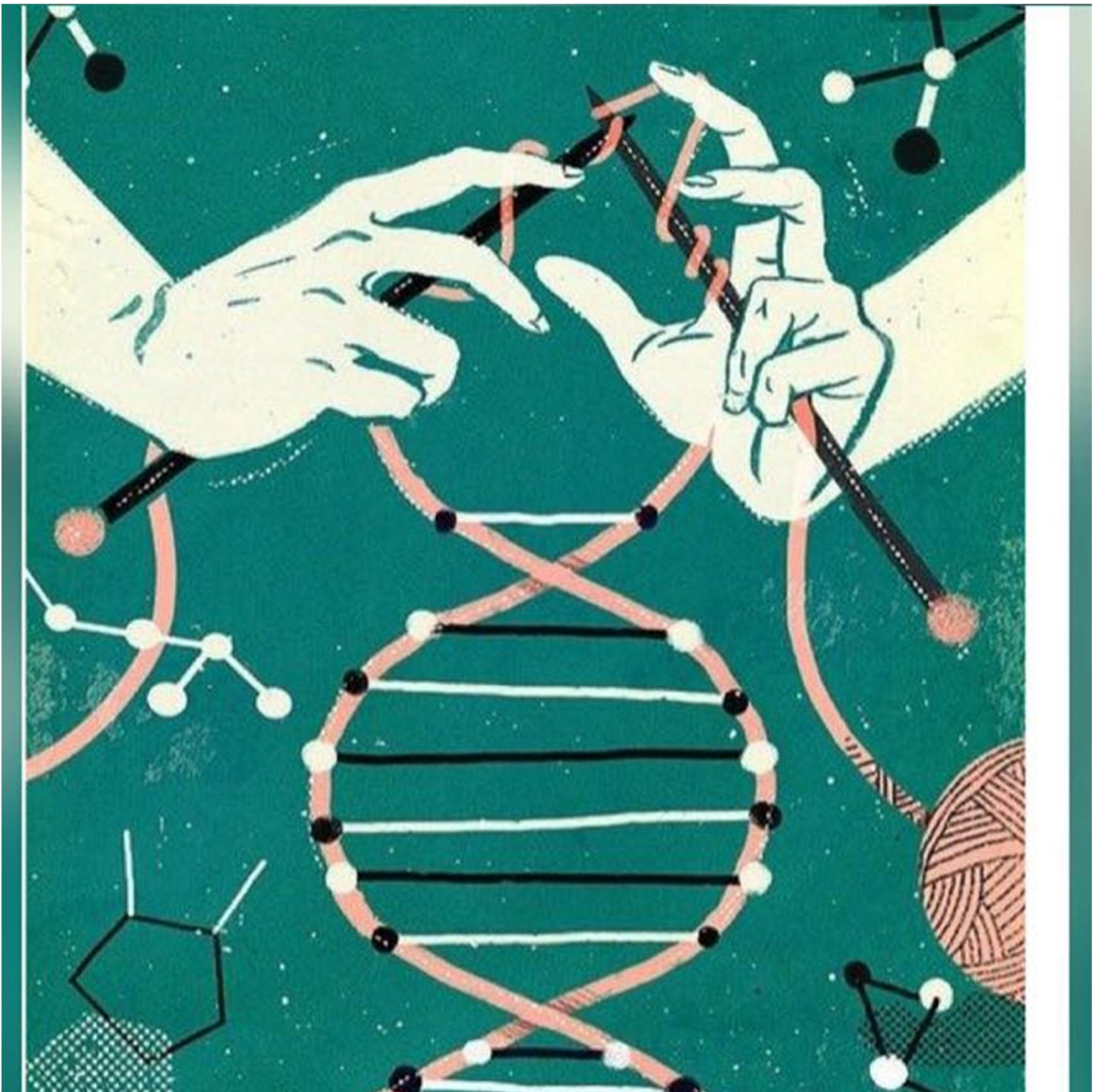


# SIPNEI EARLY LIFE

Rassegna della ricerca scientifica internazionale sulle prime fasi della vita a cura della Commissione Nazionale Sipnei Early Life.

