

## **RUOLO DELLA SUPPLEMENTAZIONE DEI FOLATI IN MENOPAUSA.**

*Angelo Cagnacci, Marianna Cannoletta, Renata Zanin, Annalisa Zini, Serena Ferrari, Elisabetta Petrella.*

Dipartimento Integrato di Scienze Ginecologiche Ostetriche e Pediatriche, Ginecologia e Ostetricia, Policlinico di Modena, via del Pozzo 71, 41100 Modena. Email: [cagnacci@unimore.it](mailto:cagnacci@unimore.it)

### **Folati, Acido Folico e 5-Metil-Tetraidrofolato.**

I folati rappresentano composti solubili in acqua del complesso della vitamina B (B9 o B11) contenuti in alimenti quali il lievito, la carne, il pesce, prodotti a farina integrale, e vegetali a foglia verde come gli spinaci. I folati sono presenti negli alimenti come poliglutamati, una forma altamente instabile, che per essere assorbiti a livello intestinale devono essere, a livello del digiuno, convertiti in monoglutamati dall'enzima coniugasi. Una volta entrati nella cellula enteriche, prima di entrare in circolo, i folati ricevono un gruppo metilico e sono trasformati nella forma attiva, 5-metilen-tetraidrofolato. Questa molecola può anche essere somministrata in forma pura, prodotta in laboratorio, evitando questo ciclo di trasformazione. Al contrario, l'acido folico è un folato di sintesi, non presente in natura. E' assorbito senza la necessità della coniugasi intestinale, ma per essere attivo deve essere trasformato in diidrofolato dalla diidrofolato-reduttasi, ed in 5 metil-tetraidrofolato attraverso la 5-metilen-tetraidrofolato reduttasi. L'attività della diidrofolato-reduttasi è saturabile con basse supplementazioni di acido folico. Per questo motivo l'acido folico quando somministrato in alte dosi è in gran parte assorbito in forma inattiva. Inoltre alterazioni nell'attività dei due enzimi diidrofolato-reduttasi e metilen-tetraidrofolato reduttasi possono ridurre la trasformazione dell'acido folico nella forma attiva.

I folati agiscono nelle funzioni neurologiche, come cofattori di enzimi coinvolti nella sintesi di DNA e RNA e, insieme alla vitamina B12, sono coinvolti nella donazione di gruppi metilici nel ciclo della metilazione e quindi nella regolazione dell'espressione genica. In particolare, le cellule che si dividono rapidamente sono particolarmente vulnerabili ad una mancanza di folati o di B12, e questo è particolarmente evidente nel midollo osseo (anemia megaloblastica) e nell'embrione (incremento del rischio di malformazioni congenite). Per questo fino ad oggi le indicazioni terapeutiche dei folati erano orientate in questa direzione. In carenza di folati può verificarsi un accumulo di omocisteina per mancanza diretta o indiretta di metiltetraidrofolato. Dati recenti avanzano il loro possibile utilizzo in epoche di vita più tardive quali quella postmenopausale e geriatria perché con l'aumentare dell'età si assiste ad un minor apporto alimentare e assorbimento intestinale dei folati con incremento dell'omocisteinemia. Le riserve di folati sono poco rappresentate nell'organismo umano. Negli individui anziani, la carenza di folati è ancora più importante perché si accompagna alla necessità di livelli più elevati per ottenere gli stessi effetti metabolici.

### **Elevazione dei Livelli di Omocisteina**

L'omocisteina è un metabolita della via di trasformazione della metionina in cisteina e il suo livello plasmatici riflette il bilancio tra produzione e utilizzazione intracellulare. Una volta formata l'omocisteina può andare incontro a trasformazione attraverso tre diverse vie: 1) transulfurazione in cisteina attraverso la cistationina- $\beta$ -sintetasi, enzima ubiquitario vitamina B6 dipendente; 2) rimetilazione a metionina attraverso la betaina-omocisteina metiltransferasi, enzima presente solamente a livello del fegato e del rene modificabile dagli steroidi sessuali; 3) rimetilazione a metionina, catabolizzata dalla metionina sintetasi, enzima ubiquitario, la cui azione è dipendente dalla vitamina B12 e dal metabolita attivo dell'acido folico, il 5 metil-tetraidrofolato. Le vie di rimetilazione sono attive soprattutto in carenza di metionina, e la via della transulfurazione in eccesso di metionina.

