

# LA SUPPLEMENTAZIONE IN GRAVIDANZA

Valerio M. Jasonni<sup>1</sup>, Claudio Zanardi<sup>2</sup> e Tito Silvio Patrelli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Toniolo Clinic – Bologna

<sup>2</sup> Vicepresidente AGEO

<sup>3</sup> Segretario Nazionale AGIF - Università degli Studi di Parma – Clinica Ginecologica ed Ostetrica

*Indirizzo per corrispondenza:* Prof. Valerio Maria Jasonni

Clinica Toniolo 1

40100 Bologna (BO) Italy

tel: +39 3392817381 ; fax: +39 3392817381; e-mail: vjasonni@libero.it

## ABSTRACT

The aim of the present paper is a brief review regarding the most common micronutrients related to the pregnancy. Despite the fact that many warnings are available on the benefits of folic acid administration pre-conception and in the first trimester of pregnancy its use is not widely distributed in the population as expected. On the other hand it is also important to know as some compound can have benefits or adverse effects depending on the time of the pregnancy, e.g. vitamin C. The choose of the supplementation should be made considering the usual diet, the sun exposure, the exercise, the biochemical findings, in other words it should be tailored in individuals according to an accurate anamnesis. We hope that this brief review may be helpful for practitioners to obtain the optimal efforts for a correct normal pregnancy follow-up.

**Key words:** *Folic Acid; Zn an Cu;  $\Omega$  3; Vitamin A*

## RIASSUNTO

Scopo del presente lavoro è la revisione dei più comuni micronutrienti e la loro relazione con lo stato gravidico. Nonostante siano noti i benefici effetti dell'acido folico in epoca pre-concezionale e nel primo trimestre, il suo uso rimane tuttora non egualmente distribuito nella popolazione, come atteso. D'altro canto è anche importante conoscere in generale la supplementazione con micronutrienti al fine di operare la migliore scelta. Tale scelta dovrebbe essere personalizzata alla donna considerando la sua dieta abituale, l'esposizione al sole, l'attività fisica eseguita. Noi speriamo che questa breve review possa essere di aiuto ai ginecologi per impostare il regime di supplementazione più corretto, per ottenere il miglior follow up della gravidanza.

**Parole chiave:** *Acido folico; Zinco e Rame; Acidi grassi polinsaturi della serie n-3 ; Vitamina A*

## MAIN TEXT

Il raggiungimento di uno stato nutrizionale ottimale prima, durante e dopo il parto è fondamentale per la salute materna e fetale come ben noto ed accertato da numerosi studi. La dieta dovrebbe essere varia ed in grado di ottemperare alle esigenze nutrizionali secondo i criteri definiti dalle Linee Dietetiche nazionali ed internazionali (LARN e RDA). Il fabbisogno energetico è valutato intorno ai 300-400 kcal/die ed ai 500 kcal/die nel periodo dell'allattamento. In linea di massima per soddisfare queste richieste caloriche è sufficiente una

dieta corretta ed idonea al soggetto in esame, tuttavia alcuni nutrienti possono non essere presenti in termini sufficienti nell'alimentazione e pertanto è fortemente consigliabile la loro supplementazione, come ad es. la necessità della supplementazione di acido folico.

### Acido folico

L'acido folico o vit. B9 è presente nei vegetali a foglia larga, fegato, agrumi, legumi e pane integrale ma raramente si ottiene con la sola dieta un apporto giornaliero soddisfacente anche se è da ricordare come la