**RASSEGNA N.3 DI MARZO 2020**



**Care colleghe e cari colleghi SIPNEI**

**Siamo un gruppo di socie, che vengono da percorsi differenti ma accomunate dal desiderio**

**di conoscere e dalla volontà di apprendere e migliorarci ogni giorno; curiose per natura, abbiamo nutrito questo progetto perché diventasse uno stimolo per i professionisti Sipnei della cura integrata, con l'intento di potenziare la prevenzione nell'infanzia in funzione di adulti più sani e resilienti.**

**Grazie al sostegno e allo stimolo del**

**Prof. Francesco Bottaccioli,**

**la rassegna vorrà essere uno strumento di approfondimento e di studio per altri professionisti che condividono l'interesse verso la Psiconeuroendocrinoimmunologia, con particolare riferimento alle prime età della vita.**

**In questo numero la Rassegna si occuperà di un tema caldo per la Ginecologia e l'Ostetricia: l'integrazione dell'Acido Folico (FA) e il suo ruolo nella diminuzione del rischio di comparsa dei Disturbi dello Spettro Autistico. Rassegna dunque monotematica, con tre articoli principali sul medesimo argomento, e relativi correlati.**

**Buona lettura!**

**Contributi a cura di:**

**Dott. Marilena Coniglio - psicologa psicoterapeuta**

**Dott. Vera Gandini - medico pediatra**

**Dott. Ornella Righi - medico pediatra**

**Dott. Emanuela Stoppele - psicologa psicoterapeuta**

**Dott.ssa Federica Taricco - ostetrica**

**Rassegna a cura di:**

**Dott. Gloria Curati - fisioterapista osteopata**

# ARTICOLO 1

*JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):176-184. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4050.

## **Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring.**

Levine SZ<sup>1</sup>, Kodesh A<sup>1,2</sup>, Viktorin A<sup>3,4,5</sup>, Smith L<sup>4</sup>, Uher R<sup>5,6</sup>, Reichenberg A<sup>3</sup>, Sandin S<sup>3,4</sup>.

### **ABSTRACT**

#### **IMPORTANCE:**

The association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder (ASD) in offspring is unclear.

#### **OBJECTIVE:**

To examine the associations between the use of maternal folic acid and multivitamin supplements before and during pregnancy and the risk of ASD in offspring.

#### **DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:**

A case-control cohort study of 45 300 Israeli children born between January 1, 2003, and December 31, 2007, were followed up from birth to January 26, 2015, for the risk of ASD. The cases were all children diagnosed with ASD and the controls were a random sample of 33% of all live-born children.

#### **EXPOSURES:**

Maternal vitamin supplements were classified for folic acid (vitamin B9), multivitamin supplements (Anatomical Therapeutic Chemical A11 codes vitamins A, B, C, and D), and any combination thereof exposed in the intervals before and during pregnancy.

#### **MAIN OUTCOMES AND MEASURES:**

The association between maternal vitamin supplementation and the risk of ASD in offspring was quantified with relative risks (RRs) and their 95% CIs fitting Cox proportional hazards regression models adjusted for confounders. Sensitivity analyses were performed to test the robustness of the results.

#### **RESULTS:**

Of the 45 300 children in the study (22 090 girls and 23 210 boys; mean [SD] age, 10.0 [1.4] years at the end of follow-up), 572 (1.3%) received a diagnosis of ASD. Maternal exposure to folic acid and/or multivitamin supplements before pregnancy was statistically significantly associated with a lower likelihood of ASD in the offspring compared with no exposure before pregnancy (RR, 0.39; 95% CI, 0.30-0.50;  $P < .001$ ). Maternal exposure to folic acid and/or multivitamin supplements during pregnancy was statistically significantly associated with a lower likelihood of ASD in offspring compared with no exposure during pregnancy (RR, 0.27; 95% CI, 0.22-0.33;  $P < .001$ ). Corresponding RRs were estimated for maternal exposure to folic acid before pregnancy (RR, 0.56; 95% CI, 0.42-0.74;  $P = .001$ ), maternal exposure to folic acid during pregnancy (RR, 0.32; 95% CI, 0.26-0.41;  $P < .001$ ), maternal exposure to multivitamin supplements before pregnancy (RR, 0.36; 95% CI, 0.24-0.52;  $P < .001$ ), and maternal exposure to multivitamin supplements during pregnancy (RR, 0.35; 95% CI, 0.28-0.44;  $P < .001$ ). The results generally remained statistically significant across sensitivity analyses.

