

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Prevenzione primaria
delle malformazioni congenite:
attività del Network Italiano
Promozione Acido Folico**

A cura di Orietta Granata (a), Pietro Carbone (a),
Alberto Mantovani (b) e Domenica Taruscio (a)

(a) Centro Nazionale Malattie Rare

(b) Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

13/28

Istituto Superiore di Sanità

Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico.

A cura di Orietta Granata, Pietro Carbone, Alberto Mantovani e Domenica Taruscio

2013, iii, 180 p. Rapporti ISTISAN 13/28

Gli anni recenti hanno visto una crescente attenzione verso il ruolo della fase pre-concezionale nella prevenzione primaria di difetti congeniti, questo è dovuto dal ruolo giocato dalla supplementazione con acido folico. La prevenzione delle malformazioni congenite rappresenta una priorità, sia in considerazione dei dati di prevalenza, sia per le ricadute nel campo socio-sanitario come causa di mortalità e morbidità infantile. Un apporto adeguato di acido folico nel periodo peri-concezionale è un fattore importante di prevenzione del rischio di malformazioni, in particolare difetti del tubo neurale; accanto a questo il Network italiano sta sviluppando un approccio più ampio alla prevenzione primaria delle malformazioni congenite. Vengono considerati sia i fattori protettivi sia i fattori di rischio e sono affrontate criticità e aspetti innovativi: è stato sviluppato un approccio multidisciplinare raccogliendo contributi nei campi dei farmaci, dell'alimentazione, dei rischi ambientali, dei fattori genetici e degli aspetti socio-sanitari e culturali. Infine vengono presentate le recenti Raccomandazioni europee sulla prevenzione primaria delle malformazioni congenite.

Parole chiave: Folati; Difetti del tubo neurale; Salute pre-concezionale; Esiti avversi di gravidanza; Fattori di rischio; Valutazione rischio-beneficio

Istituto Superiore di Sanità

Primary prevention of congenital anomalies: activities of the italian network for folic acid promotion.

Edited by Orietta Granata, Pietro Carbone, Alberto Mantovani, Domenica Taruscio

2013, iii, 180 p. Rapporti ISTISAN 13/28 (in Italian)

In recent years attention is growing on the role of the pre-conceptual stage in the primary prevention of birth defects, due to the role of folic acid supplementation. The prevention of congenital anomalies is a priority issue, with regard to both the prevalence data and the health and social effects of socio-health since they are an important cause of infant mortality and morbidity. An adequate intake of folic acid is an important factor to prevent the risk of birth defects, mainly neural tube defects; in addition, the Italian Network is developing a more comprehensive approach to the primary prevention of congenital anomalies. Protective factors as well as risk factors are considered, targeting critical and innovative issues: a multidisciplinary viewpoint is developed, collecting contributions in the fields of drugs, food, environmental risks, genetic factors as well as community health and communication aspects. Finally, the report presents the recent European recommendations on the primary prevention of birth defects.

Key words: Foliates; Neural tube defects; Pre-conceptual health; Adverse pregnancy outcomes; risk factors; risk-to-benefit assessment

Per informazioni su questo documento scrivere a: acido.folico@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Granata O, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D (Ed.). *Prevenzione primaria delle malformazioni congenite: attività del Network Italiano Promozione Acido Folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/28).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Fabrizio Oleari*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988 (serie: *Rapporti e congressi ISTISAN*)

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Introduzione

Domenica Taruscio, Orietta Granata, Pietro Carbone, Alberto Mantovani 1

PARTE 1

Fattori protettivi delle malformazioni congenite

Biochimica dell'acido folico

Anna Maria Castellazzi..... 7

Acido folico: un caso per la valutazione integrata di benefici e rischi

Stefania Ruggeri, Francesca Baldi, Giuseppe Ugolini, Alberto Mantovani 12

Acido folico e oltre: potenziali nuove strategie per la prevenzione

Paola Franceschelli, Donna Balestra, Elia Bonomo Roversi, Ali Edris, Michele Rubini..... 23

Counselling preconcezionale: costruzione di una rete strategica per la salute riproduttiva

Francesca Filippini, Alessandra Compagni, Renata Bortolus, Federica Zantedeschi, Anna Casaro, Elena Cesari, Marco Bacchini, Eleonora Agricola, Pierpaolo Mastroiacovo 27

Promozione del counselling preconcezionale e caratteristiche delle donne: stato di avanzamento dello "Studio Acido Folico"

Renata Bortolus, Pierpaolo Mastroiacovo, Emanuele Leoncini, Fabio Parazzini, Giovanni Zanconato, Pier Paolo Benetollo e l'Italian Folic Acid Trial Study Group..... 32

"OKkio alla ristorazione" per la promozione del consumo di folati

Elena Alonzo, Giulia Cairella, Saverio Chilese, Francesca Fei, Giordano Giostra, Emilia Guberti, Elvira Lorenzo, Paolo Pierucci, Vincenzo Pontieri, Giuseppe Ugolini, Angiola Vanzo, Salvatore Requirez..... 37

Atteggiamenti e reazioni delle donne in età fertile nei confronti del counselling preconcezionale

Renata Bortolus, Nadia Oprandi, Federica Zantedeschi, Maria Scudellari, Eleonora Agricola, Stefania Ruggeri, Anna Maria Piussi, Pierpaolo Mastroiacovo 41

Valutazione delle conoscenze delle donne sulla funzione dell'acido folico in gravidanza

Maura Campoleoni, Elsa Del Bo, Chiara Ogliari, Anna Maria Castellazzi..... 46

Strumenti di comunicazione efficace per la promozione di acido folico e alimentazione ricca in folati

Stefania Ruggeri, Orietta Granata 53

Campagne dell'ASBI per la prevenzione della spina bifida

Maria Cristina Dieci 67

Iniziative del progetto "Città del ben... essere" per la promozione dell'acido folico

Maria Maddalena Palumbo, Simona Notari, Lucia Taragnoloni, Guido Monacelli 71

Aggiornamento del programma “Folati: mattoni per la vita”: il ruolo dei Social network <i>Pasquale Buonocore, Stefania Ruggeri, Marco Salvatore, Altero Aguzzi, Orietta Granata, Giuseppe Ugolini, Domenica Taruscio</i>	74
Acido folico nell’era di Internet: realtà e leggende metropolitane <i>Francesca Baldi, Giorgio Gentili</i>	78
Centro di Ascolto Malattie Rare della Regione Toscana <i>Luca Pianigiani, Cecilia Berni, Silvia Bonini, Cecilia Dell’Olio, Francesca Micalizzi</i>	81
Attività di formazione e informazione per la prevenzione primaria di difetti congeniti <i>Orietta Granata, Pietro Carbone, Domenica Taruscio</i>	85

PARTE 2

Fattori di rischio delle malformazioni congenite

Sicurezza ed efficacia dei rimedi erboristici in gravidanza <i>Antonella Smeriglio, Daniele Marcoccia, Laura Narciso, Stefano Lorenzetti, Domenico Trombetta</i>	101
Alimentazione e malformazioni congenite: prospettive per un approfondimento <i>Alberto Mantovani, Francesca Baldi, Chiara Frazzoli, Sabrina Tait</i>	108
Potenziale fattore di rischio emergente per la salute riproduttiva e le malformazioni congenite: i nanomateriali <i>Roberta Tassinari, Federica Aureli, Marilena D’Amato, Gabriele Moracci, Andrea Raggi, Francesco Cubadda, Francesca Maranghi</i>	117
Sindrome della disgenesi testicolare: un saggio prostata-mediato per individuare sostanze chimiche che potrebbero alterare lo sviluppo riproduttivo maschile <i>Daniele Marcoccia, Laura Narciso, Antonella Smeriglio, Domenico Trombetta, Stefano Lorenzetti</i>	123
Malformazioni congenite nell’area a rischio di crisi ambientale di Brindisi <i>Antonella Bruni, Emilio AL Gianicolo, Cristina Mangia, Marco Cervino, Giuseppe Latini</i>	129
Esposizione a pesticidi in Val di Non: studio epidemiologico sull’associazione tra esposizione ambientale e problemi di salute materna <i>Riccardo Pertile, Martina De Nisi, Mariangela Pedron, Francesca Rivieri, Silvano Piffer</i>	138
Approccio multidisciplinare alla gravidanza in pazienti affette da sclerosi multipla: dal counselling pre-concezionale alla nascita <i>Pietro Annovazzi, Elena Cesari, Lorena Pippolo, Maria Serena Ligato, Paola Mustoni, Angelo Ghezzi, Rita Mancini</i>	144
Ipotiroidismo e gravidanza: rischio di malformazioni congenite <i>Federica Quintarelli, Francesca Baldi, Andrea Fabbri</i>	148
Difetti del tubo neurale nella regione Oromia, Etiopia: esperienza del St. Luke Wolisso Hospital <i>Giulia Bordi, Giulia Maria Di Marzio, Anna Berti, Donatella Caserta</i>	158

PARTE 3

Raccomandazioni europee

Prevenzione primaria delle malformazioni congenite nel panorama europeo <i>Orietta Granata, Pietro Carbone, Alberto Mantovani, Domenica Taruscio</i>	167
Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite <i>Orietta Granata, Pietro Carbone, Alberto Mantovani, Domenica Taruscio</i>	175
ALLEGATO al capitolo. Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite	177

INTRODUZIONE

Domenica Taruscio (a), Orietta Granata (a), Pietro Carbone (a), Alberto Mantovani (b)

(a) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Le Malformazioni Congenite (MC) rivestono un interesse prioritario per la sanità pubblica a causa delle importanti ricadute sociosanitarie. Le MC rappresentano infatti nelle società industrializzate e in maniera crescente anche nelle società emergenti una delle principali cause di morbilità e mortalità infantile entro il primo anno di vita. Inoltre le MC non letali sovente richiedono interventi riparativi e riabilitativi e sono associate a gravi conseguenze cliniche a lungo termine, che determinano condizioni di invalidità anche grave.

Le MC sono numericamente importanti. Se considerate singolarmente, alcune di esse costituiscono eventi rari, ma globalmente è stimata una prevalenza compresa tra 3-5% dei concepiti: infatti, secondo recenti stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (1), 1 ogni 33 nati è affetto da MC. Pertanto i difetti congeniti rappresentano un problema di sanità pubblica sul quale impiegare risorse per la ricerca e la prevenzione. Accanto alla sorveglianza e ai percorsi per la diagnosi, trattamento e cura, trova centralità la prevenzione primaria, come elemento fondamentale dell'intervento socio-sanitario. Tuttavia, per attivare e avviare efficaci strategie per la prevenzione occorre considerare le evidenze scientifiche che identificano i fattori protettivi e caratterizzano i fattori di rischio. In questo ambito la ricerca è fondamentale in quanto le MC hanno per la grande maggioranza una eziologia multifattoriale, risultante da interazioni geni-ambiente, spesso non completamente note. Le MC sono un ottimo terreno per la "prevenzione traslazionale", in cui occorre creare circuiti virtuosi dalla ricerca di base alla gestione e riduzione del rischio a livello di comunità e di persona: la conoscenza attenta e puntuale dei fattori di rischio diviene, così, base per pianificare e attuare validi sistemi di prevenzione e promozione della salute della diade madre-nascituro.

Un esempio paradigmatico sono gli interventi atti a garantire, nelle donne in età fertile, l'adeguato apporto di una vitamina, l'acido folico per assicurare un adeguato livello di folatemia nel sangue materno nel periodo peri-concezionale. Le basi conoscitive mostrano come una corretta supplementazione di questa vitamina, associata ad una alimentazione corretta ed equilibrata può portare ad una riduzione del rischio di difetti del tubo neurale fino al 70% e del 20-30% per altre gravi MC. Il contenimento di problemi sanitari associati a corretti stili di vita (es. diabete gestazionale, obesità, fumo di sigaretta) può pure portare ad una importante riduzione del rischio di MC.

Questi dati ormai acquisiti impongono di potenziare ulteriormente gli interventi preventivi, alcuni dei quali sono già in atto nei sistemi sanitari più avanzati: la promozione della supplementazione periconcezionale con acido folico; la prevenzione di malattie infettive a potenziale teratogeno (rosolia, toxoplasmosi, citomegalovirus); la comunicazione sui rischi legati a fumo, alcol, obesità e diabete in gravidanza; la tutela della gestante lavoratrice; l'informazione sui rischi legati all'assunzione di alcuni farmaci in gravidanza. A questi aspetti, oramai consolidati, si aggiungono nuovi possibili interventi grazie all'incremento delle conoscenze su ulteriori fattori di rischio associati alla sicurezza alimentare e nutrizionale e all'ambiente.

Negli ultimi anni le esperienze delle campagne di formazione e informazione sulla supplementazione peri-concezionale con acido folico e il miglioramento delle conoscenze sui rischi derivanti da carenze di folati hanno dimostrato come sia importante:

- realizzare azioni sanitarie secondo metodologie appropriate basate sui principi dell'empowerment (2), dove la comunicazione emerge nel suo ruolo specifico per sviluppare salute;
- stimare la reale ricaduta dei programmi di prevenzione, con particolare attenzione alle donne in situazioni socio-culturale svantaggiate (3, 4).

Attuare azioni di provata efficacia e valutare l'impatto degli interventi intrapresi consente, infatti, di ottimizzare e orientare le scelte sanitarie per la prevenzione primaria.

Accanto alla promozione dell'acido folico il Network Italiano sta sviluppando un approccio più ampio alla prevenzione primaria delle malformazioni congenite, ciò richiede di considerare sia i fattori protettivi che i fattori di rischio, affrontando criticità e aspetti innovativi. Pertanto il Network italiano sta elaborando un approccio multidisciplinare che comprende i campi dei medicinali, dell'alimentazione, dei rischi ambientali, dei fattori genetici e degli aspetti socio-sanitari e culturali.

Infatti, lo studio di strategie per la prevenzione primaria delle MC richiede la reciproca interazione fra diversi ambiti della ricerca e della sanità pubblica che si concretizza nella creazione di reti di collaborazione, nonché l'integrazione delle varie azioni sociosanitarie in una strategia efficiente che ottimizzi l'uso delle risorse.

La prevenzione primaria delle MC è una priorità riconosciuta anche a livello della Commissione Europea, che ha recentemente finanziato un'Azione Congiunta (Joint Action) sulle MC (2011-2013) coordinata dal Network Europeo per la sorveglianza delle MC – EUROCAT.

Questo progetto, in collaborazione con il progetto EUROPLAN (*European Project for Rare Diseases National Plans Development*, www.europlanproject.eu) coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), ha prodotto un importante risultato: le "Raccomandazioni sulle politiche da prendere in considerazione per la prevenzione primaria di difetti congeniti nei piani nazionali e strategie sulle Malattie Rare". Le Raccomandazioni sono state adottate nel 2013 dal comitato di esperti della Unione Europea nel campo delle malattie rare (*European Union Committee of Experts on Rare Diseases*, EUCERD) (5).

Il CNMR, con la collaborazione del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare e di altre strutture dell'Istituto Superiore di Sanità, sta esercitando un ruolo fondamentale in questa direzione, coordinando le attività del Network Italiano Promozione Acido Folico per la prevenzione primaria di difetti congeniti. Il Network è una rete di strutture pubbliche e private, nata nel 2004 con l'obiettivo di promuovere, coordinare e rendere più visibili azioni efficaci e sicure in favore di un maggior apporto di acido folico nel periodo peri-concezionale, tutelando nello stesso tempo la popolazione da eventuali rischi derivanti da un apporto eccessivo o squilibrato della vitamina.

Inoltre le attività del Network stanno affrontando altri fattori protettivi e di rischio per le malformazioni congenite.

Da circa dieci anni sono stati organizzati dal CNMR incontri scientifici a cadenza annuale che hanno rappresentato importanti momenti di confronto fra le attività di ricerca, sorveglianza, formazione e informazione in ambito nazionale sulla prevenzione primaria delle MC.

L'obiettivo di questo rapporto è proprio quello di raccogliere i contributi più significativi emersi recentemente dalle attività del Network, con particolare attenzione agli aspetti innovativi, verso l'integrazione e l'arricchimento reciproco fra competenze diverse.

Pertanto il rapporto è stato organizzato in due sezioni principali, una sui fattori protettivi e una sui fattori di rischio secondo l'ordine in cui vengono presentati nelle Raccomandazioni europee. Tali raccomandazioni vengono infine presentate e discusse nelle conclusioni del rapporto.

Bibliografia

1. World Health Organization. *Congenital birth defects, Fact sheet N°370*. Geneva: WHO; 2012. Disponibile all'indirizzo: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/; ultima consultazione 12/11/2013.
2. Aymé S, Kole A, Groft S. Empowerment of patients: lessons from the rare diseases community. *Lancet* 2008;371(9629):2048-51.
3. Little J, Elwood H. Socio-economic status and occupation. In: Elwood JM, Little, Elwood JH (Ed.). *Epidemiology and control of neural tube defects*. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 456-520.
4. Rosano A, Del Bufalo E, Burgio A. Status socioeconomico e occorrenza di malformazioni congenite. *Epidemiologia e Prevenzione* 2008;32(1): 21-6.
5. EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) and EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development). *Primary prevention of congenital anomalies. Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases*. EURCED; 2012. Disponibile all'indirizzo http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/03/Eurocat_Reco_PrimaryPrevention.pdf; ultima consultazione 12/11/2013.

PARTE 1
Fattori protettivi delle malformazioni congenite

BIOCHIMICA DELL'ACIDO FOLICO

Anna Maria Castellazzi

Dipartimento di Scienze Cliniche, Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

Spesso acido folico e folato vengono usati come termini intercambiabili, ma possiedono un significato intrinseco diverso: con folato ci si riferisce alle molecole presenti negli alimenti o nel corpo, mentre acido folico è la forma molecolare di sintesi presente negli integratori e negli alimenti fortificati (1).

Il folato presente negli alimenti possiede molte molecole di glutammato che vanno rimosse per permetterne l'assorbimento. Ci sono alcuni fattori che possono influenzare negativamente l'assorbimento dei folati dagli alimenti quali: un deficit in zinco, in quanto gli enzimi implicati nell'assorbimento sono zinco-dipendenti; un eccessivo introito di cibi quali legumi, cavoli o agrumi, che contengono inibitori enzimatici e l'abuso di alcolici. L'acido folico contenuto negli integratori possiede una sola molecola di glutammato per cui non è inibito dai fattori sopraelencati (2).

I folati, costituiscono una famiglia di molecole che svolgono un ruolo chiave nei processi biosintetici delle cellule animali, in particolare la sintesi di RNA e DNA.

L'acido folico è insolubile nei solventi organici ed è inattivato dalla luce e dalle radiazioni ultraviolette. Il legame con il glutammato è essenziale per la sua attività biologica.

L'acido folico si forma dalla coniugazione di: 6-metilpterina + acido p-aminobenzoico (PABA) l'acido pterico, acido glutammico. L'uomo non è in grado di sintetizzare PABA, né di attaccare residui di ac. glutammico all'acido pterico, quindi i folati devono essere introdotti con la dieta. L'acido folico viene assunto nell'organismo solamente sotto forma di acido pteroilmonoglutammico. È presente nelle frattaglie (rene e fegato) e nelle verdure a foglia verde (lattuga, spinaci, broccoli), nelle uova e nei legumi.

Il metabolismo dell'acido folico inizia con la sua conversione, nelle cellule della parete intestinale, nella forma monoglutammato. Questa forma viene ulteriormente ridotta a diidrofolato (DHF) e tetraidrofolato (THF) attraverso l'azione degli enzimi folato e diidrofolato reduttasi, che richiedono entrambi NADPH come cofattore. THF prodotto acquisisce un altro atomo di carbonio dalla serina o dal formato, in posizione N5 o N10, e fornisce a sua volta atomi di carbonio per la sintesi di purina, timidina, e metionina partecipando alla sintesi e riparazione del DNA. Il folato entra come 5-metil THF nel metabolismo dell'omocisteina. Quest'ultima è utilizzata insieme alla vitamina B12 per la sintesi della metionina e partecipa ai processi di metilazione del DNA.

I 5 metil-THF poliglutammati introdotti con la dieta vengono idrolizzati a monoglutammati dalla glutammato carbossipeptidasi, assumono carica negativa e vengono quindi trasportati all'interno delle cellule attraverso il trasportatore PCTF (proton-coupled folate transporter), preferibilmente in ambiente acido a pH basso. Ciò avviene nel microambiente costituito dai microvilli intestinali a livello del digiuno. Il trasporto dei folati all'interno degli enterociti è favorito dalla creazione di uno scambio Na^+/H^+ . I folati escono dalle cellule attraverso la membrana basolaterale degli enterociti con un meccanismo che coinvolge due tipi di trasportatori: le proteine MRP (multidrug-resistance-associated protein) e le proteine ABC-legate all'ATP. Da qui i folati passano nel torrente circolatorio per raggiungere i vari organi e tessuti(3). All'interno del fegato, l'acido folico viene ridotto prima a diidrofolato (DHF) ridotto ulteriormente a tetraidrofolato in posizione 5 e 6 dalla DHFR (diidrofolato reduttasi). La

principale forma di folato ossidato all'interno delle cellule è la DHF. Il 5 metil-THF è invece la principale forma in cui si trovano i folati nei cibi e quindi nel sangue, e può a sua volta essere direttamente convertito in THF da parte della metionina sintetasi.

La funzione dei derivati THF è quella di trasportare e trasferire diverse forme di unità monocarboniose durante le reazioni biosintetiche. Le unità monocarboniose possono essere gruppi sia metil, che metilen che metenil, formil o formimino.

Queste reazioni di trasferimento di gruppi monocarboniosi sono richieste per la biosintesi di aminoacidi quali serina, metionina, glicina, colina, di nucleotidi purinici e di dTMP.

La capacità di acquisire colina e aminoacidi dalla dieta e recuperare nucleotidi purinici rende il ruolo del N⁵,N¹⁰ metilen-THF nella sintesi del dTMP, la funzione metabolica maggiormente significativa di questa vitamina. Il ruolo della vitamina B12 e del N⁵-methyl-THF nella conversione dell'omocisteina in metionina può avere un impatto significativo sulla capacità delle cellule di rigenerare il THF necessario.

I folati che entrano nel fegato hanno tre potenziali destini:

- possono essere convertiti in poliglutammati ed essere così stoccati
- possono essere escreti nella bile da dove ritornano al duodeno e al digiuno per essere successivamente riassorbiti, completando il ciclo di circolazione entero-epatica
- possono venire idrolizzati a monoglutammati e stoccati negli epatociti o trasferiti direttamente dalla vena porta epatica alla vena epatica e raggiungere il torrente circolatorio per essere poi trasportati ai tessuti periferici (4).

Data la natura idrofiliaca delle molecole dei folati, che sono cariche positivamente, c'è una bassa diffusione passiva attraverso le membrane cellulari. Pertanto sono necessari specifici trasportatori cellulari ad alta affinità e recettori di superficie per mediare il trasporto di folati nell'intestino e a livello sistemico.

I principali recettori e trasportatori dei folati nell'organismo sono:

- *RFC (Reduced Folate Carrier)*: scambiatore anionico che media il trasferimento dei folati ai tessuti periferici a pH fisiologico
- *PCTF (Proton-Coupled Folate Transporter)*: favorisce l'assorbimento intestinale dei folati a pH acido
- *FRa (Folate Receptor) e FRb*: recettori cellulari presenti nella membrana cellulare legati al glicosilfosfoinositolo (GPI). Partecipano all'endocitosi dei folati a pH neutro o medio-acido

Una volta immessi in circolazione, i folati possono incontrare barriere epiteliali che rendono difficile l'ingresso nei tessuti. Tuttavia la presenza dei recettori può facilitare il trasporto all'interno della cellula. A livello renale, i folati non legati alle proteine del sangue, vengono filtrati dal glomerulo. Nelle fasi iniziali del riassorbimento, i folati sono legati al recettore FR α , espresso sulla superficie delle cellule dell'orletto a spazzola della membrana del tubulo prossimale. Quindi i folati accumulati ad alti livelli nei reni vengono successivamente internalizzati con i loro recettori, rilasciati all'interno del citoplasma ed esportati a livello della membrana basolaterale legati a RFC (5).

A livello cerebrale i folati possono attraversare la barriera emato-encefalica e raggiungere il cervello sotto forma di 5-Metil-THF

Il plesso coroideo rappresenta la via di trasporto attivo dei folati nel liquido cerebrospinale (CSF), legati al trasportatore PCFT. Il rapporto di concentrazione di folati nel CSF rispetto al sangue è di 2-3:1. Nei soggetti con carenza di folati a livello cerebrale è stata riscontrata una carenza dei recettori per i folati, come FR α e PCTF (6).

I recettori per folati FR β , RFC e PCFT sono espressi nella placenta. FR α svolge un ruolo chiave nel trasferimento del folato dal circolo sanguigno materno al sincizio-trofoblasto PCTF

non sembra importante per il trasporto del folato attraverso la placenta, come mostrato da studi su pazienti affetti da HFM (*Hereditary Folate Malabsorption*).

L'importanza dei livelli di acido folico è legata alle alterazioni che si osservano nello sviluppo fetale, ma anche a patologie dell'età adulta. Carenze di acido folico durante la gravidanza possono portare ad anomalie nella differenziazione del tubo neurale del feto, forse per alterazione dei microtubuli, sviluppo di spina bifida o di anencefalia. Nell'età adulta la carenza di acido folico può essere causata sia da insufficiente apporto nutritivo, sia da alterazioni nei meccanismi di trasporto. Questo può comportare: anemia macrocitica cui si può accompagnare leucopenia e trombocitopenia, alterazioni della cute e delle mucose e disturbi gastrointestinali (malassorbimento e diarrea), cancro e disturbi cardiovascolari.

L'omocisteina è un amminoacido prodotto a partire all'amminoacido metionina. È in grado di superare la barriera emato-encefalica e di agire a livello cerebrale come neurotossina. Viene prodotta nella reazione di intersezione tra il pathway di trans-sulfurazione e trans-metilazione che regola la sua eliminazione (7). Il processo di trans-metilazione deriva dalla coniugazione di due pathways biochimici diversi, il pathway metabolico del folato e quello della metionina. Il folato entra nel metabolismo dell'omocisteina come 5-Metil-THF, che fornisce un gruppo metile per la conversione dell'omocisteina in metionina. La metionina endogena prodotta viene catabolizzata a S-adenosilmetionina (SAM).

SAM è un donatore di gruppi metilici che partecipa alla reazione enzimatica utilizzando un metabolita endogeno anti-ossidante dell'omocisteina chiamato GSH (glutazione). Il glutatione viene utilizzato dall'GST (glutazione S-trasferasi) che promuove l'eliminazione dell'omocisteina. Questo sottolinea l'importanza del folato nell'eliminazione dell'omocisteina attraverso il *pathway* di transmetilazione e trans-sulfurazione. Nel *pathway* di trans-sulfurazione ha un ruolo importante l'enzima metil-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR), che catalizza la metilazione del THF.

L'enzima MTHFR riveste un ruolo molto importante nel metabolismo dei folati. Ciò è ulteriormente dimostrato dal riscontro che circa il 20% di alcune popolazioni presentano polimorfismi del gene che codifica per MTHFR che correlano con una riduzione del metabolismo del folato e conseguente aumento dei livelli di omocisteina e aumento del rischio di difetti al tubo neurale. Pazienti con carenza congenita di MTHFR presentano una riduzione rilevante dei livelli di alcuni metaboliti importanti come metionina e SAM nel liquido cerebrospinale e mostrano demielinizzazione cerebrale probabilmente dovuta alla riduzione del processo di metilazione del DNA. Inoltre, la carenza di MTHFR accompagnata dalla presenza di ApoE4 può rappresentare un fattore sinergico di rischio per la malattia di Alzheimer (8).

L'aumento dei livelli circolanti di omocisteina può portare a diverse conseguenze per la salute come: Stimolazione dei recettori per NMDA (N-metil-D-aspartato), Accumulo di glutammato e deposito di beta-amiloide e neurotossicità, Rottura del DNA e perossidazione lipidica. Recentemente è stato dimostrato in modelli murini di malattia di Alzheimer e Parkinson che la carenza di folato è associata ad un aumento dei livelli di omocisteina e aumentato rischio di neuro degenerazione.

Un altro studio condotto su modelli murini mostra che la vitamina B12 o cobalamina è un cofattore indispensabile per la reazione di trans-metilazione a livello cerebrale. La carenza di folato inibisce le reazioni di trans-metilazione a livello del Sistema Nervoso Centrale, riducendo la concentrazione di SAM e determinando un accumulo di omocisteina (HCY) a livello dell'SNC. La vitamina B12 e il folato svolgono lo stesso ruolo nel metabolismo della HCY. La carenza di folato e di vitamina B12 riduce la produzione di metionina e di SAM, che si correlano ad un accumulo di HCY.

La ridotta metilazione del DNA, causata da carenza dell'acido folico, può portare anche all'insorgenza di demenza, psicosi, depressione.

Un altro metabolita dell'omocisteina, la cistationina, deriva da una reazione di condensazione della serina con HCY catalizzata dalla cistationina beta sintasi (CBS) dipendente dall'azione della vitamina B6. L'importanza a livello cerebrale dell'azione dell'enzima CBS è dimostrato dal fatto che la sua carenza può portare a omocisteinuria, una rara patologia autosomica recessiva del metabolismo della HCY caratterizzata dalla presenza di HCY nelle urine e aumentati livelli nel sangue. L'iper-omocisteinemia può comportare danni ad organi diversi, severe patologie cardiovascolari e ritardo mentale (9).

Esistono rapporti diretti tra microflora intestinale umana e livelli di folato dell'organismo. È stato dimostrato che il folato sintetizzato dai batteri nell'intestino umano viene assorbito e utilizzato dall'ospite. Il folato viene assorbito prevalentemente a livello del digiuno, ma il folato prodotto dalla microflora batterica intestinale può venire assorbito attraverso le cellule di tutto l'intestino. Tra i batteri probiotici, alcuni ceppi di Bifidobatteri hanno mostrato maggior capacità di produrre folato.

Studi *in vitro* hanno mostrato che un particolare ceppo probiotico, il *B. adolescentis* MB239 è in grado di produrre folato agli stessi livelli di pH fisiologici dell'intestino. Inoltre la produzione di folato da parte di *B. adolescentis* MB239 non è influenzata dall'aggiunta di folato esogeno, dalla presenza di carboidrati o da diversi valori di pH (10).

Uno studio *in vivo* in un modello murino ha dimostrato che la somministrazione orale di una miscela di probiotici (*B. adolescentis* MB227, MB239, MB 110) in ratti Wistar ha sia effetti probiotici che un effetto sull'aumento dei livelli di folato nell'organismo (11).

Considerando che un ridotto livello di folato è associato ad un maggior rischio di cancerogenesi, la scoperta di ceppi probiotici in grado di produrre autonomamente folato può essere utile nella protezione contro le infiammazione al colon e cancerogenesi in quanto forniscono ai colonociti un continuo apporto della vitamina. La somministrazione orale di ceppi probiotici che producono folati potrebbe essere positivo per la salute umana abbinando ai normali effetti benefici dei probiotici la capacità di aumentare i livelli organici di folato.

Bibliografia

1. Konings EJ, Roomans HH, Dorant E, Goldbohm RA, Saris WH, van den Brandt PA. Folate intake of the Dutch population according to newly established liquid chromatography data for foods. *Am J Clin Nutr* 2001;73(4):765-76.
2. Sweeney MR, McPartlin J, Weir DG, Daly S, Pentieva K, Daly L, Scott JM. Evidence of unmetabolised folic acid in cord blood of newborn and serum of 4-day-old infants. *Br J Nutr* 2005;94(5):727-30.
3. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr* 2008;87(3):517-33.
4. Tchanchou F. Homocysteine metabolism and various consequences of folate deficiency. *J Alzheimers Dis* 2006;9(4):421-7. Review.
5. Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med* 2009;11:e4.
6. Moretti P, Peters SU, Del Gaudio D, Sahoo T, Hyland K, Bottiglieri T, Hopkin RJ, Peach E, Min SH, Goldman D, Roa B, Bacino CA, Scaglia F. Brief report: autistic symptoms, developmental regression, mental retardation, epilepsy, and dyskinesias in CNS folate deficiency. *J Autism Dev Disord* 2008;38(6):1170-7. Epub 2007 Nov 20.
7. Schroecksnadel K, Frick B, Wirleitner B, Schennach H, Fuchs D. Homocysteine accumulates in supernatants of stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003;134(1):53-6.

8. Cantoni GL. The role of S-adenosylhomocysteine in the biological utilization of S-adenosylmethionine. *Prog Clin Biol Res* 1985;198:47-65.
9. Kerr MA, Livingstone B, Bates CJ, Bradbury I, Scott JM, Ward M, Pentieva K, Mansoor MA, McNulty H. Folate, related B vitamins, and homocysteine in childhood and adolescence: potential implications for disease risk in later life. *Pediatrics* 2009;123(2):627-35
10. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanoni S, Matteuzzi D, Rossi M. Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(1):179-85.
11. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanoni S, Raimondi S, Matteuzzi D, Rossi M. Administration of folate-producing bifidobacteria enhances folate status in Wistar rats. *J Nutr* 2007;137(12):2742-6.

ACIDO FOLICO: UN CASO PER LA VALUTAZIONE INTEGRATA DI BENEFICI E RISCHI

Stefania Ruggeri (a), Francesca Baldi (b), Giuseppe Ugolini (c), Alberto Mantovani (b)

(a) *Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Servizio Igiene Alimenti Nutrizione, ASL Roma C, Roma*

Introduzione: perché la valutazione rischio-beneficio

La ricerca in sicurezza alimentare ha ricevuto un forte impulso dallo sviluppo della valutazione del rischio, quale base scientifica per definire priorità e parametri per il controllo dell'alimento "dai campi alla tavola". Mentre la valutazione del rischio rappresenta in generale la struttura portante della sicurezza alimentare, in taluni casi è indispensabile tenere conto del fatto che l'alimento è, in prima istanza, veicolo di sostanze nutritive la cui riduzione e/o eliminazione potrebbe provocare effetti avversi sulla salute proprio a causa del mancato beneficio nutrizionale.

Si afferma così il paradigma della valutazione Rischio-Beneficio (R/B), da utilizzare nei casi in cui la possibilità di effetti avversi e di effetti protettivi e/o benefici sulla salute sono inevitabilmente compresenti. In genere, una valutazione R/B deve fornire una base scientifica che risponda a quesiti specifici, ad esempio, ove una valutazione preliminare indichi situazioni ambientali che possono compromettere il beneficio nutrizionale derivante dall'assunzione di un dato alimento, oppure a seguito di cambiamenti significativi nelle filiere produttive o nei regimi alimentari (1). Pertanto, l'alimentazione è un terreno privilegiato per lo sviluppo della valutazione rischio-beneficio, suscettibile di interventi per migliorarne la qualità e lo stato di salute della popolazione, ma anche soggetta a contaminazione, usi distorti ed erronei o non completamente valutati negli effetti a breve e a lungo termine.

L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA) raccomanda che la valutazione dei rischi e dei possibili benefici sia effettuata in modo da consentire una comparazione anche quantitativa e, ove possibile, sviluppare una scala (unità) comune di misura; pertanto occorre sviluppare analoghi criteri per pesare l'evidenza e identificare le incertezze, integrando criteri e approcci della sicurezza alimentare e della nutrizione. L'EFSA ha evidenziato alcuni ambiti principali per lo sviluppo della valutazione rischio-beneficio, tra cui gli alimenti che sono ad elevato rischio di contaminazione ma anche associati ad importanti apporti nutrizionali (es. pesce), e gli interventi per migliorare la qualità igienica degli alimenti, di cui però vanno considerate anche le possibili conseguenze sulla presenza di residui (2).

Uno degli ambiti principali della valutazione rischio-beneficio è costituito dagli interventi di prevenzione primaria basati sulla fortificazione di determinati alimenti base con nutrienti essenziali (oligoelementi, vitamine), che vanno valutati per i possibili rischi di un'eccessiva assunzione di tali nutrienti in gruppi di popolazione vulnerabili. In tale ambito, il documento del gruppo di lavoro EFSA sulla fortificazione degli alimenti con acido folico ha evidenziato, quale aspetto particolarmente importante, la possibile differente distribuzione di rischi e benefici in diverse fasce di popolazione (3).

Anche a prescindere da specifiche vulnerabilità (legate ad esempio all'età e al genere), le azioni di fortificazione degli alimenti estendono all'intera popolazione un intervento nutrizionale, comprendendo quindi anche la fascia che non ha problemi di carenza nonché le

eventuali fasce a rischio di eccesso. La possibilità di promuovere l'assunzione di acido folico anche mediante la fortificazione degli alimenti in Italia è stata oggetto di un'intensa discussione scientifica all'interno del network italiano che promuove l'assunzione periconcezionale di acido folico (*vedi* Area tematica ISS dedicata: www.iss.it/cnmr/acid) di cui riportiamo gli elementi principali e le conclusioni.

Folati come nutrienti essenziali

I termini “acido folico” e “folati” derivano dal latino “folium” poiché identificati per la prima volta negli spinaci e in altri vegetali a foglia; spesso questi termini vengono erroneamente usati come sinonimi, anche se indicano composti chimici diversi.

L'acido folico, o acido pteroilmonoglutammino o vitamina B9, è la molecola generata dalla coniugazione di residui di acido glutammico con acido pterico (anello pteridinico legato all'acido paraminobenzoico). È presente in quantità molto limitate negli alimenti naturali, quindi l'acido folico è essenzialmente un composto di sintesi, utilizzato per la fortificazione alimentare e nelle supplementazioni vitaminiche.

Il termine folati genericamente indica diversi composti di formula chimica simile all'acido folico, con attività vitaminica analoga, presenti negli alimenti, aventi funzione di trasferimento dell'unità monocarboniosa nel metabolismo degli acidi nucleici e degli aminoacidi. I folati sono composti poli-glutammati, cioè possiedono diverse molecole di acido glutammico, per essere assorbiti devono essere idrolizzati a mono-glutammati ad opera di enzimi, le pteroil-poliglutammino idrolasi, presenti sulla membrana baso-laterale del l'intestino tenue. I folati sono nutrienti essenziali poiché devono essere introdotti con la dieta, non essendo l'essere umano in grado di sintetizzare l'acido paraminobenzoico, né di legare i residui di glutammato all'acido pterico, passi fondamentali per la formazione dei folati. I folati sono assorbiti prevalentemente nel digiuno prossimale come pteroil-mono-glutammati, con un meccanismo di trasporto attivo influenzato dal pH, mentre ad alte concentrazioni e a dosi farmacologiche i folati vengono assorbiti mediante diffusione passiva. Nel plasma la forma predominante è il 5-metil-tetraidrofolato (5-MTHF). Dopo l'assorbimento nelle cellule il 5-MTHF viene demetilato e riconvertito in poliglutammino che rappresenta la forma di deposito. Viene, quindi, trasformato in coenzima attivo tramite due successive riduzioni, ad acido diidrofolico e tetraidrofolico.

Il tetraidrofolato, come forma attiva di folati nell'organismo, ha un importante ruolo nella biosintesi delle purine e delle pirimidine nonché nel ciclo della metilazione, mediando reazioni che portano alla formazione di metionina. Dal tetraidrofolato originano i coenzimi folici, tra loro interconvertibili, fattori chiave nel metabolismo degli aminoacidi e nella sintesi degli acidi nucleici. Ne consegue che gli effetti di una carenza di folati sono avvertiti specialmente in alcuni tessuti in fase proliferativa e di differenziazione, quindi durante l'embriogenesi e l'emopoiesi.

I folati possono interagire con il metabolismo e l'utilizzazione di altri nutrienti, come lo zinco, e soprattutto, la vitamina B12, che è uno specifico, critico cofattore per la rimetilazione della omocisteina a metionina (4).

Benefici per la salute di un corretto apporto di folati

La carenza di folati determina, a livello cellulare, uno squilibrio nella sintesi degli acidi ribonucleici con rallentata sintesi del DNA. La manifestazione clinica principale della carenza di folati è l'anemia megaloblastica, molto simile a quella causata dalla carenza di vitamina B12.

Livelli subottimali di folati sono associati ad un aumentato rischio di tumori (5). Il ruolo di un apporto ridotto di folati, tuttavia, va considerato nella complessa eziopatogenesi multifattoriale del cancro: non vi è una forte evidenza di un rapporto diretto, mentre è importante considerare le interazioni, ad es., con altri nutrienti e/o con fattori di rischio, che riducono anche l'assorbimento e/o l'utilizzo dei folati, quali l'abitudine al fumo di sigaretta e l'elevato consumo di alcolici (5, 6).

Uno status iniziale di carenza di folati porta all'aumento dell'omocisteina plasmatica, un sottoprodotto del metabolismo della metionina e della vitamina B12, la cui carenza porta a sua volta all'aumento di omocisteina. Un elevato livello di omocisteina è considerato un possibile biomarcatore di alcune patologie cronico-degenerative, tra cui le malattie cardiovascolari; tuttavia, la diretta associazione fra la riduzione dei livelli di omocisteina plasmatica e la riduzione del rischio cardiovascolare non è, al momento, sostenuta da evidenze sufficientemente solide (7).

In gravidanza è necessario un maggiore apporto di folati per far fronte a un aumento della richiesta necessario per la crescita dell'embrione e del feto (8) come durante l'allattamento per sostenere le perdite che avvengono con il latte materno.

Durante la prima fase dell'organogenesi, i folati e/o l'acido folico garantiscono il corretto sviluppo del tubo neurale, che si completa a ventotto giorni. Ovviamente, la carenza di folati non è l'unica causa delle malformazioni del Sistema Nervoso Centrale denominate Difetti del Tubo Neurale (DTN) (anencefalia, encefalocele, spina bifida) che sono patologie multifattoriali con una forte componente anche di predisposizione genetica; tuttavia, è una evidenza scientifica consolidata che livelli subottimali durante la prima organogenesi aumentano sostanzialmente il rischio di DTN (9). È necessario, quindi, che le donne in età fertile, che non escludono una gravidanza abbiano livelli di folatemia adeguati (906 nmol/L) (10).

Il principale obiettivo del Network Nazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in questi anni è stata quello di promuovere un'alimentazione ricca in folati coadiuvata dalla supplementazione con acido folico (0,4 mg/die) nella fase periconcezionale e durante i primi tre mesi di gravidanza, in modo da coprire l'intera fase della organogenesi: infatti l'efficacia della supplementazione nella prevenzione dei DTN, nonché di altri difetti congeniti è inconfontabilmente sostenuta da numerose evidenze scientifiche. (11). L'apporto di 0,4 mg/die di acido folico in gravidanza è determinante per un adeguato status dei folati durante la organogenesi e porta ad una riduzione del rischio di occorrenza e di ricorrenza per DTN tra il 50 e 70% (11, 12). L'effetto protettivo è più marcato nelle popolazioni o aree geografiche con elevata incidenza di DTN (13).

Per le donne che presentano riconosciuti fattori di rischio per DTN e altre malformazioni congenite suscettibili di riduzione del rischio con l'uso di acido folico (trattamento con farmaci antiepilettici, diabete mellito insulino-dipendente, precedenti gravidanze esitate in DTN, ecc.) è raccomandata la supplementazione periconcezionale con 4 mg/die. Questo intervento, anche se prevede dosi elevate di somministrazione con acido folico, esula dalla valutazione rischio-beneficio applicata alla sicurezza alimentare, rientrando in un ambito strettamente farmacologico (11).

Va ricordato che, anche negli scenari con beneficio più marcato, una frazione di DTN non risulta essere prevenibile attraverso l'uso di acido folico: i fattori di rischio comprendono fattori genetici, uso di farmaci (es., acido valproico usato come antiepilettico) e fattori, certamente importanti ma ancora da valutare adeguatamente, legati all'alimentazione, all'ambiente e agli stili di vita (es. obesità, carenza di zinco, esposizione a micotossine) (14).

È da rimarcare che, nonostante l'assunzione media di folati non sia ottimale (15), l'Italia ha un'incidenza di DTN (ma non di altre malformazioni congenite), nettamente inferiore a quella osservata nei Paesi anglosassoni, o mediorientali (es. la Turchia) che, invece, presentano un'alta

incidenza, dell'ordine di 0,5:1000 (12). Le cause, genetiche e/o ambientali, di questa differenza non sono ancora note. Per altre malformazioni congenite, le evidenze di prevenzione attraverso la supplementazione con acido folico sono meno robuste, ma indicano una riduzione del rischio dell'ordine del 30-50%, riguardante difetti di riduzione degli arti, malformazioni dei tratti urinario e digestivo, labiopalatoschisi con o senza palatoschisi, e alcune cardiopatie congenite (12, 16). Si tratta di malformazioni complessivamente molto più frequenti dei DTN, per cui anche se l'effetto preventivo è minore, l'impatto in termine assoluto dell'assunzione ottimale nella fase periconcezionale sarebbe considerevole.

Una stima effettuata per la situazione italiana indica che una diffusa e corretta supplementazione periconcezionale porterebbe a prevenire la nascita di 1.500 bambini malformati (12).

Folati nella dieta italiana

I folati sono contenuti anche in alimenti di origine animale quali fegato, rene, uova, alcuni tipi di formaggi; tuttavia, la fonte alimentare principale è rappresentata dagli alimenti di origine compresi alcuni frutti e dai prodotti integrali (*vedi* www.iss.it/acid).

Pertanto, le indicazioni nutrizionali finalizzate al miglioramento dello status dei folati, promuovono l'aumento del consumo di verdura e frutta perché questi alimenti hanno anche altri benefici nutrizionali: non comportano un incremento sostanziale dell'apporto calorico e sono, inoltre, ricchi di oligonutrienti (vitamine, minerali) e sostanze bioattive (antiossidanti). Il fegato e le frattaglie, di per sé ottime fonti di folati, sono tuttavia tra i principali siti di accumulo per molti contaminanti.

Alcuni lavori (17-19) hanno dimostrato che una dieta ricca di folati naturali ha lo stesso effetto dell'acido folico sintetico nell'aumentare la folatemia e nel ridurre l'omocisteinemia plasmatica: alcuni autori (20) sottolineano la necessità di rivedere, quindi, il concetto di minore biodisponibilità dei folati naturali rispetto ad acido folico.

La dieta si dimostra essere l'elemento fondamentale per l'aumento dei livelli di assunzione di folati nella popolazione anche attraverso l'assunzione di alimenti arricchiti: per questi ultimi vanno, tuttavia, considerati sia il grado di arricchimento sia la effettiva assunzione dell'alimento arricchito. Ad esempio, i tentativi di arricchire naturalmente il contenuto in folati delle uova mediante il mangime porterebbero un contributo modesto all'assunzione di folati nella popolazione generale (21).

Le indicazioni sui livelli di assunzione di folati sono state recentemente aggiornate sulla base della revisione sistematica della letteratura scientifica e dei documenti internazionali sulle raccomandazioni nel nuovo documento di sintesi dei LARN (Livelli di Assunzione Raccomandati di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana), revisione 2012. L'assunzione raccomandata per gli adulti > 18 anni è di 400 µg (0,4 mg)/die, (8).

Durante l'infanzia e l'adolescenza i LARN sono proporzionali al peso corporeo e ai fabbisogni giornalieri di un organismo in crescita: 90 µg (fino ad 1 anno), 150 µg (1-3 anni), 190 µg (4-6 anni), 260 µg (7-10 anni), 340 µg (11-14 anni), 400 µg (15-17 anni).

Per la donna in gravidanza il nuovo LARN è di 600 µg (0,6 mg)/die, per le aumentate richieste materne, da accelerata eritropoiesi, e del feto per i tessuti in rapida crescita. Il LARN durante l'allattamento è di 500 µg/die (8).

I livelli di assunzione di folati per la popolazione femminile italiana sono stati stimati sulla base alle indagini INRAN-SCAI (Istituto Nazionale per la Ricerca e gli Alimenti-Studio sui Consumi Alimentari in Italia) del 1994-1996. Lo studio ha mostrato che il 50% della popolazione femminile di età superiore ai 18 anni aveva un apporto giornaliero di folati \leq 261

µg/die; il 5% della popolazione femminile era in carenza severa di folati con un apporto ≤ 164 µg/die, dimostrando così che la dieta italiana non soddisfa completamente il fabbisogno in folati e che vi è un rischio di carenza.

Dati più aggiornati sono stati prodotti da una nuova indagine INRAN-SCAI 2005-2006 (23), da cui è risultata una significativa diminuzione del consumo di frutta e verdura (-10%) (24) che certamente non è un indicatore positivo. È attualmente in corso la valutazione dei livelli di apporto di folati nella popolazione italiana con i dati della nuova indagine INRAN-SCAI. Per valutare i livelli di assunzione in folati è stata condotta una revisione completa della banca dati del contenuto in folati degli alimenti italiani: questa nuova banca dati permetterà una valutazione dei livelli di assunzione di folati naturali (da fonti alimentari) e dei livelli di acido folico da integratori vitaminici e da alimenti fortificati.

Strategie per garantire un adeguato apporto di folati e acido folico

Per un'efficace prevenzione primaria delle malformazioni congenite occorre garantire che un apporto adeguato di folati – compresa la supplementazione con acido folico – dal momento in cui la donna programma la gravidanza o è in età riproduttiva e non la esclude attivamente, fino a tutto il primo trimestre di gravidanza, cioè al completamento dell'organogenesi.

La fascia più facile da raggiungere nella promozione della supplementazione periconcezionale con acido folico è quella delle gravidanze programmate, che in Italia rappresentano il 65% delle gravidanze totali. Purtroppo, le gravidanze non programmate (circa 35%) interessano frequentemente le fasce di popolazione più vulnerabili, e/o meno informate riguardo a stili di vita e/o fattori ambientali a rischio e quindi più difficili da raggiungere anche attraverso campagne di promozione; tuttavia il network ha prodotto materiale divulgativo liberamente scaricabile in 11 diverse lingue.

Per questi motivi la raccomandazione del Network invita alla supplementazione con 0,4 mg al giorno di acido folico – accompagnata da un'alimentazione sana ed equilibrata – tutte le donne in età fertile che non escludono una gravidanza (25). È oltremodo importante, per le donne e per gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale, individuare situazioni a rischio (una o più gravidanze precedenti con DTN, fattori metabolici, alimentari, farmacologici, ecc.) per attuare interventi di prevenzione mirati (26).

La fortificazione con acido folico delle farine di frumento, considerata come alimento base, è una strategia adottata in circa 50 Stati in tutto il mondo, quale strumento di intervento prioritario rispetto alla supplementazione per coprire tutte le donne in età fertile.

La fortificazione obbligatoria è stata adottata in diversi Paesi extra-europei, a cominciare dagli USA dove è stata introdotta nel 1998, e poi dal Canada, Israele, Cile e da numerosi altri Paesi; l'adozione della fortificazione obbligatoria è stata vivacemente discussa anche in Europa, sulla spinta di alcuni Paesi (Regno Unito, Irlanda) che ne hanno considerato la possibilità a causa della loro elevata incidenza di DTN (3).

L'obiettivo della fortificazione è quello di combattere una diffusa situazione di carenza soprattutto nelle gravidanze non programmate; nella intenzioni di chi continua a sostenerla, essa non è in contrasto con la promozione della supplementazione periconcezionale.

Negli USA, l'introduzione della fortificazione ha avuto nel tempo un effetto positivo, anche se non nella misura attesa, sull'incidenza dei DTN che si è ridotta del 25-30%, (corrispondente a circa il 50% della frazione prevenibile con acido folico); vi sono anche indicazioni di riduzioni, seppur modeste ma non trascurabili (5-20%), di altri difetti congeniti folato-sensibili, soprattutto

nella popolazione di origine latino-americana (27, 28). Tuttavia, altri dati indicano che lo status dei folati nella popolazione di origine ispanica, con forte consumo di mais, ha avuto limitati benefici della fortificazione delle farine di frumento (29); pertanto, l'osservata riduzione di incidenza delle malformazioni congenite in questo gruppo etnico potrebbe essere dovuta anche ad altri fattori, compreso il miglioramento dello status economico e culturale.

Un'alternativa alla fortificazione obbligatoria è la "fortificazione volontaria", cioè la disponibilità di alimenti fortificati sul mercato e la loro promozione mediante iniziative del settore pubblico e/o privato.

La fortificazione volontaria implica una scelta informata e consapevole del cittadino, al contrario della fortificazione obbligatoria in cui l'aumento dell'assunzione di un determinato nutriente avviene "inconsapevolmente"; per contro, i livelli di assunzione attraverso la fortificazione volontaria possono essere meno facilmente controllabili, perché esposti alle pressioni del mercato e difficilmente monitorabili. Ovviamente, come già accennato anche l'effetto della fortificazione obbligatoria sullo status dei folati dipenderà dal consumo di alimenti a base di farina di frumento, che può presentare variazioni consistenti.

Negli USA e in Canada la fortificazione obbligatoria coesiste con una diffusa disponibilità e promozione di alimenti fortificati e con la promozione della supplementazione con acido folico nel periodo periconcezionale; inoltre, vi è un diffuso consumo a scopo "salutistico" di integratori dietetici, anche in fasce diverse dalle donne in età fertile. Questa situazione ha indotto a porsi il problema dei possibili rischi di un'assunzione eccessiva di acido folico.

Possibili rischi di un eccesso di acido folico

La valutazione rischio-beneficio è indispensabile in tutti gli interventi di fortificazione obbligatoria in quanto tale strategia coinvolge l'intera popolazione, compresi soggetti particolarmente esposti (es. con un consumo frequente di integratori), o vulnerabili ad eventuali effetti indesiderati del nutriente. Ricordiamo, infatti, che per diversi nutrienti (es. vitamina A, selenio) è stato definito un limite massimo tollerabile di assunzione (*Upper tolerable intake Level, UL*), generalmente sulla base di dati clinico-epidemiologici nell'essere umano (1).

Il problema della valutazione scientifica della sicurezza dell'acido folico merita, pertanto, adeguata attenzione dal punto di vista scientifico (3) e a prescindere dalla sua accettabilità nel contesto Europeo in quanto azione preventiva che ridurrebbe la capacità di scelta del cittadino.

Fino ai primi anni del 2000, l'acido folico è stato considerato una vitamina "relativamente sicura".

Nel 2000 lo *Scientific Committee on Food* (SCF) ha valutato l'UL dei folati (4); la valutazione dello SCF rappresenta il documento più aggiornato in ambito internazionale. Pur tenendo conto di altri effetti per i quali è ben difficile definire una relazione dose-risposta (ipersensibilità, interazioni con farmaci), l'UL per i folati è stato definito a 1000 µg/die (acido folico equivalenti), sulla base di un effetto indiretto che presuppone la carenza di un'altra vitamina: un eccesso di folati può mascherare l'anemia indotta, quale primo sintomo, dalla carenza di vitamina B12 e questo a sua volta può permettere lo sviluppo dei gravi e irreversibili danni neurologici che rappresentano l'effetto più a lungo termine di tale carenza.

L'UL per i bambini e adolescenti è lo stesso per gli adulti, corretto sulla base della superficie corporea: infatti, non vi sono dati per valutare una eventuale specifica vulnerabilità dell'organismo immaturo all'eccesso di folati. Come puntualizzato dallo stesso SCF, l'UL è definito su base cautelativa, per un effetto avverso su fasce particolarmente vulnerabili; infatti la carenza di vitamina B12 è un problema diffuso nella popolazione sopra i 65 anni, nelle persone che seguono un'alimentazione vegana, e nei soggetti affetti da patologie gastriche con

deterioramento della mucosa (es. la gastrite) che porta ad un malassorbimento di vitamina B12 (30).

Una serie di studi sperimentali ed epidemiologici successivi alla valutazione dello SCF ha posto l'attenzione su un effetto di maggiore impatto per la sanità pubblica, ovvero la possibilità che un eccesso di acido folico possa promuovere la trasformazione maligna di lesioni benigne frequenti, in particolare a carico del tratto colon-rettale.

Queste più recenti preoccupazioni riguardano esclusivamente la forma sintetica acido folico presente negli alimenti fortificati: infatti questa forma può passare immodificata attraverso i diversi passaggi del metabolismo e portare ad un'esposizione diretta della cellula all'acido folico stesso e non alle forme fisiologiche biologicamente attive (es. 5 e 5,10-metilene tetraidrofolato) (31). La comparsa di livelli significativi di acido folico libero nel siero di soggetti consumatori di alimenti fortificati è stata dimostrata da studi di biomonitoraggio negli USA (32).

Pertanto, le preoccupazioni nei confronti della fortificazione, sia generalizzata sia volontaria, possono essere così riassunte:

- a) Interferenze con la vitamina B12 nella popolazione anziana
dopo un decennio dall'adozione della fortificazione generalizzata, coesistente con la fortificazione volontaria, nella popolazione degli USA sopra i 65 anni è comparsa una frazione non trascurabile (circa 5%) con alta folatemia e iperomocisteinemia accompagnata da bassi livelli di vitamina B12, nonché elevato rischio di anemia e deficit cognitivo (33, 34): è stata anche osservata una possibile correlazione fra acido folico non metabolizzato, anemia e problemi cognitivi (35). A questo si aggiunge un dato di non facile interpretazione, ovvero l'inattesa prevalenza (superiore al 5%) di carenza di vitamina B12 in donne canadesi in età fertile 9 anni dopo l'inizio della fortificazione (36);
- b) Evidenze biologicamente plausibili di un'azione di acido folico ad alti livelli come possibile promotore tumorale
La plausibilità biologica risiede nei dati, oramai piuttosto numerosi, che mostrerebbero un effetto protettivo dell'acido folico nei confronti delle cellule in rapida replicazione, emopoietiche, embrionali, nonché tumorali: ad es., le cellule tumorali di origine epiteliale hanno un'alta espressione del recettore dei folati alfa (37). Studi su roditori evidenziano un effetto promotore sull'insorgenza di cancro del colon, anche se a dosi molto alte, superiore ad una realistica assunzione umana (3). I possibili meccanismi dell'effetto di promozione tumorale comprendono sia gli effetti epigenetici, ad es. la modulazione dei microRNA, di una carenza o di un eccesso di folati (38) e la possibile inibizione dell'attività delle cellule *natural killer*: quest'ultima è stata osservata in associazione con livelli elevati nel siero di acido folico ma non di folati totali (39).

Gli studi dell'ultimo decennio hanno considerevolmente aggiornato e ampliato lo spettro dei possibili effetti avversi associati all'eccesso di folati, segnatamente di acido folico, e rafforzano la necessità di non sorpassare l'UL, soprattutto in fasce vulnerabili di popolazione come i soggetti sopra i 60 anni, ove la frequenza di noduli benigni del tratto distale dell'intestino è notevole. Per contro i dati non hanno una coerenza e robustezza tali da portare ad una riconsiderazione dell'UL. In molti casi i biomarcatori utilizzati per misurare i livelli di folati sono diversi (es. folati negli eritrociti, nel siero, nel plasma) e solo pochi studi considerato il biomarcatore potenzialmente significativo, cioè l'acido folico libero (32, 39).

Le attuali evidenze scientifiche non sono ancora in grado di chiarire i complessi meccanismi di azione dell'acido folico sia per quanto riguarda gli effetti protettivi che quelli avversi; il ruolo duale dell'acido folico nei confronti del cancro sembra essere legato a tre variabili: la dose, la durata e la finestra dell'esposizione e le caratteristiche dei gruppi e/o dei soggetti esposti (40).

Rimane, infine, da discutere se, e in quali situazioni, la fortificazione può portare a superare l'UL. Si possono evidenziare due situazioni a rischio:

1. ove coesistano, come negli USA, la fortificazione generalizzata delle farine e la promozione, mediante campagne di informazione e pubblicitarie, della fortificazione volontaria. Questo può portare a considerevoli e relativamente rapidi cambiamenti nella assunzione di folati, con un brusco aumento della frazione di popolazione, anche anziana, a rischio di eccesso (31);
2. la fortificazione obbligatoria della farina di frumento a livelli raccomandati in altri Paesi potrebbe portare a superare l'UL in una frazione consistente dei consumatori italiani, sulla base delle seguenti considerazioni: i) l'assunzione basale media di folati in Italia (Paese in cui non vi è un consumo diffuso di alimenti fortificati) stimabile nell'ordine di $\geq 0,3$ mg/die) più elevato nei consumatori abituali di lievito di birra (15, 41); ii) le caratteristiche diversità macroregionali fra i consumi alimentari in Italia; iii) la necessità di considerare i quartili-quintili estremi, e non solo i valori medi, nella valutazione dell'esposizione; iv) le differenze nei consumi alimentari legate all'età e al genere, particolarmente importanti per l'acido folico ove rischi e benefici sono diversi per le differenti fasce di popolazione.

Al contrario della fortificazione, ad oggi non vi è alcuna prova a sostegno di un'associazione fra i possibili effetti avversi causati da eccesso di acido folico con la supplementazione periconcezionale al dosaggio raccomandato. La supplementazione, infatti, è specificamente indirizzata ad una fascia di popolazione con fabbisogni maggiori e ha durata limitata.

Oltre alla supplementazione con acido folico, un'efficace prevenzione dei difetti congeniti poggia sia sulla consapevole adozione di comportamenti e stili di vita salutari, sia sulla valutazione e gestione dei rischi legati agli alimenti e all'ambiente (in accordo con il nuovo concetto di "sicurezza alimentare sostenibile" mirata alla tutela delle generazioni a venire) (42).

Conclusioni

Incrementare l'assunzione di folati attraverso un'alimentazione completa ed equilibrata e ridurre il rischio di carenza nella popolazione generale è un importante obiettivo di sanità pubblica; infatti l'alimentazione da sola non assicura un'adeguata prevenzione dei difetti congeniti. Vi è una frazione di gravidanze che – per complessi fattori genetico-ambientali tuttora in gran parte non identificati- è particolarmente sensibile all'assunzione di folati; tale frazione comprende una componente maggioritaria dei DTN e una -percentualmente minore, ma importante in termini assoluti – di altre malformazioni. Per la protezione della frazione di gravidanze maggiormente vulnerabili è fondamentale diffondere la corretta supplementazione periconcezionale. L'uso della supplementazione con acido folico da parte delle donne in età fertile che non escludono attivamente la procreazione può proteggere anche le gravidanze non programmate, associata a corretti stili alimentari e di vita.

Per contro, la fortificazione generalizzata di alimenti di base, come la farina di frumento, o la diffusione generalizzata di alimenti fortificati, ad esempio promossi da *health claims*, non forniscono sufficienti garanzie nei confronti di un superamento dell'UL da parte di consistenti gruppi di popolazione. Studi effettuati nell'ultimo decennio suggeriscono che un eccesso di acido folico può essere associato a rischi non trascurabili, in primo luogo la promozione del cancro del colon; un approccio ragionevolmente cautelativo porta, pertanto, a non adottare la fortificazione generalizzata (o la promozione della fortificazione volontaria) considerando le incertezze e i motivi di preoccupazione indicate dai dati disponibili (3, 26, 40, 43).

Le due strategie di elezione per l'ottimizzazione dei benefici e la riduzione dei rischi - promozione di stili alimentari corretti e diffusione della supplementazione periconcezionale - potrebbero essere integrate, in prospettiva, dalla disponibilità di alimenti naturalmente arricchiti di folati. Ulteriori ricerche in questo campo potrebbero fornire alternative efficaci e sicure alla fortificazione.

Ringraziamenti

Il lavoro è stato effettuato nell'ambito del progetto "Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante acido folico: valutazione rischi-benefici, sorveglianza degli esiti, formazione e comunicazione" (fasc. 8M14) coordinato dall'ISS e finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute.

Bibliografia

1. Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F (Ed.). *Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/50).
2. European Food Safety Authority Scientific Committee. Guidance on human health risk-benefit assessment of food. *EFSA Journal* 2010; 8(7)1673. (41 pp).
3. European Food Safety Authority. *ESCO Report on analysis of risks and benefits of fortification of food with folic acid*. Parma: EFSA; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/3e.pdf>; ultima consultazione al 1/3/2013.
4. European Commission - Scientific Committee on Food. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of folate*. Brussel: European Commission; 2000. (SCF/CS/NUT/UPPLEV/18). Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80e_en.pdf; ultima consultazione al 1/3/2013.
5. World Cancer Research Fund International. *The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. London: WCRF International; 2007.
6. Hamid A, Wani NA, Kaur J. New perspectives on folate transport in relation to alcoholism-induced folate malabsorption-association with epigenome stability and cancer development. *FEBS J* 2009;276(8):2175-91.
7. Ciaccio M, Bellia C. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk: effect of vitamin supplementation in risk reduction. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5(1):30-6.
8. Società Italiana Nutrizione Umana. *LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012*. Bologna; SINU; 2012. Disponibile all'indirizzo: http://www.sinu.it/documenti/20121016_LARN_bologna_sintesi_prefinale.pdf; ultima consultazione 1/3/2013.
9. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl): S101-11; discussion S112-5.
10. Colapinto CK, O'Connor DL, Dubois L, Tremblay MS. Folic acid supplement use is the most significant predictor of folate concentrations in Canadian women of childbearing age. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37(2):284-92.
11. Taruscio D, Salerno P. Acido folico e difetti congeniti: evidenze scientifiche e strategie di sanità pubblica. In: Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Registro Nazionale Malattie Rare*:

- malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/34). p. 1-9.
12. Pierini A, Bianchi F, Minichilli F, Bianca S, Calzolari E, Scarano G, Tenconi R, Agazio E, Salerno P, Taruscio D. Malformazioni congenite sensibili all'acido folico: l'andamento del fenomeno in Italia. In: Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporto ISTISAN 06/34). p. 48-67.
 13. Heseke HB, Mason JB, Selhub J, Rosenberg IH, Jacques PF. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. *Br J Nutr* 2009;102:173-80.
 14. Mantovani A, Baldi F. Fattori di rischio associati all'alimentazione e difetti del tubo neurale non prevenibili tramite AF. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.) *Convegno annuale. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9 ottobre 2009. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (ISTISAN Congressi 09/C8). p. 10.
 15. Ruggeri S, Rossi E, Carnovale E. Aspetti nutrizionali dei folati. In: Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporto ISTISAN 06/34). p. 11-40.
 16. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:8-15.
 17. Brower IA, van Dusseldorp M, West EC, Meyboom S, Thomas CMG Duran M (1999). Dietary folate from vegetables and citrus fruit decreases plasma homocysteine concentrations in humans in a dietary controller trial. *J Nutr* 129: 1135: 1139.
 18. Ruggeri S, Zappacosta B, Ricci R, Persichilli S, Mistura L, Turrini A, Camilli E, Mastroiacovo P, Carnovale E. Natural folate versus supplements: effect on plasma homocysteine and RBC folate in healthy adults. *Ann Nutr Metab* 2003; 47:632.
 19. Sanderson P, McNulty H, Mastroiacovo P, McDowell IF, Melse-Boonstra A, Finglas PM, Gregory JF 3rd; UK Food Standards Agency. Folate bioavailability: UK Food Standards Agency workshop report *Br J Nutr* 2003;90(2):473-9.
 20. Gregory JF. Dietary folate in a changing environment: bioavailability, fortification, and requirements (2004). *J Food Sci*, 69: 59- 65.
 21. Hoey L, McNulty H, McCann EM, McCracken KJ, Scott JM, Marc BB, Molloy AM, Graham C, Pentieva K. Laying hens can convert high doses of folic acid added to the feed into natural folates in eggs providing a novel source of food folate. *Br J Nutr* 2009;101:206-12.
 22. Flynn A, Hirvonen T, Mensik GB, Ockè MC, Serra Majen L, Stos K, Szponar L, Tetens I, Turrini A, Fletcher R, Wildermann. Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res* 2009;12;53.
 23. Leclercq C, Arcella D, Piccinelli R, Sette S, le Donne C, Turrini A. The Italian Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005-2006: main results in term of food consumption. *Public Health Nutr* 2008;12:1-29.
 24. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, Arcella D, Turrini A, Leclercq C. INRAN-SCAI 2005-6 Study Group. The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06--part 1: nutrient intakes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(12):922-32.
 25. Centro Nazionale Malattie Rare. *Raccomandazione del Network Promozione AF*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/binary/acid2/cont/raccomandazione.pdf>; ultima consultazione 6/3/2012.
 26. Taruscio D, Carbone P, Granata O, Baldi F, Mantovani A. Folic acid and primary prevention of birth defects. *Biofactors* 2011;37(4):280-4.

27. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:285S-288S.
28. Canfield MA, Collins JS, Botto LD, Williams LJ, Mai CT, Kirby RS, Pearson K, Devine O, Mulinare J; National Birth Defects Prevention Network. Changes in the birth prevalence of selected birth defects after grain fortification with folic acid in the United States: findings from a multi-state population-based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 679-89.
29. Fleischman AR, Oinuma M. Fortification of corn masa flour with folic acid in the United States. *Am J Public Health* 2011;101(8):1360-4.
30. Allen LH, Rosenberg IH, Oakley GP, Omenn GS. Considering the case for vitamin B12 fortification of flour. *Food Nutr Bull* 2010;31(1 Suppl):S36-46.
31. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr* 2008;87:517-33.
32. Bailey RL, Mills JL, Yetley EA, Gahche JJ, Pfeiffer CM, Dwyer JT, Dodd KW, Sempos CT, Betz JM, Picciano MF. Serum unmetabolized folic acid in a nationally representative sample of adults ≥ 60 years in the United States, 2001-2002. *Food Nutr Res* 2012;56.
33. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007;85:193-200.
34. Selhub J, Morris MS, Jacques PF. In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:19995-20000.
35. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. () Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1733-44.
36. Ray JG, Goodman J, O'Mahoney PR, Mamdani MM, Jiang D. High rate of maternal vitamin B12 deficiency nearly a decade after Canadian folic acid flour fortification. *QJM* 2008;101:475-7.
37. Kelemen LE. The role of folate receptor alpha in cancer development, progression and treatment: cause, consequence or innocent bystander? *Int J Cancer* 2006;19:243-50.
38. Shookhoff JM, Gallicano GI. A new perspective on neural tube defects: folic acid and microRNA misexpression. *Genesis* 2010;48:282-94.
39. Troen AM, Mitchell B, Sorensen B, Wener MH, Johnston A, Wood B, Selhub J, McTiernan A, Yasui Y, Oral E, Potter JD, Ulrich CM. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J Nutr* 2006;136:189-94.
40. Baldi F, Galvano F, Mantovani A, Pizzamiglio V, Pontieri V, Ruggeri S. Acido folico: rischio-beneficio di interventi di fortificazione degli alimenti. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F (Ed.). *Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/50)p. 33-46.
41. Mantovani A, Baldi F. AF: nuovi aspetti nella valutazione rischio-beneficio. In: Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporto ISTISAN 06/34). p. 41-7.
42. Frazzoli C, Petrini C, Mantovani A. Sustainable development and next generation's health: a long-term perspective about the consequences of today's activities for food safety. *Ann Ist Super Sanita* 2009;45:65-75.
43. Hoekstra J, Verkaik-Kloosterman J, Rompelberg C, van Kranen H, Zeilmaker M, Verhagen H, de Jong N. (2008). Integrated risk-benefit analysis: method development with folic acid as example. *Food Chem Toxicol* 2008;46:895-909.

ACIDO FOLICO E OLTRE: POTENZIALI NUOVE STRATEGIE PER LA PREVENZIONE

Paola Franceschelli, Donna Balestra, Elia Bonomo Roversi, Ali Edris, Michele Rubini.
Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgico-Specialistiche, Università di Ferrara. Ferrara

Introduzione

L'importanza della supplementazione con Acido Folico (AF) durante il periodo periconcezionale è ampiamente nota. È vasto infatti il numero di evidenze sperimentali che mostrano come l'assunzione di 400 µg/die di AF nella prima gravidanza abbia un ruolo fondamentale nella riduzione del rischio di insorgenza delle malformazioni congenite quali i difetti di chiusura del tubo neurale (Difetti del Tubo Neurale, DTN) e le Schisi OroFacciali (SOF).

Inoltre, nuove ricerche sperimentali suggeriscono che l'assunzione di Acido Folico possa avere un ruolo importante anche nella prevenzione di alcune patologie cardiovascolari, dell'osteoporosi, del morbo di Alzheimer e dell'insorgenza di alcune neoplasie.

I DTN e le SOF sono malformazioni congenite con eziologia multifattoriale, causate dall'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali. Il riscontro di bassi livelli ematici di folati durante il primo trimestre di gravidanza è considerato essere un rilevante fattore di rischio ambientale.

Con il termine "folati" si indica in maniera piuttosto generale un gruppo di vitamine B essenziali, che giocano un ruolo fondamentale nei processi di sintesi e metilazione del DNA, oltre che nel metabolismo degli amminoacidi.

L'AF è una forma ossidata e sintetica di folato. È altamente stabile, presenta bassi costi di produzione e, per tali caratteristiche, costituisce la principale forma farmaceutica di folato.

L'AF di per sé non è biologicamente attivo, ma necessita di essere ridotto a Tetraidrofolato (THF) da parte dell'enzima Diidrofolato Reduttasi (DHFR), e di essere poi convertito per opera della Metilene-THF-Reduttasi (MTHFR) in 5-metil-THF, che costituisce la principale forma di folato attivo nell'organismo.

Nell'uomo, la biodisponibilità dell'AF è limitata dalla saturazione dell'enzima DHFR, espresso prevalentemente nel fegato e nell'intestino; livelli di assunzione di AF superiori a 200 µg/die si accompagnano infatti alla presenza nel circolo sanguigno di AF Non Metabolizzato (AFNM).

Potenziali effetti collaterali dell'acido folico

Sono sempre più numerosi i sospetti che l'assunzione di alte dosi di AF, e la conseguente presenza in circolo di AFNM, possa essere associata ad effetti indesiderati o avversi:

1. Mascheramento della carenza di vitamina B12

Diversi studi hanno suggerito che supplementazioni ≥ 5000 µg/die di AF mascherino la deficienza di vitamina B12 in pazienti con anemia perniziosa; prevenendo lo sviluppo di

anemia ritardano infatti la diagnosi, consentendo il progredire dei sintomi neurologici correlati a tale carenza vitaminica (Krista *et al.*, 2011).

2. Alterazioni epigenetiche

Recentemente l'attenzione si è concentrata sulla possibilità che la supplementazione con AF possa essere associata a modifiche del profilo epigenetico di cellule e tessuti, in particolare in riferimento alla metilazione del DNA genomico. È ampiamente condiviso che alterazioni epigenetiche rivestano un ruolo chiave nelle interazioni gene-ambiente, e che possano essere coinvolte nell'eziologia di un ampio spettro di condizioni multifattoriali quali tumori, malformazioni congenite e patologie neurologiche (Krista *et al.*, 2011). Studi epigenetici sono ampiamente diffusi in ambito oncologico, e alterazioni del profilo di metilazione genomica sono stati riscontrati in numerosi tumori (Esteller *et al.*, 2008; Sharma *et al.*, 2009; Miremadi *et al.*, 2007). Ci sono evidenze che diete ricche in folati siano associate a riduzione del rischio di sviluppo del cancro, ed è stato recentemente suggerito che l'AF possa prevenire alcuni tipi di tumore ma anche promuovere lo sviluppo di altre neoplasie. È stato infatti ipotizzato che l'assunzione di AF possa prevenire la tumorigenesi fornendo sufficienti gruppi metilici e permettendo pertanto il mantenimento del corretto profilo di metilazione genomica e favorendo i meccanismi di riparazione del DNA. D'altro canto si ritiene che, durante le fasi iniziali della cancerogenesi, alte concentrazioni di AF possano promuovere la crescita tumorale. (Ciappo *et al.*, 2009; Krista *et al.*, 2011).

3. Alterazioni dell'attività NK

La relazione tra folati e funzione immunitaria è stata oggetto di uno studio condotto in USA, Paese nel quale è applicata la fortificazione con AF delle farine di graminacee. Lo studio ha evidenziato che, in donne con bassa assunzione di folati dalla dieta, la supplementazione con AF si accompagnava a miglioramento della funzionalità NK. Tuttavia, in donne con dieta ricca di folati e supplementazione con AF, caratterizzate anche dalla presenza in circolo di AFNM, l'attività citotossica delle cellule NK risultava significativamente ridotta (Troen *et al.*, 2006). Questa evidenza suggerisce che alti livelli di AF e la conseguente presenza di AFNM in circolo, potrebbero avere effetti controproducenti sulla funzione immunitaria, e conduce ad ipotizzare che tali effetti, alterando l'attività NK, potrebbero influenzare le componenti del sistema immunitario coinvolte nei meccanismi di tolleranza materno-fetale durante la gravidanza.

4. Eventi avversi nello sviluppo embrionale murino

Recenti evidenze sperimentali in modelli murini indicano che alte assunzioni di AF durante la gravidanza sono associate ad effetti avversi nello sviluppo fetale del topo, in maniera dipendente dalla lunghezza del periodo di esposizione e dell'attività MTHFR materna (Pickell *et al.*, 2011). In alcuni ceppi murini con tendenza a sviluppare DTN è stato riscontrato che la prolungata somministrazione di AF durante la gravidanza influisce negativamente sullo sviluppo embrionale e sulla chiusura del tubo neurale (Marean *et al.*, 2011). Nel complesso queste evidenze, seppur ottenute solo in modelli murini, suggeriscono che gli effetti della supplementazione in gravidanza con AF possano variare ampiamente in relazione al profilo genetico.

5. Deplezione da esposizione a UV-A

Un ulteriore fattore che può potenzialmente abbassare il livello ematico dei folati è l'esposizione alla luce solare ultravioletta (UV); recenti studi mostrano infatti che la radiazione UV ha la capacità di degradare i folati presenti nel sangue e nella pelle. In particolare, mentre le radiazioni UV-B (280-315 nm) non sono in grado di penetrare fino alla circolazione cutanea e di alterare perciò i livelli ematici di folati (Borradale *et al.*,

2012), le radiazioni UV-A (315-400 nm) sono in grado di penetrare la barriera cutanea e arrivare fino alla circolazione del derma causando la fotolisi dell'Acido Folico, che viene scisso in acido p-aminobenzoilLglutammico e in 6-formilpterina. Studi in vivo (Fukuwatari *et al.*, 2009) hanno mostrato come i livelli di AF nel sangue di donne che erano state precedentemente supplementate calino in maniera evidente dopo l'esposizione a radiazioni UV-A.

Metilfolato: una potenziale alternativa all'acido folico

Il metilfolato (6S-5-Methyl-THF) è un folato naturale che costituisce il 98% dei folati presenti nel plasma. Studi di biodisponibilità hanno evidenziato che la supplementazione con metilfolato sia tanto efficace quanto quella con AF nel migliorare i livelli di folati nell'organismo (Wright *et al.*, 2010).

Differentemente dall'AF, il metilfolato non necessita di essere biotrasformato da parte dell'enzima DHFR per divenire attivo. Pertanto, la biodisponibilità di metilfolato non è limitata dalla saturazione di tale enzima e la sua assunzione non comporta la presenza di forme non metabolizzate nel sangue. Inoltre, il metilfolato non risente di polimorfismi funzionali nei geni MTHFR e DHFT, che invece condizionano l'efficacia dell'AF (Czeizel *et al.*, 2011).

Comparato all'AF, il metilfolato possiede un minor rischio di interazione con farmaci inibitori della DHFR (es. Metotrexate), e presenta meno probabilità di mascherare i sintomi ematologici conseguenti a carenza di vitamina B12 in pazienti con anemia perniciosa (Czeizel *et al.*, 2011; Pietrzik *et al.*, 2010).

Inoltre, il metilfolato è stabile all'esposizione alla luce visibile e alle radiazioni UV-A, che invece degradano l'AF (Borradale *et al.*, 2012). Pertanto, in condizioni di esposizione alla luce solare, la supplementazione con metilfolato assicura una stabilità di livelli di folati ematici che non può essere garantita dall'AF.

Conclusioni

La supplementazione con AF nel periodo periconcezionale è ritenuta una profilassi efficace per la riduzione del rischio di occorrenza e ricorrenza di malformazioni congenite, soprattutto dei DTN. Benché l'assunzione di AF, soprattutto ad alte dosi, possa accompagnarsi alla presenza in circolo di AFNM e in modelli murini siano documentate alterazioni dello sviluppo embrionale, attualmente nell'uomo non si dispone di studi che abbiano dimostrato l'associazione dell'AF ad effetti avversi.

Alcuni punti deboli della supplementazione con AF, quali la mascherazione della deficienza di vitamina B12, le alterazioni della funzione immunitaria, l'instabilità agli UV-A, la limitata biodisponibilità conseguente alla soglia di attività DHFR, e la dipendenza da polimorfismi genetici, suggeriscono che la funzione protettiva conferita verso lo sviluppo di malformazioni congenite potrebbe convenientemente essere sostituita con la supplementazione con un folato naturale, quale il metilfolato. Questa possibilità andrebbe presa in considerazione ed esplorata con adeguati studi sperimentali, in quanto potrebbe potenzialmente consentire un avanzamento nell'efficacia delle misure di prevenzione primaria delle malformazioni congenite.

Bibliografia

- Borradale DC, *et al.* Folate degradation due to ultraviolet radiation: possible implications for human health and nutrition. *Nutr Rev* 2012;70(7):414-22.
- Ciappo E, *et al.* Folate and carcinogenesis basic mechanism. In: Bailey LB (ED.). *Folate in health and disease*. 2 ed. CRC Press; 2009. p. 235-262.
- Czeizel A.E. *et al.* Prevention of Neural-Tube Defects with Periconceptional Folic Acid, Methylfolate, or Multivitamins? *Ann Nutr Metab* 2011;58:263-71.
- Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1148-59.
- Fukuwatari T, *et al.* Effects of UV-A irradiation on the concentration of folates in human blood. *Biosci Biotech Bioch* 2009;72:322-7.
- Krista SC, *et al.* Folic acid food fortification – its history, effects, concerns, and future directions. *Nutrients* 2011;3:370-84.
- Marean A, *et al.* Folic acid supplementation can adversely affect murine neural tub closure and embryonic survival. *Hum Mol Genet* 2011; 20(18): 3678-83.
- Miremadi A, *et al.* Cancer genetics of epigenetic genes. *Hum Mol Genet* 2007;16:R28-R49.
- Pickell L, *et al.* High intake of folic acid distrupts embryonic development in mice. *Birth Defects Research (Part A)* 2011;91:8-19.
- Pietrzik K, *et al.* Folic acid and L-5-Methyltetrahydrofolate, comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(8):535-48.
- Sharma S, *et al.* Epigenetics in cancer. *Carginogenesis* 2009;31:27-36.
- Troen AM, *et al.* Unmetabolizes folic acid in plasma is associated with reduced naturl killer cell citotoxicity among postmenopausal women. *J Nutr* 2006;136:189-94.
- Wright AJA, *et al.* Comparison of (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid v. folic acid as the reference folate in longer-term human dietary intervention studies assessing the relative bioavailability of natural food folates: comparative change in folate status following a 16-week placebo-controlled study in healthy adults. *British Journal of Nutrition* 2010;103:724-9.

COUNSELLING PRECONCEZIONALE: COSTRUZIONE DI UNA RETE STRATEGICA PER LA SALUTE RIPRODUTTIVA

Francesca Filippini (a), Alessandra Compagni (a), Renata Bortolus (a,e), Federica Zantedeschi (a), Anna Casaro (b), Elena Cesari (c), Marco Bacchini (d), Eleonora Agricola (e), Pierpaolo Mastroiacovo (e)

(a) *Dipartimento Direzione Medica Ospedaliera e Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

(b) *Consultorio Familiare, ULSS 16, Padova*

(c) *Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale di Gallarate, Gallarate*

(d) *Federfarma Veneto, Mestre*

(e) *Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Roma*

Introduzione

Il Counselling Preconcezionale (CP) può essere definito come uno spazio di attenzione non episodico, integrato nell'attività clinica quotidiana, in cui il sanitario di fiducia, utilizzando le proprie conoscenze scientifiche e le proprie abilità comunicative, propone alla donna (coppia) aperta alla procreazione una o più raccomandazioni per ridurre i rischi biomedici, comportamentali e sociali associati agli Eventi Avversi della Riproduzione (EAR), tenendo conto dei suoi valori, dei suoi stili di vita, della sua storia clinica e riproduttiva (1). Gli EAR comprendono qualsiasi patologia che impedisca il concepimento, il regolare decorso della gravidanza o il suo normale esito (sterilità, subfertilità, pre-eclampsia, diabete gestazionale, patologie placentari, malattie congenite, malformazioni, prematurità, paralisi cerebrali, morte improvvisa del lattante, alcuni tumori congeniti, ecc.). Le cause sono ancora poco conosciute ma sono noti alcuni fattori di rischio che sono in grado, individualmente o interagendo tra loro, di condizionarne l'insorgenza.

Considerando che l'organogenesi avviene nelle prime otto settimane di vita prenatale, gli interventi più efficaci riguardano il periodo precedente al concepimento fino alle prime settimane dello sviluppo embrionale. Le azioni di prevenzione primaria permettono di affrontare e, dove possibile, ridurre la presenza di tali fattori di rischio, riducendo di conseguenza la comparsa di EAR (2). La pratica del CP rappresenta uno strumento fondamentale per informare le donne e le coppie in età fertile sull'importanza di intervenire precocemente e promuovere la salute riproduttiva.

In questo contesto, l'attenzione al CP è stata posta da un trial clinico multicentrico finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nell'ambito dei bandi per la ricerca indipendente sui farmaci, di cui l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (AOUIVR) è il Centro Coordinatore (3). Lo studio, randomizzato e controllato in doppio cieco, ha l'obiettivo di valutare se la supplementazione periconcezionale con la vitamina acido folico (AF) alla dose di 4 mg al giorno, rispetto alla dose standard di 0,4 mg, sia maggiormente efficace nella prevenzione delle malformazioni congenite e di altri EAR. Tra gli obiettivi primari del trial vi è anche la promozione del CP nelle donne in età fertile e nelle coppie che programmano una gravidanza, proprio perché la maggiore possibilità di intervento per ridurre la frequenza degli EAR si attua attraverso la promozione della salute preconcezionale. Il trial rappresenta quindi

un'occasione per coinvolgere diverse figure professionali nella divulgazione di una cultura della salute materno-infantile attenta anche al periodo che precede il concepimento.

Obiettivi

L'efficacia della prevenzione tramite il CP è strettamente legata alla diffusione delle informazioni tra la popolazione d'interesse e alla sensibilizzazione sia degli operatori che delle coppie in età fertile.

Obiettivo è quindi quello di creare una collaborazione interdisciplinare che, sfruttando anche la struttura operativa messa in atto dal trial clinico sull'AF, promuova la pratica del CP, individuando diversi strumenti e diversi canali di comunicazione in modo da trasmettere l'importanza della salute preconcezionale e dell'assunzione di AF nel modo più adeguato ed esteso possibile.

Materiali e metodi

I primi promotori del CP sono i centri coinvolti nello studio, che possono essere ospedali, consultori familiari, centri per la Procreazione Medicalmente Assistita o medici di medicina generale, distribuiti in particolare nella regione Veneto, ma presenti su tutto il territorio nazionale.

Per creare un'organizzazione efficiente di promozione, i centri di randomizzazione necessitano del supporto di una rete di strutture e operatori che informino e coinvolgano le donne in età fertile. Ogni figura professionale o servizio che entra in relazione con le coppie che programmano una gravidanza è coinvolto nella diffusione e promozione del CP: ginecologi, pediatri, neonatologi, ostetriche, medici di medicina generale, infermieri, farmacisti, ricercatori.

Per quanto riguarda gli strumenti utilizzati, nell'ambito del progetto "Pensiamoci Prima" e dello "Studio Acido Folico", è stato prodotto e distribuito materiale cartaceo (poster, volantini e pieghevoli), ma sono state anche sfruttate risorse informatiche, creando siti web di informazione e un profilo facebook.

Risultati e discussione

Esiste un'ampia letteratura che dimostra i benefici degli interventi effettuati in epoca preconcezionale sulla riduzione del rischio di malformazioni congenite; tali interventi comprendono una serie di azioni ben definite come la supplementazione con AF, il controllo del peso corporeo, l'astensione da fumo, alcol e sostanze stupefacenti, le vaccinazioni, l'identificazione di portatori di malattie genetiche, il trattamento appropriato delle malattie croniche materne, l'uso corretto dei farmaci.

Qualsiasi attività di prevenzione è strettamente legata all'efficacia delle strategie di comunicazione e alla capacità di raggiungere in modo adeguato la popolazione d'interesse. Nel nostro lavoro di promozione del CP, il punto di riferimento principale è rappresentato dal Centro Coordinatore dello studio, da cui si sviluppa la rete dei centri coinvolti nella sperimentazione clinica e quindi impegnati, oltre che nella randomizzazione, anche nell'offerta del CP. Sfortunatamente abbiamo riscontrato spesso notevoli difficoltà nel sensibilizzare sia gli

operatori sanitari sull'importanza del CP, sia le donne e le coppie sull'attenzione alla propria salute prima di una gravidanza, in quanto nella maggior parte dei casi esse si rivolgono ai servizi soltanto a concepimento già avvenuto. Stiamo quindi lavorando per creare un sistema capillare di promozione a più livelli e attraverso diversi strumenti.

Tutte le figure professionali che partecipano allo studio o che svolgono la loro attività a contatto con donne in età fertile costituiscono fonti di diffusione delle informazioni. A partire dagli stessi sperimentatori, ma con il coinvolgimento anche di ostetriche, infermieri e operatori sanitari che collaborano con loro, così come dei farmacisti di riferimento per la gestione del farmaco, ognuno si assume il compito di veicolare il messaggio e informare gli utenti sull'offerta gratuita del CP presso i centri attivati.

Per facilitare la promozione è stato prodotto diverso materiale informativo di supporto: poster da esporre nei centri di randomizzazione e nei luoghi di contatto con il pubblico, manifestini e pieghevoli da distribuire, con l'indicazione delle sedi dove viene offerto il CP e la possibilità di partecipare al trial clinico (Figura 1).



Figura 1. Poster e manifesti distribuiti nella Regione Veneto nell'ambito del progetto "Pensiamoci prima"

Sono inoltre disponibili due documenti che raccolgono le "Raccomandazioni per il counselling preconcezionale" rivolte agli operatori sanitari e "Le raccomandazioni per le coppie che desiderano avere un bambino" (disponibili dal sito www.pensiamociprima.net).

È stata anche messa in atto una collaborazione con le farmacie territoriali di Verona e provincia, grazie al ruolo di promozione degli interventi preventivi e di consulenza che il farmacista ricopre operando a stretto contatto con il pubblico.

Oltre alla produzione di materiale cartaceo abbiamo cercato di puntare su vie di comunicazione più innovative, tramite l'utilizzo di internet, in modo da raggiungere un maggiore numero di persone e fornire strumenti di informazione pratici e facilmente consultabili. Sono stati messi a punto alcuni siti web (www.pensiamociprima.net, www.primadellagravidanza.it, www.folictrial.org) che offrono diverso materiale utile sia per le coppie sia per gli operatori sanitari interessati, ed è stato creato un profilo facebook ("Acido Folico Clinical Trial") che permette di interfacciarsi in modo diretto con il pubblico (Figura 2).



Figura 2. Sito internet del trial e profilo facebook

Conclusioni

La promozione del CP e la supplementazione periconcezionale con AF rappresentano strumenti fondamentali per la prevenzione delle malformazioni congenite e degli EAR più in generale, ma purtroppo sono ancora oggi scarsamente utilizzati. Lo studio costituisce un'occasione per porre l'attenzione alla salute riproduttiva, creando una rete di collaborazione fra centri e operatori a contatto con donne e coppie in età fertile che desiderano una gravidanza. L'efficacia della promozione necessita di un'azione multidisciplinare con il comune obiettivo di diffondere queste buone pratiche nell'ambito della prevenzione materno-infantile.

Ringraziamenti

Lo "Studio Acido Folico" è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'interno del programma per la ricerca indipendente sui farmaci, contratto n. FARM6KWTCT.

Il Progetto “Pensiamoci Prima” è stato finanziato dal CCM (Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie) del Ministero della Salute nel triennio 2008-2011.

Bibliografia

1. Mastroiacovo P, Baronciani D, Bortolus R. Prevenzione primaria degli esiti avversi della riproduzione attraverso la promozione della salute preconcezionale. *Quaderni ACP* 2010;17(4):148-53.
2. Preconception Health and Health Care – The clinical content of preconception care. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008;199(6 Suppl B):S257-S396.
3. Lo Studio Acido Folico. Attivato nella Regione Veneto l’RCT per la prevenzione delle malformazioni congenite finanziato dall’AIFA. *Bollettino d’Informazione sui Farmaci* 2009;16(3):122-6.

PROMOZIONE DEL COUNSELLING PRECONCEZIONALE E CARATTERISTICHE DELLE DONNE: STATO DI AVANZAMENTO DELLO "STUDIO ACIDO FOLICO"

Renata Bortolus (a,b), Pierpaolo Mastroiacovo (b), Emanuele Leoncini (b), Fabio Parazzini (c),
Giovanni Zanconato (a), Pier Paolo Benetollo (a) e l'*Italian Folic Acid Trial Study Group**

(a) Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

(b) Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Roma

(c) Prima Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università di Milano, Milano

Introduzione

L'Acido Folico (AF) diminuisce il rischio di insorgenza di Difetti del Tubo Neurale (DTN). Pressoché tutti gli studi effettuati dal 1981 ad oggi hanno osservato una riduzione del rischio di DTN, sia per l'occorrenza che la ricorrenza (1-3). Nonostante anche nel nostro Paese sia stata prodotta la "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti" e siano state attivate negli anni campagne informative, la supplementazione periconcezionale rimane ancora oggi una buona pratica fortemente trascurata. L'AF potrebbe anche ridurre, in misura stimabile intorno al 10-20%, il rischio di difetti congeniti nel loro insieme, alcuni dei quali relativamente comuni, come le cardiopatie congenite e le labio+/-palatoschisi, oltre a difetti del tratto urinario, ipo-agenesie degli arti, onfalocoele, atresia anale.

La quantità di AF sintetico assunto che si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di malformazioni è variabile, tra 0,4-0,8 mg e 4-5 mg al giorno. Una revisione sui dosaggi efficaci suggerisce un effetto dose-dipendente (4).

* *Italian Folic Acid Trial Study Group:*

Coordinamento generale dello studio: Renata Bortolus, Francesca Filippini, Alessandra Compagni, Adriana Chiarello, Antonella Noya di Lannoy, Federica Zantedeschi (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona), Emanuele Leoncini (ICBD, Roma).

Centri di randomizzazione: Giovanni Zanconato, Maria Teresa Zenorini, Elena Cavaliere, Greta Cherubini, Elena Mantovani, (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona), Andrea Baffoni, Michaela Bertezolo (Ospedale di Conegliano), Debora Balestreri (Ospedale di S. Bonifacio), Anna Casaro (Consultorio Familiare, Padova), Elena Cesari (Ospedale di Gallarate), Erich Cosmi, Silvia Visentin (Azienda Ospedaliera-Università, Padova), Enrico Di Mambro, Maddalena Vessella (Ospedale di Adria), Carlo Failli, Maurizia Marzolini, Nedelia Minisci (Consultori Familiari Montebelluna, Oderzo, Villorba), Gerardo Guida, Daniela Licori, Marina Matterazzo, Maria Grazia Salviato, Anna Sandri (Consultori Familiari Noale, Mirano, Mira, Martellago, Vigonovo), Claudia Guaraldi (Ospedale di Valdagno), Angelo Guido, Emilio Mascalzoni, Laura Valotto (MMG, Verona), Enrico Ioverno (MMG, Dueville), Gianfranco Jorizzo, Gaetana Cirelli, Francesca Arcidiacono (Ospedale di Thiene), Paola Lanza (Ospedale di Bassano del Grappa), Simonetta Marinangeli (Consultorio Familiare di Bassano del Grappa), Elisa Caloi, Paola Zanini (Ospedale di Legnago), Graziella Mortaro, Patrizia Rosi (Consultori Familiari, Verona), Edgardo Somigliana, Federica Alagna, Giulia Santi (Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano), Gian Pietro Piazza (MMG, Schio), Renato Ruffini (MMG, Sovizzo), Chiara Tresso (MMG, Malo), Giorgia Negrini (Ospedale di Bussolengo), Giuliano Zanni, Chiara Vernier (Ospedale di Vicenza).

Per sostenere la diffusione nella pratica clinica di queste evidenze e contribuire a comprendere se gli altri vantaggi ipotizzati siano reali, è stato finanziato dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), grazie ai bandi per la ricerca indipendente sui farmaci, lo “Studio Acido Folico” (www.folictrial.org), sperimentazione clinica che ha l’obiettivo di valutare se la supplementazione periconcezionale con AF alla dose di 4 mg al giorno, in confronto alla dose standard di 0,4 mg, riduca maggiormente l’insorgenza delle malformazioni congenite nel loro insieme. Viene inoltre valutata nei due bracci di trattamento la frequenza di aborto spontaneo, aborto spontaneo ricorrente, ritardo di crescita intrauterina, prematurità, pre-eclampsia, distacco di placenta, morte intrauterina e gemellarità. Tra gli obiettivi del progetto vi è anche la diffusione del Counselling Preconcezionale (CP) nella pratica clinica, rivolto alle donne/coppie in età fertile come strumento efficace a sostegno della salute riproduttiva.

Obiettivi dello “Studio Acido Folico”

Obiettivi primari sono:

- promozione del counselling preconcezionale nelle donne/coppie in età fertile;
- valutazione della frequenza di comparsa delle malformazioni congenite nei bracci di trattamento;
- attivazione di uno studio pilota di fattibilità e promozione di una metanalisi prospettica internazionale.

Obiettivi secondari sono:

- valutazione della frequenza di comparsa di aborto spontaneo;
- aborto spontaneo ricorrente;
- ritardo di crescita intrauterina;
- prematurità;
- pre-eclampsia;
- distacco di placenta;
- morte intrauterina e gemellarità nei bracci di trattamento.

Materiali e metodi

Le donne in età fertile, che programmano la gravidanza e manifestano tale desiderio presso gli ambulatori ginecologici ospedalieri e territoriali, dei medici di medicina generale, dei pediatri, delle ostetriche e delle assistenti sanitarie, sono invitate a prendere contatto con i Centri che offrono il CP. Tali centri forniscono informazioni sulle caratteristiche e gli obiettivi dello studio, verificano i criteri di eleggibilità e, nel caso le donne siano interessate a partecipare, le arruolano.

La sperimentazione clinica, RCT (*Randomized Clinical Trial*) multicentrico in doppio cieco, prevede che le pazienti vengano randomizzate in epoca preconcezionale all’assunzione di 0,4 mg o 4 mg di AF. In caso di concepimento l’AF viene assunto fino alla 12^a settimana gestazionale. È attivo un follow-up ostetrico alla 16^a, 24^a, 40^a settimana gestazionale, seguito da un follow-up pediatrico ad 1, 3, 12 mesi di vita del bambino (Figura 1).

Lo studio, che ha coinvolto inizialmente una trentina di centri nella Regione Veneto, attualmente si sta estendendo a livello nazionale e interessa in particolare gli Ambulatori ostetrico-ginecologici ospedalieri aziendali/universitari, gli Ambulatori ostetrico-ginecologici territoriali e i Centri di procreazione medicalmente assistita.

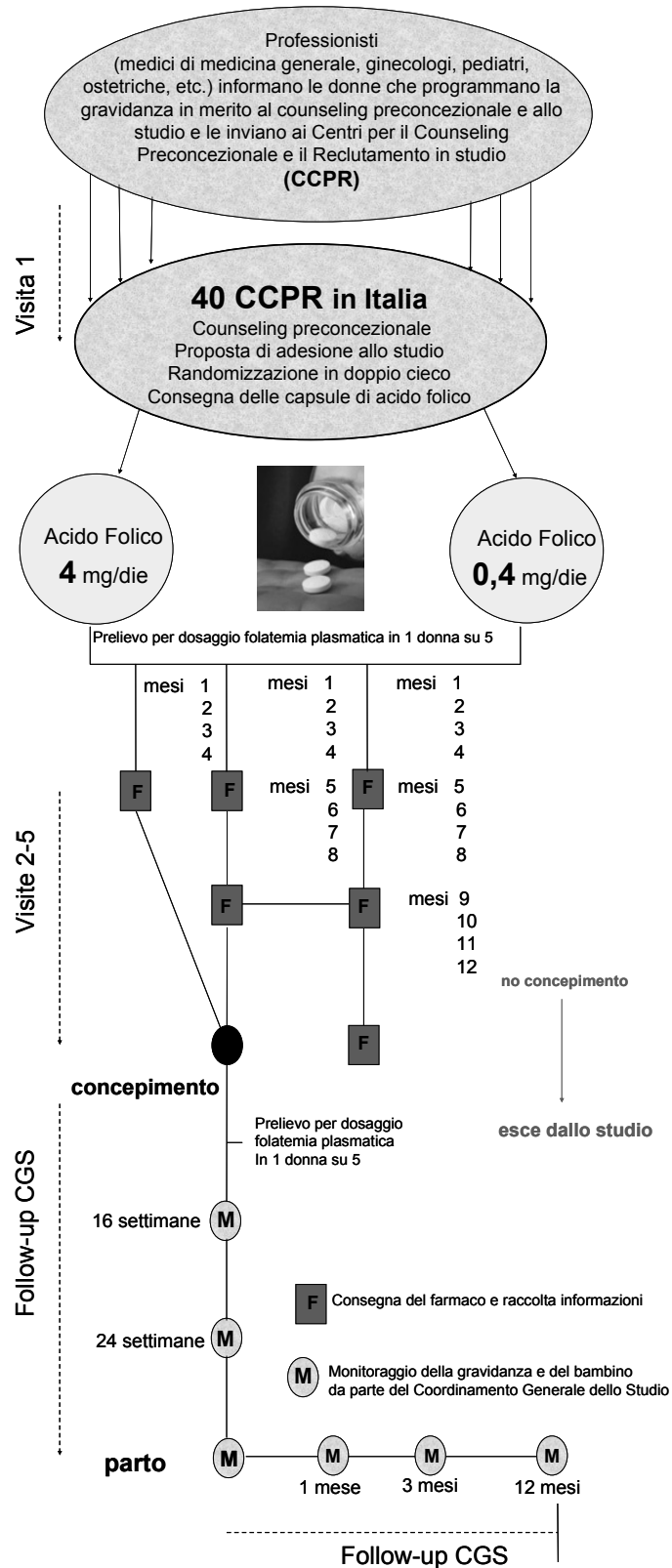


Figura 1. Disegno dello studio

Risultati e discussione

La conduzione del progetto di ricerca è strettamente legata alla promozione e alla diffusione del CP. A partire dal 2010 sono state attivate una serie di iniziative con l'obiettivo di sostenere questa buona pratica per la salute riproduttiva ed è stata sviluppata un'attività in rete con altri progetti nazionali. Ad oggi più di 1000 donne in età fertile hanno eseguito il CP e circa 900 di queste sono state randomizzate.

Attualmente sono disponibili informazioni relative alle caratteristiche socio-demografiche, agli stili di vita, alla storia riproduttiva delle donne che hanno eseguito il CP (Tabella 1). Si segnala a questo proposito come, nella popolazione selezionata afferente ai Centri per il Counselling Preconcezionale e il Reclutamento in studio (CCPR), l'utilizzo di supplementi a base di AF in epoca preconcezionale raggiunga il 28% (23,6% + 4,4%). La Tabella 2, che elenca le modalità di invio ai Centri, evidenzia come la figura di riferimento per la popolazione selezionata sia rappresentata, anche in epoca preconcezionale per il sostegno alla salute riproduttiva, da parte di ginecologo/a.

Tabella 1. Caratteristiche delle donne (n. 1052, rispondenti n.1001) che hanno eseguito il CP

Caratteristiche delle donne	n.	%
Età (≥ 35 anni)	405	38,5
Istruzione (≥ 16 anni)	481	45,7
Stato civile (coniugate)	728	69,2
Supplementi		
Acido folico	236	23,6
Acido folico e multivitaminici	44	4,4
Multivitaminici	92	9,2
Fumo (attuale)	175	17,5
Consumo di bevande alcoliche (sporadiche e regolari)	481	48,1
Attività fisica (≥ 2 ore/settimana)	391	39,1
BMI (tot. 1052)		
< 18,5	80	7,6
≥ 25,0	198	18,8
Gravidanze precedenti ≥ 1	429	42,9
Centri di procreazione assistita (attualmente/in passato)	272	27,2
Farmaci	182	18,2
Patologie	246	24,6

Tabella 2. Modalità di invio ai Centri di randomizzazione

Modalità di invio	n.	%
Ginecologo/a	447	42,5
Centro di procreazione assistita	157	14,9
Consultorio familiare	140	13,3
Medico di Medicina Generale	96	9,1
Accesso spontaneo	67	6,4
Materiale informativo/promozionale	32	3,0
Ostetrica	27	2,6
Familiari, amici, conoscenti	20	1,9
Pediatra, neurologo, altro specialista	12	1,1
Mediatrice linguistico-culturale	11	1,0
Farmacista	3	0,3
Altro	6	0,6
Missing	34	3,2

Conclusioni

Questa esperienza, condotta in collaborazione con i colleghi olandesi, rappresenta un'occasione unica in campo materno-infantile per diffondere un'attività che cerca di coniugare lo sviluppo di progetti diretti alla popolazione, con l'obiettivo di sostenere buone pratiche ancora oggi troppo trascurate e lo sforzo di dare una risposta a domande di ricerca cruciali per la salute della popolazione.

Ringraziamenti

Lo studio è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'interno del programma per la ricerca indipendente sui farmaci, contratto n. FARM6KWTCT.

Bibliografia

1. MRC Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the MRC Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
2. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.
3. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, *et al.* Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med*. 1999;341:1485-90.
4. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.

“OKKIO ALLA RISTORAZIONE” PER LA PROMOZIONE DEL CONSUMO DI FOLATI

Elena Alonzo (a), Giulia Cairella (b), Saverio Chilesse (c), Francesca Fei (d), Giordano Giostra (e), Emilia Guberti (f), Elvira Lorenzo (g), Paolo Pierucci (h), Vincenzo Pontieri (i), Giuseppe Ugolini (j), Angiola Vanzo (k), Salvatore Requirez (l)

(a) Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, ASP Catania, Catania

(b) Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, ASL Roma B, Roma

(c) Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, ULSS 4 Alto Vicentino, Thiene

(d) Coordinamento Regionale del Piano della Prevenzione 2010-2012 Regione Lazio, Roma

(e) Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, ASUR Marche AV2, Ancona

(f) Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, AUSL Bologna, Bologna

(g) Settore Assistenza Sanitaria, Regione Campania, Napoli

(h) PF Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Agenzia Regionale Sanitaria Marche, Ancona

(i) Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, ASL Caserta, Caserta

(j) Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, ASL Roma C, Roma

(k) Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, ULSS 6 Vicenza, Vicenza

(l) Servizio 2 DASOE Assessorato Sanità Regione Sicilia, Palermo

Introduzione

Ricerche e indagini svolte a livello nazionale e internazionale rilevano che le malattie non trasmissibili rappresentano, nei Paesi industrializzati, la causa principale di morte e di disabilità. Per quanto riguarda specificatamente il diffondersi del fenomeno del sovrappeso e dell'obesità (1-5), la comunità scientifica è concorde nel ritenere che esso è causato da molteplici fattori che interagiscono tra loro e che buona parte della popolazione europea non consuma la quantità di frutta e verdura raccomandata (5 porzioni di frutta e verdura al giorno) prediligendo alimenti ad alto contenuto calorico.

Obiettivi

Il Progetto “OKkio alla ristorazione”, approvato dal CCM (Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie) del Ministero della Salute, e in fase di avvio in sei Regioni italiane (Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Marche, Sicilia, Veneto) con il coordinamento della Sicilia, mira a sviluppare una fattiva collaborazione tra Servizi Igiene Alimenti e Nutrizione (SIAN) e Aziende di Ristorazione Collettiva (ARC) che, in Italia, producono circa due miliardi di pasti all'anno, per promuovere la diffusione e conoscenza di corrette informazioni nutrizionali tra gli operatori ARC e l'adozione di adeguati stili alimentari da parte di tutti gli utenti della ristorazione collettiva.

Attraverso la costituzione di una rete operativa, finalizzata alla riduzione delle patologie cronico-degenerative; verrà infatti migliorata l'offerta nutrizionale e la conoscenza degli operatori del settore alimentare su corretta alimentazione e nutrizione; contestualmente si condurranno campagne informative nutrizionali destinate agli utenti della ristorazione collettiva per promuovere stili di vita salutari.

Ci si prefigge a fine progetto di poter garantire quanto riportato in Tabella 1.

Tabella 1. Porzioni medie giornaliere di frutta e verdura nel menu delle ristorazioni collettive

Tipo di ristorazione	Porzioni medie giornaliere
Scolastica	almeno due
Aziendale	almeno due
Ospedaliera	almeno quattro

Materiali e metodi

Il Progetto segue un crono-programma molto articolato della durata di 24 mesi, suddiviso in vari sub-obiettivi specifici con varie attività. Una prima attività prevede la costituzione di un'unica banca dati interregionale contenente l'elenco di tutte le ristorazioni collettive coinvolgibili nel progetto e tutti i dati relativi alle ARC aderenti al progetto.

In base alle singole realtà regionali si è ritenuto opportuno coinvolgere differenti target specifici per come di seguito riportato (Tabella 2).

Tabella 2. Regioni coinvolte nello studio "OKkio alla ristorazione" e tipo di ristorazione

Regione	Tipo di ristorazione
Emilia-Romagna, Marche, Sicilia e Veneto	Scolastica e ospedaliera
Lazio	Aziendale
Campania	Ospedaliera e aziendale

Nelle sei Regioni partecipanti al progetto sono stati coinvolti 56 SIAN, che proporranno il progetto a 452 ARC come di seguito riportato nella Figura 1.

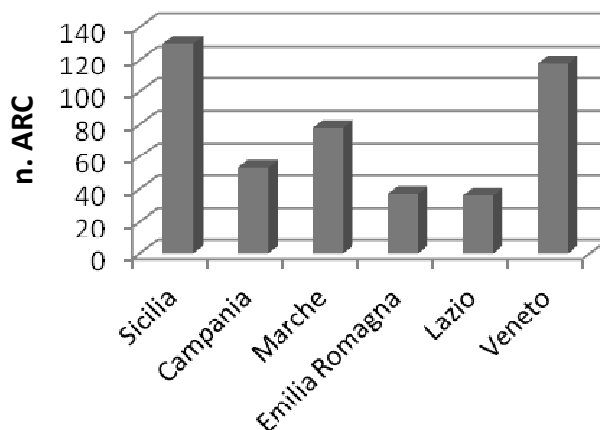


Figura 1. ARC (n. 452), target del progetto "OKkio alla ristorazione", per Regione

In tutte le ARC aderenti al progetto verranno realizzate attività finalizzate a:

- migliorare le conoscenze degli Operatori del Settore Alimentare (OSA) su corretta alimentazione e nutrizione;

- migliorare l’offerta nutrizionale dei menù;
- condurre campagne informative nutrizionali destinate agli utenti della ristorazione collettiva;
- incrementare l’adesione alle linee di indirizzo comunitarie e nazionali e ai progetti nazionali del Ministero della Salute.

Particolare rilievo verrà dato alla formazione degli operatori delle ARC per la promozione di menù salutari in linea con le linee guida per una sana alimentazione (6) e le linee guida nazionali su ristorazione scolastica e ospedaliera (7, 8) a partire dalla scelta delle materie prime e dei metodi di cottura e alla elaborazione di menù salutari.

Verranno inoltre condotte campagne di informazione e sensibilizzazione degli utenti delle mense finalizzate alla promozione di stili di vita salutari.

Nello specifico, relativamente ai folati, verrà promosso l’incremento dell’assunzione di folati attraverso la dieta e si cercherà di monitorare il consumo di alcuni alimenti di riferimento, particolarmente ricchi di folati, quali “insalate e ortaggi a foglie verdi”, “brassicacee”, legumi, ecc. (9-11).

Verrà inoltre proposto alle ARC, per ogni Regione, di adottare, almeno una giornata, per ognuna delle quattro stagioni dell’anno, un menù stagionale ricco di folati, rispettoso della tradizione regionale, denominato “Menù Mimosa” e dedicato alle donne in età fertile.

Verrà altresì attivata una collaborazione diretta con Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed ex Istituto Nazionale per la Ricerca e gli Alimenti (INRAN) finalizzata all’utilizzo di materiale informativo inerente i folati e la divulgazione, attraverso le mense di somministrazione, del progetto web del CNMR “Acido folico e folati prima di una gravidanza” (<http://www.iss.it/acid/>).

Discussione

Considerato che recenti pubblicazioni nazionali hanno rilevato che la percentuale di persone che raggiunge o supera le 5 porzioni/giorno di frutta e verdura (12, 13) resta più elevata laddove è più frequente l’abitudine di pranzare in mensa o al ristorante e che il monitoraggio dei consumi e delle variabili dello stato di nutrizione e della educazione alimentare è tra le azioni da raccomandare ai produttori e agli operatori della ristorazione, che possono essere coinvolti nella promozione del consumo di specifiche tipologie di alimenti preferibili dal punto di vista nutrizionale, si ritiene che il progetto, attraverso un approccio unico e condiviso in sei Regioni possa favorire, in un’ ampia fascia di popolazione, la promozione di una sana alimentazione con notevole riscontro in termini di “salute guadagnata”.

Conclusioni

Il Progetto mira a promuovere la diffusione e adozione di corretti stili alimentari attraverso la costituzione di una rete operativa tra Servizi Igiene Alimenti e Nutrizione (SIAN) e ristorazioni collettive, in grado di raggiungere un notevole numero di utenti.

La strategia di “Okkio alla ristorazione” è finalizzata, in linea con quanto previsto da “Guadagnare Salute” (programma nazionale incentrato sulla promozione di stili di vita salutari per contrastare il peso delle malattie croniche e far guadagnare anni di vita in salute ai cittadini; www.guadagnaresalute.it), a promuovere la salute attraverso la partecipazione attiva e diretta

delle ARC e dei Consumatori Finali, favorendo la adozione e il consumo consapevole di menù di adeguata composizione nutrizionale.

Bibliografia

1. Anderson LM, Quinn TA, Glanz K, Ramirez G, Kahwati LC, Johnson DB, Buchanan LR, Archer WR, Chattopadhyay S, Kalra GP, Katz DL; Task Force on Community Preventive Services. The effectiveness of worksite nutrition and physical activity interventions for controlling employee overweight and obesity: a systematic review. *Am J Prev Med* 2009;37(4):340-57.
2. Brown T, Summerbell C. Systematic review of school-based interventions that focus on changing dietary intake and physical activity levels to prevent childhood obesity: an update to the obesity guidance produced by the National Institute for Health and Clinical Excellence: School of Health and Social Care, University of Teesside, Middlesbrough, UK. *Obes Rev* 2009;10(1):110-41.
3. Hesketh KD, Campbell KJ; Interventions to prevent obesity in 0-5 year olds: an updated systematic re review of the literature. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18 Suppl 1:S27-35.
4. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010;41:e418-e426.
5. Kropfski JA, Keckley PH, Jensen GL. School-based obesity prevention programs: an evidence based review. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(5):1009-18.
6. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. *Linee guida per una sana alimentazione italiana*. Roma: INRAN; 2003.
7. Anelli S, Boni S, Caputo M, et al. *Linee di indirizzo nazionale per la ristorazione scolastica*. Roma: Ministero della Salute; 2010.
8. Amerio ML, Borrello S, Caltagirone C, et al. *Linee di indirizzo nazionale per la ristorazione ospedaliera e assistenziale*. Roma: Ministero della Salute; 2007.
9. Giorgino FL, Granata O, Carbone P, De Vita L, Taruscio D. Diffusione di una comunicazione breve rivolta ai ginecologi ed ostetriche italiani per richiamare l'attenzione sulle opportunità di prevenzione di malformazioni congenite mediante l'acido folico. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno annuale. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9 ottobre 2009. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (ISTISAN Congressi 09/C8). p. 40-1.
10. Carbone P, Alonzo E, et al. L'importanza del tutor in corso e-learning: l'esperienza del tutoraggio nel corso di formazione a distanza sulla prevenzione dei difetti congeniti nel periodo peri-concezionale e peri-natale. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno annuale. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9 ottobre 2009. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (ISTISAN Congressi 09/C8) p. 29-31.
11. Fardella M, Cannizzaro V, La Carrubba R, Pisana P, et al. La promozione dell'acido folico nell'ambito di un progetto in rete. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno Congiunto. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 novembre 2010. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (ISTISAN Congressi 10/C6). p. 34.
12. Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane. *Rapporto Osservasalute - Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. Roma: Università cattolica del Sacro Cuore; 2010.
13. Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane. *Rapporto Osservasalute - Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. Roma: Università cattolica del Sacro Cuore; 2011.

ATTEGGIAMENTI E REAZIONI DELLE DONNE IN ETÀ FERTILE NEI CONFRONTI DEL COUNSELLING PRECONCEZIONALE

Renata Bortolus (a, b), Nadia Oprandi (a), Federica Zantedeschi (a), Maria Scudellari (c),
Eleonora Agricola (d), Stefania Ruggeri (e), Anna Maria Piussi (f), Pierpaolo Mastroiacovo (b)

(a) Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

(b) Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Roma

(c) Unità Operativa Complessa Area Famiglia, ULSS 20, Verona

(d) Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

(e) Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma

(f) Dipartimento di Filosofia, Pedagogia, Psicologia, Università degli studi di Verona, Verona

Introduzione

Gli Esiti Avversi della Riproduzione (EAR) comprendono un'ampia gamma di condizioni che influiscono negativamente sia sulla salute materna che su quella infantile.

I fattori di rischio degli EAR sono in parte noti e comprendono precedenti malattie genetiche, precedenti EAR, età materna avanzata, stili di vita (es. fumo, bevande alcoliche), condizioni materne (es. sovrappeso e obesità), malattie materne croniche (es. diabete pre-gestazionale, distiroidismi), farmaci (es. farmaci antiepilettici), agenti ambientali (es. prodotti chimici negli ambienti di lavoro) (1). È stato inoltre scoperto in tempi recenti il ruolo dell'acido folico, e probabilmente di altre vitamine del gruppo B, nel ridurre il rischio di malformazioni e verosimilmente di altre patologie dell'infanzia e dell'età adulta (2, 3). Tutte queste conoscenze, se applicate al campo della prevenzione, e in particolare al periodo preconcezionale, sono in grado di ridurre una quota non trascurabile di EAR.

Oggi il nuovo paradigma è rappresentato da interventi preventivi e di promozione della salute offerti alla futura mamma sin da prima del concepimento (4).

Questa nuova prospettiva introduce d'altra parte una serie di variabili correlate all'offerta di interventi preventivi di riconosciuta efficacia in campo materno-infantile, ad oggi ancora scarsamente indagate, in particolare:

– *Prevenzione*

Negli ultimi decenni la ricerca scientifica, vicina a discipline come l'epidemiologia, ha chiarito in maniera puntuale e in ambiti diversi, la distribuzione e le cause di molte patologie. Parole come "rischio" e "prevenzione" hanno cominciato ad abitare il sapere medico. Inoltre la "salute", definita come bene fondamentale per l'individuo e la collettività, insieme alle strade da percorrere per mantenerla e migliorarla, sono diventate centro di interesse per molta ricerca e attività clinica sostituendosi, dove possibile e sempre di più, agli scenari che evocano la malattia. Nello stesso tempo questa nuova realtà ha introdotto una serie di interrogativi: siamo certi che la "prevenzione" venga percepita come una parola amica, vicina ad un'idea di protezione della nostra salute come di fatto dovrebbe essere? Chi è in buona salute tende infatti a percepire molti messaggi legati alla prevenzione come un disturbo, una minaccia, l'anticipazione di uno stato di malessere dal quale è meglio tenersi lontani (5).

– *Rischio*

La prevenzione è strettamente collegata all'idea di rischio e alla sua comunicazione, qualcosa che va evitato, ridotto o eliminato. Per raggiungere l'obiettivo si possono assumere atteggiamenti diversi, che influenzano il modo in cui le raccomandazioni vengono recepite dal paziente. Anche in questo caso però dobbiamo chiederci se sia possibile alimentare una cultura del rischio, individuale o collettivo, senza produrre un mondo di persone spaventate.

– *Counselling Preconcezionale (CP)*

Si tratta di un colloquio informativo che veicola alle donne una serie di raccomandazioni, basate sulla medicina delle evidenze, con l'obiettivo di ridurre i potenziali EAR e le coinvolge in prima persona, meglio se insieme al partner. Il termine "counselling" è preferito a quello di "consulenza" per sottolineare il tipo di rapporto medico-paziente simmetrico, l'ascolto attento da parte del medico, e la partecipazione informata da parte della donna e della coppia alle decisioni che riguardano la propria salute e quella dei propri figli.

Nell'ambito della ricerca clinica in medicina, in particolare nel settore materno-infantile, è attualmente in corso un progetto di ricerca rivolto alle donne in età fertile che programmano la gravidanza. Il progetto si propone di confrontare il beneficio dell'assunzione di dosaggi di acido folico, una vitamina del complesso B, più elevati (4 mg/die) di quelli universalmente raccomandati (0,4 mg/die), nella riduzione del rischio di malformazioni congenite. In occasione del reclutamento delle pazienti viene offerto attivamente alle donne il CP (6).

La costruzione di un'alleanza non solo terapeutica ma anche preventiva, con le pazienti alle quali viene offerto il CP, passa attraverso l'apertura di una finestra di dialogo con le donne, attraverso la quale sia possibile dare voce ad istanze ed esperienze che hanno dei contorni precisi non solo nel campo della malattia ma anche della salute.

Obiettivi

Obiettivo di questo lavoro è stato dunque quello di indagare atteggiamenti e reazioni delle donne in età fertile nei confronti del CP e dei contenuti da esso veicolati. Per fare ciò si è ricorsi all'utilizzo di alcuni strumenti della ricerca qualitativa come i *Focus Group* (FG) e le interviste individuali: i primi per valutare insieme a gruppi di donne il materiale messo a punto per il progetto, le seconde per approfondire le reazioni delle donne all'offerta del CP.

Materiali e metodi

Sono stati condotti tre FG, i primi due alla fine del mese di giugno 2009 presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (AOUIVR): il primo con 5 donne nullipare e il secondo con 3 donne pluripare. Il terzo FG è stato condotto successivamente presso il Consultorio Familiare dell'ULSS 20 di Verona e ha coinvolto 8 donne pluripare, abituali utenti del Servizio. Per la selezione si è fatto ricorso ad un campionamento non probabilistico a scelta ragionata. Le partecipanti sono state selezionate sulla base di alcune domande di screening. Sono state escluse donne con caratteristiche che potessero impedire o disturbare una comunicazione aperta e serena all'interno del gruppo, come donne con patologie materno-fetali importanti o donne che svolgessero una professione sanitaria.

Sono state inoltre condotte otto interviste individuali di approfondimento a donne coinvolte nello “Studio Acido Folico” e a cui è stato offerto il CP, sei presso l’AOUIVR e due presso il Consultorio Familiare dell’ULSS 20 di Verona.

Le partecipanti alle interviste e agli FG presentavano un range di età che variava da 30 a 42 anni, una scolarità medio-alta e una professione variamente rappresentata, con una prevalenza di impiegate e insegnanti.

Il progetto di ricerca ha ottenuto il parere favorevole del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica dell’AOUIVR e della Provincia di Verona.

Le registrazioni degli FG e delle interviste sono state trascritte e analizzate da un punto di vista concettuale, attraverso l’identificazione e la classificazione dei contenuti rilevanti (7).

Risultati

In linea generale le discussioni condotte all’interno degli FG e le interviste individuali in profondità hanno messo in evidenza alcuni temi ricorrenti, in particolare la salute preconcezionale appare ancora come un contenuto troppo spesso assente nella comunicazione tra operatori sanitari e donne in età fertile (“Né nel centro in cui sono andata né la mia dottoressa mi hanno parlato dell’acido folico”).

Le donne inoltre esprimono la necessità di comprendere il significato e l’obiettivo delle misure preventive, per riuscire ad adottarle (“La mia dottoressa mi diceva ‘attenta al peso’, ma non mi diceva mai ‘attenta al peso perché può capitare che...’. Infatti nell’ultimo mese, quando avevo le gambe che facevano male, in quel momento ho capito qual era il mio sbaglio”).

Nella percezione delle donne la gravidanza inizia nel momento in cui viene scoperta (“C’è questo sfasamento tra conoscenza e inizio reale della gravidanza: dico sempre ‘in gravidanza faccio, in gravidanza...’ ecc.”).

Percezione di fondo

Nel complesso le discussioni condotte all’interno degli FG e le interviste individuali hanno evidenziato una certa tendenza alla gestione dell’ansia, delle paure, delle preoccupazioni attraverso l’utilizzo di un linguaggio tecnico. Il proprio sentire e la comunicazione delle percezioni individuali sembrano in qualche misura essere state sostituite dal bagaglio di conoscenze tecniche espresse, che paiono assumere una funzione di controllo dell’ansia, dei timori, delle paure, parole queste che ricorrono con una certa frequenza nei dialoghi e nella discussione sviluppata dalle protagoniste.

Viene inoltre espressa la necessità di “punti di riferimento” concreti, di una maggiore attenzione e disponibilità di servizi che aiutino a sostenere i progetti riproduttivi.

Domande significative

La discussione che si è sviluppata nei gruppi di donne coinvolte negli FG e i dialoghi di approfondimento che hanno animato le interviste individuali, hanno messo in luce l’esistenza di domande significative, che coinvolgono emotivamente le partecipanti, e alle quali esse rispondono in maniera molto spontanea:

- Che cosa vi suscita la parola gravidanza, cosa vi fa venire in mente?
- Il fatto di pensare prima a possibili rischi e malattie la preoccupa?
- Che cosa le fa venire in mente la parola malformazione?

- Avere/non avere avuto un bambino è un aiuto o una difficoltà?
- Da che figura avrebbe voluto sentirsi dire le cose emerse nel colloquio di CP?
- Come donne che hanno già vissuto la maternità, quali sono le cose che vi sentite di dire a una donna che per la prima volta sta pensando a un bambino?

Suggerimenti ai materiali informativi

Le occasioni di incontro con le donne che hanno partecipato alla ricerca sono state utilizzate anche in termini di feedback per la messa a punto del materiale informativo da utilizzare nell'ambito del progetto di ricerca. Sono emersi in particolare suggerimenti relativamente alla scelta dei messaggi da veicolare e alle modalità da utilizzare per renderli più incisivi e comprensibili.

In merito ai fogli informativi sottoposti, le donne hanno segnalato come sia importante: spiegare chiaramente perché bisogna anticipare gli interventi, mettere in evidenza l'autorevolezza delle fonti e usare termini corretti ma semplici e chiari. I messaggi devono inoltre essere concreti, incisivi e indicare precisamente a chi rivolgersi. È stata inoltre evidenziata dalle partecipanti l'importanza di rassicurare le donne rispetto alle controindicazioni e di rinforzare il messaggio della gratuità.

Discussione e conclusioni

La valutazione dei contenuti emersi dagli FG e dalle interviste individuali in profondità, con l'obiettivo di indagare atteggiamenti e reazioni delle donne in età fertile nei confronti del CP, conferma ancora una volta l'eccesso di medicalizzazione a cui sono andati incontro nel nostro Paese eventi come la gravidanza e il parto. Mette inoltre in evidenza la necessità che gli aspetti tecnici che riguardano la salute e la malattia, e l'attenzione alla relazione viaggino insieme, sempre alla ricerca della giusta misura. Anche nel campo della prevenzione tale necessità diventa cruciale. Questo perché la prevenzione ha alcune caratteristiche che la rendono ancor più pericolosa: tende ad essere direttiva e a dare per scontata la condivisione degli obiettivi, ma soprattutto non si confronta con sintomi ma con rischi, che sono molto meno tangibili e, forse per questo, ancor più difficili da governare (8).

Ringraziamenti

Lo "Studio Acido Folico" è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'interno del programma per la ricerca indipendente sui farmaci, contratto n. FARM6KWTCT.

Il "Progetto Pensiamoci Prima" è stato finanziato dal CCM (Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie) del Ministero della Salute nel triennio 2008-2011.

Bibliografia

1. Preconception Health and Health Care – The clinical content of preconception care. *American Journal of Obstetrics&Gynecology* 2008;199(6 Suppl B):S257-S396.
2. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the MRC Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.

3. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *The New England Journal of Medicine* 1992;327:1832-1835.
4. Mastroiacovo P, Baronciani D, Bortolus R. Prevenzione primaria degli esiti avversi della riproduzione attraverso la promozione della salute preconcezionale. *Quaderni ACP* 2010;17(4):148-53.
5. Bortolus R. *I temi della riproduzione: quale counseling con le donne? In altri termini, possiamo rendere la scienza più amica, più vicina alle donne (e agli uomini)?* [Tesi] Verona: Università degli Studi di Verona; 2010.
6. Lo Studio Acido Folico. Attivato nella Regione Veneto l'RCT per la prevenzione delle malformazioni congenite finanziato dall'AIFA. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2009;16(3):122-6.
7. Miles MB, Huberman AM. *Qualitative data analysis*. 2nd ed. New York: Sage; 1994.
8. Gordon-Lubitz RJ. Risk communication: problems of presentation and understanding. *JAMA* 2003;289:95.

VALUTAZIONE DELLE CONOSCENZE DELLE DONNE SULLA FUNZIONE DELL'ACIDO FOLICO IN GRAVIDANZA

Maura Campoleoni (a), Elsa Del Bo (a), Chiara Ogliari (b), Anna Maria Castellazzi (a)

(a) *Facoltà di Medicina e chirurgia, Università degli Studi di Pavia, Pavia*

(b) *Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

Introduzione

L'acido folico, o vitamina B9, non viene prodotto dall'organismo, quindi la sua assunzione tramite il cibo ha un'importanza notevole nel periodo della gravidanza, per la prevenzione dei danni a carico del sistema nervoso centrale del neonato.

Il feto utilizza le riserve di vitamina B9 della madre, che di conseguenza devono raddoppiare durante i nove mesi, per garantire al bambino il giusto nutrimento. Il momento più importante in cui rafforzare l'apporto di questa vitamina è proprio l'inizio della gravidanza. Nel primo mese dopo il concepimento il feto sviluppa e chiude il tubo neurale: sono proprio le anomalie di questa fase che stanno alla base delle malformazioni neonatali. Chi programma una gravidanza, dunque è bene che inizi a seguire una dieta ricca di acido folico già qualche tempo prima, utilizzando, ove necessario, integratori.

Una carenza eccessiva di vitamina B9 nella futura madre aumenta il rischio di problemi legati al tubo neurale del feto, come la spina bifida o l'anencefalia. La spina bifida è il più frequente di questi difetti e comporta conseguenze molto diverse tra loro, da gravi disabilità fisiche, a ritardi mentali, a idrocefalia. L'anencefalia comporta una imparziale o mancata formazione del cervello, proprio a causa della non completa chiusura del tubo neurale. In questo caso, la probabilità che il bambino muoia prima o immediatamente dopo la nascita è altissima. Oltre che causa di malformazioni e problemi legati al sistema nervoso, la vitamina B9 è responsabile di un buon funzionamento del sistema cardiovascolare e della prevenzione di malattie congenite cardiache. Studi e ricerche affermano che le donne che seguono una dieta ricca di vitamina B9 e ne aumentano la dose in vista e durante la gravidanza, sono meno a rischio (1).

In seguito alle numerose dimostrazioni scientifiche, si provvede, quindi, alla prescrizione di compresse di acido folico da assumere in periodo pre-concezionale o non appena si venga a conoscenza della gravidanza, in modo da garantire all'embrione una quantità ottimale di vitamina B9, sin dai primi giorni dal concepimento e per tutto il periodo organogenetico. Sul mercato italiano è stata introdotta una nuova formulazione a base di acido folico, al dosaggio di 0,4 mg, con indicazioni terapeutiche per la prevenzione dei difetti del tubo neurale.

Per le donne che abbiano già avuto un figlio con difetto del tubo neurale (e probabilmente con qualsiasi malformazione) o con familiarità per tali difetti, oppure affette da epilessia o da diabete mellito, la dose consigliata è di 5 mg. Stesso dosaggio è raccomandato a gruppi di donne che mostrano un aumento del fabbisogno di acido folico per diversi fattori che comprendono: polimorfismi di diversi geni coinvolti nel metabolismo dei folati, forme di malassorbimento e persone in trattamento con alcuni tipi di farmaci.

Alcuni studi, sperimentali e/o clinici, indicano un aumento del fabbisogno anche dovuto a stili di vita (fumo di sigaretta, elevato consumo di alcol).

Se si utilizzano integratori multivitaminici, con altre vitamine del complesso B, il prodotto non deve contenere vitamina A (retinolo) preformata, in quanto è stata segnalata la possibilità che questa sia teratogena. Non vi è rischio di teratogenicità, invece, per i precursori della vitamina A (es. i carotenoidi quali il betacarotene) che sono solitamente contenuti nei prodotti multivitaminici. La supplementazione consente di raggiungere livelli di folatemia efficaci con costi molto modesti ma ha tra gli svantaggi principali l'impegno richiesto agli operatori sanitari e alle donne.

Inoltre la supplementazione rischia di essere poco efficace nei confronti delle donne che non programmano la gravidanza e nelle fasce di popolazione meno informate.

