

## Latte e folati

Giuseppe Caramia<sup>1</sup>, Federica Ferraroni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia - Azienda Ospedaliera Materno-Infantile "G. Salesi" - Ancona; <sup>2</sup>Neurologo, libero professionista - Redazione Scientifica Mattioli 1885

Sono ben noti i vantaggi dell'alimentazione degli infanti con latte umano, che non solo provvede i nutrienti in forma altamente biodisponibile, ma anche enzimi, immunoglobuline, sostanze antiinfiammatorie e antiinfettive, ormoni e fattori di crescita. Campagne sanitarie di sensibilizzazione a livello nazionale sono state adottate ad esempio negli Stati Uniti d'America con l'obiettivo di incrementare almeno fino al 75% la percentuale di madri che allattano al seno i loro figli nel post-partum, e di portare almeno al 50% la percentuale di madri che continuano l'allattamento per almeno 5 o 6 mesi. Il latte umano è il nutrimento preferibile per il neonato a termine, a patto che la dieta materna sia adeguata e la quantità di latte somministrata sia sufficiente.

### Vitamina folato

Tra i principi vitaminici presenti nel latte riveste particolare importanza il folato. Si intende con questo termine una serie di otto composti naturali riconducibili strutturalmente alla molecola di acido pteroilglutamico, detto anche acido folico, prodotto sintetico non naturale dotato di particolare stabilità e per questo impiegato come fonte di folato, sia con finalità nutrizionali come supplemento dietetico o per la fortificazione dei cibi, sia con finalità farmacologiche per il trattamento degli stati carenziali.

Le funzioni del folato consistono principalmente in un intreccio di reazioni di fondamentale importanza per la replicazione cellulare da cui discende il deci-

sivo coinvolgimento durante le fasi di massimo accrescimento corporeo, in particolare nei primi mesi di vita (1).

Dopo vari studi, che per inadeguatezze metodologiche hanno fornito valori più modesti, le recenti più accurate valutazioni indicano una concentrazione media di folato nel latte materno di circa 80 µg/L (corrispondente a 180 nmol/L) (2, 3). Considerando una poppata media giornaliera di 750 mL, l'apporto di folato per l'infante è di 60 µg/d, quando la dose giornaliera raccomandata per un adulto è attualmente 400 µg. In proporzione al peso corporeo il neonato dovrebbe ricevere 20 µg, ma in realtà ne ottiene normalmente con il latte materno 60 µg, cioè una dose tripla, motivata dalle sue esigenze di rapida crescita.

Per garantire al neonato il corretto ed indispensabile apporto di folato, nell'organismo della madre si sono sviluppati meccanismi di affinità selettive per cui gli epitelii delle ghiandole mammarie sono in grado di concentrare nel latte una quantità di folato otto volte superiore a quella del plasma. E questo processo di arricchimento si realizza anche in condizioni di carenza di folati della madre, ciò che è una tutela per il poppante, ma rappresenta un serio rischio per la madre. Se giunge all'espletamento del parto in condizioni carenziali, la donna che si impegna nell'allattamento subirà un ulteriore depauperamento delle sue riserve tessutali di folato con conseguente possibilità che insorgano manifestazioni cliniche di carenza come ad esempio nel sistema nervoso centrale la compromissione dell'efficienza dei sistemi catecolaminergici e serotonergici che permette lo svilupparsi di una sindrome

depressiva. È quindi consigliata alla madre in allattamento, oltre alla dose normale per l'adulto di 400 µg, un ulteriore supplemento di 200 µg (2).

### Esteso impiego dei folati

L'impiego delle vitamine come integratori o supplementi alimentari è diffuso, ma in rari casi è disponibile una prova scientifica della reale utilità di questi interventi. Rappresenta una notevole eccezione l'impiego perinatale dell'acido folico. È stato dimostrato che la somministrazione un mese prima del concepimento, e fino a tre mesi dopo, di 400 µg/d di acido folico è in grado di ridurre l'incidenza di spina bifida e altri difetti del tubo neurale di oltre l'80% (4). E anche in donne che hanno sperimentato una precedente gravidanza funestata dal parto di un neonato con gravi difetti del tubo neurale la somministrazione di 4 mg/d nelle stesse modalità della prevenzione primaria, è in grado di ridurre le malformazioni del 70% (5).