dieta mediterranea appare associata ad una riduzione del rischio di spina bifida (1). Dovrebbero infatti essere assunti circa 200 mcg con l'alimentazione più una supplementazione di 400 mcg ovvero 0,4 mg, come suggerito dalle LARN e RDA, apporto che dovrebbe iniziare almeno 3-4 settimane, meglio 3-4 mesi, prima del concepimento in vista della riduzione dei difetti del tubo neurale fetale, in primis la spina bifida. La metanalisi di tre recenti studi dimostrano la riduzione di questa patologia grazie all'apporto corretto di acido folico del 70% in caso di ricorrenza di gravidanza (prevenzione secondaria), del 62% in prevenzione primaria (2). Il dosaggio dell'acido folico, come suggerito dal Ministero della Salute in uno specifico network, sale però a 4-5 mg/die in casi particolari quali pregressa gravidanza con DTN, uso di anticonvulsivanti o chemioterapici, vegetariani vegans (non assumono proteine animali di ogni tipo), fumatrici ed in caso di abuso di bevande alcoliche. Si tenga comunque presente che un dosaggio elevato di acido folico può nascondere una carenza di vit. B12 e pertanto può essere consigliabile una aggiunta di Vit. B12 nel sospetto di una sua eventuale carenza. Nelle sindromi da malassorbimento si potrà avere inizialmente una anemia megaloblastica da carenza di acido folico e solo dopo un tempo relativamente lungo anche da carenza di Vit. B12. Le scorte di acido folico si esauriscono infatti in tempi abbastanza brevi, un mese circa, mentre le scorte di Vit. B12 richiedono molto più tempo.

L'importanza di campagne promozionali che invitino ad un'assunzione preventiva di acido folico appare evidente considerando quanto riportato da Grandolfo et al. (3) in occasione del "Annual Conference 2009. Italian Network for the Promotion of Folic Acid and Prevention of Congenital Defects" dove si legge:

- tra le donne italiane l'assunzione dell'acido folico in modo corretto oscilla tra il 13 ed il 33%
- tra le donne immigrate l'assunzione dell'acido folico in modo corretto oscilla tra il 1 e 14%
- la probabilità di assumere in modo corretto l'acido folico in prevenzione è maggiore tra le donne primipare
- la probabilità di assumere in modo corretto l'acido folico in prevenzione è maggiore tra le donne con istruzione più alta

Risulta evidente da questi dati come sia necessaria una importante opera di divulgazione attiva tra le donne ed anche tra i medici ricordando che in alcuni paesi la supplementazione con acido folico è obbligatoria e la mancata prescrizione è considerata "malpractice" con le ovvie conseguenze medico-legali. Il polimorfismo MTHFR-C677T è molto comune nella popolazio-

ne caucasica, 45-50% eterozigote per la mutazione, 15-18% omozigote. In Italia la frequenza dell'allele C677T è elevata come tra gli ispanici mentre l'omozigosi è al 18% in Italia mentre ad es. in Germania è al 8%. In Italia grazie alla dieta mediterranea, ricca di folati, l'incidenza di DTN è bassa rispetto all'elevata presenza di polifomorfismo C677T che aumenta secondo un gradiente Nord/Sud. La frequenza del DTN è anche in funzione dello stato genetico dei genitori:

- Il genotipo del padre qualunque esso sia, non ha alcun ruolo nella genesi dei DTN
- Nelle madri omozigoti C677T (TT) il rischio di avere un bambino con DTN è 2 volte maggiore mentre nelle madri eterozigoti C677T (CT) il rischio scende a 1,2 volte
- Nei bambini omozigoti C677T (TT) il rischio di DTN è 1,8 volte maggiore, mentre negli eterozigoti C677T (CT) il rischio scende a 1,2
- Il rischio di DTN aumenta di 6 volte quando è in forma omozigote per madre e feto

