

Suplements nutricionals durant el procés reproductiu: àcid fòlic/folats i ferro

Joan D. Fernández Ballart

Professor titular de Medicina Preventiva i Salut Pública, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat Rovira i Virgili, Sant Llorenç, 21, 43201 Reus

Des del punt de vista de l'estat nutricional hem d'entendre com a procés reproductiu no únicament el temps de la gestació sinó també el període previ i posterior a la gestació fins a una propera concepció, si es produeix.

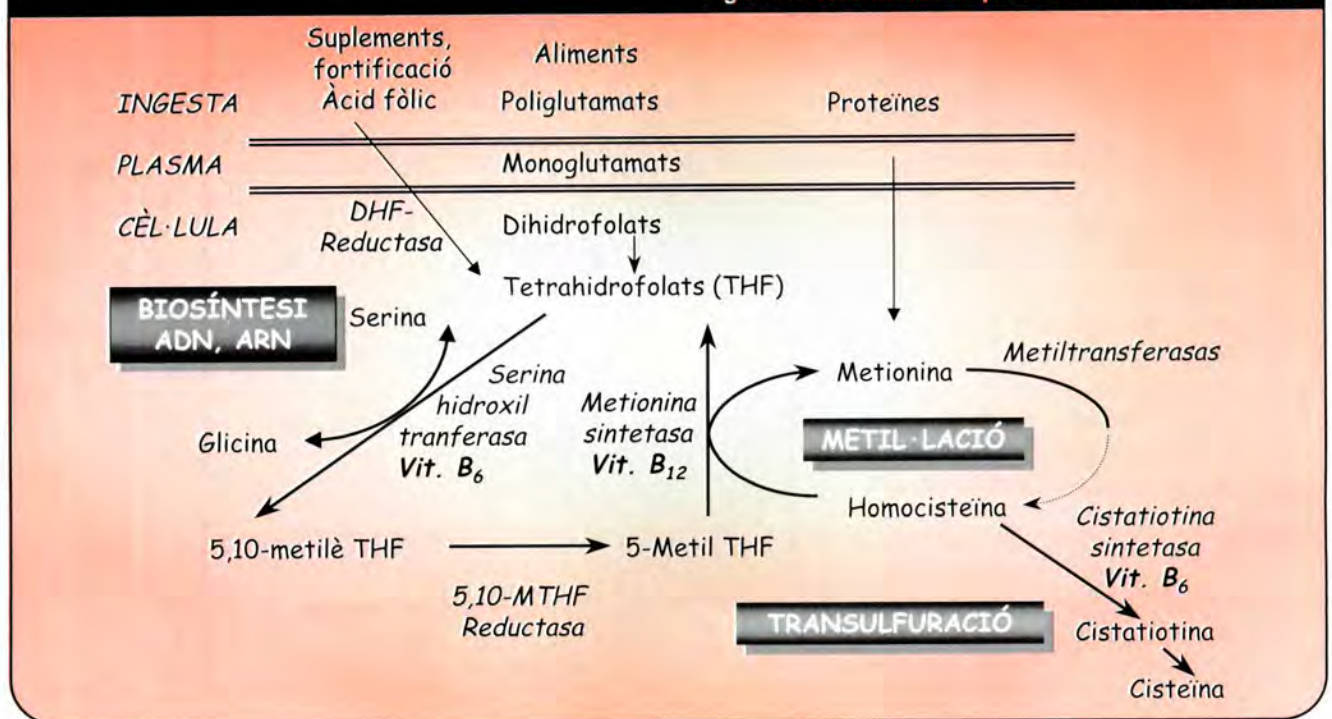
Anomenem folats a un conjunt de derivats biològicament actius de la molècula de l'àcid pteroil-glutàmic, en forma reduïda i naturalment present als aliments. En canvi, amb el terme àcid fòlic designem les formes de l'àcid pteroil-glutàmic completament oxida-

des que acostumen a utilitzar-se en els preparats farmacològics de suplements nutricionals i en la fortificació d'aliments.

La principal funció metabòlica d'aquests compostos és la transferència de grups mono-carbonatats necessaris per a la síntesis d'aminoàcids i àcids nucleics i per tant indispensables per a la divisió cel·lular. Les vies metabòliques en què estan implicats els folats són la biosíntesi d'ADN i ARN, la metilació i la transulfuració (figura 1).

