

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Convegno

**Prevenzione primaria
delle malformazioni congenite
Network Italiano Promozione Acido Folico**

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 24 novembre 2011

RIASSUNTI

A cura di
Domenica Taruscio, Orietta Granata e Pietro Carbone
Centro Nazionale Malattie Rare

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
11/C6

Istituto Superiore di Sanità

Convegno. Prevenzione primaria delle malformazioni congenite. Network Italiano Promozione Acido Folico. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 24 novembre 2011. Riassunti.

A cura di Domenica Taruscio, Orietta Granata e Pietro Carbone
2011, xiii, 46 p. ISTISAN Congressi 11/C6

Gli anni recenti hanno visto una crescente attenzione verso il ruolo della fase preconcezionale nella prevenzione primaria di difetti congeniti. 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. Dalla prevenzione primaria delle malformazioni derivano benefici socio-sanitari ed una riduzione dei costi per il trattamento e l'assistenza. Pertanto, occorre promuovere la supplementazione con acido folico, accanto a corretti stili alimentari, in tutte le donne in età fertile. Proprio per sviluppare questi temi opera dal 2004 il Network Italiano per la promozione dell'acido folico, coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. Il convegno ha affrontato 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.

Parole chiave: Acido folico, Malformazioni congenite, Registri, Prevenzione primaria, Rischio-beneficio

Istituto Superiore di Sanità

Workshop. Primary prevention of congenital anomalies. Italian Network Folic Acid Promotion Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 24, 2011. Abstracts book.

Edited by Domenica Taruscio, Orietta Granata and Pietro Carbone
2011, xiii, 46 p. ISTISAN Congressi 11/C6 (in Italian)

Increasing attention is devoted to the role of the preconception phase in the primary prevention of birth defects. An adequate intake of folic acid is an important factor to prevent the risk of malformations, mainly neural tube defects. Primary prevention of birth defects brings health and social benefits as well as healthcare cost saving. Therefore, periconceptional supplementation with folic acid, as well as healthy dietary habits, should be promoted in all women of childbearing age. The Italian Network for folic acid promotion, coordinated by the Centro Nazionale Malattie Rare of Istituto Superiore di Sanità operates since 2004 to raise awareness on such issues. The Workshop has debated critical and innovative issues of birth defects primary prevention, through a multidisciplinary viewpoint encompassing diet, teratogenic agents, genetic factors as well as social and cultural aspects.

Key words: Folic acid, Congenital malformations, Registry, Primary prevention, Risk-benefit

Responsabile scientifico: Domenica Taruscio

Comitato scientifico del convegno:

Per il Network Italiano Promozione Acido Folico: Domenica Taruscio, Anna Maria Castellazzi, Francesco Libero Giorgino, Alberto Mantovani, Amanda Neville, Stefania Ruggeri, Gianfranco Tarsitani, Giuseppe Ugolini.

Per il Coordinamento dei Registri italiani delle Malformazioni Congenite: Sebastino Bianca, Fabrizio Bianchi, Elisa Calzolari, Maurizio Clementi, Daniela Concolino, Marzia Loghi, Paolo Ricci, Gioacchino Scarano, Giovanna Tagliabue, Cristina Tamburini, Donatella Tiberti.

Per informazioni su questo documento scrivere a: domenica.taruscio@iss.it

Il Rapporto è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

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).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Egiziana Colletta e Patrizia Mochi*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Programma	iii
Note per la consultazione	vii
Relatori e moderatori	ix
Prefazione	xi
Relazioni, comunicazioni e poster	1
Indice degli autori	45

PROGRAMMA

Giovedì 24 novembre 2011

- 9.00 Indirizzo di Benvenuto
Enrico Garaci
Presidente Istituto Superiore di Sanità
- 9.10 L'impegno del Ministero della Salute per la prevenzione,
la sorveglianza e la ricerca sulle malformazioni congenite
Fabrizio Oleari
- 9.20 Nota introduttiva
Domenica Taruscio