## **CONCLUSIONS AND RELEVANCE:**

Maternal exposure to folic acid and multivitamin supplements before and during pregnancy is associated with a reduced risk of ASD in the offspring compared with the offspring of mothers without such exposure.

## **ABSTRACT TRADOTTO**

### **IMPORTANTE**

L'associazione dell'uso materno di acido folico e integratori multivitaminici prima e durante la gravidanza con il rischio di disturbo dello spettro autistico (ASD) nella prole non è chiara.

### **OBIETTIVO:**

Esaminare le associazioni tra l'uso di acido folico materno e integratori multivitaminici prima e durante la gravidanza e il rischio di ASD nella prole.

### **PROGETTAZIONE, IMPOSTAZIONE E PARTECIPANTI:**

Uno studio di coorte caso-controllo su 45300 bambini israeliani nati tra il 1 ° gennaio 2003 e il 31 dicembre 2007, è stato seguito dalla nascita al 26 gennaio 2015, per il rischio di ASD. I casi erano tutti i bambini con diagnosi di ASD e i controlli erano un campione casuale del 33% di tutti i bambini nati vivi.

### **ESPOSIZIONI:**

Gli integratori vitaminici materni sono stati classificati per acido folico (vitamina B9), integratori multivitaminici (Anatomical Therapeutic Chemical A11 codifica vitamine A, B, C e D) e qualsiasi loro combinazione esposta negli intervalli prima e durante la gravidanza.

### **PRINCIPALI RISULTATI E MISURE:**

L'associazione tra l'integrazione materna di vitamina e il rischio di ASD nella prole è stata quantificata con i rischi relativi (RR) e i loro IC al 95% che si adattano ai modelli di regressione dei rischi proporzionali di Cox adeguati per i confondenti. Sono state eseguite analisi di sensibilità per testare la solidità dei risultati.

### **RISULTATI:**

Dei 45300 bambini nello studio (22090 ragazze e 23210 ragazzi; età media [SD], 10,0 [1,4] anni alla fine del follow-up), 572 (1,3%) hanno ricevuto una diagnosi di ASD. L'esposizione materna all'acido folico e / o agli integratori multivitaminici prima della gravidanza è stata statisticamente significativamente associata a una minore probabilità di ASD nella prole rispetto a nessuna esposizione prima della gravidanza (RR, 0,39; IC al 95%, 0,30-0,50; P <0,001). L'esposizione materna ad acido folico e / o integratori multivitaminici durante la gravidanza è stata statisticamente significativamente associata a una minore probabilità di ASD nella prole rispetto a nessuna esposizione durante la gravidanza (RR, 0,27; IC al 95%, 0,22-0,33; P <.001). RR corrispondenti sono stati stimati per l'esposizione materna all'acido folico prima della gravidanza (RR, 0,56; IC al 95%, 0,42-0,74; P = 0,001), esposizione materna all'acido folico durante la gravidanza (RR, 0,32; IC al 95%, 0,26-0,41 ; P <.001), esposizione materna agli integratori multivitaminici

prima della gravidanza (RR, 0,36; IC 95%, 0,24-0,52; P <.001) ed esposizione materna agli integratori multivitaminici durante la gravidanza (RR, 0,35; IC 95%, 0,28-0,44; P <.001). I risultati sono rimasti generalmente statisticamente significativi attraverso le analisi di sensibilità.