Quan hi ha una deficiència en folats, ja sigui absoluta o relativa, es poden produir diferents alteracions de l'estat de salut de l'individu com malformacions congènites del tub neural, anèmia megaloblàstica, malaltia cardiovascular i càncer. Però per a les dues darreres patologies, l'evidència és encara insuficient per a posar en marxa intervencions. També s'ha suggerit que l'estat nutricional alterat en folats pot ser un factor que augmenta el risc de preeclàmpsia, ruptura prema-

Figura 1. Vies metabòliques dels folats en humans



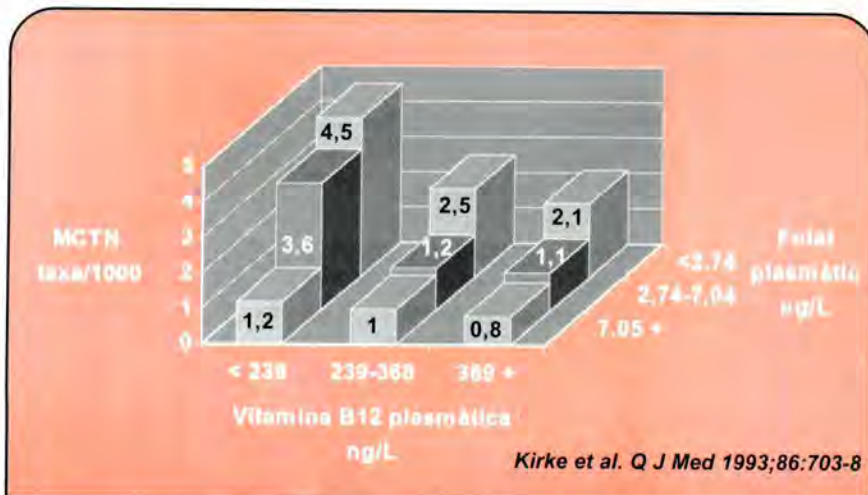


Figura 2. Efecte de les vitamines plasmàtiques sobre les MCTN

tura de membranes placentàries, avortaments espontanis de repetició o retard de creixement intrauteri, però aquestes relacions tampoc no han estat provades de forma suficient per a justificar accions preventives.

En els darrers anys ha existit un gran i creixent interès en la prevenció nutricional de les malformacions congènites del tub neural (anancefàlia, espina bífida, etc.). Aquestes patologies presenten en el nostre entorn una prevalença intermèdia (8 casos per cada 10.000 nounats vius), entre els països amb altes prevalences hi ha Mèxic o Irlanda del Nord (15,9 i 17,5 per cada 10.000 nounats vius respectivament) i n'hi ha que tenen prevalences més baixes com Finlàndia o Japó (1,8 i 2,5; respectivament). En part, aquestes diferències podrien explicar-se per les pràctiques de diagnòstic prenatal i les possibilitats d'interrupció voluntària de l'embaràs a cada lloc. Les conseqüències d'aquestes malformacions poden ser lleus o fins i tot passar desapercibudes, però sovint són força invalidants i poden comportar diferents graus de dificultat per a la marxa, com incontinència d'esfínters. En d'altres ocasions les alteracions són tant importants que són incompatibles amb la vida i es produeix l'avortament del fetus o la mort del nounat en les primeres etapes de la vida.

L'efecte dels folats en l'etiopatogènia de les MCTN no és independent de l'estat nutricional d'altres vitamines com B6 i B12 i de factors genètics (figura 2). Per exemple, el risc augmenta en disminuir, juntament amb els nivells de folats, els nivells sanguinis de vitamina B12 que és el coenzim de

la metionina sintetasa imprescindible per a metabolitzar l'homocisteïna a metionina.

L'efecte protector dels folats administrats durant el període periconcepcional ha estat demostrat tant per a les dones amb antecedents personals d'embaràs previ amb aquesta patologia com per a dones sense aquests antecedents. L'administració d'àcid fòlic s'ha mostrat útil quan s'administra des de 6 setmanes abans de la concepció i durant els tres mesos següents, encara que és preferible l'administració preconcepcional. El benefici és superior per a dones amb antecedents, per a les quals es pot aconseguir una reducció del risc de recurrència de l'ordre d'un 72 %.

La forma d'administració ha estat objecte de debat encara que no de consens i, per tant, les estratègies de prevenció implementades en diferents països són heterogènies. Sembla que és difícil d'assolir i mantenir uns nivells circulants de folats protectors amb el consell dietètic donada la baixa biodisponibilitat dels folats naturalment presents als aliments. Molts països han basat les seves polítiques de prevenció en l'administració d'àcid fòlic en forma de suplement farmacològic o incorporant-lo a aliments fortificats.