L'acido folico viene assorbito nel tratto gastrointestinale, diffuso attraverso il sistema vascolare e immagazzinato principalmente nel fegato. Alcune malattie alterano l'assorbimento dell'acido folico, come la malattia di Crohn o la gastrite atrofica. Stati carenziali di acido folico, spesso subclinici e asintomatici, si verificano in seguito a trattamenti con alcuni tipi di farmaci, ad esempio chemioterapici antitumorali, come il metotrexate, ma anche con anticonvulsivanti come la difenilidantoina e la carbamazepina, contraccettivi orali o chemioterapici antitubercolari.

Altre patologie che possono far affiorare questo problema sono il diabete mellito insulino-dipendente, la celiachia e alcune specifiche varianti di geni coinvolti nel metabolismo dei folati (metilene-tetraidrofolato-reduttasi, recettore dei folati).

Se le donne in età fertile presentano uno di questi fattori di rischio, quindi, è necessario che assumano con particolare attenzione la vitamina nel periodo periconcezionale.

Le donne che rientrano in gruppi ad alto rischio (quelle che presentano una certa familiarità con malattie del tubo neurale, o che hanno avuto una precedente gravidanza con un difetto del tubo neurale, o che sono affette da obesità o epilessia) dovrebbero essere monitorate con particolare cura dagli operatori sanitari in quanto potrebbero necessitare di quantità maggiori di acido folico.

Obiettivi

L'obiettivo principale dell'indagine retrospettiva, condotta presso l'Unità Operativa (UO) di Ostetricia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, è la valutazione della qualità dell'informazione fornita alle donne in gravidanza riguardo l'assunzione di acido folico. Con questa attività si cerca di comprendere le eventuali difficoltà nella diffusione delle informazioni, in modo da migliorare la comunicazione tra operatore sanitario e paziente e aumentare le conoscenze tra le donne che desiderano una gravidanza.

Il focus dello studio è la diffusione delle informazioni tra le donne: vengono informate sull'importanza dell'assunzione di acido folico durante la gravidanza? E sulla sua funzione? In alcuni casi le informazioni fornite possono rivelarsi poco dettagliate o poco comprese e, di conseguenza, poco seguite, da parte della donna.

Per questo motivo nasce l'idea di una raccolta dati che possa evidenziare i maggiori ostacoli nella diffusione delle informazioni e possa, quindi, essere d'aiuto a medici ginecologi, ostetriche e medici curanti, per migliorare la comunicazione professionista-paziente e aumentare l'informazione nella popolazione femminile. Il tutto con lo scopo generale di accrescere la *compliance* delle donne verso l'integrazione con acido folico nel primo periodo della gravidanza, con la consapevolezza dell'importanza di prevenire i rischi collegati alla carenza di questa vitamina.

Materiali e metodi

I dati sono stati raccolti nel periodo compreso tra il 1° giugno e il 31 agosto 2011, presso l'UO Ostetricia IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo di Pavia, mediante la somministrazione di un questionario composto da 9 domande a risposta multipla che trattano diversi aspetti: 5 domande sull'assunzione di acido folico, 2 domande su prescrizione e diffusione delle informazioni e 2 domande sulle conoscenze delle donne.

Inoltre viene richiesto di indicare l'età e la nazionalità della donna intervistata. Il questionario (Figura 1) è stato compilato da un campione di 100 donne in gravidanza e puerperio, delle quali 59 erano primigravide e 52 avevano più di 30 anni.

ETA' : _____ anni
NAZIONALITA': _____

1) Ha assunto acido folico durante la gravidanza?
 Sì
 No

2) Quando ha cominciato ad assumerlo?
 Prima dell'inizio della gravidanza
 All'inizio della gravidanza

3) Per quanto tempo ha assunto acido folico?
 Per i primi 3 mesi di gravidanza
 Dai 3 ai 6 mesi (prima dell'inizio della gravidanza e durante)
 Per oltre 6 mesi (prima dell'inizio della gravidanza e durante)

4) In che quantità ha assunto acido folico in gravidanza?
 Capsula da 0,4 mg ogni giorno
 Capsula da > 0,4 mg ogni giorno
 Capsula da < 0,4 mg ogni giorno
 Non ricordo

5) Chi glielo ha prescritto?
 Il mio ginecologo
 Il mio medico di base
 Altro: _____

6) Ha assunto acido folico anche nelle gravidanze precedenti?
 Sì
 No
 Non sempre
 Non ho avuto altre gravidanze

7) E' a conoscenza del motivo per cui viene consigliato in gravidanza?
 Sì
 No

8) Chi le ha parlato della funzione dell'acido folico?
 Il mio ginecologo
 Il mio medico di base
 Mi sono documentata da sola (internet, riviste, etc.)
 Altre persone: _____

9) Conosce i principali alimenti che contengono acido folico?
 Sì
 No

Figura 1. Questionario somministrato presso l'UO Ostetricia IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo di Pavia, composto da 9 domande a risposta multipla

Le caratteristiche del campione complesso analizzato sono descritte in Figura 2.

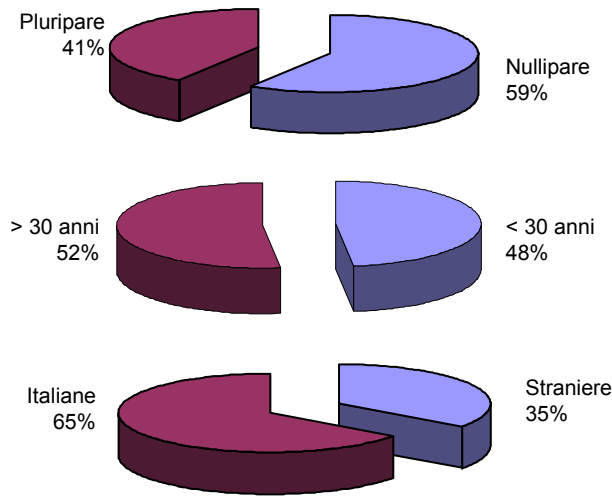


Figura 2. Dati rilevati ed elaborati presso presso l'UO Ostetricia IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo di Pavia

Risultati

Il questionario è stato compilato dal 100% delle donne a cui era stato somministrato. Le informazioni ricavate sono estremamente interessanti e rilevano un consumo di acido folico nell'86% delle donne intervistate, che hanno cominciato ad assumerlo solo per il 27% prima della gravidanza e la maggior parte di loro (65%) ha proseguito oltre i primi tre mesi. La Figura 3 riporta i risultati delle prime tre domande del questionario somministrato alle pazienti. Per quanto riguarda il periodo di assunzione di acido folico, consideriamo che il tubo neurale si chiude entro 30 giorni dal concepimento (tra il 17° e il 29° giorno), quando la donna spesso non sa ancora di essere in gravidanza.

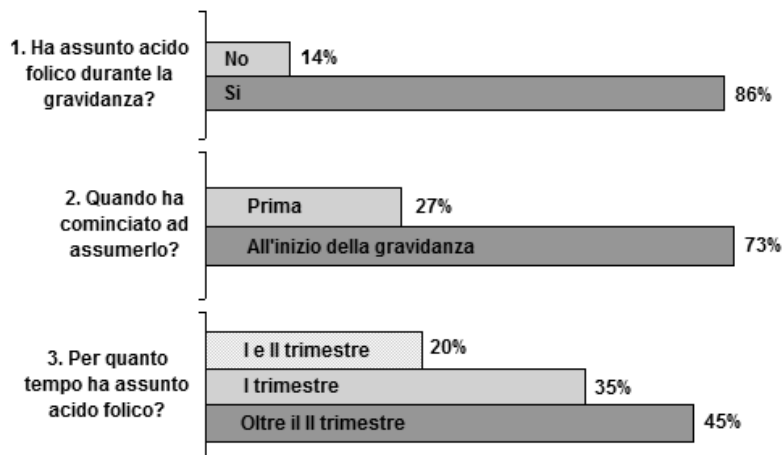


Figura 3. Tempi di assunzione di acido folico riferita dalle donne intervistate

Per ottenere adeguate concentrazioni plasmatiche di folati durante il periodo periconcezionale, l'assunzione di acido folico dovrebbe iniziare almeno un mese prima del concepimento e continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza. L'obiettivo di questo intervento di prevenzione primaria è di garantire all'embrione, sin dai primi giorni del concepimento e per tutto il periodo organogenetico (primo trimestre) attraverso il plasma materno, una quantità ottimale di acido folico. La quantità assunta è quella dei prodotti commerciali (0,4 mg/die), ma una buona percentuale (48%) dice di non ricordare. Il prescrittore è stato principalmente il ginecologo (86%) che risulta essere anche il maggiore informatore (73%) sulla funzione della vitamina B9. Tra le 41 donne pluripare, 26 hanno assunto acido folico anche nella gravidanza precedente (Figura 4).

La maggior parte delle intervistate (76%) è a conoscenza dei motivi per cui viene prescritta l'integrazione con acido folico, ma solo poco meno della metà sa in quali alimenti è contenuto (Figura 5).

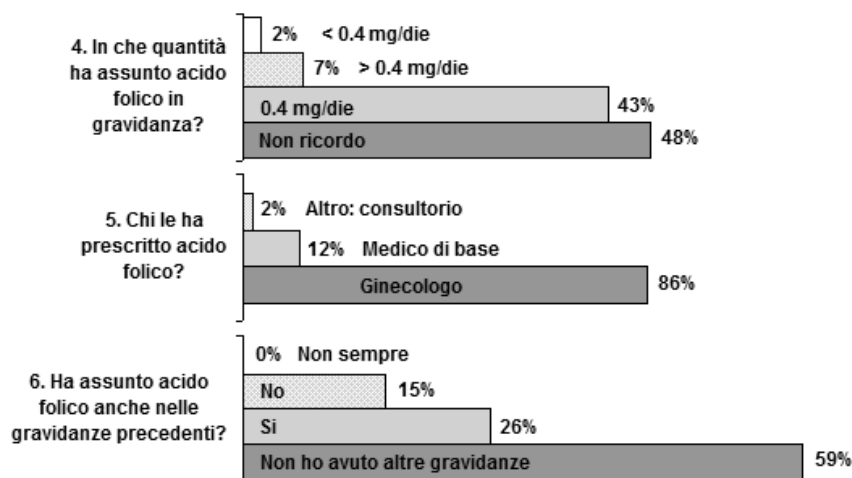


Figura 4. Quantità assunta di acido folico, prescrittori e abitudini nelle gravidanze pregresse riferiti dalle donne intervistate

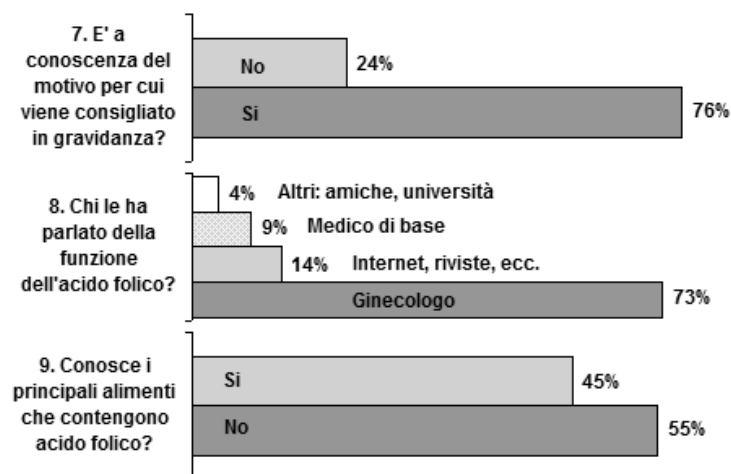


Figura 5. Conoscenze riferite dalle donne intervistate sui motivi e le funzioni nell'assunzione di acido folico

Per quanto riguarda l'assunzione di acido folico nelle gravidanze precedenti, l'opzione 'non sempre' è stata inserita per coloro che avevano avuto più di una gravidanza precedente e avevano eventualmente assunto acido folico soltanto in una piuttosto che nell'altra.

Anche se la maggior parte delle donne è a conoscenza del motivo per cui viene consigliata l'assunzione di acido folico durante la gravidanza, più della metà di loro non sa in quali alimenti è contenuto ed è quindi in difficoltà nell'integrare l'assunzione in forma farmaceutica con una dieta *ad hoc*.

Il 35% del campione ha dichiarato una nazionalità diversa da quella italiana. I Paesi di provenienza della popolazione straniera intervistata sono principalmente due: Romania (31,4%) e Albania (20%); a seguire troviamo Camerun (8,6%), Ecuador (5,7%) e Costa d'Avorio (5,7%).

Analizzando il campione di donne che non ha assunto acido folico, ovvero il 14% del campione totale, notiamo che il 50% proviene dalla Romania, il 22% dall'Albania e il 28% è di altra nazionalità. Questi dati sono in linea con quelli forniti dal campione di donne straniere. Inoltre abbiamo un altro dato significativo: il 72% di loro ha più di 30 anni (Figura 7).

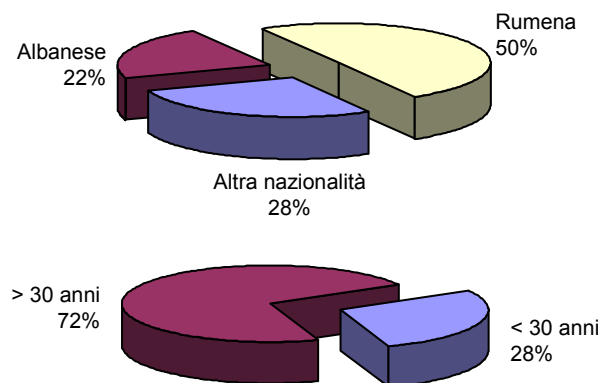


Figura 7. Donne intervistate (%) che non ha assunto acido folico durante la gravidanza per nazionalità e età

Discussione

La *compliance* al questionario è stata totale, anche perché le persone di diversa nazionalità sono state aiutate nella comprensione delle domande e nella compilazione.

In particolare nel caso delle donne straniere le indicazioni fornite dal ginecologo o dall'ostetrica/o possono essere poco comprese per la presenza di barriere linguistiche e culturali che disorientano molte donne, le quali si trovano spesso ad affrontare problematiche sconosciute.

Considerando il focus dell'indagine, ovvero la valutazione delle conoscenze delle donne riguardo l'acido folico, i risultati dell'indagine si possono ritenere abbastanza soddisfacenti. Le donne italiane sono informate sulla funzione dell'acido folico e sull'importanza dell'assunzione di questa vitamina in periodo preconcezionale e in gravidanza. Le donne straniere, invece, sono più in difficoltà, infatti una percentuale vicina al 100% (98,4%) delle donne italiane assumeva acido folico, mentre tra le donne straniere lo assumeva il 62,8%.

Di fatto, però, l'integrazione di acido folico preconcezionale si è dimostrata essere poco diffusa, infatti solo il 27% delle intervistate aveva cominciato l'assunzione prima della diagnosi di gravidanza: si può ipotizzare che nel restante 73% dei casi le donne in parte siano andate incontro ad una gravidanza non programmata, in parte abbiano programmato la gravidanza senza aver effettuato alcuna visita nell'immediato periodo preconcezionale.

Un dato significativo è rappresentato dal fatto che il 55% delle donne dichiara di non conoscere quali alimenti, normalmente presenti nella dieta, contengano acido folico.

Attraverso questo studio retrospettivo si evidenzia la necessità di sottolineare gli eventuali ostacoli nella diffusione delle informazioni; di migliorare la comunicazione tra professionista e paziente, mettendo in luce fondamentale aumentare l'informazione tra le donne che desiderano una gravidanza.

Il ginecologo e l'ostetrica/o devono essere figure chiave nella diffusione delle indicazioni, ed è quindi di grande importanza la loro collaborazione. Essi devono rappresentare un punto di riferimento e una fonte di aiuto e sostegno per tutte coloro che lo necessitano.

Conclusioni

Da tutti questi dati si può ricavare che sarebbe necessario incrementare le conoscenze sull'importanza dell'assunzione di acido folico nella prevenzione di malattie congenite.

Si potrebbe immaginare una campagna di informazione nelle scuole superiori, mediante l'utilizzo di poster esplicativi e lezioni dei professori di scienze, mirate ad una maggior consapevolezza.

Questa stessa azione potrebbe essere fatta dal personale sanitario negli ospedali mediante volantini informativi disponibili negli ambulatori e nelle sale d'attesa, così come nei Consultori, a cui molte giovani si rivolgono per test diagnostici o consultazioni, e dove l'afflusso di donne straniere è notevole.

Proprio alle donne straniere si dovrebbe dedicare maggiore attenzione: sarebbe utile un progetto *ad hoc*, che possa informarle sull'importanza dell'acido folico e nel contempo favorire l'integrazione. Sarebbe, poi, auspicabile che la funzione educativa dell'ostetrica/o venisse valorizzata, coinvolgendo maggiormente i professionisti nei progetti in ambito di prevenzione.

Bibliografia

1. Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporto ISTISAN 06/34)

STRUMENTI DI COMUNICAZIONE EFFICACE PER LA PROMOZIONE DI ACIDO FOLICO E ALIMENTAZIONE RICCA IN FOLATI

Stefania Ruggeri (a), Orietta Granata (b)

(a) Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma

(b) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Attività del Network Italiano Promozione Acido Folico

La “Raccomandazione”: il primo atto di comunicazione

La prima riunione del “Network Italiano Promozione Acido Folico per la prevenzione dei Difetti Congeniti” del 26 aprile 2004 ha rappresentato il primo e fondamentale atto di comunicazione del Network: ricercatori, medici, esperti, impegnati nella prevenzione e sulle tematiche riguardanti acido folico e folati, hanno condiviso per la prima volta le sinergie, i modelli operativi e le azioni da intraprendere per promuovere il corretto uso di questa vitamina ai fini della prevenzione delle malformazioni congenite.

Il primo obiettivo di comunicazione del Network è stato quello di dare alla prevenzione, attraverso la supplementazione con acido folico, un messaggio unico e chiaro. Per questo, pochi mesi dopo la nascita del Network che fa capo al Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS), il comitato scientifico ha raccolto gli studi riguardanti i risultati ottenuti dall’uso dell’acido folico per la prevenzione dei difetti congeniti. Tali studi vengono sintetizzati e, sulla base della realtà del nostro Paese, tradotti per la popolazione italiana, nella “Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti”, che viene approvata in una forma definitiva l’8 novembre 2004.

La raccomandazione viene redatta al fine di comunicare al mondo scientifico e a quello degli esperti impegnati nella prevenzione primaria di malformazioni congenite e nel Percorso nascita, ma anche per essere diffusa all’intera popolazione italiana. Nelle sue poche righe, la raccomandazione, risponde infatti, a quattro delle cinque W dello stile giornalistico anglosassone: *who?* (chi?), *what?* (cosa?), *when?* (quando?), *why?* (perché?), a cui si aggiunge il “quanto?” con l’indicazione della dose di acido folico efficace: “Si raccomanda che le donne che programmano una gravidanza, o che non ne escludono attivamente la possibilità, assumano regolarmente almeno 0,4 mg al giorno di acido folico, 1-2 settimane prima del concepimento e per tutto il primo trimestre di gravidanza”.

La raccomandazione viene pubblicata nel 2004 dall’AIFA nel *Bollettino d’informazione sui farmaci* per la sua diffusione ai medici (1).

Materiali divulgativi per le campagne di sensibilizzazione

Primi prodotti

Successivamente alla pubblicazione della “Raccomandazione”, il CNMR realizza il primo opuscolo divulgativo “Acido folico. Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti” per la diffusione della raccomandazione alla popolazione (Figura 1).

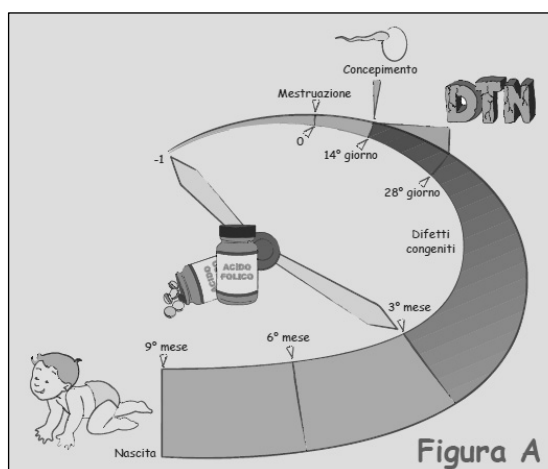


Figura 1. Frontespizio del primo opuscolo divulgativo per la diffusione della “Raccomandazione” del Network Italiano Promozione Acido Folico e particolare dell’orologio (2006)

Questo primo opuscolo, in formato di pieghevole a tre ante, è molto essenziale nella grafica: le iniziali delle parole Acido Folico sono rese sotto forma di fumetto, con l’indicazione del genere (A= donna, F= uomo). Sullo sfondo della copertina e all’interno dell’opuscolo compaiono altre immagini, sempre sotto forma di fumetto, raffiguranti medico, coppia, ragazze, donna incinta, neonato e alimenti contenenti folati. L’opuscolo è, infatti, dedicato ad un target formato dalle fasce d’età giovanili. Molto utile la figura dell’orologio, che indica il periodo fertile della donna e raccomanda il consumo di acido folico nel periodo che va da un mese prima del concepimento a tutto il primo trimestre di gravidanza.

L’opuscolo “Salute e folati: oggi costruiamo il nostro domani”, realizzato nel 2007, in collaborazione con l’Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN) e la rete dei Servizi Igiene Alimenti e Nutrizione (SIANET), è uno strumento di 12 pagine, dedicato agli adolescenti di età compresa tra i 14 e i 19 anni (Figura 2). La grafica è molto colorata e utilizza immagini di opere d’arte (pop art) e un linguaggio semplice e diretto. Questo strumento ha la finalità di introdurre il tema della prevenzione del rischio dei difetti congeniti, inquadrandolo in un contesto più ampio comprendente i corretti stili di vita. L’acido folico è uno degli strumenti importanti per preservare la propria salute e quella delle future generazioni: per questo le prime pagine sono dedicate a otto linee guida per la promozione di un’alimentazione varia ed equilibrata, dell’attività fisica, e per la riduzione del consumo di bevande alcoliche. Sono poi riportati in una pagina gli alimenti ad alto/medio/basso contenuto in folati e viene ribadito il concetto della supplementazione con acido folico in epoca preconcezionale. L’opuscolo è stato distribuito nell’ambito della campagna di educazione alimentare “Folati, mattoni per la vita”, condotta in alcune scuole superiori del territorio italiano.

Il terzo opuscolo, “Acido folico – un concentrato di protezione per il figlio che verrà” (Figura 3), realizzato negli anni successivi, è un pieghevole a tre ante, più raffinato nella grafica e nei contenuti.



Figura 2. Frontespizio del secondo opuscolo divulgativo per la diffusione della “Raccomandazione” del Network Italiano Promozione Acido Folico (2007)



Figura 3. Frontespizio del terzo opuscolo divulgativo per la diffusione della “Raccomandazione” del Network Italiano Promozione Acido Folico (2008)

In copertina, sullo sfondo bianco compare il logo del CNMR e una immagine caratterizzata da “ambiguità visiva”, studiata *ad hoc* per attrarre l’attenzione in modo particolare sui folati, è

un kiwi/arancia, è un kiwi tagliato a metà con la buccia d'arancia. Le immagini all'interno richiamano alla vita di coppia, alla nascita, alla donna come elemento centrale e agli alimenti, base della prevenzione. La scritta in copertina focalizza l'attenzione del lettore sull'eventualità di una gravidanza e l'opuscolo apre con la frase: "Acido folico. Il primo regalo da fare a tuo figlio". Nell'opuscolo viene ribadita la "Raccomandazione", i tempi di assunzione di acido folico e la promozione di una corretta alimentazione per la riduzione del rischio delle malformazioni del feto. Anche in questo strumento viene ripresa l'immagine dell'orologio che indica il periodo fertile della donna, dove il messaggio principale rimane quello della supplementazione corretta, ma viene nella grafica abbandonato il messaggio minaccioso (2, 3) della possibilità di insorgenza dei Difetti del Tubo Neurale, presente nel primo opuscolo.

Oltre a questo opuscolo la campagna divulgativa si accompagnava ad un poster da esporre negli studi medici (Figura 4).

Centro Nazionale Malattie Rare
CNMR
Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali

Acido Folico
Un concentrato di protezione per il figlio che verrà

Acido folico. Il primo regalo da fare a tuo figlio
Stai pensando a una gravidanza? Assumere acido folico riduce del **70%** il rischio di alcune malformazioni del tuo bambino.

Cos'è?
L'acido folico è una vitamina del gruppo B ancora poco conosciuta e poco utilizzata, ma di fondamentale importanza per tutte le donne che programmano una gravidanza. **Basta infatti assumere 0,4 mg al giorno** (4-5mg per chi presenta riconosciuti fattori di rischio) da un mese prima fino a tre mesi dopo il concepimento per ridurre fino al 70% il rischio di alcune malformazioni congenite.

Cosa rischia tuo figlio
La carenza di acido folico nelle prime fasi della gravidanza aumenta il rischio di malformazioni del feto come i difetti del tubo neurale, per esempio: **spina bifida o anencefalia**. In generale, una carenza di folati può dare luogo con più facilità a esiti avversi della gravidanza (ritardo di crescita intrauterina, parto prematuro, lesioni placentari...)

Quando va assunto e come
È fondamentale che l'assunzione di acido folico inizi **almeno un mese prima del concepimento** e continui per tutto il **primo trimestre di gravidanza** (vedi grafico). Poiché la data di riferimento non può essere stabilita a priori, la vitamina è raccomandata sia alle donne che programmano una gravidanza sia a quelle che non la escludono. **Una prevenzione primaria** che permette all'embrione di ricevere una quantità ottimale di acido folico attraverso il sangue materno.

TRE RACCOMANDAZIONI

- Per qualunque donna in età fertile è raccomandata una dieta equilibrata e ricca di folati.
- L'azione preventiva della vitamina si realizza solo se questa viene presa in tempo: almeno **30 giorni prima** che inizi la gravidanza e per i tre mesi successivi.
- Nelle donne che presentano riconosciuti fattori di rischio (come un precedente figlio con patologie congenite, diabete o epilessia) l'assunzione della vitamina è particolarmente importante. In questi casi è raccomandato un dosaggio di **4-5 mg al giorno**.

Non solo pillole
Anche una corretta alimentazione, ricca di frutta e verdura, contribuisce ad abbassare il rischio di insorgenza di malformazioni del feto. Per le donne sessualmente attive che non fanno uso di anticoncezionali, via libera dunque ad **arance, fragole e kiwi**. Ma anche a **carciofi, asparagi, indivia, bieta e broccoli**. Un pieno di colore e di salute che si rivedrà prezioso durante le prime fasi della gravidanza, quelle in cui si sviluppa il cervello, la colonna vertebrale, il cuore e la parete addominale.

CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE - Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
www.iss.it/cnmr acidofolico@iss.it

Telefono Verde Malattie Rare
800.89.69.49

Figura 4. Poster divulgativo per la diffusione della "Raccomandazione" del Network Italiano Promozione Acido Folico (2008)

L'Istituto Superiore di Sanità diventa elemento centrale per la diffusione della raccomandazione e l'informazione alla popolazione. Dal 2004 ad oggi distribuisce su tutto il territorio nazionale: circa 300.000 copie dei tre opuscoli e circa 20.000 poster.

L'invio dei materiali viene effettuato gratuitamente dal CNMR, con richiesta attiva da parte delle regioni e delle scuole. La Regione Marche si posiziona tra le regioni più recettive, con la distribuzione di 67.850 opuscoli. La regione ha aderito formalmente il 14 dicembre 2007 alla campagna nazionale per la riduzione dei difetti congeniti promossa dal Network.

In quest'attività di diffusione degli strumenti, la rete dei SIAN (Servizi Igiene degli Alimenti e Nutrizione) ha rappresentato per il Network dell'Acido Folico il braccio operativo, fondamentale per la capillare attività di informazione e divulgazione della raccomandazione nel territorio nazionale.

2012: i materiali multilingue

Diversi studi riguardanti modelli e fattori predittivi della supplementazione con acido folico nelle donne in età riproduttiva, realizzati in diverse realtà europee e internazionali, evidenziano associazioni statisticamente significative tra corretta assunzione dell'acido folico e altri determinanti sociali quali: parità, età istruzione, reddito, stato occupazionale, etnia e nazionalità. Secondo recenti indagini svolte in Italia si osservano attualmente percentuali abbastanza basse riferite alle donne in gravidanza che hanno iniziato la supplementazione con acido folico almeno un mese prima del concepimento: nelle gravidanze programmate sono circa il 47% e per tutte le gravidanze i valori si aggirano intorno al 26%, a seconda degli studi. La percentuale delle donne straniere residenti in Italia che supplementano con acido folico prima di una gravidanza è del 4-6%, quindi nettamente inferiore rispetto alle italiane, secondo i dati del progetto "Percorso nascita" (4-6). Diversi studi socio-demografici dimostrano come per le donne immigrate che vivono in comunità chiuse, l'isolamento e la scarsa comprensione della lingua fanno parte di problematiche complesse. Questa condizione genera un minore accesso ai servizi in epoca pre-concezionale, e la difficoltà ad essere raggiunte efficacemente dalle campagne di informazione e promozione della salute. Affinché le azioni di prevenzione primaria possano raggiungere l'efficacia, è fondamentale creare consapevolezza nelle donne in età fertile e sostenere la motivazione all'assunzione dei supplementi di acido folico, indispensabile investimento per colmare il divario legato ai fattori etnico-linguistici e culturali.

Il CNMR, in sinergia con il Network Italiano Acido Folico e grazie al finanziamento ottenuto nell'ambito di un progetto del Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute, ha cercato di colmare l'attuale criticità divulgativa attraverso lo sviluppo di un nuovo libretto informativo multilingue per diffondere la "Raccomandazione" tra le diverse etnie e culture presenti in Italia (Figura 4). Il messaggio di prevenzione e le modalità di comunicazione commisurate al target sono state scelte secondo i principi della comunicazione efficace:

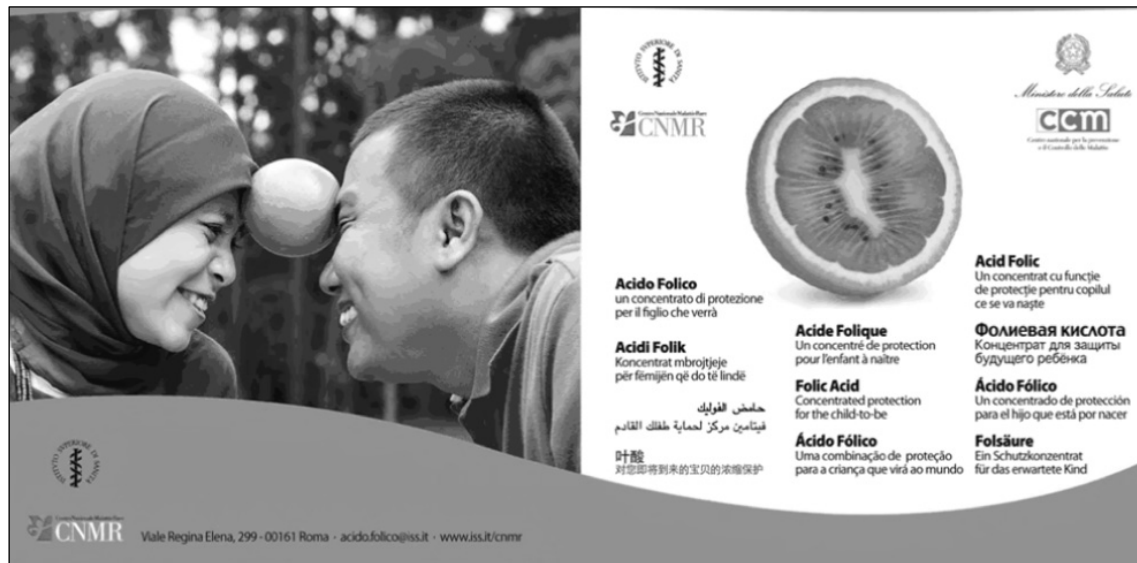
- messaggio testuale breve che tiene conto della durata di lettura (inferiore ai 60 secondi) per il mantenimento di un buon livello di attenzione;
- selezione delle lingue maggiormente rappresentative delle comunità straniere presenti in Italia;
- veste grafica integrata ai contenuti del messaggio, ai toni rassicuranti del testo corrisponde la scelta dei colori, per coinvolgere le donne identificando positivamente il desiderio di una maternità sana;
- comunicazione visiva e verbale realizzata per la mediazione culturale rivolta alla multiculturalità dei destinatari finali del libretto multilingue.

Questo prodotto è uno strumento utile a raggiungere le minoranze etnico-linguistiche presenti nel nostro Paese, attraverso l'intermediazione linguistica e culturale. È stato dimostrato, inoltre, che un utilizzo integrato dei diversi mezzi produce risultati concreti e in particolare quando tutte le

azioni sono pianificate l'efficacia comunicativa viene moltiplicata nelle campagne di comunicazione (2, 3): per questo il prodotto è concepito come elemento di un processo di coinvolgimento attivo per una promozione efficace del messaggio di prevenzione, a sostegno della comunicazione individuale. In tal senso resta fondamentale il ruolo dell'operatore socio-sanitario che, attraverso questo documento, deve farsi promotore del messaggio in esso contenuto.

Contestualmente sono stati realizzati due prodotti multilingue (una brochure di 16 pagine e un poster) e undici diverse brochure monolingua. Le lingue selezionate accuratamente sulla base dei dati emergenti, relativi alla maggior presenza di donne straniere in Italia: albanese, arabo, cinese, francese, inglese, portoghese, rumeno, russo, spagnolo, tedesco oltre all'italiano. La Figura 5 riporta il frontespizio e l'inserto staccabile sulla modalità di assunzione di acido folico contenuto nella brochure multilingue distribuita dal 2012.

frontespizio e quarta di copertina



inserto

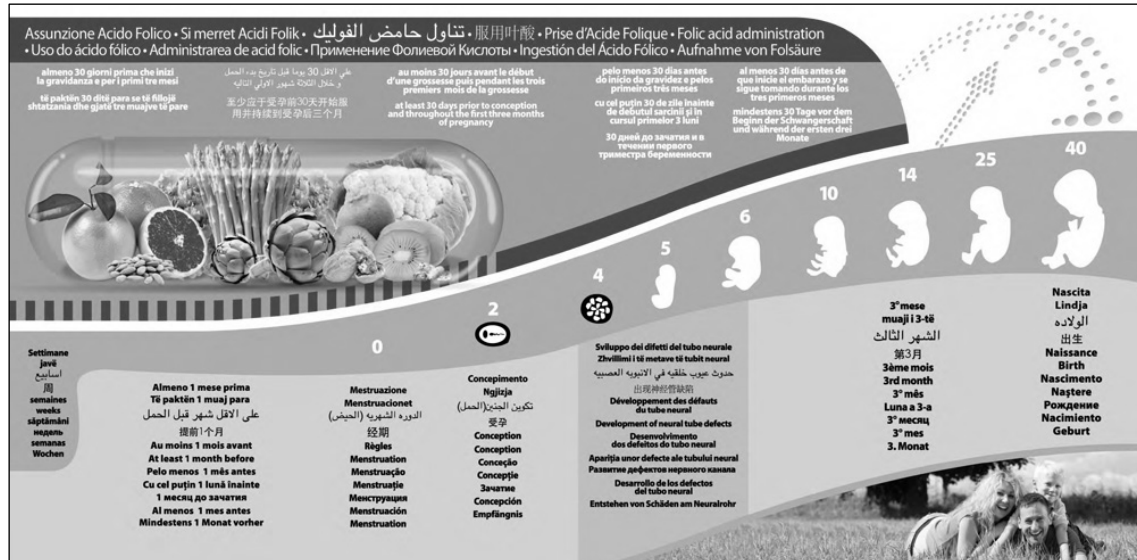


Figura 5. Brochure multilingue e particolare dell'inserto sull'assunzione di acido folico (2012)

La Figura 6 riporta il frontespizio della brochure monolingua in arabo, cinese e russo a mo' di esempio.

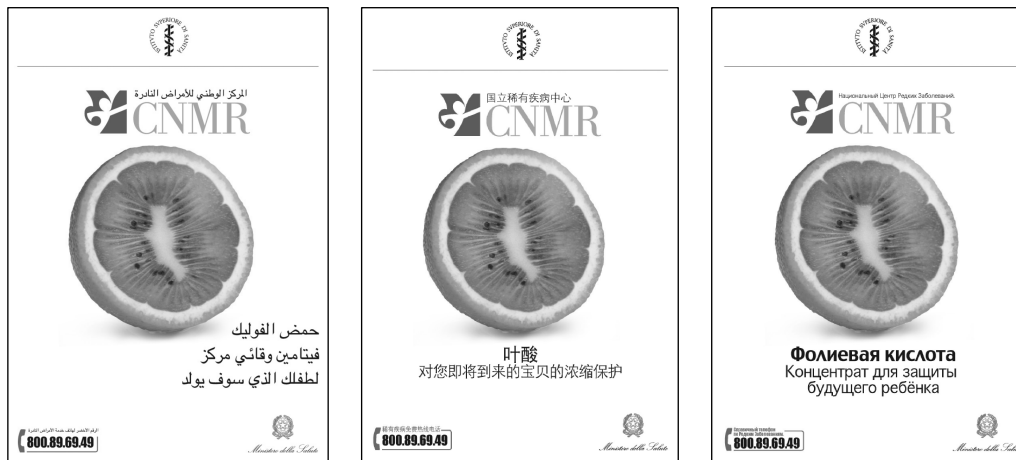


Figura 6. Brochure monolingua nelle versioni araba, cinese e russa (2012)

La “Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti” viene divulgata in 3 semplici punti: 5 importanti informazioni, 3 raccomandazioni e un orologio.

Il target multietnico è evidente nelle immagini delle figure illustrate ma soprattutto nelle foto di alimenti ricchi in folati riportati nell’opuscolo che rimandano al mondo culturale-alimentare delle donne straniere. Il messaggio è rivolto non solo alle donne: a questo scopo sono contenute immagini di giovani coppie e di personale sanitario che supporta, consiglia e suggerisce.

Il colore maggiormente utilizzato, il verde, è stato scelto come filo conduttore perché è il colore dei vegetali in foglia ricchi di folati, l’onda creata graficamente rimanda simbolicamente alle forme organiche come richiamo alla natura; colore e forma sono simboli che rimandano a immagini archetipiche positive e gradevoli. In questo investimento informativo è stata ridotta la lunghezza del messaggio, composto così secondo i caratteri strutturali della comunicazione breve, con l’intento di produrre effetti sull’immaginario collettivo delle donne straniere.

Campagne delle associazioni dei pazienti

La prima riunione del Network Nazionale di Promozione dell’Acido folico per la prevenzione dei difetti congeniti consolida i rapporti di collaborazione tra ricercatori, medici, operatori della prevenzione e associazioni dei pazienti, diventa il volano per l’avvio, solo dopo pochi mesi, della prima edizione della “Settimana Nazionale per la Prevenzione della Spina Bifida”. La prima edizione, nell’ottobre 2004, è stata promossa dall’Associazione Genitori Associati Spina Bifida Italiana (GASBI) con la collaborazione della Federazione delle Associazioni Italiane Spina Bifida e Idrocefalo (FAISBI) e delle Associazioni Spina Bifida regionali di tutto il territorio italiano.

Questa prima edizione si struttura subito come una vera e propria campagna (3) di comunicazione. Nell’ambito della settimana vengono previsti infatti: spot radio, spot visivi, locandine, manifesti, un convegno nazionale e convegni regionali a cui partecipano diversi

rappresentanti del Network Italiano Acido Folico per un incontro tra la scienza e il mondo dei pazienti. Viene promossa una raccolta fondi per sensibilizzare l'opinione pubblica. L'obiettivo della campagna è la prevenzione attraverso la somministrazione di acido folico nel periodo periconcezionale. Lo slogan scelto: "La prevenzione è un atto d'amore". Il target è la donna, figura centrale e responsabile della prevenzione, e per questo il volto di Margherita Buy, diviene il simbolo della campagna. Spot video e audio spiegano cos'è la spina bifida e invitano all'assunzione giornaliera di alimenti e farmaci ricchi di acido folico "nel mese prima del concepimento e per tutto il primo trimestre della gravidanza". Gli spot trasferiscono quindi con linguaggio comprensibile e rassicurante i concetti della Raccomandazione elaborata dal Network. La campagna si pone un altro obiettivo: quello di far conoscere la malattia e di sensibilizzare l'opinione pubblica, per questo in una scena dello spot video, il testimonial si prende cura di alcuni bambini affetti da spina bifida. La conoscenza della malattia, la sua espressione, ma soprattutto la prevenzione rappresentano gli obiettivi di questa prima campagna. Il linguaggio utilizzato è semplice, diretto e gli spot video e audio di breve durata (circa 30 secondi).

La prima settimana di ottobre rimane negli anni successivi un appuntamento fisso per la "Settimana nazionale della spina bifida" (7-9).

La seconda edizione condotta nel 2005 della "Settimana della spina bifida" raffina le metodologie e gli strumenti, aumenta la diffusione attraverso i mass media. La campagna viene ideata e realizzata gratuitamente dall'agenzia di pubblicità e marketing Göttsche. L'agenzia Aragorn Initiative si occupa della ricerca spazi (stampa, radio, tv) e delle attività di ufficio stampa.

L'iniziativa ottiene il riconoscimento del Presidente della Repubblica, il Patrocinio del Ministero del Lavoro e delle Pari Opportunità, di alcune istituzioni pubbliche di ricerca come l'ISS, l'INRAN.

Lo slogan della campagna cambia e diventa: "Per tuo figlio, se son rose fioriranno. Ma se son spine, c'hai pensato?". Cambiano gli spot video e audio, Margherita Buy rimane testimonial della campagna, e l'obiettivo principale della campagna rimane la prevenzione della malattia attraverso l'uso dell'acido folico. La sceneggiatura degli spot recita infatti: "quando decidi di avere un figlio e per i primi tre mesi di gravidanza assumi ogni giorno alimenti e farmaci a base di acido folico per prevenire la spina bifida una grave malformazione del feto che rende tuo figlio disabile per tutta la vita". Elementi centrali del video sono: la rosa per richiamare lo slogan della campagna e il volto e la voce di donna.

GASBI e le altre associazioni dei pazienti affetti da spina bifida scelgono in questa campagna di promuovere ancora la "Raccomandazione" del Network.

La campagna viene portata avanti con gli stessi obiettivi e con gli stessi strumenti comunicativi negli anni successivi 2006 e 2007, rappresentando un valido strumento di comunicazione e divulgazione per il network.

Il 2008 segna un cambiamento negli obiettivi e quindi nella comunicazione della "Settimana Nazionale della Spina Bifida", promossa da ASBI e La Strada per l'Arcobaleno.

L'obiettivo principale è quello di fare appello a tutta la società affinché non discrimini quanti nascono affetti da spina bifida. Il tema della prevenzione con acido folico viene abbandonato in questa campagna. Lo slogan diventa: "Diamo a chi è affetto da spina bifida un mondo all'altezza dei suoi sogni".

Lo spot video richiama, attraverso una metafora, l'idea di una società in cui uomini, donne e bambini riescono a costruire insieme, riuscendo a dare ad una bambina la possibilità di realizzare i propri sogni.

La campagna ottiene il patrocinio di Pubblicità e Progresso.

Nel 2009 la campagna viene aggiornata dall'agenzia di pubblicità e marketing Göttsche e dalle case di produzione Movie Magic International e Sonar, mantiene gli stessi obiettivi e le stesse strategie comunicative.

Il tema della prevenzione attraverso l'acido folico viene ripreso però da ASBI e dal Coordinamento Nazionale delle 14 Associazioni Spina Bifida e nel 2009 nasce la campagna: "Io non concepisco la vita senza acido folico" in collaborazione con Coop Salute Italia. L'iniziativa viene realizzata anche con il supporto di altre aziende e con il contributo volontario del sindacato Medici italiani e con la consulenza scientifica dell'Istituto Superiore di Sanità.

L'obiettivo della campagna è di sensibilizzare il maggior numero di donne sulla possibilità di prevenire efficacemente la spina bifida mediante un'alimentazione corretta ed equilibrata e mediante l'assunzione di acido folico.

Per questi motivi la campagna sceglie di incontrare le donne nei luoghi di vita quotidiana, il supermercato diviene così un'opportunità informale per incontrare gli esperti della prevenzione e divulgare la Raccomandazione: il 9 maggio 2009 vengono allestiti stand informativi nelle gallerie o nell'area Coop Salute di 36 supermercati Ipercoop distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Per formare medici e informatori scientifici presenti negli stand, le associazioni dei pazienti redigono un protocollo che distribuiscono ai volontari, per unificare i messaggi della campagna. I medici e informatori hanno avuto il compito di descrivere alle donne tutti gli aspetti della malattia (insorgenza, complicanze, caratteristiche) e di fornire indicazioni utili per la sua prevenzione. Vengono distribuiti campioni omaggio di prodotti a base di acido folico e confezioni di alimenti ricchi in folati.

L'agenzia di pubblicità Göttsche ha realizzato gratuitamente la campagna pubblicitaria con il volto della testimonial, Ellen Hidding. La campagna non si avvale di spot audio e video, lo strumento è il volantino in cui viene riportata la raccomandazione dell'acido folico e suggerito il consumo di alcuni alimenti ricchi in folati. Nell'unica giornata del 9 maggio vengono distribuiti 12.250 volantini (dati Aragorn, 2009) (9).

Un obiettivo che le associazioni ASBI e Strada per Arcobaleno si sono poste per il futuro è quello di riuscire a conquistare degli spazi su reti nazionali Rai, Mediaset e Sky per la trasmissione dello spot istituzionale negli spazi riservati alla Pubblicità e Progresso.

Campagne promosse dalle Onlus

L'associazione internazionale "Progetto sorriso nel mondo" (www.progettosorrisonelmondo.org), in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera Sant'Anna di Como e la ASL della Provincia di Como il 13 aprile 2009 ha dato il via alla campagna nazionale "L'acido folico una vitamina per il sorriso". La campagna divulgativa ha come obiettivo quello di sensibilizzare le donne che si avvicinano ad una gravidanza all'utilizzo dell'acido folico. La campagna si avvale di volantini, poster, opuscoli informativi che medici di base, ginecologi, pediatri della provincia di Como distribuiranno ai pazienti. Sul sito dell'associazione è presente la locandina, un opuscolo informativo di otto pagine, scaricabile dal sito che contiene tutte le informazioni relative all'importanza dell'acido folico nella prevenzione dei difetti congeniti, e la raccomandazione.

L'associazione Onlus Maia (www.onlusmaia.it) all'interno degli obiettivi del progetto "Mamme domani" ha inserito dal 2009 una pagina dedicata al ruolo dei folati nella salute riproduttiva, e sull'importanza dell'assunzione dell'acido folico almeno un mese prima del concepimento. L'associazione utilizza per la diffusione della raccomandazione gli opuscoli informativi realizzati dall'ISS, "Acido folico: un concentrato di protezione per il figlio che verrà" e "Acido Folico. Raccomandazione per la riduzione dei difetti congeniti".

Iniziative territoriali

I comuni associati dell'ambito territoriale 7 della Regione Umbria, in collaborazione con il Centro Studi di nutrizione umana e la ASL 1 dal 2004 hanno promosso – nell'ambito del progetto "Città del ben... essere" che ha come finalità la promozione di strategie preventive nella popolazione giovane – la "Raccomandazione" del Network Italiano Acido Folico. Tra i temi proposti quello dell'acido folico, la sua importanza nella prevenzione primaria e diffusione della Raccomandazione del Network. L'iniziativa ha previsto inoltre attività di formazione, raccolta di questionari sui livelli di assunzione di folati nelle donne nel territorio.

Dal 2006 l'Azienda Ospedaliera di Vicenza (Centro Regionale per la Spina bifida) ha promosso un progetto di ricerca per incentivare l'assunzione di acido folico nelle donne in età fertile. Il progetto ha previsto una capillare campagna di informazione rivolta agli operatori sanitari e alla popolazione femminile, con realizzazione di differenti materiali divulgativi (opuscoli, brochure) differenziati per le diverse utenze. Il progetto ha previsto valutazione pre e post intervento e si è dimostrato efficace nell'aumentare le conoscenze sull'importanza dell'uso dell'acido folico nel periodo periconcezionale, con un incremento significativo del numero di donne che sono ricorse in modo corretto alla supplementazione.

Campagne sul web

Attività del Ministero della Salute

"Genitori più" è una campagna per la promozione della salute fisica e psicologica del bambino a cura del Ministero della Salute iniziata nel 2007, in collaborazione con la Regione Veneto, la Federazione italiana dei medici pediatri e l'UNICEF (United Nations Children's Fund). Il messaggio della campagna è basato sulla diffusione di poche e semplici azioni (7 *azioni per la vita*) che i genitori possono attuare in maniera autonoma e che servono a prevenire malattie, malformazioni, incidenti, traumi, obesità, traumi e difficoltà cognitive e relazionali nel bambino. La campagna si avvale di un sito (www.genitoripiù.it). Hanno aderito a questa iniziativa Regioni italiane e numerose ASL. L'azione 1 di "Genitori più" è proprio "Prendere l'acido folico", pensare al proprio bambino ancora prima di concepirlo. Nella pagina dedicata all'acido folico sono previste quattro sezioni "Prendi per tempo l'acido folico", "Ruolo del medico di fiducia", "Consigli utili", "Domande e risposte". La pagina spiega l'importanza della prevenzione con acido folico, indica i dosaggi raccomandati nel periodo prima del concepimento (400 mcg), contiene inoltre 14 domande e risposte sui temi più frequenti riguardanti l'acido folico nella prevenzione.

"Pensiamoci prima" (www.pensiamociprima.net) è una campagna promossa dal Ministero della Salute e curata dall'*International Centre of Birth Defects and Prematurity* (ICDB). Lo scopo della campagna è promuovere la salute preconcezionale nella donna in età fertile e nell'uomo, convincerli, che è possibile prevenire o ridurre il rischio di uno o più dei numerosi problemi, complessivamente denominati "esiti avversi della riproduzione". Gli esiti avversi della riproduzione possono essere infatti significativamente ridotti curando la salute della donna, il suo stile di vita, la sua alimentazione, l'apporto di vitamine essenziali che influenzano il successo del concepimento e la normalità dello sviluppo embrionale durante le prime settimane (prima ancora che la donna realizzi di essere incinta), quando si formano i vari organi e si costruiscono le basi per il benessere del futuro bambino. La raccomandazione dell'acido folico entra, in questo caso, a far parte di un progetto di promozione alla salute più complesso. Il

testimonial della campagna è una giovane coppia e il colore, leif-motiv del sito, è il celeste, colore dell'interiorità e della serenità che richiama l'acqua, simbolo della nascita della vita. Sul sito sono a disposizione materiali scaricabili dedicati alle coppie che desiderano avere un bambino e una sezione dedicata alla formazione del personale sanitario con prodotti specifici.

Attività dell'ISS

Data la grande disponibilità di informazioni sanitarie diffuse attraverso Internet, informazioni spesso veicolate insieme a quelle commerciali, è nata l'esigenza di verificarne la correttezza e una riflessione sulle cause dei numeri di donne che seguono una corretta assunzione di AF in epoca peri-concezionale, anche considerando che Internet è un mezzo comunemente usato dalle donne e gli operatori sanitari per la ricerca di informazioni sulla salute.

Alcuni studi internazionali hanno indagato la coerenza delle informazioni diffuse attraverso Internet confrontandole con le raccomandazioni accreditate nella letteratura internazionale. Le indagini che hanno riguardato siti web contenenti informazioni sulla prevenzione primaria in epoca pre-concezionale e sulla supplementazione attraverso acido folico, hanno riscontrato percentuali di informazioni corrette inferiori al 40%, oltre che scarse e imprecise (10).

Da uno studio sulla veridicità dell'informazione scientifica condotta sul territorio italiano, che ha analizzato 2157 testate giornalistiche, siti web e social network attraverso un'analisi di tipo linguistico-comunicativa, è emerso che la divulgazione scientifica non è stata fedele ai messaggi condivisi dalla comunità scientifica italiana (11) (Figura 7).

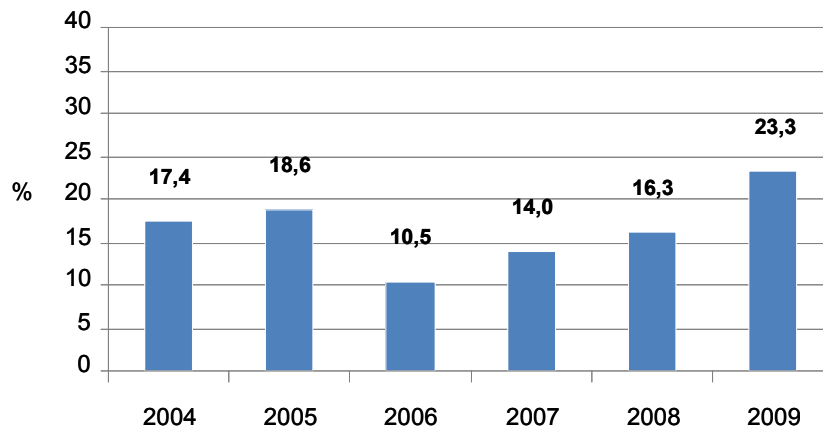


Figura 7. Articoli (%) presenti sulla stampa italiana nel periodo 2004-2010 che indicano la corretta dose di acido folico

A questo scopo il CNMR ha raccolto gli spunti sulla correttezza del linguaggio e delle immagini nella divulgazione di corrette informazioni su temi come acido folico, folati e difetti congeniti, considerando le analisi dei bisogni informativi (12, 13), ha realizzato un nuovo sito web. Il sito è rivolto a tutte le donne in età fertile, agli operatori sanitari e agli operatori interculturali.

Gli obiettivi principali e secondari della comunicazione sulla prevenzione primaria di malformazioni congenite, sono stati definiti tenendo conto del target e degli effetti che si vogliono ottenere sulla popolazione di riferimento.

L'obiettivo principale è basato sulla veridicità dell'informazione scientifica e sulla necessità di informare tutte le donne in età fertile sulla necessità di una corretta assunzione periconcezionale dell'acido folico. Volutamente non sono state inserite fra le immagini donne in stato di gravidanza, per rafforzare l'idea che tutte le azioni a salvaguardia della salute e ai fini di un'efficace prevenzione primaria, vanno fatte prima del concepimento.

Una particolare attenzione è stata rivolta al linguaggio scritto e iconografico: semplice e colloquiale. Al centro del sito web la donna, gli alimenti, in un concetto più esteso di salute che riporta ad una sana alimentazione e alla serenità (Figura 8).

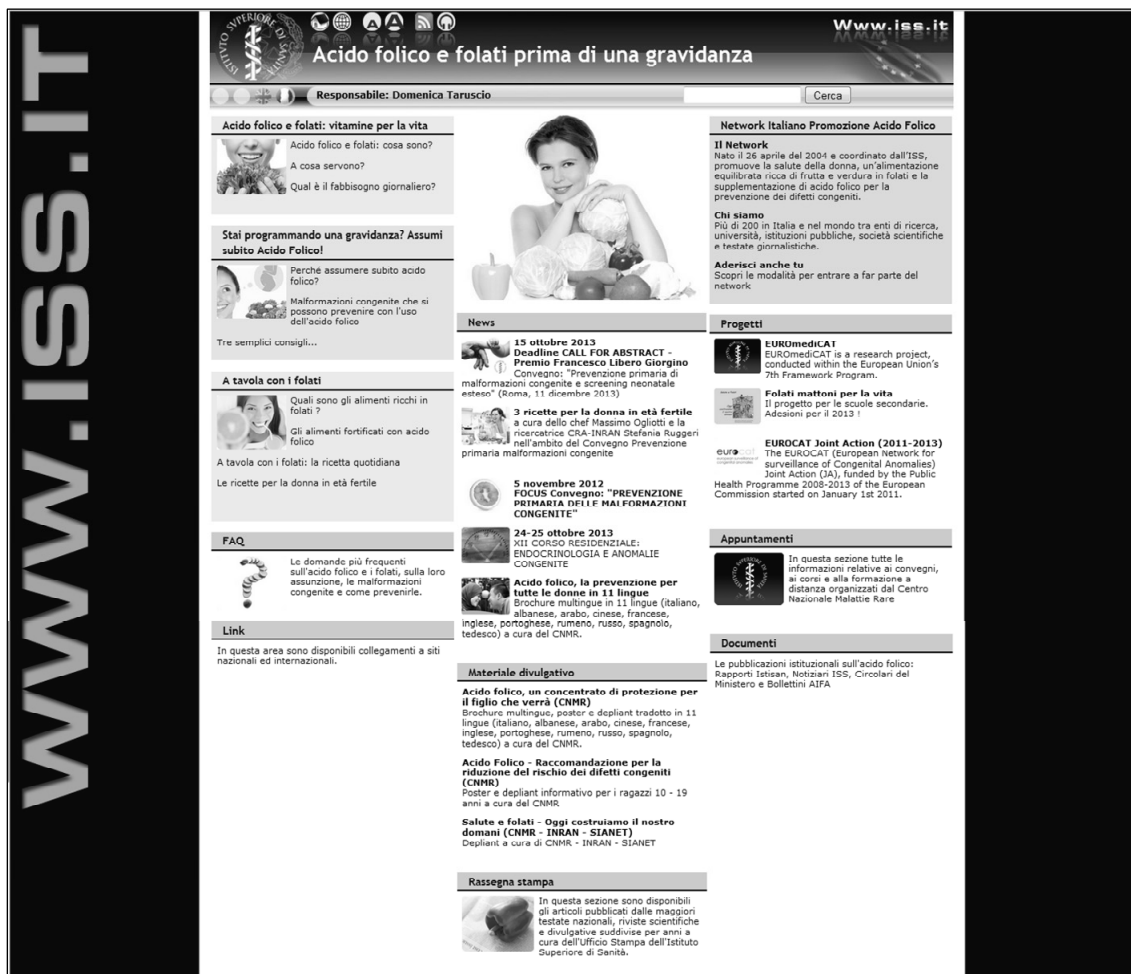


Figura 8. Home page del sito del CNMR

La disposizione delle aree tematiche del sito è stata curata tenendo conto delle tecniche di comunicazione utilizzate per la creazione dei siti web, accessibilità e principi di comunicazione efficace (14).

La disposizione spaziale e dei contenuti rispecchia la loro importanza. Nel sito sono presenti tre sottosezioni tematiche articolate in tre colonne principali: una dedicata alle donne, una dedicata agli approfondimenti e alle news, una dedicata al Network e ai progetti in itinere.

Conclusioni e considerazioni

La “Raccomandazione”, la condivisione dei suoi contenuti tra tutte le istituzioni afferenti al Network, rappresenta un vero successo e ha promosso un’efficace attività di comunicazione. La Raccomandazione diviene infatti elemento, messaggio fondamentale per tutte le campagne di comunicazione e nell’attività di divulgazione e informazione condotte dalle varie istituzioni del Network.

L’aumento della percentuale di donne che assumo acido folico nel periodo periconcezionale come mostrato negli ultimi anni, rappresenta sicuramente una risposta positiva e un successo dei messaggi per la prevenzione delle malattie congenite.

Nonostante l’importanza e l’efficacia delle campagne promosse dalle associazioni e dal territorio, oggi il Network potrebbe scegliere una propria strategia comunicativa, pianificare una campagna sulla base dei risultati e delle esperienze ottenute fino ad oggi. La pianificazione dovrebbe prevedere un’attenta valutazione dello stato dell’arte della realtà italiana, nuovi successivi interventi, scelta dei target, e obiettivi da raggiungere, pianificazione dei costi e della copertura mediatica.

Nell’era che l’esperto di comunicazione della scienza Seth Noar (2006) ha definito quella degli effetti condizionati, sembra necessario utilizzare metodo e creatività in una campagna di salute pubblica così come quella del marketing aziendale, e occorre far riferimento a tecniche precise e attenersi ai principi di efficacia (15, 16).

Bibliografia

1. Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti. *Bollettino d’informazione sui farmaci* 2004;11(2):76.
2. Lamberto A, Levaggi R. Comunicazione del rischio e prevenzione. *Mecosan* 2007;16(63):37-48.
3. Ingrosso M. *Comunicare la salute. Scenari, tecniche, progetti per il benessere e la qualità della vita*. Milano: Franco Angeli; 2001.
4. De Santis M, Quattrocchi T, Cesari E, et al. Gravidanze programmate e assunzione preconcezionale di acido folico: una casistica italiana. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno Congiunto. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 novembre 2010. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (ISTISAN Congressi 10/C6). p. 17.
5. Grandolfo M, Lauria L, Lamberti A. L’assunzione di acido folico rilevata nelle indagini sul percorso nascita: evoluzione e fattori associati. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno Congiunto. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 novembre 2010. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (ISTISAN Congressi 10/C6). p. 20.
6. Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Bonciani M, Andreozzi S (Ed.). *Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/39).
7. *Settimana Nazionale della Spina Bifida, Seconda Edizione. Report finale*. Milano: Aragorn; 2005.
8. *Settimana Nazionale della Spina Bifida. Quinta Edizione. Report finale*. Milano: Aragorn, 2009
9. *Campagna Nazionale di sensibilizzazione alla prevenzione della spina Bifida. Report finale*. Milano: Aragorn; 2009.

10. Agricola E, Gesualdo F, Pandolfi E, Gonfiantini MV, Carloni E, Mastroiacovo P, Tozzi AE. Does googling for preconception care result in information consistent with international guidelines: a comparison of information found by Italian women of childbearing age and health professionals. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2013;13:14.
11. Ruggeri S, Crisponi G, Buonocore P. Comunicazione e linguaggi dei nuovi media alle donne per la promozione della supplementazione con acido folico e di una alimentazione ricca in folati. In: Taruscio D, Granata O, Carbone P (Ed.). *Convegno. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite. Network Italiano Promozione Acido Folico. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 24 novembre 2011. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (ISTISAN Congressi 11/C6). p. 39.
12. Carbone P, Granata O, et al. Stato delle conoscenze degli operatori sanitari sulla prevenzione di difetti congeniti con acido folico: le evidenze scaturite da un corso e-learning. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno Congiunto. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 novembre 2010. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (ISTISAN Congressi 10/C6). p. 15-6.
13. Granata O, Carbone P, et al. Il contributo della formazione a distanza nella promozione attiva dell'acido folico per la prevenzione di difetti congeniti: risultati di un follow-up sulle attitudini e i comportamenti degli operatori sanitari. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno Congiunto. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 novembre 2010. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (ISTISAN Congressi 10/C6). p. 18.
14. Filippi F (Ed). *Manuale per la qualità dei siti web pubblici culturali, seconda edizione italiana aggiornata*. Roma: Ministero per i beni e le attività culturali; 2005.
15. Noar SM. A 10-year retrospective of research in health mass media campaigns: where do we go from there? *J Health Comm* 2006;11:21-42.
16. Snyder LB. Health communication campaigns and their impact on behaviour". *J Nutr Educ Behav* 2007; 39:S32-S40.

CAMPAGNE DELL'ASBI PER LA PREVENZIONE DELLA SPINA BIFIDA

Maria Cristina Dieci
Associazione Spina Bifida Italia Onlus, Parma

Introduzione

L'Associazione Spina Bifida Italia (ASBI) Onlus è nata nel 1989 su iniziativa di un gruppo di genitori di bambini e ragazzi con questa patologia spinti dalla volontà di costituire un punto di riferimento per trovare risposte alle problematiche e ai dubbi legati alla cura della spina bifida.

Negli anni ASBI ha esteso le proprie attività al fine di: affermare e tutelare i diritti e la dignità delle persone affette da spina bifida; sensibilizzare e informare l'opinione pubblica e la classe medica; organizzare campagne di prevenzione; sostenere la ricerca scientifica; migliorare la qualità della vita di chi convive con questa patologia.

Obiettivi

La spina bifida è una malformazione congenita che non si può guarire, ma molto si può fare per prevenirla. Proprio per questo ASBI promuove la prevenzione rivolgendosi all'opinione pubblica, alle istituzioni, alla classe medica e, soprattutto, alle giovani donne in età fertile, con lo scopo di diminuire le nascite di bambini con spina bifida.

Ogni anno vengono quindi realizzati eventi e campagne per informare sull'importanza di assumere acido folico, di adottare uno stile di vita corretto e abitudini alimentari sane, con particolare riguardo all'arricchimento della dieta con frutta e verdura, ricche di folati.

Metodi e materiali

Con il duplice intento di prevenire e di sensibilizzare sulla patologia tutto il pubblico di riferimento, ASBI realizza ogni anno dal 2004 la "Settimana nazionale della spina bifida".

Una settimana dedicata interamente a questa patologia, durante la quale la concentrazione di eventi, convegni, incontri, campagne pubblicitarie e di sensibilizzazione in luoghi diversi hanno permesso una diffusione capillare delle informazioni sulla spina bifida e su come prevenirla su tutto il territorio italiano.

Per dare ancora più risonanza e spazio alle iniziative realizzate per l'occasione, da quest'anno la "Settimana nazionale della spina bifida" è diventata il "Mese nazionale della spina bifida", celebrato in ottobre. Inoltre, sempre da quest'anno il 25 ottobre è stato decretato "Giornata mondiale della spina bifida", su iniziativa di IFSBH (*International Federation for Spina Bifida and Hydrocephalus*, federazione internazionale spina bifida e idrocefalo). La celebrazione della "Giornata mondiale" è importante perché permette di avere un'unica data

come punto di riferimento internazionale per tutte le campagne informative, di prevenzione, sensibilizzazione e tutela sulla spina bifida.

Il “Mese nazionale della spina bifida” si è svolto: sotto l’Alto Patronato del Presidente della Repubblica e con il patrocinio della Presidenza del Consiglio dei Ministri; con la consulenza scientifica dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS) – Network Italiano Acido Folico; con il patrocinio di FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale), Metis, SIGO (Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia), AOGOI (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani), Federfarma, Assofarm, Cittadinanzattiva; e con il sostegno di AMNOL, B. Braun, Caporali Reha Service, Teleflex, Wellspect HealthCare, Banco Farmaceutico Onlus.

Con la collaborazione di tutte queste istituzioni, aziende e associazioni è possibile creare una campagna di prevenzione ben strutturata, diffusa su tutto il territorio e differenziata in base ai destinatari principali del messaggio, le donne e la classe medica.

Sensibilizzazione delle donne

Campagne pubblicitarie

Le campagne pubblicitarie, trasmesse dai media sia locali che nazionali, sono fondamentali perché permettono di dare risonanza all’argomento e di raggiungere un numero elevato di persone, attraverso spot TV, radio, stampa e web.

Essendo rivolte in particolare alle giovani donne, si è scelto di avere come testimonial donne dello spettacolo, in modo da poter veicolare con maggior sensibilità e attenzione un messaggio così importante per la gravidanza.

La prima campagna di prevenzione attraverso i media è stata creata nel 2004 e intitolata “La prevenzione è un atto d’amore” con Margherita Buy come testimonial dei materiali pubblicitari.