#### **CONCLUSIONI E RILEVANZA:**

L'esposizione materna ad acido folico e integratori multivitaminici prima e durante la gravidanza è associata a un ridotto rischio di ASD nella prole rispetto alla prole delle madri senza tale esposizione.



## ARTICOLO 2

[Brain Sci.](#) 2017 Nov 10;7(11). pii: E149. doi: 10.3390/brainsci7110149.

### Is High Folic Acid Intake a Risk Factor for Autism?-A Review.

[Wiens D](#)<sup>1</sup>, [DeSoto MC](#)<sup>2</sup>.

#### ABSTRACT

Folate is required for metabolic processes and neural development. Insuring its adequate levels for pregnant women through supplementation of grain-based foods with synthetic folic acid (FA) in order to prevent neural tube defects has been an ongoing public health initiative. However, because women are advised to take multivitamins containing FA before and throughout pregnancy, the supplementation together with natural dietary folates has led to a demographic with high and rising serum levels of unmetabolized FA. This raises concerns about the detrimental effects of high serum synthetic FA, including a rise in risk for autism spectrum disorder (ASD). Some recent studies have reported a protective effect of FA fortification against ASD, but others have concluded there is an increased risk for ASD and other negative neurocognitive development outcomes. These issues are accompanied by further health questions concerning high, unmetabolized FA levels in serum. In this review, we outline the reasons excess FA supplementation is a concern and review the history and effects of supplementation. We then examine the effects of FA on neuronal development from tissue culture experiments, review recent advances in understanding of metabolic functional blocks in causing ASD and treatment for these with alternative forms such as folinic acid, and finally summarize the conflicting epidemiological findings regarding ASD. Based on the evidence evaluated, we conclude that caution regarding over supplementing is warranted.

#### ABSTRACT TRADOTTO

Il folato è necessario per i processi metabolici e lo sviluppo neurale. Assicurare i livelli adeguati alle donne in gravidanza attraverso l'integrazione di alimenti a base di cereali con acido folico sintetico (FA) al fine di prevenire i difetti del tubo neurale è stata un'iniziativa di sanità pubblica in corso. Tuttavia, poiché alle donne viene consigliato di assumere multivitaminici contenenti FA prima e durante la gravidanza, l'integrazione con folati dietetici naturali ha portato a un livello demografico con livelli sierici elevati e in aumento di FA non metabolizzata. Ciò solleva preoccupazioni circa gli effetti dannosi dell'alto siero sintetico, incluso un aumento del rischio di disturbo dello spettro autistico (ASD). Alcuni studi recenti hanno riportato un effetto protettivo della fortificazione di FA contro l'ASD, ma altri hanno concluso che esiste un aumentato rischio di ASD e altri esiti negativi dello sviluppo neurocognitivo. Questi problemi sono accompagnati da ulteriori problemi di salute riguardanti livelli elevati e non metabolizzati di AF nel siero. In questa recensione, descriviamo i motivi per cui la supplementazione di AF in eccesso è una preoccupazione e rivediamo la storia e gli effetti della supplementazione. Esaminiamo quindi gli effetti della FA sullo sviluppo neuronale da esperimenti di colture tissutali, esaminiamo i recenti progressi nella comprensione dei blocchi funzionali metabolici nel causare ASD e nel trattamento di questi con forme alternative come l'acido folinico e infine riassumiamo i risultati epidemiologici contrastanti sull'ASD. Sulla base delle prove valutate, concludiamo che è necessaria cautela in merito all'integrazione eccessiva.

## ARTICOLO 3

### **Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations.**

Leonardo Emberti Gialloreti 1,\* , Luigi Mazzone 2, Arianna Benvenuto 2, Alessio Fasano 3 , Alicia Garcia Alcon 4 , Aletta Kraneveld 5 , Romina Moavero 2,6, Raanan Raz 7 , Maria Pia Riccio 8, Martina Siracusano 1,9, Ditza A. Zachor 10, Marina Marini 11 and Paolo Curatolo 2

1 Department of Biomedicine and Prevention, Tor Vergata University of Rome, 00133 Rome, Italy; siracusanomartina@hotmail.it

2 Child Neurology and Psychiatry Unit, Systems Medicine Department, Tor Vergata University of Rome,

00133 Rome, Italy; gigimazzone@yahoo.it (L.M.); ariannabenvenuto@yahoo.it (A.B.); rominamoavero@hotmail.com (R.M.); curatolo@uniroma2.it (P.C.)