A les últimes recomanacions d'ingesta de nutrients per a la població dels EUA (1999) s'aconsella que, a més dels folats aportats per a una dieta equilibrada, les dones en edat fèrtil consumeixin 400 mg d'àcid fòlic com a suplement o a partir d'aliments fortificats. Aquesta recomanació es fa extensiva a les dones embarassades,

però únicament fins al moment en què es diagnostica l'embaràs i es comença el control prenatal.

L'efecte de l'àcid fòlic en la prevenció de les malalties cardiovasculars encara no està demostrat. S'ha observat que l'àcid fòlic disminueix els nivells d'homocisteïna, que és un factor de risc independent d'aquestes patologies, però fins ara no s'ha comprovat que la reducció de l'homocisteïna redueixi també el risc augmentat de malaltia cardiovascular que tenen els individus amb hiperhomocisteïnèmia.

Un altre nutrient de gran importància durant el procés reproductiu és el ferro. La deficiència de ferro durant l'embaràs comporta problemes específics per a la mare i el fetus que augmenten la morbiditat i la mortalitat materna i infantil. Les dones en edat fèrtil dels països industrialitzats sovint tenen uns dipòsits de ferro subòptims, per la qual cosa no els és possible de completar un cicle gestacional sense aportacions externes extres. La quantitat de ferro necessària és tan important que no és factible obtenir-la a partir de modificacions dietètiques i s'ha de recórrer a la suplementació nutricional per a prevenir les complicacions que es podrien derivar de la deficiència.

La suplementació amb ferro s'ha d'iniciar el segon trimestre d'embaràs i hauria de consistir en 60 mg/dia de ferro elemental en forma d'un preparat ferros idealment combinada amb una font de ferro hem. S'estudia la possibilitat d'implantar pautes de suplementació setmanal en lloc de diària. L'administració d'una quantitat menor de ferro podria reduir la freqüència d'intolerància digestiva sense reduir la quantitat total absorbida i per tant augmentar el compliment de la prescripció.

De totes maneres, seria millor no esperar al segon trimestre de l'embaràs per a administrar ferro a les dones amb reserves baixes d'aquest nutrient i caldria mantenir totes les dones en edat fèrtil amb unes reserves òptimes. Per això, caldrà emprar totes les eines disponibles, des del consell alimentari i nutricional fomentant el consum d'aliments rics en ferro d'alta biodisponibilitat i evitant els inhibidors de l'absorció del ferro no hem, fins a la suplementació, quan sigui necessari, o aconsellant aliments fortificats.