Prima sessione

EPIDEMIOLOGIA E SORVEGLIANZA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Moderatori: Elisa Calzolari, Domenica Taruscio

- 9.30 Lezione Magistrale
Drug safety in pregnancy
Corinne de Vries
- 10.00 *Completezza e qualità nella registrazione delle malformazioni congenite
in Provincia di Trento: esperienza di record linkage tra dati CeDAP
e archivio del Servizio di Genetica Medica*
Riccardo Pertile
- 10.20 *Riorganizzazione della sorveglianza delle Malformazioni Congenite in Sicilia*
Gabriella Dardanoni
- 10.40 *Neonati pretermine, a basso peso, malformati
nel Registro delle Malformazioni Congenite della Lombardia*
Giovanna Tagliabue
- 11.00 *Sensibilità della diagnosi prenatale delle anomalie congenite
maggiori nel territorio della Provincia di Mantova*
Gianpaolo Grisolia
- 11.20 Intervallo e sessione poster

Seconda sessione

FATTORI DI RISCHIO MATERNO-INFANTILE E MALFORMAZIONI CONGENITE: NUOVE ACQUISIZIONI NELLA RICERCA SCIENTIFICA

Moderatori: **Gianfranco Tarsitani, Annamaria Castellazzi**

- 11.40 *Malformazioni congenite nelle aree inquinate: il protocollo di studio "sentieri"*
Fabrizio Bianchi
- 12.00 *Interferenti endocrini ed esposizione in utero: il progetto PREVIENI*
Cinzia La Rocca
- 12.20 *Monitoraggio dello stato di salute materno-infantile di residenti in quartieri prossimi ad un sito inquinato di interesse nazionale*
Paolo Ricci
- 12.40 *Esposizione in utero al di-(2-etilesil) ftalato/DEHP in topi CD-1: caratterizzazione di biomarcatori molecolari di alterazioni del programming epatico*
Stefano Lorenzetti
- 13.00 Intervallo
- 13.45 Discussione in plenaria dei poster presentati
Presentazione a cura di **Sebastiano Bianca e Alberto Mantovani**

Terza sessione

ACIDO FOLICO E MALFORMAZIONI CONGENITE

Moderatori: **Fabrizio Bianchi, Giuseppe Ugolini**

- 14.20 *La valutazione della folatemia prima del concepimento può migliorare l'efficacia preventiva dei folati*
Pierpaolo Mastroiacovo
- 14.40 *Riduzione dei livelli sierici di acido folico ed iperomocisteinemia in pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici*
Antonio Siniscalchi
- 15.00 *Comunicazione e linguaggi dei nuovi media alle donne per la promozione dalla supplementazione con acido folico e di un'alimentazione ricca in folati*
Stefania Ruggeri

15.20 *Conoscenze, attitudini e comportamenti delle donne primipare e pluripare sulla prevenzione dei difetti del tubo neurale*
Michele Grandolfo

15.00 *Donne e acido folico: l'importanza dell'informazione*
Maria Vicario

Quarta sessione

PREVENZIONE, DIAGNOSI E TRATTAMENTO DI MALFORMAZIONI CONGENITE

Moderatori: Gioacchino Scarano, Maurizio Clementi

16.00 *Il Progetto "Pensiamoci Prima" per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite*
Renata Bortolus

16.20 *Prevenzione degli esiti avversi della riproduzione attraverso la consulenza preconcezionale*
Edoarda Gavazzi

16.40 *L'agenesia renale monolaterale quale indicatore morfologico di possibili malformazioni genitali femminili*
Maria Chiara Lucchetti

17.00 *Il ruolo della correzione chirurgica delle malformazioni congenite nell'ambito della salute internazionale. Esperienza personale*
Sergio d'Agostino

17.20 *Discussione*

17.30 *Conclusione dei lavori*

NOTE PER LA CONSULTAZIONE

Il presente volume raccoglie tutti gli abstract corrispondenti alle presentazioni orali e ai poster che sono stati presentati durante il Convegno “Prevenzione primaria delle malformazioni congenite” realizzato in collaborazione con Network Italiano Promozione Acido Folico e Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite.

