Integratori: prima, durante e dopo la gravidanza - 2: Acido folico, vitamina D e altri alleati

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

Indice

Il calcio: elementi di attenzione pag. 1
L'acido folico e le altre vitamine del gruppo B pag. 1
Acido folico, omocisteina e difetti del tubo neurale pag. 2
Acido folico: perché bisogna assumerlo prima della gravidanza? pag. 2
Quali sono le sinergie tra l'acido folico e le altre vitamine del gruppo B? pag. 3
La vitamina D: un'alleata preziosa! pag. 3
Acido docosaesaenoico (DHA): che cos'è e come funziona pag. 3
DHA: effetti in gravidanza e supplementazione pag. 4
L-Carnitina: un triplice beneficio pag. 4
Inositoli: i due "gemelli" della prevenzione pag. 5
Conclusioni pag. 5
Bibliografia pag. 5

Il calcio: elementi di attenzione

Il ruolo di un'adeguata supplementazione di calcio è crescentemente riconosciuto in gravidanza e puerperio. La quantità di calcio assunta dallo **scheletro fetale** può infatti modulare anche la vulnerabilità all'osteoporosi in età adulta e avanzata (Curtis et al 2014). La possibilità di stati carenziali, ulteriormente aggravati dallo stato gravidico, è massima nelle donne **intolleranti al lattosio** e che per tale ragione abbiano abolito il latte e i suoi derivati dalla loro dieta, senza un'adeguata supplementazione.

L'anamnesi dietologica appare essenziale, con almeno **due domande**:

- consuma regolarmente latte o suoi derivati (yogurt, formaggi freschi o stagionati)?
- in caso negativo, utilizza un integratore di calcio? Con l'attenzione a farsi dire il nome commerciale, perché spesso le donne chiamano "calcio" la vitamina D.

Il calcio è essenziale anche per l'omeostasi cardiovascolare. La supplementazione di calcio a basse dosi in donne con introduzione carente sembra ridurre significativamente il **rischio di eclampsia** (Hofmeyr et al 2014).

Il medico dovrà sempre considerare attentamente l'interazione fra calcio, magnesio e vitamina D, oltre ad altri oligoelementi e al movimento fisico, per la costruzione di un osso adeguato.

L'acido folico e le altre vitamine del gruppo B

L'acido folico (vitamina B9 o acido pteroilglutammico) è una vitamina idrosolubile del gruppo B. I

© 2015 - Prof. Alessandra Graziottin - www.alessandragraziottin.it

folati alimentari, contenuti prevalentemente in **alimenti** quali il fegato, le verdure a foglia larga di colore verde scuro, i fagioli, il germe di grano, il lievito, il tuorlo d'uovo, le barbabietole, il succo d'arancia e il pane integrale, sono presenti sotto varie forme, quali i derivati poliglutammici, i folati ridotti e tetraidrofolati.
Dopo l'ingestione, i folati vengono accumulati a livello dei globuli rossi e, per il successivo utilizzo, sono convertiti in 5-metiltetraidrofolato (MTHF), con un processo che richiede una complessa sequenza di enzimi, una conservata funzionalità epatica e intestinale, e adeguate scorte di vitamine B2, B3, B6, B12, zinco, vitamina C e sierina (Lu et al 2014).
La carenza di acido folico può portare ad elevati livelli di **omocisteina**, con aumento del rischio cardiovascolare in gravidanza. L'iperomocisteinemia può causare anche aborto spontaneo ricorrente, ritardo di crescita intrauterina, preeclampsia, distacco di placenta e morte endouterina.

Acido folico, omocisteina e difetti del tubo neurale

Elevati livelli di omocisteina sono stati riscontrati nel liquido amniotico di **feti con difetti del tubo neurale** (ossia delle strutture embrionali che daranno origine alla testa e alla colonna) a livello cervicale, lombosacrale e occipitale (Wenstrom 2000).
L'**iperomocisteinemia** agirebbe quindi:
- con **effetto teratogeno, ossia malformativo, diretto**, determinando alterazioni della migrazione e dell'induzione cellulare;
- con **effetto teratogeno indiretto**, legato alla riduzione della biosintesi della S-adenosilmetionina, essenziale per la transmetilazione di molecole biologiche importanti.