Secondo una recente pubblicazione di Shookhoff (4) le modificazioni epigenetiche dovute alla dis-regolazione del RNA sono correlate ad un deficit di acido folico, le modificazioni epigenetiche dell'espressione genica hanno un ruolo decisivo nella genesi del DTN (5). Alla luce di questi dati può essere auspicabile la supplementazione con acido folico non solo fino ai primi tre mesi ma per tutta la gravidanza così da poter sfruttare i vantaggi sul controllo dell'omocisteinemia circolante delle gravide al fine di prevenire altre patologie. L'omocisteina deriva dal catabolismo della metionina: se è presente un eccesso di metionina viene metabolizzata principalmente a cistationina e la presenza di Vit. B6 è indispensabile. In caso di bilancio negativo della metionina l'omocisteina è indirizzata alla rimetilazione che richiede l'enzima metionina-sintetasi, la Vit. B12 come cofattore ed il metiltetraidrofolato come substrato. Per lo svolgersi di queste reazioni è necessaria la presenza di acido folico e dell'enzima metilene-tetraidrofolato-sintetasi (MTHFR). Carenze di acido folico, Vit. B6 o B12 o alterazioni genetiche o acquisite nella funzione di questi enzimi possono portare ad elevati livelli di omocisteina i cui livelli plasmatici normali sono compresi tra 5-16 mmol/L, valori che in gravidanza tendono a diminuire tra fine del I° trimestre e l'inizio del II° e raggiungono un picco negativo intorno alla 20°-28° settimana e risalire verso il termine della gravidanza, variazioni legate alla fisiologica riduzione dell'albuminemia. Il ruolo dell'acido folico nel mantenimento di normali livelli di omocisteina assume particolare importanza in considerazione della

possibilità di prevenire oltre a DTN altre patologie importanti, almeno in parte, quali:

- aborto spontaneo
- Abruptio placentae
- Preeclampsia
- IUGR (Intrauterina Growth restriction)
- Morte fetale tardiva
- Sindrome di Down

Infine la supplementazione con acido folico nella gravidanza avanzata, terzo trimestre si associa con una riduzione percentuale dei parti pretermine quando però la supplementazione è quotidiana per tutto il terzo trimestre (6).

Prima di passare a considerare altri composti che possono avere un ruolo importante in gravidanza ricordiamo come l'acido folico sia stato preso in considerazione anche per altre patologie di carattere ginecologico. L'acido folico ha dimostrato di ridurre gli indici di progressione della displasia cervicale (CIN). La fortificazione, obbligatoria in USA, con acido folico ha mostrato di cambiare l'espressione della DNA-transferasi, enzima che regola la corretta duplicazione cellulare e che sembra coinvolto nella evoluzione pro-carcinogenetica della cervice uterina (7). Gli alti livelli di folati appaiono proteggere dall'ipometilazione del DNA che sembra coinvolto negli eventi iniziali del carcinoma della cervice (8). Per questi motivi la supplementazione con acido folico viene suggerita nei soggetti esposti all'HPV (9) ed in particolare nei soggetti con CIN > 0 = a II ed esposte a ceppi di HPV 16 (10).

## Ferro

In generale le linee guida consigliano un apporto quotidiano di ferro durante la gestazione di circa 30 mg/die. Gli alimenti ricchi di ferro sono la carne magra, pesce, pollame, frutta a guscio e cereali arricchiti. La biodisponibilità è migliorata quando venga assunto con la carne o assieme a frutta ricca di acido ascorbico. Una supplementazione di circa 10-15 mg/die appare ragionevole considerando una dieta equilibrata, consigliabile la contemporanea assunzione di cibi ricchi di Vit. C e acido citrico in quanto favoriscono l'assorbimento del ferro. In proposito la Lattoferrina favorisce l'assorbimento intestinale del ferro ed agendo come chelante, impedisce al ferro libero nei tessuti di formare radicali liberi dell'ossigeno. La lattoferrina è una glicoproteina appartenente alla famiglia delle transferrine e pertanto è in grado di legare in modo reversibile il ferro; inoltre ha un ruolo importante nell'omeostasi sistemica del ferro eliminandone il sovraccarico nei tessuti. Con la sua funzione chelante impedisce al ferro

libero nei tessuti e nelle secrezioni di formare radicali liberi dell'ossigeno. Infine avendo effetto inibente le infezioni appare utile, somministrato per via vaginale, nella prevenzione del parto prematuro.