Per facilitare la consultazione, le relazioni, le comunicazioni e i poster sono stati inseriti in ordine alfabetico secondo il cognome del primo autore.

Alla fine del volume è incluso un indice di tutti gli autori di ogni singolo contributo.

RELATORI E MODERATORI

Fabrizio Bianchi	Sezione di Epidemiologia e Ricerca sui Servizi Sanitari, Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa
Sebastiano Bianca	ARNAS, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione, Garibaldi, Catania
Renata Bortolus	Servizio Promozione della Ricerca, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
Elisa Calzolari	IMER, Indagine Malformazioni Emilia-Romagna, Dipartimento di Riproduzione e Accrescimento, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Ferrara
Anna Maria Castellazzi	Laboratorio di Immunità e Nutrizione, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi, Pavia
Maurizio Clementi	Clinica ed Epidemiologica Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera, Padova
Sergio d'Agostino	Chirurgia Pediatrica, Ospedale S. Bortolo, Vicenza
Gabriella Dardanoni	Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico, Servizio 2 Promozione della Salute, Regione Sicilia, Palermo
Corinne de Vries	Professor of Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacy & Pharmacology, University of Bath, Bath, United Kingdom
Enrico Garaci	Presidente Istituto Superiore di Sanità, Roma
Edoarda Gavazzi	Unità Operativa Dipartimentale di Genetica Medica, Dipartimento Salute della Donna del Bambino del Neonato, Fondazione IRCCS Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano
Michele Grandolfo	Già Dirigente di Ricerca del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Gianpaolo Grisolia	Azienda Ospedaliera, Mantova
Cinzia La Rocca	Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Stefano Lorenzetti	Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Maria Chiara Lucchetti	UOD, Chirurgia Andrologica e Ginecologica, Dipartimento Nefro-Urologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Alberto Mantovani	Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Pierpaolo Mastroiacovo	ICBD, Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Roma
Fabrizio Oleari	Direzione Operativa del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie, CCM, e Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Dipartimento di Prevenzione e Comunicazione, Ministero della Salute, Roma
Riccardo Pertile	Osservatorio Epidemiologico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento
Paolo Ricci	Osservatorio Epidemiologico, Azienda Sanitaria Locale, Mantova
Stefania Ruggeri	Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma
Gioacchino Scarano	Unità Operativa Complessa di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera G. Rummo, Benevento
Antonio Siniscalchi	Unità Operativa di Neurologia, Azienda Ospedaliera, Cosenza
Giovanna Tagliabue	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Gianfranco Tarsitani	Dipartimento di Salute della Donna e Medicina Territoriale, Università di Roma Sapienza, Roma
Domenica Taruscio	Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Giuseppe Ugolini	Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione, Azienda Sanitaria Locale Roma/C, Roma
Maria Vicario	Seconda Università degli Studi, Napoli

PREFAZIONE

ATTIVITÀ DEL NETWORK ITALIANO PROMOZIONE ACIDO FOLICO PER LA PREVENZIONE PRIMARIA DI DIFETTI CONGENITI DAL 2004 AD OGGI

Negli ultimi vent'anni, l'associazione tra *deficit* di folati e insorgenza di difetti congeniti è stata oggetto di numerosi studi e ricerche scientifiche che hanno evidenziato quanto l'assunzione peri-concezionale di Acido Folico (AF), possa ridurre il rischio di Malformazioni Congenite (MC), soprattutto i Difetti del Tubo Neurale (DTN).

