



Volume 18 - Numero 5  
Maggio 2005  
ISSN 0394-9303

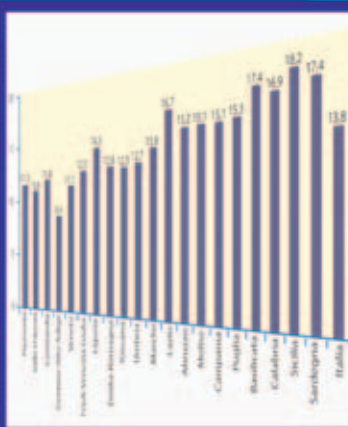
# Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

**Il consumo di farmaci  
nel Servizio Sanitario Nazionale:  
un approfondimento a livello regionale**

**Prevenzione primaria di difetti congeniti  
mediante una vitamina: l'acido folico**

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale 70% DCB Lazio - Roma



**Inserto BEN**  
**Bollettino Epidemiologico Nazionale**

**Studio sugli effetti della nuova legge  
che vieta il fumo nei locali pubblici  
condotto in 34 ASL (gennaio-aprile 2005)**

**Valutazione del rischio cardiovascolare globale  
assoluto: la carta del Progetto CUORE**

www.iss.it

## SOMMARIO

### Gli articoli

Il consumo di farmaci nel Servizio Sanitario Nazionale: un approfondimento a livello regionale .....	3
Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante una vitamina: l'acido folico .....	11

### Le rubriche

Nello specchio della stampa. Alcol, una questione "giovanile" .....	9
Visto... si stampi .....	18

### Bollettino Epidemiologico Nazionale (Insero BEN)

Studio sugli effetti della nuova legge che vieta il fumo nei locali pubblici condotto in 34 ASL (gennaio-aprile 2005) .....	i
Valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: la carta del Progetto CUORE .....	iii



L'ISS e la Regione Umbria hanno collaborato a studi sull'appropriatezza prescrittiva e la sicurezza d'uso dei farmaci

pag. 3

I giovani e l'alcol.  
Come prevenire i rischi  
e le cattive abitudini

pag. 9



Un aumentato apporto  
di acido folico prima e durante  
la gravidanza riduce il rischio  
di alcune malformazioni congenite

pag. 11



### L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale ente di ricerca italiano per la tutela della salute pubblica.

È organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e svolge attività di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica.

L'organizzazione tecnico-scientifica dell'Istituto si articola in Dipartimenti, Centri nazionali e Servizi tecnico-scientifici

### Dipartimenti

- Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria
- Biologia Cellulare e Neuroscienze
- Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare
- Farmaco
- Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate
- Sanità Alimentare ed Animale
- Tecnologie e Salute

### Centri nazionali

- Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
- Qualità degli Alimenti e Rischi Alimentari
- Trapianti

### Servizi tecnico-scientifici

- Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale
- Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali

*Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile:* Enrico Garaci  
*Redattore capo:* Paola De Castro  
*Redazione:* Anna Maria Rossi, Giovanna Morini  
*Progetto grafico:* Alessandro Spurio con la collaborazione di Mirko Di Benedetto  
*Impaginazione e grafici:* Giovanna Morini con la collaborazione di Mithun Ricci  
*Fotografia:* Luigi Nicoletti, Antonio Sesta  
*Distribuzione:* Patrizia Mochi, Sara Modigliani

*Redazione del Notiziario*  
Settore Attività Editoriali  
Istituto Superiore di Sanità  
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. +39-064990 2260-2427  
Fax +39-0649902253  
e-mail: pubblicazioni@iss.it

Isritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988.  
Registro Stampa Tribunale di Roma  
© Istituto Superiore di Sanità 2005

Numero chiuso in redazione il 31 maggio 2005  
Stampa: Ditta Grafiche Chicca & C. snc  
Tivoli (Roma)

## PREVENZIONE PRIMARIA DI DIFETTI CONGENITI MEDIANTE UNA VITAMINA: L'ACIDO FOLICO



Domenica Taruscio, Elvira Agazio, Paolo Salerno  
Centro Nazionale Malattie Rare,  
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS

**RIASSUNTO** - I difetti congeniti sono un importante problema socio-sanitario e riconoscono numerosi fattori di rischio associati sia a predisposizioni genetiche sia all'alimentazione e all'ambiente. Un aumentato apporto periconcezionale della vitamina B9 (acido folico, contenuta principalmente in verdura e frutta) si è dimostrato importante per ridurre il rischio di alcune malformazioni, in primo luogo i difetti del tubo neurale; a tale scopo occorre integrare l'educazione alimentare per una dieta corretta ed equilibrata, garantire la disponibilità di alimenti fortificati e provvedere ad una supplementazione periconcezionale. Il Network Italiano Promozione Acido Folico, costituitosi nel 2004 e al cui coordinamento collabora il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, ha elaborato e diffuso una raccomandazione per promuovere un aumentato apporto di acido folico nelle donne in età fertile.