La collaborazione con Margherita Buy è continuata negli anni seguenti con la campagna “Per tuo figlio, se son rose fioriranno. Ma se son spine ci hai pensato?” del 2005, che si è protratta fino al 2008. Nello spot andato in onda, Margherita Buy si rivolgeva a tutte le giovani donne, invitandole a chiedere informazioni su come prevenire la spina bifida al proprio medico.

Negli anni tra il 2009 e il 2011 è stata proposta una nuova campagna, intitolata “L’Acido folico è un gesto semplice che può cambiare una vita” con testimonial Ellen Hidding. A questa campagna è stata affiancata un’iniziativa più grande, il “Mese della prevenzione”, svoltasi a maggio 2011, nel mese della festa della mamma.

Nel 2012, sempre con la collaborazione di Ellen Hidding, ASBI ha lanciato la campagna “L’acido folico è un gesto semplice che può cambiare una vita” per presentare il primo “Mese nazionale della spina bifida”.

Partnership con aziende, associazioni di categoria e Onlus

Negli anni ASBI si è attivata per veicolare la propria campagna di prevenzione anche grazie alla collaborazione con aziende farmaceutiche, associazioni di categoria e altre onlus. In tutta grazie a queste collaborazioni è stato possibile produrre e distribuire materiale e informare sull’importanza della prevenzione per sconfiggere queste malformazioni.

Nel 2009 la partnership con Coop Salute Italia ha permesso di realizzare la campagna “Io non concepisco una vita senza acido folico”. In 36 gallerie e aree Coop Salute dei suoi punti vendita sono stati allestiti stand informativi, dove i volontari di ASBI e delle Associazioni Spina

Bifida locali hanno distribuito gratuitamente integratori di acido folico e materiale informativo sull'importanza di una sana alimentazione a base di frutta e verdura.

L'importanza di questa operazione di comunicazione a livello di grande distribuzione organizzata è stata ovviamente fondamentale per il numero di persone che è stato possibile sensibilizzare sul tema e in un momento particolare come quello della spesa alimentare, che interessa direttamente la prevenzione della patologia ed è svolta comunemente da una maggioranza di donne.

Nel 2012 le associazioni di categoria dei farmacisti, sia pubblici che privati, sono stati coinvolti direttamente, grazie alle associazioni di categoria, Assofarm e Federfarma, nella campagna di informazione rivolta alle donne.

Sempre quest'anno grazie alla Fondazione Banco Farmaceutico Onlus, è stato possibile distribuire Acido Folico agli enti convenzionati assistenziali, per favorirne l'assunzione da parte di donne indigenti in età fertile.

Scuole e Rotary Club

L'importanza della prevenzione rivolta alle donne in giovane età ha portato ASBI ad avvicinarsi al mondo della scuola, informando e sensibilizzando le ragazze delle scuole superiori e, indirettamente, anche le loro famiglie.

Nel 2010 con la collaborazione del Rotary International Gruppo Po, è nato il progetto "Proteggi tuo figlio prima che nasca" con l'obiettivo di fare prevenzione tra le studentesse degli Istituti Superiori di Cremona, Parma e Piacenza. Durante gli incontri venivano distribuiti alle studentesse materiali informativi di educazione alla salute e sull'importanza dei folati, attraverso la campagna "Folati mattoni per la vita", promossa da ISS, INRAN (Istituto Nazionale per la Ricerca e gli Alimenti) e rete SIAN (Servizi Igiene degli Alimenti e Nutrizione).

Un'altra collaborazione con il Rotary Club, che ha dato buoni risultati dal punto di vista della ampiezza che il messaggio ha raggiunto, è stata quella sviluppata da ASBI, ASBI Sardegna e il Rotary Club Cagliari Distretto 2080. Insieme abbiamo promosso l'evento musicale Musikaralis, che ha ottenuto l'appoggio del Presidente del Rotary Club di Mosca, il quale ha dichiarato di voler promuovere una Campagna di Prevenzione Internazionale con le massime cariche del Rotary International.

Il successo di questo evento dimostra come uno spettacolo possa avere un'importante funzione di sensibilizzazione, raggiungendo un numero elevato di persone e attraversando i confini nazionali.

Sensibilizzazione della classe medica

ASBI da sempre è attenta alla sensibilizzazione della classe medica sul tema della spina bifida e della sua prevenzione, rivolgendosi in particolare ai medici di famiglia e ai ginecologi.

Nel 2009 i medici italiani, tramite FIMMG (Federazione Italiani Medici di Famiglia), hanno distribuito materiali informativi alle loro pazienti.

Dal 2007 i ginecologi italiani hanno messo a disposizione delle proprie pazienti materiali informativi e nel 2012 hanno anche distribuito gratuitamente integratori di acido folico.

Per la produzione e la distribuzione dei materiali informativi e degli integratori ASBI ha potuto contare su partnership importanti con le aziende farmaceutiche: nel 2011 con Italfarmaco e Bracco e nel 2012 con AMNOL.

Le collaborazioni con la classe medica sono molto significative. I ginecologi, infatti, sono i medici più vicini alle donne che programmano una gravidanza e, di conseguenza, sono i più attenti alla prevenzione delle malformazioni congenite; mentre i medici di famiglia sono i medici che meglio ci conoscono e a cui è più facile fare riferimento a loro in qualsiasi momento per un consiglio.

Risultati

È sempre difficile misurare i risultati dell'attività di prevenzione in mancanza di dati certi sul trend di diffusione della patologia negli anni. Tuttavia è possibile misurare la visibilità e il numero di contatti raggiunti dalla campagna di prevenzione.

Nel 2012 in particolare segnaliamo:

- 4 articoli pubblicati sulla stampa periodica, tra cui *Viver Sani e Belli*, *Corriere della Sera* – *Salute*, *Intimità*, *Confidenze tra Amiche*;
- 21 articoli online, tra cui *Repubblica.it*, *Famiglia Cristiana.it*;
- 48 pubblicità su testate giornalistiche, tra cui *Il Foglio*, *Libero*, *Giornali di Sicilia*;
- 14 pubblicità su testate e portali web;
- 25 emittenti televisive nazionali e locali hanno trasmesso lo spot tv tra cui RAI, Sky, 7 Gold e Telereporter;
- 28 emittenti radiofoniche nazionali e locali hanno trasmesso lo spot radio, tra cui Radio RAI, DeeJay, 101, RMC, Virgin;
- 2.000 locandine e 30.000 pieghevoli della campagna distribuiti presso 2.000 studi ginecologici;
- 18.000 farmacie raggiunte dall'informativa.

In sintesi, la campagna di prevenzione del 2012 ha ottenuto notevole visibilità, grazie anche alla concomitanza con la celebrazione della prima “Giornata mondiale della spina bifida”.

L'obiettivo di sensibilizzare l'opinione pubblica e la classe medica è stato raggiunto e su scala nazionale. In particolare la campagna, grazie alla diversità degli strumenti utilizzati per veicolare il messaggio, ha permesso di informare un numero elevato di donne, con fasce d'età e livelli d'istruzione differenti.

INIZIATIVE DEL PROGETTO “CITTÀ DEL BEN... ESSERE” PER LA PROMOZIONE DELL’ACIDO FOLICO

Maria Maddalena Palumbo (a), Simona Notari (a), Lucia Taragnoloni (a), Guido Monacelli (b)

(a) *Centro Studi Nutrizione Umana, Gubbio*

(b) *Azienda Sanitaria Locale 1 Regione Umbria, Perugia*

Obiettivi del progetto “Città del ben... essere”

Il progetto “Città del ben... essere” è iniziato a Gubbio nel 1987, negli anni successivi si è progressivamente allargato fino a comprendere tutto il territorio dell’Alta Umbria, realizzandosi in 15 Comuni.

L’obiettivo generale del progetto prevede la eliminazione o il contenimento delle malattie legate a scorretti stili di vita, con particolare riguardo per l’alimentazione; gli obiettivi specifici sono quindi rappresentati da temi inerenti sia la malnutrizione per eccesso che per difetto, in particolare alcune patologie a larga diffusione come:

- gozzo tiroideo;
- anemia ferrocarenziale;
- osteoporosi;
- ipertensione arteriosa;
- sovrappeso /obesità;
- modelli estetici contemporanei e Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA).

A partire dal 2004, dopo la adesione del Centro Studi al Network Italiano Acido Folico particolare attenzione è stata riservata al tema delle malformazioni congenite.

Un aspetto di particolare interesse riguarda le conoscenze e i comportamenti delle gestanti intervistate nell’ambito dei corsi di nutrizione in gravidanza, organizzati dalla ASL 1 Regione Umbria nelle sedi di Città di Castello, Gubbio, San Giustino, Umbertide. In base ai risultati ottenuti è stata organizzata una iniziativa sperimentale rivolta agli studenti delle Scuole Medie Superiori di Gubbio.

Indagine sull’abitudini alimentari delle gestanti

La ASL 1 Regione Umbria promuove dei Corsi di Preparazione al Parto rivolti alle gestanti e organizzati dai Centri di Salute di Città di Castello, Gubbio, San Giustino, Umbertide.

Nell’ambito dei Corsi è stato inserito un incontro di educazione alimentare, occasione per la rilevazione delle conoscenze e dei comportamenti delle gestanti, a cui viene somministrato un idoneo questionario che nello specifico permette la rilevazione di:

- conoscenze sui consumi consigliati di frutta e verdura;
- consumi reali di questi alimenti;
- utilizzo di supplementi di acido folico (periconcezionale e postconcezionale);
- fonti di informazione sull’argomento.

Il questionario è stato somministrato a centinaia di gestanti, ed ha evidenziato che:

- si è rilevato un 25% di risposte esatte sui consumi di frutta e verdura;
- il consumo di 4 porzioni /die è ritenuto ottimale;

- 4 porzioni sono il consumo medio reale;

Negli anni si osserva un progressivo incremento dell'utilizzo periconcezionale dei supplementi di acido folico.

La fonte di informazione elettiva sui supplementi di acido folico è relativa all'area sanitaria (medici/paramedici in colloquio personale 56%); pertanto nel 44% dei casi l'informazione non viene da operatori sanitari.

Da quanto esposto emerge che la "cultura alimentare" delle gestanti va promossa

Comunque l'attuazione della "Raccomandazione" del Network migliora nel corso degli anni e per potenziare la campagna di sensibilizzazione è utile coinvolgere altri stakeholder.

Iniziativa sperimentale rivolta agli studenti

Tutte le attività realizzate in ambito sanitario hanno dimostrato una piena efficacia nella applicazione della "Raccomandazione" fra le gestanti, che però hanno affermato di essere informate sull'argomento da stakeholder non strettamente sanitari per questo è stata avviata la sperimentazione "Perché i bambini nascono sotto i cavoli".

Nel 2012, con il patrocinio del Comune di Gubbio, è stata organizzata questa manifestazione a cui hanno partecipato 118 studenti delle IV classi dell'Istituto Mazzatinti di Gubbio (indirizzi classico, pedagogico, scientifico, artistico). Dopo il saluto del Vicepresidente Prof. Filippo Stirati e dell'Assessore dott.ssa Michela Tinti, sono state avviate le attività della giornata che prevedevano:

- lezione interattiva introduttiva;
- attività sperimentali di *peer/city education*.

La parte teorica è iniziata con la trattazione del modello alimentare mediterraneo (dal 2012 patrimonio immateriale dell'umanità sotto l'egida UNESCO, *United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*), riservando una particolare attenzione ai consumi di frutta e verdura.

Si è quindi proceduto alla rilevazione dei consumi alimentari degli studenti, largamente caratterizzati dal cosiddetto "cibo spazzatura", dimostrando così che solo il 6% raggiungeva il consumo ottimale indicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità con lo slogan *five a day* (5 porzioni di frutta e verdura al giorno).

È stato quindi puntualizzato che frutta e verdura sono gli alimenti naturalmente ricchi di folati, il che ha permesso di evidenziare il possibile stato di carenza vitaminica che apre la strada al concetto di fortificazione degli alimenti e di supplementazione periconcezionale, decisiva per la prevenzione dei difetti congeniti. A questo punto del progetto, è stata introdotta e spiegata la "Raccomandazione", rivolta a tutte le giovani donne in età fertile.

Dopo l'introduzione teorica, è stato proposto agli studenti di partecipare attivamente all'esperimento di *peer/city education*, e l'invito è stato raccolto dal 72% dei presenti.

Nelle fase 1 gli studenti hanno "interrogato" telefonicamente prima le nonne, poi le mamme e infine le cugine/sorelle maggiori/amiche, per raccogliere informazioni e comportamenti relativi al tema acido folico. Le nonne hanno affermato di essere a conoscenza del tema "acido folico" nel 19% dei casi, ma hanno utilizzato questo supplemento nel 2,8% delle gravidanze, sempre dopo la conferma della stessa. Le mamme hanno detto di conoscere l'argomento nel 89% dei casi e, relativamente all'assunzione, il 18% ha dichiarato una assunzione periconcezionale (ottimale); il 37% una assunzione alla conferma della gravidanza e il 45% nessuna assunzione. Il gruppo dei "pari" (cugine/sorelle maggiori/amiche) ha detto di conoscere l'argomento nel 66% dei casi e, relativamente all'eventuale assunzione, il 17% ha affermato una assunzione periconcezionale (ottimale), il 29% l'assunzione alla conferma della gravidanza; e

54% nessuna assunzione. A conferma della qualità delle interviste effettuate dai ragazzi dobbiamo notare che:

- una nonna è stata estremamente precisa nel puntualizzare la assunzione della vitamina da parte del coniuge, per patologia da precisare (probabilmente cardiovascolare);
- il 6% delle nonne ha chiesto se l'acido folico è simile a quello che si utilizza per "disinfettare bagni e pavimenti";
- alcune mamme hanno affermato di non aver assunto i supplementi, ma di aver volontariamente aumentato il consumo di frutta e verdura.

Nella fase 2 hanno avviato una attività di "pubblicizzazione" del messaggio, creando delle pagine informative nel social network facebook. Gli studenti hanno raccolto positivamente l'invito ad utilizzare le loro competenze tecnologiche per "cedere" le informazioni acquisite ai coetanei/altri cittadini interessati. In concreto sono state create due pagine informative nel network facebook:

- Acido Folico Gubbio;
- Città del Benessere.

e gli studenti si stanno impegnando a segnalare il contatto attraverso le loro mailing list.

Possiamo certamente affermare la buona riuscita della iniziativa, tenendo presente:

- la qualità dell'attenzione dimostrata dagli studenti;
- la buona partecipazione e qualità delle rilevazioni;
- la dimostrata volontà di attivarsi presso i coetanei (*peer education*) e non (*city education*).

Infine si deve notare che l'utilizzo corretto dei supplementi di acido folico nella madri raggiunge livelli del 18%, valore eccezionale se rapportato a gravidanze del 1994 (si deve tuttavia notare che si tratta di un "gruppo di popolazione" probabilmente selezionato dal tipo di scolarizzazione dei figli).

AGGIORNAMENTO DEL PROGRAMMA “FOLATI: MATTONI PER LA VITA”: IL RUOLO DEI SOCIAL NETWORK

Pasquale Buonocore (a), Stefania Ruggeri (a), Marco Salvatore (b), Altero Aguzzi (a), Orietta Granata (b), Giuseppe Ugolini (c), Domenica Taruscio (b)

(a) *Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma*

(b) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione, Azienda Sanitaria Locale Roma/C, Roma*

Introduzione

“Folati: mattoni per la vita” è un programma d’intervento nutrizionale che ha coinvolto ragazzi delle scuole italiane di età compresa tra i 14 e i 19 anni, promosso dal Centro Nazionale per le Malattie Rare (CNMR), dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS), l’Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN) e la rete del Servizio Igiene Alimenti Nutrizione nazionale (SIANET) tra il 2007 e il 2009.

Lo scopo è di valutare le abitudini alimentari e lo stile di vita degli adolescenti italiani ma anche di incrementare le loro conoscenze sul tema acido folico-folati per l’importanza che rivestono nella prevenzione primaria delle malformazioni congenite.

In una prima fase del progetto sono state coinvolte cinque scuole superiori del Nord, Centro e Sud Italia, raccogliendo dati mediante questionari compilati da 518 maschi e 466 femmine che partecipavano su base volontaria. L’indagine ha compreso questionari sul numero di pasti giornalieri, la frequenza di consumo di determinati alimenti, informazioni sullo stile di vita (fumo e attività fisica) e il consumo di integratori e supplementi vitaminici (1).

Inoltre, il programma includeva dei test per verificare il miglioramento delle conoscenze sull’importanza dell’acido folico e folati somministrati prima e dopo una serie d’iniziative che comprendevano la consegna di brochure, incontri con nutrizionisti e gruppi di lavoro in classe.

I risultati mostrano che l’intervento nutrizionale ha avuto successo: c’è stato un incremento significativo (circa del 60%) delle conoscenze sull’argomento acido folico; infatti, mentre nel pre-test le risposte corrette erano solo il 20% del totale, nel questionario successivo la percentuale raggiungeva l’80%.

L’analisi dei comportamenti e delle abitudini nutrizionali tuttavia non ha mostrato dati confortanti: solo il 40% degli adolescenti pratica regolarmente attività fisica e il 23% è fumatore. Come spesso accade, ad un incremento delle conoscenze non è seguito un cambiamento dei comportamenti. Infatti, dall’analisi dei consumi risulta che frutta e verdura sono scarsamente consumati, rispetto alle cinque porzioni raccomandate, viene riscontrato un consumo inferiore alle tre porzioni al giorno, non soddisfacendo quindi le raccomandazioni giornaliere di folati.

Lo scopo del nuovo studio è quello di utilizzare strumenti di comunicazione come i *Social Network*, al fine di rendere lo studio più interessante e di avvalersi di strumenti maggiormente diffusi tra le nuove generazioni.

Materiali e metodi

Per individuare gli strumenti di comunicazione più efficaci per questa fascia di età di popolazione, è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura scientifica tra il 1° gennaio 2007 e il 31 dicembre 2012 attraverso i motori di ricerca Science Direct, Pubmed e PsychLIT, utilizzando le parole chiave: “adolescents”, “social network”, “food and social behaviours”, “eating habits”, “lifestyle and physical activity”.

Risultati e discussione

Il rapido sviluppo dei *social network* ha offerto l’opportunità di rivedere alcuni strumenti per la raccolta di informazioni sui comportamenti, come dimostrano numerosi studi recenti.

La prima definizione degli elementi comuni di questi servizi web si deve a due giovani studiosse nordamericane che introducono anche il termine *social network sites* (2).

I *social network* rappresentano un genere relativamente nuovo di *social media*. Incorporano, infatti, le caratteristiche dei blog, degli *instant messaging*, delle e-mail, dei *media-sharing sites*, e sono usati per estendere in senso qualitativo e quantitativo rapporti esistenti più che per creare nuovi legami con soggetti conosciuti in rete.

Una delle fonti più interessanti da consultare sono le versioni digitali delle pubblicazioni relative ai primi studi sui social network. Interessante è il progetto bibliografico curato da Danah Boyd, consultabile sul suo sito personale (<http://www.danah.org/researchBibs/sns.html>). Si tratta di un punto di riferimento importante per molti ricercatori che negli ultimi anni hanno avviato attività di studio su questi fenomeni socio-tecnologici, perché Boyd è, già oggi, “un classico” della letteratura in Internet.

Questa giovane studiosa è ricercatrice al Microsoft Research New England e ha sviluppato il suo percorso di ricerca post-laurea tra l’Università di Harvard e il Massachusetts Institute of Technology di Boston. Il suo progetto bibliografico viene continuamente aggiornato anche grazie alla collaborazione degli autori delle pubblicazioni, che forniscono i riferimenti e le versioni digitali di questi lavori rendendoli accessibili ai colleghi interessati. All’inizio del mese di marzo 2010, la letteratura di ricerca sugli SNS disponibile su questa directory aveva una distribuzione intorno alle 370 pubblicazioni (articoli di riviste, tesi di dottorato e di master, papers dei convegni, report di ricerca).

La maggior parte degli studi condotti in maniera sistematica a partire dal 2005, negli Stati Uniti, è dovuta al contributo fondamentale del *Pew Internet & American Life Project*, mentre in Italia le prime indagini sono state avviate alla fine del 2008, l’anno in cui Facebook ha superato per traffico i siti dei principali giornali online.

Il Pew Research Center è un’organizzazione americana con sede a Washington, DC, che fornisce informazioni su problemi, atteggiamenti e tendenze sviluppate negli Stati Uniti e nel resto del mondo.

Uno studio condotto nel 2011 (3) da quest’organizzazione negli Stati Uniti, riporta che il 73% dei ragazzi (12-17 anni) utilizzano i siti di social network; il 51% di loro li controlla almeno una volta al giorno e addirittura il 22% lo fa per 10 volte al giorno.

Lo strumento comunemente adottato nelle ricerche individuate è l’inchiesta telefonica (4-7), che solo in un caso, coincidente con una delle prime rilevazioni sul tema, l’inchiesta è progettata sulla base di alcuni focus groups (8). I preziosi dati sugli utenti italiani sono stati registrati, invece, soprattutto attraverso *websurvey* (9-11), con l’eccezione delle elaborazioni di Cosenza

sui dati forniti da *Facebook Advertising* e delle analisi di Giglietto (11) sul volume di ricerche effettuate attraverso Google con le parole chiave “Facebook” e “Badoo”.

Il Censis (Centro Studi Investimenti Sociali) ha mostrato che in Italia nel 2009 il sito più popolare e più utilizzato è senza dubbio Facebook, anche nel nostro Paese, seguito da MySpace e LinkedIn. Twitter sembra essere più noto che utilizzato e comunque interessa una percentuale residuale della popolazione italiana (9). A gennaio 2010, “Facebook.it” raggiunge quota 14 milioni d’iscritti: in termini percentuali, è iscritto a questo sito il 74% dei giovani italiani con meno di 18 anni (+56% rispetto a gennaio 2008), l’80% dei 19-24enni (+36%), il 59% dei 25-29enni (+24%), il 38% dei 30-35enni (+18%), il 23% dei 36-45enni (+16%), il 12% dei 46-55enni (+10%) e il 2% della popolazione over 56. Si tratta quindi, di una piattaforma che ospita, anche in Italia, una popolazione in prevalenza giovanile, ma che tende ad avere una presenza sempre più significativa di ultra-30enni: come negli Stati Uniti quindi, a differenza di altri SNS su Facebook le differenze tra gli utenti in termini di età si vanno progressivamente sfumando (10). La tendenza che emerge con chiarezza da tutte le ricerche considerate, relative all’Italia e agli altri Paesi studiati, è che gli SNS sono stati usati finora per connettersi e mantenere contatti con persone conosciute offline e, in maniera più residuale, per fare nuove amicizie (8, 12). In Italia l’attività più frequente è guardare cosa c’è nelle bacheche degli amici, inserire commenti nei profili altrui e soprattutto chattare. In un altro studio (13), hanno infine messo in evidenza i meccanismi che si attivano quando si inizia a frequentare Facebook: i “newcomers”, che vedono i loro amici produrre e condividere contenuti, tendono anch’essi a distribuire i loro contenuti; per coloro che fin dall’inizio sono inclini a distribuire i contenuti, il fatto di ricevere feedback e avere un’ampia audience diventano predittori di una condivisione ancora maggiore.

Conclusioni

Questa review sui primi studi relativi agli SNS mostra alcuni dati e le evidenti potenzialità di un sistema di comunicazione che potrebbe garantire un alto rendimento in termini di veicolazione del messaggio in rapporto ai costi da sostenere.

La promozione di informazioni relative al miglioramento dello stile di vita e della dieta ha bisogno di strumenti nuovi per questo la nuova proposta vuole includere un approccio multimediale con i ragazzi.

Per focalizzare l’attenzione sul target maggiormente interessato all’argomento acido folico-folati, in questa seconda fase il campione da analizzare sarà composto soltanto da ragazze di età compresa tra i 14 e i 19 anni.

Il comitato scientifico in fase di sviluppo del progetto potrebbe essere affiancato da un piccolo gruppo di ragazze sotto i 30 anni, per comprendere quali potrebbero essere gli strumenti e i linguaggi giusti per un maggior successo. A tal proposito, il progetto avrà un nuovo titolo, quasi sotto forma di slogan, dovrà catturare l’attenzione e allo stesso tempo racchiudere l’informazione da veicolare.

Verranno istituiti una pagina Facebook e un blog, che potranno essere gestiti dai vari gruppi di ragazze, sotto la supervisione del comitato scientifico e delle scuole mediante una rappresentante.

Sarà possibile intervenire attraverso dei forum, pubblicando commenti, foto e video favorendo anche lo scambio di opinioni tra studentesse di diversi istituti scolastici.

La raccolta dei dati sarà effettuata mediante questionari elettronici, metodo migliore per facilitare la gestione dei dati, l’analisi e la valutazione dei risultati.

Bibliografia

1. Ruggeri S, Buonocore P, Salvatore M, Pierannunzio D, Turrini A, Mistura L. Foliates: building blocks for life. Improving healthy lifestyle and good eating habits among Italian adolescents. *Ann Nutr Metab* 2011;58(3):30.
2. Boyd D, Ellison N. Social network sites: Definition, history, and scholarship. *J Comput Mediat Commun* 2007;13(1):210-30.
3. Lenhart A, et al. *Teens, kindness and cruelty on social network sites; how American teens navigate the new world of "digital citizenship"*. Washington: Pew Research Center's Internet & American Life Project; 2011. Disponibile all'indirizzo: http://pewinternet.org/~media/Files/Reports/2011/PIP_Teens_Kindness_Cruelty_SNS_Report_Nov_2011_FINAL_110711.pdf; ultima consultazione 12/11/13.
4. Hampton K, Sessions LF, Ja Her E, Rainie L. *Social isolation and new technology. How the internet and mobile phones impact Americans' social networks*. Washington: Pew Internet & American Life Project; 2009.
5. Lenhart A. *Adults and social network websites*. Washington: Pew Internet & American Life Project; 2009.
6. Lenhart A. *Twitter and status update*. Washington: Pew Internet & American Life Project; 2009.
7. Lenhart A. *The democratization of online social networks. A look at the change in demographics of social network users over time*. Milwaukee: Pew Internet & American Life Project; 2009.
8. Lenhart A, Madden M, Rankin Macgill M, Smith A. *Teens and social media*. Washington: Pew Internet & American Life Project; 2007.
9. Centro Studi Investimenti Sociali, Unione Cattolica Stampa Italiana. *Ottavo Rapporto Censis/UCSI sulla comunicazione. I media tra crisi e metamorfosi*. Milano: Franco Angeli; 2009.
10. Milic E, Marchetto E. *I cambiamenti promossi dai social network nelle città italiane*. Trieste: SWG (Osservatorio su Internet in Italia – DiarioAperto); 2009.
11. Giglietto F. Io, I miei amici e il mondo: uno studio comparativo su Facebook e Badoo in Italia. In: Mazzoli L (Ed). *Network effect. Quando la rete diventa pop*. Torino: Codice edizioni; 2009.
12. Lenhart A, Madden M. *Social networking websites and teens*. Washington: Pew Internet & American Life Project; 2007.
13. Burke M, Marlow C, Lento T. Feed me: motivating newcomer contribution in social network sites. Proceedings of the 27th international conference on Human factors in computing systems. *ACM* 2009;945-54.

ACIDO FOLICO NELL'ERA DI INTERNET: REALTÀ E LEGGENDE METROPOLITANE

Francesca Baldi (a), Giorgio Gentili (b)

(a) Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) ASL Roma F, Civitavecchia

Introduzione

Una buona consapevolezza in merito agli effetti protettivi dell'Acido Folico (AF) verso una significativa riduzione di anomalie congenite è di solito associata ad un aumento di assunzione di integratori/supplementi in le donne che hanno programmato la loro gravidanza (1)

L'utilizzo di integratori alimentari (incluso l'AF) è in costante aumento a livello globale e il loro uso più elevato è stato associato con fattori quali la condizione socio-economica e fattori demografici come il sesso femminile, un livello di istruzione superiore, un reddito più elevato.

Le vitamine sono generalmente percepite come "sostanze naturali" e in genere l'opinione più diffusa tra i consumatori è che "essendo naturali debbano essere sicure in qualsiasi quantità" (2). Tuttavia, contrariamente alle convinzioni popolari, gli squilibri nella chimica del corpo possono essere causati sia da quantità insufficienti che da quantità eccessive di vitamine (3).

La disponibilità di informazioni disponibili nell'era di internet è molto variegata: dai siti istituzionali ai portali dedicati passando per i forum; tuttavia tale sovrabbondanza di fonti rende difficile al cittadino distinguere cosa è scientificamente corretto e cosa non lo è.

Materiali e metodi

L'obiettivo di questa indagine è investigare lo stato attuale di conoscenza delle donne in merito all'AF sia attraverso l'esperienza del medico di base che attraverso lo studio dei forum tematici dedicati alle donne e alla gravidanza dove gli utenti si scambiano esperienze e informazioni anche riguardo all'utilizzo di AF (4):

- forum.alfemminile.com;
- www.stradaperunsogno.com/;
- forum.gravidanzaonline.it/forum/;
- www.cercounbimbo.net/forum/;
- www.periodofertile.it/forums/.

Alcuni esempi di temi analizzati in questo lavoro sono utilizzo e dosaggio di AF (raccomandazioni), la tempistica corretta; come le donne percepiscono l'affidabilità delle informazioni: i criteri per giudicare l'attendibilità delle informazioni web-based.

Le donne che hanno già avuto precedenti gravidanze affette da Difetti del Tubo Neurale (DTN) risultano essere le più interessate e meglio informate in merito sul corretto utilizzo di AF, sia per la tempistica che per il dosaggio. Conoscono, inoltre, le forme di AF necessarie a *scavalcare* i polimorfismi a carico del gene della metiltetraidrofolato reductasi (MTHFR) che impediscono o riducono notevolmente l'assorbimento dell'AF.

Alcuni esempi di problematiche emerse dall'indagine riguardano le incertezze circa la giusta dose e i malintesi sull'unità di misura.

Risultati e discussione

Esistono molte perplessità riguardanti l'unità di misura indicata per il dosaggio: sarebbe opportuno utilizzare sempre l'unità di misura più "familiare" ovvero in milligrammi e non microgrammi

Le donne si interrogano spesso in merito alla possibile differenza tra una marca e l'altra di AF e, soprattutto alla eventuale differenza di prezzo; l'AF è mutuabile in gravidanza tuttavia, sebbene la raccomandazione consiglia di assumerlo almeno un mese prima del concepimento, non tutte le donne vengono informate in merito a quali marche siano mutuabili e spesso la spesa è totalmente a carico della donna.

Un altro equivoco molto ricorrente riguarda la differenza tra AF e folati termini che vengono sovente utilizzati come sinonimi quando in realtà si tratta di molecole totalmente diverse essendo l'AF la forma più stabile dei folati che si trova raramente negli alimenti come tale, mentre costituisce sia il composto utilizzato nella fortificazione degli alimenti, come anche il composto più frequentemente impiegato nei supplementi vitaminici. La biodisponibilità dei folati naturali presenti nei cibi è minore rispetto a quella dell'AF sintetico ed è per questo motivo che è importante spiegare alla donna che una sana alimentazione in gravidanza potrebbe non essere sufficiente ad assicurare uno status ottimale di AF.

Riguardo alla tempistica si sono fatti notevoli passi in avanti: la consultazione dei forum mostra, infatti come dal 2004 ad oggi l'informazione è notevolmente migliorata ad eccezione di alcuni casi ove il medico consiglia di assumere FA per la durata di tutta la gravidanza evidenziando una lacuna di formazione/informazione del personale del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Spiegare che l'efficacia dell'AF verso le anomalie congenite è per i DTN non superiore al 70% e per altri difetti congeniti non superiore al 30%; pertanto la supplementazione con AF non dev'essere confinata ad isolato "prenderci la pastiglia" bensì deve far parte di un percorso di prevenzione primaria.

In caso di donne affette da precedenti gravidanze con DTN la somministrazione di prodotti quali calcio folinato dovrebbe essere accompagnata da spiegazioni chiare ed esatte in merito allo specifico uso del composto farmaceutico e al suo elevato dosaggio evitando possibili "passaparola" riducibili a dosaggio maggiore = protezione aumentata in ogni caso.

Conclusioni

Il quadro che emerge in merito allo stato di informazione delle donne è critico: viene manifestato un forte bisogno di indicazioni corrette e attendibili che, purtroppo spesso non vengono fornite in modo chiaro dal medico forse anche a causa di una carenza di aggiornamenti e formazione degli operatori dell'SSN in merito ai più recenti sviluppi della ricerca. Tale bisogno di indicazioni viene colmato da internet: sulla rete sono presenti molti portali tematici sulla gravidanza, molto ben strutturati che forniscono informazioni dettagliate anche in merito all'utilizzo di integratori alimentari. Tuttavia tali portali si avvalgono spesso di forum tematici ove le donne si scambiano consigli e chiarimenti e, frequentemente, le informazioni che si ottengono non sono esatte o lo sono in parte o sono del tutto fuorvianti.

Se si inserisce il termine AF sul più utilizzato motore di ricerca (Google) i primi risultati che si ottengono non sono provenienti da fonti istituzionali. A tutt'oggi generalmente l'utente medio si limita ai primi risultati presenti nella prima schermata.

I forum sono frequentati prevalentemente da donne di cittadinanza italiana evidenziando un difetto di comunicazione; infatti le informazioni riguardanti il corretto utilizzo dell'AF non riescono a raggiungere in modo adeguato alcuni sottogruppi socio-demografici di reddito inferiore alla media (1); inoltre il deficit nutrizionale di folati avviene soprattutto nelle fasce di popolazione economicamente più svantaggiate: future iniziative di promozione della salute dovrebbero essere adattate alle esigenze delle donne più giovani, meno istruite, con basso reddito, e/o appartenenti a minoranze etniche.

I siti istituzionali che si occupano anche di comunicazione al cittadino dovrebbero essere più fruibili e facilmente consultabili: allo stato attuale le informazioni presenti risultano difficili da reperire; i siti istituzionali potrebbero dotarsi di due diverse "entrate": una per il cittadino e una per la ricerca.

È necessario migliorare la strategia nella prevenzione primaria attraverso la comunicazione al cittadino e anche attraverso un costante aggiornamento degli operatori dell'SSN evitando, in tal modo, che il cittadino cerchi e ottenga informazioni da fonti poco attendibili e non accreditate.

Bibliografia

1. Mallard SR, Houghton LA. Folate knowledge and consumer behaviour among pregnant New Zealand women prior to the potential introduction of mandatory fortification. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21(3):440-9.
2. Egan B, Hodgkins C, Shepherd R, Timotijevic L, Raats M. An overview of consumer attitudes and beliefs about plant food supplements. *Food Funct* 2011; 2(12):747-52.
3. Bailey RL, Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Dwyer JT. Dietary supplement use is associated with higher intakes of minerals from food sources. *Am J Clin Nutr* 2011;94(5):1376-81.
4. Larsson M. A descriptive study of the use of the Internet by women seeking pregnancy-related information. *Midwifery* 2009;25(1):14-20.

CENTRO DI ASCOLTO MALATTIE RARE DELLA REGIONE TOSCANA

Luca Pianigiani, Cecilia Berni, Silvia Bonini, Cecilia Dell'Olio, Francesca Micalizzi
Direzione Generale Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale della Regione Toscana, Firenze

Introduzione e obiettivi

Il Centro di Ascolto Malattie Rare (CAMR) nasce presso la Direzione Generale Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale della Regione Toscana, in collaborazione con il Gruppo di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare dove sono rappresentate le Strutture di Coordinamento della Rete dei Presidi, il Forum delle Associazioni Toscane Malattie Rare, il Consiglio Sanitario Regionale e il Registro Toscano Malattie Rare. Il Sistema Regionale Toscano delle Malattie Rare, attivato a seguito del DM 279/2001, ha realizzato in questi anni diversi interventi mirati alla definizione e formalizzazione dei percorsi atti ad una presa in carico efficace del paziente e della sua famiglia a livello clinico, psicologico e sociale.

Come ulteriore azione di miglioramento della rete di accoglienza al cittadino, si inserisce, nel 2012, il progetto CAMR con il presupposto primario che l'ascolto e il confronto con le esigenze dei pazienti siano strumenti fondamentali per un'adeguata programmazione di interventi atti a migliorare l'offerta assistenziale (1).

Il Centro si caratterizza come un'esperienza innovativa del Servizio Sanitario Regionale rappresentando un servizio altro e integrativo, di informazione, orientamento, problem-solving, consulenza e supporto psicologico rivolto a pazienti, familiari e operatori socio-sanitari.

Materiali e metodi

Il CAMR si costituisce come un servizio di counselling e supporto psicologico telefonico, soluzione operativa già sperimentata con successo dal 2009 ad oggi all'interno della Regione Toscana rispetto alla gestione di problematiche di natura oncologica (2, 3).

Il Centro è contattabile, in orario 8.00-20.00 dal lunedì al venerdì e in orario 9.00-15.00 il sabato e la domenica, al numero verde 800880101 e all'indirizzo e-mail ascolto.rare@regione.toscana.it. Al numero verde rispondono operatori e psicologi con competenze specifiche all'ascolto, all'analisi e orientamento della domanda con esperienza nel campo delle malattie rare (4).

Il Centro agisce in collegamento con i Servizi già esistenti sul territorio attraverso una rete multi-disciplinare di Referenti Esterni che permette, grazie alla creazione condivisa di uno specifico sistema di comunicazione e di lavoro, la gestione efficace delle richieste e una presa in carico integrata e globale dell'utente a livello clinico, psicologico e sociale.

Il CAMR si avvale, infatti, per rispondere ai diversi bisogni degli utenti della collaborazione delle Strutture di Coordinamento della Rete dei Presidi e di Psicologi e Assistenti Sociali presenti in ogni singola Azienda Sanitaria della Regione. Per altri bisogni informativi specifici, quali, riferimenti di associazioni, informazioni sui livelli di esenzione/erogazione farmaci vengono chiamati, invece, in causa il Referente del Forum delle Associazioni Toscane Malattie Rare e la Regione Toscana relativamente a specifici settori di competenza. Tra i referenti sono

stati previsti anche le Strutture di Genetica Medica delle Aziende Ospedaliero-Universitarie della Regione e i referenti regionali della Medicina Generale e della Pediatria di Famiglia per le patologie rare. Altra collaborazione fondamentale è quella con il Telefono Verde Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità con il quale vengono gestite le richieste rispetto a sperimentazioni cliniche a livello nazionale e internazionale, riferimenti su centri convenzionati e associazioni a livello nazionale, delibere a livello nazionale e regionale extra-Toscana, ulteriori specifiche sui livelli di esenzione (5).

In linea con le best practices organizzative e tecnologiche per la gestione di servizi di counselling e sostegno a livello italiano e internazionale, il Centro si avvale di specifici elementi operativi tra i quali un attento sistema di registrazione della casistica. Questa possibilità è data dall'utilizzo di un software appositamente creato per il CAMR, che consente, nel totale rispetto della normativa vigente sulla privacy DL.vo 196/2003, oltre alla registrazione delle informazioni utili per l'attivazione del Servizio, l'inserimento di dati preziosi come, ad esempio, l'Azienda sanitaria di pertinenza, la tipologia di utente, le caratteristiche della richiesta. All'interno del sistema operativo, inoltre, è inserito un motore di ricerca collegato al Registro Toscano Malattie Rare, che permette all'operatore di verificare in tempo reale la classificazione e le esenzioni relative alla patologie, nonché le Strutture di Coordinamento e i Presidi di Rete dedicati. Tali funzionalità sono a disposizione dell'operatore in ogni momento e la semplicità del sistema consente di elaborare statistiche in maniera intuitiva e rapida. Attraverso tale metodica è possibile una rilettura dei dati sia in forma aggregata, sia entrando nel merito di specifiche problematiche, che si rivela estremamente funzionale a programmare azioni di feedback informativo/formativo ai Servizi aziendali e all'utenza, nonché a strutturare eventuali progetti/interventi dedicati a rendere più appropriata l'offerta assistenziale.

Risultati e discussione

A settembre 2012, dopo due mesi circa dalla partenza sperimentale del Servizio, sono state gestite dal CAMR 39 pratiche. In questa fase sperimentale, di non pubblicizzazione del Servizio all'esterno (cittadini e operatori), sono state accolte e assolte richieste arrivate agli uffici della Regione Toscana da parte di utenti con una personale o familiare situazione di disagio e/o con necessità di ri-orientamento ai servizi.

Durante questo periodo ci hanno contattato prevalentemente pazienti, familiari di pazienti e medici/altri operatori (Figura 1).

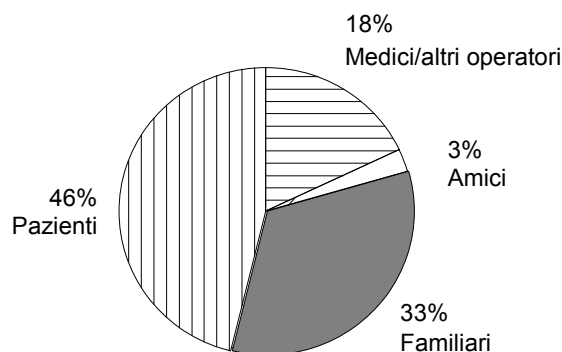


Figura 1 Tipologia di utenti che si sono rivolti al CAMR nel 2012

Le attività svolte, in relazione ai bisogni rilevati, hanno riguardato informazione e orientamento su strutture, specialisti e associazioni a livello regionale e nazionale, informazione e orientamento sui diritti del malato e consulenza/supporto psicologico (Figura 2).

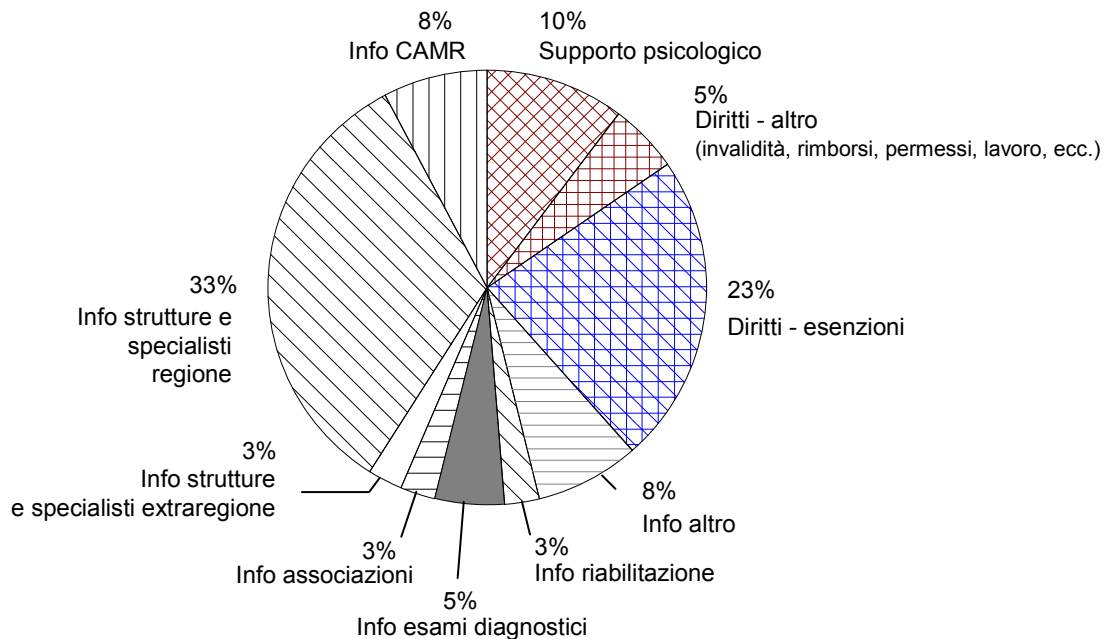


Figura 2 Tipologia di richieste pervenute al CAMR nel 2012

Circa un quarto delle pratiche gestite dal CAMR in questo periodo hanno riguardato, fra le patologie rare, cinque casi di malformazioni congenite (Sindrome di Arnold Chiari, Ehlers-Danlos, Kartagener, Klinefelter, Jacobs). Gli utenti, pazienti e familiari di pazienti, affetti da tali patologie, hanno contattato il Centro riportando un forte senso di “marrimento” dovendosi confrontare con malattie importanti, diagnosticate, in quattro casi su cinque, in età adulta. Le domande hanno riguardato, prevalentemente, indicazioni rispetto a presidi e specialisti della Rete Malattie Rare della Regione Toscana, informazioni su esenzioni farmaci e prestazioni, informazioni su indagini genetiche. Gli utenti hanno contattato il CAMR durante la definizione o la ridefinizione, per aggravamento, del percorso assistenziale; in un caso la telefonata è conseguita alla comunicazione della diagnosi che ha comportato un profondo disagio a livello familiare nell’individuazione e attivazione delle risorse necessarie per affrontare l’attuale situazione.

In ognuno dei casi gestiti, il Servizio si è rivelato strumento efficace nel fornire, in primo luogo, informazioni valide, aggiornate e personalizzate (“informative counselling”) riducendo il senso di disorientamento e portando ad una chiarificazione e maggiore fruizione delle risorse disponibili a livello territoriale (6). In secondo luogo, ha permesso di accogliere e contenere il senso di frustrazione e rabbia, accentuati, presumibilmente, dalla diagnosi ritardata, accompagnando la persona ad una graduale accettazione della malattia e dei limiti (rispetto alla patologia stessa, ma anche ai percorsi assistenziali esistenti) e alla contrattazione di una forma-altra di risarcimento emozionale per la malattia, funzionale al raggiungimento di una buona qualità di vita (“crisis counselling” e supporto psicologico) (6).

Conclusioni

Le potenzialità di un Servizio come questo, in grado di rispondere a bisogni di diversa natura (informazioni, orientamento a percorsi e strutture, risoluzione criticità di percorso, ascolto e supporto psicologico), sono molteplici. La modalità telefonica/mail permette, inoltre, come forma ulteriore e immediata di contatto e relazione, di raggiungere quegli utenti che, disorientati, o con altre difficoltà a livello personale e/o logistico, non accedono direttamente ai Servizi presenti sul territorio (7, 8). La rete creata con il Sistema Sanitario Regionale, attraverso le figure dei Referenti Esterni, consente un contatto diretto con i Servizi e un lavoro sinergico di ri-orientamento e presa in carico del bisogno a livello clinico, psicologico e sociale. Infine l'ascolto e il supporto psicologico permettono di accogliere e aiutare gli utenti a riconoscere e gestire gli aspetti più intimi (emotivo-relazionali, cognitivi e comportamentali) connessi alla patologia che spesso, se taciuti e non riconosciuti, possono provocare ripercussioni importanti sul percorso di malattia (es. ricerca della cura "miracolosa") e sulla qualità di vita del paziente e del sistema familiare (9).

Bibliografia

1. Regione Toscana. *Piano Sanitario e Sociale Integrato Regionale 2012-2015*. Firenze: Regione Toscana; 2012.
2. Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale. *Il Contact Center per l'oncologia. Un anno di attività del Centro di Counseling Oncologico Regionale*. Firenze: Regione Toscana; 2010.
3. Pianigiani L, Biancucci F, Bartolozzi F, Bonini S, Amunni G. The Regional cancer counseling center psychology for a new organizational model to serve cancer patients and their families. *Psycho-Oncology* 2011;20(Suppl. 2):96-97.
4. Carli R, Paniccia, RM. *Analisi della domanda. Teorie e intervento in psicologia clinica*. Bologna: Il Mulino; 2004.
5. De Santis M, Gentile AE, Polizzi A, Taruscio D. Telefono Verde Malattie Rare. In: Centro Nazionale Malattie Rare Istituto Superiore di Sanità e Istituto Psicoanalitico per le Ricerche Sociali. *Storie comuni di malattie rare. Come orientarsi nel mondo dei nomi strani*. Roma: Edup; 2011. p. 33-81.
6. Bellotti GG, Trotti E. *Counselling e Psicologia clinica*. In: Molinari E, Labella A (Ed.). *Psicologia clinica. Dialoghi e confronti*. Milano: Springer; 2007.
7. Sherman DW, Haber J, Hoskins C, Budin WC, Maislin G, Shukla S, Cartwright-Alcares F, McSherry CB, Feurbach R, Kowalski MO, Rosedale M, Roth A. The effects of psychoeducation and telephone counseling on the adjustment of women with early-stage breast cancer. *Applied Nursing Research* 2012;25(1):3-16.
8. Watson M, Hopwood P, White C, Davolls S, Ashley S, Lynch A. Problem-focussed interactive telephone therapy: results of a feasibility study. *Psycho-Oncology* 2011; 20(2):201-2.
9. Zani B, Cicognani E. *Psicologia della salute*. Bologna: Il Mulino; 2004.

ATTIVITÀ DI FORMAZIONE E INFORMAZIONE PER LA PREVENZIONE PRIMARIA DI DIFETTI CONGENITI

Orietta Granata, Pietro Carbone, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

La prevenzione primaria è l'intervento ideale per ridurre sia la morbosità che la mortalità per patologia e per la "promozione della salute". Questo è tanto più vero quanto più sono noti e conosciuti fattori di rischio e fattori protettivi che intervengono nel determinismo di un patologia. Attraverso la rimozione e/o l'allontanamento da specifici fattori di rischio e il potenziamento dei fattori protettivi è possibile infatti ridurre in modo considerevole il rischio di specifiche patologie (1).

L'adozione dell'approccio della "promozione della salute", come principale modalità per affrontare i problemi della salute e della malattia è un processo ormai consolidato e in fase di forte espansione. Fondamentale caposaldo della promozione della salute è l'acquisizione da parte dei cittadini della conoscenza, della responsabilizzazione e dell'autogestione della propria salute, in riferimento all'evidenza che, tra i suoi determinanti, i fattori soggetti al controllo individuale, ovvero i comportamenti e gli stili di vita, assumono una rilevanza significativa rispetto ad altri elementi.

Questi concetti generali dell'igiene si applicano anche alle malformazioni congenite quale esito patologico della gravidanza. In particolare esistono difetti congeniti per cui sono noti e ben conosciuti sia fattori determinanti e di rischio, sia fattori protettivi in grado di ridurre di ridurre in modo considerevole il rischio di questi esiti avversi della gravidanza (2).

L'efficacia della prevenzione dei Difetti del Tubo Neurale (DTN) e di altre gravi malformazioni congenite attraverso un'adeguata assunzione di Acido Folico (AF) nel periodo periconcezionale è ormai nota e consolidata da lungo tempo (3-4). Le opportunità di prevenzione derivanti dalla semplice assunzione di questa vitamina non rappresentano però ancora oggi un bagaglio culturale consolidato nella popolazione (5).

Nel contesto della promozione della salute l'empowerment diventa un obiettivo centrale e prioritario. Wallerstein (2006) propone la seguente definizione di empowerment: "il processo sociale, culturale, psicologico, educativo e politico attraverso il quale gli individui e i gruppi sociali diventano capaci di riconoscere i propri bisogni di salute, partecipano ai processi decisionali e realizzano specifiche azioni per soddisfare tali bisogni" (6).

Per favorire processi di empowerment diventa fondamentale attuare interventi integrati rivolti sia alla popolazione generale che agli operatori sanitari. Le campagne di comunicazione, informazione, e sensibilizzazione rivolte direttamente alla popolazione e in particolare alle donne in età fertile (target principale da raggiungere) da sole sono infatti sterili se non trovano negli operatori sanitari un momento di potenziamento e di promozione. È pertanto essenziale promuovere una relazione tra l'operatore sanitario e il suo utente abituale finalizzata a consolidare questa opportunità di prevenzione. Chiaramente in questo processo è fondamentale una corretta prassi di comunicazione del rischio e delle possibili modalità atte a contenerlo o ridurlo.

In questo processo è innanzitutto fondamentale che il messaggio sia in linea con quanto viene promosso attraverso le campagne di comunicazione di massa per non instaurare “asimmetrie informative” che possono ingenerare incertezze o confusione nell’utente finale.

Di rilevante importanza è inoltre il modello comunicativo-relazionale che si instaura tra l’operatore e l’utente (7, 8). Questo infatti deve seguire specifiche modalità proprie della “comunicazione efficace” al fine di favorire un’acquisizione consapevole e competente dell’importanza di assumere l’AF e più in generale per favorire lo sviluppo di una maggiore responsabilità individuale nei confronti della salute. Per riassumere, quindi, l’acquisizione di nozioni, linguaggi e atteggiamenti comuni da parte degli operatori sanitari sono condizioni indispensabili per poter indirizzare la popolazione target (la donna in età fertile per l’AF) verso una scelta consapevole e informata.

La formazione degli operatori sanitari rappresenta pertanto un momento essenziale e irrinunciabile affinché si possa concretamente consolidare una corretta prassi di supplementazione dell’AF nelle donne in età fertile che programmano o non escludono una gravidanza.

Attività formative e informative promosse dal Centro Nazionale Malattie Rare

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) ha compreso fino in fondo l’importanza della formazione degli operatori sanitari, e in particolar modo ha promosso diversi momenti formativi. Questi sono stati rivolti sia ai principali attori della medicina territoriale (medici di medicina generale e pediatri di libera scelta) che, per il ruolo che rivestono all’interno dei Servizi Sanitari Regionali, possono permettere il raggiungimento di ampie fasce di popolazione, sia verso gli operatori sanitari che sono più direttamente coinvolti nel percorso nascita (ginecologi, neonatologi, pediatri, ostetriche) e che come tali hanno l’opportunità di relazionarsi frequentemente con donne in età fertile.

Accanto alla formazione degli operatori sanitari il CNMR ha promosso una serie di eventi formativi/informativi rivolti ai ragazzi delle scuole secondarie.

Di seguito viene presentata una rassegna dei principali eventi formativi, della loro efficacia didattica e formativa, nonché del gradimento che hanno suscitato nei partecipanti e uditori.

Formazione/informazione nelle fasce giovanili nel progetto “Folati: mattoni per la vita”

“Folati: mattoni per la vita” è progetto, iniziato nel 2007 promosso dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS), dall’Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN) e dalla rete integrata dei Servizi Igiene Alimenti e Nutrizione (SIAN). Al progetto, iniziato nel 2007, hanno aderito gli studenti di alcune scuole medie superiori di Roma, Enna, Catania, Bassano del Grappa e Foggia.

Lo scopo del programma di educazione nutrizionale è stato di promuovere uno stile di vita sano e corrette abitudini alimentari e di aumentare le conoscenze sull’importanza di un’alimentazione ricca in folati e della supplementazione con acido folico prima del concepimento.

Il programma prevedeva la somministrazione di questionari anonimi in due incontri a distanza di una settimana. Nel primo incontro venivano consegnati agli studenti un questionario

(pre-test) per la valutazione delle conoscenze sui temi trattati ed un questionario per la valutazione degli stili di vita e dei consumi alimentari.

Nell'ambito del programma sono stati organizzati lezioni con esperti e gruppi di studio per l'approfondimento dei temi sulle corrette abitudini alimentari, stili di vita e importanza dei folati e acido folico nella dieta. L'aumento delle conoscenze su queste tematiche veniva infine testato attraverso un questionario finale nel secondo incontro.

L'attività nelle scuole medie superiori ha coinvolto 10 istituti: un istituto tecnico professionale alberghiero (Roma); due istituti professionali di stato per i servizi commerciali, sociali e turistici (Bassano del Grappa; Catania); due licei scientifici (Catania; Enna); un istituto tecnico per geometri (Catania); un liceo psico-pedagogico (Catania); un istituto tecnico industriale (Catania); una scuola di orientamento, formazione e addestramento professionale (CIOFS, Catania), un istituto tecnico commerciale (Catania).

Questa esperienza di formazione nelle scuole ha permesso di mettere a punto e validare utili strumenti operativi per promuovere e misurare conoscenze e attitudini tra gli adolescenti sull'importanza dell'AF nella prevenzione dei DTN.

Gli strumenti prodotti sono i seguenti:

1. Tre distinti modelli formativi-informativi agli studenti coinvolti:
 - Approccio frontale: attività presentate da operatori SIAN;
 - *Peer education*: ciascuna classe si è organizzata in gruppi di lavoro per realizzare una attività extra-didattica scelta tra quelle proposte e presentare i risultati ad altri ragazzi;
 - Formazione a cascata: operatori esperti in educazione sanitaria hanno formato alcuni insegnanti che a loro volta hanno istruito gli alunni.
2. Questionari previsti dal protocollo di studio:
 - Questionario 1 sugli stili di vita e le abitudini alimentari;
 - Questionario 2 pre-intervento per valutare le conoscenze pregresse sull'AF e i folati;
 - Questionario 2 post-intervento per valutare le conoscenze acquisite;
 - Questionario di gradimento delle attività svolte.

Questi strumenti sono stati messi a disposizione dei SIAN e delle scuole interessate ad applicare questo programma di educazione nutrizionale alla propria realtà.

I risultati delle azioni promosse dai SIAN localmente sono stati raccolti per una valutazione complessiva dell'azione rivolta a un campione di 1265 adolescenti (età media 16 anni). Dall'indagine è risultato un consumo giornaliero inferiore a 3 porzioni (da 80 g) di frutta e verdura contro le 5 porzioni raccomandate.

Da un confronto tra i questionari pre- e post-intervento si è osservato un aumento medio percentuale di conoscenze in tutte le domande fatte agli studenti. La media dei punteggi esatti è risultata 2,01 vs 6,38 ($p < 0,001$).

Formazione rivolta agli operatori sanitari

Formazione residenziale

Le attività di formazione residenziale promosse dal CNMR dell'ISS hanno sostanzialmente coinciso con i workshop annuali del Network Italiano Promozione Acido Folico. Questi eventi, configurati sostanzialmente come incontro e condivisione delle attività svolte dai partner e partecipanti del Network, hanno avuto fin dall'inizio un forte indirizzo formativo. Nell'ambito del primo workshop del Network, che si è svolto il 4 novembre 2004, i partecipanti hanno infatti indicato la formazione del personale socio-sanitario come prioritaria per la promozione dell'AF.

L'incontro annuale del Network, pur mantenendo la denominazione di workshop, ha assunto quindi negli anni a seguire una impostazione sempre più attenta alla formazione e all'aggiornamento degli operatori socio-sanitari. Dalla edizione del 2008 il workshop ha cambiato la sua denominazione divenendo a tutti gli effetti Convegno annuale del Network Italiano Promozione Acido Folico. Il 2010 ha sancito una ulteriore evoluzione e transizione di questo appuntamento annuale verso la sorveglianza delle MC, elemento questo essenziale e irrinunciabile per valutare l'efficacia delle azioni di prevenzione. Inoltre si è affermata la tendenza ad affrontare il tema della prevenzione primaria delle MC in una ottica più ampia, considerando l'intero universo delle opportunità e strategie di prevenzione primaria applicate e applicabili in epoca preconcezionale a tutela della salute materno-infantile. Dalla prevenzione primaria delle malformazioni derivano infatti benefici socio-sanitari e una riduzione dei costi per il trattamento e l'assistenza applicabili all'intero percorso nascita. Il convegno ha iniziato quindi ad affrontare criticità e aspetti innovativi della prevenzione primaria delle malformazioni congenite, sviluppando un approccio multidisciplinare con contributi nei campi dell'alimentazione, degli agenti teratogeni, dei fattori genetici e degli aspetti sociali e culturali. La denominazione Convegno ha seguito questa evoluzione sancendo definitivamente la transizione da incontro tra i partecipanti del Network (finalizzato alla condivisione delle iniziative intraprese, dei risultati ottenuti e per discutere le prospettive future di lavoro), verso un evento maggiormente aperto all'esterno (sorveglianza delle MC da parte dei registri di patologia e prevenzione primaria della salute riproduttiva).

Queste giornate hanno pertanto contribuito a fornire a un ampio parterre di partecipanti (con particolare riferimento agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale e ai professionisti della salute impegnati nella prevenzione e salute pubblica) un costante e periodico aggiornamento sulle nuove acquisizioni della ricerca scientifica sulla prevenzione primaria delle MC, sulle strategie per la valutazione dei benefici e dell'impatto in termini di salute riproduttiva, e non ultimo sulle iniziative per la promozione della prevenzione primaria delle MC (quali modelli trasferibili di attività).

Dal 2008 si sono svolti tre convegni che sono stati inseriti nel programma di Educazione Continua in Medicina (ECM):

- *Convegno “Network Italiano Promozione Acido Folico per la prevenzione primaria di difetti congeniti” (2 dicembre 2008)*

Il Convegno 2008 ha portato all'attenzione dei partecipanti tre principali tematiche: prospettive europee sull'AF; aspetti multidisciplinari della ricerca sull'AF; prevenzione e sorveglianza delle malformazioni congenite.

Il valore formativo di questa giornata è stato ulteriormente implementato dagli interventi del Dott. Romano Marabelli (nel 2008 Capo Dipartimento per la Sanità Pubblica Veterinaria, la Nutrizione e la Sicurezza degli Alimenti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali) e del dott. Agostino Macri (nel 2008 Direttore del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare dell'ISS). Di grande rilievo sono stati gli interventi del dott. Leif Busk (responsabile scientifico nel 2008 dell'Amministrazione alimentare nazionale svedese e membro del Foro consultivo della *European Food Safety Authority*, EFSA) e del dott. Alberto Mantovani che hanno riferito sulle attività del Working Group organizzato dall'EFSA (*ESCO Working Group on Folic Acid*), e con particolare riferimento ai potenziali rischi per la salute di una eccessiva assunzione di AF, sostenendo l'importanza della valutazione del rapporto rischio-beneficio attraverso una attenta ricerca sistematica delle evidenze scientifiche (sperimentali ed epidemiologiche) sui potenziali effetti avversi di un eccesso di AF in determinate fasce di popolazione.

Nel corso del Convegno sono state inoltre presentate diverse attività di sanità pubblica per la diffusione della supplementazione avviate in Italia. In particolare sono state illustrate:

- le attività svolte nelle scuole medie superiori in collaborazione con il CNMR del progetto “Folati: mattoni per la vita!”;
 - le attività coordinate dall’Associazione Spina Bifida Italia (ASBI) in occasione della “Settimana della spina bifida 2008”;
 - le attività dell’Associazione Veneta per l’Idrocefalo e la Spina Bifida (AVISB) di distribuzione di materiale divulgativo, di organizzazioni di incontri informativi nelle scuole e di convegni rivolti a personale sanitario;
 - il progetto dell’Azienda Ospedaliera Sant’Anna di Como “Una vitamina per un sorriso promosso” finalizzato a promuovere l’AF nella prevenzione delle malformazioni cranio-facciali;
 - il progetto della ASL 1 della Regione Umbria “Città del ben... essere” mirato al contenimento di malattie associate a scorretti stili di vita e in particolare alle cattive abitudini alimentari. Il progetto ha come obiettivo quello di educare la popolazione al maggior consumo di alimenti ricchi in folati;
 - due attività di formazione e informazione sull’AF svolte nell’ambito del corso di laurea di ostetricia dell’Università Federico II di Napoli e della Federazione Nazionale dei Collegi delle Ostetriche (FNCO).
- *Convegno “Network Italiano Promozione Acido Folico per la prevenzione primaria di difetti congeniti” (9 ottobre 2009)*
L’edizione 2009 ha proposto una panoramica delle numerose attività di ricerca e azioni sul territorio sviluppate dal Network, ed ha cercato di avviare un proficuo confronto con altri importanti progetti e iniziative nazionali che perseguono obiettivi contigui o affini a quelli del Network, quali la tutela della salute materno-infantile e la promozione di una corretta e sana alimentazione, al fine di valutare le opportunità di strategie condivise per la prevenzione delle malformazioni congenite. Nella edizione 2009 particolare rilievo formativo hanno avuto le lezioni magistrali della dott.ssa Anna Maria Castellazzi (Dipartimento di Scienze Pediatriche Università degli Studi di Pavia) sulla biochimica dei folati, del Prof. Julian Little (Dipartimento di Epidemiologia e Medicina di Comunità dell’Università di Ottawa Canada) sulla genomica applicata all’epidemiologia, e della dott.ssa Mary Flynn (Autorità per la Sicurezza Alimentare dell’Irlanda) che ha illustrato il processo decisionale attraverso cui il governo Irlandese ha attuato la fortificazione delle farine e le successive valutazioni sui possibili rischi che potrebbero derivare dall’attuazione di questa strategia sanitaria in termini di eccessi di assunzione per specifiche fasce della popolazione (anziani e bambini).
- *Convegno congiunto “Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di difetti Congeniti” e “Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite” (26 novembre 2010)*
Il Convegno 2010 ha offerto numerosi spunti per una valutazione delle attività del Network e del ruolo dei registri di patologia nella sorveglianza dei difetti congeniti. Nel corso della giornata è emersa la necessità di sostenere e sviluppare le attività di sorveglianza da parte dei Registri delle Malformazioni Congenite (RMC) quali attori principali e insostituibili nelle attività di monitoraggio e controllo di questi esiti avversi della gravidanza. L’attività dei Registri è ritenuta infatti indispensabile per poter attuare efficaci politiche sanitarie e di prevenzione e per valutare le ricadute pratiche delle azioni intraprese, soprattutto in termini di soddisfacimento di bisogni assistenziali.

Le relazioni presentate al Convegno e i numerosi poster, illustrati in plenaria al termine di ogni sessione, hanno dato vita ad interessanti momenti di discussione e confronto su:

- la standardizzare le modalità di raccolta di dati sulle MC al fine di discutere su valori comparabili e confrontabili;
- l'importanza di avere delle linee guida condivise e concordate per poter rilevare in modo standardizzato conoscenze, atteggiamenti e comportamenti sia tra le donne in età fertile, a cui si rivolgono i consigli per la prevenzione, che verso gli operatori sanitari, chiamati a promuovere la prevenzione in modo efficace;
- la qualità nelle strategie di comunicazione e l'elaborazione di piani di comunicazione in grado di aumentarne la notiziabilità attraverso l'utilizzo di nuovi strumenti di comunicazione, con particolare riferimento ai canali offerti dal web;
- la necessità di avviare in modo concordato un processo di ampliamento delle attività del Network che vada oltre la semplice promozione dell'AF e abbia un respiro più ampio nella prevenzione delle MC .

Gli obiettivi formativi dei Convegni 2008-2010 sono stati formalizzati attraverso il loro inserimento all'interno dei programmi nazionali per la ECM del Ministero della Salute in modo da fornire ai partecipanti circa 8 ore formative per ciascuna giornata. L'approccio didattico è stato di tipo attivo con lezioni frontali da parte dei docenti/relatori integrate da momenti di discussione in plenaria. Per l'edizione 2009 sono state previste anche due tavole rotonde: sinergie per la prevenzione; valutazioni delle novità e prospettive emerse dai contributi scientifici del convegno.