Un deficit di folati potrebbe dunque causare **difetti congeniti** in embrioni geneticamente predisposti anche in seguito a insufficiente disponibilità di nucleotidi per la sintesi di DNA, con conseguente inibizione della proliferazione e riduzione delle metilazioni.

Acido folico: perché bisogna assumerlo prima della gravidanza?

La popolazione italiana assume in media 0,25 mg/die (Pelucchi et al 2005). La quantità di acido folico efficace nel ridurre il rischio dei difetti del tubo neurale è variabile: da 0,2 mg/die circa (nella fortificazione) a 0,4-0,8 mg al giorno (nella supplementazione).
L'acido folico è essenziale per ridurre dell'83% il rischio di malformazioni alla testa e alla colonna nel feto, purché venga assunto già prima della gravidanza. Le società scientifiche e le organizzazioni di sanità pubblica raccomandano un'assunzione nel periodo periconcezionale di almeno 0,4 mg/die di acido folico, ma è essenziale iniziare almeno **4-12 settimane** prima della gravidanza. Tale dosaggio è anche indicato dai LARN italiani.
L'assunzione di queste dosi con la dieta richiederebbe ad esempio l'assunzione per giorno di una porzione di asparagi-lattuga-mandarino-kiwi, o di cavolfiore-indivia-arancia-kiwi: in altri termini, di almeno due porzioni di frutta e due di verdura (ricca di folati) al giorno. Effettuare con costanza una tale assunzione è estremamente difficile: proprio per tale motivo, le linee guida consigliano la supplementazione periconcezionale 4-12 settimane prima del concepimento, con **0,4 mg/die** di folati (e **4 mg/die** nel caso in cui la donna abbia già avuto una gravidanza

caratterizzata da difetti del tubo neurale).
Esiste inoltre un **effetto dose-dipendente**: maggiore è la quantità di folati assunta, più elevato è l'effetto sulla folatemia e più ampia la riduzione dei difetti del tubo neurale (Wald et al 2001). Il dosaggio minimo considerato efficace è pari a **906 nmol/L** di folati eritrocitari (Daly et al 1995). Tale livello è raggiunto entro 3 mesi con un'assunzione di 0,4 mg die, ma può esser ottenuto entro 4 settimane circa con un dosaggio di 0,8 mg die (Brämswig et al 2009).

Quali sono le sinergie tra l'acido folico e le altre vitamine del gruppo B?
I meccanismi in cui gioca un ruolo l'acido folico richiedono, come cofattori, anche **altre vitamine del gruppo B**. Una meta-analisi che ha incluso 41 studi ha dimostrato l'efficacia dei composti contenenti folati e multivitaminici nel ridurre il rischio di difetti del tubo neurale, di labiopalatoschisi, di anomalie del tratto urinario e di idrocefalo congenito (Goh et al 2006).
Acido folico e multivitaminici migliorano significativamente umore e comportamento anche nelle donne in puerperio (Paoletti et al 2013).

La vitamina D: un'alleata preziosa!
Le conoscenze sull'importanza della vitamina D, non solo nel **metabolismo dell'osso**, ma anche nella **modulazione della competenza immunitaria**, nel **metabolismo muscolare**, nella **riduzione del rischio oncologico** e nell'**ottimizzazione del decorso della gravidanza**, sono cresciute in modo esponenziale negli ultimi dieci anni.
Nella madre, la carenza di vitamina D è associata ad alterata omeostasi del glucosio, aumentato rischio di diabete mellito gestazionale, pre-eclampsia e vaginosi batterica.
Le complicazioni neonatali includono basso peso alla nascita, ridotto accrescimento fetale e infezioni del tratto respiratorio. Tuttavia lo stato delle evidenze attuali è controverso (Weinert e Silveiro 2014).
L'orientamento clinico è di supplementare le donne con livelli plasmatici di vitamina D inferiori a **30 ng/mL**.
L'uso di un polivitaminico che la contenga può soddisfare il bisogno di interazione, all'interno di una bilanciata sinergia, con altri oligoelementi e vitamine.