**Parole chiave:** Acido folico, prevenzione difetti congeniti, supplementazione acido folico

**SUMMARY** (*Primary prevention of birth defects using a vitamin: folic acid*) - Birth defects are an important public health problem; a number of risk factors are recognized, associated either with genetic predisposition, diet and/or environment. An increased periconceptual intake of vitamin B9 (folic acid, present mainly in vegetables and fruits) is important to reduce the risk of several malformations, firstly of neural tube defects. To reach this goal, it is necessary to integrate educational campaigns towards a correct and balanced diet, the availability of fortified foods and the periconceptual supplementation. The Italian Network for Folic Acid Promotion, organised in 2004 and coordinated by the National Center for Rare Diseases of the Italian National Institute of Health (ISS), has elaborated and diffused a recommendation to promote an increased intake of folic acid among women in fertile age.

**Key words:** Folic acid, prevention of birth defects, folic acid supplementation

taruscio@iss.it

**D**opo la drastica riduzione della mortalità infantile ottenuta nei Paesi industrializzati in seguito all'introduzione generalizzata di pratiche igieniche e di assistenza al parto, campagne vaccinali e terapie antibiotiche, i difetti congeniti rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità neonatale ed infantile. La loro numerosità, infatti, fa sì che queste patologie (generalmente rare, se prese singolarmente) abbiano un'incidenza complessiva stimata al 3% sulle nascite.

Riguardo ai singoli difetti, un esempio è fornito dai due principali difetti del tubo neurale (DTN): dai dati rilevati dai registri regionali nazionali dei difetti congeniti è possibile stimare una incidenza feto-infantile di 3,5/10.000 per l'anencefalia e di 4/10.000 per la spina bifida, mentre il rischio di ricorrenza è di 10-20 volte superiore (1,2). Oltre all'incidenza, la gravità clinica, gli esiti spesso invalidanti e il peso individuale, familiare e sociale rendono i difetti congeniti un problema socio-sanitario importante. ▶

***I difetti congeniti  
rappresentano  
una delle  
principali cause  
di morbidità  
e mortalità  
neonatale  
e infantile***

**La maggioranza  
delle malformazioni  
congenite  
ha cause  
multifattoriali:  
ambientali  
e genetiche**

A parte una frazione, in genere calcolata al 30%, di malformazioni dovute a malattie genetiche, la grande maggioranza dei difetti congeniti riconosce una eziopatogenesi multifattoriale, in cui svariati fattori “ambientali” si innestano su una base di predisposizione genetica. Questo si riflette anche nella diversa incidenza di specifiche malformazioni in differenti aree geografiche; ad esempio, i DTN sono particolarmente prevalenti nei Paesi anglosassoni, Turchia, Caucaso e in alcuni Paesi dell'Europa Orientale (ad esempio, Ucraina). Sono stati identificati numerosi fattori di rischio che possono concatenarsi in diverse situazioni specifiche e che comprendono: polimorfismi genetici (ad esempio, enzimi preposti al metabolismo di sostanze tossiche), stati dismetabolici complessi associati all'equilibrio endocrino e all'alimentazione (diabete di tipo 2, obesità, ipotiroidismo), il fumo di sigaretta, nonché specifici farmaci (ad esempio, antitumorali, antiepilettici) e contaminanti (ad esempio, metilmercurio), almeno in situazioni di elevata esposizione. Accanto all'identificazione dei fattori di rischio, che rimane complessa ancorché indispensabile per un'efficace prevenzione primaria, esiste un'altra, complementare possibilità di prevenzione. L'instaurarsi

dei difetti congeniti avviene secondo una varietà relativamente limitata di alterazioni molecolari e cellulari; si possono, pertanto, individuare fattori protettivi per ridurre il rischio intervenendo sui meccanismi patogenetici, purché l'esposizione a tali fattori avvenga quando ancora il danno nel tessuto embrionale non si è già irreversibilmente prodotto. Questo approccio ha motivato il crescente interesse nei confronti dell'acido folico a partire da studi osservazionali degli inizi degli anni '80 che ne indicavano l'efficacia nei confronti dei DTN (3,4).