Al fine di valutare l'efficacia formativa sono stati somministrati ai partecipanti questionari pre- e post-formativi che hanno permesso la valutazione delle conoscenze pregresse rispetto alle conoscenze acquisite in seguito alla giornata formativa. La rilevanza e la qualità è stata invece valutata attraverso la somministrazione di un questionario di gradimento. La composizione dei partecipanti dal punto di vista dei profili sanitari ha visto la partecipazione di diverse figure professionali: medici e biologi afferenti a diverse discipline, farmacisti, dietisti, ostetriche. L'effetto di questa composizione sul convegno è stato un forte elemento di stimolo per l'interazione delle professionalità presenti. In entrambi gli eventi sono stati osservati degli incrementi delle conoscenze pregresse. Per l'edizione 2008 si è passati da una percentuale media di risposte esatte del 47% nel pre-test a 72% nel post test con un incremento del 25%. Per l'edizione 2009 si è passati da una percentuale media di risposte esatte del 66% nel pre-test a 76% nel post test con un incremento del 10%. Per l'edizione 2010 si è passati da una percentuale media di risposte esatte del 66% nel pre-test a 85% nel post test con un incremento del 19%.

Formazione mista (a distanza e residenziale)

Il modello di formazione proposto dal CNMR ha previsto strategia di formazione in modalità "mista", costituita da un corso FAD (Formazione A Distanza) integrato da attività formative in modalità residenziale, realizzate pre- e post- corso FAD riservate a tutor regionali.

Il CNMR ha realizzato nel 2009, in stretta collaborazione con il Network, questo corso di formazione dal titolo "La prevenzione di difetti congeniti nel periodo periconcezionale e perinatale: fattori di rischio e fattori protettivi per la gravidanza" incentrato sulla prevenzione dei difetti congeniti. I partecipanti in modalità e-learning sono stati assistiti da tutor appositamente formati attraverso un corso residenziale. I tutor su base regionale o interregionale hanno pertanto seguito gli utenti iscritti offrendo loro un supporto sulle procedure di accesso e fruizione del corso dei materiali didattici su piattaforma e soprattutto stimolandoli a completare il percorso didattico.

Questo progetto di formazione è stato realizzato grazie al finanziamento del Dipartimento Generale dei Farmaci e Dispositivi Medici del Ministero della Salute e al supporto tecnico-logistico del Gruppo per la formazione a distanza dell'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS.

Nell'ambito di questo corso di formazione è stato dato ampio risalto all'AF e ai folati quali fattori protettivi per la gravidanza in grado di ridurre il rischio di gravi malformazioni congenite. Per offrire ai partecipanti un momento formativo completo sulla prevenzione dei difetti congeniti la tematica del corretto utilizzo dell'AF è stata inserita in un pacchetto didattico più ampio riferito all'intero percorso nascita: periconcezionale (alimentazione, alcol, peso materno, farmaci, fumo, ambiente di lavoro, infezioni, rischio genetico, ecc.) e perinatale (es. screening neonatali, allattamento al seno, ambiente domestico).

Il corso FAD è stato quindi organizzato in più moduli didattici (Tabella 1).

Tabella 1. Struttura del corso FAD sulla prevenzione delle malformazioni congenite rivolto agli operatori sanitari (2009)

Modulo	Tipologia	Argomento
1	Propedeutico (obbligatorio)	Fattori protettivi per la gravidanza e il nascituro: AF e folati in gravidanza e allattamento al seno
2	Complementare (facoltativo)	Fattori comportamentali e stili di vita: quali rischi in gravidanza
3	Complementare (facoltativo)	Consulenza genetica nelle malformazioni congenite
4	Complementare (facoltativo)	Fattori di rischio ambientali e occupazionali
5	Complementare (facoltativo)	Evidenze sulla teratogenicità di alcune malattie infettive e principali farmaci teratogeni.

Il modulo didattico principale (modulo propedeutico) ha sviluppato la prevenzione di difetti congeniti mediante l'assunzione dell'AF e folati in epoca periconcezionale. In questo modulo, la tematica dell'AF è stata affiancata a quella dell'allattamento al seno. Questo connubio aveva l'obiettivo di dare alla supplementazione con AF una accezione positiva e naturale, superando in tal modo il rischio di intendere la supplementazione come una forma di medicalizzazione della gravidanza.

Il superamento del modulo iniziale (almeno 80% di risposte esatte nel Test di valutazione delle competenze) era vincolante per poter accedere a quelli successivi (denominati Moduli Complementari). Nei 4 moduli complementari facoltativi sono stati invece approfonditi i fattori di esposizione materna, che possono rappresentare importanti fattori di rischio nella eziopatogenesi multifattoriale delle malformazioni congenite.

La FAD presenta un problema connaturato di alto tasso di abbandono dei partecipanti iscritti causato, principalmente degli scarsi stimoli dell'utente/studente che frequenta un corso esclusivamente a distanza. L'utente si trova infatti solo di fronte a problemi di utilizzo della piattaforma web o a questioni più prettamente connesse alla metodologia didattica e ai contenuti formativi proposti. Considerata l'esperienza maturata dal gruppo FAD dell'ISS su questi aspetti sono stati opportunamente formati, attraverso un corso residenziale pre-FAD circa 20 tutor su base regionale e interregionale (ai tutor è stata affidata la responsabilità del percorso formativo degli utenti afferenti ad una o più regioni di riferimento). I tutor avevano il compito di orientare

gli utenti interessati alla partecipazione e di facilitarli sia nelle procedure di accesso e utilizzo della piattaforma web, sia nella fruizione delle risorse didattiche secondo la metodologia del *Problem Based Learning* (PBL). I tutor hanno inoltre svolto un importante lavoro di supporto degli utenti iscritti finalizzato a stimolarli e incentivarli al completamento del percorso didattico.

Dopo la chiusura del corso su piattaforma si è svolta una seconda giornata di formazione residenziale (post-FAD) di condivisione interprofessionale basata sulla valutazione individuale dell'esperienza fatta dai singoli tutor durante il periodo di apertura online del corso. Questa giornata è stata infatti finalizzata alla valutazione dell'utilità e dell'efficacia del pacchetto formativo proposto agli utenti, e della metodologia didattica utilizzata nella FAD (PBL con tutoraggio).

Il principio del PBL è quello di generare apprendimento attraverso la comprensione e soluzione di un problema, ispirato al contesto professionale dei partecipanti. Il problema è costruito sotto forma di una breve storia (pseudo caso clinico) dove una donna o una coppia si consulta con un medico. La storia è finalizzata a stimolare le conoscenze pregresse proprie dei partecipanti e all'auto-identificazione dei bisogni formativi personali utili a risolvere il problema proposto. Il processo ha cercato quindi di stimolare il partecipante ad acquisire nuove conoscenze e competenze per la risoluzione del problema stesso. La storia era infatti seguita da una serie di domande che avevano l'obiettivo di orientare il processo di apprendimento verso un approccio applicativo. Delle parole chiave rappresentavano invece lo stimolo per la ricerca autonoma di materiale di studio. In questo modo il partecipante, venendo stimolato ad acquisire nuove conoscenze e competenze per la risoluzione del caso, è stato posto al centro del processo di apprendimento.

Gli utenti ufficialmente iscritti al corso e-learning sono stati 1310 prevalentemente donne (70%). Oltre il 50% dei partecipanti aveva un'età inferiore a 45 anni.

La partecipazione per area regionale ha evidenziato che al corso hanno mediamente partecipato 2 operatori sanitari ogni 100.000 residenti. La Regione Marche e la Regione Puglia hanno avuto una partecipazione circa doppia rispetto al dato nazionale, attestandosi rispettivamente a 4,12 e 3,46 operatori iscritti al corso per 100.000 abitanti residenti.

Per quanto riguarda l'analisi del profilo professionale degli iscritti il corso registrato un alto interesse tra farmacisti (29% degli iscritti) e delle ostetriche (21% degli iscritti). Tra i medici (37% degli iscritti) la disciplina più rappresentata è stata "Igiene, epidemiologia e sanità pubblica" seguita da "Igiene degli alimenti e della nutrizione", mentre tra i biologi la più rappresentata è stata "Laboratorio di genetica medica".

Dei 1310 utenti iscritti come studenti, 240 non hanno in realtà mai effettuato un accesso al corso (tasso di inattività pari al 18%). Gli utenti che realmente hanno fruito del corso sono stati quindi 1070. Di questi 273 pur avendo iniziato non hanno completato il corso (tasso di abbandono 25%) mentre i restanti 797 ((partecipazioni effettive) hanno completato il corso fino al test di valutazione finale (tasso di completamento del 60%). Gli utenti che hanno superato con successo il Modulo Propedeutico sui folati e AF sono stati 654 (tasso di completamento del 50%). Considerando gli utenti che hanno superato il modulo didattico in riferimento agli utenti che hanno effettuato almeno un accesso al corso (1070) e ai partecipanti effettivi (797) la percentuale di superamento del corso sale rispettivamente al 61% e al 82%.

Dalla valutazione dei questionari pre-post formativi è risultato un incremento medio delle conoscenze per il modulo propedeutico intorno al 20%. Complessivamente il 74% dei partecipanti che hanno superato il modulo propedeutico hanno incrementato le conoscenze iniziali sugli argomenti trattati. Dalla valutazione dei questionari di gradimento sono emerse ottime valutazioni (da parte degli utenti) sia sulla qualità dell'offerta didattica (qualità educativa, rilevanza degli argomenti trattati ed efficacia formativa), che per quanto concerne il supporto tecnico offerto per la fruizione del corso, il tempo di fruizione e l'utilizzo della piattaforma ISS. In particolare gli utenti hanno accolto molto favorevolmente la possibilità di

poter seguire un corso di formazione gestendo liberamente il tempo dedicato allo studio e la possibilità di accedere al corso anche dalla propria abitazione o dal proprio posto di lavoro. Questo aspetto è stato particolarmente gradito dalle donne che sono state il 70% degli iscritti, proprio in relazione alle loro esigenze di gestione familiare.

Al corso residenziale pre- e post-FAD hanno partecipato 20 operatori socio-sanitari afferenti a 13 regioni italiane e di appartenenza eterogenea (prevalentemente provenienti dai Dipartimenti di Prevenzione e nello specifico afferenti al SIAN e dell'area ostetrico-ginecologica). Questi operatori opportunamente formati attraverso il corso residenziale pre-FAD hanno utilizzato le conoscenze acquisite per svolgere il tutoraggio dei partecipanti durante i tre mesi di apertura del corso sulla piattaforma web. Nell'ambito della seconda giornata residenziale (post-FAD) di condivisione interprofessionale dell'esperienza fatta e valutazione dell'efficacia formativa dell'intero pacchetto formativo.

Dalla valutazione delle competenze acquisite è emerso che tutti i partecipanti al corso (20 operatori sanitari) hanno superato il test certificativo con almeno 80% di risposte esatte. L'incremento medio percentuale di risposte esatte per partecipante tra il pre-test e post-test formativo è stato del 29% (passando da 63% di risposte esatte al 92% nel post test). Infine 19 partecipanti su 20 hanno aumentato le proprie conoscenze sulle tematiche trattate (un partecipante ha mantenuto invariate le sue conoscenze avendo già una percentuale di risposte esatte molto alta nel pre-test) con un incremento medio di risposte esatte per domanda del 29%.

I partecipanti del corso hanno valutato molto positivamente il corso. La Figura 1 evidenzia chiaramente la valutazione data dagli utenti su una scala di valutazione da 0 (punto centrale) a 5 (punto più esterno): complessivamente sono stati indicati come rilevanti gli argomenti proposti e l'intervento formativo è stato valutato efficace.

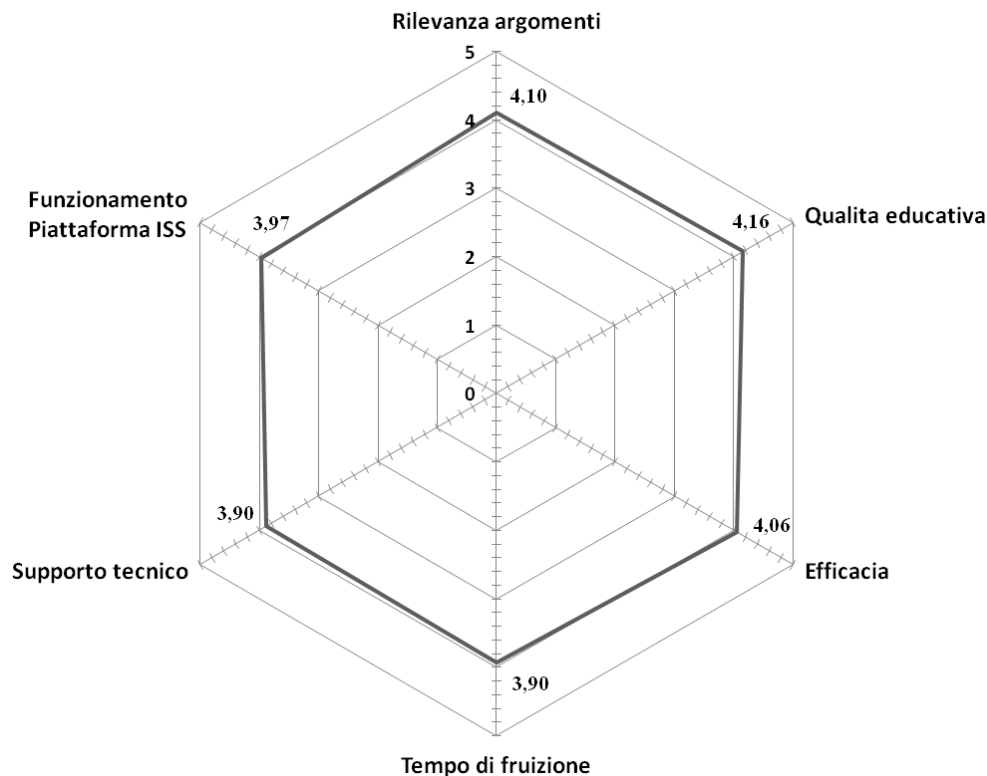


Figura 1. Modulo propedeutico 1: rilevanza, efficacia, qualità, tempi, funzionamento, supporto

La qualità educativa del programma FAD proposto, la qualità del supporto tecnico e il funzionamento della piattaforma sono state valutate dai partecipanti buone. Infine la durata stimata per la fruizione dei moduli e il tempo necessario ad acquisire le informazioni in essi contenute sono state valutate dai partecipanti circa uguali a quanto era stato previsto dal programma dei moduli didattici.

Le risposte aperte riferite agli aspetti del corso ritenuti più positivi hanno sottolineato ancora la qualità eccellente del corso e l'importanza e utilità pratica dei temi trattati. Ottimi giudizi sono stati espressi anche sulla metodologia didattica proposta. La metodologia PBL è stata accolta molto positivamente dagli utenti, in quanto stimolante e capace di rendere piacevole e non noioso lo studio. A questo proposito alcuni utenti hanno suggerito di aumentare lo spazio del problema iniziale o di proporre più problemi (casi reali) per stimolare ulteriormente lo studio critico delle risorse didattiche messe a disposizione degli utenti (materiali di lettura e di approfondimento). Altri utenti hanno suggerito di rendere più interattivo il corso inserendo tra le risorse di studio filmati e file audio. Per quanto riguarda il tutoraggio questo è stato valutato positivamente e utile soprattutto per stimolare i partecipanti a completare i moduli ma suscettibile a miglioramenti. Uno degli elementi che hanno creato maggiori difficoltà agli utenti sono state le procedure di iscrizione alla Piattaforma ISS e al corso stesso. In questo senso sarebbe utile semplificare queste procedure e allo stesso tempo facilitare gli utenti in questa delicata fase di accesso ai corsi FAD. Le iniziali difficoltà nel completare le procedure di iscrizione e di accesso al corso (e ai singoli moduli) rappresentano la prima causa di rinuncia alla partecipazione da parte di numerosi potenziali utenti al corso FAD proposto.

Valutazioni di efficacia della FAD (follow-up ad un anno)

I risultati di questa esperienza hanno evidenziato la potenzialità formativa della formazione e-learning per implementare e perfezionare tra gli operatori sanitari concetti di base sulla prevenzione primaria dei difetti congeniti.

Il corso proposto dal CNMR ha infatti raggiunto in modo efficace (almeno da un punto di vista formativo) gli obiettivi didattici di apprendimento previsti, formando un numero molto elevato di operatori sanitari con costi di gestione per partecipante contenuti. L'attività di tutoring si è dimostrata estremamente efficace nel favorire la partecipazione attiva al corso mantenendo il tasso di abbandono entro il 25% valore in linea con i benchmark di mercato. Ma il contributo più rilevante dei tutor si è osservato sul tasso di inattività pari al 18% e nettamente inferiore rispetto ai *benchmark* di mercato che riferiscono un tasso di inattività intorno al 30%.

Questi numeri confermano pertanto la necessità di prevedere nella formazione a distanza un tutoring finalizzato a incoraggiare e motivare i corsisti e a fornire loro una competente assistenza tecnico-metodologica durante lo svolgimento del corso (facilitando sia le procedure di accesso alla piattaforma web e la fruizione dei materiali didattici messi a disposizione dei corsisti).

Chiaramente la figura del tutor dovrà in futuro svilupparsi in senso più ampio. In particolare l'intervento del tutor dovrà essere maggiormente finalizzato a incoraggiare i corsisti a familiarizzare con coloro che li guideranno e li assisteranno durante l'intera fase formativa. Questa preliminare "conversazione didattica" generalmente prende la forma di "contratto formativo" in cui si commenta il programma del corso, se ne chiariscono con più rigore contenuti, obiettivi e metodi, si mettono a fuoco le attese dei partecipanti, ecc. Si tratta di un'interazione che ha anche come risultato quello di ridurre il senso di isolamento dei partecipanti, contribuendo concretamente a guidare il processo formativo.

L'azione di tutoring a distanza, prevede uno spettro di funzioni decisamente superiore al tutoring in presenza. In un certo senso la presenza in rete del tutor, come del resto quella dei partecipanti, in qualche modo deve essere "manifestata". Usando le tecnologie della

comunicazione e le strategie tipiche dell'interazione a distanza, il tutor deve rendere percepibile la sua presenza e la sua disponibilità ai corsisti, rispondendo puntualmente alle richieste, fornendo suggerimenti, agendo in modo da supportare il partecipante lungo tutto il percorso formativo. I corsisti sentono il bisogno di comprendere non solo i contenuti che vengono loro proposti, ma anche il perché di certe scelte metodologiche nella gestione nell'azione formativa. Questo spazio "meta- comunicativo" che nei corsi basati sulla computer conference si traduce in una conferenza permanente fra tutor e corsisti, all'indubbio vantaggio di ridurre il gap fra chi eroga il corso e chi ne è il diretto beneficiario.

Questa esperienza formativa conferma quindi che in campi innovativi di apprendimento come la FAD il ruolo che riveste un tutor diventa centrale, poiché la formazione a distanza necessita più che mai di attenzione e cura del singolo discente e della comunità di cui è responsabile al fine di invogliare ad iniziare un corso e-learning e incentivare a completare il processo di apprendimento.

La possibilità di offrire corsi di formazione ad un numero di professionisti della salute potenzialmente illimitato, potrebbe permettere di accelerare in modo rilevante la diffusione di concetti di base per la prevenzione primaria di importanti patologie. Si tratta di concetti semplici ed elementari che troppo spesso restano poco conosciuti e/o per nulla applicati dagli operatori sanitari. La corretta prassi di supplementazione con AF per la prevenzione di malformazioni congenite rappresenta in Italia uno degli esempi più eclatanti di questa realtà. Questi elementi sostengono l'importanza di ampliare l'offerta didattica di corsi di formazione a distanza assistiti da tutor e facilitatori che accompagnano e sostengono la formazione degli utenti iscritti.

Nel 2011, ad un anno di distanza è stato somministrato ai discenti un questionario di follow-up. Questo oltre alle domande sulle conoscenze ha proposto quesiti di: carattere generale, opinione e modifiche delle attitudini e modifiche dei comportamenti (autopercezione); per le ultime due sezioni sono state formulate domande *ad hoc*, con opzioni di risposta su scala Likert.

Obiettivo specifico da raggiungere: registrare la percezione dell'impatto del corso sulle pratiche professionali, sulle opinioni e sul miglioramento di attitudini verso la promozione della supplementazione di AF.

Il 76% dei partecipanti innanzitutto dichiara che il corso FAD del CNMR è stato l'unico momento di approfondimento sull'AF e i folati per la prevenzione di Malformazioni Congenite (MC), questo potrebbe essere un indicatore del livello medio basso di conoscenze e della necessità di approfondimento di queste tematiche.

I rispondenti sono quasi tutti d'accordo (98%) che è fondamentale informare e rendere consapevoli le donne in età fertile, e questo conferma la rilevanza della prevenzione primaria in epoca peri-concezionale; i professionisti del percorso nascita sono ancora abbastanza d'accordo (70%) sul fatto che una corretta prescrizione di AF è indispensabile per una efficace prevenzione dei DTN, non sono tutti d'accordo perché fra i rispondenti vi sono anche professionisti sanitari non prescrittori.

Fra i quesiti più specifici solo il 64% dei rispondenti afferma che "l'alimentazione da sola non è sufficiente a coprire il fabbisogno di AF per una efficace prevenzione di MC": questo è un dato interessante che fornisce indicazioni sulla reale acquisizione di nozioni, infatti questa domanda in particolare è stata costruita in negativo, allo scopo di conoscere se i discenti fossero veramente convinti sulla supplementazione con AF. Tale affermazione è chiarita nella domanda successiva: "ad una donna che sta pianificando un gravidanza consiglierebbe l'assunzione di formulati di AF in fascia A (dispensati dal SSN)" a cui ha risposto in modo affermativo una quota maggiore (78%) di rispondenti.

La situazione si mostra più critica nel settore di domande relative a valutare le attitudini dei professionisti della salute: "maggiore propensione ad informare le donne sui benefici della supplementazione con AF" (14-40% ha dichiarato: "spesso/molto spesso") e "maggiore

propensione ad fornire alle donne consigli nutrizionali atti ad incrementare l'intake di folati" (14-35% ha dichiarato: "spesso/molto spesso").

Formazione residenziale della rete dei Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione

La collaborazione in rete dei Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione (SIAN) è una risorsa per diffondere omogeneamente e capillarmente su tutto il territorio nazionale progetti di prevenzione efficaci e coordinati.

Il Progetto "OKkio alla salute" ha dimostrato come la rete SIAN sia stata capace di organizzarsi e gestire correttamente e in un tempo veramente ristretto un progetto esteso e parcellizzato su tutto il territorio nazionale. Tale impegno si è proposto anche con nuovi progetti di sorveglianza comportamentale rivolti alle fasce d'età 13-15-17.

L'avvio di progetti SIAN in *evidence-based prevention*, in collaborazione con il Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) e l'Agenzia Regionale Sanità (ARS) Toscana, ha segnato con chiarezza il percorso da seguire nell'ottica costi-benefici, anche col superamento di attività inutili e obsolete. Tale percorso è strutturato attraverso la realizzazione interregionale di ulteriori corsi standardizzati di formazione.

Bisogna investire nella formazione e aggiornamento continuo del personale, integrando l'apporto delle scuole di specializzazione universitarie con il patrimonio culturale organizzativo dei servizi territoriali. Le due componenti dell'alimentazione, sicurezza e igiene della nutrizione, costituiscono le due parti integranti di una stessa realtà e non possono essere scisse tra loro se non a danno della salute del cittadino/consumatore.

La nuova modalità del controllo ufficiale deve costituire il terreno sul quale giocare la propria professionalità anche in tema di gestione e comunicazione del rischio, gestione delle allerta e delle emergenze. Ciò fa ben comprendere come il nuovo assetto concettuale di sicurezza alimentare debba basarsi saldamente sulla "cultura degli effetti sulla salute umana" e non più soltanto su quella della generica "non conformità alimentare". Le problematiche nutrizionali sono molto complesse e sottendono la necessità di una forte collaborazione operativa tra chi lavora sul singolo e chi opera sulla collettività.

È ben noto come, in ambito collettivo, gli stili di vita incidano ben più della componente genetica come determinanti di salute risentendo di tutti quei fattori socio-ambientali che caratterizzano la nostra epoca.

Ancora una volta è indispensabile quindi lavorare in rete e sinergia con altri professionisti, sia interni che esterni ai servizi (dietisti, scienza dell'alimentazione, scienza della nutrizione, epidemiologi, pediatri, medici di famiglia, ma anche cardiologi, endocrinologi, diabetologi, ecc.), fermo restando quale presupposto irrinunciabile il chiaro riconoscimento delle specifiche professionalità e competenze; al SIAN compete l'attivazione di percorsi di promozione della salute laddove le professionalità cliniche hanno il compito di prendere in carico i singoli soggetti per la terapia o la prevenzione individuale.

È necessario prevenire le patologie da malnutrizione e/o carenza, tra le quali anche la carenza di folati e iodio nella dieta. La rete SIAN ha avviato in passato diverse collaborazioni con l'ISS per la gestione di progetti nazionali relativi alla promozione del consumo di folati e del sale iodato nella popolazione generale con particolare riferimento alla popolazione scolastica.

Più di recente la rete SIAN attraverso un progetto CCM 2012 (Progetto "OKkio alla ristorazione", progetto interregionale in rete per la sorveglianza, il monitoraggio e la

promozione della salute nella ristorazione collettiva) ha avviato una attività volta al migliorare l'offerta nutrizionale della ristorazione collettiva e l'adesione dell'utenza a stili nutrizionali più salutari con riferimento a:

- promozione del consumo di frutta e verdura;
- aumento dell'assunzione dei folati attraverso la dieta;
- riduzione del consumo di sale con scelta di quello iodato;
- riduzione dell'intake di zuccheri e di grassi animali
- aumento dell'utilizzo dell'olio di oliva;
- consumo fuori casa in sicurezza dei pasti per celiaci (Legge 123/2005).

Conclusioni

L'approccio di promozione della salute adottato dal CNMR in collaborazione con il Network Italiano Promozione Acido Folico ha portato a un'ampia attività di formazione/informazione/educazione, quale esplicitazione della mission implicita del gruppo stesso.

Gli interventi di formazione rivolti a formare e orientare gli operatori sanitari hanno costituito gli interlocutori privilegiati sui quali è stata indirizzata l'attività di formazione; infatti la popolazione generale deve poter trovare una sponda competente nel personale del sistema sanitario quando viene raggiunta dai messaggi di educazione alla salute e avverte il bisogno di confrontarsi con i portatori riconosciuti del sapere sanitario pubblico. Si tratta di rafforzare le conoscenze sull'AF e sulla prevenzione primaria dei difetti congeniti allo scopo di favorire, nella pratica clinica, quel processo di empowerment, premessa indispensabile per una partecipazione consapevole alle attività di promozione della salute da parte degli attori privilegiati del processo: le donne in età fertile.

Le attività sostenute dal Network italiano dal 2004 al 2012 per la formazione degli operatori sanitari sono state rivolte sia ai principali attori della medicina territoriale (medici di medicina generale e pediatri di libera scelta) che agli operatori sanitari più direttamente coinvolti nel percorso nascita (ginecologi, neonatologi, pediatri, ostetriche). Gli interventi di formazione sono stati svolti nell'ambito del progetto di Educazione Continua in Medicina (ECM) e hanno utilizzato gli strumenti di offerta didattica, sia tradizionale che innovativa, propri dei corsi del programma nazionale per la formazione sostenuto dal Ministero della Salute.

Particolare rilievo, in questa situazione, ha assunto l'offerta formativa promossa da CNMR, articolata in un percorso misto di formazione a distanza e residenziale. Il presente rapporto si sofferma su metodologie e risultati di detto progetto didattico, con le luci e le ombre che ha messo in evidenza; ma indipendentemente da tali risultati specifici è indubbio che i corsi e-learning debbano essere incentivati perché possano essere la chiave di volta per potenziare quelle azioni formative per il personale sanitario di cui si è valutata la forte necessità.

Bibliografia

1. Evans RG, Stoddart GL. Producing health, consuming health care. *Social Science and Medicine* 1990;31(12):1347-63.
2. Mastroiacovo P, *et al.* Difetti congeniti e sindromi malformative. Milano: McGraw-Hill Libri Italia; 1990.
3. Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Registro Nazionale Malattie Rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2006. (Rapporti ISTISAN 06/34).

4. Salerno P, Bianchi F, Pierini A, Mantovani A, Carbone P, Taruscio D. Acido folico e difetti congeniti: evidenze scientifiche e strategie di sanità pubblica. *Ann Ig* 2008;20(6):519-30.
5. Grandolfo M, *et al.* Indagine sul percorso nascita: l'assunzione di acido folico in periodo periconcezionale In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno annuale. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9 ottobre 2009. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (ISTISAN Congressi 09/C8). p. 43.
6. Wallerstein N. *What is the evidence on effectiveness of empowerment to improve health?* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe - Health Evidence Network report; 2006. Disponibile all'indirizzo: <http://www.euro.who.int/Document/E88086.pdf>, ultima consultazione: 12/11/13.
7. Lamberto A, Levaggi R. Comunicazione del rischio e prevenzione. *Mecosan* 2007;16(63):37-48.
8. Ingrosso M (Ed.). *Comunicare la salute. Scenari, tecniche, progetti per il benessere e la qualità della vita.* Milano: Franco Angeli; 2001.

PARTE 2
Fattori di rischio delle malformazioni congenite

SICUREZZA ED EFFICACIA DEI RIMEDI ERBORISTICI IN GRAVIDANZA

Antonella Smeriglio (a,b), Daniele Marcocchia (b), Laura Narciso (b), Stefano Lorenzetti (b),
Domenico Trombetta (a)

(a) *Dipartimento di Scienze del Farmaco e dei Prodotti per la Salute, Università degli Studi di Messina, Messina*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione

I preparati a base di erbe officinali, utilizzati come strumenti alternativi o complementari di cura rispetto ai metodi della medicina convenzionale, hanno conosciuto in Italia nell'ultimo decennio una sempre maggiore diffusione.

Le stime derivanti dall'unica indagine condotta ad oggi sui comportamenti, le motivazioni e le caratteristiche della popolazione che ricorre a tali terapie sono quelle contenute nell'indagine denominata "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari 1999-2000", condotta dall'ISTAT nei mesi di settembre e dicembre 1999 su un campione di circa 30.000 famiglie, pari a oltre 70.000 individui. Tale indagine, mostra che tra i vari tipi di terapie non convenzionali, la fitoterapia è utilizzata dal 4,8% della popolazione come unico trattamento o in combinazione, in genere, con rimedi omeopatici.

Diversamente dalle altre terapie non convenzionali, la fitoterapia non viene utilizzata per specifiche patologie, ma per migliorare in genere la qualità della vita (1). In Italia la crescita e la diffusione dell'uso della fitoterapia è un fenomeno relativamente recente e più contenuto rispetto agli altri Paesi europei e occidentali in genere. La riscoperta della fitoterapia come medicina complementare è probabilmente attribuibile a molti fattori, fra i quali un'evoluzione della domanda di salute in larghi strati della popolazione, la necessità di un approccio più naturale al corpo e alla sua cura, il riconoscimento dei rischi e dei problemi legati all'abuso dei farmaci per la cura di patologie anche lievi e, più in generale, ad un diverso modo di interpretare i problemi di salute correlato ad una maggiore sensibilità all'autogestione della salute stessa.

Tutto questo, ha portato a un'accresciuta richiesta di questi prodotti, tanto che oggi l'Italia è divenuta una delle più grandi importatrici di erbe officinali (2). Il desiderio di alternative più "naturali" insieme con la necessità di informare i pazienti di tutti gli effetti collaterali dei prodotti farmaceutici convenzionali, può in parte spiegare l'aumento dell'incidenza d'uso di rimedi a base di erbe (3). Nonostante, infatti, la potenziale teratogenicità di alcuni farmaci, la percentuale di donne in gravidanza che li assumono, come dimostra un recente sondaggio realizzato in Francia, è molto elevata, fino al 99%.

Diversi studi, effettuati in differenti Paesi, hanno dimostrato che le donne assumono farmaci, nonché tutta una serie di integratori, durante o prima della gravidanza a causa di dolori muscolo-scheletrici, disturbi gastrointestinali, influenza, minaccia di aborto spontaneo e infezioni. Oltre il 10% delle donne ha dichiarato di aver utilizzato erbe medicinali in gravidanza in Finlandia, Australia, Nigeria, Sud Africa e Stati Uniti (Tabella 1). La maggior parte di loro, le hanno assunte, in particolare, attraverso integratori alimentari. Si è inoltre riscontrato, in particolare in Finlandia e in Italia, che le donne in questione, appartenessero per lo più a classi sociali elevate.

Tabella 1. Erbe medicinali più frequentemente assunte prima, durante e dopo la gravidanza

Erbe medicinali	Prima della gravidanza	Durante la gravidanza	Dopo la gravidanza
	(n. 516) n.* (%)	(n. 356) n.* (%)	(n. 463) n.* (%)
Camomilla	199 (17,78)	122 (18,74)	171 (17,76)
Te verde	184 (16,44)	97 (14,90)	173 (17,96)
Menta piperita	120 (10,72)	70 (10,75)	96 (9,97)
Lino	73 (6,52)	75 (11,52)	83 (8,62)
Aloe	59 (5,27)	36 (5,53)	45 (4,67)
Aglio	57 (5,09)	29 (4,45)	48 (4,98)
Ginseng	51 (4,56)	7 (1,08)	38 (3,95)
Iperico	47 (4,20)	6 (0,92)	29 (3,01)
Ginger	30 (2,68)	23 (3,53)	21 (2,18)
Liquerizia	26 (2,32)	18 (2,76)	19 (1,97)
Senna	24 (2,14)	14 (2,15)	26 (2,70)
Prezzemolo	22 (1,97)	14 (2,15)	16 (1,66)
Segale cornuta	20 (1,79)	16 (2,46)	14 (1,45)
Artiglio del diavolo	19 (1,70)	4 (0,61)	7 (0,73)
Echinacea	19 (1,70)	5 (0,77)	15 (1,56)
Bardana	16 (1,43)	3 (0,46)	11 (1,14)
Ginger	30 (2,68)	23 (3,53)	21 (2,18)
Liquirizia	26 (2,32)	18 (2,76)	19 (1,97)

* Le categorie di erbe medicinali non si escludono a vicenda dato che una donna può assumerne più erbe medicinali presenti in diverse categorie.

Una delle ragioni più frequentemente citate per l'utilizzo di rimedi erboristici in donne gravide e non gravide è il desiderio di evitare gli effetti collaterali dei trattamenti farmaceutici convenzionali. Anche se i consumatori spesso pensano che i prodotti a base di erbe siano "sicuri" in quanto naturali, i dati disponibili fino ad oggi indicano che alcuni prodotti a base di erbe medicinali siano associati a potenziali rischi (Tabella 2) (6). Tuttavia, la teratogenicità dei prodotti erboristici non è stata confermata e non è noto se i prodotti erboristici siano più o meno teratogeni dei farmaci convenzionali.

Tabella 2. Effetti collaterali a carico del feto in donne che hanno assunto prodotti erboristici e farmaci convenzionali

Effetto collaterale	Prodotti erboristici	Farmaci convenzionali
Anomalie congenite fetali	2/61 (3,3%)	3/372 (0,8%)
Aborto per anomalie fetali	2/2 (100,0%)	3/3 (100,0%)
Cariotipo anomalo	0/7 (0,0%)	2*/57 (3,5%)
Interruzione di gravidanza per ansia	0/61 (0,0%)	10/372 (2,7%)
Aborto spontaneo	4/61 (6,6%)	20/372 (5,4%)

* 1 caso di 46XXp-, e 1 caso di 47 XY,+MAR

Recentemente l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA) ha pubblicato un'opinione scientifica (EFSA Scientific Committee, 2009) relativa alla valutazione della sicurezza dei prodotti e preparati botanici destinati ad essere usati come ingredienti di integratori alimentari, in cui si propone un *quadro concettuale integrato su due livelli* comprendente: i) una valutazione di sicurezza basata sull'informazione già disponibile, ii) un successivo livello di approfondimento sperimentale laddove i dati esistenti siano lacunosi. Le principali conclusioni di tale documento sono state recentemente revisionate

e discusse da Speijers *et al.* (4) e possono essere così riassunte: a) gli ingredienti botanici devono essere identificati mediante il nome scientifico della pianta fino al livello di sottospecie e, se possibile, anche di varietà e *cultivar*; b) un'adeguata caratterizzazione e descrizione delle parti botaniche e delle metodologie di preparazione usate è necessaria e la sicurezza d'uso di un ingrediente botanico non può essere assunto sulla sicurezza a lungo termine ottenuta da altre preparazioni della stessa specie botanica; c) un adeguato controllo qualità è necessario per evitare eventuali alterazioni, errori di classificazione, adulterazioni; d) la solidità delle evidenze a supporto di preoccupazioni sulla sicurezza devono essere incluse nella valutazione stessa; e) l'effetto matrice deve essere preso in considerazione caso per caso; f) la valutazione dell'adeguatezza dei dati e dell'uso di appropriati metodi di quantificazione dell'esposizione deve essere inclusa; infine, g) la valutazione dei rischi derivanti da contaminanti tossici deve essere rispettata (5).

Obiettivi

Lo scopo di questo lavoro è quello di dare nuove informazioni, attraverso una revisione sistematica della letteratura, su quella che è la situazione italiana in merito al quadro normativo dei prodotti erboristici, sui rimedi a base di erbe assunti come medicine alternative, focalizzandoci in particolare su quelli assunti dalle donne durante la gravidanza e più in particolare riguardo agli effetti collaterali che essi possono avere sul feto. In particolare, metteremo a confronto alcuni tra i rimedi erboristici più utilizzati e i farmaci convenzionali per evidenziare se i primi siano più o meno teratogeni e quindi più o meno sicuri rispetto ai farmaci convenzionali (6) mettendo in evidenza anche le eventuali interazioni negative (7) che possono verificarsi per il loro uso concomitante, durante la gravidanza (Tabella 3).

Tabella 3. Interazioni più comuni per uso concomitante di farmaci convenzionali ed erbe medicinali

Combinazioni di farmaci convenzionali ed erbe medicinali	Numero (n.* 558)	%
Contraccettivi** - Tè verde	86	15,41
FANS (anti-infiammatori non steroidei) - Camomilla	70	12,54
Antidepressivi - Tè verde	48	8,60
Benzodiazepine - Camomilla	48	8,60
Benzodiazepine - Tè verde	34	6,09
Altre combinazioni	272	48,75

* Le categorie di erbe medicinali non si escludono a vicenda dato che una donna può assumerne più erbe medicinali presenti in diverse categorie.

** L'uso dei contraccettivi durante la gravidanza corrisponde in gran parte al loro uso durante il primo trimestre di gravidanza nelle gravidanze non pianificate.

I rimedi a base di erbe, infatti, non vengono valutati secondo gli stessi standard dei farmaci convenzionali e quindi non necessitano di Autorizzazione all'Immissione in Commercio. Soltanto i prodotti commercializzati come "medicinali vegetali tradizionali", ai sensi della Direttiva 2004/24/CE, sono autorizzati all'immissione in commercio e la valutazione di essi si basa su una rassegna bibliografica dei dati inerenti la sicurezza di tali prodotti. La valutazione dell'efficacia di tali preparati si basa sull'uso tradizionale per almeno 30 anni, di cui 15 almeno in un Paese dell'Unione Europea. La documentazione attestante la qualità di tali preparati si

basa sugli stessi principi dei prodotti farmaceutici ma il fatto che nessuna autorità effettui il controllo di qualità della loro produzione, può costituire un rischio per i consumatori (3).

Quadro normativo italiano

Nonostante il cresciuto interesse dei consumatori e l'espansione del settore, in Italia non si è ancora arrivati a definire una normativa adeguata a disciplinare un settore così complesso. A causa del vuoto legislativo in materia, molte erbe o preparati a base di erbe vengono in realtà commercializzati con diverse autorizzazioni che spaziano dall'alimento al farmaco. Un prodotto a base di erbe in Italia può rientrare, secondo le indicazioni d'uso, in diverse categorie: farmaco, alimento (integratore alimentare), prodotto erboristico, salutare o cosmetico. Può avvenire quindi che una stessa pianta o sua preparazione sia presente sul mercato contemporaneamente come farmaco, alimento e prodotto erboristico.

I prodotti medicinali a base di erbe officinali sono considerati a tutti gli effetti farmaci e rientrano nella definizione del DL.vo n. 178 del 29 maggio 1991, che recepisce la Direttiva CEE 65/65: "Ogni sostanza avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza da somministrare al fine di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare le funzioni dell'uomo e dell'animale". Tutte queste sostanze necessitano di autorizzazione preventiva da parte del Ministero della Salute. Nel 2004, è stato istituito il Comitato per i Prodotti medicinali a base di piante, conformemente al Regolamento CE N. 726/2004 e alla Direttiva 2004/24/CE, che ha stabilito una procedura di registrazione semplificata per i farmaci a base di piante. Le attività del Comitato hanno l'obiettivo di favorire e promuovere l'armonizzazione delle procedure tra i vari Stati membri e di contribuire ad una maggiore integrazione dei farmaci a base di piante nell'ambito regolamentare europeo.

Secondo quanto stabilito dalla Direttiva 2004/24/CE, da oggi potranno rimanere in commercio soltanto i medicinali vegetali registrati, dunque autorizzati. Ne consegue che i prodotti vegetali classificati come 'medicinali vegetali tradizionali' o, come definiti in inglese dalla UE, *Herbal Medicinal Drugs*, dovranno adeguarsi alla normativa che prevede uno specifico iter di registrazione prima di finire sul mercato.

Lo scorso anno, inoltre, è stato pubblicato il DM 9 luglio 2012 sulla "Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali" (*Gazzetta Ufficiale* del 21 luglio 2012 *Serie generale* n. 169), che affianca e integra il DL.vo n. 169 del 21 maggio 2004, di attuazione della Direttiva europea sugli integratori alimentari (2002/46/CE). Tale direttiva, tra le altre previsioni normative, fornisce indicazioni per armonizzare esclusivamente l'impiego di vitamine e minerali negli integratori alimentari e non quello di estratti vegetali, per il quale si applicano le norme nazionali e il principio del mutuo riconoscimento. Allo scopo di assicurare un elevato livello di tutela dei consumatori, è stato adottato il presente provvedimento, che definisce a livello nazionale la norma sull'impiego degli estratti vegetali negli integratori alimentari, che rappresentano un segmento peculiare e preponderante nella realtà italiana. Il presente decreto reca l'elenco delle sostanze e dei preparati vegetali ammessi all'impiego negli integratori alimentari. Negli integratori alimentari è ammesso l'impiego delle sostanze e dei preparati vegetali elencati nell'allegato 1 al presente decreto nei termini previsti dallo stesso allegato. Ai fini di una corretta identificazione, le sostanze e i preparati vegetali devono essere definiti con il nome comune della pianta seguito da quello botanico secondo il sistema binomiale (genere, specie, varietà e autore) e dalla parte di pianta impiegata.

Resta ferma la procedura di notifica ai sensi dell'art. 10 del DL.vo n. 169 del 21 maggio 2004 per l'immissione in commercio di integratori alimentari contenenti le sostanze disciplinate dal presente decreto per la valutazione dei prodotti in relazione al complesso dei costituenti, agli

apporti giornalieri e alle indicazioni riportate in etichetta. La commercializzazione di integratori alimentari non conformi a quanto previsto del presente decreto è consentita secondo il principio del mutuo riconoscimento per prodotti legalmente fabbricati e commercializzati in un altro Stato membro dell'Unione europea o in Turchia, o per prodotti legalmente fabbricati in uno Stato dell'EFTA, parte contraente dell'Accordo sullo Spazio economico europeo (SEE). È consentita, fino a dodici mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, la commercializzazione di integratori alimentari notificati secondo la procedura prevista dall'art. 10 del DLvo n. 169 del 21 maggio 2004, anche se non conformi alle previsioni di cui all'art. 2, comma 1.

L'allegato 1 al presente decreto viene pubblicato anche sul portale del Ministero della Salute, ed è aggiornato, con provvedimento del Direttore Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione, in base a nuove evidenze o per l'applicazione del principio del mutuo riconoscimento, con l'indicazione della data di aggiornamento. Gli aggiornamenti dell'allegato 1 del presente decreto che comportano elenchi maggiormente restrittivi sono notificati, ogni 24 mesi, alla Commissione ai sensi della Direttiva 98/34/CE e, per gli aspetti concernenti l'etichettatura, dell'art. 19 della Direttiva 2000/13/CE

Risultati e discussioni

Sebbene la medicina convenzionale abbia sostituito preparati più "naturali" con molecole sintetiche, molte donne durante la gestazione ancora ricorrono a erbe naturali o loro estratti, vitamine e altri integratori per sopperire ad alcuni disagi comuni come l'influenza, problemi gastrointestinali, nausea, minaccia di aborto spontaneo e così via. Tuttavia, sebbene le erbe siano naturali, non tutte sono sicure e la *Food and Drug Administration* (FDA) invita le donne in gravidanza ad essere caute e a non consumare qualsiasi prodotto a base di erbe senza aver prima consultato il medico. Alcuni prodotti a base di erbe possono contenere sostanze, infatti, che sono controindicate in gravidanza e che possono potenzialmente causare aborto spontaneo, parto prematuro, contrazioni uterine o lesioni al feto.

Si possono citare, a tal proposito, due casi eclatanti. Il consumo di prodotti vegetali contenenti isoflavoni o tiocianati (*Camellia sinensis* L., *Melissa Officinalis* L., *Glycine max* L. e così via), che inibiscono la tireoperossidasi e/o la deiodinasi tissutale, le quali possono indurre ipotiroxinemia materna precoce con conseguente abbassamento dei livelli di T3 che, durante il periodo di migrazione delle cellule neuronali (8-12 settimane di gravidanza), può produrre nel cervello del feto, cambiamenti morfologici cerebrali che possono portare all'autismo (8). Allo stesso modo, il consumo materno di prodotti ricchi di polifenoli (*Ilex paraguariensis* St. Hil.) nell'ultimo periodo della gravidanza interferisce con la dinamica del flusso del dotto arterioso fetale, tramite inibizione della sintesi delle prostaglandine (9). Ad oggi, sono pochi gli studi che sono stati condotti per stimare gli effetti delle erbe medicinali sulle donne in stato di gravidanza o sul feto in via di sviluppo (10). Quando sono disponibili delle informazioni in merito, i rimedi erboristici dovrebbero essere chiaramente etichettati in relazione all'uso durante la gravidanza per consentire ai consumatori di prendere decisioni più consapevoli. Sapendo che i prodotti a base di erbe costituiscono una risposta attraente e interessante per il trattamento di disturbi comuni tra le donne in stato di gravidanza, e che i dati sulla loro sicurezza, e sulle loro possibili interazioni con farmaci prescritti restano carenti, il personale sanitario dovrebbe indagare sull'uso di tali prodotti, informando le pazienti dei possibili danni connessi al loro uso tal quale o in associazione ai farmaci convenzionali prescritti durante la gestazione (7).

Conclusioni

L'uso di rimedi a base di erbe medicinali è stato documentato tra molti diversi gruppi di pazienti e nella popolazione in generale soprattutto come alternativa alle terapie convenzionali.

Da una revisione della letteratura in merito, si evince, tuttavia, che vi è una limitata documentazione sulla sicurezza e l'efficacia di molti rimedi naturali di uso comune durante la gravidanza nonostante differenti recenti indagini indichino che quasi il 90% delle donne usino rimedi naturali durante la gestazione.

Dal momento che il trattamento con rimedi naturali rappresenta un'attraente e interessante alternativa terapeutica tra le donne in stato di gravidanza e che i dati sulla loro sicurezza e sulle loro possibili interazioni con i farmaci prescritti sono carenti, gli operatori sanitari (medici, farmacisti, ecc.) dovrebbero informare le pazienti dei possibili danni connessi al loro uso da soli o in associazione con farmaci prescritti durante la gravidanza. Da quanto detto, si evince che ulteriori studi sono necessari nel campo dei rimedi naturali utilizzati da soli o in associazione con altri farmaci, per migliorare il loro profilo di efficacia e sicurezza. Nessuno di questi rimedi a base di erbe sono privi, infatti, di problemi di sicurezza, e la letteratura contiene spesso dati conflittuali sul fatto che le erbe siano sicure o meno se usate durante la gestazione. Tuttavia, non vi è alcuna evidenza clinica che tali erbe abbiano proprietà teratogene o abortive se usate con moderazione. È necessario effettuare delle osservazioni caso per caso e raccogliere quanti più dati è possibile in modo da evidenziare qualsiasi effetto riportato dalle pazienti.

Sicuramente, dato il cospicuo uso delle erbe medicinali, che spesso vengono viste come una valida alternativa terapeutica anche dai soggetti che attraversano delicati stati fisiologici, quali la gravidanza, sarebbe auspicabile implementare la rete di "Fitovigilanza" in modo da conoscere in tempo reale tutti gli eventi avversi che occorrono durante il loro uso o durante il loro uso concomitantemente con i farmaci convenzionali in modo da tutelare prima di tutto il paziente.

Bibliografia

1. Istituto Nazionale di Statistica. *Le terapie non convenzionali in Italia*. Roma: ISTAT; 2001. (Statistiche in breve).
2. Cotta Ramusino M, Bartolomei M, Bianchi A, Romanini L, Rufini L. *Classificazione dei preparati a base di erbe officinali e regolamentazione dell'importazione nel mercato dell'Unione Europea*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2001. (Rapporti ISTISAN 01/35).
3. Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. Safety and efficacy of herbal remedies in obstetrics-review and clinical implications, *Midwifery* 2011;27:80-6.
4. Speijers G, Bottex B, Dusemund B, Lugasi A, Tóth J, Amberg-Müller J, Galli CL, Silano V, Rietjens IM. Safety assessment of botanicals and botanical preparations used as ingredients in food supplements: testing a European Food Safety Authority-tiered approach. *Mol Nutr Food Res* 2010;54(2):175-85.
5. Lorenzetti S, Bulzomi P, Del Sole F, Marconi MM, Narciso L, Smeriglio A, Zena R, Trombetta D. Valutazione rischio-beneficio di polifenoli e fitocomplessi. In: Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F (Ed.). *Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/50). p. 23-32.
6. Leung KY, Lee YP, Chan HY, Lee CP, Tang MH. Are herbal medicinal products less teratogenic than Western pharmaceutical products? *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23(12):1169-72.
7. Moussally K, Oraichi D, Berard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:454-61.

8. Román GC. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid predictors, Pharmacoeconomics and drug safety 2009; 18: 454–461 ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *Journal of the Neurological Sciences* 2007;262:15-26.
9. Zielinsky P, Piccoli A Jr, Manica JL, Nicoloso LH, Menezes H, Busato A, *et al.* Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics. *Journal of Perinatology* 2010;30:17-21.
10. *Natural medicines comprehensive database*. Stockton, California: Therapeutic Research Faculty, Natural Medicines Used During Pregnancy and Lactation. Disponibile all'indirizzo: <http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com>; ultima consultazione 12/11/13.

ALIMENTAZIONE E MALFORMAZIONI CONGENITE: PROSPETTIVE PER UN APPROFONDIMENTO

Alberto Mantovani, Francesca Baldi, Chiara Frazzoli, Sabrina Tait
Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Al momento, l'acido folico è l'unico componente della dieta su cui si incentra una strategia di prevenzione primaria delle malformazioni. L'effetto positivo della supplementazione periconcezionale con acido folico sull'incidenza di difetti del tubo neurale (riduzione sino al 50-70%) e in minore misura (sino al 20%) di altre malformazioni (es. cardiache) è un'evidenza scientifica consolidata. Per raggiungere pienamente tale effetto, però, è necessario anche promuovere una educazione alimentare, a partire dall'età scolare, che porti a una dieta variata, ricca di frutta e verdura e che assicuri un corretto apporto di folati, le forme naturali della vitamina presenti negli alimenti (1). Certamente, l'insufficiente apporto di folati non è l'unico fattore di rischio per i difetti del tubo neurale, neppure per l'importante frazione prevenibile con la supplementazione periconcezionale: tuttavia, la supplementazione -coadiuvata dalla dieta- è l'intervento "ambientale" in grado di interrompere la catena di eventi che porta all'instaurarsi dell'alterazione embrionale irreversibile nei soggetti vulnerabili.

La massima parte delle malformazioni hanno una patogenesi multifattoriale causata da interazioni geni-ambiente. La componente "ambientale" si identifica con fattori di rischio potenzialmente prevenibili o comunque modulabili: tuttavia "l'ambiente", inteso come contesto di vita, può essere almeno altrettanto complesso da affrontare quanto la componente genetica. Nella moderna concezione di ambiente, il cibo è parte determinante, come bisogno primario (mangiamo tutti i giorni), aspetto profondamente modulato dalle caratteristiche individuali e sociali, nonché riflesso, a sua volta, del contesto di vita degli organismi (animali e vegetali) produttori di alimenti. I differenti alimenti apportano, in modo specifico, un insieme di sostanze che vanno valutate in modo integrato e bilanciato: macro- (proteine, lipidi, glucidi) e micronutrienti (vitamine, oligoelementi), ma anche sostanze bioattive e contaminanti (2). Pertanto, il ruolo delle diverse componenti alimentari nella prevenzione delle malformazioni congenite può, e dovrà, andare ben oltre la supplementazione con acido folico.

L'apporto di nutrienti può essere un fattore di rischio quando è insufficiente di per sé (carenza primaria) o quando altre componenti ne ostacolano l'assorbimento o l'utilizzazione (carenza secondaria): nel caso della gravidanza, è possibile una situazione in cui l'apporto di un nutriente è sufficiente per l'organismo materno, ma non per la protezione dello sviluppo embrionale, come nel noto esempio dei folati (1). Infine, è necessario considerare anche il rischio di un'assunzione eccessiva, almeno per alcuni nutrienti (es. selenio, iodio, vitamina A e lo stesso acido folico): per queste sostanze occorre minimizzare il rischio tanto di carenza quanto di eccesso (2).

Questo capitolo vuole sviluppare spunti di riflessione, citando alcuni esempi riguardanti le vitamine, gli elementi in traccia essenziali e le alterazioni fisiologiche associate alla sindrome metabolica, quale principale disturbo della salute associato ad un'alimentazione squilibrata nei Paesi industrializzati.

Vitamine

Metabolismo dei folati: il ruolo di altre vitamine

A fronte delle azioni per promuovere la supplementazione con acido folico e un'alimentazione ricca in folati, è necessario, anche in Italia, la messa a punto di un sistema di monitoraggio dei biomarcatori dello stato di nutrizione per i folati nelle donne in età fertile: questo sia per valutare l'efficacia degli interventi, sia per poter programmare interventi mirati su gruppi particolarmente vulnerabili. Tuttavia, i biomarcatori specifici per lo status dei folati (folatemia plasmatica ed eritrocitaria) vanno considerati congiuntamente con altri fattori che ne regolano il metabolismo.

La vitamina B12 è un coenzima necessario affinché il metile tetraidrofolato (metabolita attivo dei folati) possa esplicare il proprio ruolo nella sintesi della metionina dalla omocisteina: studi epidemiologici indicano il ruolo della vitamina B12 nella prevenzione dei difetti congeniti e nello sviluppo del sistema nervoso del nascituro (3). La carenza sub-clinica di vitamina B12 è diffusa e raramente diagnosticata, associata soprattutto a patologie gastriche (4).

Il ruolo della vitamina B6 nella prevenzione dei difetti congeniti è meno chiaro, tuttavia è un fattore essenziale per il metabolismo dei folati; sebbene rara una carenza sub-clinica di B6 può essere indotta da fattori quali disturbi epatici, stati infiammatori, alcolismo, assunzione di taluni integratori quali ginkgo biloba e teofillina (5). Pertanto, migliori informazioni sullo status nutrizionale di queste vitamine potrebbero ridurre le carenze secondarie di folati e aumentare la frazione di difetti del tubo neurale prevenibile con l'assunzione di acido folico, che di rado raggiunge i livelli ottimali attesi. Negli USA è attivo un sistema di monitoraggio dello status dei folati all'interno della *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm). In Italia, invece, come per altri Paesi europei, gli studi finora disponibili forniscono dati a macchia di leopardo, ottenuti spesso con metodologie analitiche non confrontabili: ad esempio, i valori di riferimento per definire uno status adeguato o carenziale di folati sono diversi fra i test disponibili. Per quanto riguarda le vitamine B12 e B6 mancano dati attendibili (6) e sarebbe auspicabile trasferire ad un programma di monitoraggio le metodologie utilizzate in attività di ricerca. Folati sierici (status a breve termine), folati eritrocitari (status a lungo termine) e omocisteina totale plasmatica (indicatore funzionale complessivo per le vitamine B2, B6, B12 e folati) sono i biomarcatori più comunemente usati per valutare lo status dei folati (7).

Difetti del tubo neurale non suscettibili all'acido folico

Le evidenze scientifiche confermano che la riduzione del rischio di difetti del tubo neurale ottenibile con la supplementazione con acido folico è molto più evidente nelle popolazioni con alta incidenza di queste malformazioni e con insufficiente assunzione di folati nella dieta (1). Anche in queste situazioni, rimane una frazione residua di difetti del tubo neurale pari ad almeno il 30% che apparentemente non è suscettibile all'azione della vitamina. Fermo restando che per queste malformazioni vi è un'importante componente di suscettibilità genetica, evidenziata dal rischio di ricorrenza, si possono identificare due tipi di fattori di rischio non genetici:

a) *Fattori non connessi ai folati*

Particolarmente importanti sembrano essere l'obesità e le alterazioni fisiologiche associate alla sindrome metabolica, e anche gli squilibri di elementi in traccia essenziali, soprattutto la carenza secondaria di zinco nell'embrione (questi fattori verranno discussi

più in dettaglio nei paragrafi seguenti). Studi sperimentali sul topo mostrano che l'esposizione orale ad arsenico inorganico induce un'alta incidenza di difetti del tubo neurale in ceppi geneticamente suscettibili (8); l'acido folico ha solo una modesta azione protettiva (9). Un aspetto interessante è che l'arsenico inorganico, oltre ad indurre stress ossidativo e danno epigenetico (10) è in grado di interferire con l'insulina, alterando il metabolismo del glucosio (11). Il diabete gestazionale è un fattore teratogeno nell'uomo; tuttavia, le attuali evidenze sperimentali non permettono di sostenere con certezza l'associazione fra arsenico e diabete ai livelli di esposizione nella popolazione generale (12). L'arsenico inorganico è un importante contaminante delle acque per uso umano e di alcuni alimenti vegetali, come il riso e altri cereali, e l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority*, (EFSA) raccomanda di sorvegliarne e ridurre l'esposizione (13): sebbene le principali preoccupazioni siano attualmente soprattutto nei confronti del rischio cancerogeno, i dati tossicologici indicano una necessaria attenzione verso gli effetti sulla generazione futura; pertanto è importante indagare l'incidenza di malformazioni nelle popolazioni con elevata esposizione ad arsenico

b) Fattori che interferiscono con i folati, vanificandone l'effetto protettivo

I principali fattori antinutrizionali per i folati sono le carenze di vitamina B12 e di vitamina B6, già discusse. Tra i contaminanti alimentari che possono interferire con il metabolismo dei folati, occorre citare almeno la fumonisin B1, una micotossina presente nei cereali. La fumonisin induce difetti del tubo neurale nei roditori, associati ad una ridotta sintesi di sfingolipidi essenziali per lo sviluppo del sistema nervoso: nel cervello si verifica un accumulo di precursori dei ceramidi e una ridotta espressione del recettore dei folati (14, 15). Anche se l'esposizione alla micotossina non raggiunge livelli direttamente teratogeni, sebbene possa divenire importante nei Paesi in via di sviluppo, potrebbe però rappresentare un fattore di rischio per carenze secondarie di folati in soggetti vulnerabili.

Eccesso di vitamina A come fattore teratogeno

L'esempio della vitamina A è paradigmatico per indicare come sia l'eccesso sia la carenza di taluni nutrienti possano determinare effetti negativi sulla salute, compreso lo sviluppo embrionale (16).

A parte abitudini alimentari, comunque sconsigliabili, con un forte consumo di fegato, un eccesso di vitamina può essere associato al consumo disinformato di integratori e alimenti "rinforzati" con supplementi: il Comitato Scientifico per l'Alimentazione umana ha definito il limite massimo tollerabile di assunzione pari a 3000 unità internazionali/giorno nell'adulto, proprio sulla base di un possibile effetto teratogeno nella donna (17).

Studi condotti su roditori hanno evidenziato che sia la carenza, sia l'eccesso di retinoidi inducono uno spettro di malformazioni ampio e piuttosto simile; in primo luogo difetti cardiaci, quali ipoplasia ventricolare e difetti settali (18), nonché anomalie a carico di occhi, reni, polmoni, tratto genito-urinario, nonché dello scheletro e del diaframma (19). Riguardo all'organogenesi del diaframma, è interessante notare la correlazione, osservata nell'essere umano, tra carenza di vitamina A e un alto rischio di ernia diaframmatica congenita (20). Studi epidemiologici effettuati sugli effetti del trattamento di donne in gravidanza con retinoidi sintetici analoghi della vitamina A per la cura di problemi cutanei, indicano un aumento del rischio per le anomalie cranio-facciali, cardiovascolari, del timo e del sistema nervoso centrale (21). I retinoidi, come sostanze liposolubili, possono andare incontro ad un certo accumulo

corporeo, pertanto, un'elevata esposizione pre-concezionale può portare ad un rischio per il nascituro.

Dosi eccessive di vitamina A nella dieta potrebbero interagire con altri contaminanti alimentari con analoghi bersagli. Un esempio è fornito dall'effetto sinergico dell'esposizione concomitante ad acido retinoico e cadmio che porta a difetti degli arti anteriori nel topo (22).

Le interazioni gene-nutriente sono importanti per una valutazione rischio-beneficio della vitamina A in gravidanza. I retinoidi sono ligandi naturali di due gruppi di recettori nucleari che agiscono come fattori trascrizionali, denominati RAR e RXR. Essi sono coinvolti nella regolazione di determinati pattern di espressione genica critici durante lo sviluppo embrionale/fetale (23). In particolare, RXR-alfa sembra principalmente implicato nello sviluppo cardiaco, RAR-gamma nelle anomalie scheletriche, ad eccezione di quelle cranio-facciali (23) e RAR-alfa e -beta nella patogenesi dell'ernia diaframmatica (24). Molti degli effetti osservati sono dovuti alla regolazione da parte dell'acido retinoico, attraverso i recettori RAR, dell'espressione dei geni HOX, cruciali per lo sviluppo dell'asse corporeo dell'embrione durante le prime fasi dell'organogenesi (25). L'ectoderma sembra essere più suscettibile alla carenza di vitamina A, mentre l'eccesso colpisce soprattutto il mesoderma: questo potrebbe essere correlato alla diversa localizzazione nei compartimenti embrionali dei recettori nucleari e delle proteine di trasporto per l'acido retinoico (16).

Alla luce di tali evidenze, nel caso sia necessaria una supplementazione con vitamina A in fase periconcezionale, è prudente utilizzare beta-carotene, una provitamina presente in alimenti vegetali e per la quale non esistono indicazioni di un effetto teratogeno (26).

Oltre ai folati e ai fattori correlati e alla vitamina A, anche altre vitamine possono modulare il rischio di malformazioni congenite. Ad esempio, vi sono indicazioni sulla correlazione con malformazioni addominali, in particolare, fra carenza di vitamine E e C e gastroschisi (27), carenza di vitamine del gruppo B, E e colina ed ernia diaframmatica (28), assunzione periconcezionale di supplementi multivitaminici e ridotto rischio di onfalocoele (29). Si tratta però di informazioni non corredate da studi sui possibili meccanismi biologici e che non arrivano ancora a formare un quadro coerente, utilizzabile per una strategia di prevenzione primaria.

Elementi in traccia essenziali: il caso dello zinco

Le carenze primarie, con manifestazioni cliniche, di uno o più oligoelementi essenziali sono rare nei Paesi industrializzati. Possono essere, invece, importanti le carenze subcliniche, indotte da stili alimentari erranei e/o da esposizioni ad alcuni contaminanti alimentari che, interferendo con i nutrienti, ne aumentano il fabbisogno: tipici esempi sono le interazioni fra alcune sostanze ad attività tireostatica (es. la genisteina, fitoestrogeno della soia) e lo iodio (30). Nei Paesi in via di sviluppo, con diete monotone, possono essere particolarmente importanti i fattori antinutrizionali presenti in alcuni alimenti: un esempio classico è il sorgo, un cereale importante per l'alimentazione umana in Africa, ma ricco di fitati che interferiscono con l'assorbimento di elementi in traccia essenziali, in particolare ferro e zinco (31). Le carenze subcliniche possono rappresentare un rischio soprattutto quando l'organismo ha un fabbisogno maggiore e non rimandabile dello specifico nutriente, ad esempio durante la gravidanza.

Lo zinco è in equilibrio con altri due elementi in traccia essenziali, in primo luogo con l'apporto di rame, ma anche con il ferro: un eccesso di un elemento tende ad inibire la biodisponibilità degli altri, e viceversa. L'eccessiva assunzione di zinco induce l'espressione di metallotioneine nella mucosa intestinale e questo riduce la biodisponibilità di rame e ferro. Per contro, un'adeguata assunzione di zinco può essere un fattore protettivo nei confronti di elementi tossici, come il cadmio (32).

Lo zinco attualmente riscuote una considerevole attenzione per il suo ruolo in numerosi processi metabolici e in particolare nei processi coinvolti nella embriogenesi: ad esempio, le proteine Zinc-finger hanno un ruolo cruciale nella regolazione epigenetica dello sviluppo del neuroectoderma (33). Inoltre, l'apporto dell'oligoelemento è importante per la crescita di cellule e tessuti: la carenza di zinco riduce la produzione di somatomedina ((IGF-1, insuline-like growth factor) (34). Le fonti alimentari dell'elemento sono diverse: importanti sono la carne e i cereali integrali, mentre i latticini e molte verdure danno un apporto modesto (32). Inaspettatamente, la carenza subclinica di zinco rappresenta un possibile problema in Europa: il 18% degli adulti maschi in Spagna hanno livelli plasmatici di zinco inadeguati rispetto ai valori di riferimento per un apporto sufficiente (35). Al momento, non vi sono studi epidemiologici su un ruolo della carenza di zinco come fattore di rischio teratogeno: tuttavia il ruolo dello zinco nella regolazione dell'epigenoma indica che ottenere informazioni sullo status nutrizionale nella popolazione delle donne in età fertile può essere importante per la tutela della generazione futura. La carenza di zinco può essere un fattore di rischio riproduttivo importante nelle donne di Paesi in via di sviluppo, anche in assenza di apparente malnutrizione (36, 37): pertanto, l'apporto di zinco in gravidanza può rappresentare un problema meritevole di attenzione nella società multiculturale.