Acido docosaesaenoico (DHA): che cos'è e come funziona
Gli acidi grassi polinsaturi sono importanti componenti dei **lipidi strutturali**, che costituiscono cioè le pareti delle cellule. In particolare dei neuroni, dei nervi, delle guaine mieliniche, della retina e dei vasi. Il 60% del peso del cervello, è costituito da acidi grassi, principalmente acidi grassi della serie Omega-3.
L'acido docosaesaenoico (DHA) è un acido grasso polinsaturo (PUFA) a lunga catena della serie Omega-3. E' l'acido grasso più polinsaturo e contiene ben 6 doppi legami (Ferreri e Chatgilialoglu 2011). Il DHA è stato associato a un ottimale **sviluppo cerebrale** fetale e allo **sviluppo della visione e della retina**, dove tale acido svolge un fondamentale ruolo sia funzionale che strutturale (Greenberg et al 2008; PDR Integratori Nutrizionali 2003). Il DHA rappresenta il 97%

degli acidi grassi polinsaturi Omega-3 nel **cervello** e il 93% nella **retina** (Greenberg et al 2008).
I fosfolipidi delle membrane cellulari dei neuroni che contengono DHA sembrano fondamentali per l'allungamento del **neurite**, la formazione delle **sinapsi** e per i processi di **comunicazione intercellulare**.
Da un punto di vista alimentare, il DHA è il componente principale dell'**olio di pesce**.

DHA: effetti in gravidanza e supplementazione

L'alimentazione, correttamente integrata con DHA, contribuisce al benessere dalla donna in gravidanza e puerperio, e al corretto sviluppo del feto e del neonato. Tuttavia, nonostante le raccomandazioni delle autorità sanitarie, il rapporto Omega-6/Omega-3 tende ad essere sbilanciato a favore degli Omega-6. Nella dieta americana, tale rapporto è di circa 30:1, ma anche la dieta mediterranea si attesta intorno a 15:1. Nelle gestanti, in particolare, la Società Italiana di Nutrizione Umana raccomanda **un rapporto Omega-6/Omega-3 di 5:1**.
Purtroppo, **solo il 2% delle gestanti ha una dieta che soddisfa il corretto fabbisogno di DHA**.
Studi osservazionali e studi clinici riguardanti l'integrazione di Omega-3 hanno valutato l'importanza di tali acidi grassi nel:
- ottimizzare il decorso della gravidanza;
- ridurre i rischi di nascite pretermine;
- contrastare l'insorgenza di preeclampsia;
- ridurre i disturbi dell'umore della madre nel post parto;
- sostenere il corretto sviluppo retinico e neuronale del feto, migliorando quindi le sue capacità cognitive.

L'obiettivo di mantenimento di uno stato di salute ideale in gravidanza richiede l'adozione di una dieta bilanciata che deve prevedere un attento bilancio di assunzione dei **macronutrienti** (carboidrati, 55-60%; lipidi, 25-30%; proteine, 12-15%) e dei **micronutrienti** (minerali, vitamine). Con riferimento ai lipidi, occorre porre particolare attenzione allo specifico apporto di **acidi grassi saturi** (7%), **monoinsaturi** (16%) e **polinsaturi** (7%).
Dato l'ampio spettro di azioni del DHA utili per mamma e bambino, il medico dovrebbe considerarne l'integrazione (**600 mg/die**) a partire dalla fase preconcezionale, soprattutto nelle donne che non utilizzino il pesce nella dieta e/o nelle donne vegane.

L-Carnitina: un triplice beneficio

La L-Carnitina è una molecola idrosolubile presente in tutte le cellule del nostro organismo: agisce come vettore degli acidi grassi dal citoplasma al mitocondrio (il "polmoncino" della cellula). Ha proprietà **detossificanti**, **antiossidanti** e **antinfiammatorie**.
DHA e L-Carnitina possono agire sinergicamente, per l'azione combinata costruttiva e riparativa, anche nei confronti degli endoteli vasali, oltre che delle membrane neuronali e gliali.
In **gravidanza**, l'azione protettiva endoteliale e la positiva azione sull'utilizzo periferico dell'insulina possono contribuire a ridurre il rischio di (Mate et Al, 2010):
- preeclampsia;

- diabete gestazionale;
- eccessivo incremento ponderale.

Nel **post parto**, caratterizzato da una perdita di DHA nei fosfolipidi cerebrali fino al 25% per ciclo riproduttivo, il binomio DHA e L-Carnitina può contribuire a ridurre il rischio di:
- depressione post parto (Freemann 2006);
- deficit metabolici e ridotto sviluppo cognitivo del neonato.