### **L'acido folico**

L'acido folico (AF) o acido pteroilglutammico è una vitamina del gruppo B, la vitamina B9; folati è il termine generico per indicare tutti i composti con attività vitaminica che funzionano nelle reazioni di trasferimento dell'unità monocarboniosa nel metabolismo degli acidi nucleici e degli aminoacidi. AF è la più ossidata e stabile forma di folati e si trova raramente negli alimenti come tale, mentre è il composto di sintesi utilizzato più frequentemente nei supplementi vitaminici. La biodisponibilità dell'AF è pressoché completa ed è maggiore di quella di altri folati, che può essere valutata al 50%.

I folati sono coinvolti nella biosintesi delle purine e nell'introduzione di un gruppo metilico nell'anello delle pirimidine essenziali per la produzione di DNA e di RNA; pertanto i tessuti, come quelli embrionali, in fasi



proliferative e di differenziazione sono maggiormente sensibili alle alterazioni metaboliche dei folati. I cibi più ricchi di AF sono i vegetali a foglie verdi come spinaci, indivia e bieta, gli asparagi, i carciofi, i cavolini di Bruxelles, gli agrumi, i legumi (in primo luogo i fagiolini), le nocciole. Il fabbisogno giornaliero per gli individui sani è di circa 0,2 mg; durante la gravidanza il fabbisogno giornaliero raddoppia (0,4 mg), dal momento che il feto attinge dalle riserve materne per il proprio sviluppo. Il livello eritrocitario dei folati è l'indicatore per valutare lo status a lungo termine; i folati infatti vengono assunti solamente dagli eritrociti in sviluppo del midollo osseo e non dagli eritrociti circolanti, maturi. Per contro, i valori dei folati plasmatici sono indicatori a breve termine, che possono però essere importanti per valutare lo stato di nutrizione nella fase critica periconcezionale. Un indicatore di grande interesse è il livello plasmatico dell'aminoacido omocisteina, sempre inversamente correlato all'apporto di folati.

In Italia, pur con grandi variazioni interindividuali, la dieta media garantisce un adeguato apporto di folati all'individuo medio, mentre una consistente quota di popolazione non raggiunge i livelli raccomandati per la gravidanza.

Nell'adulto, la manifestazione riconosciuta di carenza di folati è l'anemia; inoltre, l'aumento di omocisteina è associato al rischio di malattie cardiovascolari e infarti, anche se al momento manca un'associazione diretta tra assunzione di folati e riduzione del rischio cardio-circolatorio.

In gravidanza, l'apporto di folati è inversamente associato principalmente al rischio di DTN ma anche, seppure finora con minore evidenza, di altri importanti difetti

congeniti, come i difetti di riduzione degli arti, le schisi orofacciali e le malformazioni cardiache (5); inoltre, l'insufficiente apporto di folati è stato associato ad un aumentato rischio di altri esiti avversi in gravidanza, ad esempio, il ritardo di crescita intrauterina.

Alcuni gruppi di popolazione mostrano un aumento del fabbisogno di AF per diversi fattori che comprendono (6): polimorfismi di diversi geni coinvolti nel metabolismo dei folati (ad esempio, metilene-tetraidrofolato-reduttasi, recettore dei folati), forme di malassorbimento (ad esempio, celiachia), trattamento con alcuni tipi di farmaci (ad esempio, chemioterapici antiblastici, come il metotrexate, anticonvulsivanti, come l'acido valproico e la carbamazepina, antibatterici, come il trimetoprim); alcuni studi, sperimentali e/o clinici, indicano un aumento del fabbisogno anche dovuto a stili di vita (fumo di sigaretta, elevato consumo di alcol) o contaminanti (arsenico). Per quanto spesso l'apporto insufficiente resti del tutto asintomatico, le donne che sono esposte a tali fattori potrebbero essere a maggiore rischio di avere figli con DTN e altri difetti congeniti; i dati disponibili riguardano soprattutto i polimorfismi genetici, per i quali si evidenzia un incremento del rischio molto variabile, probabilmente a causa del concorso di altri geni e fattori ambientali, in primo luogo l'alimentazione.