Indice glicemico e obesità

L'obesità e le alterazioni fisiologiche associate alla sindrome metabolica sono riconosciuti fattori di rischio per i difetti del tubo neurale (38, 39): l'aumento di rischio, espresso come *Odds Ratio*, è di un fattore 2, che diventa di un fattore 4 per l'obesità grave (*Body Mass Index*, BMI > 40) presente prima della gravidanza (40). Il meccanismo teratogeno sembra associato ad alterazioni del metabolismo del glucosio, quali l'alto indice glicemico, che a sua volta aumenta lo stress ossidativo e l'apoptosi nel neuroepitelio (41). La differenziazione delle isole di Langerhans pancreatiche nell'embrione umano termina alla settima settimana di gestazione, quindi molto dopo la chiusura del tubo neurale (tra la terza e la quarta settimana); pertanto, durante l'organogenesi del tubo neurale, se l'embrione riceve un eccesso di glucosio dalla madre, non è in grado di regolarne la quantità in circolo (42). Questo squilibrio porta ad un aumento dello stress ossidativo nel neuroepitelio, nonché ad una diminuzione dell'inositolo, carboidrato presente negli alimenti (cereali, noci, meloni, arance) e sintetizzato dall'organismo, che è implicato in vari processi fisiologici tra cui la chiusura del tubo neurale (43). Nei roditori la somministrazione di inositolo è un fattore protettivo nei confronti dei difetti del tubo neurale indipendente dai folati (44). Oltre all'inositolo, anche il fattore di trascrizione Pax-3, essenziale durante lo sviluppo del tubo neurale, viene inibito dallo stress ossidativo determinato dall'eccesso di glucosio (45). Oltre al diabete clinicamente conclamato, anche l'iperglicemia e l'iperinsulinemia materne, soprattutto ove vi sia un alto BMI prima della gravidanza (46-48), così come i polimorfismi del metabolismo del glucosio (49) sono di per sé fattori di rischio per i difetti del tubo neurale.

Il complesso della sindrome metabolica è un fattore di rischio anche per altre malformazioni. Le donne obese, infatti, presentano un rischio maggiore di avere prole con onfalocoele, difetti cardiaci o anomalie multiple (50). Il diabete gestazionale è associato con una tipica e ben nota sofferenza dismetabolica fetale, in cui è frequente la crescita intrauterina eccessiva, accompagnata da parto prematuro o distocico e aumentata mortalità; tuttavia, i bambini di madri diabetiche presentano anche un rischio più elevato di rare e gravi malformazioni indotte da alterazioni durante la prima organogenesi, quali l'oloprosencefalia (51) e la sindrome da regressione caudale (52). Infine, un elevato apporto alimentare di grassi, specialmente quelli saturi, è associato di per sé ad una più alta incidenza di gastroschisi (53).

Conclusioni

La valutazione delle evidenze scientifiche su componenti alimentari e malformazioni congenite rientra nel quadro concettuale della sicurezza alimentare sostenibile, intesa come “l’insieme delle azioni volte a minimizzare le conseguenze avverse sulla salute anche della generazione futura associate alla presente sicurezza e qualità nutrizionale dell’alimento” (54).

Le evidenze disponibili identificano le lacune conoscitive e le incertezze dovute a dati inadeguati o controversi; pertanto, possono e debbono innescare ulteriori studi, sperimentali ed epidemiologici, su obiettivi prioritari. Un possibile esempio di argomento critico per ulteriori ricerche è l’identificazione e la caratterizzazione dei fattori coinvolti in carenze secondarie.

Nel contempo questa disamina, per quanto limitata, identifica dei fattori associati all’alimentazione per cui già ora è possibile considerare una strategia integrata di prevenzione primaria delle malformazioni, basata su dati scientifici, in particolare:

- l’adeguato apporto di altre vitamine del gruppo B per ottimizzare l’efficacia della supplementazione con acido folico;
- la corretta assunzione di vitamina A;
- il monitoraggio dello stato nutrizionale dello zinco associato con altri elementi in traccia (rame, ferro);
- la riduzione dell’incidenza della sindrome metabolica (prevenzione primaria) e il controllo delle alterazioni cliniche correlate, in primo luogo la iperglicemia (prevenzione secondaria).

Il periodo della massima suscettibilità all’induzione di malformazioni congenite va sino alla sesta-settima settimana di gravidanza: quindi, analogamente alla supplementazione con acido folico, il “gruppo bersaglio” delle azioni sopra citate devono essere le donne in età fertile che non evitano attivamente la gravidanza. Infatti, indirizzarsi solo alle donne che sanno già di essere incinte rischierebbe di lasciare scoperta una parte cruciale della finestra temporale di massima suscettibilità, comprendente anche la chiusura del tubo neurale (sino alla quarta settimana). Sarebbe anzi auspicabile far pervenire alcuni semplici e comprensibili messaggi alla popolazione, non solo femminile, già a partire dall’età scolare.

Obiettivi generali per un aggiornamento e potenziamento della prevenzione primaria nell’ambito delle malformazioni congenite sono gli stili alimentari che comportano assunzioni inadeguate o squilibrate di nutrienti, i fattori (ambientali e/o associati a suscettibilità genetiche) che possono portare a carenze secondarie, nonché la caratterizzazione dei possibili rischi di assunzioni eccessive di talune componenti associate all’uso di integratori o alimenti “salutistici”.

Bibliografia

1. Salerno P, Bianchi F, Pierini A, Baldi F, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D. Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies. *Ann Ig* 2008;20(6):519-30.
2. Mantovani A, Baldi F, Frazzoli C, Lorenzetti S, Maranghi F (Ed.). Modelli per la valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/50).
3. Breimer LH, Nilsson TK. Has folate a role in the developing nervous system after birth and not just during embryogenesis and gestation? *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72(3):185-91.
4. Braillard O, Casini A, Samii K, Rufenacht P, Junod PN. Vitamin B12 deficiency: what’s new? *Rev Med Suisse* 2012;8(355):1805-10.

5. Gandhi AK, Desai JV, Ghatge MS, di Salvo ML, Di Biase S, Danso-Danquah R, Musayev FN, Contestabile R, Schirch V, Safo MK. Crystal structures of human pyridoxal kinase in complex with the neurotoxins, ginkgotoxin and theophylline: insights into pyridoxal kinase inhibition. *PLoS One* 2012;7(7):e40954.
6. Al-Tahan J, González-Gross M, Pietrzik K. B-vitamin status and intake in European adolescents. A review of the literature. *Nutr Hosp* 2006;21(4):452-65.
7. Pfeiffer CM, Schleicher RL, Johnson CL, Coates PM. Assessing vitamin status in large population surveys by measuring biomarkers and dietary intake - two case studies: folate and vitamin D. *Food Nutr Res* 2012;56:5944.
8. Wlodarczyk BJ, Cabrera RM, Hill DS, Bozinov D, Zhu H, Finnell RH. Arsenic-induced gene expression changes in the neural tube of folate transport defective mouse embryos. *Neurotoxicology* 2006;27(4):547-57.
9. Gefrides LA, Bennett GD, Finnell RH. Effects of folate supplementation on the risk of spontaneous and induced neural tube defects in Splotch mice. *Teratology* 2002;65(2):63-9.
10. Bhattacharjee P, Banerjee M, Giri AK. Role of genomic instability in arsenic-induced carcinogenicity. A review. *Environ Int* 2013;53C:29-40.
11. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Mitchell LE, Finnell RH. Arsenate-induced maternal glucose intolerance and neural tube defects in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;239(1):29-36.
12. Maull EA, Ahsan H, Edwards J, Longnecker MP, Navas-Acien A, Pi J, Silbergeld EK, Styblo M, Tseng CH, Thayer KA, Loomis D. Evaluation of the association between arsenic and diabetes: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect* 2012;120(12):1658-70.
13. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA Journal* 2009;7(10):1351.
14. Gelineau-van Waes J, Rainey MA, Maddox JR, Voss KA, Sachs AJ, Gardner NM, Wilberding JD, Riley RT. Increased sphingoid base-1-phosphates and failure of neural tube closure after exposure to fumonisin or FTY720. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(10):790-803.
15. Pellanda H, Forges T, Bressenot A, Chango A, Bronowicki JP, Guéant JL, Namour F. Fumonisin FB1 treatment acts synergistically with methyl donor deficiency during rat pregnancy to produce alterations of H3- and H4-histone methylation patterns in fetuses. *Mol Nutr Food Res* 2012;56(6):976-85.
16. Collins MD, Mao GE. Teratology of retinoids. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:399-430.
17. European Commission. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed Vitamin A (retinol and retinyl esters)*. Brussels: European Commission; 2002. Disponibile all'indirizzo http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out145_en.pdf; ultima consultazione 12/11/13.
18. Colbert MC. Retinoids and cardiovascular developmental defects. *Cardiovasc Toxicol* 2002;2(1):25-39.
19. Zile MH. Function of vitamin A in vertebrate embryonic development. *J Nutr* 2001;131(3):705-8.
20. Beurskens LW, Schrijver LH, Tibboel D, Wildhagen MF, Knapen MF, Lindemans J, de Vries J, Steegers-Theunissen RP. Dietary vitamin A intake below the recommended daily intake during pregnancy and the risk of congenital diaphragmatic hernia in the offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013;97(1):60-6.
21. Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, Alvarado S, Chavez C, Dick L, Felix R, Johnson D, Chambers CD. Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Genet A* 2005;136(2):117-21.

22. Liao X, Lee GS, Shimizu H, Collins MD. Comparative molecular pathology of cadmium- and all-trans-retinoic acid-induced postaxial forelimb ectrodactyly. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;225(1):47-60.
23. Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. *Nucl Recept Signal* 2009;7:e002.
24. Beurskens N, Klaassens M, Rottier R, de Klein A, Tibboel D. Linking animal models to human congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79(8):565-72.
25. Schilling TF, Knight RD. Origins of anteroposterior patterning and Hox gene regulation during chordate evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1414):1599-613.
26. Strobel M, Tinz J, Biesalski HK. The importance of beta-carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women. *Eur J Nutr* 2007;46 Suppl 1:11-20.
27. Torfs CP, Lam PK, Schaffer DM, Brand RJ. Association between mothers' nutrient intake and their offspring's risk of gastroschisis. *Teratology* 1998;58(6):241-50.
28. Yang W, Shaw GM, Carmichael SL, Rasmussen SA, Waller DK, Pober BR, Anderka M; National Birth Defects Prevention Study. Nutrient intakes in women and congenital diaphragmatic hernia in their offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(3):131-8.
29. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of omphalocele in relation to maternal multivitamin use: a population-based study. *Pediatrics* 2002;109(5):904-8.
30. Baldi F, Mantovani A. A new database for food safety: EDID (Endocrine disrupting chemicals - Diet Interaction Database). *Ann Ist Super Sanita* 2008;44(1): 57-63.
31. Proietti I. How to improve safety and nutritional security of raw ingredients: the case of sorghum. In: Frazzoli C, Asongalem EA, Orisakwe OE (Ed.). *Cameroon-Nigeria-Italy scientific cooperation: veterinary public health and sustainable food safety to promote "one health/one prevention"*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/49). p. 143-8
32. European Commission. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc (expressed on 5 March 2003)*. Brussels: European Commission; 2003. Disponibile all'indirizzo http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out177_en.pdf; ultima consultazione 12/11/13.
33. Aruga, The role of Zic genes in neural development. *Mol Cell Neurosci* 2004;26(2):205-21.
34. Cole CR, Lifshitz F. Zinc nutrition and growth retardation. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;5(4):889-96.
35. Sánchez C, López-Jurado M, Planells E, Llopis J, Aranda P. Assessment of iron and zinc intake and related biochemical parameters in an adult Mediterranean population from southern Spain: influence of lifestyle factors. *J Nutr Biochem* 2009;20(2):125-31.
36. Ajayi OO, Charles-Davies MA, Arinola OG. Progesterone, selected heavy metals and micronutrients in pregnant Nigerian women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Afr Health Sci* 2012;12(2):153-9.
37. Gebremedhin S, Enquesselassie F, Umeta M. Prevalence of prenatal zinc deficiency and its association with socio-demographic, dietary and health care related factors in rural Sidama, Southern Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2011;11:898.
38. Oddy WH, De Klerk NH, Miller M, Payne J, Bower C. Association of maternal pre-pregnancy weight with birth defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49(1):11-5.
39. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301(6):636-50
40. Blomberg MI, Källén B. Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(1):35-40.

41. Carmichael SL, Witte JS, Shaw GM. Nutrient pathways and neural tube defects: a semi-Bayesian hierarchical analysis. *Epidemiology* 2009;20(1):67-73.
42. Wentzel P, Wentzel CR, Gäreskog MB, Eriksson UJ. Induction of embryonic dysmorphogenesis by high glucose concentration, disturbed inositol metabolism, and inhibited protein kinase C activity. *Teratology* 2001;63(5):193-201.
43. Harris MJ, Juriloff DM. An update to the list of mouse mutants with neural tube closure defects and advances toward a complete genetic perspective of neural tube closure. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(8):653-69.
44. Cogram P, Hynes A, Dunlevy LP, Greene ND, Copp AJ. Specific isoforms of protein kinase C are essential for prevention of folate-resistant neural tube defects by inositol. *Hum Mol Genet* 2004;13(1):7-14.
45. Loeken MR. Advances in understanding the molecular causes of diabetes-induced birth defects. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13(1):2-10.
46. Hendricks KA, Nuno OM, Suarez L, Larsen R. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology* 2001;12(6):630-5.
47. Ray JG, Wyatt PR, Vermeulen MJ, Meier C, Cole DE. Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid flour fortification. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):261-5.
48. Yazdy MM, Liu S, Mitchell AA, Werler MM. Maternal dietary glycemic intake and the risk of neural tube defects. *Am J Epidemiol* 2010;171(4):407-14.
49. Au KS, Tran PX, Tsai CC, O'Byrne MR, Lin JI, Morrison AC, Hampson AW, Cirino P, Fletcher JM, Ostermaier KK, Tyerman GH, Doebel S, Northrup H. Characteristics of a spina bifida population including North American Caucasian and Hispanic individuals. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(10):692-700.
50. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 2):1152-8.
51. Goodman FR. Congenital abnormalities of body patterning: embryology revisited. *Lancet* 2003;362(9384):651-62.
52. Hay WW Jr. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep* 2012;12(1):4-15.
53. Siega-Riz AM, Olshan AF, Werler MM, Moore C. Fat intake and the risk of gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(4):241-5.
54. Frazzoli C, Petrini C, Mantovani A. Sustainable development and next generation's health: a long-term perspective about the consequences of today's activities for food safety. *Ann Ist Super Sanita* 2009;45(1):65-75.

POTENZIALE FATTORE DI RISCHIO EMERGENTE PER LA SALUTE RIPRODUTTIVA E LE MALFORMAZIONI CONGENITE: I NANOMATERIALI

Roberta Tassinari, Federica Aureli, Marilena D'Amato, Gabriele Moracci, Andrea Raggi,
Francesco Cubadda, Francesca Maranghi
Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

La Commissione Europea definisce un nanomateriale come: “un materiale naturale, derivato (accidentalmente) o fabbricato contenente particelle, allo stato libero o sotto forma di aggregato o di agglomerato, in cui, per almeno il 50% delle particelle nella distribuzione dimensionale numerica, una o più dimensioni esterne siano comprese tra 1 e 100 nm” e “in casi specifici e laddove le preoccupazioni per l’ambiente, la salute, la sicurezza e la competitività lo giustifichino, la soglia del 50% della distribuzione dimensionale numerica può essere sostituita da una soglia compresa fra l’1 e il 50%” (1). I nanomateriali sono pertanto formati da parti funzionali distinte, le nanoparticelle, che hanno una o più dimensioni esterne nell’ordine di grandezza fino a 100 nm.

Nanoscienze e nanotecnologie sono campi in forte espansione con vaste ricadute industriali e sugli aspetti della vita quotidiana, in quanto i nanomateriali trovano applicazioni che incoraggiano sviluppi tecnologici impensabili solo alcuni anni addietro.

Le dimensioni “nano” e la struttura ingegnerizzata determinano proprietà diverse dallo stesso materiale non in nano-forma, attribuibili soprattutto all’elevato rapporto fra area superficiale e volume, quali l’aumentata reattività e la maggiore tendenza a formare legami. Ciò determina: i) differenti interazioni con la fisiologia umana e con l’ambiente (le nanoparticelle possono avere dimensioni simili alle strutture sub-cellulari); ii) diverse o specifiche proprietà tossicologiche delle sostanze in nano-forma rispetto ai corrispondenti materiali convenzionali non nanostrutturati (*bulk material*); iii) rischio potenziale per la salute umana e l’ambiente difficile da estrapolare sulla base dei dati attualmente disponibili ottenuti mediante testing tossicologico “tradizionale”.

In relazione all’esposizione alimentare, i nanomateriali possono essere considerati un rischio emergente: alcuni di essi sono prodotti di nuova sintesi e rappresentano pertanto un “potenziale pericolo di nuova identificazione per il quale si può verificare una significativa esposizione”, mentre altri sono prodotti già conosciuti (sebbene mai valutati in nano-forma) per i quali aumenta in maniera significativa la produzione e l’utilizzo, quindi rappresentano “un potenziale pericolo noto per i quali si verifica inaspettatamente una nuova e aumentata esposizione”(2). Esempi di questo secondo caso sono il diossido di silicio e di titanio, additivi alimentari autorizzati per i quali solo recentemente è divenuta chiara l’esistenza di un’ampia distribuzione dimensionale, inclusa una frazione sulla nanoscala, conseguenza delle tecniche di produzione impiegate (3, 4).

Le attuali incertezze nella valutazione del rischio dei nanomateriali e delle loro possibili applicazioni derivano principalmente dalla limitatezza dei dati tossicologici e di esposizione al momento disponibili. Specificamente, tali incertezze risiedono sia nella difficoltà di

caratterizzare e quantificare i nanomateriali nei prodotti di uso comune in cui sono sempre più largamente impiegati, negli alimenti e nei mangimi, nelle matrici biologiche, sia nella scarsità di informazioni disponibili sulla tossicocinetica e sugli effetti tossicologici in generale. Insufficienti dati tossicologici e limitata conoscenza dei livelli d'uso correnti e della potenziale esposizione della popolazione generale ostacolano la fase di caratterizzazione del rischio. Si ritiene che il modello di valutazione del rischio tradizionale (identificazione del pericolo, caratterizzazione del pericolo, valutazione dell'esposizione e caratterizzazione del rischio) possa essere applicato anche ai nanomateriali ma che debba prendere in considerazione alcune loro proprietà specifiche (es. composizione chimica, dimensioni delle particelle primarie/secondarie, forma fisica e morfologia, concentrazione di massa particellare, area superficiale specifica, chimica superficiale, carica superficiale, potenziale redox, reattività chimica, ecc.) in aggiunta a quelle dei materiali equivalenti non in nano-forma che possono modificarne l'attività biologica (5).

L'esposizione ai contaminanti chimici può rappresentare un fattore di rischio ambientale per la salute riproduttiva e per l'insorgenza di malformazioni congenite. Le cause delle malformazioni congenite possono essere ad eziologia multifattoriale, sia di natura genetica che ambientale (6). Un fattore di rischio ambientale può provocare effetti sulla salute riproduttiva e sul nascituro attraverso diverse modalità d'azione, in particolare con: i) azione mutagenica pre-concezionale (per esposizione materna o paterna); ii) azione teratogena post-concezionale (per esposizione materna); iii) effetti mediati dall'interferenza endocrina (per esposizione materna), e infine iv) azione epigenetica (per esposizione materna o paterna). Non è possibile al momento stabilire se i nanomateriali possano esercitare una o più di queste azioni, tuttavia nel caso di nanomateriali inorganici e biopersistenti alcune evidenze emerse in tempi recenti unite al forte incremento produttivo e, di conseguenza, alla crescente esposizione, dovrebbero indurre a considerare con attenzione i nanomateriali nella valutazione del rischio per la riproduzione e lo sviluppo.

La popolazione generale può essere esposta ai nanomateriali come risultato di scenari diversi, attraverso l'ambiente di vita e lavoro, l'uso di prodotti cosmetici e attraverso la dieta. Particelle nel range dimensionale "nano", di origine sia antropogenica che naturale, possono fare ingresso come contaminanti a vari livelli della catena alimentare, ad esempio come residui negli alimenti di prodotti agro-chimici o di farmaci veterinari contenenti nanoparticelle oppure sotto forma di contaminanti ambientali che derivano dalla produzione, utilizzo e smaltimento di altri prodotti ottenuti con nanotecnologie, quali prodotti elettronici, medicali, cosmetici, ecc. Uno scenario diverso è rappresentato dall'uso intenzionale che origina dall'applicazione delle nanoscienze e delle nanotecnologie al settore agroalimentare. I materiali a contatto con gli alimenti rappresentano al momento la maggiore applicazione. L'aggiunta di nanomateriali nei polimeri utilizzati nei contenitori alimentari possono ridurre la loro permeabilità e l'ingresso di ossigeno e prolungare la *shelflife* dell'alimento. In linea di principio le nanoparticelle presenti nei materiali a contatto non dovrebbero migrare negli alimenti; un esempio è il nitrato di titanio, autorizzato per l'utilizzo nelle bottiglie di PET. Esempi di nanoparticelle proposte/utilizzate in ambito alimentare sono le particelle di nano-argento per impedire la proliferazione batterica, mantenere la freschezza dei cibi e la loro conservazione o i silicati inclusi in bottigliette di birra in polietilene per impedire la dispersione dei gas (7). Inoltre, come già accennato, alcuni additivi alimentari autorizzati contengono una frazione in nanoforma (es. E551 diossido di silicio, antiagglomerante; E171 diossido di titanio, colorante) (3, 4). I diversi scenari si possono combinare dando luogo a pattern espositivi complessi.

Nell'ambito della sicurezza alimentare, a livello dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority*, EFSA), è emersa la necessità di generare nuovi dati che tengano conto delle caratteristiche dei nanomateriali in grado di modularne l'attività

biologica con meccanismi ed effetti non ancora chiariti (8). La valutazione del rischio dei nanomateriali presenta, fra le priorità, lo studio della cinetica, della biodistribuzione e della genotossicità. Inoltre diverse agenzie internazionali (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, ATSDR; *US Environmental Protection Agency*, US EPA) considerano prioritario lo studio delle malformazioni congenite e i disordini a carico dell'apparato riproduttivo (9). Considerando lo scenario delineato e le diverse raccomandazioni, appare prioritaria la valutazione degli effetti tossicologici dei nanomateriali sullo sviluppo e sul sistema riproduttivo sia maschile che femminile e le possibili ricadute nelle generazioni future.

Effetti sullo sviluppo e sul sistema riproduttivo: l'esempio del titanio in nano-forma

Gli studi *in vitro* e *in vivo* concernenti la tossicità dello sviluppo e del sistema riproduttivo di nanomateriali non sono molto numerosi. Tuttavia, i pochi studi presenti in letteratura hanno evidenziato che le nanoparticelle possono attraversare la barriera placentare e raggiungere l'embrione/feto, con modalità e concentrazioni dipendenti dalle dimensioni e dalla carica superficiale delle nanoparticelle (10).

Negli ultimi anni, le nanoparticelle di diossido di titanio (TiO₂) sono state sempre più utilizzate ad esempio nei cosmetici, nelle creme solari, come dispositivi per il *drug delivery* e in prodotti di uso comune (dalle vernici, agli inchiostri, alla carta). Il TiO₂ non nano-strutturato è considerato un composto inerte e praticamente atossico per l'uomo e l'ambiente e per questo è autorizzato nell'Unione Europea come additivo alimentare (E171).

Dati di letteratura evidenziano alcuni effetti delle nanoparticelle di TiO₂ sulle gonadi maschili e femminili. La somministrazione sub-cutanea (100 µL, concentrazione 1 mg/mL) di anatasio (25-70 nm) a topine gravide, nei giorni di gravidanza (GD) 3, 7, 10 e 14 causa la deposizione di aggregati di biossido di titanio (TiO₂) (100-200 nm) nelle cellule testicolari dei maschi a 4 giorni e 6 settimane dalla nascita; inoltre a 6 settimane dalla nascita si osservano effetti istopatologici e alterazione della spermatogenesi nei maschi F1 (11). Studi *in vitro* con nanoparticelle di TiO₂ (25-70 nm) evidenziano la riduzione della vitalità e proliferazione della linea cellulare spermatica TM3 (12). La somministrazione orale (10 mg/kg pc/die) per 90 giorni a topi adulti femmina indica che le nanoparticelle-TiO₂ (anatasio, 5-6 nm) possono accumularsi nelle ovaie inducendo effetti istopatologici, alterazione dei livelli sierici degli ormoni sessuali e riduzione della fertilità (6). Altri studi hanno messo in luce che nanoparticelle di TiO₂ (75% anatasio e 25% rutilo, 21 nm) possono provocare effetti genotossici nel feto e danno al DNA a seguito di somministrazione orale (acqua da bere) a 500 mg/kg pc per 10 giorni dal GD 8,5 al 18,5 (14). Inoltre l'esposizione durante la vita uterina può provocare effetti a lungo termine; infatti a seguito di somministrazione intranasale a topine gravide, (GD 14, 50 mg/animale) di dimensioni respirabili (< 10 µm) si verifica nella F1 un aumento della suscettibilità alle allergie (15).

Tali evidenze mostrano l'opportunità di approfondire lo studio di questi *endpoint* e l'esigenza, in particolare, di indagare gli effetti tossicologici sul sistema riproduttivo ed endocrino delle nanoparticelle di TiO₂ a seguito di esposizione orale, a dosi comparabili con l'esposizione umana attesa.

In questo contesto, nei laboratori del Reparto di Tossicologia alimentare e veterinaria dell'Istituto Superiore di Sanità è stato recentemente condotto uno studio che prevedeva la somministrazione per via orale di nanoparticelle di TiO₂ (anatasio), per 5 giorni consecutivi, a ratti adulti maschi e femmina (7 sesso/gruppo), di dosi (controllo, solo veicolo acqua distillata, 1

e 2 mg/kg pc/die) (16) coerenti con la potenziale esposizione umana attraverso gli alimenti (4). Lo studio ha previsto una fase iniziale di caratterizzazione delle nano particelle – analisi mediante TEM (*Transmission Electron Microscope*) e SEM (*Scanning Electron Microscope*) – e della sospensione impiegata per la somministrazione agli animali.

La tossicità generale, il peso e il consumo di mangime sono stati controllati giornalmente. Per verificare la biodistribuzione e il potenziale bioaccumulo delle nanoparticelle nei gruppi di trattamento rispetto al controllo, è stata prelevata la milza dei ratti e misurata la concentrazione di titanio mediante uno spettrometro di massa con sorgente al plasma dotato di cella di reazione dinamica (ICP-DRC-MS: *Inductively Coupled Plasma-Dynamic Reaction Cell-Mass Spectrometer*) mentre l'analisi con microscopio elettronico a scansione (SEM-EDX, *Energy Dispersive X-ray*) è stata utilizzata per valutare la presenza di nanoparticelle o loro aggregati nel tessuto.

Gli effetti a carico del sistema riproduttivo-endocrino sono stati indagati mediante l'analisi istopatologica degli organi bersaglio (testicoli, utero, ovaie, milza, surreni, tiroide) e l'analisi dei livelli di biomarcatori biochimici su siero degli animali trattati e dei controlli (testosterone [T], estradiolo [E], triiodotironina [T3]).

La fase di caratterizzazione ha evidenziato uno spettro granulometrico compreso tra 10 nm e 1,6 µm; il 13% delle nanoparticelle-TiO₂ mostrava diametro inferiore a 100 nm. È stato messo in luce che aggregati di nanoparticelle-TiO₂ si depositano nella milza (SEM-EDX) senza determinare un significativo aumento della concentrazione del titanio totale (ICP-DRC-MS) nei gruppi trattati rispetto al gruppo di controllo.

In assenza di tossicità generale, l'analisi istopatologica ha mostrato i seguenti effetti nelle femmine:

- *ovaie*: aumento di apoptosi delle cellule della granulosa significativa in entrambi i gruppi di trattamento, indicatore di effetto diretto sull'organo;
- *tiroide*: aumento dell'altezza dell'epitelio follicolare significativa in entrambi i gruppi di trattamento, indicatore di funzionalità tiroidea;
- *surreni*: aumento dei nuclei picnotici sia nella corticale che nella midollare con diminuzione del rapporto tra l'area della corticale l'area della midollare, significativi solo alla dose alta, indicatore di funzionalità;
- *milza*: aumento significativo del rapporto tra l'area della polpa bianca e l'area della polpa rossa solo alla dose alta, indicatore di effetto sulla componente immunitaria della milza.

Nei maschi sono stati riscontrati i seguenti effetti:

- *tiroide*: aumento della desquamazione nel lume follicolare significativa in entrambi i gruppi di trattamento e di follicoli con forma irregolare significativa solo alla dose alta, indicatore di un effetto diretto e di funzionalità;
- *surreni*: aumento significativo dei nuclei picnotici nella midollare solo alla dose alta, indicatore di effetto diretto sull'organo.

I biomarcatori sierici hanno mostrato un aumento significativo dei livelli di T nei maschi e una diminuzione significativa nelle femmine solo alla dose alta. Il T3 risulta diminuito in maniera significativa nei maschi in entrambi i gruppi di trattamento (16).

Conclusioni

L'esempio delle nanoparticelle di TiO₂ evidenzia alcune criticità negli studi presenti in letteratura, concernenti i test tradizionali per la valutazione degli effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo indotti dai nanomateriali.

Gli studi *in vivo* disponibili ad oggi generalmente prevedono somministrazioni di breve durata (1-10 giorni), alti livelli di dose e con vie di somministrazione scarsamente rilevanti per l'esposizione della popolazione generale (es. intraperitoneale, intravenosa, sottocutanea), generalmente dettati dall'esigenza di ottenere informazioni sulla cinetica e biodistribuzione tissutale del nanomateriale oggetto dello studio. Gli studi disponibili in letteratura inoltre spesso sono carenti di informazioni chiave riguardanti la tossicità materna e il passaggio transplacentare della nanoparticella, informazioni essenziali per la corretta interpretazione dei dati nel campo della tossicologia dello sviluppo. D'altro canto gli studi *in vitro* su sistemi cellulari umani utilizzano concentrazioni molto elevate, circostanza che potrebbe non consentire di evidenziare correttamente i meccanismi di azione, in quanto questi possono essere diversi in funzione delle dosi utilizzate.

I dati ottenuti nel presente studio indicano, per la prima volta, che nanoparticelle di TiO₂ quando somministrate per via orale a ratti adulti – anche per un breve periodo di esposizione - a dosi comparabili con l'esposizione umana causano, in assenza di tossicità generale e di evidente deposizione nei tessuti (misurata come titanio mediante ICP-DRC-MS), effetti genere-specifici sui sistemi endocrino e riproduttivo; in particolare si potrebbe ipotizzare un meccanismo delle nanoparticelle di TiO₂ a livello endocrino direttamente sulle ovaie e sul metabolismo del testosterone.

Ulteriori studi sono in corso con differenti nanomateriali per chiarire bersagli e meccanismi d'azione, considerando che la caratterizzazione degli effetti legati alla rete endocrino-riproduttiva merita ulteriori approfondimenti per la valutazione della sicurezza dei nanomateriali.

I dati discussi evidenziano che l'esposizione a nanomateriali dovrebbe essere maggiormente studiata quale potenziale fattore di rischio ambientale per la salute riproduttiva e per l'induzione di malformazioni congenite in entrambi i sessi. In particolare, alcuni nanomateriali potrebbero avere effetti sul sistema riproduttivo ed endocrino e, considerando il ruolo chiave di una corretta omeostasi ormonale nella gravidanza per il regolare sviluppo embrionale, risulta importante caratterizzare meccanismi ed effetti sulla diade madre-bambino. Inoltre, i nanomateriali potrebbero causare effetti avversi sulle gonadi femminili e maschili, causando ad esempio sottili cambiamenti genetici/epigenetici potenzialmente trasmissibili alle generazioni future. In ultimo è stato evidenziato, almeno per alcuni nanomateriali, il passaggio attraverso la barriera placentare: di conseguenza non si possono escludere effetti avversi sull'embriogenesi attraverso l'interazione con il DNA e/o altre macromolecole fetali.

Dunque, nell'ambito della valutazione della tossicità dello sviluppo e riproduttiva, per salvaguardare la salute riproduttiva e quella delle generazioni future, è necessario sviluppare dei test adeguati, considerando le caratteristiche specifiche della nanoparticella, la loro cinetica e utilizzando vie di esposizione e livelli di dose rilevanti per l'essere umano.

Ringraziamenti

Si ringraziano Paolo Coluccio, Barbara De Berardis, Antonio Di Virgilio, Agostino Eusepi, Andrea Martinelli, Daniele Passeri, Marco Rossi e Mauro Valeri per la preziosa collaborazione durante le varie fasi dello studio.

Bibliografia

1. European Commission. Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial. *Official Journal of the European Union* L275/38, 20/10/2011.

2. European Food Safety Authority. *Definition and description of “emerging risks” within the EFSA’s mandate. (EFSA/SC/415 Final)*. Parma: EFSA; 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/escoemriskdefinition.pdf>; ultima consultazione 12/11/13.
3. Dekkers S, Krystek P, Peters RJB, Lankveld DPK, Bokkers BGH, Van Hoeven-Arentzen PH, *et al*. Presence and risks of nanosilica in food products. *Nanotoxicology* 2011;5(3):393-405.
4. Weir A, Westerhoff P, Fabricius L, Hristovski K, Von Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environ Sci Technol* 2012;46(4):2242-50.
5. European Food Safety Authority (EFSA). The Potential Risks Arising from Nanoscience and Nanotechnologies on Food and Feed Safety. *The EFSA Journal* 2009;958:1-39.
6. Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust* 2012;197(3):155-9.
7. Xu R, Manias E, Snyder AJ, Runt J. Low permeability biomedical polyurethane nanocomposites. *J Biomed Mater Res A* 2003;64(1):114-9.
8. European Food Safety Authority (EFSA). Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain. *The EFSA Journal* 2011;9(5):2140.
9. Bianchi F. The study of congenital anomalies in contaminated sites of interest for environmental remediation. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6 Suppl 4):199-204.
10. Kulvietis V, Zalgevičienė V, Didziapetrienė J, Rotomskis R. Transport of nanoparticles through the placental barrier. *Tohoku J Exp* 2011;225(4):225-34.
11. Takeda K, Suzuki K-I, Ishihara A, Kubo-Irie M, Fujimoto R, Tabata M, *et al*. Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems. *Journal of Health Science* 2009;55:95-112.
12. Komatsu T, Tabata M, Kubo-Irie M, Shimizu T, Suzuki K-I, Nihei Y, *et al*. The effects of nanoparticles on mouse testis Leydig cells in vitro. *Toxicol In Vitro* 2008;22(8):1825-31.
13. Gao G, Ze Y, Li B, Zhao X, Zhang T, Sheng L, *et al*. Ovarian dysfunction and gene-expressed characteristics of female mice caused by long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles. *J Hazard Mater* 2012;243:19-27.
14. Trouiller B, Reliene R, Westbrook A, Solaimani P, Schiestl RH. Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. *Cancer Res* 2009;69(22):8784-9.
15. Fedulov AV, Leme A, Yang Z, Dahl M, Lim R, Mariani TJ, *et al*. Pulmonary exposure to particles during pregnancy causes increased neonatal asthma susceptibility. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;38(1):57-67.
16. Tassinari R, Cubadda F, Moracci G, Aureli F, D’Amato M, Valeri M, De Berardis B, Mantovani A, Passeri D, Rossi M, Maranghi F. Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: focus on reproductive and endocrine systems and spleen. *Nanotoxicology* 2013. [Epub ahead of print]

SINDROME DELLA DISGENESI TESTICOLARE: UN SAGGIO PROSTATA-MEDIATO PER INDIVIDUARE SOSTANZE CHIMICHE CHE POTREBBERO ALTERARE LO SVILUPPO RIPRODUTTIVO MASCHILE

Daniele Marcoccia (a,b), Laura Narciso (a), Antonella Smeriglio (a,c), Domenico Trombetta (c),
Stefano Lorenzetti (a)

(a) Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento di Biologia, Università Roma Tre, Roma

(c) Dipartimento di Scienze del Farmaco e dei Prodotti per la Salute, Università di Messina, Messina

Introduzione

I disordini del sistema riproduttivo maschile come l'infertilità, il criptorchidismo, l'ipospadia, la ridotta dimensione dei testicoli e la scarsa qualità dello sperma, oltre ad avere una associazione con patologie genetiche (es. 45X/46XY) (1) sono stati collegati all'esposizione a fattori ambientali come gli interferenti endocrini (*Endocrine Disrupting Chemicals*, EDC) (2).

Lo sviluppo del cancro al testicolo (*Testicular Germinal Cell Cancer*, TGCC) rappresenta il tumore maligno più comune negli uomini in giovane età ed è spesso associato all'esposizione di sostanze in grado di alterare il normale metabolismo ormonale come i suddetti EDC (3). Il TGCC origina da un precursore comune pre-invasivo delle cellule germinali testicolari definito CIS (*Carcinoma In Situ testis*) (4), le cui cellule tumorali originano dai gonociti che non riescono a differenziare in spermatogoni a causa della disfunzione delle cellule del Sertoli e/o del Leydig (5). Le cellule del Leydig, in particolare, sono le cellule del testicolo che producono l'ormone steroideo testosterone, il quale è necessario non solo per una corretta spermatogenesi ma anche per il completo sviluppo delle ghiandole accessorie: prostata e vescicole seminali (6). Tale funzione è altamente compromessa dall'esposizione *in utero* a sostanze anti-androgeniche (es. plasticizzanti come il di-*n*-butil ftalato/DBP e alcuni pesticidi come la vinclozolina/VIN e il linuron/LIN) o sostanze estrogeno-simili (es. il plasticizzante bisfenolo A/BPA) (7).

È stato proposto che l'insieme di patologie come il TGCC, l'ipospadia, il criptorchidismo e le alterazioni della spermatogenesi che riducono la qualità del seme sono condizioni fisiopatologiche che possono essere considerate sintomi della sindrome della disgenesi testicolare (*Testicular Dysgenesis Syndrome*, TDS), una malformazione congenita che insorge durante il primo periodo dello sviluppo fetale (8). Alterando il normale funzionamento degli ormoni steroidei sessuali nello sviluppo e nella omeostasi urogenitale durante l'esposizione *in utero* (9), gli EDC possono impedire la normale evoluzione del sistema riproduttivo maschile, la corretta organogenesi dell'epididimo e delle ghiandole accessorie come la prostata e le vescicole seminali (4) e quindi indurre TDS.

Obiettivi

Come è noto dalla letteratura è possibile riprodurre la TDS in molti modelli sperimentali animali mediante esposizione *in utero* a contaminanti ambientali come ad esempio gli ftalati e alcuni pesticidi (10).

I tessuti bersaglio che comunemente vengono utilizzati per valutare il corretto funzionamento dell'apparato riproduttivo maschile raramente includono la funzionalità della prostata. Nei modelli sperimentali animali, infatti, la prostata è un bersaglio tossicologico considerato spesso solo in termini di morfologia e dimensioni ma non funzionalmente anche perché la caratteristica principale dell'epitelio prostatico umano, la secrezione del *Prostate-Specific Antigen* (PSA), è assente nei roditori (11). Il PSA è un marcatore della funzionalità della prostata, normalmente utilizzato nell'indagine clinica dell'adenocarcinoma prostatico. Il gene che codifica per il PSA è un bersaglio molecolare controllato dall'azione degli androgeni e dalla via di trasduzione del segnale mediata dal recettore degli androgeni (*Androgen Receptor*, AR).

Poiché alcune delle sostanze usate come pesticidi o plasticizzanti sono in grado di indurre la TDS, ma possono anche influenzare negativamente lo sviluppo e l'organogenesi della ghiandola prostatica, il nostro scopo è stato quello di utilizzare un saggio funzionale della ghiandola prostatica – quale l'analisi della secrezione del PSA in linee cellulari umane di epitelio prostatico – al fine di individuare le sostanze chimiche con proprietà androgeniche o anti-androgeniche che potrebbero compromettere l'attività dell'epitelio prostatico e, quindi, capaci di interferire con la fertilità maschile. La linea cellulare di epitelio prostatico umana utilizzata, LNCaP, presenta un recettore androgeno/AR mutato (AR^{T877A}) tipico delle prime fasi della progressione dell'adenocarcinoma prostatico (12). Le cellule LNCaP sono regolate dagli androgeni e sono in grado di secernere PSA (13,14).

Il nostro sistema modello è un approccio integrato di valutazione della tossicità riproduttiva prostata-mediata che integra due bersagli tossicologici: la citotossicità, analizzata mediante saggi di vitalità cellulare (*MTS assay*), e il saggio funzionale di secrezione del PSA (*PSA secretion assay*), usata come biomarcatore di effetto cellula-specifico, per ottenere uno *screening* di sostanze chimiche che, come potenziali EDC, in seguito ad esposizione *in utero* portano alla formazione di malformazioni congenite come la TDS.

Materiali e metodi

Il sistema modello *in vitro* utilizzato si basa su cellule umane di adenocarcinoma prostatico metastatico denominate LNCaP. Le cellule sono state mantenute in coltura in piastre da 96 pozzetti a 37°C, in un'atmosfera umidificata al 5% di CO₂ in terreno sintetico RPMI1640 contenente 2 mM glutammina, 10% (v/v) siero (*Fetal Bovine Serum*, FBS), 100 U/mL penicillina-streptomina e 0,25 µg/mL di amfotericina B. Prima di effettuare i trattamenti con le sostanze chimiche di interesse, le cellule LNCaP sono state sincronizzate per un'intera notte in un terreno privo di siero, lavate con una soluzione di tampone fosfato-salino 1x PBS, pH 7,2 w/o Ca⁺² e Mg⁺², e successivamente poste in coltura per 24 ore con un terreno completo contenente 10% *charcoal-stripped* FBS (siero in cui sono stati eliminati gli ormoni steroidei per non alterare la risposta agli interferenti endocrini con attività ormone-simile). Le cellule sono state trattate per 72 ore con le sostanze chimiche oggetto di studio: il diidrotestosterone (DHT) è stato utilizzato come sostanza androgenica di riferimento; la 2-idrossi-flutamida/2-OH-FTA come composto anti-androgenico di riferimento; il DMSO (dimetilsolfossido) impiegato come veicolo per solubilizzare le diverse sostanze chimiche di interesse, e bisfenolo A/BPA, di-*n*-butil ftalato/DBP, vinclozolina/VIN, linuron/LIN come molecole di interesse. Tutte le sostanze chimiche sono state saggiate in curve dose-risposta nello spettro di concentrazioni da 0,000001 mg/mL a 1 mg/mL.

A fine trattamento, per quantificare la secrezione del PSA, metà del terreno di coltura è stato prelevato e analizzato mediante un saggio fluoro-immunometrico (*Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay*, DELFIA) che permette la misurazione contemporanea

sia del PSA libera che quella totale “ProStatus™ PSA Free/Total kit DELFIA®” (Perkin Elmer). Il resto della coltura cellulare è stato utilizzato per determinare la vitalità cellulare e indirettamente l’attività proliferativa delle cellule mediante il saggio “Cell Titer 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay” (Promega).

Risultati e discussione

La TDS è una sindrome con una patogenesi principalmente dipendente dall’ambiente con una componente legata alla predisposizione genetica (5). Molti studi mostrano che l’esposizione *in utero* a sostanze anti-androgeniche ed estrogeno-simili spesso presenti nell’ambiente, come i già citati pesticidi o plasticizzanti, può portare a disordini e sintomi riconducibili alla sindrome della TDS (3) e ad altre malattie connesse al sistema riproduttivo maschile (15).

La prostata, sebbene sia una ghiandola accessoria, è essenziale per la fertilità maschile perché il fluido prostatico da essa secreto contiene le callicreine, tra cui anche il PSA, che permettono la liquefazione e la coagulazione del fluido spermatico, attività necessarie per il corretto funzionamento degli spermatozoi (5, 6, 16). Perciò un limitato funzionamento dell’epitelio prostatico può essere associato all’infertilità maschile (17).

La ghiandola prostatica non è uno degli organi comunemente considerati per valutare le possibili malformazioni congenite perché la sua organogenesi termina durante la pubertà e coincide con la prima spermatogenesi. È stato però dimostrato che l’esposizione *in utero* a composti chimici come gli ftalati (18) modula il segnale mediato dal recettore per gli androgeni AR presente sul tessuto prostatico e l’esposizione a sostanze estrogeno-simili (come il BPA) (19) può causare un effetto di femminilizzazione e impedire il normale sviluppo della prostata. Altri interferenti endocrini utilizzati come pesticidi e con attività anti-androgenica come VIN e LIN possono compromettere la sintesi di testosterone portando ad una minore formazione del suo metabolita DHT, attivo prevalentemente a livello della ghiandola prostatica, e diminuire quindi la secrezione del fluido prostatico e del PSA in esso contenuto (13).

La secrezione del PSA è un riconosciuto biomarcatore clinico per il tumore della prostata: nel nostro sistema modello essa permette di valutare lo stato funzionale dell’organo e, integrata ad un saggio di citotossicità generale, che misura la vitalità delle cellule, costituisce un biomarcatore tossicologico (13, 20) utile per effettuare screening per l’identificazione di sostanze anti-androgeniche/simil-estrogeniche che hanno la potenzialità di interferire con il normale sviluppo dell’apparato riproduttivo maschile.

L’obiettivo del nostro studio è stato quindi quello di confermare l’attività androgenica o anti-androgenica di EDC, confrontando l’andamento della secrezione del PSA (libera e totale) con quello di sostanze di riferimento la cui attività risulta essere già nota. Nel sistema modello utilizzato le cellule LNCaP trattate con la sostanza agonista del recettore androgeno AR e attiva fisiologicamente nella prostata, il DHT, hanno mostrato un decisivo aumento della secrezione del PSA presente già alle basse concentrazioni, nell’ordine della pico- e nano-molarità (quelle normalmente presenti in condizioni fisiologiche) (Figura 1a) senza avere un effetto citotossico alle stesse dosi utilizzate (dati non mostrati). La secrezione del PSA nelle cellule di prostata trattate con la 2-OH-FTA mostra un decremento alle basse concentrazioni confermando l’attesa attività anti-androgenica di questo metabolita attivo del farmaco flutamide. Alle alte dosi, però, si osserva un diverso comportamento: un aumento della secrezione del PSA (simile a quello mostrato alle basse concentrazioni delle cellule trattate con DHT); quindi nelle condizioni da noi utilizzate la 2-OH-FTA presenta un duplice comportamento da androgeno-anti-androgeno (Figura 1b) (13). La maggiore concentrazione utilizzata (100 μ M) risulta essere citotossica (dati non mostrati) e questo è confermato dalla quasi assente secrezione del PSA.

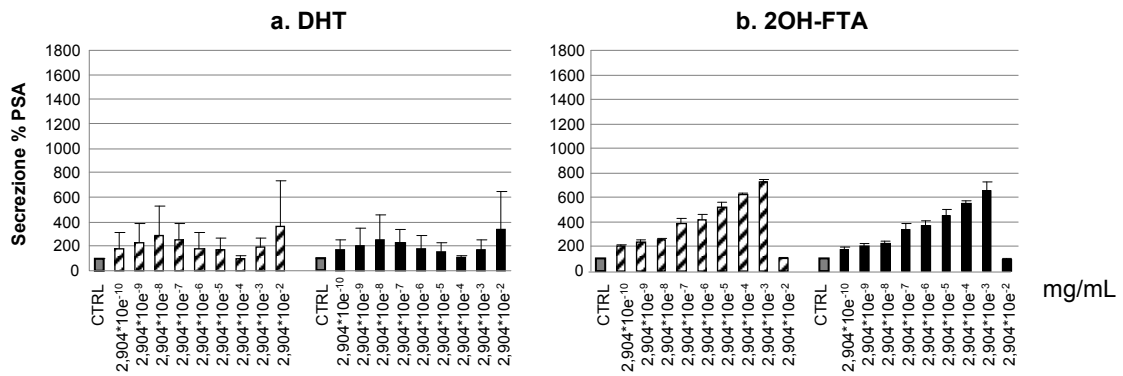


Figura 1. Secrezione del PSA libera (in grigio) e totale (in nero) delle cellule LNCaP dopo trattamento con di-idrotestosterone/DHT e di-idrossi-flutamide/2OH-FTA per 72 ore

Considerando la secrezione del PSA dopo trattamento con DHT (come riferimento di molecola androgenica) e le basse concentrazioni della 2-OH-FTA (come riferimento di molecola anti-androgenica), possiamo confermare che i contaminanti ambientali utilizzati, DBP, LIN, VIN e BPA, sono composti anti-androgenici anche in relazione alla secrezione proteica del PSA (Figura 2) (13).

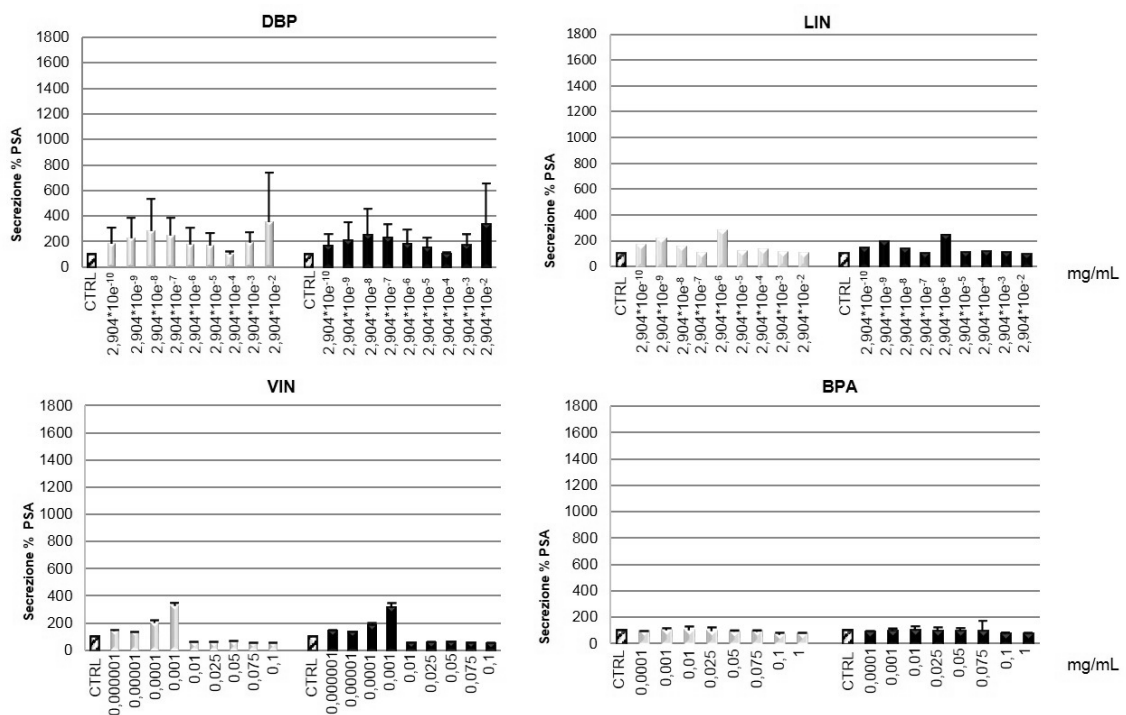


Figura 2. Secrezione PSA libero (in grigio) e PSA totale (in nero) delle cellule LNCaP dopo trattamento con di-n-butilftalato/DBP, linuron/LIN, vinclozolina/VIN e bisfenolo A/BPA per 72 ore

Conclusioni

In questo sistema modello il bersaglio tissutale rappresentato per valutare l'efficienza dell'apparato riproduttivo maschile è la ghiandola prostatica. Tale approccio sperimentale prevede l'integrazione di un saggio di citotossicità, che misura la vitalità cellulare e indirettamente la proliferazione cellulare, e un saggio di funzionalità specifica del tessuto epiteliale della prostata come la secrezione del PSA. Questo approccio può rappresentare quindi un valido supporto per lo screening e l'identificazione di sostanze chimiche che possono alterare l'omeostasi della prostata e, conseguentemente, segnalare quali contaminanti ambientali possono avere effetti su malformazioni congenite, come la TDS, associate a patologie che si sviluppano in età adulta quali le malattie prostatiche (prostatiti, iperplasia prostatica benigna e tumore della prostata) che sono a loro volta associate ad alterazioni della fertilità maschile.

Bibliografia

1. Rajpert-De Meyts E, Toppari J, Skakkebaek NE. Testicular tumours with endocrine manifestations. In: DeGroot LJ, Jameson JL (Ed.). *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2001. p. 2351-6.
2. European Commission. *European workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife. Report of proceedings, Weybridge, UK, 2-4 December 1996*. (EUR 17549). European Commission; 1996.
3. Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:187-92.
4. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod* 2006;12:303-23.
5. Dalgaard MD, Weinhold N, Edsgård D, Silver JD, Pers TH, Nielsen JE, Jørgensen N, Juul A, Gerds TA, Giwercman A, Giwercman YL, Cohn-Cedermark G, Virtanen HE, Toppari J, Daugaard G, Jensen TS, Brunak S, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Leffers H, Gupta R. A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation. *J Med Genet* 2012;49(1):58-65.
6. Lorenzetti S, Altieri I, Arabi S, Balduzzi D, Bechi N, Cordelli E, Galli C, Ietta F, Modena SC, Narciso L, Pacchierotti F, Villani P, Galli A, Lazzari G, Luciano AM, Paulesu L, Spanò M, Mantovani A. Innovative non-animal testing strategies for reproductive toxicology: the contribution of Italian partners within the EU project ReProTect. *Ann Ist Super Sanita* 2011;47(4):429-44.
7. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril* 2008;89(2Supl.):e33-8.
8. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16(5):972-8.
9. Toppari J. Environmental endocrine disruptors. *Sex Dev* 2008;2(4-5):260-77.
10. Van den Driesche S, Kolovos P, Platts S, Drake AJ, Sharpe RM. Inter-relationship between testicular dysgenesis and Leydig cell function in the masculinization programming window in the rat. *PLoS One* 2012;7(1):e30111.
11. Olsson AY, Lundwall A. Organization and evolution of the glandular kallikrein locus in *Mus musculus*. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;299(2):305-11.
12. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983;43:1809-18.

13. Lorenzetti S, Marcoccia D, Narciso L, Mantovani A. Cell viability and PSA secretion assays in LNCaP cells: a tiered in vitro approach to screen chemicals with a prostate-mediated effect on male reproduction within the ReProTect project. *Reprod Toxicol* 2010;30(1):25-35.
14. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21:383-91.
15. Wohlfahrt-Veje C, Andersen HR, Jensen TK, Grandjean P, Skakkebaek NE, Main KM. Smaller genitals at school age in boys whose mothers were exposed to non-persistent pesticides in early pregnancy. *Int J Androl* 2012;35(3):265-72.
16. Reyes JG, Farias JG, Henríquez-Olavarrieta S, Madrid E, Parraga M, Zepeda AB, Moreno RD. The hypoxic testicle: physiology and pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2012; doi:10.1155/2012/929285.
17. Du Plessis SS, Gokul S, Agarwal A. Semen hyperviscosity: causes, consequences, and cures. *Front Biosci* 2013;5:224-31.
18. Lee HR, Hyun SH, Jeung EB, Choi KC. Bisphenol A and phthalate enhanced the growth of prostate cancer cells and altered TGF- β signaling molecules via an estrogen receptor or androgen receptor-dependent pathway in in vitro and in vivo models. *Reprod Fertil Dev* 2012;25(1):245-6.
19. Levy G, Lutz I, Krüger A, Kloas W. Bisphenol A induces feminization in *Xenopus laevis* tadpoles. *Environ Res* 2004;94(1):102-11.
20. Lorenzetti S, Narciso L, Marcoccia D, Altieri I. A novel in vitro toxicological approach to identify chemicals with a prostate-mediated effect on male reproduction. *J Biol Res* 2011;84(1):36-41.

MALFORMAZIONI CONGENITE NELL'AREA A RISCHIO DI CRISI AMBIENTALE DI BRINDISI

Antonella Bruni (a), Emilio AL Gianicolo (a), Cristina Mangia (b), Marco Cervino (c),
Giuseppe Latini (a, d)

(a) *Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Lecce*

(b) *Istituto di Scienze dell'Atmosfera e del Clima, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Lecce*

(c) *Istituto di Scienze dell'Atmosfera e del Clima, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Bologna*

(d) *Divisione di Neonatologia, Ospedale "Perrino", Brindisi*

Introduzione

I rischi di morbilità e di mortalità per i residenti in prossimità di aree inquinate non si riferiscono esclusivamente alle neoplasie o alle patologie cardiovascolari e respiratorie come evidenziano molteplici studi epidemiologici. Negli ultimi tempi, l'attenzione scientifica è rivolta ad altri eventi indicatori dello stato di salute di popolazioni.

Nel corso dell'ultimo decennio le Malformazioni Congenite (MC), la cui causa è determinata da complesse interazioni tra genetica e ambiente (1), hanno progressivamente assunto una posizione di primario interesse in campo socio-sanitario. Ciò è dovuto sia all'incremento percentuale delle MC come causa di mortalità/morbosità infantile e grave patologia cronica sia al presunto effetto teratogeno di alcuni agenti infettivi, prodotti chimici e malattie delle madri durante la gravidanza (2). Negli ultimi anni, diversi studi epidemiologici hanno, inoltre, rilevato un aumento del rischio di anomalie congenite in aree inquinate, specialmente per i casi di anomalie dell'apparato cardiovascolare (3-9). Tuttavia, si stima che nel 60% dei casi, l'eziologia di difetti congeniti alla nascita sia sconosciuta (10). Dati epidemiologici in questo campo sono dunque di grande importanza ai fini della ricerca, della prevenzione e della pianificazione di interventi di sanità pubblica. Questo lavoro si riferisce alla città di Brindisi, dove un recente articolo ha riportato un incremento di rischio di malformazioni congenite rispetto ai restanti comuni del territorio provinciale e ad un pool di registri europei (11).

Area di studio

La città di Brindisi, che conta una popolazione di circa 90.000 abitanti, è caratterizzata dalla presenza di numerosi siti industriali che determinano un forte impatto ambientale a danno della salute dei residenti (Figura 1).

Al petrolchimico, sorto nel 1959, si sono affiancati nel corso degli anni un polo energetico tra i più grandi d'Europa, due centrali termoelettriche a carbone, una centrale termoelettrica a olio combustibile poi convertita a gas, industrie chimiche, farmaceutiche, metallurgiche e manifatturiere. Alle attività industriali si sommano quelle legate al porto e all'aeroporto.

A fronte di questo contesto produttivo, alla fine degli anni Ottanta, la città di Brindisi con alcuni comuni della provincia (Carovigno, San Pietro Vernotico e Torchiarolo) è stata designata dal Ministero dell'Ambiente "area ad elevato rischio di crisi ambientale" (12). Nel 1998, inoltre, il comune brindisino è stato incluso tra i 57 siti del programma nazionale di bonifica e ripristino ambientale (13).

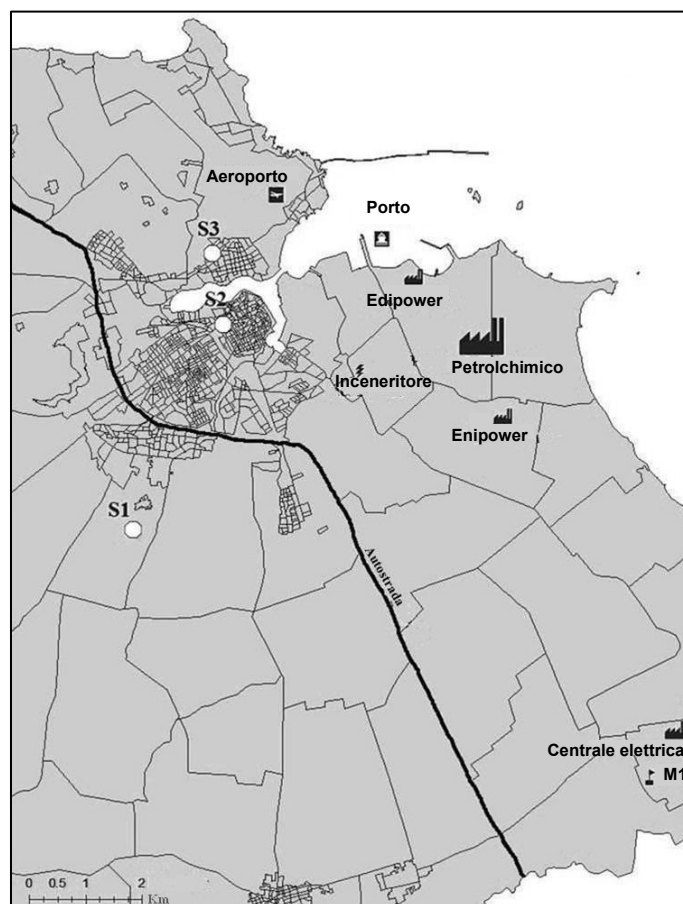


Figura 1. Brindisi: principali impianti industriali e sorgenti emmissive

Studi epidemiologici

Diversi studi epidemiologici condotti su Brindisi e sull'intera area a rischio hanno rivelato eccessi di mortalità e morbilità, associate all'esposizione ambientale e occupazionale di sostanze inquinanti (14-18). Nel 2011, un'analisi sui dati di qualità dell'aria nella città di Brindisi per il periodo 1992-2007 ha evidenziato l'influenza del sito industriale e del porto sulla concentrazione delle sostanze inquinanti (19). Uno studio più recente ha riscontrato associazioni positive tra NO_2 e PM_{10} e ricoveri per patologie respiratorie, cardiache e cerebrovascolari dei residenti a Brindisi, con un incremento di rischio in presenza di venti provenienti dai settori orientali (20).

Malformazioni congenite a Brindisi

Nel 2012, per la città di Brindisi, è stato pubblicato uno studio sulla stima della prevalenza di MC calcolata su un totale di 8.503 neonati nel periodo 2001-2010 (11). In questo lavoro, per la selezione dei casi sono state utilizzate le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). Per un sottoinsieme di schede è stata valutata la validità dei codici delle diagnosi riportati sulle SDO attraverso un confronto con i dati dell'archivio dell'Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) dell'ospedale Perrino di Brindisi. I dati della UTIN sono stati assunti come gold

standard per la loro accuratezza e completezza. Nello studio, sono stati considerati come casi i neonati di 0-28 giorni dimessi con diagnosi di MC, codici 740-759 della classificazione internazionale delle malattie ICD9-CM (*International Classification of Diseases, Ninth Revision-Clinical Modification*). I casi sono stati classificati seguendo i criteri di inclusione ed esclusione previsti dallo *European Network for Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) (21). I tassi di prevalenza di MC (per 10.000 nati vivi) stimati per la città di Brindisi sono stati confrontati con i tassi riportati da EUROCAT (22) e, a livello locale, con i tassi registrati negli altri comuni della provincia. I risultati dello studio hanno mostrato un tasso di prevalenza di MC pari a 228,2 per 10.000 nati vivi e un tasso di prevalenza di MC cardiache di 97,6 per 10.000 nati vivi. Sia dal confronto con il pool dei registri EUROCAT (Figura 2) sia dal confronto locale (Figura 3) sono emersi eccessi statisticamente significativi, in particolare per le malformazioni di tipo cardiaco. Per il confronto locale sono stati stimati gli *Odds Ratio* (OR) aggiustati a livello comunale per Indice di Deprivazione socio-economica (ID) (23) ed età media della madre al parto.

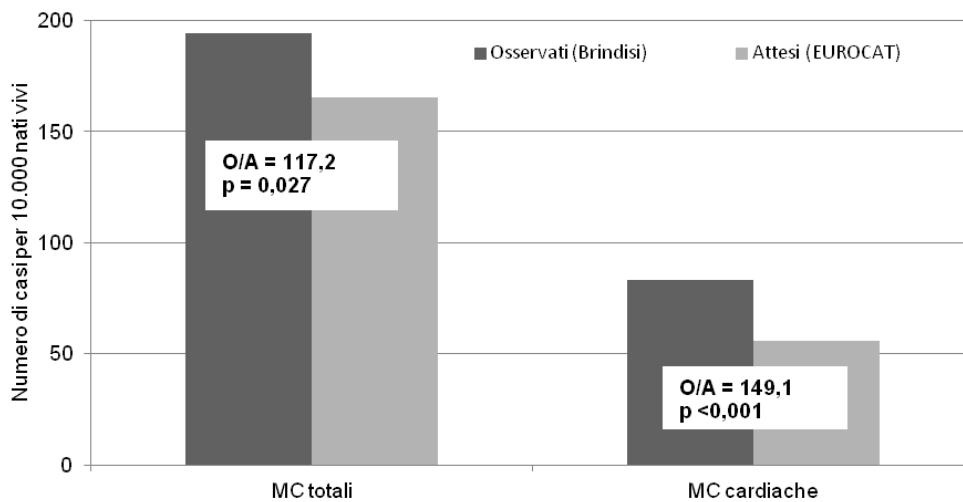


Figura 2. Prevalenza di MC totali e cardiache osservata a Brindisi e nel pool dei registri europei (EUROCAT) (anni 2001-2010)

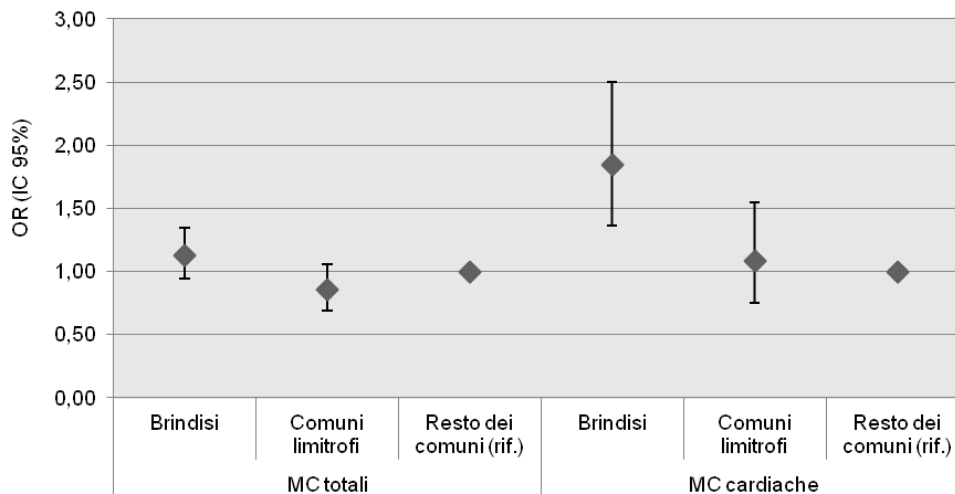


Figura 3. Risultati di un modello di regressione logistica per valutare l'associazione tra MC totali e cardiache e residenza materna durante la gravidanza (2001-2010)

Nello stesso studio si è osservato, in linea con la letteratura, un rischio maggiore di malformazione tra i maschi (RR = 1,42; $p < 0,05$, dati non riportati) (24).