- ARIJA, V.; FERNÁNDEZ-BALLART, J.; SALAS, J. «Carencia de hierro y anemia ferropénica en la población española». *Med Clin (Bare)*, núm. 109 (1997), p. 425-430.
- BARKER, D.J.P. «Fetal and infant origins of adult disease». *British Medical Journal*, 1993.
- BRATTSTRÖM, L. «Vitamins as homocysteine-lowering agents». *J Nutr*, núm. 126 (1996), p. 1276S-1280S.
- CORNEL, M.C.; ERICKSON, J.D. «Comparison of national policies on periconceptional use of folic acid to prevent spina bifida and anencephaly (SBA)». *Teratology*, núm. 55 (1997), p.134-137.
- CUSKELLY, G. J.; MC NULTY, H.; SCOTT, J.M. «Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects». *Lancet*, núm. 347, p. 657-659.
- FERNÁNDEZ-BALLART, J. «The epidemiology of neural tube defects: a review of dietary intake and related factors as etiologic agents». *Am J Epidemiol*, núm. 135 (1992), p. 455.
- FERNÁNDEZ-BALLART, J. «Nutrición durante el embarazo y la lactancia». A: SERRA L.; ARANCETA, J.; MATAIX, J. [eds.] *Nutrición y Salud Pública. Métodos, bases y aplicaciones*. Barcelona, Masson, 1995, p. 175-184.
- FERNÁNDEZ-BALLART, J.; ARIJA, V. «Suplementación periconcepcional con ácido fólico para la prevención de las malformaciones congénitas del tubo neural». *Rev Esp Nutr Comunitaria*, núm. 3 (1997), p. 49-56.
- FOWLER, B. «Disorders of homocysteine metabolism». *J Inher Metab Dis*, núm. 20 (1997), p. 270-285.
- GALÁN, P.; CHEROVUVRIER, F.; FERNÁNDEZ-BALLART, J.; *et al.* «Bioavailable iron density in French and Spanish meals». *Eur J Clin Nutr* núm. 44 (1990), p. 157-163.
- GONZÁLEZ DE AGÜERO, R.; FABRE GONZÁLEZ, E. *Nutrición y dietética durante el embarazo*. Barcelona, Masson, 1996.
- HERCBERG, S.; BICHON, L.; GALÁN, P; *et al.* «Iron and folacin status of pregnant women: relationship with dietary intake». *Nutr Rep Inter*, núm. 35 (1987), p. 915-929.
- HOMOCYSTEINE LOWERING TRIALISTS' COLLABORATION. «Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials». *Br Med J*, núm. 16 (1998), p. 898.
- INSTITUTE OF MEDICINE. *Nutrition during pregnancy. Weight gain and nutrient supplements*. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
- INSTITUTE OF MEDICINE. *Nutrition during lactation*. Washington, DC: National Academy Press, 1991.
- INSTITUTE OF MEDICINE. *Nutrition during pregnancy and lactation. An implementation guide*. Washington, DC: National Academy Press, 1992.
- KIRKE, PN; MOLLOY, A. M.; DALY, L. E.; *et al.* «Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects». *QJM*, núm. 86 (1993), p. 703-708.
- MAJORS, A.; EHRHART, L.A.; PEZACKA, E.H. «Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells». *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, núm. 17 (1997), p. 2074-2081.
- MALINOW, M.R.; NIETO, F.J.; KRUGER, W.D.; *et al.* «The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes». *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, núm. 17 (1997), p. 1157-1162.
- MALINOW, M.R.; DUELL, P.B.; HESS, D.L.; *et al.* «Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease». *N Engl J Med*, núm. 338 (1998), p. 1009-1015.
- MALINOW, M.R.; RAJKOVIC, A.; DUELL, P.B.; *et al.* «The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homo-cyst(e)ine in fetal metabolism». *Am J Obstet Gynecol*, núm. 178 (1998), p. 228-233.
- MASSON, J.B. «Ácido fólico y cáncer de colon: un potencial para la quimioprevención». *Rev Esp Nutr Comunitaria*, núm. 3 (1997), p. 571.
- MILLS, J.L., RHOADS, G.G., SIMPSON, J.L.; *et al.* «The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects». *N Engl J Med*, núm. 321 (1989), p. 430-435.
- MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP. «Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study». *Lancet*, núm. 338 (1991), p. 131-137.
- ROBINSON, K; ARHEART, K; REFSUM, H; *et al.* «Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease». *Circulation*, núm. 97 (1998), p. 437-443.
- ROSSO, P. *Nutrition and metabolism in pregnancy. Mother and fetus*. Nova York, Oxford University Press, 1990.
- SCHORAH, C.J.; DEVITT, H.; LUCOCK, M.; DOWELL, A.C. «The responsiveness of plasma homocysteine to small increases in dietary folate acid: a primary care study». *Eur J Clin Nutr*, núm. 52 (1998), p. 407-411.
- SCOTT, J.M.; WEIR, D.G.; KIRKE, P.N. «Folate and neural tube defects». A: Bailey, L. B. [ed.]. *Folate in health and disease*. Nova York, Marcel Dekker, 1995, p. 329-360.
- SHANE, B. «Folate chemistry and metabolism». A: Bailey L. B. [ed.]. *Folate in health and disease*. Nova York, Marcel Dekker, 1995, p. 1-22.
- STEEGERS-THEUNISSEN, R.P. M.; BOERS, G.H.J.; TRUBELS, F.J.M.; *et al.* «Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects?». *Metabolism*, núm. 43 (1994), p. 1475-1480.
- TAMURA, T. «Bioavailability of folic acid in fortified food». *Am J Clin Nutr*, núm. 66 (1997), p. 1299-1300.
- TUCKER, K.L.; MAHNKEN, B; WILSON, P.W.; JACQUES, P.; SELHUB, J. «Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for the elderly population». *JAMA*, núm. 276 (1996), p. 1879-1885.
- VITERI, F.E. «Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk». *Nut Rev*, núm. 55 (1997), p. 195-209.
- WOUTERS, M.G.A.J.; BOERS, G.H.J.; *et al.* «Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss». *Fertil Steril*, núm. 60 (1993), p. 820.
- YATES, A. A.; SCHLICHER, S.A.; SUTOR, C. W. «Dietary reference intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline». *J Am Diet Assoc*, núm. 98 (1998), p. 699-706.