3 Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Massachusetts General Hospital for Children,

Harvard Medical School, Boston, MA 02114, USA; afasano@mgh.harvard.edu

4 Hospital General Universitario Gregorio Marañón. 28009 Madrid, Spain; alicia.alcon@iisgm.com

5 Division of Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, Utrecht University, 3584 Utrecht, The Netherlands; a.d.kraneveld@uu.nl

6 Child Neurology Unit, Neuroscience and Neurorehabilitation Department, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, 00165 Rome, Italy

7 Braun School of Public Health and Community Medicine, Hebrew University, Hadassah 99875, Israel;

razraanan@gmail.com

8 Child and Adolescent Neuropsychiatry, Federico II University, 80133 Naples, Italy;

piariccio@gmail.com

9 Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, 67100 L'Aquila, Italy

10 The Autism Center/ALUT, Assaf Harofeh Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University,

69978 Tel Aviv, Israel; dzachor@bezeqint.net

11 DIMES, Bologna University, 40126 Bologna, Italy and IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, 20148 Milan, Italy; marina.marini@unibo.it

\* Correspondence: leonardo.emberti.gialloreti@uniroma2.it; Tel./Fax: +39-0672-596-614

Received: 8 January 2019; Accepted: 5 February 2019; Published: 8 February 2019

### **ABSTRACT:**

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex condition with early childhood onset, characterized by a set of common behavioral features. The etiology of ASD is not yet fully understood; however, it reflects the interaction between genetics and environment. While genetics is now a well-established risk factor, several data support a contribution of the environment as well. This paper summarizes the conclusions of a consensus conference focused on the potential pathogenetic role of environmental factors and on their interactions with genetics. Several environmental factors have been discussed in terms of ASD risk, namely advanced parental age, assisted reproductive technologies, nutritional factors, maternal infections and diseases, environmental chemicals and toxicants, and medications, as well as some other conditions. The analysis focused on their specific impact on three biologically relevant time windows for brain development: the periconception, prenatal, and early postnatal periods. Possible protective factors that might

prevent or modify an ASD trajectory have been explored as well. Recommendations for clinicians to reduce ASD risk or its severity have been proposed. Developments in molecular biology and big data approaches, which are able to assess a large number of coexisting factors, are offering new opportunities to disentangle the gene–environment interplay that can lead to the development of ASD.

## **ABSTRACT TRADOTTO**

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) è una complessa condizione che compare nella prima fase dell'infanzia, delineata da una serie di comportamenti caratteristici. L'eziologia dell' ASD non è pienamente compresa: in ogni caso corrisponde ad una interazione tra fattori genetici ed ambientali. Mentre il fattore di rischio genetico è ad oggi ben consolidato, parecchi dati supportano il contributo del fattore ambientale nella patologia. Questo articolo riassume le conclusioni di una conferenza di consenso focalizzata sul ruolo potenziale patogenetico dei fattori ambientali e sulla loro interazione con la genetica. Parecchi fattori ambientali sono stati discussi, in termini di rischio di ASD, come ad esempio l'età avanzata dei genitori, tecnologie di fecondazione assistita, fattori nutrizionali, infezioni materne e patologie, sostanze chimiche e tossiche ambientali e farmaci e anche altre condizioni. L'analisi si focalizza sul loro specifico impatto su tre finestre temporali biologiche molto rilevanti per lo sviluppo neurologico: la fase periconcezionale, pre-natale e l'immediato periodo post-natale.