Nel 2001 si è svolto all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il primo workshop interdisciplinare su acido folico e malformazioni congenite (Rapporto ISTISAN 02/26). Nel 2002 il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'ISS in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha organizzato all'ISS un workshop per discutere con i maggiori esperti nazionali ed internazionali sulle strategie di prevenzione dei difetti congeniti AF sensibili (Rapporto ISTISAN 04/26). A questi eventi nel 2004 è seguita la formazione del Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti, una rete di circa 200 organizzazioni pubbliche e private (istituti di ricerca, dipartimenti universitari, società scientifiche, registri, assessorati regionali, associazioni dei pazienti, ecc.), coordinate dal CNMR, variamente coinvolte nella prevenzione delle malformazioni congenite dalla ricerca scientifica alla valutazione degli interventi effettuati. Gli obiettivi del Network sono: a) ricerca (biomedica di base, clinica e socio-sanitaria); b) registrazione di malformazioni congenite; c) trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica; c) formazione, informazione, aggiornamento ai medici e agli utenti; d) promozione della salute dei cittadini; e) assistenza a persone con malformazioni congenite (spina bifida, cardiopatie, labio-palatoschisi, difetti degli arti, malformazioni renali, ecc.); f) valutazione degli interventi sanitari (www.iss.it/cnmr/acid).

Nel 2004 il Network ha elaborato la "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti" (<http://www.iss.it/binary/acid/cont/raccomandazione.1154944407.pdf>), nella quale vengono fornite le informazioni fondamentali per una corretta supplementazione peri-concezionale (dosaggio, modalità e tempi di assunzione di AF). La raccomandazione è stata pertanto l'espressione della volontà condivisa di promuovere in modo sinergico e coordinato la prevenzione dei DTN e di altre MC.

Nel 2005 la raccomandazione è stata pubblicata nel Bollettino d'Informazione sui Farmaci (BIF-2005) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nello stesso anno la Commissione Unica del Farmaco (CUF) dell'AIFA ha anche incluso, a margine della nota "CUF 10 - Acido folico", sotto la voce "Particolari avvertenze", una indicazione analitica riferita alla profilassi dei DTN: "Le formulazioni di acido folico, al dosaggio di 400 mcg, autorizzate per la profilassi primaria dei difetti dello sviluppo del tubo neurale in donne in età fertile che stanno pianificando una gravidanza, sono rimborsate dal SSN e non sono soggette a nota limitativa". Ciò ha rappresentato la prima ricaduta istituzionale della Raccomandazione nonché un documento di riferimento per la classe medica offrendo la possibilità di prescrivere gratuitamente questa vitamina alle donne che programmano una gravidanza, come prassi di prevenzione primaria dei DTN.

Dal 2004 ad oggi il CNMR e il Network Italiano Acido Folico hanno realizzato numerose attività di promozione dell'assunzione di AF rivolte sia alla popolazione generale, sia agli operatori sanitari. Per la popolazione generale e per le donne in età fertile il CNMR ha realizzato e distribuito gratuitamente opuscoli e poster informativi. Questa attività ha portato sul territorio nazionale oltre 300.000 opuscoli e 20.000 poster, presso ambulatori di Aziende Ospedaliere, Consultori, Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione e Farmacie territoriali, nonché in luoghi di pubblica aggregazione, avvalendosi anche della collaborazione con l'Associazione Italiana Spina Bifida (ASBI). Per gli operatori sanitari sono stati realizzati corsi di formazione sia in modalità residenziale che attraverso l'utilizzo di piattaforme web (Formazione a Distanza - FAD). Le attività di formazione hanno visto una partecipazione attiva, anche con la collaborazione della Rete Nazionale dei Servizi Igiene degli Alimenti e della Nutrizione (SIANet), dei Registri delle MC, dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sugli Alimenti e la Nutrizione (INRAN). Nell'ambito delle attività finalizzate a stimolare la comunicazione medico paziente verso i benefici dell'assunzione di AF, il CNMR in collaborazione con il Network ha diffuso specifiche informative, attraverso la pubblicazione di articoli scientifici a carattere divulgativo su riviste specializzate per medici e operatori sanitari (Medical Network, Ginecorama, Il Giornale di Ginecologia, la Rivista della Società italiana di Pediatria e altre), pubblicazioni realizzate con l'obiettivo di promuovere l'implementazione della Raccomandazione dell'AF tra gli operatori sanitari. Queste iniziative si inseriscono in un programma più ampio di integrazione interdisciplinare di tutte le figure professionali sanitarie coinvolte nel percorso nascita. Medici di medicina generale, pediatri di base, ginecologi, ostetriche e farmacisti sono infatti gli attori chiave nella comunicazione del messaggio preventivo, e nella promozione di un utilizzo informato e consapevole di questa vitamina, allo scopo di attivare il processo di *empowerment* (autoconsapevolezza) nelle donne in età fertile.