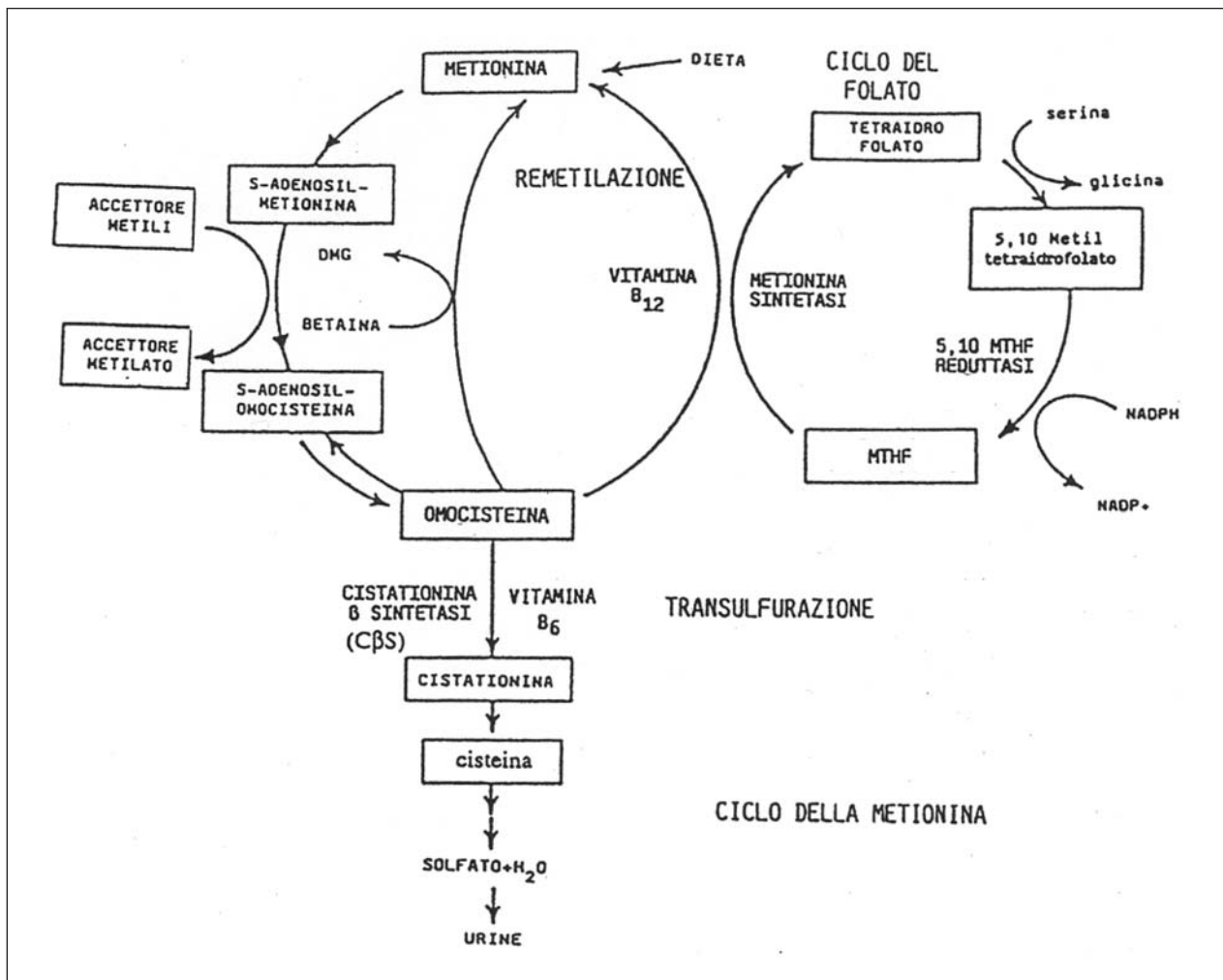
Questi risultati eclatanti, dopo una ponderata valutazione, hanno indotto le autorità scientifiche a proporre e quelle politiche ad attuare un intervento su tutta la popolazione con l'obbligo della fortificazione delle farine con 140 µg di acido folico per 100 g di farina. Ormai le nazioni che hanno adottato questo provvedimento sono 39, a cominciare da Stati Uniti d'America, Canada, Cile, Sud Africa, per un coinvolgimento di oltre 400 milioni di persone.