### **Strategie per la prevenzione: quando, quanto e come assumere acido folico**

In numerosi Paesi europei sono in atto campagne informative per la supplementazione con AF ►

***Un aumentato apporto di acido folico prima e durante la gravidanza riduce il rischio di alcune malformazioni congenite***



**È necessario  
promuovere  
un'alimentazione  
corretta  
ed equilibrata**

rivolte alle donne in età fertile. Tali campagne, in Paesi come l'Olanda, hanno portato a percentuali di utilizzo della vitamina intorno al 50%; tuttavia, nonostante questi successi, la supplementazione non rappresenta uno strumento sufficiente ad aumentare l'assunzione di acido folico in tutte le donne in età fertile. Pertanto, da alcuni anni in Paesi extraeuropei (Canada, Cile, Israele, Sud Africa, USA) viene adottata la prassi della fortificazione degli alimenti: una piccola quantità di AF viene addizionata ad alcune farine di uso comune determinando così un aumento dell'apporto modesto ma generalizzato a tutta la popolazione. Le concentrazioni aggiunte agli alimenti, anche per compatibilità costo-beneficio, mirano a un incremento dell'assunzione di 0,1 mg/giorno (USA); pertanto, la fortificazione degli alimenti deve essere considerata una strategia integrativa, ma non sostitutiva, alla supplementazione (7, 8). In Europa la fortificazione generalizzata degli alimenti non è praticata; tuttavia, numerosi Paesi sia dell'Unione Europea (Irlanda, Regno Unito, Finlandia, Paesi Bassi, Ungheria) sia associati (ad esempio, Ucraina) hanno intrapreso programmi per promuovere la

disponibilità di prodotti etichettati come "fortificati con acido folico". Infine, in tutti i Paesi europei esistono campagne di comunicazione e di educazione sanitaria che mirano a promuovere stili alimentari più salubri nella popolazione.

Pertanto, le strategie proposte per aumentare l'apporto di AF includono:

- la promozione di un'alimentazione equilibrata e ricca di alimenti ad alto contenuto di acido folico (frutta e verdura);
- la disponibilità di alimenti fortificati;
- la supplementazione, che prevede un apporto di acido folico indirizzato alle donne nel periodo periconcezionale.

Sulla base di studi di efficacia è stato rilevato che sono necessarie, per ridurre il rischio di difetti congeniti, quantità di acido folico di almeno 0,4-0,8 mg/die. Per conseguire tali obiettivi, le diverse strategie proposte presentano vantaggi e svantaggi.

L'alimentazione, anche se ricca di prodotti ad alto contenuto di AF, fornisce un modesto incremento (non più elevato di 0,2-0,4 mg/die) e richiede impegno da parte delle persone che intendono

modificare la propria dieta; per contro, porta a vantaggi complessivi per la salute (aumenti dell'assunzione di fibre e vitamine) che vanno oltre l'assunzione di acido folico, sia pure a lungo termine (8).

Una dieta ricca di prodotti fortificati consente un incremento medio non superiore a 0,1-0,2 mg/die ad un costo basso; occorre tuttavia l'impegno dell'industria alimentare a produrre e commercializzare alimenti fortificati.

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. In particolare, oltre alle gravidanze non programmate, la supplementazione rischia di essere poco efficace nei confronti delle fasce di popolazione meno informate. Tuttavia, può essere molto efficace per la tutela delle gravidanze a rischio di carenza di acido folico (ad esempio, per problemi metabolici o di assunzione di farmaci) (9).

Per questi motivi, le diverse strategie vanno integrate ed armonizzate in un'azione comune per la prevenzione (10).

Nell'Aprile del 2005 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato l'immissione in commercio di 94 nuovi farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale, tra cui figura l'acido folico "per la profilassi dei difetti dello sviluppo del tubo neurale in donne che stanno pianificando la gravidanza". Ciò rappresenta, oltre a un riconoscimento istituzionale dell'efficacia dell'acido folico nella prevenzione di difetti congeniti, un importante supporto per tutte le azioni di sanità pubblica volte alla promozione della supplementazione (11).

## **Il Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti**

Il 26 Aprile 2004 si è tenuta presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) la prima riunione nazionale del "Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti", promosso dal Centro Nazionale Malattie Rare - ISS (Responsabile: Domenica Taruscio) e dall'International Center on Birth Defects (Responsabile: Pierpaolo Mastroiacovo), in collaborazione con il Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA (Lorenzo D. Botto). L'obiettivo principale del Network è di promuovere, armonizzare e rendere più visibili azioni in favore di un maggior apporto di AF nel periodo periconcezionale, come strategia necessaria per attuare programmi di prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti. Il Network ha già elaborato e approvato la Raccomandazione per l'uso periconcezionale dell'acido folico (vedi: "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti" riportata nella pagina successiva) e, attualmente, si sta adoperando per darne massima diffusione su tutto il territorio nazionale. Per sviluppare le attività del Network sono stati formati i seguenti Gruppi di lavoro: "Advocacy", "Alimentazione appropriata e fortificazione degli alimenti", "Disponibilità di prodotti farmaceutici, OTC e specialità", "Formazione del personale socio-sanitario", "Promozione ed informazione alla popolazione", "Ricerca", "Sorveglianza e valutazione dell'impatto". Il coordinamento del Network è costituito ►