Inositoli: i due "gemelli" della prevenzione

L'inositolo (INS) è un poliolo, presente in nove diversi stereoisomeri, due dei quali, **myo-inositolo** e **D-chiro-inositolo**, svolgono la funzione di secondi messaggeri dell'insulina, regolando però processi insulino-dipendenti diversi. Infatti, mentre il myo-inositolo (MI) è responsabile dell'uptake del glucosio, il D-chiro-inositolo (DCI) è responsabile della sintesi del glicogeno. A livello ovarico, il MI è responsabile dell'uptake del glucosio, mentre il DCI è responsabile della sintesi di androgeni.

Una recente consensus conference ne ha definito il ruolo nell'ottimizzazione della ricerca di gravidanza e durante la gravidanza stessa. Le evidenze più solide documentano il ruolo di myoinositolo e dichiroinositolo (in rapporto 40:1):
- nel ridurre la comparsa e la progressione della **sindrome metabolica**, dovuta a un alterato utilizzo periferico dell'insulina con alterato utilizzo degli zuccheri, cui conseguono aumento di peso e obesità addominale;
- nel migliorare il metabolismo e la qualità ovocitaria nella **sindrome da policistosi ovarica** (PCOS) (Heimark et al 2013; Unfer et al 2014);
- nel ridurre i **difetti del tubo neurale** resistenti all'acido folico (De Grazia et al 2012);
- nel ridurre il rischio di **diabete gestazionale**.

Conclusioni

Il ginecologo può ottimizzare il percorso riproduttivo con un uso mirato, quando indicato, di:
- oligoelementi, tra cui ferro, calcio, magnesio;
- vitamine, fra le quali la vitamina B9, o acido folico, il gruppo B nel suo complesso e la vitamina D;
- DHA, L-carnitina e inositoli;

L'integrazione va iniziata **prima della gravidanza**, se carenze o vulnerabilità vengono indicate dalla storia clinica della donna (inclusi i suoi stili alimentari) o da sintomi preesistenti alla gestazione. Gli integratori vanno accuratamente valutati poi anche **in gravidanza** e nel vulnerabile (e trascurato) **puerperio**.

Altri integratori possono essere presi in considerazione individualmente, al fine di ottimizzare la salute della donna, in gravidanza e puerperio, e la salute del nascituro.

Bibliografia

Beard JL, Hendricks MK, Prez EM.

Maternal iron deficiency anemia affects post partum emotions and cognition
J Nutr vol. 135, 2005, pp. 267-272

Brämswig S, Prinz-Langenohl R, Lamers Y, Tobolski O, Wintergerst E, Berthold HK, Pietrzik K.
Supplementation with a multivitamin containing 800 microg of folic acid shortens the time to reach the preventive red blood cell folate concentration in healthy women
Int J Vitam Nutr Res. 2009 Mar; 79 (2): 61-70

Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC.
Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life
Curr Osteoporos Rep. 2014 Jun; 12 (2): 194-204. doi: 10.1007/s11914-014-0210-7

Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM.
Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention
JAMA. 1995 Dec 6; 274 (21)

De Grazia S, Carlomagno G, Unfer V, Cavalli P.
Myo-inositol soft gel capsules may prevent the risk of coffee-induced neural tube defects
Expert Opin Drug Deliv. 2012 Sep;9(9):1033-9. doi: 10.1517/17425247.2012.701616. Epub 2012 Jul 5

Deyoung CG.
The neuromodulator of exploration: A unifying theory of the role of dopamine in personality
Front Hum Neurosci. 2013 Nov 14;7:762

Ferreri C, Chatgilialoglu C.
Membrana cellulare e lipidomica. La salute dalla medicina molecolare
Istituto per la Sintesi Organica e la Fotoreattività. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Bologna 2011

Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Brumbach BH, Watchman M, Gelenberg AJ.
Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression
Acta Psychiatr Scand. 2006 Jan;113(1):31-5

Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G.
Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta analysis
J Obstet Gynaecol Can 2006; 28: 680-9

Gordon R, Magee LA, Payne B, Firoz T, Sawchuck D, Tu D, Vidler M, de Silva D, von Dadelszen P.
Magnesium sulphate for the management of preeclampsia and eclampsia in low and middle income countries: a systematic review of tested dosing regimens
J Obstet Gynaecol Can. 2014 Feb; 36 (2): 154-63

