



## La supplementazione di acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale

Data 13 febbraio 2010  
Categoria ostetricia

I supplementi contenenti acido folico riducono il rischio di difetti del tubo neurale nei nascituri.

Le ultime raccomandazioni dell'USPSTF sull'impiego dell'acido folico nelle donne in età fertile per la riduzione del rischio di difetti del tubo neurale (DTN) nella prole risalgono al 1996. La presente revisione ha aggiornato le evidenze relative alla supplementazione di acido folico in donne in età fertile.

È stata eseguita una ricerca sistematica in MEDLINE di articoli in lingua inglese pubblicati tra gennaio 1995 e dicembre 2008. Ulteriori studi sono stati ricercati nel Cochrane Central Register of Controlled Trials. Sono stati selezionati gli studi randomizzati e controllati, di caso-controllo, di coorte e le revisioni sistematiche, nei quali erano stati descritti l'effetto complessivo sulla riduzione dei DTN o un effetto nocivo associato all'uso di acido folico. Sono stati esclusi gli studi che non fornivano nuove evidenze rispetto alla revisione del 1996; quelli in cui non sono stati riportati dati sui DTN o sui danni associati alla supplementazione di acido folico; quelli che non hanno descritto gli effetti della supplementazione separatamente da quelli della dieta; le lettere, gli editoriali o le revisioni non sistematiche; gli studi su popolazioni speciali o ad alto rischio, condotti in un paese o su una popolazione con diffusa malnutrizione oppure non generalizzabile agli Stati Uniti.

### Nelle donne in età fertile la supplementazione di acido folico riduce il rischio di DTN?

Nel complesso, gli studi selezionati forniscono evidenze coerenti sul fatto che la supplementazione di acido folico nel periodo intorno al concepimento riduce il rischio dei DTN nei nascituri.

Queste evidenze sono fornite da 4 studi: 1 di coorte, 2 di caso-controllo e 1 metanalisi, di discreta o buona qualità. In tre studi i benefici sono statisticamente significativi mentre in uno non lo sono. Lo studio di coorte e la metanalisi riportano, inoltre, una riduzione delle anomalie congenite cardiache associate all'uso di supplementi di acido folico multivitaminici. Nello studio di coorte (Czeizel et al. *Bird Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 853-61), 3056 donne reclutate dal Hungarian Preconception Service hanno ricevuto supplementazioni di acido folico 0,8 mg/die a partire dal mese precedente il programmato concepimento; 3056 donne che non hanno ricevuto supplementazione, ma omogenee con le prime per le variabili socio-demografiche, costituivano il controllo. Nei due gruppi sono stati riportati, rispettivamente, 1 e 9 DTN. Lo studio è stato giudicato di discreta qualità, poiché, rispetto a quelle di controllo, le donne che hanno ricevuto la supplementazione hanno avuto una maggiore probabilità di avere anomalie congenite o per una storia familiare di anomalie congenite; inoltre, in queste l'esposizione all'acido folico è stata valutata più precocemente. Infine, benché la differenza sia stata giudicata statisticamente significativa dopo aggiustamento per una serie di variabili (ad es. disordini cronici della madre), gli autori della revisione hanno espresso poca fiducia su questo aspetto, dato il basso numero di eventi riportati.

I due studi caso-controllo, sono stati condotti in California (Shaw et al. *Epidemiology* 1995; 6: 219-26) e in South Carolina (Thompson et al. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 412-18), rispettivamente. Nel primo, gli autori hanno riportato un OR di 0,65 (CI 95% 0,45-0,94) nel caso di un qualsiasi uso di supplementi di acido folico nei 3 mesi precedenti il concepimento e un OR di 0,60 (CI 95% 0,46-0,79) nel caso di supplementazione nei 3 mesi successivi al concepimento. Nel secondo, gli autori hanno riportato un OR di 0,55 (CI 95% 0,25-1,22) nel caso di un uso regolare (almeno 3 volte/settimana) e un OR di 0,92 (CI 95% 0,55-1,55) nel caso di qualsiasi uso di supplementi contenenti acido folico, ma in entrambi i casi gli esiti non sono stati significativi. Il primo studio è stato giudicato di buona qualità, il secondo di discreta qualità per le ridotte dimensioni, le differenze nell'accertamento degli esiti e delle percentuali di risposta tra i casi e i controlli. In entrambi gli studi è stato difficile valutare accuratamente la dose e la frequenza di assunzione dei supplementi a causa dell'affidabilità dei dati riferiti dagli stessi partecipanti e della variabilità della composizione dei supplementi.