***Il Network Italiano  
Promozione  
Acido Folico  
intende diffondere  
le azioni in favore  
di un maggiore  
apporto  
di acido folico***

dalla Segreteria, curata dal Centro Nazionale Malattie Rare - ISS, e dai Responsabili dei Gruppi di lavoro. Nel corso del 2005 l'ISS finanzia alcune attività dei Gruppi di lavoro identificate come prioritarie. A oggi, hanno aderito al Network 137 strutture pubbliche e private (Figura); sono attivamente coinvolti ricercatori dell'ISS, dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, del Consiglio Nazionale delle Ricerche, funzionari del Ministero della Salute e delle Regioni, operatori delle ASL (ginecologi, pediatri, ecc.), medici di medicina generale, esponenti del mondo medico universitario e ospedaliero, giornalisti, rappresentanti dei pazienti e delle loro famiglie, ecc. La lista completa delle strutture è disponibile tramite link nella versione online di questo articolo.

L'adesione al Network e la partecipazione alle attività sono aperte a tutti coloro che sono coinvolti nella tutela della salute materno-infantile, nella sorveglianza delle patologie congenite e nella promozione di appropriati stili di vita e alimentari (<http://www.cnmr.iss.it>).

### Riferimenti bibliografici

1. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ et al. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341(20):1509-19.
2. Registro Nazionale Malattie Rare. *Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia*. A cura di F. Bianchi e D. Taruscio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002 (Rapporti ISTISAN 02/36).
3. Lumley J, Watson L, Watson M et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing

neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3): CD001056.

4. Oakley GP Jr. Inertia on folic acid fortification: public health malpractice. *Teratology* 2002;66(1):44-54.
5. Wald NJ, Law MR, Morris JK et al. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358(9298):2069-73. Erratum in: *Lancet* 2002;359 (9306):630.
6. *Interazioni geni e ambiente: folati e malformazioni congenite*. A cura di A. Mantovani, A.V. Stazi e D. Taruscio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002 (Rapporti ISTISAN 02/26).
7. *Acido folico. Prove di efficacia e considerazioni utili per la riduzione del rischio di malformazioni congenite*. Bollettino d'informazione sui farmaci. 2004; 2:66-75.
8. *Folic Acid: from research to public health practice*. Edited by D. Taruscio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004 (Rapporti ISTISAN 04/26).
9. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet* 2004;125:12-21.
10. Ruggeri S. Folate from food: four is enough... choosing right. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin* 2005;29: 356-8.
11. Agenzia Italiana del Farmaco, Roma. <http://www.agenziafarmaco.it/>. ■

**La partecipazione al Network Italiano Promozione Acido Folico è aperta a tutti gli operatori e professionisti interessati**



Figura - Adesioni al Network Italiano Promozione Acido Folico



## RACCOMANDAZIONE PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI DIFETTI CONGENITI

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 per ridurre il rischio di difetti congeniti. E' fondamentale che l'assunzione inizi almeno un mese prima del concepimento e continui per tutto il primo trimestre di gravidanza.

### Perché?

Sulla base di prove di efficacia ottenute in Paesi diversi dall'Italia, si può affermare che la regolare supplementazione di acido folico iniziata prima del concepimento riduce il rischio di difetti del tubo neurale (DTN) del 50-70%<sup>i</sup>. Tale supplementazione potrebbe anche ridurre il rischio di altri difetti congeniti nel loro insieme (riduzione stimabile intorno al 10-20%) tra cui alcuni relativamente comuni come le cardiopatie congenite e labio-palatoschisi.

### Quanto?

Per ottenere questi benefici, oltre ad una alimentazione corretta ed equilibrata ricca in frutta (ad esempio, arance, mandarini, clementini, succhi freschi di agrumi), verdura (ad esempio, spinaci, carciofi, indivia, bietta, broccoli, cavoli)<sup>ii</sup>, è necessaria una supplementazione giornaliera iniziata almeno un mese prima del concepimento di almeno 0,4 mg<sup>iii</sup>. Nelle donne che presentano riconosciuti fattori di rischio per DTN ed altre malformazioni suscettibili di riduzione del rischio con acido folico (ad esempio, precedente gravidanza esitata in DTN, anamnesi familiare positiva per malformazioni, diabete insulino-dipendente, epilessia) sono raccomandati 4,0 -5,0 mg al giorno.