Sono stati analizzati quindi possibili fattori protettivi che potrebbero prevenire o modificare una traiettoria verso un ASD. Vengono anche proposte delle raccomandazioni per i clinici per ridurre il rischio di ASD o le sue complicanze. Gli sviluppi nella biologia molecolare e l'approccio ai big data, che sono in grado di valutare un gran numero di fattori coesistenti, offrono nuove opportunità per districare l'interazione gene-ambiente che può portare allo sviluppo di ASD.

## **COMMENTO**

I disturbi dello spettro autistico (ASD) sono una complessa condizione biologica delineata da un set comune di caratteristiche comportamentali, che compaiono nelle prime fasi dell'infanzia, che riflettono un'interazione tra differenti fattori di rischio, sia genetici che ambientali. La ricerca sta facendo progressi nella comprensione dei fattori di rischio genetici ed epigenetici, mentre riguardo ai fattori ambientali c'è una minor capacità di capire come questi possano intervenire. Attualmente recenti studi hanno dimostrato che durante il periodo critico dello sviluppo del sistema nervoso centrale, la precoce esposizione a fattori ambientali, come microbi (batteri e virus), farmaci, agenti chimici e fisici, possano intaccare il normale sviluppo neurobiologico, avendo anche effetti rilevanti sull'ASD.

In questo quadro possiamo definire come ambiente esterno rispetto al feto, anche la madre. Infatti lo stato di nutrizione materna e il BMI prima della gravidanza possono essere considerati come "fattori ambientali" che possono influenzare il normale sviluppo del cervello attraverso un eccesso o un deficit di micronutrienti e fattori di crescita, che possono influenzare l'outcome del neurosviluppo della prole. In questa ottica, sia l'obesità che l'essere sottopeso possono essere associati ad un aumento dell'ASD.

In questa rassegna l'intento sarà quello di far comprendere al lettore quelle che sono le attuali scoperte sull'integrazione dell'acido folico in gravidanza, dato che il mondo



scientifico si è espresso portando pareri contrastanti. Nella mia ricerca ho trovato svariati articoli e qui vi porto quelli di maggior rilevanza. I primi due sono in contrasto rispetto all'utilizzo dei folati, ma il terzo ci viene in aiuto per farci comprendere che in realtà il folato è fondamentale per ridurre l'incidenza dell'ASD, ma dipende dalla forma in cui viene assunto.

I folati sono una famiglia di molecole fondamentali per i processi biosintetici delle cellule e in particolar modo per la sintesi di RNA e DNA. Spesso i termini "acido folico" e "folati" vengono utilizzati come sinonimi, ma hanno un significato diverso: il folato è la molecola presente negli alimenti o nel corpo, mentre l'acido folico (acido monopteroilglutammico o pteroilmonoglutammico) è la forma molecolare di sintesi presente negli integratori.

L'assunzione di acido folico nelle donne che cercano o non escludono attivamente una gravidanza viene raccomandata a partire da almeno un mese prima del concepimento e fino alla fine del primo trimestre per ridurre i rischi di difetti congeniti, come ad esempio difetti del tubo neurale visto le numerose prove di efficacia. Nel corso degli anni, sono state portate avanti campagne di sensibilizzazione e in alcuni paesi, come ad esempio gli Stati Uniti, molti alimenti di uso comune sono stati fortificati. Questo ha fatto sì che la comunità scientifica iniziasse ad interrogarsi sui suoi benefici a lungo termine per l'intera popolazione e per quanto riguarda la gravidanza, molti studi si sono soffermati sulla correlazione tra assunzione di acido folico e l'incidenza di problematiche infantili quali ad esempio l'autismo.

Nel primo articolo, il supplemento di FA (acido folico) sarebbe protettivo, mentre nel secondo, l'utilizzo prolungato per tutta la gravidanza (quindi non solo fino alla fine del I trimestre) esporrebbe ad un rischio di sovradosaggio dannoso per lo sviluppo neuronale del feto. Il terzo articolo è molto interessante perché analizza in modo approfondito quelle che sono ad oggi le evidenze sul disturbo dello spettro autistico, chiarendo l'ambiguo dubbio tra l'integrazione del folato oppure no.