Il messaggio preventivo diventa efficace soprattutto quando l'attività di promozione della salute prende avvio dal riconoscimento dei determinanti sociali, culturali, antropologici e psicologici che caratterizzano la persona destinataria del messaggio. In un recente studio condotto dall'ISS (Progetto "Percorso Nascita" 2010) su donne che avevano recentemente concluso una gravidanza, si è osservato che fra tutte le puerpere di origine straniera intervistate (appartenenti a Paesi est europei, asiatici, africani e del Centro-Sud America), risulta un valore percentuale di corretta assunzione di AF in epoca periconcezionale intorno al 4-6%, rispetto al valore 22% riscontrato attualmente fra le italiane. Questi dati evidenziano un importante incremento della percentuale di corretta assunzione di AF fra le donne italiane (nel 2002 era infatti solo del 6%) ma anche il forte ritardo nelle comunità straniere presenti nel nostro Paese. Il problema segnalato maggiormente per le donne straniere è dato dallo scarso e tardivo accesso ai servizi per la salute (soprattutto in riferimento alla gravidanza).

L'impegno attuale da parte del CNMR si è quindi orientato nella produzione di strumenti informativi multilingue (opuscoli, brochure, poster), allo scopo di favorire la diffusione di informazioni adeguate sulla prevenzione di MC con AF alle minoranze etnico-linguistiche presenti in Italia. Attualmente sono già disponibili le traduzioni integrali in 10 lingue straniere dell'attuale *depliant*: "Acido folico. Un concentrato di protezione per il figlio che verrà". Questi materiali saranno accessibili (consultabili e scaricabili) entro la fine del 2011 dal sito web del CNMR (www.iss.it/cnmr/acid). Contestualmente è in fase di

finalizzazione un nuovo *depliant* multilingue destinato alla distribuzione sul territorio nazionale. Questo nuovo prodotto informativo rappresenterà in tal modo una ulteriore occasione di confronto/incontro con le donne di origine straniera presenti nel nostro Paese e allo stesso tempo un nuovo strumento utile agli operatori socio-sanitari e ai mediatori culturali, per diffondere efficacemente anche tra queste comunità la possibilità di prevenire gravi MC con la semplice assunzione di una vitamina.

Aspetti molto importanti delle attività del Network sono la partecipazione dei Registri Regionali ed interregionali delle malformazioni congenite nonché l'interazione con le competenze di nutrizione e sicurezza alimentare rappresentate dal Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (DSPVSA) dell'ISS, dall'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN) e la rete dei Servizi Igiene Alimenti e Nutrizione (SIAN). Quest'ultima interazione ha portato ad iniziative per l'aggiornamento delle raccomandazioni nutrizionali sull'assunzione di folati e degli indicatori per valutarne l'adeguatezza. Infatti l'alimentazione è strumento primario per garantire l'adeguata ed equilibrata assunzione di folati nella popolazione generalizzata integrandosi con la supplementazione peri-concezionale. In Paesi extraeuropei come gli USA e il Canada, praticati viene attuata la fortificazione con acido folico delle farine e la promozione commerciale di prodotti fortificati. Queste strategie tuttavia non tengono conto delle serie incertezze scientifiche sugli effetti avversi di un'eccessiva assunzione di AF in fasce di popolazione vulnerabili come ad esempio gli anziani. Il Network ha attentamente valutato tali incertezze, respingendo su basi scientifiche i tentativi di promuovere la fortificazione in Italia. In particolare il CNMR, il DSPVSA e l'Università di Pavia hanno contribuito alla discussione sulla fortificazione svoltasi nella EFSA (*European Food Safety Authority*), dibattito che ha portato a sospendere l'adozione della fortificazione in Europa. L'acido folico è stato presentato come modello paradigmatico della valutazione rischio/beneficio in sicurezza alimentare, negli eventi formativi organizzati dal DSPVSA a partire dal 2008.