### Quando? Per quanto tempo?

Poiché i più comuni e gravi difetti congeniti insorgono tra il concepimento e l'ottava-dodicesima settimana di gestazione, è necessario che la supplementazione inizi almeno un mese prima del concepimento e prosegua per tutto il primo trimestre di gravidanza<sup>iv</sup>.

---

(i) La stima attualmente più ragionevole per la popolazione italiana è del 30-40%, dato il tasso attuale dei DTN dello 0,75 per mille.

(ii) La scarsa disponibilità in Italia di alimenti arricchiti con acido folico impedisce al momento attuale di aggiungere una raccomandazione per favorire un ampio uso di alimenti fortificati. L'argomento sarà oggetto di revisione della raccomandazione non appena, come auspicabile, si modificasse tale situazione.

(iii) La dose giornaliera efficace minima è di 0,4 mg al giorno, dosaggi superiori, fino ad un massimo di 5 mg al giorno potrebbero fornire una riduzione del rischio più elevata. E' sconsigliato superare i 5 mg/die. La prescrizione di dosaggi superiori a 1 mg al giorno dovrebbe essere effettuata tenendo presenti i problemi legati alla carenza di vitamina B12. La scelta del prodotto da consigliare deve tener conto della regolare disponibilità locale e del costo.

(iv) La supplementazione con acido folico, che può avere durata variabile prima del concepimento da 1 mese a qualche anno, ai dosaggi consigliati riduce il rischio di ipovitaminosi (clinica e sub-clinica) da carenza di acido folico, non presenta effetti collaterali indesiderati, e potrebbe fornire un vantaggio nella prevenzione di alcune patologie (ad esempio, trombosi vene profonde, ictus, infarto, tumori del colon, aborto, patologie della placenta).

**PREVENZIONE PRIMARIA DI DIFETTI CONGENITI MEDIANTE UNA VITAMINA:  
L'ACIDO FOLICO**

**Tabella 1. Adesioni al Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti.**

<b>Adesioni</b>	<b>Città</b>
ACP Associazione Culturale Pediatri	Narbolia (OR)
ACP Associazione Culturale Pediatri	Asolo (TV)
AGEO Associazione Ginecologi Extra Ospedalieri	Padova
AORN Gaetano Rummo U.O. Genetica Medica e Dipartimento Materno Infantile Registro Campano Difetti Congeniti	Benevento
ATISB - Associazione Toscana Idrocefalo Spina Bifida	Firenze
ACISB - Associazione Campana Idrocefalo e Spina Bifida	Napoli
Agenzia Sanitaria Regione Toscana	Firenze
ASBIN - Associazione Spina Bifida e Idrocefalo c/o Unità Spinale Ospedale Niguarda	Milano
ASS 2 "Isontina" Segreteria Scientifica Promozione Salute	Gorizia
Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna	Bologna
Associazione Italiana Distrofia Miotonica Ospedale San Camillo	Roma
Associazione Lombarda per l'Idrocefalo e la Spina Bifida ALISB	Milano
Associazione Patrizia Funes per le cure e l'assistenza al neonato - ONLUS	
Associazione Piemontese Spina Bifida ApiSB	
Associazione Pugliese Spina Bifida ed Idrocefalo	Carlantino (FG)
Associazione SMILE – ONLUS c/o Ospedale Bellaria	Bologna
Associazione Varesina per il Mielomeningocele AVMMC	Varese
Associazione Veneta Idrocefalo e Spina Bifida	
Azienda Istituti Ospedalieri	Cremona
Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli. UO Genetica Medica	Reggio Calabria
Azienda Ospedaliera G. Moscati, U.O.C. Genetica Medica	Avellino
Azienda Ospedaliera Cardarelli. Unità Operativa Complessa di Genetica Medica	Napoli
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi. Laboratorio di Citogenetica e Genetica	Firenze
Azienda Ospedaliera Careggi Centro Tossicologia Perinatale	Firenze
Azienda Ospedaliera Meyer Sezione Malattie Metaboliche e Neuromuscolari Ereditarie	Firenze