Un ampio numero di studi recenti ha suggerito che ci sia effettiva connessione tra l'integrazione di acido folico, nel periodo pre-concezionale e l'aumento del rischio di ASD nelle prime fasi dell'infanzia. Un tasso significativamente alto di ASD è stato trovato nei bambini non esposti a FA, se comparato con i bambini delle madri che lo avevano preso. Al contrario alcuni apparenti risultati contrastanti, sono stati riportati da altri studi, in cui si è registrato un aumento di ASD e deterioramento cognitivo nei bambini delle madri che avevano fatto un'implementazione nella dieta di acido folico sintetico. Una possibile spiegazione a questi risultati contrastanti potrebbe venire dall'esame della diversa composizione dell'acido folico naturale, reperito da fonte alimentare (ormyltetrahydropteroylglutamato) e quello di origine sintetica (pteroylmonoglutamato). Alti livelli di FA sintetico, che dipendono dal metabolismo del fegato, potrebbero portare ad alti livelli di FA non metabolizzato e non utilizzato, quindi liberamente circolante nel sangue, che potrebbe causare cambiamenti nella trasmissione sinaptica del cervello e alla disregolazione dell'espressione di molti geni associati all'ASD.

Quello che dobbiamo in conclusione tenere presente è che nell'ASD i fattori di rischio sono plurimi, che però abbiamo la possibilità di ridurre il rischio di comparsa, intervenendo sulla madre, sia prima del concepimento che durante la gravidanza, cercando di aiutarla ad evitare l'esposizione a fattori di rischio ambientali (inquinamento, fumo, alcol) e facendo in modo che possa integrare con FA e altri micronutrienti di origine naturale (derivanti da un'alimentazione di tipo mediterraneo, ricca di cereali integrali e verdure a foglia verde) per ridurre l'ASD. Ricordiamoci inoltre che anche il periodo post natale nel bambino è caratterizzato da plasticità del cervello, quindi anche i comportamenti alimentari della madre durante il primo mese e/ o fino all'anno di vita del bambino, possono mitigare gli effetti dell'ASD delle persone affette.

## ARTICOLI CORRELATI

(A)

[Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry](#). 2019 Aug 30;94:109650. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109650. Epub 2019 May 11.

### **Association of maternal prenatal folic acid intake with subsequent risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis.**

[Guo BQ](#)<sup>1</sup>, [Li HB](#)<sup>2</sup>, [Zhai DS](#)<sup>3</sup>, [Ding SB](#)<sup>3</sup>.

#### **ABSTRACT**

##### **BACKGROUND:**

A number of studies have explored the link of antenatal folic acid (FA) intake with autism spectrum disorder (ASD) in children, with inconsistent findings. Therefore, we conducted a systematic review and meta-analysis of relevant studies to elucidate the actual association between maternal FA intake during the prenatal period and the risk of ASD in offspring.

##### **METHODS:**

PubMed, EMBASE, PsycINFO, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library were searched up to June 7, 2018, without language restriction. The random-effects model was applied to summarize results. The adjusted odds ratios (ORs) and hazard ratios (HRs) were pooled separately.

##### **RESULTS:**

Eight observational studies (a total of 13 reports; 840,776 children and 7127 cases) were included. FA intake was mainly estimated from self-report of mothers or available databases. The results of overall analysis from 6 studies (9 reports) combined by OR and 2 studies (4 reports) presenting HR showed that the likelihoods of ASD in offspring whose mothers were prenatally exposed to FA did not vary significantly compared with those in offspring of mothers without such exposure (OR = 0.91, 95% CI: 0.73-1.13 and HR = 0.66, 95% CI: 0.38-1.17, respectively). Further analysis revealed that the primary outcome of the meta-analysis was stable regardless of the study design, and not unduly affected by any single report. Additionally, no publication bias was observed, and the findings of overall analysis were in agreement with those of subgroup analyses.

##### **CONCLUSIONS:**

This study does not provide support for the association between maternal FA intake during the prenatal period and the reduced risk of ASD in children. However, in view of the types and limited number of studies in the literature, more investigation is needed to confirm the findings of this meta-analysis.