In caso si tratti di soggetti vegetariani, particolarmente vegans, lo stato marziale materno deve essere accuratamente valutato tenendo presente che nei vegans possono essere anche presenti altri deficit specialmente zinco, Vit. D e B12. Se invece l'assunzione di uova, latte e formaggi è presente in modo adeguato nella dieta la situazione, relativamente al ferro, equivale a quella di una dieta onnivora verosimilmente per un incremento dell'assorbimento dovuta alla presenza di acido citrico nelle diete ricche di verdura fresca e frutta.

## Zinco e Rame

L'assunzione di ferro può ridurre la biodisponibilità di zinco e rame e pertanto è opportuno associare al ferro un apporto di questi due elementi. Gli integratori oggi disponibili ed in particolare quelli studiati per la gravidanza prevedono questo tipo di associazione dei tre metalli così da mantenere un corretto equilibrio materno.

## Calcio – Vit. D

La necessità di un maggior apporto di calcio dovuto al trasferimento da madre a feto è relativa alla dieta del soggetto. Se vi è un aumentato consumo di latte e prodotti caseari nella dieta questo potrebbe essere sufficiente. Tuttavia la supplementazione diventa necessaria in caso di allergie, nelle vegans e nei soggetti poco esposti al sole. In proposito vari studi indicano l'importanza di livelli adeguati di Vit. D (> 0 = 32 ng/ml) la cui deficienza è implicata nella preeclampsia, basso peso alla nascita, ipocalcemia neonatale, fragilità ossea ed aumento di malattie autoimmuni (11). Negli USA e UK è indicata di routine una supplementazione di 400 UI/die ma alcuni suggeriscono dosaggi maggiori per ottenere la massima resa a livello materno e fetale (12). Tuttavia questa necessità appare anche molto dipendente dalla latitudine, tempi di esposizione al sole, dalla dieta, dal colore della pelle, più un soggetto è nero più a pelle è pigmentata e minore è l'effetto benefico del sole. In ogni caso molti degli integratori oggi disponibili contengono quantità adeguate di calcio e Vit. D che permettono di ovviare a eventuali carenze.

Acidi grassi polinsaturi della serie n-3 ( $\Omega$  3)

L'acido docosaesaenoico (DHA) sembra coinvolto nella maturazione cerebrale ed oculare e per questi motivi una sua supplementazione potrebbe essere consigliabile, in particolare nelle vegans e nelle fumatrici

dove è presente a livelli inferiori, inoltre al dosaggio di 200 mg/die appare positivo nella prevenzione del parto pretermine. E' sconsigliabile l'associazione con EPA (acido eicosapentaenoica) per gli effetti competitivi di quest'ultimo con l'acido arachidonico. Non sono stati invece dimostrati effetti positivi del DHA nella prevenzione della preeclampsia come risulta da un'ampia metanalisi, Cochrane database 2008 (13), altrettanto non è stata trovata utilità nella prevenzione della preeclampsia con la supplementazione di Vit. C ed E (14), anzi l'assunzione di 1 gr di Vit C/die più 400 UI/die di Vit. E sembra avere effetti negativi quali un aumento della mortalità perinatale (15). L'assunzione di prodotti di origine marina deve essere prudente per il contenuto in iodio ed anche in questo caso non sono stati provati effetti positivi nella prevenzione della preeclampsia (16).

#### Vit. A

Se la Vit. A deve essere evitata per gli effetti teratogeni non altrettanto lo si deve per i suoi precursori se somministrati in dosaggi adeguati, come si trovano in vari integratori proposti per la gravidanza. Anche in questo caso è necessaria una accurata anamnesi dietetica poiché se il soggetto si alimenta spesso con vegetali già ricchi di questo composto non appare necessaria alcuna supplementazione. Tuttavia la supplementazione di

Vit A nel terzo trimestre sembrerebbe ridurre l'incidenza di displasia broncopolmonare nel neonato (17).