Uno dei difetti genetici è la variante termolabile dell'enzima 5 metilen-tetraidrofolato reduttasi, che riduce del 50% l'attività dell'enzima stesso, che coinvolge il 20% della popolazione italiana. La variante termolabile si associa a livelli circolanti di folati più bassi, mentre sarebbero necessari

livelli di folati più alti rispetto a quelli presenti nella popolazione generale, per ottenere la riduzione dei livelli di omocisteina e del rischio di patologie ad essa associate. Tale alterazione è quindi una delle cause principali di iperomocisteinemia della popolazione. I bassi livelli di folati, oltre ad essere concausa dell'iperomocisteinemia presente negli individui con la variante termolabile della metilen-tetraidrofolato reduttasi, sono anche la causa più frequente della lieve-moderata iperomocisteinemia acquisita presente nella popolazione generale. E' opportuno notare che nella donna in postmenopausa, in conseguenza della carenza estrogenica, si riduce l'attività della betaina metil-transferasi epatica, e di conseguenza si evidenzia una lieve elevazione dei livelli di omocisteina.

## **Folati in menopausa**

### *a. Rischio Cardiovascolare*

Nel periodo postmenopausale si assiste ad un incremento della patologia cardiovascolare, con un aumento dei livelli circolanti di omocisteina e una diminuzione di quelli di folati. Nell'ultimo decennio, è stata ipotizzato che l'elevazione dei livelli di omocisteina sia in grado di indurre una serie di modificazioni biochimiche in grado di aumentare il rischio cardiovascolare. L'omocisteina cellulare, quando in eccesso, raggiunge il plasma dove va incontro a processi di auto-ossidazione con la formazione di prodotti di ossidazione. Questi attraverso l'ossidazione delle LDL ed il danno endoteliale favoriscono la formazione della placca ateromatosa. Allo stesso tempo il danno endoteliale porta ad una riduzione nella produzione di sostanze vasodilatanti ed antiaggreganti come l'ossido nitrico e le prostaglandine. Si viene quindi a creare una situazione di ipercoagulabilità e di mancata vasodilatazione che favorisce l'occlusione vasale aterosclerotica e trombotica. In effetti il quadro clinico di individui affetti da gravi forme di iperomocisteinemia congenita, è caratterizzato da una aumentata incidenza di eventi tromboembolici e cardiovascolari, che sono la causa di un exitus precoce. Benché non vi sia una totale concordanza tra i vari studi, meta-analisi di studi cross-sezionali hanno mostrato come livelli di omocisteina al di sopra di 10  $\mu\text{mol/l}$  siano linearmente correlati al rischio di malattie cardiovascolari. L'elevazione dell'omocisteina potenzia inoltre gli effetti di altri fattori di rischio quali il fumo e l'ipertensione.

E' opportuno tuttavia ricordare che la carenza di folati esercita azioni indipendenti dall'omocisteina. Infatti i folati sono in grado di aumentare la capacità vasodilatatorie delle arterie, indipendentemente dalle modificazioni dei livelli di omocisteina, e di conservare nel lungo termine le capacità vasodilatanti endotelio-mediate. Questi effetti, che si esplicano attraverso la capacità dei folati di mantenere un'appropriata produzione di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali, sono particolarmente importanti nella donna in postmenopausa che in conseguenza della carenza ormonale mostra un peggioramento della funzione endoteliale. Studi clinici mostrano come l'uso di soli folati sia in grado di potenziare la vasodilatazione endotelio-mediata di donne in posmenopausa e nostri dati preliminari suggeriscono che l'associazione di folati alla terapia ormonale favorisce il mantenimento dell'effetto vasodilatatorio di quest'ultima.