La metanalisi (Goh et al. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 680-89) sull'uso di multivitaminici pre- o post-concepimento e le malformazioni congenite mostra che i preparati multivitaminici contenenti acido folico esercitano un effetto protettivo nei confronti dei DTN, con un OR di 0,67 (CI 95% 0,58-0,77) negli studi caso-controllo, di 0,52 (CI 95% 0,39-0,69) in quelli randomizzati e controllati e in quelli di coorte. Inoltre, rileva un effetto significativo dei preparati multivitaminici contenenti acido folico sui difetti congeniti degli arti, ma nessun effetto consistente sulle schisi orofacciali o sulle anomalie congenite del tratto urinario. La metanalisi è stata giudicata di discreta qualità, poiché gli autori non hanno coinvolto ulteriori fonti di informazione per identificare potenziali evidenze aggiuntive non rintracciate in letteratura e non hanno descritto una valutazione standardizzata della metodologia dello studio.

### Nelle donne in età fertile la supplementazione di acido folico aumenta il rischio di un qualsiasi esito dannoso per la donna o per la prole?



Dalla ricerca non sono emersi studi che dimostrano un'associazione tra la supplementazione di acido folico e le gravidanze gemellari o il mascheramento, potenzialmente pericoloso, del deficit di vitamina B12.

In uno studio di coorte retrospettivo (176.042 donne che hanno partorito in Norvegia tra dicembre 1998 e dicembre 2001) è stata analizzata l'associazione tra il rischio di gravidanze gemellari e la storia di supplementazioni di multivitaminici o di acido folico prima o durante la gravidanza (Vollset et al. Epidemiology 2005; 16: 201-05). Dopo aggiustamento per età e analogia tra i gruppi, l'OR riportato di 1,59 (CI 95%, 1,41-1,78) per il parto gemellare dopo supplementazione di acido folico prima del concepimento. Tuttavia, l'analisi di un sottogruppo di donne che non hanno fatto ricorso alla fecondazione in vitro (FIV; il 24% delle donne che si sono sottoposte a FIV hanno riportato di aver fatto ricorso alla supplementazione), il rischio di gravidanze gemellari è risultato più basso e non significativo (OR 1,13). Infine, tenendo conto sia di una sottovalutazione pari al 45% sull'uso di supplementi basato sui dati riferiti dalle partecipanti e di una stima del 12,7% di gravidanze da FIV non riportate, il valore di OR è sceso a 1,02, valore non significativamente maggiore rispetto alle donne che non hanno assunto acido folico (CI 95%, 0,85-1,24).

Le nuove evidenze osservazionali supportano le precedenti ottenute da studi randomizzati e controllati. I supplementi contenenti acido folico riducono il rischio di difetti del tubo neurale nei nascituri. Gli interventi sulla fertilità potrebbero essere un fattore di confondimento nella valutazione dell'associazione tra l'uso di acido folico e le gravidanze gemellari.

### Limiti dello studio

- 1) l'aver focalizzato la ricerca agli studi sui DTN, non fornisce una visione comprensiva di come i supplementi contenenti acido folico possano prevenire altre anomalie congenite;
- 2) non sono state revisionate le evidenze relative all'aumento dell'assunzione con la dieta di acido folico;
- 3) non è stata realizzata una revisione sistematica delle evidenze su come l'effetto della supplementazione possa differire tra gruppi etnici e tra gruppi con differenze genetiche capaci di interferire con il metabolismo dell'acido folico.

### Conflitto di interesse

Nessunodichiarato.

**Dottor Gianluca Miglio**

### Riferimentobibliografico

Wolff T et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009; 150: 632-39.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php/](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/)[/url]