#### Conclusioni

Questa breve disamina su alcuni dei composti che possono avere importanza nel migliorare l'equilibrio materno-fetale sembra opportuna alla luce dei dati prima citati sul modesto impiego dell'acido folico nella prevenzione DNT; la percentuale di donne a cui viene prescritto sia in termini preconcezionali che in gravidanza appare estremamente bassa in particolare tra le immigrate. Un neonato affetto da DNT è certamente un evento devastante per la sua famiglia ed anche molto costoso per il sistema sanitario. Evidentemente è richiesto un maggior impegno da parte dei sanitari per ridurre questo rischio. Infine appare necessario anche un maggior impegno nel raccogliere una corretta anamnesi alimentare per potersi orientare in termini corretti nella prescrizione della supplementazione in gravidanza. Attualmente è possibile reperire e prescrivere vari prodotti farmaceutici, studiati per la gravidanza, che permettono di supplire a eventuali carenze alimentari con ottimi risultati e privi di rischi di iperdosaggio. Tuttavia un minimo di conoscenza sulle proprietà dei vari costituenti gli integratori appare necessario per una corretta interpretazione e prescrizione individuale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vujkovic M., Steeger EA et al. *The maternal Mediterranean dietary pattern is associated with reduced risk of spina bifida in the offspring.* BJOG, 2009, 116(3),408-15
2. Blencowe H., Cousens S.,Modell B., Lawn J. *Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders . Int J Epidemiol, 2010, 39 Supl. 1:110-21*
3. Grandolfo M. *Convegno-Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti congeniti. Organizzato da Istituto Superiore di Sanità - Roma 09 Ottobre 2009- ISSN 0393-5620*
4. Shookhoff J.M., Ian Gallicano G.A., *A new perspective on neural tube defects. Folic acid and microRNA expression . Genesis, 2010, Mar 12*
5. Pozharny Y., Lambertini L., Clunie G., Ferrara L., Lee M.J., *Epigenetics in women's health care . Mt Sinai J Med, 2010, 77, 225-35*

6. Alwan N.A., Greenwood D.C., et al., *The relationship between dietary supplement use in late pregnancy and birth outcomes: a cohort study in British women.* BJOG, 2010, Mar 29.
7. Piyathilake C.J., Macaluso M., Brill I. et al., *Lower red blood cell folate enhances the HPV-16-associate of cervical intraepithelial neoplasia.* Nutrition, 2007 Mar;23, 203-10
8. VanEenwyk J., Davis F.G., Colman N., *Folate, vitamin C and cervical inraepithelial neoplasia.* Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 1995, 2, 119-24
9. Wang J.T., Ma XC, Cheng Y.Y., Ding L. et al., *A case control study on the association between folate and cervical cancer.* Zhongghus Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2006, 27, 424-7
10. Abike F., *Human papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in ceurvicl dysplasias.* Arch Gynecol Obstet, 2010,1650-7
11. Mulligan M.L., Felton S.K., et al., *Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation.* Am J Obstet Gynecol, 2010, 202, 429.
12. Hypponen E., Bouher B.J., *Avoidance of vitamin D deficiency in pregnancy in the United Kingdom: the case for a unified approach inthe National policy.*, Br. J Nutr. 2010, 104, 309-14
13. Rumbold A., Dudley L., et al., *Antioxidants for preventing pre-eclampsia.* Cochrane database Syst Rev. 2008, 23,(1)
14. McCance D.R., Holmes V.A., Maresch M.J.A., et al. *Vitamin C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomized placebo-controlled trial.* Lancdet, 2010, 376, 259-66.
15. Rumbold A., Crowther C.A. *Vitamin C supplementation in pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev 2005, 2
16. Makrides M., Dudley L., Olsen S.F. *Marine oil and other prostglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterina growth restriction.* Cochrane database Syst Rev 2008, 3.
17. Babu T.A., Sharmila V., *Vitamin A supplementation in late pregnancy can decrease incidence of bronchopulmonary displasia in newborns.* J Matern Fetal Neonatal Med 2010, in press