Per garantire la protezione delle donne in età fertile non si è esitato a coinvolgere tutta la popolazione perché nel frattempo sono emersi vantaggi aggiuntivi dell'uso del folato che interessano tutte le persone sia femmine che maschi e a tutte le età. In particolare il folato si è dimostrato in grado di controllare i livelli plasmatici di un metabolita della metionina, l'omocisteina, attualmente considerato un fattore di rischio indipendente per le malattie vascolari occlusive che portano a infarto del miocardio e ad ictus cerebrale (6, 7). L'iperomocisteinemia inoltre è correlata con la degenerazione delle funzioni cognitive nell'anziano e con le alterazioni organiche della demenza e della malattia di Alzheimer (8). Un adeguato apporto di folati può anche prevenire l'insorgenza di alcuni tipi di tumore, in particolare quelli del colon-retto (9, 10).

Per questi motivi all'inizio del nuovo millennio vari istituti di ricerca finlandesi, inglesi, tedeschi, svedesi, olandesi, italiani, israeliani e spagnoli, coordinati dal Prof. Paul Finglas del National Institute of Food Research, Norfolk, Uk, hanno avviato un progetto di ricerca comune, denominato Folate Func Health (Folati dal cibo alla Funzionalità e all'ottima Salute) e sovvenzionato dalla Unione Europea, per incrementare gli studi nutrizionali sui folati presenti nei cibi e l'individuazione di nuovi veicoli per assicurare un ottimale apporto di folato.

### Veicolo galattico dei folati

I risultati iniziali di questo progetto sono stati presentati nella prima conferenza internazionale sui "Folati, Analisi, Biodisponibilità e Salute" (Euro Food Folate 2004), tenutosi a Varsavia, Polonia, dall'11 al 14 febbraio 2004. Particolare attenzione è stata dedicata al latte vaccino come veicolo elettivo del fabbisogno di folato. Il latte contiene una proteina specifica in grado di legare il folato (FBP, folate-binding protein). È grazie a questo recettore del folato che nell'epitelio delle ghiandole mammarie è possibile captare dal plasma il folato e concentrarlo nel latte fino ad ottenere, come già detto, una concentrazione otto volte superiore. La proteina legante passa nel latte con il folato ed è presente in concentrazione addirittura superiore a quella della vitamina. La sua funzione nel latte è quella di stabilizzare i folati naturali che, essendo allo stato ridotto, sono facilmente ossidabili (3). Nel plasma è presente quasi esclusivamente 5-metiltetraidrofolato (MTHF) (Fig. 1). La proteina legante concentra nel latte proprio questa forma di folato che rappresenta oltre il 90% del contenuto di folato nel latte. Sperimentalmente si è dimostrato che la FBP aumenta grandemente, almeno 50 volte, l'emivita del MTHF (11). L'acido folico, prodotto non naturale ma particolarmente stabile e per questo usato come additivo alimentare, aggiunto al latte si lega alla FBP ma non modifica la sua già elevata stabilità e, per quanto riguarda la biodisponibilità, essa è ridotta rispetto a quella del MTHF, perché il legame con FBP è più stabile e quindi è più difficile il distacco dell'acido folico dalla proteina legante.