Azienda Ospedaliera Sant'Anna U.O. Terapia Intensiva Neonatale	Como
Azienda Ospedaliera Sant'Antonio Trapani - Struttura complessa malattie infettive	Erice (TP)
Azienda Sanitaria Locale Napoli 1. Presidio Sanitario Intermedio Loreto Crispi. Ematologia e Biologia Molecolare	Napoli
Azienda Sanitaria Locale N. 11	Empoli
Azienda Sanitaria Locale RM C, Servizio di Patologia Ostetrica	Roma
Azienda Sanitaria Locale BA/4. Distretto Socio-sanitario n.3. Consultorio Familiare	Bari
Azienda Unità Sanitaria Locale n° 6	Sanluri, Cagliari
Azienda Sanitaria Locale n° 3 - Consultorio familiare.	Catania
Azienda Sanitaria N 6	Vicenza
Azienda Unità Sanitaria Locale di Imola.	Imola (BO)
Azienda Unica Regionale Zona Territoriale 9 Dipartimento Materno Infantile	Macerata
Birth Defects and Developmental Disabilities Centers for Disease Control and Prevention Atlanta	Georgia, USA
Casa Editrice EDITEAM sas - Gruppo Editoriale	Cento (FE)
Centro di Coordinamento Rete Regionale Malattie Rare - Villa Camozzi	Ranica (BG)
Centro di documentazione on line sulla salute perinatale, riproduttiva e sessuale (SaPeRiDoc)	Modena
Centro Informazioni Malattie Rare - Villa Camozzi	Ranica (BG)
Centro Medico Biologico Tecnomed di Nardò	Lecce
Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS)	Modena
Centro Spina Bifida e Lesioni Midollari Dipartimento di Pediatria di Padova, Università di Padova	Padova
EpiCentro Sito web del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità	Roma
European Registration of Congenital Anomalies and Twins	
FAISBI Federazione Associazioni Italiane Spina Bifida e Idrocefalo	Milano
FIMMG. Federazione Italiana Medici di Medicina Generale	Roma
FIMP Federazione Italiana Medici Pediatri	Firenze
FIMP Federazione Italiana Medici Pediatri Regione Lazio	Roma
Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani	Milano

GASBI Genitori Associati Spina Bifida Italia - Ospedale Maggiore di Parma	Parma
Gruppo di Genetica Clinica della Società Italiana di Pediatria	
Gruppo di Studio di Genetica Clinica e Sindromologia della Società Italiana di Neonatologia (GENCLI-SIN)	
Gruppo di Lavoro Acido Folico Veneto Centro Regionale Vescica Neurogena Chirurgia Pediatrica	Vicenza
Indagine Malformazioni in Emilia Romagna. IMER - Università di Ferrara, Sezione di Genetica Medica.	Ferrara
INRAN Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione Roma	Roma
International Centre on Birth Defects (ICBD)	Roma
IRCCS "Burlo Garofolo" – Servizio di Genetica	Trieste
IRCCS "Burlo Garofolo" U.O.C. Patologia Ostetrica e Ginecologica	Trieste
IRCCS "G Gaslini" U.O. Neurochirurgia	Genova
IRCCS Associazione Oasi Maria Santissima	Troina (EN)
IRCCS Policlinico S. Matteo - Divisione di Patologia Neonatale e Neonatologia	Pavia
IRCCS Istituto Dermatopatico dell'Immacolata	Roma
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" - Laboratorio per la Salute Materno Infantile	Milano
Istituto Superiore di Sanità Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute	Roma
Istituto Superiore di Sanità Centro Nazionale Malattie Rare	Roma
Istituto Superiore di Sanità Centro Nazionale Qualità Alimenti e Rischio Alimentare	Roma
Istituto Superiore di Sanità Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze	Roma
Istituto Superiore di Sanità Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale	Roma
Ministero della Salute. Direzione Generale Sanità Veterinaria e Alimenti	Roma
Ministero Della Salute Direzione Generale dei Farmaci e dei dispositivi medici	Roma
Network Piemontese Acido Folico	Torino
ITALFARMACO S.p.A.	Cinisello Balsamo (MI)
Laboratori Baldacci S.p.A.	Pisa