Obiettivo dello studio

L'obiettivo del presente studio è duplice: 1) valutare preliminarmente l'eventuale associazione di un indicatore ecologico di deprivazione socio-economica con la presenza di malformazione; 2) ricercare, attingendo dalla letteratura scientifica, i possibili indicatori di esposizione ad inquinanti atmosferici da utilizzare in specifici studi analitici.

Materiali e metodi

Indice di deprivazione (ID)

Ai fini di questo studio, è stato utilizzato, a livello di sezioni di censimento, un ID costruito sui dati del censimento 2001 (23).

L'ID è classificato in modo da diventare una variabile ordinale con 5 categorie (da 'Molto ricco' a 'Molto deprivato') basata sui quintili di popolazione per tutta l'Italia. Ciascuna categoria identifica, dunque, il 20% della popolazione residente, per cui la variabile ID, nella sua definizione, non è influenzata dalle aree che contano pochi residenti.

Per determinare l'ID dei neonati di Brindisi negli anni 2001-2010, è stato necessario acquisire l'indirizzo di ciascun neonato (8.503 in totale) riferito alla residenza della madre durante la gravidanza. A tale scopo, è stata eseguita una procedura di record linkage tra l'archivio delle SDO e gli archivi dell'anagrafe comunale e dell'anagrafe degli assistiti.

Successivamente, un'applicazione del software ArcGis version 9.3 (ESRI GIS Products) ha reso possibile associare a ciascun nato le coordinate geografiche dell'indirizzo di residenza e la sezione di censimento di appartenenza. Ad ogni sezione di censimento è riferita una delle cinque categorie dell'ID che per questo studio sono state ridotte a tre: ricca, media e deprivata.

È stata valutata l'associazione tra le MC dei neonati di Brindisi e l'ID calcolato a livello delle sezioni di censimento, utilizzando il χ^2 come misura di associazione.

Esposizione ambientale

Riguardo una possibile correlazione con le MC è stata valutata l'esposizione all'inquinamento atmosferico delle donne residenti a Brindisi, durante il periodo di gestazione. Sono stati utilizzati i dati di qualità dell'aria registrati dalle centraline di monitoraggio presenti sul territorio. In particolare, per il periodo di interesse 2001-2010, i dati utili disponibili si riferiscono alle serie di SO₂ e di Particolato Totale Sospeso (PTS) della rete EDIPOWER gestita da ENEL (19).

Per quanto riguarda la valutazione sul periodo di gestazione durante il quale si possa realizzare l'esposizione del feto ad azione negativa della pressione ambientale, in letteratura (5-6, 8-9, 25-28) sono state prese in considerazione e sperimentate medie di concentrazione su periodi diversi per durata (dall'intero periodo di gestazione, alla durata di un mese, iniziale o successivo al concepimento). La scelta più comune è apparsa quella di identificare il periodo di 42 giorni compreso dalla terza all'ottava settimana di gestazione come quello più rilevante ai fini dell'analisi di esiti sanitari avversi. Pertanto, un primo set di variabili di esposizione si è ottenuto mediando i valori di concentrazione giornaliera occorrenti nel periodo suddetto e

assumendo il valore associato ad ogni soggetto in esame se almeno la metà dei valori giornalieri era presente nella serie.

Inoltre, si è ipotizzato che, oltre al valore medio nel periodo di gestazione stabilito, potesse essere rilevante un parametro che esprimesse, per i 42 giorni in esame, l'occorrenza più frequente di giorni di picchi di inquinamento acuto. Perciò si è deciso di testare anche una variabile di esposizione generata dal 90° percentile dell'insieme dei 42 valori di medie giornaliere sempre per il periodo di gestazione considerato. Anche in questo caso è stato associato un valore ad ogni soggetto in esame se almeno la metà dei valori giornalieri era presente nella serie.

Risultati

A Brindisi dal 2001 al 2010 sono stati dimessi in totale 8.503 neonati e tra questi sono stati registrati 194 casi con almeno una diagnosi di MC, di cui 83 con diagnosi di MC cardiaca.

Il *record linkage* effettuato tra gli archivi delle SDO, dell'anagrafe comunale e dell'anagrafe degli assistiti ha permesso di recuperare l'indirizzo alla nascita dei neonati. Ogni bambino è stato collocato nella rispettiva sezione di censimento di residenza. A 6.583 neonati (139 casi di malformazione) è stato possibile attribuire l'ID.

Per quanto concerne la misura di esposizione ad SO₂, questa è stata associata a 7.260 neonati (172 casi di malformazione). Il 55,4% dei casi di MC totali risiedono in sezioni di censimento classificate come deprivate. Tale percentuale è tuttavia inferiore alla quota di neonati senza malformazione che risiedono in queste sezioni ($p = 0,5139$). Quote in lieve aumento di neonati in aree deprivate si osservano per le malformazioni congenite cardiache (56,9%), con una relazione che tuttavia non è statisticamente significativa ($p = 0,8134$) (Tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione dei casi di MC totali^a e di MC cardiache^a per indice di deprivazione (ID) a livello di sezioni di censimento (Brindisi, 2001-2010)

ID	Casi		Non casi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Malformazioni congenite totali						
Ricco	38	27,3	1.673	26,0	1.711	26,0
Medio	24	17,3	924	14,3	948	14,4
Deprivato	77	55,4	3.847	59,7	3.924	59,6
Totale	139	100,0	6.444	100,0	6.583	100,0
Malformazioni congenite cardiache						
Ricco	15	25,9	1.673	26,0	1.688	26,0
Medio	10	17,2	924	14,3	934	14,4
Deprivato	33	56,9	3.847	59,7	3.880	59,7
Totale	58	100,0	6.444	100,0	6.502	100,0

^a I valori assoluti si riferiscono ai neonati ai quali è stato possibile attribuire l'ID. A Brindisi nel periodo dal 2001 al 2010 sono stati dimessi 194 neonati con almeno una diagnosi di malformazione congenita e, di questi, 83 con diagnosi di malformazione congenita cardiaca.

In Tabella 2 è riportata la distribuzione dei casi di MC e del resto dei nati per ciascun quartile della distribuzione media della concentrazione di SO₂. I dati mettono in evidenza un aumento in percentuale dei casi, in particolare delle malformazioni cardiache, in corrispondenza di un'esposizione più elevata per l'inquinante SO₂. È, infatti, di circa il 7% la differenza tra la

quota di MC cardiache che ricadono nel III e nel IV quartile di esposizione e la corrispondente quota di non malformati nelle due categorie di maggiore esposizione.

Tabella 2. Distribuzione dei casi di MC totali^a e di MC cardiache^a per concentrazioni medie di SO₂ (Brindisi, 2001-2010)

Concentrazioni di SO ₂	Casi		Non casi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Malformazioni congenite totali						
I quartile	28	16,3	1.557	22,0	1.585	21,8
II quartile	42	24,4	1.829	25,8	1.871	25,8
III quartile	60	34,9	1.883	26,6	1.943	26,8
IV quartile	42	24,4	1.819	25,7	1.861	25,6
Totale	172	100,0	7.088	100,0	7.260	100,0
Malformazioni congenite cardiache						
I quartile	9	12,7	1.557	22,0	1.566	21,9
II quartile	20	28,2	1.829	25,8	1.849	25,8
III quartile	21	29,6	1.883	26,6	1.904	26,6
IV quartile	21	29,6	1.819	25,7	1.840	25,7
Totale	71	100,0	7.088	100,0	7.159	100,0

^a I valori assoluti si riferiscono ai neonati ai quali è stato possibile attribuire la misura di esposizione. A Brindisi nel periodo dal 2001 al 2010 sono stati dimessi 194 neonati con almeno una diagnosi di malformazione congenita e, di questi, 83 con diagnosi di malformazione congenita cardiaca.

L'incremento della percentuale dei neonati con MC, soprattutto con MC cardiache, in corrispondenza di un'esposizione più elevata per l'inquinante SO₂, è evidente anche nella distribuzione delle concentrazioni considerate al 90° percentile. Infatti, nel III e IV quartile di esposizione considerati congiuntamente si registra un aumento di circa il 10% dei casi di MC cardiaca rispetto ai neonati senza malformazione osservati nelle stesse categorie di esposizione (Tabella 3).

Tabella 3. Distribuzione dei casi di MC totali^a e di MC cardiache^a per concentrazioni di SO₂ al 90° percentile (Brindisi, 2001-2010)

Concentrazioni di SO ₂	Casi		Non casi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Malformazioni congenite totali						
I quartile	29	16,9	1.673	23,6	1.702	23,4
II quartile	50	29,1	1.818	25,6	1.868	25,7
III quartile	51	29,7	1.838	25,9	1.889	26,0
IV quartile	42	24,4	1.759	24,8	1.801	24,8
Totale	172	100,0	7.088	100,0	7.260	100,0
Malformazioni congenite cardiache						
I quartile	10	14,1	1.673	23,6	1.683	23,5
II quartile	18	25,3	1.818	25,6	1.836	25,6
III quartile	23	32,4	1.838	25,9	1.861	26,0
IV quartile	20	28,2	1.759	24,8	1.779	24,8
Totale	71	100,0	7.088	100,0	7.159	100,0

^a I valori assoluti si riferiscono ai neonati ai quali è stato possibile attribuire la misura di esposizione. A Brindisi nel periodo dal 2001 al 2010 sono stati dimessi 194 neonati con almeno una diagnosi di malformazione congenita e, di questi, 83 con diagnosi di malformazione congenita cardiaca.

Discussione

A differenza di molti studi in letteratura che indicano un'associazione positiva tra un basso livello dello stato socio-economico e il rischio di specifiche MC (29-35), l'analisi qui condotta non indica un'associazione tra l'indicatore di deprivazione socio-economica utilizzato e le malformazioni congenite. Avendo utilizzato come proxy dello stato socio-economico dei genitori le sezioni di censimento di residenza della madre durante la gravidanza, riteniamo necessario sia integrare i dati con ulteriori informazioni per avere un'analisi più accurata sia applicare una ricalibrazione dell'ID sulla base della suddivisione della popolazione residente nel capoluogo al censimento 2001.

Per quanto riguarda il rischio associato all'esposizione ad inquinanti atmosferici, emerge l'indicazione di una possibile associazione positiva tra le patologie in esame e condizioni di maggiore concentrazione di SO₂ in atmosfera. In particolare, i risultati di questo studio suggeriscono come possa essere più rilevante, durante il periodo di gestazione, una esposizione a livelli elevati anche se poco frequenti alle concentrazioni di SO₂ che, sebbene in media siano valori molto al di sotto dei limiti di legge, possono rappresentare delle variabili proxy di miscele di altri contaminanti caratteristiche del contesto industriale/portuale prese in esame.

Questo dato è coerente con quanto riportato da Gilboa *et al.* (5), che nello studio caso-controllo mettono in evidenza un'associazione positiva tra rischio di malformazioni cardiache e concentrazione di SO₂ ma in contrasto con altri studi (8). Le differenze tra i diversi risultati in letteratura potrebbero comunque essere legate proprio al fatto che, se si considera l'SO₂ proxy di miscele di contaminanti, i vari studi potrebbero aver investigato differenti esposizioni almeno da un punto di vista qualitativo (3).

Conclusioni

È stata condotta un'indagine preliminare su due potenziali fattori di rischio per le malformazioni congenite registrate nella città di Brindisi tra il 2001 e il 2010.

In riferimento allo stato socio-economico, un'analisi preliminare dei dati non fa emergere un rischio maggiore di MC nelle aree socialmente più deprivate. Si ritiene comunque necessario integrare i dati con informazioni più dettagliate sullo stato socio-occupazionale della madre per una valutazione più accurata.

Rispetto al ruolo dell'inquinamento atmosferico come fattore di rischio, l'analisi ha evidenziato una possibile associazione positiva che necessita ulteriori approfondimenti per quanto riguarda l'individuazione di misure di esposizione che si avvicinino il più possibile alla residenza della madre durante la gravidanza. Si rendono, infine, necessari, studi analitici per indagare meglio i fattori di rischio ambientale con il controllo di possibili fattori di confondimento.

Ringraziamenti

Questo studio è stato parzialmente finanziato dall'Associazione italiana per lo Studio delle Malformazioni (ASM) Onlus.

Si ringrazia la ASL di Brindisi per i dati sanitari forniti.

Bibliografia

1. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010, 686: 349-364.
2. Dolk H. Epidemiological evidence regarding environmental causes of congenital anomalies: interpretational issues. In: *EUROCAT special report: a review of environmental risk factors for congenital anomalies*. Newtownabbey: University of Ulster; 2004. p. 30-47.
3. Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *Br Med Bull* 2003;68:25-45.
4. Ritz B, Yu F, Fruin G, Chapa G, Shaw GM, Harri JA. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California, *Am. J. Epidemiol* 2002;155:17-25.
5. Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, Langlois PH, Savitz DA, Loomis D, *et al.* Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997–2000. *Am J Epidemiol* 2005;162:238-52.
6. Strickland MJ, Klein M, Correa A, Reller MD, Mahle WT, Riehle-Colarusso TJ, *et al.* Ambient air pollution and cardiovascular malformations in Atlanta, Georgia, 1986–2003. *Am J Epidemiol* 2009;169:1004-14.
7. Dolk H, Armstrong K, Vrijheid M, Rankin J, Abramsky L, Boyd PA, *et al.* Ambient air pollution and risk of congenital anomalies in England, 1991–1999, *Occup. Environ. Med* 2010;67:223-7.
8. Dadvand P, Rankin J, Rushton S, Pless-Mulloli T. Ambient air pollution and congenital heart disease: a register-based study. *Environ Res* 2011;111(3):435-41.
9. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA. *et al.* Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the *American Academy of Pediatrics*. *Circulation* 2007;115:2995-3014.
10. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002;266(3):163-7.
11. Gianicolo EAL, Bruni A, Latini G *et al.* Congenital anomalies among live births in a polluted area. A ten-year retrospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012;12:165.
12. Italia. Legge n. 349, 8 luglio 1986, Istituzione del Ministero dell'ambiente e norme in materia di danno ambientale. *Gazzetta Ufficiale* n. 162 - *Supplemento ordinario* n.59, 15 luglio 1986.
13. Italia. Legge n. 426, 9 dicembre 1998, Nuovi interventi in campo ambientale. *Gazzetta Ufficiale* n. 291, 14 dicembre 1998.
14. Martuzzi M, Mitis F, Biggeri A, Terracini B, Bertollini R: Environment and health status of the population in areas with high risk of environmental crisis in Italy. *Epidemiol Prev* 2002;26(6Suppl):1-53.
15. Belli S, Benedetti M, Comba P, Lagravinese D, Martucci V, Martuzzi M, Morleo D, Trinca S, Viviano G: Case-control study on cancer risk associated to residence in the neighbourhood of a petrochemical plant. *Eur J Epidemiol* 2004;19(1):49-54.
16. Gianicolo EAL, Serinelli M, Vigotti MA, Portaluri M: Mortality in the municipalities of Brindisi Province, 1981–2001. *Epidemiol Prev* 2008, 32(1):49–57.
17. Serinelli M, Gianicolo EAL, Cervino M, Mangia C, Portaluri M, Vigotti MA: Acute effects of air pollution in Brindisi (Italy): a case-crossover analysis. *Epidemiol Prev* 2010;34(3):100-7.
18. Calculli C, Pollice A, Serinelli M: Spatial analysis of the risk of multiple cancers in relation to a petrochemical plant. *Environmetrics* 2011;23:175-82.

19. Mangia C, Bruni A, Cervino M, Gianicolo EAL. Sixteen-year air quality data analysis of a high environmental risk area in southern Italy. *Environ Monit Assess* 2011;183(1-4):555-70.
20. Gianicolo EAL, Bruni A, Mangia C, Cervino M, Vigotti MA. Acute effects of urban and industrial pollution in a government-designated "Environmental risk area": the case of Brindisi, Italy. *Int J Environ Health Res* 2013. [Epub ahead of print]
21. European Surveillance of Congenital Anomalies. *EUROCAT Guide 1.3 and reference documents. Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies*. Newtownabbey: EUROCAT; 2005. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-guide-1.3.pdf>; ultima consultazione 12/11/13..
22. European Surveillance of Congenital Anomalies. *Prevalence tables*. Newtownabbey: EUROCAT; 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>; ultima consultazione 12/11/13.
23. Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. The Italian deprivation index at census block level: definition, description and association with general mortality. *Epidemiol Prev* 2010;34(4):167-76.
24. Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PKA, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation* 2009;120:295-301.
25. Rankin J, Chadwick T, Natarajan M, Howel D, Pearce MS, Pless-Mulloli T. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies. *Environmental Research* 2009;109:181-7.
26. Cresci M, Foffa I, Ait-Ali L, Pulignani S, Gianicolo EAL, Botto N, Picano E, Andreassi MG. Maternal and paternal environmental risk factors, metabolizing GSTM1 and GSTM2 Polymorphisms, and congenital Heart Disease. *The Am J of Cardiol* 2011;108(11):1625-31.
27. Hansen CA, Barnett AG, Jalaludin BB, Morgan GG. Ambient air pollution and birth defects in Brisbane, Australia. *PLoS ONE* 2009 4(4): e5408. doi:10.1371/journal.pone.0005408.
28. Liao Y, Wang J, Wu J, Driskell L, Wang W, Zhang T, Xue G, Zheng X. Spatial analysis of neural tube defects in a rural coal mining area. *International Journal of Environmental Health Research* 2010;20(6):439-50.
29. Leon DA. Influence of birth weight on differences in infant mortality by social class and legitimacy. *BMJ* 1991;303:964-67.
30. Reading R, Raybould S, Jarvis S. Deprivation, low birth weight, and children's height: a comparison between rural and urban areas. *BMJ* 1993;307:1458-61.
31. McIntosh Gray A. Inequalities in health. The Black Report: a summary and comment. *Int J Health Serv* 1982;12:349-80.
32. Office for National Statistics. *Mortality statistics. Childhood, infant and perinatal. 1993 and 1994*. London: The Stationary Office, 1996; 62: 717-20.
33. Knox EG, Lancashire RJ. *Frequencies and social variations. Epidemiology of congenital malformations*. London: HMSO; 1991.
34. Olsen J, Frische G. Social differences in reproductive health. *Scand J Soc Med* 1993;21:90-7.
35. Rosano A, Del Bufalo E, Burgio A. Status socioeconomico e occorrenza di malformazioni congenite. *Epidemiol Prev* 2008;32(1):21-6.

ESPOSIZIONE A PESTICIDI IN VAL DI NON: STUDIO EPIDEMIOLOGICO SULL'ASSOCIAZIONE TRA ESPOSIZIONE AMBIENTALE E PROBLEMI DI SALUTE MATERNA

Riccardo Pertile (a), Martina De Nisi (a), Mariangela Pedron (a), Francesca Rivieri (b), Silvano Piffer (a)
(a) Servizio di Epidemiologia Clinica e Valutativa, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento
(b) Servizio di Genetica Medica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

Introduzione

A partire dalla fine degli anni '90 l'interesse pubblico per l'ambiente è cresciuto esponenzialmente: lo dimostra il gran numero di studi sperimentali ed epidemiologici che sono stati condotti con l'obiettivo di misurare eventuali associazioni tra esposizione a pesticidi e patologie o eventi avversi in ambito di salute. La gravidanza è considerata il principale e più sensibile periodo d'esposizione a fattori di rischio per l'insorgenza di complicazioni legate alla salute della donna e soprattutto del bambino. La letteratura nazionale e internazionale ha evidenziato una significativa relazione tra esposizione ambientale e/o professionale a pesticidi ed eventi avversi in gravidanza, quali aborti spontanei, anomalie congenite, natimortalità, nati pretermine e sottopeso (1-9).

Obiettivi

Il progetto, approvato dalla Giunta Provinciale di Trento con delibera n. 2075 del 3 settembre 2010, è finalizzato a valutare se la popolazione residente nella Valle di Non negli anni 2000-2009 evidenzia, in termini di eventi avversi in gravidanza, differenze statisticamente significative, in relazione alla diversificata presenza di terreni coltivati a mele, nell'ambito del suo territorio e rispetto alla popolazione provinciale. Gli obiettivi specifici dello studio vertono nel testare la relazione tra esposizione a pesticidi e malformazioni congenite (nel feto e nel neonato), abortività spontanea, natimortalità, prematurità e nati sottopeso.

Materiali e metodi

Il disegno dello studio è di tipo ecologico, e più in particolare si tratta di uno studio analitico osservazionale basato su dati aggregati, in cui l'aggregato minimo è rappresentato dal comune di residenza delle madri. La Valle di Non è stata suddivisa in due aree territoriali a diversa esposizione ambientale ai pesticidi: area ad alta e bassa densità di ettari destinati alla coltivazione di mele. Per semplicità in seguito si parlerà di "Area ad alta densità di mele", indicata con l'acronimo inglese area HD (*High Density*) e di "Area a bassa densità di mele" indicata con area LD (*Low Density*).

L'area HD ha una popolazione residente di 31.264 abitanti (dato ISTAT 2009) e comprende quei comuni più esposti a pesticidi.

Tali comuni sono stati individuati in base a:

- percentuale di ettari destinati a melo sul totale degli ettari

$$\left(\frac{\text{ETTARI MELE}}{\text{ETTARI TOTALI}} \times 100 \right);$$

- presenza di nuclei abitati attigui ai campi destinati ad agricoltura;
- altitudine del comune;
- vicinanza del nucleo abitato di un comune con meleti di altri comuni confinanti;
- presenza di protezioni (rilievi montagnosi) tra un comune esposto e un altro.

Sulla base di tali criteri la suddivisione finale risulta quella rappresentata in Figura 1.

L'area LD ha una popolazione residente pari a 7.772 abitanti (dato ISTAT 2009).

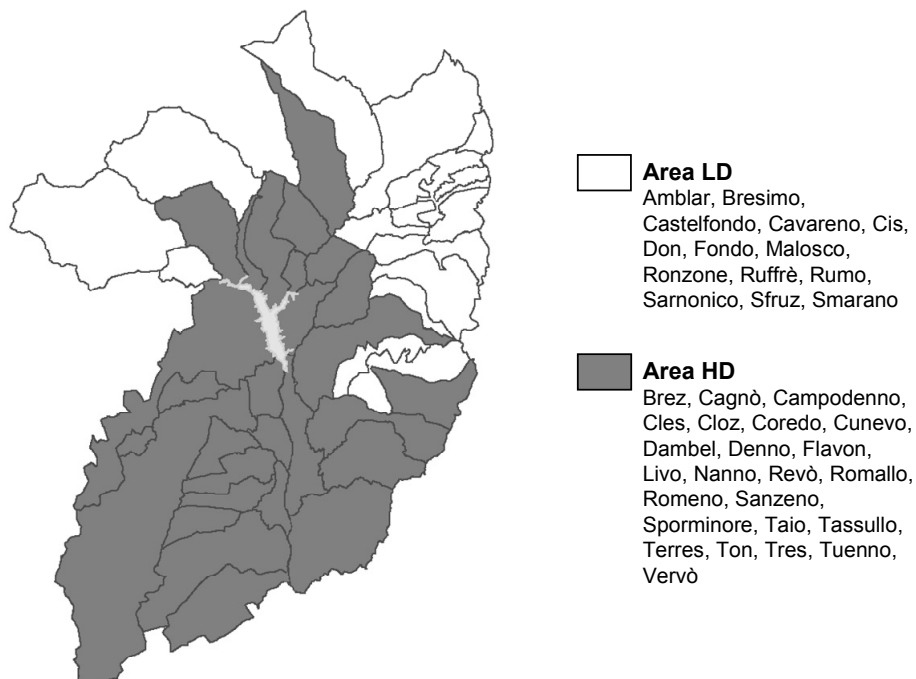


Figura 1. Esposizione ai pesticidi dei comuni 38 comuni della Valle di Non in area HD (più esposti) e area LD (meno esposti)

Utilizzando i dati del flusso ISTAT D11 sull'abortività spontanea, nell'ottica di valutare la presenza di differenze statisticamente significative tra aree HD e LD, sono stati calcolati i tassi d'abortività per 100.000 residenti standardizzati per età (come riferimento per la standardizzazione è stata utilizzata la popolazione italiana al censimento 2001) in entrambe le aree. Assieme al tasso standardizzato per età sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95% con il metodo di Fay-Feuer (10), con il programma SAS System. I tassi d'abortività standardizzati con i relativi intervalli di confidenza sono stati rappresentati attraverso istogrammi, mettendo a confronto area HD, area LD e l'intera provincia di Trento. L'analisi è stata effettuata inizialmente accorpando tutti gli anni disponibili (2000-2009) e in un successivo momento valutando il trend temporale.

Per le analisi di malformazioni congenite (nel feto e nel neonato), natimortalità, prematurità e nati sottopeso sono stati utilizzati i dati del flusso corrente del Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP). Esclusivamente per la casistica delle anomalie congenite, ai dati relativi alle nascite con malformazioni (dati CeDAP) si sono aggiunti i casi ottenuti dal flusso corrente sulle interruzioni di gravidanza eseguite dopo le 11 settimane di gestazione qualora il feto presentasse gravi anomalie che potessero essere motivo di pericolo per la salute della donna. È stato quindi creato un archivio che contenesse i dati relativi ad entrambe le fonti.

Nello specifico, sono stati indagati i seguenti eventi avversi alla gravidanza:

- nato prematuro (<37 settimane di gestazione);
- neonato di basso peso (<2500 g);
- neonato di peso molto basso (<1500 g);
- anomalia congenita del feto/neonato con codice ICD9-CM (*International Classification of Diseases, Ninth Revision-Clinical Modification*) compreso tra 740.0 e 759.9 che identifica la categoria delle anomalie congenite;
- natimortalità;
- insieme degli eventi avversi (che comprende tutti i casi sopraelencati).

L'analisi statistica è consistita in analisi di regressione logistica multivariata, andando a valutare un'eventuale associazione tra ogni evento avverso della gravidanza e residenza materna (madri residenti in area HD vs madri residenti in area LD), aggiustando rispetto a possibili fattori di confondimento, quali fumo in gravidanza, età e ramo occupazionale della madre (agricolo vs non agricolo). I risultati di quest'analisi sono presentati in termini di *Odds Ratio* (OR), valutati come significativi se il rispettivo *p*-value è inferiore o uguale a 0,05.

Risultati

L'archivio D11 degli aborti spontanei ha permesso di valutare il fenomeno e mettere a confronto i dati sulle madri residenti nelle due aree della valle di Non e dell'intera provincia di Trento. Come si può osservare dalla Figura 2, nel corso degli anni i tassi d'abortività standardizzati per età non sono significativamente diversi nelle due aree, se si considerano gli intervalli di confidenza (metodo di Fay-Feuer).

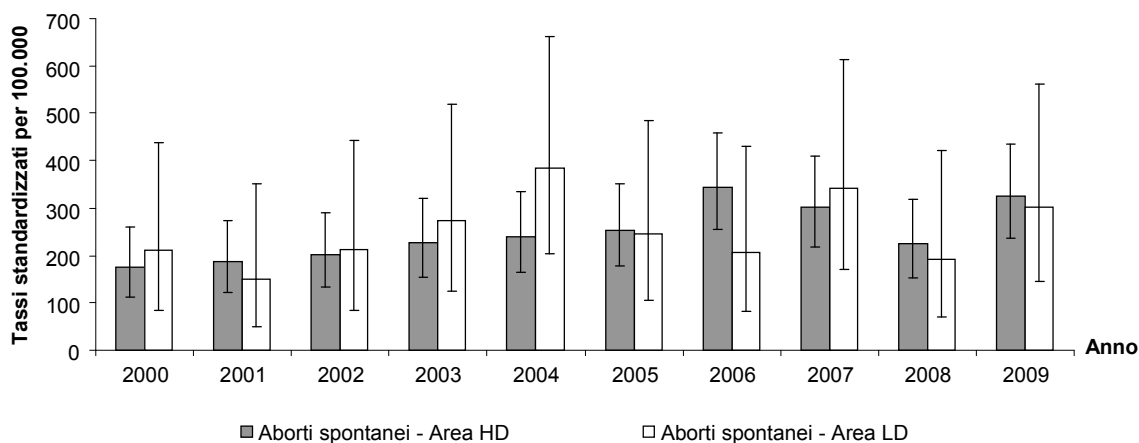


Figura 2. Tassi d'abortività spontanea standardizzati per età x100.000, area e anno (2000-2009)

Anche valutando i tassi grezzi per classe d'età non emerge alcun dato significativo rispetto al resto della provincia (Figura 3).

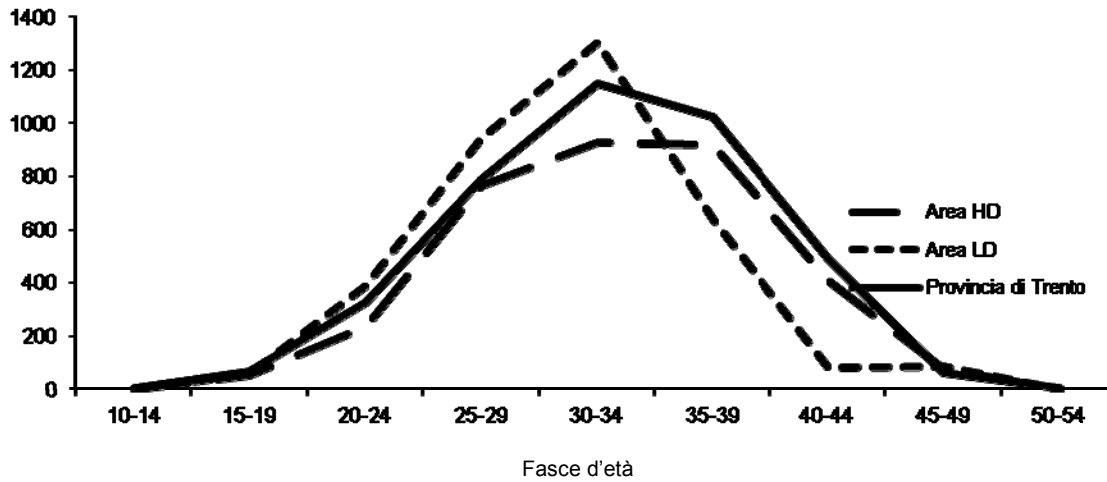


Figura 3. Tassi grezzi di abortività spontanea per 100.000, confronto tra area HD, area LD e provincia di Trento (anni 2000-2009)

Dalle analisi di regressione logistica specifiche per ciascun evento avverso in gravidanza, non emerge alcuna connessione statisticamente significativa con la zona di residenza (area HD vs area LD): il *p*-value è sempre maggiore di 0,05, come si può osservare dal Figura 4.

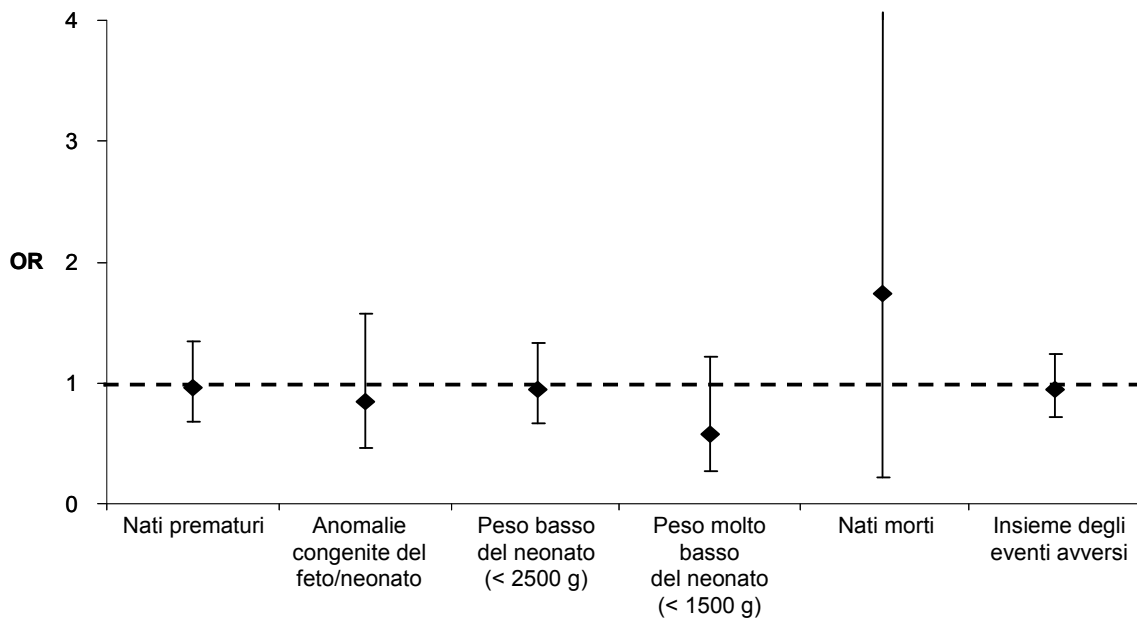


Figura 4. Odds ratio dell'effetto che la residenza materna (area HD vs area LD) presenta rispetto agli eventi avversi considerati, aggiustata per fumo in gravidanza, età e ramo occupazionale della madre (2000-2009)

Discussione

La nostra analisi ha evidenziato che non emergono associazioni statisticamente significative tra aree con maggiore densità di ettari destinati alla coltivazione di mele e insorgenza di complicazioni legate alla gravidanza in Val di Non nel periodo 2000-2009. Il presente studio ha alcuni limiti e diversi punti di forza. Innanzitutto, nel momento in cui si fa inferenza su individui basandosi su dati aggregati (aree HD e LD), è inevitabile incorrere nella cosiddetta fallacia ecologica. Per la specifica strutturazione del disegno dello studio, si è supposto che tutte le donne residenti nelle due aree ad alta e bassa densità di ettari destinati alla coltivazione di mele avessero lo stesso livello di esposizione a pesticidi delle rispettive vicine di casa, sia in termini di durata d'esposizione che in termini di distanza dalla fonte di rischio espositivo. Inoltre, non è stato possibile tenere in considerazione la passata storia residenziale e professionale delle singole donne, perché tali informazioni non vengono raccolte nei flussi informativi utilizzati. Infine, anche se nelle analisi di regressione logistica il ramo occupazionale è stato usato come *proxy* dell'esposizione professionale (non per l'abortività spontanea), una madre potrebbe essere coinvolta indirettamente nella coltivazione di mele aiutando il marito o la famiglia, definendosi però casalinga, pensionata o altro.

I principali punti di forza dello studio riguardano l'omogeneità sia della popolazione oggetto di studio residente in un territorio ben definito con stesse condizioni climatiche e meteorologiche annuali, sia della tipologia di pesticidi utilizzati. Infatti, le aziende produttrici di mele che operano in Val di Non assorbono la quasi totalità degli agricoltori locali e stabiliscono principi standard sia nell'impiego di prodotti e di tecniche per il trattamento, che nelle tempistiche di trattamento, a norma di legge.

Un altro valore di questo studio consiste nel fatto che è stato condotto secondo un alto rigore scientifico, utilizzando esclusivamente dati da flussi informativi correnti che hanno permesso una rapida risposta nella comunicazione dei risultati alla Provincia di Trento. Sono state impiegate anche minori risorse rispetto ad altri approcci, con la possibilità di investire risorse da parte della Provincia per il mantenimento dell'osservazione.

Conclusioni

In letteratura scientifica sono pubblicati studi che mettono in relazione l'esposizione a pesticidi con il possibile verificarsi di eventi avversi per la salute umana. Dal presente studio epidemiologico non sono emerse relazioni tra maggiore densità di ettari destinati alla coltivazione di mele e insorgenza di complicazioni legate alla gravidanza in Val di Non. Questi risultati da un lato appaiono rassicuranti, dall'altro non possono certo dissipare tutti i dubbi sull'uso dei pesticidi in agricoltura. Da qualche tempo il livello di attenzione in Val di Non, almeno da parte di alcune amministrazioni, si è alzato e non di poco rispetto alla questione trattamenti. Negli ultimi 20 anni l'agricoltura nonesa ha fatto un percorso virtuoso, ben oltre quanto richiedevano le normative: alcuni esempi sono la continua ricerca per ottenere piante resistenti alle malattie e ai parassiti, un regolamento molto rigido sulle distanze e sulle tecniche per i trattamenti, e interventi per la sostituzione dei principi attivi a "basso margine di sicurezza" con principi attivi ad "alto margine di sicurezza" per la salute umana.

La prosecuzione della ricerca epidemiologica nei prossimi anni sarà sia a scopo di monitoraggio, eventualmente valutando l'opportunità di estendere lo studio ad altre aree con un'alta densità di coltivazioni frutticole, sia a scopo prettamente investigativo. In quest'ultima prospettiva il presente lavoro sarà integrato da indagini statistiche relative al recupero di

informazioni sull'esposizione materna a pesticidi attraverso questionari ad hoc da somministrare alle madri nonese al momento del parto al fine di disporre di dati individuali precisi da analizzare in associazione con gli eventi riproduttivi.

Bibliografia

1. Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect* 2002;110:441-9.
2. Clementi M, Causin R, Marzocchi C, Mantovani A, Tenconi R. A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in northeast Italy. *Reprod Toxicol* 2007;24(1):1-8
3. Hanke W, Jurewicz J. The risk of adverse reproductive and developmental disorders due to occupational pesticide exposure: an overview of current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health* 2004;17(2):223-43.
4. Landrigan PJ, Lambertini L, Birnbaum LS, A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities, *Environ Health Perspect* 2012; 120(7):258-60.
5. Gawora-Ziółek M, Jurewicz J, Hanke W. Exposure to pesticides among pregnant women working in agriculture. *Med Pr* 2005;56(3):197-204.
6. Hanke W, Jurewicz J. The risk of adverse reproductive and developmental disorders due to occupational pesticide exposure: an overview of current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health* 2004;17(2):223-43.
7. Lorenzin M. Pesticide residues in Italian Ready-Meals and dietary intake estimation. *J Environ Sci Health B* 2008;42(7):823-33.
8. Clementi M, Tiboni GM, Causin R, La Rocca C, Maranghi F, Raffagnato F, Tenconi R. Pesticides and fertility: An epidemiological study in Northeast Italy and review of the literature. *Reprod Toxicol* 2008; 26:13-8.
9. Rosano A, Gemelli V, Giovannelli C, Paciotti G, Sabatucci A, Spagnolo A. Fertility changes in women working in greenhouses. *Med Lav* 2009;100(6):448-54
10. Fay M P, Feuer E J. *Confidence intervals for directly standardized rates: a method based on the gamma distribution*. *Stat Med* 1997;16:791-801.

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALLA GRAVIDANZA IN PAZIENTI AFFETTE DA SCLEROSI MULTIPLA: DAL COUNSELLING PRE-CONCEZIONALE ALLA NASCITA

Pietro Annovazzi (a), Elena Cesari (b), Lorena Pippolo (a), Maria Serena Ligato (b), Paola Mustoni (b), Angelo Ghezzi (a), Rita Mancini (b)

(a) *Unità Operativa Neurologia 2, Azienda Ospedaliera "Sant'Antonio Abate", Gallarate*

(b) *Unità Operativa Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera "Sant'Antonio Abate", Gallarate*

Introduzione

Lo studio condotto riguarda un sottogruppo di popolazione del trial randomizzato sull'acido folico. Il trial è uno studio clinico mirato a valutare l'efficacia di dosaggi elevati di acido folico nel prevenire l'occorrenza delle malformazioni congenite (1). Lo studio ha due principali obiettivi:

- promuovere l'esecuzione del counselling preconcezionale in modo formale e strutturato con specifiche procedure;
- eseguire uno studio clinico randomizzato di valutazione dell'efficacia della supplementazione periconcezionale di acido folico 4 mg/die versus 0,4 mg/die in un campione di donne.

Attualmente lo studio è attivo in 30 centri in Italia.

Nell'Azienda Ospedaliera "Sant'Antonio Abate" di Gallarate (Varese), il trial è stato approvato dal Comitato Etico da marzo 2011 e dal giorno 30 è iniziata la randomizzazione delle pazienti. Ad oggi 96 pazienti hanno ricevuto la consulenza preconcezionale, di queste 69 sono state randomizzate e 27 sono state escluse per la presenza di uno o più criteri di esclusione, quali ad esempio la presenza di una malattia cronica invalidante.

In collaborazione con il reparto di Neurologia e in particolare con il Centro di Sclerosi Multipla è stato sviluppato un protocollo di studio di un sottogruppo di donne non randomizzate in quanto affette da sclerosi multipla. La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia infiammatoria demielinizzante che colpisce soggetti di giovane età, con una prevalenza femminile rispetto al sesso maschile di circa 3 a 1; sono dunque una proporzione considerevole le pazienti affette da SM in età riproduttiva.

Scopo dello studio

Gli obiettivi dello studio sono:

- promozione di un percorso diagnostico terapeutico personalizzato che parta dalla consulenza preconcezionale della paziente affetta in terapia con farmaci specifici, alle gestione ostetrica, neurologica e psicologica combinata in gravidanza e nel puerperio;
- valutazione dell'outcome materno-neonatale nelle pazienti affette sia nel caso di esposizione che di non esposizione ai farmaci utilizzati.

Il primo obiettivo risponde a due esigenze: quello di promuovere il counselling preconcezionale alle pazienti che accedono allo studio e quello di garantire il miglior percorso di supporto – attraverso un approccio multidisciplinare – alle pazienti affette da SM. Il counselling preconcezionale è stato infatti riconosciuto come efficace nel prevenire anomalie congenite (2), soprattutto in donne appartenenti a fasce di rischio elevato, come le pazienti affette da SM (3-4).

Il secondo obiettivo si prefigge di valutare nel contesto della regolare pratica clinica – in maniera completamente prospettica – l’andamento della gravidanza raccogliendo dati sia neurologici, che psicologici, che ostetrico-neonatali.

Il presente studio ha quindi il potenziale per migliorare l’outcome materno e fetale e contribuire ad aggiungere al bagaglio scientifico attuale dati circa il potenziale teratogeno dei farmaci per la SM, fornendo anche una valutazione del peso psicologico di una gravidanza nelle pazienti affette da tale malattia.

Metodi

Le procedure dello studio – ideato in collaborazione con il dipartimento di Ostetricia e Ginecologia – iniziano in tutte le pazienti affette da SM che richiedono informazioni in merito a una gravidanza o manifestano il desiderio di una ricerca di gravidanza. In tale occasione vengono illustrate le procedure dello studio e viene chiesto un consenso al trattamento dei dati personali.

Qualora la paziente accetti di partecipare allo studio effettuerà una valutazione di *baseline* (prima visita) comprendente:

- visita neurologica in cui verranno raccolti dati circa la storia clinica della paziente e verrà effettuato un esame obiettivo neurologico;
- consulenza con una ginecologa esperta in teratogenesi che discuterà con la malata e, se richiesto, il partner i rischi preconcezionali principali con particolare riferimento alla SM e alla terapia in questione (saranno prescritti alla coppia gli esami preconcezionali esenti come previsto dal Decreto Bindi del 1998 e suggerite eventuali vaccinazioni, nonché l’assunzione di acido folico);
- colloquio e valutazione con una psicologa comprendente test standardizzati che esplorano il grado di ansia di tratto e stato, depressione, autostima di base e stile di attaccamento (qualora le pazienti volessero, verrà loro offerta la possibilità di proseguire il percorso psicologico di accompagnamento alla gravidanza e alla maternità con sedute individuali o di gruppo, il cui contenuto non verrà preso in considerazione nel presente studio).

Se avviene il concepimento, lo stesso approccio multidisciplinare verrà utilizzato per seguire la paziente durante la gravidanza, in particolare:

- *10^a-12^a settimana gestazionale*
 - valutazione neurologica, comprendente dati circa l’andamento della patologia ed esame obiettivo;
 - valutazione ginecologica con ecografia del I trimestre come da linee guida SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica) del 2010 e prescrizione degli esami, come da decreto ministeriale ed eventuali altri esami necessari in base a indicazioni cliniche.

- *20^a-24^a settimana gestazionale*
 - valutazione neurologica, comprendente dati circa l'andamento della patologia ed esame obiettivo;
 - valutazione ginecologica con ecografia ostetrica del II trimestre come da linee guida SIEOG e prescrizione esami previsti dal decreto ministeriale ed eventuali altri esami necessari in base a indicazioni cliniche;
 - colloquio psicologico e ripetizione dei test psicometrici.
- *28^a-32^a settimana gestazionale*
 - valutazione ginecologica con ecografia ostetrica del III trimestre come da linee guida SIEOG e prescrizione esami previsti dal decreto ministeriale ed eventuali altri esami necessari in base a indicazioni cliniche.
- *34^a-36^a settimana gestazionale*
 - Valutazione ginecologica con ecografia ostetrica per la valutazione della crescita fetale e prescrizione esami necessari in base a indicazioni cliniche.
- *Al momento del parto*
 - raccolta dei dati su epoca gestazionale al parto, tipo di parto e relative indicazioni, utilizzo di analgesia peridurale, complicanze ostetriche al parto, dati neonatali (punteggio APGAR, peso, pH venoso ombelicale, presenza anomalie congenite e altre complicanze neonatali).
- *Dopo sei mesi dal parto*
 - valutazione neurologica della donna, comprendente dati circa l'andamento della patologia ed esame obiettivo;
 - ripetizione dei test psicometrici e colloquio strutturato con la donna/la coppia per la raccolta di dati sullo sviluppo del bambino (sonno, alimentazione, sviluppo motorio, tolleranza alla frustrazione, relazione con i genitori). Nei casi in cui emergessero difficoltà sarà offerto un intervento di sostegno psicologico per la donna e il bambino;
 - valutazione allattamento materno, motivazione sospensione e/o effetti collaterali sul neonato;
 - raccolta di alcuni parametri biometrici del neonato e dati sui bilanci di salute effettuati dal pediatra di base.

Conclusioni

Nella letteratura scientifica esistono ancora pochi studi in merito alla gravidanza nella paziente affetta da sclerosi multipla (5-6). Dubbi e incertezze su quando intraprendere la gravidanza, quale terapia effettuare e poco o nulla è noto sugli aspetti psicologici legati al procreare in una donna affetta da una patologia come la SM tutto ciò si traduce spesso nella decisione di non intraprendere una gravidanza, tanto che oltre un terzo delle malate con SM che non hanno avuto figli ha definito la presenza della malattia come il motivo alla base di tale decisione (7).

La multidisciplinarietà dello studio ha il potenziale di mettere in luce tali aspetti e migliorare la qualità di vita delle pazienti affette in gravidanza e la salute del neonato.

Bibliografia

1. Lo Studio Acido Folico. Attivato nella Regione Veneto l'RCT per la prevenzione delle malformazioni congenite finanziato dall'AIFA. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2009;16(3):122-6.
2. Saravelos SH, Regan L. The importance of preconception counseling and early pregnancy monitoring. *Semin Reprod Med* 2011;29(6):557-68.
3. Borisow N, Döring A, Pfueller CF, Paul F Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy. *EPMA J* 2012;3(1):9.
4. Tieu J, Middleton P, Crowther CA. Preconception care for diabetic women for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8(12):CD007776.
5. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5(5):247-53.
6. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: A systematic review. *Neurology* 2012;79(11):1130-5.
7. Alwan S, Yee I, Dybalski M, Guimond C, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler* 2013;19(3):351-8.

IPOTIROIDISMO E GRAVIDANZA: RISCHIO DI MALFORMAZIONI CONGENITE

Federica Quintarelli (a), Francesca Baldi (b), Andrea Fabbri (c)

(a) *Unità Operativa Complessa di Endocrinologia, Polo Ospedaliero S. Eugenio, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università Tor Vergata, Roma*

Introduzione

L'ipotiroidismo è una sindrome clinica caratterizzata da una insufficiente azione degli ormoni tiroidei a livello dei tessuti che causa un rallentamento generalizzato di tutti i processi metabolici.

Nella maggior parte dei casi, la causa è un deficit di produzione di ormoni tiroidei, la tiroxina (T4) e la triiodotironina (T3) e, solo raramente, è conseguenza di un ridotto effetto degli ormoni stessi sui tessuti periferici

L'ipotiroidismo rappresenta la più frequente alterazione endocrina della donna in età fertile e si riscontra in gravidanza con un'incidenza 100 volte superiore rispetto alla condizione di ipertiroidismo (1, 2).

Numerose evidenze suggeriscono che l'ipotiroidismo in gravidanza, se non trattato, è in grado di interferire negativamente sulla prognosi riproduttiva aumentando il rischio sia di esiti avversi, sia di alterazioni importanti e spesso permanenti dello sviluppo prenatale.

Infatti, in caso di ipotiroidismo in gravidanza, numerose sono le complicanze, sia per la madre che per il feto, associate a questa patologia: ipertensione materna con o senza pre-eclampsia, distacco della placenta, aborto spontaneo, parto pretermine, emorragia post-partum, basso peso alla nascita, mortalità neonatale, compromissione nello sviluppo intellettuale e fisico del feto, nonché aumentato rischio di malformazioni congenite (3, 4).

Pertanto, una diagnosi precoce e il corretto trattamento dell'ipotiroidismo, sia durante che in previsione di una gravidanza, risultano di cruciale importanza (5, 6).

Fisiologia della tiroide in gravidanza

La ghiandola tiroidea interagisce con il sistema riproduttivo femminile sia durante la gravidanza che in condizioni extra-gravidiche e un'adeguata funzionalità tiroidea è necessaria per assicurare il successo riproduttivo

La gravidanza, a sua volta, influenza profondamente la funzione tiroidea determinando modificazioni funzionali volte ad assicurare un'adeguata quantità di ormoni tiroidei alla madre e al feto attraverso molteplici fenomeni di adattamento (7):

- La stimolazione della tiroide da parte della β -hCG (*β -human Chorionic Gonadotropin*) aumenta la produzione di ormoni tiroidei (8). La β -hCG, a causa della sua elevata somiglianza nella struttura molecolare con il TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*), è in grado di stimolare la sintesi di T4 (9) fino al raggiungimento di valori ematici 1,5 volte superiori rispetto alle donne non in gravidanza (10). Inoltre si può verificare un aumento del volume della tiroide (8).

- L'aumento degli estrogeni circolanti determina un aumento della sintesi epatica di TBG (*Thyroxine-Binding Globulin*) (8, 11) che raggiunge livelli doppi rispetto ai precedenti, con aumento del numero di siti di legame per il T4; di conseguenza, la concentrazione di ormoni tiroidei liberi (FT4 e FT3) diminuisce. Questa diminuzione stimola una maggiore produzione di TSH che, a sua volta, stimola il rilascio di T4 e T3;
- L'aumentata filtrazione glomerulare in gravidanza determina una aumentata escrezione urinaria degli ioduri, che raggiungono i 250 µg/die, stimolando, con un meccanismo a feedback, la produzione di ormoni tiroidei.

Pertanto, la gravidanza determina un diverso quadro funzionale tiroideo, sia per l' aumento della produzione di T3 e, soprattutto, T4, sia per l'azione TSH-simile della β-hCG.

I meccanismi fisiologici di adattamento della funzione tiroidea rivestono notevole importanza perché fino alla 11^a-15^a settimana di gravidanza la tiroide del feto non è ancora formata, pertanto il feto necessita degli ormoni tiroidei materni per sviluppare i suoi organi e apparati, primo fra tutti il sistema nervoso centrale.

In presenza di patologie tiroidee preesistenti, anche in forma subclinica, questi importanti adattamenti non si verificano in maniera corretta: la donna non riesce a far fronte alla aumentata richiesta di produzione ormonale con conseguente carenza di ormoni tiroidei a carico del feto.

Cause di ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è classificato in base all'eziopatogenesi in primario, quando è causato da insufficienza della ghiandola tiroidea per difetti congeniti (agenesia, disgenesia, ectopia, carenza iodica, passaggio transplacentare di farmaci o anticorpi, resistenza al TSH), oppure acquisiti (processi autoimmuni come la tiroidite di Hashimoto, processi infiammatori o degenerativi e cause iatrogene come la tiroidectomia, la terapia con radioiodio o l'azione di farmaci come il litio e l'amiodarone e ancora la carenza di iodio); è definito secondario quando è dovuto a deficit del TSH (di origine ipofisaria) e terziario quando è conseguente al deficit di TRH (di origine ipotalamica); la forma periferica è causata da deficit recettoriali che portano a una resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei.

La terapia dell'ipotiroidismo, indipendentemente dalla sua causa, è una terapia sostitutiva dell'ormone carente, basata sulla somministrazione di levo-tiroxina (L-T4) come farmaco di prima scelta perché, oltre ad avere una lunga emivita che ne consente un'unica somministrazione giornaliera per via orale, può essere convertita in T3, mimando in tal modo l'azione della T4 nativa.

La prevalenza dell'ipotiroidismo in gravidanza è stimato intorno allo 0,3-0,5% per l'ipotiroidismo conclamato e 2-3% per l'ipotiroidismo subclinico.

La tiroidite autoimmune o di Hashimoto è la causa più comune di ipotiroidismo in gravidanza (2), secondaria solo all'ipotiroidismo da carenza di iodio nelle aree endemiche, che rimane la causa principale di ipotiroidismo sia conclamato che subclinico a livello mondiale (12). Altre cause comprendono l'ablazione con radioiodio o tiroidectomia per il trattamento dell'ipertiroidismo o di un tumore della tiroide, Ipotiroidismo Congenito (IC) o raramente ipofisite linfocitaria. Infine alcuni farmaci, come la rifampicina e la fenitoina, interferiscono negativamente con il metabolismo tiroideo.

Tiroidite di Hashimoto

È un'affezione cronica su base autoimmunitaria, ma ad eziopatogenesi ancora ignota, spesso associata alla presenza di gozzo, che quasi costantemente sfocia in ipotiroidismo. Il segno patognomonico è la presenza in circolo di autoanticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e/o anti-tireoglobulina (anti-Tg), ma possono essere presenti anche anticorpi antirecettore del TSH (TRAb). Il passaggio transplacentare degli anticorpi e in particolare dei TRAb può interferire con l'inizio della funzione tiroidea nella ultima fase della vita fetale: ne risulta una forma di IC neonatale subclinico, comunque diagnosticabile da parte dello screening neonatale, che però può sfociare in un serio deficit intellettivo se non trattato tempestivamente.

Nelle donne non gravide, non è necessario instaurare alcuna terapia finché la funzionalità tiroidea è adeguata, e un lieve gozzo può essere comunque considerato fisiologico in gravidanza. Nei casi di ipotiroidismo subclinico o conclamato in gravidanza, il rischio per la madre e per il feto è molto maggiore e pertanto è richiesto il trattamento con L-tiroxina per ripristinare al più presto la condizione di eutiroidismo.

Carenza o eccesso di iodio

Un presupposto fondamentale per un'adeguata funzione tiroidea è la presenza di sufficienti quantità di iodio. Infatti, sia il deficit che l'eccesso di iodio possono causare ipotiroidismo.

Il deficit iodico, da carente apporto alimentare, non solo determina il gozzo ma può causare, nelle aree di endemia grave, IC con cretinismo (la forma più grave), deficit dell'accrescimento e intellettivo, aumentata frequenza di aborti spontanei e, mortalità perinatale. La misurazione della ioduria consente di individuare le aree endemiche di grado lieve moderato e grave (tra 50 e 100, tra 25 e 50, e <25 µg/g creatinina). Le aree maggiormente colpite sono quelle montane (Alpi, Ande, Hymalaia). Il gozzo endemico può essere eradicato mediante iodoprofilassi; il miglior metodo è l'uso del sale da cucina addizionato con iodio. La carenza endemica di iodio è tuttora un problema di salute globale in vaste aree interne dell'Africa, America Latina e Asia; in Europa e in Italia, in particolare nell'arco alpino, ha rappresentato un problema drammatico sino alla diffusione di migliori stili alimentari e del consumo di sale iodato. Attualmente in Italia persiste una situazione di iodocarenza lieve in una consistente minoranza della popolazione, con possibili ripercussioni sulla salute della generazione futura; pertanto il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità promuovono da anni il consumo di sale iodato (www.iss.it/osnami/).

La dose giornaliera raccomandata per garantire una normale ormonosintesi è di 150 µg/die. A causa dell'aumentato fabbisogno di iodio in gravidanza, tutte le donne che programmano una gravidanza o che sono già in gravidanza dovrebbero assumere 250 µg/die di iodio; lo stesso vale per le donne che stanno allattando, in quanto la funzione tiroidea è importante per la crescita neonatale. Come già menzionato, esiste un rischio di ipotiroidismo anche da eccesso di iodio: lo *Scientific Committee on Food* ha definito un limite massimo tollerato di assunzione nell'adulto pari a 600 µg/die (13). Pertanto, anche un'eccessiva supplementazione iodica in gravidanza può essere dannosa per il feto e causare un IC: un recente studio riporta i casi di 3 neonati affetti da IC in cui i livelli ematici di iodio erano circa 10 volte superiori rispetto a quelli dei neonati sani (14).

L'ipotiroidismo subclinico è la forma più subdola e più diffusa associata all'apporto inadeguato di iodio. Si tratta di una condizione, generalmente asintomatica nell'adulto, caratterizzata da aumentati livelli di TSH (> 3 mIU/L) in presenza di concentrazioni normali di FT4 e FT3. L'ipotiroidismo subclinico non viene diagnosticato correttamente nel 25% dei casi,

corrispondente allo 0,5-0,8% delle gravidanze (12, 15) ed è comunque un fattore di rischio per la gravidanza (aumentato rischio di aborto) e per il concepito.

Infine, è ancora da valutare completamente il ruolo degli interferenti endocrini, sostanze naturali o di sintesi che possono alterare l'equilibrio endocrino e diffuse ampiamente negli alimenti e nell'ambiente (area tematica Interferenti endocrini <http://www.iss.it/inte>): diversi interferenti endocrini (es. contaminanti lipofili persistenti come i ritardanti di fiamma bromurati o l'etilene tiourea, metabolita ambientale di fungicidi) alterano la funzione tiroidea riducendo la capacità di utilizzare lo iodio (16).

Ipotiroidismo congenito

L'IC è una condizione caratterizzata da carenza di ormoni tiroidei che si riscontra alla nascita e che si manifesta nei mesi successivi con ritardo dello sviluppo psicofisico. Molti fattori genetici e ambientali sono implicati nella sua eziologia. Viene suddiviso in ipotiroidismo primario, che comprende circa il 95% dei casi, quando il difetto è riconducibile alla tiroide, e viene ulteriormente differenziato in permanente e transitorio: si parla di IC permanente nei casi di disgenesia della tiroide (85%) e di disormonogenesi (15%), mentre l'IC transitorio è causato principalmente da deficit o eccesso di iodio durante la gravidanza, passaggio transplacentare di anticorpi anti-tiroidei, o l'assunzione materna di farmaci anti-tiroidei. L'incidenza della patologia al giorno d'oggi si aggira intorno a 1:2000-4000 neonati. Questa patologia rappresenta una delle più comuni cause prevenibili di ritardo mentale nei bambini e alcuni studi hanno dimostrato che esiste un rapporto inverso tra l'età al momento della diagnosi e il Quoziente Intellettivo (QI) (17). Inoltre, come emerso da ulteriori studi, i bambini affetti da IC risultano più suscettibili alla comparsa di malformazioni congenite. La maggior parte dei bambini affetti da ipotiroidismo subclinico non manifestano i sintomi e segni tipici dell'ipotiroidismo, pertanto è importante un controllo accurato dei nuovi nati per intervenire tempestivamente con la terapia adeguata e prevenire le sequele sia fisiche che neuropsicologiche. In Italia esiste un programma di screening, divenuto obbligatorio nel 1992, che prevede l'integrazione di screening neonatale, diagnosi, trattamento, follow-up e sorveglianza a livello nazionale. Il Registro Nazionale dei bambini affetti da IC (RNIC) è stato istituito nel 1987 ed è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (18).

Ferro e funzione tiroidea materna

Recentemente alcuni studi hanno posto la loro attenzione sull'importanza del deficit di ferro come fattore predittivo per l'ipotiroidismo in gravidanza, in particolare nelle aree con lieve carenza iodica. Si suppone infatti che la carenza di ferro riduca la sensibilità alla stimolazione da parte del TRH per la formazione degli ormoni tiroidei, che quindi verrebbero prodotti in quantità minore. Inoltre, il deficit di ferro potrebbe causare un'alterazione della tireoperossidasi, limitando, quindi, la sintesi di ormoni con conseguente riduzione dei livelli di T4 e T3 circolanti (19). La supplementazione con ferro è in grado di correggere questo tipo di ipotiroidismo, la cui importanza potrebbe non essere trascurabile nella popolazione italiana con iodocarenza lieve.

Esposizione a interferenti endocrini

È stato ampiamente dimostrato che lo iodio non è il solo fattore esogeno capace di alterare l'omeostasi tiroidea. Sono state individuate infatti numerose sostanze chiamate interferenti tiroidei, che rientrano nella categoria dei cosiddetti interferenti endocrini, in grado di interferire

con la normale funzione tiroidea (20) agendo a vari livelli, alterando il metabolismo e il trasporto degli ormoni tiroidei o sostituendoli a livello recettoriale, influenzando l'espressione dei geni da essi regolati.

Rientrano nel gruppo degli interferenti tiroidei alcune sostanze chimiche rilasciate nell'ambiente come pesticidi organofosforici, bisfenolo A, ftalati, PCB e diossine; questi ultimi sono anche in grado di oltrepassare la barriera placentare (21).

La fase della gravidanza e dello sviluppo fetale sono particolarmente delicate e più sensibili agli insulti esterni che interferiscano con l'attività tiroidea. Studi su modelli animali dimostrano che alcune di queste sostanze possono avere potenziali effetti teratogeni sulla progenie, essendo in grado di determinare alterazioni cliniche o subcliniche dello sviluppo neurocomportamentale sia in maniera diretta, ma anche interferendo con l'azione di ormoni tiroidei che regolano la maturazione di specifiche aree cerebrali (22).

Diagnosi dell'ipotiroidismo in gravidanza

Generalmente l'ipotiroidismo in gravidanza è asintomatico; tuttavia, la diagnosi clinica è resa più difficile dalla sovrapposizione tra sintomi dell'ipotiroidismo e alcuni disturbi frequenti nella gravidanza normale, come incremento ponderale, secchezza della cute, ritenzione idrica, stipsi, astenia e riduzione della capacità di concentrazione.

Al di là dei segni e dei sintomi classici della malattia, la diagnosi si basa su specifici parametri ematochimici: livelli di TSH elevati nel siero indicano un ipotiroidismo primario mentre i livelli di FT4 consentono di distinguere l'ipotiroidismo subclinico (livelli normali) da quello conclamato (TSH >10 mIU/L). L'origine autoimmune dell'ipotiroidismo viene confermata dalla quantificazione degli anticorpi anti-TPO e anti-Tg ed eventualmente dagli anticorpi anti recettore del TSH.

Altrettanto importante è il controllo ecografico dell'accrescimento fetale, vista la maggior incidenza di ridotto accrescimento in madri ipotiroidiche non trattate o nei casi in cui la terapia è stata iniziata in fase gestazionale avanzata

Idealmente, un controllo della funzione tiroidea sarebbe raccomandabile in tutte le donne, anche se asintomatiche, che programmano una gravidanza, con l'obiettivo di trovarsi in una condizione di eutiroidismo al momento del concepimento.

Aspetti neonatali e fetali dell'ipotiroidismo materno

Il sistema nervoso fetale può subire danni per la mancanza di ormoni tiroidei di origine materna nelle prime settimane di gestazione, in particolare nel primo trimestre infatti, nel feto, solo a partire dalla 15^a settimana di gestazione la tiroide diventa funzionante e l'asse ipofisi-tiroide si rende indipendente da quello materno (il TSH materno non supera la barriera placentare). Gli unici fattori materni che possono influenzare la tiroide fetale sono gli anticorpi materni e in particolare gli anticorpi anti-recettore del TSH che possono stimolarne o bloccarne l'attività.

I risultati di diversi studi indicano che le prime fasi dello sviluppo del sistema nervoso centrale necessitano di un adeguato trasporto placentare di T4 (23, 24).

Diversi studi hanno confermato che i figli di madri con livelli sierici di T4 al di sotto del 10° percentile del range di riferimento alla fine del primo trimestre, hanno avuto un alterato sviluppo intellettuale, pur in presenza di livelli di TSH nella norma (ipotiroidismo subclinico) (24, 25), ritardo psicomotorio e mentale (26, 27).

In aree endemiche di carenza di iodio moderata grave si osserva una significativa riduzione del QI nell'infanzia, prevenibile mediante implementazione alimentare dello iodio durante la gravidanza. Uno studio effettuato negli Stati Uniti ha mostrato che bambini nati da donne ipotiroidiche non trattate avevano un QI sette punti al di sotto della media rispetto a bambini nati da donne con tiroide normofunzionante (28).

Anche la presenza di un ipotiroidismo subclinico all'inizio della gravidanza è stato ugualmente associato alla compromissione dello sviluppo intellettuale e psicomotorio del feto (29), prevenibile con il trattamento con L-tiroxina (28, 30). Tuttavia uno studio recente controllato randomizzato non avvalorava tale affermazione (31).

Il ruolo dell'autoimmunità tiroidea è risultato negli ultimi anni come fattore più frequentemente associato a malfunzionamento della ghiandola tiroidea (ipotiroidismo subclinico o lieve) e può rimanere latente per lungo tempo o addirittura non diagnosticato.

La tiroidite di Hashimoto può portare ad un ipotiroidismo che colpisce contemporaneamente la madre, il feto, e transitoriamente anche il neonato, come è stato descritto in pazienti con tiroidite autoimmune che avevano titoli molto elevati di anticorpi anti tiroide nel siero, capaci di bloccare la funzione tiroidea della madre, del feto e del neonato (32). In questi casi, la somministrazione di L-tiroxina alla madre e al neonato previene l'insorgere di danni neurologici e consente il raggiungimento di un quoziente intellettivo normale.

Le donne con positività per anticorpi anti-perossidasi (anti-TPO) possono avere un aumentato rischio di aborto spontaneo durante il primo trimestre di gravidanza (33), di parto pretermine (34) e di prole con compromissione dello sviluppo cognitivo (30, 35).

Questi studi rivestono una grande importanza clinica e ribadiscono l'importanza di un accurato controllo dei valori tiroidei che devono essere valutati in base ai range di norma trimestre-specifici: nel primo trimestre il livello superiore della norma per il TSH è di 2,5 mIU/L, mentre nel secondo e terzo trimestre è rispettivamente di 3,0 mIU/L e 3,5 mIU/L.

Negli ultimi anni molti studi si sono concentrati sull'associazione tra ipotiroidismo congenito e aumentata frequenza di malformazioni congenite. È stato dimostrato che l'aumentata frequenza di malformazioni congenite si riscontra più frequentemente in pazienti con IC transitorio piuttosto che in quelli con IC permanente (36).

