e sempre disponibile, compendio irrinunciabile del libro di testo, distillato di scienza e supporto ancor più ricercato e apprezzato nella necessità impellente di recuperare o integrare nozioni perse o lacunose.

Se in una visualizzazione quasi nostalgica e idealizzata il quaderno rievoca questi sentimenti significa che anche nell'era degli appunti virtuali, della multimedialità e delle mappe concettuali mantiene ancora integro il suo fascino; e, analogamente alle pubblicazioni cartacee, si delinea come uno strumento intramontabile non soltanto nello studio, ma anche nella pratica professionale.

Da qui lo spunto che ha portato ai "Quaderni AOGOI", che si propongono non in veste di trattati miniaturizzati ma con la silenziosa e tenace ambizione di supportarci nel nostro necessario e inarrestabile bisogno di aggiornamento. Con un'impostazione grafica schematica, semplice e di rapida consultazione, seguendo, senza peraltro replicarla, la logica e l'immediatezza dei siti web, e una visione panoramica e pragmatica.