**(B)**

[Ann Nutr Metab](#). 2015;66(4):202-8. doi: 10.1159/000381925. Epub 2015 Jun 9.

## **Maternal Folate Concentration in Early Pregnancy and Newborn Telomere Length.**

[Entringer S<sup>1</sup>](#), [Epel ES](#), [Lin J](#), [Blackburn EH](#), [Buss C](#), [Shahbaba B](#), [Gillen DL](#), [Venkataramanan R](#), [Simhan HN](#), [Wadhwa PD](#).

### **ABSTRACT**

#### **BACKGROUND/AIMS:**

Telomere biology plays a fundamental role in genomic integrity and cell physiology. The newborn setting of telomere length (TL) likely has important implications for telomere dynamics over the lifespan; however, its determinants are poorly understood. Folate is essential for DNA integrity. The maternal compartment is the only source of folate for the developing fetus. We, therefore, tested the hypothesis that variation in maternal folate during pregnancy is associated with newborn TL.

#### **METHODS:**

A prospective, longitudinal study was conducted in 119 mother-newborn dyads. Eligible mothers were enrolled at 9.5 (SD  $\pm$ 2.1) weeks gestation and followed through birth. Concentrations of maternal serum folate were measured in the first trimester of pregnancy. Newborn telomere length was measured in cord blood mononuclear cells (CBMC).

#### **RESULTS:**

After accounting for the effects of other established determinants of newborn TL, each 10 ng/ml increase in maternal total folate was associated with a 5.8% increase in median TL ( $p = 0.03$ ). The median TL in newborns of mother in the lowest quartile of total folate levels was approximately 10% shorter than that of newborns of mothers in the highest folate quartile.

#### **CONCLUSIONS:**

Our findings suggest that fetal TL exhibits developmental plasticity, and provide evidence that maternal nutrition may exert a 'programming' effect on this system.

(C)

[Ital J Pediatr](#). 2017 Aug 17;43(1):74. doi: 10.1186/s13052-017-0391-7.

## **Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects.**

[Fischer M](#)<sup>1</sup>, [Stronati M](#)<sup>2</sup>, [Lanari M](#)<sup>3</sup>.

### **ABSTRACT**

The Mediterranean diet has been for a very long time the basis of food habits all over the countries of the Mediterranean basin, originally founded on rural models and low consumption of meat products and high-fat/high-processed foods. However, in the modern era, the traditional Mediterranean diet pattern is now progressively eroding due to the widespread dissemination of the Western-type economy, life-style, technology-driven culture, as well as the globalisation of food production, availability and consumption, with consequent homogenisation of food culture and behaviours. This transition process may affect many situations, including pregnancy and offspring's health. The problem of the diet during pregnancy and the proper intake of nutrients are nowadays a very current topic, arousing much debate. The Mediterranean dietary pattern, in particular, has been associated with the highest risk reduction of major congenital anomalies, like the heterogeneous class of neural tube defects (NTDs). NTDs constitute a major health burden (0.5-2/1000 pregnancies worldwide) and still remain a preventable cause of still birth, neonatal and infant death, or significant lifelong disabilities. Many studies support the finding that appropriate folate levels during pregnancy may confer protection against these diseases. In 1991 one randomised controlled trial (RCT) demonstrated for the first time that periconceptional supplementation of folic acid is able to prevent the recurrence of NTDs, finding confirmed by many other subsequent studies. Anyway, the high rate of unplanned/unintended pregnancies and births and other issues hindering the achievement of adequate folate levels in women in childbearing age, induced the US government and many other countries to institute mandatory food fortification with folic acid. The actual strategy adopted by European Countries (including Italy) suggests that women take 0,4 mg folic acid/die before conception. The main question is which intervention, between folic acid supplementation, foods fortification or both, linked to a healthy life-style and diet pattern may represent the best method in preventing NTDs. The aim of this review is to describe the actual situation in NTDs prevention, with a special attention to the Italian context concerning this delicate and controversial subject.