Risulta di grande interesse lo studio del gruppo italiano di Olivieri *et al.* (37) che ha analizzato i dati dell'RNIC dal 1991 al 1998. Questo studio ha messo in evidenza che la prevalenza di malformazioni congenite in questi pazienti (8,4%) era più di 4 volte maggiore rispetto a quella della popolazione italiana (1-2%), confermando i dati già ottenuti da altri studi su bambini affetti da IC a livello mondiale (38, 39). La forte associazione dimostrata tra IC e altre malformazioni congenite riguarda soprattutto la comparsa di malformazioni multiple, con maggiore frequenza di malformazioni cardiache, seguite da malformazioni oculari e del sistema nervoso.

Un altro studio condotto dal 2006 al 2010 ad Hamadan, in Iran, ha evidenziato come, sui 150 neonati con IC individuati, il 20% presentasse anomalie congenite associate, di cui la più frequente era la Sindrome di Down (SD) con una prevalenza dell'8%, valore molto superiore a quello riferito alla popolazione generale del 0,12% (40). Da quanto emerge dai dati forniti dalla letteratura è importante notare che la prevalenza dell'IC è aumentata nei pazienti con SD. Anche questo studio conferma l'aumentata prevalenza (4,9%) di difetti cardiaci nei bambini affetti da IC rispetto alla popolazione generale come riportato anche da El Kholy in Egitto (9,09%) (41), Kreisner in Brasile (10,5%) (42), Olivieri (5,5%) in Italia (37), Gu (8,9%) in Giappone (43).

Lo sviluppo di displasia dell'anca, presente nel 2% dei pazienti dello studio di Razavi (38), è un'altra anomalia congenita di frequente riscontro in associazione all'IC.

Risultati simili sono stati ottenuti anche da uno studio prospettico condotto in Cina da Su *et al.* (44) che hanno esaminato i valori di TSH e FT4 di 1017 donne incinte nelle prime 20

settimane di gestazione, suddivise in 6 gruppi in base ai dosaggi ormonali che configuravano 6 diversi quadri clinici, per esaminare gli effetti dei 6 tipi di disfunzione tiroidea materna sullo sviluppo fetale. In questo studio sono stati individuati 43 neonati con malformazioni. Le malformazioni di più frequente riscontro (16/43) interessavano il sistema circolatorio, in particolare malformazioni cardiache (14/16). È emerso che nel gruppo dell'ipotiroidismo conclamato (0,9%) le malformazioni più frequenti erano a carico dell'apparato circolatorio, nel gruppo dell'ipotiroidismo isolato invece comparivano più spesso malformazioni dell'apparato muscolo scheletrico; nel gruppo dell'ipotiroidismo subclinico è stata registrata una maggiore associazione con parto pretermine, distress fetale, basso peso alla nascita, ridotto sviluppo della visione e ritardo nello sviluppo neurologico (44).

Quindi le malformazioni più frequenti riguardano l'apparato cardio-vascolare che, insieme al sistema nervoso centrale, rappresenta una delle strutture che si formano precocemente durante lo sviluppo embrionale attraverso un meccanismo promosso dagli ormoni tiroidei. Lo stesso discorso vale anche per le malformazioni muscolo-scheletriche che potrebbero essere dovute dalla carenza di ormoni tiroidei che svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo di muscoli e ossa (45). Appare chiaro quindi il ruolo chiave del T4 materno per un corretto sviluppo fisico e neuropsicologico del feto.

Trattamento

Le linee guida della *Endocrine Society* raccomandano il trattamento con levotiroxina (L-tiroxina) dell'ipotiroidismo nelle donne in gravidanza, anche subclinico (46). In caso di gravidanza in una donna ipotiroidea la dose di L-tiroxina dovrebbe essere aumentata il prima possibile tra il 30-50% della dose assunta prima della gravidanza al fine di ottenere livelli di TSH < 2,5 mIU/L e livelli di T4 superiori di almeno 1,5 volte rispetto al limite minimo di prima della gravidanza. Per un ottimale assorbimento del farmaco, la L-tiroxina deve essere assunta a digiuno circa 45 minuti prima dell'assunzione di qualsiasi cibo o bevanda, caffè incluso, o altri medicinali. Inoltre, supplementi a base di calcio, ferro e complessi multivitaminici dovrebbero essere assunti a circa 4 ore di distanza dalla somministrazione di levotiroxina, in quanto possono ridurre l'assorbimento del farmaco.

La dose iniziale di levotiroxina è di 1,5 µg/kg BW (*Body Weight*) e deve essere corretta ogni 4 settimane sulla base dei valori di TSH. Nelle donne che sono già in trattamento con levotiroxina, il dosaggio dovrebbe essere subito aumentato all'incirca del 30% alla conferma dello stato di gravidanza; inoltre i livelli di TSH e FT4 dovrebbero essere controllati ogni 8 settimane e la terapia adeguata di conseguenza per le esigenze di ogni singola paziente. È opportuno porre una particolare attenzione nel trattamento delle pazienti affette da tiroidite autoimmune. In queste gestanti, la fisiologica immunosoppressione della gravidanza può favorire una modesta ripresa funzionale della tiroide, pertanto, nel terzo trimestre si può ridurre la dose aggiuntiva di L-tiroxina necessaria per mantenere il TSH nel range di normalità; in nessun caso, tuttavia, può giustificarsi la sospensione della terapia. Dopo il parto, il TSH andrebbe controllato ogni 6-8 settimane e il dosaggio di L-tiroxina può tornare generalmente al dosaggio preconcezionale.

Sebbene la levotiroxina venga escreta nel latte materno, l'allattamento non è contrindicato, perché i livelli riscontrati nel latte sono troppo bassi per interferire con la funzione tiroidea del neonato (47, 48).

I benefici del trattamento con L-tiroxina in gravidanza sono stati dimostrati da molteplici studi, che mostrano la riduzione dell'incidenza di aborti e parti prematuri in donne con anticorpi positivi a valori simili a quelli di donne eutiroidee (49) e una ridotta incidenza di effetti avversi ostetrici quando viene raggiunto e mantenuto l'eutiroidismo (15, 46). Infine, è importante

sottolineare che, a fronte di considerevoli benefici, la terapia con L-tiroxina ai dosaggi sopraindicati non comporta alcun effetto collaterale per la madre e per il feto.

Conclusioni

I dati forniti dagli studi esaminati confermano l'importanza dello screening della funzione tiroidea materna durante la gravidanza, la necessità di trattamenti terapeutici tempestivi e adeguati, sottolineano gli effetti benefici della iodoprofilassi e forniscono la base per nuove ricerche volte a inquadrare in modo più chiaro il ruolo della disfunzione tiroidea materna nella comparsa di malformazioni e alterazioni dello sviluppo nel feto.

Bibliografia

1. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003;9:149-61.
2. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1984;21:265-70.
3. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349-53.
4. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45.
5. Budenhofer BK, Ditsch N, Jescheke U, Gartner R, Toth B. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287(1):1-7.
6. Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, *et al.* Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:276.
7. Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(4):824-31.
8. Pearce EN, *et al.* Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract* 2008;14(1):33-9.
9. de Escobar GM, *et al.* The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin Perinatol* 2008;32(6):380-386.
10. Rashid M, Rashid MH. Obstetric management of thyroid disease. *Obst Gynecol Surv* 2007;62(10):680-688 quiz 691.
11. Loh JA, *et al.* The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009;19(3):269-275.
12. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, Mitchell ML. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35(1):41-6.
13. European Commission Health & Consumer Protection Directorate. *Opinion of Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine*. Scientific co-operation and networks Scientific Committee on Food; 2002. Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out146_en.pdf; ultima consultazione 12/11/13.
14. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, Pino S, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr* 2012;161(4):760-2.

15. Glinoe D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9(10):403-11.
16. Baldi F, Mantovani A. A new database for food safety: EDID (Endocrine disrupting chemicals - Diet Interaction Database). *Ann Ist Super Sanita* 2008;44(1):57-63.
17. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972;81(5):912-5.
18. Sorcini M, Balestrazzi P, Grandolfo ME, Carta S, Giovannelli G. The National Register of infants with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Italy. *J Endocrinol Invest* 1993;16(8):573-7.
19. Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3436-40.
20. Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid* 1998;8(9):827-56.
21. Andra SS, Makris KC. Thyroid disrupting chemicals in plastic additives and thyroid health. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2012;30(2):107-51.
22. Calamandrei G, La Rocca C, Venerosi Pesciolini A, Mantovani A (Ed.). *Interferenti endocrini: valutazione e prevenzione dei possibili rischi per la salute umana*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/18).
23. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):3975-87.
24. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, Hooijkaas H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Jaddoe VV, Visser W, Steegers EA, Verhulst FC, de Rijke YB, Tiemeier H. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4227-34.
25. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(2):149-55.
26. Fisher DA. Clinical review 19: Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(3):523-9.
27. Tomita Y, Ishiguro H, Shinagawa T, Kubota C, Shinohara O. Persistence of mild hyperthyrotropinemia after discontinuation of three-year course of low-dose L-thyroxine therapy in infants with borderline hypothyroidism. *Endocr J* 2003;50(4):379-84.
28. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341(8):549-55.
29. Teng W, Shan Z. Pregnancy and thyroid diseases in China. *Thyroid* 2011;21(10):1053-5.
30. Yu X, Shan Z, Teng W, et al. A prospective study on impact of subclinical hypothyroidism during pregnancy receiving levothyroxine treatment or not on neuropsychological development of the offspring. ITC 2010-1037. Presented at: 14th International Thyroid Conference; September 11-16, 2010; Paris, France.
31. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366(6):493-501. Erratum in: *N Engl J Med* 2012;366(17):1650.
32. Brown RS. Autoimmune thyroid disease in pregnant women and their offspring. *Endocr Pract* 1996;2(1):53-61.

33. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264(11):1422-5.
34. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):E920-4.
35. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, Donkers MM, Komprou IH, van Son MM, Vader HL. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3561-6.
36. Oakley GA, Muir T, Ray M, Girdwood RW, Kennedy R, Donaldson MD. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. *J Pediatr* 1998;132(4):726-30.
37. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiaco P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, D, Cordeddu V, Sorcini M; Study Group for Congenital Hypothyroidism. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):557-62.
38. Lazarus JH, Hughes IA. Congenital abnormalities and congenital hypothyroidism. *Lancet* 1988;2(8601):52.
39. Al-Jurayyan NA, Al-Herbish AS, El-Desouki MI, Al-Nuaim AA, Abo-Bakr AM, Al-Husain MA. Congenital anomalies in infants with congenital hypothyroidism: is it a coincidental or an associated finding? *Hum Hered* 1997;47(1):33-7.
40. Razavi Z, Yavarikia A, Torabian S. Congenital anomalies in infant with congenital hypothyroidism. *Oman Med J*. 2012 Sep;27(5):364-7.
41. El Kholy M, Fahmi ME, Nassar AE, Selim S, Elsedfy HH. Prevalence of minor musculoskeletal anomalies in children with congenital hypothyroidism. *Horm Res* 2007;68(6):272-5.
42. Kreisner E, Neto EC, Gross JL. High prevalence of extrathyroid malformations in a cohort of Brazilian patients with permanent primary congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2005;15(2):165-9.
43. Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other factors. *Thyroid* 2009;19(8):869-79.
44. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3234-41.
45. Van Vliet G, Larroque B, Bubuteishvili L, Supernant K, Léger J; Association of Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Sex-specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2009-13.
46. Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi AM, Beck-Peccoz P. Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(5):798-802.
47. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351(3):241-9.
48. El Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Int J Gen Med* 2012;5:227-30.
49. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2587-91.

DIFETTI DEL TUBO NEURALE NELLA REGIONE OROMIA, ETIOPIA: ESPERIENZA DEL ST. LUKE WOLISSO HOSPITAL

Giulia Bordi (a), Giulia Maria Di Marzio (b), Anna Berti (c, d, e), Donatella Caserta (a)

(a) *Dipartimento di Scienze Ostetrico-Ginecologiche e Scienze Urologiche, Università degli studi "Sapienza" di Roma, Roma*

(b) *Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università degli studi "Sapienza" di Roma, Roma*

(c) *Medici con l'Africa CUAMM, Padova*

(d) *St. Luke Hospital, Wolisso, South West Shewa, Ethiopia*

(e) *Clinica Pediatrica, DPMSC, Università degli studi di Udine, Udine*

Introduzione

I Difetti del Tubo Neurale (DTN) sono gravi malformazioni dovute ad anomalie di chiusura del tubo neurale che si verificano durante la quarta settimana di sviluppo embrionale, spesso incompatibili con la vita o risultanti in severe disabilità fisiche e mentali (1). I DTN possono presentarsi come malformazione isolata o far parte di sindromi specifiche, e si possono associare ad altre malformazioni o anomalie cromosomiche. L'anencefalia contribuisce per il 50%, la spina bifida per il 40% e l'encefalocele per il restante 10% dei casi.

Durante gli ultimi anni del XX secolo, sono state riscontrate significative differenze epidemiologiche tra Paesi industrializzati e Paesi sottosviluppati (2). Nell'Europa Occidentale l'incidenza dei nati vivi con DTN è notevolmente diminuita grazie alle moderne strategie di prevenzione primaria, alla possibilità di diagnosi prenatale entro la ventesima settimana di gestazione e al ricorso estremo all'interruzione volontaria della gravidanza (3). Inoltre, nei Paesi sviluppati i neonati affetti da anomalie che possono essere corrette chirurgicamente, vengono operati nelle prime ore di vita, limitando i danni spinali e il rischio di infezioni del sistema nervoso centrale.

Diversamente, in molti Paesi Sub-Sahariani, l'attenzione alla prevenzione e alle cure prenatali continua ad essere troppo debole, per cui i DTN rappresentano anomalie congenite invalidanti riscontrate frequentemente nei reparti pediatrici degli ospedali africani.

In Paesi come l'Etiopia, dove le più comuni cause di mortalità e morbidità sono rappresentate da patologie croniche come la tubercolosi, la malaria e l'HIV/AIDS, le patologie neurologiche non sono considerate prioritarie e gli interventi di neurochirurgia sono ancora limitati a causa di una scarsa disponibilità delle risorse (4).

Obiettivi

Gli obiettivi di questo studio sono stati quelli di: descrivere i DTN tra i nati al *St. Luke Wolisso Hospital* and *College of Nursing* della Regione Oromia in Etiopia e di verificarne il management pre- e post-natale in un contesto di risorse limitate; analizzare la prevalenza e la tipologia delle attività sanitarie svoltesi nel 2011 nell'ospedale di Wolisso e presso gli *Health Center*, postazioni sanitarie territoriali presidiate da personale infermieristico-ostetrico;

analizzare le problematiche dell'accesso ai servizi di cura prenatale e di educazione sanitaria, con particolare riguardo alla supplementazione periconcezionale di acido folico.

Materiali e metodi

Lo studio, di natura retrospettiva, è stato svolto presso la *Maternity Ward* e la *Neonatal Unit* del *St. Luke Wolisso Hospital*. Tra gennaio 2011 e dicembre 2011 sono stati raccolti i seguenti dati inerenti i neonati ricoverati presso l'unità di terapia intensiva: diagnosi di ingresso, età gestazionale, peso alla nascita, durata del ricovero, esito alla dimissione, malformazioni (classificate in base ai criteri dell'ICD10, sistema di "Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati). Per quanto riguarda i nati morti, sono stati annotati i seguenti dati: età e parità materna, decorso della gravidanza, accesso alle cure prenatali, presenza dell'attività cardiaca fetale al momento dell'arrivo in ospedale, modalità del parto, età gestazionale, peso alla nascita, malformazioni.

Il *St. Luke Catholic Hospital* è un ospedale di proprietà della Chiesa Cattolica Etiope, che lo gestisce con la collaborazione di medici con l'Africa-CUAMM (Collegio Universitario Aspiranti Medici Missionari) e il Ministero della Sanità della Regione Oromia, con un bacino d'utenza di 1.100.000 abitanti provenienti da regioni anche molto distanti. Dal punto di vista sanitario, il *St. Luke* è un ospedale considerato ad alta tecnologia per gli standard etiopi: è dotato di un laboratorio di analisi in grado di eseguire esami ematochimici e microbiologici, di un servizio di radiologia e di ecografia, di 5 sale operatorie, di una terapia intensiva neonatale e di un ambulatorio dedicato alle patologie croniche, quali tubercolosi e AIDS. Il personale medico-infermieristico applica costantemente le linee guida internazionali per la sanità in Paesi in via di sviluppo. L'ospedale conta complessivamente 192 posti letto (dei quali 60 appartenenti al dipartimento di pediatria) e comprende un *College of Nursing*, in cui vengono formati annualmente circa 30 nuovi infermieri, dopo un corso di studi della durata di 3 anni.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versione 16.0. Le caratteristiche categoriche e le variabili parametriche sono state analizzate con il test del χ^2 e il T-test, rispettivamente. I valori di P uguali o inferiori a 0,05 sono stati considerati indicatori di significatività statistica.

Risultati

Tra gennaio 2011 e dicembre 2011 sono stati registrati complessivamente 2822 parti, dei quali 2713 erano nati vivi e 109 nati morti. Il tasso di natimortalità è risultato pari a 3,86%.

Nello stesso periodo sono stati ricoverati 335 neonati nell'unità di terapia neonatale, dei quali 197 nati in ospedale e 138 di provenienza extraospedaliera.

Tra questi, 61 neonati (39 nati in ospedale e 22 di provenienza extraospedaliera) sono deceduti. Il tasso di mortalità neonatale per i nati in ospedale è risultato pari all'1,4%. Le principali cause di morte sono risultate l'asfissia (42% dei casi), la sepsi (24% dei casi) e la prematurità (21% dei casi), seguite dall'enterocolite necrotizzante e da complicanze cardiologiche.

Nell'ambito dei 2822 nati in ospedale, abbiamo registrato 16 casi di DTN, di cui 10 erano nati vivi e 6 nati morti. La prevalenza dei difetti della linea mediana è risultata significativamente superiore tra i nati morti rispetto ai nati vivi (0,37% vs 5,5%, $p < 0,0001$; *Odds Ratio*, OR: 15,75).

Dal confronto dei principali dati antropometrici alla nascita tra nati morti e nati vivi (Tabella 1) non emergono differenze statisticamente significative in termini peso alla nascita, tasso di prematurità e percentuale di neonati LBW (*Low Birth Weight*, < 2500 g).

Tabella 1. Confronto dei parametri antropometrici alla nascita tra nati vivi e nati morti con DTN

Parametro antropometrico	Nati vivi (n. 10)	Nati morti (n. 6)
Rapporto maschi/femmine	3,08	Non noto
Prematurità n, (%)	1 (10)	2 (33,3)
LBW n., (%)	3 (30)	2 (33,3)
Peso medio alla nascita (g±DS)	3080 ± 794	2400 ± 1451

Nell'ambito dei nati morti con DTN, 3 presentavano anencefalia isolata, 2 spina bifida associata ad idrocefalo e uno anencefalia in associazione a spina bifida. L'età media materna al momento del parto era di $25,7 \pm 5,9$ anni (range 19-35), mentre la parità media era di $2,3 \pm 3$ (range 0-7). Nel 33,3% dei casi era stata formulata una diagnosi di IUFD (*Intra-Uterine Fetal Demise*), mentre nel restante 66,7% dei casi era presente il battito fetale all'arrivo della donna in ospedale. Tre donne (50%) hanno partorito mediante taglio cesareo, mentre il restante 50% dei parti è stato espletato per via vaginale. Solo due donne (33,3%) si erano sottoposte a visite prenatali durante la gravidanza.

Tra i dieci casi di DTN nati vivi abbiamo registrato:

- 2 casi di spina bifida isolata (un caso di meningocele e un caso di mielomeningocele);
- 4 casi di spina bifida associata ad idrocefalo;
- 2 casi di spina bifida associata a malformazione intestinale;
- 1 caso di spina bifida associata ad ambiguità genitale;
- 1 caso di encefalocele.

Per quanto concerne l'outcome neonatale, 2 neonati sono stati trasferiti presso altro nosocomio, 1 neonato è deceduto dopo poche ore di vita, 1 neonato con spina bifida di grado lieve associata ad ostruzione intestinale è stato operato e dimesso dopo 21 giorni di ricovero, mentre i restanti 6 neonati sono stati dimessi dopo aver informato la famiglia sull'exitus a breve. La durata media del ricovero è risultata pari a 7,3 giorni (range 1-23).

Le attività sanitarie erogate nel 2011 presso il *St. Luke Wolisso Hospital* e presso gli *Health Center* distribuiti nel distretto di Wolisso sono state le seguenti:

- *St. Luke Wolisso Hospital*
 - 73.512 visite ambulatoriali
 - 7.490 visite prenatali
 - 2.822 parti (469 tagli cesarei)
 - 16.601 vaccinazioni
 - 9.456 ricoveri
 - 2.570 ricoveri pediatrici.
- *Health Centers nel distretto di Wolisso*
 - 78 pazienti assistiti
 - 73 prime visite prenatali
 - 86 visite prenatali ripetute
 - 88 vaccinazioni
 - 19 pazienti riferiti all'ospedale
 - 890 bambini monitorati nella crescita.

Dal confronto tra prestazioni sanitarie erogate in ospedale e a livello territoriale emerge un sistema sanitario fortemente ospedalocentrico mentre gli Health Centers possiedono ancora un ruolo minoritario nel garantire servizi preventivi e curativi quali l'educazione preconcezionale, il controllo prenatale, l'assistenza ai parti non complicati, le vaccinazioni, il follow-up neonatale, l'identificazione di pazienti da riferire all'ospedale.

Si è osservato che la grande maggioranza di visite ambulatoriali totali, di visite prenatali e di vaccinazioni è stata effettuata presso l'ospedale di Wolisso. Nello stesso periodo di studio, il numero totale di donne coinvolte in sessioni di educazione sanitaria è risultato pari a 2034 e le prime visite prenatali hanno rappresentato il 49% di quelle attese.

Discussione

Complessivamente, la prevalenza dei DTN osservati nel 2011 al *St. Luke Wolisso Hospital* è risultata pari a 5,7/1000 nati. Tale valore è significativamente superiore rispetto a quello registrato nei Paesi dell'Unione Europea, pari a 0,96/1000 nati secondo i dati EUROCAT (5).

I dati sulle anomalie congenite nei Paesi dell'Africa Sub-Sahariana riportati dall'attuale letteratura sono piuttosto limitati e il profilo epidemiologico dei DTN risulta molto variabile in base al grado di specializzazione dell'ospedale considerato (6).

È ben noto che la carenza di acido folico nelle prime fasi della gravidanza aumenta fortemente il rischio di aborto, parto pretermine, basso peso alla nascita e malformazioni congenite (7-9). Diversi studi hanno riportato una stretta correlazione fra bassi livelli sierici preconcezionali di folati e DTN (10). Un recente studio condotto nelle undici regioni che dividono l'Etiopia e comprendente 970 donne di età compresa tra i 15 e i 49 anni, ha evidenziato che il 46% di queste ultime presentava un severo deficit di folati (con concentrazioni plasmatiche inferiori a 4 ng/mL), mentre solo un terzo della popolazione femminile in età fertile mostrava una folatemia ottimale (11).

Il deficit di acido folico è dovuto principalmente ad un inadeguato intake dietetico, che è particolarmente evidente in un Paese in cui la malnutrizione cronica, e quindi la deficienza di proteine e vitamine, affligge quasi un terzo della popolazione femminile in età fertile (12). L'apporto dietetico dell'acido folico, sub-ottimale in condizioni normali e ancor più durante la gravidanza, è assolutamente insufficiente nelle popolazioni malnutrite che non seguono una dieta varia ed equilibrata ma piuttosto monotona, caratterizzata dal consumo predominante se non esclusivo di alcuni cereali e/o legumi.

Tuttavia il deficit di folati rappresenta anche la conseguenza di condizioni patologiche che aumentano il fabbisogno di folati o ne riducono l'assorbimento, quali l'anemia o il malassorbimento da parassitosi intestinali, che in Etiopia colpiscono rispettivamente il 30 e l'86% delle donne in età riproduttiva (12).

Il management dei DTN nei Paesi in via di sviluppo e in particolare nell'Africa Sub-Sahariana risulta limitato soprattutto dalla povertà, dalla analfabetizzazione e dalle credenze religiose della popolazione. I bambini con DTN sono considerati dalle famiglie una maledizione o una punizione divina e vengono spesso abbandonati. La chirurgia, che rappresenta il trattamento di scelta dei DTN, è accessibile solo ai ceti sociali più abbienti ed è gravata da un alto tasso di complicanze e decessi postoperatori (13). In Etiopia non esistono centri di riabilitazione, enti di sostegno o di integrazione sociale, e la quasi totalità dei pazienti viene dimessa con prognosi infausta. Nella nostra casistica, solo un neonato con spina bifida di grado lieve associata ad ostruzione intestinale è stato sottoposto ad intervento chirurgico e dimesso dopo 21 giorni di ricovero in terapia intensiva neonatale. I restanti casi inoperabili sono stati dimessi fornendo alle famiglie alcune indicazioni di management e informando i parenti

sull'exitus a breve termine. La totalità dei pazienti è stata persa ai successivi follow-up neonatali.

Da questo studio è emerso che solo il 33,3% delle pazienti in cui è stata diagnosticata una IUFD al momento del ricovero aveva effettuato una visita prenatale durante la gravidanza. Tale risultato conferma gli attuali dati presenti in letteratura secondo cui l'accesso delle donne ai servizi di *maternity care* è ancora estremamente limitato in molti Paesi dell'Africa Sub-Sahariana. Secondo i dati della *Ethiopia Demographic and Health Survey* (14), il 42,5% delle donne etiopi in gravidanza riceve cure prenatali (delle quali il 5,4% da parte di un medico, il 28,4% da parte di un'infermiera/ostetrica, e l'8,7% da parte di un *health extension worker*, operatore sanitario che fornisce servizi di assistenza medica e di prevenzione nelle comunità rurali) e solo il 19% esegue più di 4 visite prenatali durante la gravidanza, come raccomandato dalle linee guida della *World Health Organization*. L'età gestazionale media al momento della prima visita prenatale, inoltre, è risultata pari a 5,2 mesi, ben oltre l'epoca in cui è possibile una prevenzione primaria dei DTN.

A ostacolare l'accesso delle donne all'assistenza sanitaria vi è innanzitutto un malfunzionamento del sistema sanitario etiope, ancora fortemente ospedalocentrico e gravato dalla carenza di strutture sanitarie (1 ospedale per 500.000 persone, 3 medici per 100.000 abitanti), di personale sanitario competente e motivato (1 ostetrica per 20.000 parti), di farmaci ed equipaggiamenti, di risorse finanziarie e di sistemi informativi efficienti.

Inoltre, rispetto agli standard previsti, molte prestazioni materne di prevenzione e cura risultano di bassa qualità, se non addirittura inefficaci e talvolta pericolose. Nonostante la diffusione delle linee guida e degli strumenti clinici elaborati dall'OMS, durante le visite prenatali le donne in gravidanza spesso non ricevono prestazioni importanti, quali la misurazione della pressione arteriosa, gli esami ematochimici, la terapia antimalarica o antiretrovirale, la somministrazione di antianemici, le informazioni sulla prevenzione primaria delle malformazioni congenite mediante supplementazione e consumo di alimenti ricchi in folati.

Oltre al malfunzionamento del sistema sanitario, esistono barriere alla salute di natura finanziaria, quali la mancanza di denaro per far fronte ai costi del trasporto e delle cure ospedaliere, l'eccessiva distanza delle abitazioni dagli ospedali, la carenza dei mezzi di trasporto. A ciò si affiancano anche barriere di tipo sociale e culturale, quali l'insufficienza o la mancanza di informazioni sulla salute riproduttiva e sui servizi sanitari ad essa collegati, lo scarso livello di autonomia decisionale delle donne in ambito familiare, la preferenza per un'assistenza sanitaria femminile, l'impossibilità di abbandonare il lavoro domestico (15).

Per tali ragioni, risulta ancora scarsa la domanda di servizi materni accessibili e di buona qualità adibiti all'educazione pre-concezionale, ai controlli prenatali e al follow-up postnatale.

Conclusioni

In conclusione, la prevalenza dei DTN registrati all'ospedale di Wolisso, similmente a quella osservata in altri Paesi dell'Africa Sub-Sahariana, è risultata notevolmente elevata in confronto ai Paesi industrializzati. La carenza di acido folico – dovuto sia ad un inadeguato apporto dietetico sia a condizioni patologiche che ne riducono l'assorbimento – e la limitata accessibilità delle donne ai servizi sanitari essenziali contribuiscono a tale discrepanza.

Al fine di garantire una continuità assistenziale alle donne in gravidanza, risulta fondamentale un'alta copertura di servizi preventivi e curativi erogati non solo a livello ospedaliero ma anche a livello della rete sanitaria territoriale e a livello familiare e comunitario,

promuovendo i sistemi di trasporto e comunicazione e la formazione di personale sanitario competente.

Per quanto riguarda la prevenzione primaria dei DTN sono necessari la distribuzione dei supplementi di ferro e acido folico nel periodo periconcezionale (come indicato dalle linee guida etiopi), ma soprattutto la promozione della consapevolezza e della motivazione alla supplementazione e al consumo di cibi ricchi in folati nelle donne in età fertile.

Bibliografia

1. Kumar V, Singh A, Sharma SP, Srivastava A, Saxena A, Gangopadhyay AN. Clinical spectrum of neural tube defects with special reference to karyotyping study. *J Pediatr Neurosci* 2012;7:82-4.
2. Miles M. Children with hydrocephalus and spina bifida in East Africa: can family and community resources improve the odds? *Disability & Society*. 2002;17(6):643-58
3. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 3):4-13.
4. Abebe M, Munie T, Lende G, Bekele A. Pattern of neurosurgical procedures in Ethiopia: experience from two major neurosurgical centres in Addis Ababa. *East Cent Afr J Surg* 2011.
5. European Surveillance of Congenital Anomalies. *Joint Action EUROCAT 2011-2013*. Newtownabbey: EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocatnetwork.eu/aboutus/jointactioneurocat>; ultima consultazione 12/11/ 2013
6. Bankole OB, Arigbabu SO, Kanu OO. Spinal neural tube defects in Lagos University Teaching Hospital, Nigeria. *Nig Q J Hosp Med* 2012; 22:22-4.
7. Antony A. In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development. *Am J Clin Nutr* 2007;85:S598-603.
8. Siega-Riz AM, Savitz DA, Zeisel SH, et al. Second trimester folate status and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1851-7.
9. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:S285-288.
10. Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE. Periconceptional folate deficiency and implications in neural tube defects. *J Pregnancy* 2012; 2012:295083.
11. Haidar J, Melaku U, Pobocik RS. Folate deficiency in women of reproductive age in nine administrative regions of Ethiopia: an emerging public health problem. *S Afr J Clin Nutr* 2010;23:132-7.
12. Haidar J. Prevalence of anaemia, deficiencies of iron and folic acid and their determinants in Ethiopian women. *H Health Popul Nutr* 2010;28:359-68.
13. de Paul Djientcheu V, Njamnshi AK, Wonkam A, Njiki J, Guemse M, Mbu R, Obama MT, Takongmo S, Kago I, Tetanye E, Tietche F. Management of neural tube defects in a Sub-Saharan African country: the situation in Yaounde, Cameroon. *J Neurol Sci* 2008;275:29-32.
14. Ethiopia Central Statistical Agency and ICF International. *2011 Ethiopia demographic and health survey: key findings*. Calverton, Maryland: CSA and ICF International; 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://www.measuredhs.com/pubs/pdf/SR191/SR191.pdf>; ultima consultazione 12/11/2013.
15. Monir I, Yoshida S. Women are still deprived of access to lifesaving essential and emergency obstetric care. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106:120-4.

PARTE 3
Raccomandazioni europee

PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE NEL PANORAMA EUROPEO

Orietta Granata (a), Pietro Carbone (a), Alberto Mantovani (b), Domenica Taruscio (a)

(a) Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Contesto generale

Le Malformazioni Congenite (MC) sono difetti caratterizzati da una anomalia della funzione, della forma, della posizione o della struttura di un organo o parte di esso, o di una ampia sezione corporea determinatasi prima della nascita in genere durante l'organogenesi (primo trimestre di gravidanza). Le MC possono presentarsi come singole, multiple/associate o sindromiche: i difetti strutturali e funzionali si manifestano alla nascita ma anche, in molti casi più tardivamente, ad esempio, per le MC cardiovascolari e renali. I termini MC, anomalie congenite e difetti congeniti possono essere usati come sinonimi (1, 2).

Le MC, considerate singolarmente, sono solitamente degli esiti avversi rari della riproduzione. Quando però vengono considerate nel loro insieme come gruppo nosologico aggregato, assumono numeri importanti rivestendo un notevole interesse in termini di sanità pubblica. Si stima che la prevalenza complessiva alla nascita (casi con MC diagnosticati entro la prima settimana di vita) sia intorno al 2% (1:50), e quando si considerano i casi di MC diagnosticati entro il primo anno di vita questa percentuale sale al 5-6% (3-5). Nei Paesi sviluppati le MC costituiscono la prima causa di morte nel primo anno di vita e sono responsabili del 20-25% della natimortalità (1), del 45% della mortalità perinatale (6) e del 3-4% della mortalità infantile (7). Dall'analisi dei casi aggregati, secondo i 14 sottogruppi definiti da EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*), risulta che le MC più frequenti appartengono al gruppo delle malformazioni cardiovascolari seguite dalle anomalie cromosomiche, dai difetti degli arti, dell'apparato genito-urinario, del sistema nervoso (8). I più recenti dati forniti da EUROCAT riferiscono nel periodo 2007-2011 una prevalenza a livello europeo per tutte le MC di circa 210 casi (nati vivi, nati morti e interruzioni della gravidanza) su 10.000 nati, che escludendo le malformazioni cromosomiche diventano 180 su 10.000 (9), confermando la stima globale di una prevalenza alla nascita del 2%. Le MC sono tra le principali cause di patologia cronica infantile e sono responsabili di una quota rilevante della morbosità nel periodo neonatale. Alcuni dati a livello nazionale mostrano che le MC sono la terza causa di ospedalizzazione nei primi 4 anni di vita, e rappresentano complessivamente il 5,2% delle cause di ricovero in età pediatrica, ovvero circa 50.000 ricoveri/anno (10). Il Libro bianco sull'invalidità civile in Italia riporta le MC come la seconda causa di patologie prevalenti che comportano una invalidità nei minori (20,8%) (11).

Una valutazione complessiva dell'impatto socio-sanitario delle MC non può limitarsi agli eventi osservabili e rilevabili alla nascita (nati vivi e nati morti). Questi rappresentano infatti solo una frazione, ancorché importante, dei concepiti portatori di MC. Secondo la letteratura internazionale la diagnosi prenatale in utero di anomalia congenita del feto rappresenta la principale causa di interruzione volontaria della gravidanza (circa il 30-40% delle Interruzioni Volontarie di Gravidanza, IVG, sono dovute a MC) (12-14). Se si analizzano specifiche malformazioni come la spina bifida, i dati sono impressionanti: a Bologna dal 1977 al 2004,

sono stati diagnosticati in utero 66 feti affetti da spina bifida che nell'89,3% (59/66) dei casi sono stati causa IVG (15). A questi numeri si dovrebbero infine sommare tutte le gravidanze interrotte spontaneamente a seguito di morte fetale spontanea precoce per MC. Non esistono dati di letteratura utili a definire la quota di aborti spontanei attribuibili ad anomalie congenite sebbene si ritiene che le alterazioni nello sviluppo dei primi annessi embrionali, non compatibili con la sopravvivenza del feto, sia una delle principali cause di aborto spontaneo (16).

Nel corso degli ultimi decenni sono stati effettuati numerosi studi per approfondire l'eziopatogenesi delle MC, che ne hanno evidenziato la natura caratterizzata da complesse interazioni tra fattori genetici e fattori ambientali (16-23), e da processi epigenetici che agiscono durante lo sviluppo prenatale (24).

Questi dati inducono ad una riflessione sul significato della prevenzione primaria delle MC e sull'urgenza di attuare strategie di intervento prima del concepimento, in termini sia di contenimento dei fattori di rischio sia di promozione dei fattori protettivi. La diagnosi prenatale di un feto affetto da MC non può infatti essere considerata la strategia di scelta per la prevenzione in quanto spesso non esistono interventi efficaci in utero per risolvere o contenere il danno funzionale/strutturale correlato alle malformazioni diagnosticate e l'unica opzione possibile è rappresentata dalla interruzione terapeutica della gravidanza (25).

La promozione dell'assunzione peri-concezionale di acido folico per ridurre il rischio di insorgenza di Difetti del Tubo Neurale (DTN) rappresenta certamente un modello operativo di riferimento per la prevenzione primaria delle MC. Consolidate evidenze scientifiche hanno dimostrato come la carenza di folati (vitamina B9) nel sangue materno rappresenta infatti uno dei principali fattori di rischio di queste malformazioni del sistema nervoso centrale (mancato sviluppo del cervello noto come anencefalia o l'estroflexione di parti dell'encefalo o del midollo spinale noti, rispettivamente, come encefalocele e spina bifida). È dimostrato che una corretta supplementazione peri-concezionale di acido folico (vitamina B9 di sintesi) in associazione ad una dieta ricca in folati, riduce fino al 70% il rischio che il feto sviluppi un DTN e del 20-30% di altre gravi MC (schisi facciali, malformazioni genitali e cardiovascolari) (26-30).

In Italia dal 2004, con l'istituzione del Network Italiano Promozione Acido Folico è stata avviata una intensa e costante attività di promozione della salute riproduttiva attraverso l'elaborazione e la diffusione della "Raccomandazione ufficiale per la riduzione dei DTN attraverso la supplementazione con acido folico". In questo documento viene raccomandato a tutte le donne che programmano o non escludono una gravidanza, di assumere almeno un mese prima del concepimento e per tutto il primo trimestre 0,4 mg/die di acido folico per ottenere un'efficace prevenzione dei DTN (31, 32).

I dati attualmente a disposizione forniscono incoraggianti segnali sull'efficacia delle azioni promosse dal Network. In una recente indagine italiana, i dati di prevalenza riferiti a diversi gruppi di malformazioni sensibili all'azione dell'acido folico (e in particolare ai DTN), nel periodo 1992-2006 hanno evidenziato andamenti costanti e/o in diminuzione (33). Un ulteriore approfondimento sull'evoluzione temporale delle prevalenze dei DTN è stato recentemente realizzato per la "Relazione sullo stato di salute del paese 2009-2010" edita dal Ministero della Salute. In questo documento viene mostrato l'andamento della prevalenza, dell'anencefalia, della spina bifida e dell'encefalocele nel periodo 1998- 2007, riferiti ai dati aggregati dei registri Campania, Emilia Romagna e Toscana. I risultati di questa indagine mostrano che le prevalenze totali seguono andamenti eterogenei nel periodo 1998-2004 sia per i singoli sottogruppi considerati che per i DTN come gruppo aggregato. Nel periodo 2005-2007 si osserva invece un andamento decrescente, particolarmente evidente quando si considera il gruppo aggregato dei DTN (34).

I risultati di queste azioni realizzate dal Network coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in sinergia con le attività di altri progetti di prevenzione primaria (es. "Pensiamoci prima", "Genitori più") (35), hanno determinato un significativo incremento della percentuale di donne che assume correttamente l'acido folico in epoca peri-concezionale in Italia: se nel 2002, solo il 6% delle donne assumeva correttamente questa vitamina, nel 2010 diverse indagini evidenziano una percentuale di corretta assunzione che oscilla tra il 20% e il 30% (36-41).

L'efficace promozione dell'acido folico per la prevenzione dei DTN sottolinea l'importanza di attuare programmi di prevenzione primaria nel periodo peri-concezionale, iniziando già nella fase di programmazione e pianificazione della gravidanza stessa (42).

Diversi studi epidemiologici hanno recentemente evidenziato come anche l'esposizione paterna può giocare un ruolo determinante nella eziopatogenesi delle MC (43-45) da cui l'opportunità di prevedere interventi di prevenzioni primaria rivolti non solo alla donna bensì alla coppia.

Mentre permangono ancora lacune conoscitive sull'eziopatogenesi multifattoriale delle MC, diverse azioni e strategie per la prevenzione primaria delle MC sono oggi sostenute da chiare evidenze scientifiche:

- la promozione della supplementazione peri-concezionale con acido folico unitamente a modelli dietetici ad alto apporto in folati;
- le misure di profilassi contro agenti infettivi ad alto potenziale teratogeno (rosolia, toxoplasmosi);
- il corretto uso di farmaci da parte delle donne in epoca peri-concezionale, con particolare riguardo a terapie antiepilettiche, antitumorali ed endocrine, e la conoscenza, da parte degli operatori del Servizio Sanitario Nazionale, dei farmaci sostitutivi.

Inoltre, alcune azioni di prevenzione primaria, importanti per la popolazione generale, hanno uno specifico valore più ampio di tutela globale della salute prenatale:

- la promozione di stili alimentari e di vita salutari e responsabili, con particolare attenzione alla prevenzione del fumo di sigaretta, del consumo anche moderato di alcolici, del diabete e dell'obesità
- la tutela delle condizioni di lavoro in gravidanza, in particolare attraverso l'allontanamento da mansioni che possono esporre la donna e il feto a particolari sostanze tossiche e potenzialmente teratogene.
- la protezione da altri fattori di rischio ambientali derivanti da esposizione a xenobiotici attraverso l'alimentazione o l'ambiente di vita (46-61).

Esistono quindi diversi ambiti di intervento sui quali è possibile intervenire per una efficace prevenzione primaria delle MC. Nel periodo pre-concezionale infatti promuovere il buono stato di salute della donna, il suo corretto stile di vita, l'alimentazione sana con un corretto apporto di nutrienti favoriscono il successo del concepimento e il normale sviluppo embrionale durante le prime settimane (prima ancora che la donna realizzi di essere in gravidanza) quando si inizia l'organogenesi e si costruiscono le basi per il benessere del futuro bambino. È pertanto indispensabile che tutte queste azioni si traducano in più ampie raccomandazioni per la prevenzione primaria delle MC, integrando così la programmazione sanitaria nei confronti delle Malattie Rare (MR) con la tutela della salute materno-infantile.

Politiche sanitarie per la prevenzione delle malattie rare e di malformazioni congenite in Europa

A livello europeo, la prevenzione primaria delle MR e delle MC viene indicata come una priorità di intervento già nella “Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle Regioni “Le malattie rare: una sfida per l’Europa” (11 novembre 2008) (62). In questo documento viene stabilita l’importanza di adottare, quando possibile, azioni di prevenzione primaria delle MR, e viene indicata proprio la supplementazione di acido folico per la prevenzione dei DTN, come esempio e modello da seguire. Questo documento, pur non rappresentando una posizione ufficiale della Commissione Europea, ha rappresentato il punto di partenza, per l’inclusione della prevenzione primaria delle MC nei piani e strategie nazionali per le MR, che, come stabilito nella Raccomandazione del Consiglio dell’Unione Europea, del 8 giugno 2009, gli Stati Membri devono elaborare e adottare entro la fine del 2013. Il progetto EUROPLAN (*European Project for Rare Diseases National Plans Development*), finanziato dalla Commissione Europea (DG SANCO) e coordinato dal CNMR dell’ISS, dopo aver posto le basi (nel triennio 2008-2011) per lo sviluppo nei Paesi comunitari di piani e strategie nazionali per le MR secondo le Raccomandazioni del Consiglio (2009/C 151/02), nel triennio 2012-2015 sta accelerando lo sviluppo e l’implementazione dei Piani/Strategie nazionali per le MR in ogni Paese Membro dell’UE.

Nell’ambito dell’esperienza EUROCAT (14, 63-66), nel triennio 2011-2013 la Commissione Europea ha inoltre finanziato l’azione congiunta del Network Europeo per la Sorveglianza delle MC: EUROCAT Joint Action (JA). La JA ha tra i suoi principali obiettivi quello di sviluppare strategie transnazionali per la prevenzione primaria delle MC, definendo allo stesso tempo proposte per la valutazione dell’efficacia e dell’impatto dei programmi di prevenzione (attività prevista nel Work Package 7). Queste attività sono state affidate al coordinamento del CNMR dell’ISS, proprio con l’obiettivo, attraverso la sinergia con le attività in essere del progetto EUROPLAN 2012-2015 (anch’esso coordinato dal CNMR), di sviluppare posizione di consenso tra i Paesi membri sulle azioni da intraprendere per la prevenzione primaria delle MC e per facilitare l’inclusione delle raccomandazioni messe a punto nei rispettivi “Piani e strategie nazionali per le MR”.

Attualmente in Italia, come in altri Paesi europei, è in corso di elaborazione e finalizzazione il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 (Ministero della Salute); la prevenzione primaria delle MC è stata inclusa in uno specifico paragrafo nella bozza di piano (67).

Bibliografia

1. Mastroiacovo P *et al.* *Difetti congeniti e sindromi malformative*. Milano: McGraw-Hill Libri Italia; 1990
2. Kurinczuk JJ, Hollowell J, Boyd PA, Oakley L, Brocklehurst P, Gray R. *Inequalities in infant mortality project briefing paper 4. The contribution of congenital anomalies to infant mortality*. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit; 2010.
3. World Health Organization. *Congenital birth defects, Fact sheet N°370*. Geneva: WHO; 2012. Disponibile all’indirizzo: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/; ultima consultazione 12/11/2013.
4. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiology* 2010;39: i110-i121.

5. Colombo GL, Di Matteo S, Vinci M, Gatti C, Pascali MP, De Gennaro M, Macrellino E, Mosiello G, Redaelli T, Schioppa F, Dieci C A cost-of-illness study of spina bifida in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:309-16
6. Salerno P, Bianchi F, Pierini A, Baldi F, Carbone P, Mantovani A, Taruscio D. Folic acid and congenital malformation: scientific evidence and public health strategies. *Ann Ig* 2008;20(6):519-30.
7. Taruscio D (Ed.). *Folic acid: from research to public health practice*. Roma: istituto Superire di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/26).
8. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. Rare diseases epidemiology. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:349-64.
9. European Surveillance of Congenital Anomalies *EUROCAT. Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2007 to 2011. EUROCAT Central Registry*. Newton abbey: University of Ulster, 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/AccessPrevalenceData/PrevalenceTables>; ultima consultazione 12/11/13.
10. Ministero della Salute. *Le caratteristiche dell'ospedalizzazione pediatrica in italia (dal neonato all'adolescente)*. Roma: Ministero della Salute; 2004. Disponibile all'indirizzo: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_999_allegato.pdf; ultima consultazione 12/11/13.
11. Leonardi M (Ed.). *Libro bianco sull'invalità civile in Italia. Uno studio nelle Regioni del Nord e del Centro*. Milano: Franco Angeli Editore; 2008.
12. Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Registro Nazionale Malattie Rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/34).
13. Johnson CY, Honein MA, Dana Flanders W, Howards PP, Oakley GP Jr, Rasmussen SA. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systematic review of the literature. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(11):857-63.
14. European Surveillance of Congenital Anomalies. *EUROCAT Special report: prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe*. Newtownabbey: University of Ulster; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-I.pdf>; ultima consultazione 12/11/13.
15. Ghi T, et al. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28(2):899-903.
16. Evidence indicates congenital anomalies are main cause for spontaneous abortion. *JAMA* 1964;188(11):33.
17. Ross ME. Gene-environment interactions, folate metabolism and the embryonic nervous system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2010;2(4):471-80.
18. Rice HR, Baker B. Workplace hazards to women's reproductive health. *Minn Med* 2007;90(9):44-7.
19. Burdorf A, Figà-Talamanca I, Jensen TK, Thulstrup AM. Effects of occupational exposure on the reproductive system: core evidence and practical implications. *Occup Med (Lond)* 2006;56(8):516-20.
20. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 2004;113:957-68.
21. Garne E, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(1):6-11.
22. Botto L D, Mastroiacovo P, Exploring gene-gene interactions in the etiology of neural tube defects. *Clin Genet* 1998;53:456-9.
23. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)* 2006;46(2):55-67

24. Martinez-Frias M-L. Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? *J Med Genet* 2010;47:(2):73-80.
25. Dolk H. What is the “primary” prevention of congenital anomalies?. *Lancet* 2009;374:378.
26. Mantovani A, Stazi AV, Taruscio D (Ed.). *Interazioni geni e ambiente: folati e malformazioni congenite*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/26).
27. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiology* 2010;39:110-121.
28. Shannon GD, Alberg C, Nacul L, Pashayan N. Preconception Healthcare and Congenital Disorders: Systematic Review of the Effectiveness of Preconception Care Programs in the Prevention of Congenital Disorders. *Matern Child Health J* 2013. [Epub ahead of print].
29. Heseker HB, Mason JB, Selhub J, Rosenberg IH, Jacques PF. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. *British Journal of Nutrition* 2009;102:173-80.
30. McDonald SD, Ferguson S, Tam L, Loughheed J, Walker MC. The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:115-21.
31. AIFA. Acido folico – prove di efficacia e considerazioni utili per la riduzione del rischio di malformazioni congenite. *Bollettino d’informazione sui Farmaci* 2004;11(2):66-75.
32. AIFA. La pagina del paziente – Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti. *Bollettino d’informazione sui Farmaci* 2004;11(2):76.
33. Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D (Ed.), *Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporto ISTISAN 06/34).
34. Ministero della Salute. Malattie Rare. In: *Relazione sullo stato sanitario del Paese, 2009-2010*. Roma: Ministero della Salute; 2011. p. 116-18. Disponibile all’indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2059_allegato.pdf; ultima consultazione 12/11/13.
35. Porchia S, Campostrini S, Speri L, Simeoni L, Brunelli M. Valutare una campagna di promozione: il progetto GenitoriPiù. *RIV Rassegna Italiana di Valutazione* 2011;50.
36. Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Bonciani M, Andreozzi S (Ed.). *Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/39).
37. Grandolfo M, Lauria L, Lamberti A. L’assunzione di acido folico rilevata nelle indagini sul percorso nascita: evoluzione e fattori associati. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno Congiunto. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 novembre 2010. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (ISTISAN Congressi 10/C6). p. 20.
38. Pierini A *et al.* Aggiornamento dei dati dei registri italiani delle malformazioni congenite sui difetti congeniti sensibili all’azione dell’acido folico. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno annuale. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9 ottobre 2009. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (ISTISAN Congressi 09/C8). p. 13-4.
39. Bianchi F, Botto L, Caramelli L, Carmignani A, Di Tanna G L, Dukic T, Garcia Bonillo SC, Mastroiacovo P, Pierini A, Scarinci R, Sorace M, Strigini F, Watkins M. Folic acid in Tuscany, Italy: what do women know, think, and do? In: 30th International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) annual meeting. Clermont-Ferrand, 2003.
40. Pierini A, Minichilli F, Rial M, Bianchi F. Awareness knowledge and use of folic acid among woman in Tuscany (Italy). In: *11 European EUROCAT symposium on congenital anomalies (Anversa, 17/06 2011). Abstract, vol. 3*. Universa Press; 2011. p. 45-45

41. D'Ippolito F, Scalera G, Bianchi F, Calzolari E, Spagnolo A, Tenconi R, Crialesi R (Ed.). *Rapporto del gruppo di lavoro per le malformazioni congenite all'on.le Ministro della Sanità*. Roma: Ministero della Salute - Dipartimento Della Prevenzione Ufficio V; 1999.
42. Taruscio D, Pietro Carbone P, Orietta Granata O, Francesca Baldi F, and Alberto Mantovani A. (). Folic acid and primary prevention of birth defects. *Biofactors* 2011;37(4):280-4.
43. Granata O, Carbone P, Taruscio D, *et al.* Il contributo della formazione a distanza nella promozione attiva dell'acido folico per la prevenzione di difetti congeniti: risultati di un follow-up sulle attitudini e i comportamenti degli operatori sanitari. In: Taruscio D, Carbone P (Ed.). *Convegno Congiunto. Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 novembre 2010. Riassunti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (ISTISAN Congressi 10/C6). p. 18-19.
44. Deng K, Liu Z, Lin Y *et al.* Periconceptional paternal smoking and the risk of congenital heart defects: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013;97(4):210-6.
45. Matysiak S. Occupation of the father responsible for prenatal damage? *Kinderkrankenschwester* 2012;31(11):454.
46. Chia SE, Shi LM. Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. *Occup Environ Med* 2002;59(3):149-55.
47. Sever LE. Congenital malformations related to occupational reproductive hazards. *Occup Med*. 1994;9(3):471-94
48. Olshan AF, Faustman EM. Male-mediated developmental toxicity. *Annu Rev Public Health*. 1993;14:159-81.
49. Paul M, Occupational Reproductive Hazards, *Lancet* 1997;349:1385-8.
50. Prüss-stün A, Corvalan C. *Preventing disease through health environments. Towards an estimate of the environmental burden of disease*. Geneva: World Health Organization; 2006
51. Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *British Medical Bulletin* 2003;68, 25-45.
52. Stillerman KP *et al.* Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science. *Reprod Sci* 2008;15(7):631-50.
53. Vrijheid M *et al.* Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2011;119(5):598-606.
54. Shirangi A *et al.* Living near agricultural pesticide applications and the risk of adverse reproductive outcomes: a review of the literature. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25(2):172-91.
55. Righi E *et al.* Trihalomethanes, chlorite, chlorate in drinking water and risk of congenital anomalies: A population-based case-control study in Northern Italy. *Environ Res* 2012;116:66-73.
56. Comba P, Bianchi F, Conti S, Forastiere F, Iavarone I, Martuzzi M, Musmeci L, Pasetto R, Zona A, Pirastu R. Progetto Sentieri. *Epidemiol Prev* 2011c; 35(5-6 Suppl 4):163-71.
57. Giordano F, *et al.* Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22(3):249-60.
58. Hackshaw A, *et al.* Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human Reproduction* 2011;17(5):589-604.
59. Leonardi-Bee J, Britton J, Venn A. (2011). Secondhand smoke and adverse fetal outcomes in nonsmoking pregnant women: a meta-analysis. *Pediatrics* 2011;127:734-41.
60. Clarren SK. Recognition of fetal alcohol syndrome. *JAMA* 1981;245:2436-9.

61. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: A case-control study. *Birth Defects Research (Part A)* 2004;70:194-200.
62. European Commission. *Rare Diseases: Europe's challenge*. Brussels: European Commission; 2008. Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_it.pdf; ultima consultazione 12/11/13.
63. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. Paper 1: The EUROCAT network--organization and processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91 Suppl 1:S2-15.
64. Neville AJ, Calzolari E, Bianca S, Scarrano G, Bianchi F. *Report on periconceptional folic acid supplementation for Italy*. EUROCAT network; 2004. Disponibile all'indirizzo: www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-2ndEd-PartIIB.pdf; ultima consultazione 12/11/13..
65. Loane M, Dolk H, Kelly A, Teljeur C, Greenlees R, Densem J; EUROCAT Working Group. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91 Suppl 1:S31-43
66. European Surveillance of Congenital Anomalies. *EUROCAT Statistical monitoring executive summary 2009*. Newtownabbey: EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/content/Stat-Mon-Executive-Summary-2009.pdf>; ultima consultazione 12/11/13.
67. Ministero della Salute. *Bozza di Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16*. Roma: Ministero della Salute; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3296_listaFile_itemName_0_file.pdf; ultima consultazione 12/11/13.

RACCOMANDAZIONI EUROPEE PER LA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Orietta Granata (a), Pietro Carbone (a), Alberto Mantovani (b), Domenica Taruscio (a)

(a) *Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Nell'ambito delle attività di studio e di ricerca realizzate dal Work Package sulla prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite (MC) della Joint Action EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*), sono state elaborate le "Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases" (1).

Questo documento fornisce una descrizione sintetica di azioni sociosanitarie basate sull'evidenza scientifica per la prevenzione primaria delle MC. Piuttosto che descrivere in dettaglio azioni specifiche, le raccomandazioni mirano a indicare le aree in cui gli Stati membri dovrebbero focalizzare le loro strategie per la prevenzione primaria delle MC. L'obiettivo principale è infatti quello di sostenere e agevolare gli Stati membri a integrare le raccomandazioni nei propri piani nazionali per le malattie rare e di facilitare lo scambio di esperienze nazionali in questo ambito: è probabile, infatti, che i piani nazionali identifichino alcune priorità in modo differente, ma è fondamentale che includano anche azioni di prevenzione primaria.

Le raccomandazioni affrontano quattro specifiche aree di intervento:

- *Farmaci e medicinali*
(farmaci teratogeni, servizi di informazione sugli agenti teratogeni, farmacovigilanza post-marketing);
- *Alimentazione e stili di vita*
(acido folico, folati e altre vitamine; fumo, alcol, sostanze di abuso, rischi connessi al sovrappeso e sottopeso, tutela della sicurezza alimentare secondo criteri scientifici aggiornati);
- *Servizi sanitari*
(counselling genetico, profilassi vaccinale, prevenzione e trattamento delle patologie croniche con possibili ricadute sulla gravidanza);
- *Esposizioni ambientali*
(esposizioni domestiche e occupazionali, biomonitoraggio, sorveglianza epidemiologica).

Alcuni elementi di novità contenuti in queste raccomandazioni fanno riferimento ai concetti di rischio ambientale, di salute peri-concezionale e di determinanti sociali di salute.

Nel contesto di queste raccomandazioni il termine "ambientale" è stato usato nel senso più ampio di tutto ciò che è non-genetico (sebbene possa interagire con fattori genetici), comprendenti fattori fisici, chimici, fattori biologici e sociali; in sintesi, il concetto di "ambientale" comprende i fattori di rischio potenzialmente modificabili. Questa definizione, che deriva dal *US National Institute of Environmental Health Sciences*, definisce quindi l'esposizione ambientale in modo molto più ampio includendo non solo gli inquinanti

ambientali, ma anche l'alimentazione, i farmaci, precedenti malattie e gli stili di vita, comprese le sostanze di abuso.

Il termine salute pre-concezionale usato nella raccomandazione si riferisce alla salute in età riproduttiva sia delle donne che degli uomini. La raccomandazione focalizza infatti l'attenzione sul ruolo che possono avere lo stato di salute delle donne – ma anche degli uomini – in età fertile, unitamente al ruolo degli operatori sanitari, adottando e promuovendo comportamenti utili alla prevenzione primaria delle MC.

In riferimento ai determinanti sociali di salute viene infine ribadita l'attenzione da porre verso i fattori culturali e socioeconomici per rendere globalmente efficace la prevenzione nel settore della salute materno-infantile, riducendo le disuguaglianze sistemiche di accesso della popolazione all'offerta di prevenzione.

Le raccomandazioni comprendono azioni, basate su evidenze scientifiche, volte sia a ridurre i fattori di rischio ambientali per le MC sia a potenziare i fattori protettivi, tenendo conto che i fattori considerati agiscono in gran parte nel periodo peri-concezionale, spesso prima dell'inizio della gravidanza. Le azioni basate sul principio di precauzione non rientrano, in linea generale, nel campo di applicazione delle raccomandazioni: tuttavia, in alcuni casi, vengono citati interventi su base precauzionale, ad esempio la riduzione dell'esposizione a inquinanti identificati come interferenti endocrini, ove siano fortemente probabili i benefici sociosanitari. Infine, la prevenzione primaria comprende anche la consulenza pre-concezionale relativa al rischio genetico, ma non include la diagnosi pre-impianto.

La prevenzione primaria delle MC include sia fattori di rischio o protettivi specifici per anomalie congenite (es. farmaci teratogeni, supplementazione periconcezionale con acido folico) nonché fattori che sono comuni ad altre malattie, ma per i quali occorre una particolare attenzione verso il possibile impatto nel periodo pre- e peri-concezionale: pertanto, viene sottolineata l'importanza delle azioni volte a promuovere una alimentazione salubre, processi industriali a ridotto inquinamento ambientale e stili di vita corretti.

Infine, la coppia dovrebbe essere incoraggiata ad avere un progetto di vita riproduttiva, se desiderato. Alle persone con una particolare storia familiare di anomalie congenite o altre malattie genetiche dovrebbe essere offerta, mediante counselling genetico, un'assistenza specialistica per quantificare il rischio di una potenziale gravidanza.

Da un punto di vista più generale, invece di individuare azioni specifiche, che potrebbero avere, attuate in maniera separata, un impatto limitato, è opportuno che gli Stati membri possano integrare raccomandazioni differenti all'interno di una strategia generale per la prevenzione primaria.

Date l'importanza e la novità delle raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite, è stata realizzata la traduzione in italiano della parte principale del documento pubblicato in lingua inglese allo scopo di ampliarne la diffusione allegata al capitolo .

Bibliografia

1. EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) and EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development), Primary prevention of congenital anomalies - Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases. Disponibile all'indirizzo http://www.eucerd.eu/wpcontent/uploads/2013/03/Eurocat_Reco_PrimaryPrevention.pdf; ultima consultazione 12/11/13

ALLEGATO al capitolo**Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite***

traduzione italiana a cura di Orietta Granata, Alberto Mantovani e Domenica Taruscio

Queste raccomandazioni mirano a indicare le aree in cui gli Stati membri dell'Unione europea dovrebbero focalizzare le loro strategie per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite. Le raccomandazioni affrontano quattro specifiche aree di intervento come riportato nella traduzione di seguito.

**CAMPI DI APPLICAZIONE DELLE POLITICHE SANITARIE
per la prevenzione primaria di difetti congeniti**
Nel campo dei farmaci

- Counselling medico alle donne in età fertile sull'assunzione di farmaci, in particolare quando si programmi la gravidanza;
- Garantire ai medici la disponibilità di linee guida in materia di rischio-beneficio per l'uso di farmaci in gravidanza, in particolare per quei farmaci utilizzati per trattare le malattie croniche;
- Fornire un servizio di informazioni sui farmaci e medicinali teratogeni con consulenza specialistica, disponibile per gli operatori socio-sanitari e per le donne;
- Condurre un piano di farmacovigilanza post-marketing per individuare il rischio di malformazioni congenite associate all'uso di farmaci, con il sostegno dei registri di popolazione per le malformazioni congenite.

Nel campo della alimentazione e stili di vita

- Promuovere l'informazione efficace sulla dieta e nutrizione nelle donne in età fertile riducendo al minimo i rischi dovuti a carenza o sovradosaggio di vitamine e oligoelementi essenziali;
- Migliorare lo stato dei folati (folatemia) attraverso la supplementazione periconcezionale con acido folico e la promozione del consumo di alimenti ricchi di folati naturali, considerando anche l'uso appropriato di alimenti arricchiti con acido folico;
- Prevenire il sovrappeso, l'obesità e il sottopeso;
- Prevenire la contaminazione alimentare da sostanze con effetti tossici per lo sviluppo prenatale, mediante strategie di sicurezza alimentare a livello di Unione europea;
- Promuovere l'astensione dal fumo attivo e passivo;
- Promuovere l'astensione dall'alcol nelle donne in gravidanza o che programmano una gravidanza;
- Prestare particolare attenzione all'alimentazione e stili di vita nelle comunità a basso status socio-economico o di recente immigrazione.

Nel campo dei servizi socio-sanitari

- Mettere a disposizione percorsi socio-sanitari preconcezionali per le famiglie a rischio, inclusi i test genetici e la consulenza preconcezionale;
- Garantire cure pre-concezionali alle donne con diabete, epilessia e altre malattie croniche, al fine di minimizzare il rischio di anomalie congenite;

* EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) and EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development), Primary prevention of congenital anomalies -Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases. Disponibile all'indirizzo http://www.eucerd.eu/wpcontent/uploads/2013/03/Eurocat_Reco_PrimaryPrevention.pdf; ultima consultazione 12/11/13.

- Garantire programmi di vaccinazione basati su evidenze scientifiche per la protezione dal rischio di malattie infettive associate con difetti congeniti, evitando le vaccinazioni controindicate durante la gravidanza;
- Utilizzare i normali programmi scolastici per creare precocemente la consapevolezza che le malformazioni congenite possono essere causate nella primissima fase della gravidanza, spesso prima che la gravidanza sia confermata, e quindi che i comportamenti atti a prevenirle dovrebbero iniziare nel periodo pre-concezionale;
- Includere considerazioni su azioni specifiche connesse alla gravidanza nei piani nazionali per la salute pubblica su tutti i principali determinanti della salute.

Nel campo dell'inquinamento ambientale, compresi i luoghi di lavoro

- Garantire sia le azioni di regolamentazione che le azioni di comunicazione del rischio rivolte ai cittadini, al fine di minimizzare l'esposizione agli inquinanti individuati come teratogeni, attuando le politiche comunitarie in materia di prodotti chimici;
- Garantire un adeguato sistema di sorveglianza in cui i rischi ambientali possono essere identificati attraverso l'integrazione dei registri delle malformazioni congenite con programmi di biomonitoraggio;
- Ridurre al minimo l'esposizione delle lavoratrici gestanti sul posto di lavoro, a fattori di rischio per le malformazioni congenite (agenti chimici, fisici e biologici).

Tipi di intervento di prevenzione primaria e la loro efficacia

Possono essere identificati alcuni tipi di azioni preventive:

1. Counselling pre-concezionale e durante la gravidanza, da parte del personale sanitario alle coppie di futuri genitori. Le consultazioni pre-concezionali e all'inizio della gravidanza dovrebbero essere mirate sia alle coppie ad "alto rischio" sia per quelle a "basso rischio" (popolazione generale).
2. Campagne di educazione sanitaria rivolte a futuri genitori.
3. Atti normativi a livello nazionale e/o europeo su fattori di rischio quali medicinali, prodotti chimici, agenti infettivi, alimenti, tabacco, alcol e altre sostanze ricreative.
4. Sviluppo di ricerche epidemiologiche mirate alla valutazione e alla sorveglianza della salute materno-infantile, allo scopo di generare evidenze scientifiche per l'avvio o l'aggiornamento di azioni di prevenzione primaria, includendo anche la costituzione di comitati di esperti per analizzare le evidenze disponibili.

L'efficacia delle azioni di prevenzione primaria delle malformazioni congenite potrebbe essere molto migliorata attraverso:

- la realizzazione di un piano integrato di prevenzione primaria che coinvolge tutti gli operatori socio-sanitari interessati, evitando così azioni/raccomandazioni isolate e/o non coordinate;
- l'attuazione e aggiornamento dei programmi comunitari di controllo sugli alimenti e l'ambiente, prevedendo una particolare attenzione ai fattori di rischio delle malformazioni congenite;
- la corretta valutazione e integrazione delle nuove conoscenze scientifiche in azioni di sanità pubblica;
- i programmi a livello nazionale o regionale di sostegno all'assistenza sanitaria pre-concezionale, pur riconoscendo che molte gravidanze non sono pianificate;
- utilizzare i dati di sorveglianza epidemiologica derivanti dai registri di popolazione delle malformazioni congenite per monitorare l'efficacia dei servizi e degli interventi, costruendo una solida base di evidenze per la pianificazione e lo sviluppo di azioni sociosanitarie;
- garantire la sostenibilità della prevenzione primaria attraverso programmi nazionali e internazionali di finanziamento.

*Stampato da Ugo Quintily SpA
Viale Enrico Ortolani 149/151, 00125 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2013 (n. 4) 13° Suppl.