L'impegno decennale del Network Italiano Promozione Acido Folico e del CNMR per la prevenzione delle MC ha determinato nel 2011 il coinvolgimento di quest'ultimo nella *Joint Action* EUROCAT (Network europeo per la sorveglianza delle anomalie congenite), progetto finanziato dalla Commissione europea (2011-2014). In particolare il CNMR ha assunto il coordinamento del *Workpackage 7* "Prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite". Attualmente i ricercatori del CNMR e della rete collaborativa del Network promozione AF (DSPVSA-ISS, INRAN, Istituto di Fisiologia Clinica -Consiglio Nazionale delle Ricerche, Regione Emilia-Romagna), sono impegnati nella messa a punto di una serie di questionari per proporre una *survey* sulle politiche adottate a livello nazionale nei Paesi Membri dell'Unione Europea (UE) per la prevenzione primaria di MC. L'obiettivo è di ottenere un censimento delle iniziative di sanità pubblica (settoriali ed intersettoriali) in questo settore della salute riproduttiva e giungere alla formulazione di raccomandazioni per la prevenzione primaria di difetti congeniti da includere nei piani nazionali per le Malattie Rare dei Paesi membri UE.

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

**Relazioni,
comunicazioni e poster**

BIOMONITORAGGIO DELLO STATUS DELL'ACIDO FOLICO E DEI FOLATI NELLA DONNA IN GRAVIDANZA: SELEZIONE E VALUTAZIONE DI POSSIBILI BIOMARCATORI

Francesca Baldi, Alberto Mantovani

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

Il biomonitoraggio dello *status* dei folati e dell'Acido Folico (AF) nelle donne in età fertile ed in gravidanza è importante per la valutazione nutrizionale in una fascia particolarmente vulnerabile ad uno *status* carenziale, che rappresenta un riconosciuto fattore di rischio teratogeno. Inoltre il biomonitoraggio è importante per valutare gli effetti della supplementazione permettendo una valutazione dose-risposta degli effetti protettivi, nonché di possibili rischi associati con un eccesso di AF non metabolizzato.

Per ottenere risultati validi ed utilizzabili occorre, però, selezionare e standardizzare la valutazione della folatemia (matrici biologiche, ad es. folati nel plasma e/o nel siero, metodi di misurazione) e caratterizzare il significato dei diversi biomarcatori integrando le conoscenze fornite dalla ricerca sperimentale, nutrizionale e clinica, secondo un approccio di "prevenzione traslazionale".

I processi di metilazione e sintesi di nucleotidi in cui sono coinvolti i folati implicano una rete di reazioni biochimiche che necessitano della presenza contemporanea di coenzimi (B9, B12, B6 e B2), nonché di importanti composti intermedi quali metionina e colina.

Ognuno di questi nutrienti può essere valutato con diversi biomarcatori, ciascuno dei quali fornisce specifiche informazioni.

I "biomarcatori di folatemia" sono rappresentati dai folati plasmatici e sierici, che misurano l'assunzione a breve termine, e dai folati eritrocitari, indicatori della "riserva" corporea (assunzione negli ultimi 90-120 giorni).

L'AF plasmatico rappresenta una frazione minima dei folati totali ed è pertanto uno specifico biomarcatore di supplementazione e/o fortificazione.

La vitamina B12 nel plasma/siero, in quanto essenziale per il ruolo biologico dei folati; per un quadro complessivo è opportuna anche la misura della vitamina B6.

Gli indicatori funzionali di carenza sono rappresentati dall'aumento di metaboliti intermedi: l'omocisteina totale sierica è un biomarcatore non-specifico di carenza di folati e B-12, mentre l'acido metilmalonico (MMA) nel siero è un indicatore specifico di carenza di B12.