Grantham-McGregor S, Ani C.
A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children
Journal of Nutrition, 2001, vol. 131, n. 2, pp. 649S–666S

Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV.
Omega-3 Fatty Acid supplementation during pregnancy
Rev Obstet Gynecol. 2008 Fall;1(4):162-9

Heimark D, McAllister J, Larner J.
Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls
Endocr J. 2014;61(2):111-7. Epub 2013 Nov 2

Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P; Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group
Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary
BJOG. 2014 Jul;121(8):951-7. doi: 10.1111/1471-0528.12613. Epub 2014 Mar 13

Lu WP, Lu MS, Li ZH, Zhang CX
Effects of Multimicronutrient Supplementation during Pregnancy on Postnatal Growth of Children under 5 Years of Age: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials
PLoS One 2014 Feb 20; 9 (2) e88496

Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA.
Magnesium supplementation in pregnancy
Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 3; 4

Mate A, Miguel-Carrasco JL, Vázquez CM.
The therapeutic prospects of using L-carnitine to manage hypertension-related organ damage
Drug Discov Today. 2010 Jun;15(11-12):484-92. doi: 10.1016/j.drudis.2010.03.014. Epub 2010 Apr 2

Miller M, Ward T, Stolfi A, Ayoub D.
Over-representation of multiple birth pregnancies in young infants with four metabolic bone disorders: further evidence that fetal bone loading is a critical determinant of fetal and young infant bone strength
Osteoporos Int. 2014 Jul;25(7):1861-73. doi: 10.1007/s00198-014-2690-9. Epub 2014 Apr 3

Murray-Kolb LE.
Iron status and neuropsychological consequences in women of reproductive age: what do we know and where are we headed?
J Nutr, 2011, vol. 141, n. 4, pp. 747S-755S

Paesano R, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M, Valenti P.
Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women
Biochem Cell Biol. 2006 Jun;84(3):377-80

Paoletti AM, Orrù MM, Marotto MF Pilloni M, Zedda P, Fais MF, Piras B, Piano C, Pala S Lello S Coghe F Sorge R Melis GB
Observational study on the efficacy of the supplementation with a preparation with several minerals and vitamins in improving mood and behaviour of healthy puerperal women
Gynecol Endocrinol 2013; 29:779-83

Pelucchi C, Mereghetti M, Talamini R, Negri E, Montella M, Ramazzotti V, Franceschi S, La Vecchia C.
Dietary folate, alcohol consumption, and risk of ovarian cancer in an Italian case control study
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Aug; 14 (8): 2056-8

PDR Integratori Nutrizionali
Prima Edizione Italiana, CEC e Planta Medica, 2003

Takeuchi H, Taki Y, Sekiguchi A, Nouchi R, Kotozaki Y, Nakagawa S, Miyauchi CM, Iizuka K, Yokoyama R, Shinada T, Yamamoto Y, Hanawa S, Araki T, Hashizume H, Kunitoki K, Sassa Y, Kawashima R.
Association of hair iron levels with creativity and psychological variables related to creativity
Front Hum Neurosci. 2013 Dec 18;7:875. doi: 10.3389/fnhum.2013.00875. eCollection 2013

Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP.
Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients with PCOS
Reprod Sci. 2014 Feb 4;21(7):854-858. [Epub ahead of print]

Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS.
Quantifying the effect of folic acid
Lancet 2001, 358.2069-73

Weinert LS, Silveiro SP.
Maternal-Fetal Impact of Vitamin D Deficiency: A Critical Review
Matern Child Health J. 2014 Apr 19. [Epub ahead of print]

Wenstrom KD.
Amniotic fluid homocysteine levels, 5,10-methylentetraydrofolate reductase genotypes, and neural tube closure sites
Am J Med Genet 2000; 90: 6-11

Wojciak RW.

Effect of short-term food restriction on iron metabolism, relative well-being and depression symptoms in healthy women
Eat Weight Disord. 2013 Dec 19. [Epub ahead of print]

Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, Bhat DS, Naik SS, Coyaji KJ, Joglekar CV, Joshi N, Lubree HG, Deshpande VU, Rege SS, Fall CH.
Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study
Diabetologia. 2008 Jan;51(1):29-38. Epub 2007 Sep 13