**Figure 1.** Ciclo metabolico dell'aminoacido essenziale metionina. La metionina per la perdita di un gruppo metilico dà luogo alla formazione di omocisteina. Questa può essere trasformata di nuovo in metionina attraverso un processo di rimetilazione catalizzata dall'enzima metionina sintetasi (MS) che richiede il 5 metil-tetraidrofolato (MTHF) come substrato e la metilcobalamina (Vit. B<sub>12</sub>) come cofattore per trasferire il gruppo metilico del MTHF all'omocisteina: si formano così metionina e tetraidrofolato (THF). Il ciclo tende a conservare la metionina che, nella forma attivata (SAMe), è il maggior donatore di metili per DNA, RNA, etc. (10)

Si è dimostrato che il latte in aggiunta ad una dieta bilanciata di contenuto noto in folato è in grado di aumentare la biodisponibilità dei folati presenti negli altri alimenti (12). Infatti la proteina legante i folati presente nel latte non è completamente saturata dal folato del latte e può quindi legare anche i folati presenti negli altri cibi e preservarli dall'ossidazione.

È quindi proposta la fortificazione del latte vaccino con folato e, in particolare, per ottimizzare la biodisponibilità, con MTHF. Un'altra possibilità che è stata proposta è la preparazione di una miscela di FBP

del latte e MTHF che potrebbe essere aggiunta a qualunque altro cibo.

L'opportunità di sostituire l'acido folico con MTHF non è emersa soltanto in ambito nutrizionale ma soprattutto in campo farmacologico. In base alla curva dose-effetto che si è determinata per valutare quanto acido folico occorra per controllare l'omocisteina si evidenzia che sono sufficienti 800 µg/d di acido folico per ottenere l'effetto massimo sull'omocisteina: l'aggiunta di altro acido folico non comporta ulteriore diminuzione dell'omocisteina (13). Se l'azione deside-

rata dalla somministrazione di folato fosse solo il controllo dell'omocisteina, basterebbe una dose farmacologica modesta, molto prossima alle dosi nutrizionali, ma recentemente si è dimostrato che il folato esplica un'azione vasodilatatrice indipendentemente dalla diminuzione dell'omocisteina, agendo direttamente su un enzima presente nell'endotelio dei vasi e deputato alla sintesi di ossido nitrico, noto vasodilatatore (14). Tale azione si realizza però con dosi farmacologiche di folato, circa 40 volte superiore a quelle nutrizionali (da 400 µg a 16 mg/d) (15). Nel contempo è stato dimostrato che l'acido folico somministrato a dosi superiori a quelle nutrizionali (>400 µg) solo in parte viene attivato nella forma naturale MTHF (16, 17) e quindi non è adatto per una somministrazione farmacologica superiore a circa 1mg. Da ciò discende la necessità di ricorrere al MTHF che è già la forma attiva naturale.

## Bibliografia

1. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Gen Metab* 2000; 71: 121.
2. Picciano MF. Folate nutrition in lactation. In: Bailey LB (ed) *Folate in health and disease*. Marcel Dekker. 1995: 153-69.
3. Forseen KM, Jagerstad MI, Wigertz K, et al. Folates and dairy products: a critical update. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 100S-110S.
4. Czeizel AF, Dudas J. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832.
5. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131.
6. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky Ag. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049.
7. Caramia G, Belardinelli R. Iperomocistenemia e folati: aspetti patologici correlati. *It Heart J* 2005; in press
8. Green R, Miller JW. Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: hyperhomocysteinemia and other manifestations of dysfunctional folate status. *Seminars in Hematology* 1999; 36: 47.
9. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia. A review. *J Nutr* 2002; 132: 2350S.
10. Caramia G. Iperomocistenemia e aspetti nutricentrici dei folati. In: *Alimenti e salute: i nutrienti strategici*. ECM Bologna 2005; 439-56.
11. Jones ML, Nixon PF. Tetrahydrofolates are greatly stabilized by binding to bovine milk folate-binding protein. *J Nutr* 2002; 132: 2690-4.
12. Picciano MF, West SG, Ruch AL, et al. Effect of cow milk on food folate bioavailability in young women. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1565-9.
13. Brouwer IA, van Dusseldorp M, Thomas CMG, et al. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 99.
14. Doshi SN, McDowell FW, Moat SJ, et al. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation* 2002; 105: 22.
15. Verhaar MC, Wever RMF, Kastelein JJP, et al. 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 97: 237.
16. Kelly P, McPartlin J, Gaggins M, et al. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1790.
17. Bailey SW, Malinow MR, Hess DL, et al. Folic acid pharmacokinetics: dose-dependent metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26 (suppl I): 122.