Infine, polimorfismi in diversi enzimi, quali metionina sintetasi e MTHFR, possono modulare il bilancio della metilazione e della sintesi dei nucleotidi: ad es. polimorfismi di MTHFR inibiscono la conversione del 5,10-metilentetraidrofolato in 5-metiltetraidrofolato, inibendo le reazioni di metilazione e favorendo la sintesi dei nucleotidi, soprattutto quando la disponibilità di folati è limitata.

I dati di biomonitoraggio devono essere integrati con informazioni sull'assunzione di AF, abitudini alimentari, stili di vita nonché anamnesi personale.

Una più accurata conoscenza dello status nutrizionale consentirebbe di migliorare interventi di carattere sanitario valutandone l'impatto, stabilendo intervalli di riferimento precisi, ed integrando i dati epidemiologici.

Il lavoro è presentato con il sostegno dei progetti "Acido Folico" (Ministero della Salute) e PREVIENI (<http://www.iss.it/prvn>).

RIORGANIZZAZIONE DELLA SORVEGLIANZA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE IN SICILIA

Lucia Borsellino (a), Paolo Ciranni (a), Gabriella Dardanoni (a), Sebastiano Pollina Addario (a), Salvatore Scondotto (a), Sebastiano Bianca (b), Giuseppe Ettore (b), Giovanni Corsello (c)

(a) Dipartimento Attività Sanitarie ed Osservatorio Epidemiologico, Assessorato della Salute, Palermo

(b) ARNAS, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione, Garibaldi, Catania

(c) Clinica Pediatrica, Università degli Studi, Palermo

Recenti evidenze hanno riportato in Sicilia tassi di prevalenza di malformazioni congenite nelle aree a rischio ambientale di Gela e Augusta tra i più elevati mai descritti in letteratura, imponendo quindi una particolare accuratezza della rilevazione in tali contesti.

Si è reso necessario quindi strutturare a livello regionale strumenti di osservazione sempre più affidabili e di migliore qualità per garantire un monitoraggio adeguato, in grado di evidenziare tempestivamente eventuali gruppi di popolazione a maggiore rischio specie per esposizioni collegate ad inquinanti ambientali, attraverso la revisione dei modelli di rilevazione al fine di corrispondere agli standard internazionali, e migliorare il livello di conoscenza e la diffusione dei criteri e dei protocolli di rilevazione sull'intero territorio regionale.

Allo scopo di contribuire al miglioramento delle caratteristiche intrinseche (qualitative e quantitative) del precedente sistema di sorveglianza, tra cui copertura, accuratezza, completezza e tempestività è stato adottato a livello regionale un moderno protocollo di rilevazione che prevede anche l'integrazione con le nuove fonti informative correnti (SDO, ReNcaM e CeDAP) oggi disponibili a livello regionale, e che includa un ruolo di coordinamento attivo della rete da parte dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale

Con DA 3.057 del 16/12/09 è stato istituito il nuovo sistema di sorveglianza ed è stato approvato il protocollo di rilevazione sotto forma di linee guida regionali (GURS n. 5 del 5.2.2010). È stata riorganizzata la rete di notifica costituita da tutti i punti nascita, dalle UTIN, dai reparti di neonatologia, di pediatria e di chirurgia pediatrica. La rilevazione è attiva a partire dall'anno 2010 ed è basata su una piattaforma informatica via web.

Tra i punti di forza del nuovo sistema i principali sono la rilevazione dei casi diagnosticati dalla nascita al primo anno di vita, la possibilità di integrazione con il sistema informativo regionale (miglioramento copertura), l'inserimento dati tramite maschera web (miglioramento tempestività), il coinvolgimento dell'istituzione centrale (sostegno istituzionale), la rete strutturata nell'ambito del SSR.

Vengono presentate le principali caratteristiche e i primi dati riguardanti l'attività svolta nell'arco del periodo di avvio del nuovo sistema.