Ospedale A. Perrino. Divisione di Neonatologia	Brindisi
Ospedale di Vicenza. Reparto di Chirurgia Maxillo-Facciale. Centro Regionale per la Diagnosi e la Cura delle Malformazioni Cranio-Maxillo-Facciali	Vicenza
Ospedale San Bortolo. ULSS n.6	Vicenza
Ospedale Galliera. Genetica Medica	Genova
Ospedale Galliera. Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite	Genova
Ospedale S. Famiglia U.O. Pediatria Sezione Neonati	Erba (CO)
Ospedale S. Famiglia U.O. di Pediatria	Erba (CO)
Ospedale S. Famiglia U.O. di Ostetricia e Ginecologia	Erba (CO)
Ospedale S. Pietro e Paolo - Pediatria Azienda Sanitaria Locale n 11	Borgosesia(VC)
Ospedale S. Pietro e Paolo - Dipartimento Materno infantile - Ostetricia e Ginecologia. Azienda Sanitaria Locale n. 11	Vercelli
Ospedale SS Annunziata ASL 17 Piemonte Servizio di Genetica	Savigliano (CN)
Ospedale S. Gerardo	Monza
Ospedali Civili di Brescia – U.O. Diagnosi Prenatale	Brescia
Osservatorio Nazionale Specializzandi Pediatria	Padova
Polo Provinciale per le Malattie Rare	Roma
Presidio Ospedaliero S Bambino U.O. Servizio di Talassemia	Catania
Progetto "Sorriso nel Mondo" ONLUS - Milano, Ospedale S. Anna di Como Divisione di Chirurgia Maxillo Facciale	
Registro Regionale Malformazioni Regione Piemonte Servizio di Riferimento Regionale per l'Epidemiologia delle Malattie Infettive, Asl 20 Piemonte	
Registro Siciliano Malformazioni Congenite	Catania
Registro Toscano Difetti Congeniti (RTDC) - Reparto Epidemiologia, IFC-CNR -	Pisa
Research Group on Rights and Ethics in Medicine, Consorzio Mario Negri Sud	Santa Maria Imbaro (CH)
Seconda Università degli Studi di Napoli. Dipartimento di Pediatria	Napoli
Servizio Riabilitazione ULSS13	Dolo Mirano - Venezia
SICMF Società Italiana Chirurgia Maxillo-Facciale Università di Parma	Parma
Società Italiana di Nutrizione Pediatrica "SINUPE"	Milano

Società Medico Chirurgica Vicentina	Vicenza
SILPS Società Italiana per lo Studio e Cura Labio-Palato-Schisi. Ospedale Galliera. Chirurgia Maxillo Facciale	Genova
SINU Società Italiana Nutrizione Umana	
SITOR Società Italiana di Tossicologia della Riproduzione	
Shering Spa	
Società Italiana di Counselling Sistemico	Verona
ULSS 15 "Alta Padovana". Servizio di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione Camposanpietro (PD)	Camposanpietro (PD)
Unità Sanitaria Locale n. 9 Grosseto. Ospedale della Misericordia. Genetica.	Grosseto
Unità Operativa Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S.Francesco, Azienda Sanitaria di Nuoro	Nuoro
Università degli Studi di Ancona. Istituto di Scienze Materno Infantili	Ancona
Università degli Studi del Molise Dipartimento Staam	Campobasso
Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico A. Gemelli Istituto di Biochimica e Biochimica Clinica	Roma
Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico A. Gemelli Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica	Roma
Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico A. Gemelli Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica Telefono Rosso, Teratology Information - Roma Service	Roma
Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico A. Gemelli Istituto di Igiene	Roma
Università degli Studi dell'Insubria. Ospedale Filippo del Ponte. Clinica Pediatrica	Varese
Università degli Studi di Bologna. Istituto Clinico di Pediatria Preventiva e Neonatologia	Bologna
Università degli Studi di Catania – Centro di Riferimento regionale Diagnosi e Cura Malattie Genetiche	Catania
Università degli Studi di Milano - Bicocca Dipartimento Materno-Infantile	Milano
Università degli Studi di Napoli "Federico II" Dipartimento di Pediatria	Napoli
Università degli Studi di Roma "La Sapienza" Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica	Roma
Università degli Studi di Roma "La Sapienza" Istituto di Fisiologia Generale	Roma
Università degli Studi di Roma "La Sapienza". Istituto CCS - Mendel	Roma
Università degli Studi di Roma "La Sapienza". Dipartimento di malattie cutanee e veneree e Chirurgia Plastica - Ricostruttiva	Roma

Università degli Studi di Bari U.O. Malattie Metaboliche e Genetica Clinica	Bari
Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti Servizio Regionale per la Diagnosi, Prevenzione e Cura dei Difetti Congeniti del Bambino	Chieti
Università degli Studi di Ferrara Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica Sezione di Genetica Progetto EUROCRAN	Ferrara
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia Dipartimento di Pediatria -	Modena
Università degli Studi del Molise Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-Alimentari	Campobasso
Università degli Studi di Padova Dipartimento di Pediatria	Padova
Università degli Studi di Parma Dipartimento di Scienze Ostetriche e Ginecologiche e Neonatologia	Parma
Università degli Studi di Torino Dipartimento Discipline Ginecologia e Ostetricia	Torino
Università degli Studi di Torino. Dipartimento di medicina e Oncologia sperimentale	Torino
Università degli Studi di Torino - Ospedale San Luigi di Orbassano Divisione di Pediatria Universitaria Orbassano	Orbassano
Università degli Studi di Verona, Dipartimento Materno Infantile e di Biologia e Genetica	Verona
USL 12 Toscana - UTIN - Neonatologia Ospedale Unico "Versilia"	Viareggio (LU)