### *b. Rischio di Osteoporosi*

Una delle patologie tipiche del periodo postmenopausale è rappresentato dall'osteoporosi. Anche per questo tipo di patologia sono stati evidenziati importanti legami con i folati. E' noto ormai da tempo che l'osteoporosi rappresenta una delle caratteristiche delle gravi patologie associate alle severe forme di iperomocisteinemia genetica legate al deficit omozigote della cistationina- $\beta$ -sintetasi. All'età di 15 anni, circa il 36-64% di individui affetti da questa malattia, presenta già segni radiologici di osteoporosi della colonna vertebrale. Studi su individui con modificazioni dell'enzima metilen-tetraidrofolato reduttasi, hanno evidenziato che la mutazione omozigote dell'enzima si associa ad un aumento del rischio di fratture osteoporotiche. Recentemente è stato dimostrato che individui con livelli di omocisteina più alti hanno un maggiore rischio di avere fratture osteoporotiche. La carenza di folati, favorendo l'elevazione dell'omocisteina può quindi essere implicata nella patogenesi dell'osteoporosi. Ma il ruolo dei folati non sembra essere limitato

solamente alla loro capacità di ridurre i livelli di omocisteina. Il 60-70% delle cellule del tessuto osseo possiede l'enzima in grado di sintetizzare l'ossido nitrico, che oltre che agli effetti vasodilatatori sopra visti, è in grado anche di influenzare la mineralizzazione ossea. Studi sperimentali nell'animale mostrano come la capacità degli estrogeni di ridurre il riassorbimento osseo sia mediata dall'attivazione della sintesi di ossido nitrico. Allo stesso modo, la somministrazione di farmaci donatori di ossido nitrico aumenta gli indici di mineralizzazione ossea e riduce quelli di riassorbimento. Un ruolo per i folati nella prevenzione dell'osteoporosi, più complesso di quello mediato dall'omocisteina, emerge anche da un nostro recente studio in cui la densità ossea della colonna lombare di donne in postmenopausa è stata correlata a vari fattori di rischio per l'osteoporosi, inclusi l'omocisteina ed i coenzimi per la sua metabolizzazione quali la vitamina B12 ed i folati. I risultati hanno mostrato come la densità minerale ossea della colonna vertebrale sia correlata in maniera diretta al peso della donna ed ai livelli di folati, ma non ai livelli di omocisteina o vitamina B12. Dallo studio emerge quindi che la carenza di folati, più che l'elevazione dell'omocisteina di per sé, è uno dei maggiori fattori di rischio per l'insorgenza di osteoporosi, ed il rischio legato all'elevazione dell'omocisteina, se presente, è incluso in quello più grande e complesso legato alla carenza dei folati.

### **Supplementazione con Folati**

L'acido folico non è metabolicamente attivo e viene metabolizzato a livello delle cellule intestinali ed epatiche in tetraidrofolato e poi nel metabolita attivo 5-metil-tetraidrofolato. Come in precedenza accennato la somministrazione di semplice acido folico è caratterizzata da una ridotta biodisponibilità con accumulo della forma inattiva, incostante biodisponibilità per la possibile diversa attività degli enzimi coinvolti nel suo metabolismo, e dal rischio di mascheramento clinico del deficit di vitamina B12, che può provocare danni irreversibili di tipo neurologico. Infatti, la vitamina B12, media la rimetilazione dell'omocisteina in metionina, e trasforma il 5-metil-tetraidrofolato in tetraidrofolato, quest'ultimo essenziale per la sintesi degli acidi nucleici e la replicazione cellulare. Se il tetraidrofolato non deriva più dalla reazione mediata dalla vitamina B12, ma si accumula, come metabolita intermedio, durante la somministrazione di acido folico, i segni clinici sulla replicazione cellulare del deficit di vitamina B12 vanno misconosciuti, mentre permangono quelli neurologici, vitamina B12 dipendenti, che si manifestano più tardivamente ed in maniera irreversibile. Per questo motivo organismi internazionali consigliano di non somministrare dosaggi di acido folico superiori a 1 mg/die. La somministrazione di 5-metil-tetraidrofolato, il metabolita attivo della reazione di rimetilazione dell'omocisteina in metionina, catalizzata dalla vitamina B12, non presenta questi svantaggi e può essere tranquillamente somministrato in dosaggi compresi tra i 5 ed i 15 mg/die. Questi sono i dosaggi con cui nei vari studi sono stati evidenziati gli effetti diretti dei folati sui meccanismi endoteliali, e che pertanto sono da suggerire per effettuare una appropriata prevenzione sia di tipo cardiovascolare che scheletrica.