MED-FOOD ANTICANCER PROGRAM: PROMOZIONE DELLA DIETA MEDITERRANEA COME VEICOLO PER AUMENTARE L'INTAKE DI ALIMENTI RICCHI DI FOLATI

Rossella Caporizzi (a), Michele Panunzio (b), Antonietta Antoniciello (b)

(a) *Università degli Studi, Foggia*

(b) *SIAN, Dipartimento di Prevenzione, ASL, Foggia*

Studi recenti hanno dimostrato che la dieta mediterranea riduce l'incidenza dei difetti del tubo neurale. Le attuali raccomandazioni di organismi scientifici internazionali suggeriscono l'attività motoria regolare e l'alimentazione ispirata alla dieta mediterranea per la prevenzione delle patologie cardiovascolari, diabete, malattie neurologiche e della gran parte dei tumori. Tuttavia, l'efficacia degli interventi di sanità pubblica nel promuovere congiuntamente sia l'attività fisica che la dieta mediterranea non è stata ancora ben ricercata. A tal fine, il Servizio di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione della ASL di Foggia ha promosso il *Med-Food Anticancer Program* (MFAP) disegnato per raggiungere l'obiettivo della promozione della dieta mediterranea, valutata mediante l'Indice di Adeguatezza Mediterranea (IAM), ed i 10.000 passi giornalieri nella popolazione adulta. La metodologia di intervento prevede una fase di formazione di I e di II livello. La durata del MFAP è di 25 settimane ed il disegno dell'intervento è stato sviluppato, così come prevede la *Theory-Based Nutrition Education*, in due periodi consecutivi: il primo denominato "parte intensiva" di 15 settimane, il secondo "parte resiliente" di 10 settimane.

Per la valutazione del programma è stato condotto uno studio preliminare di valutazione di efficacia su 56 soggetti. Al termine dello studio, il 70,5% dei soggetti ha raggiunto l'obiettivo dell'*end-point* primario della frequenza dei consumi di frutta e verdura ad alto contenuto di folati e dell'attività motoria, con una differenza statistica significativa. Successivamente, è stato realizzato un ulteriore studio caso-controllo di efficacia che ha indagato, oltre che sul consumo di frutta e verdura e sull'attività motoria, anche sul cambiamento dei parametri antropometrici, dietetici e metabolici nel gruppo di intervento ed in quello di controllo, ciascuno di 40 partecipanti. Il gruppo di intervento ha mostrato un miglioramento significativo nel peso corporeo, nell'indice di massa corporea, nella glicemia a digiuno, nell'insulinemia a digiuno e nella proteina C-reattiva. Tale gruppo ha incrementato l'Indice di Adeguatezza Mediterraneo (+213), l'attività motoria (espressa in passi al giorno, più 200 per cento), il consumo di frutta (più 38,8 per cento), verdura (più 29,3 per cento) e fibra alimentare (più 38 per cento). Al contrario, il gruppo di controllo non ha mostrato variazioni significative nei parametri misurati.

La Regione Puglia, dopo questa fase di sperimentazione ha inserito il MFAP nel "Piano regionale della prevenzione 2010-2012", nell'ambito della macroarea "Prevenzione universale", linea di intervento "Prevenzione e sorveglianza di abitudini, comportamenti, stili di vita non salutari e patologie correlate", su di una popolazione

target di circa due milioni di soggetti, corrispondente a quella residente nella fascia di età tra i 30 ed i 70 anni. Il MFAP, pertanto, è il primo programma istituzionale di prevenzione nutrizionale per la promozione della dieta mediterranea e dell'attività motoria.

RISCHIO DI NTD ED ASPETTI NUTRIZIONALI: IL RUOLO DELLA CAFFEINA

Pietro Cavalli

Servizio di Genetica, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona

Un incremento del rischio di DTN è associato a condizioni materne di tipo teratogeno o ambientale, quali esposizione a farmaci, patologie metaboliche, infezioni febbrili, malassorbimento. Tuttavia anche la carenza di particolari micronutrienti determina un aumento del rischio di DTN: *deficit* di folati, alterazione del metabolismo dei folati, *deficit* di inositolo, *deficit* di vitamina B12, *deficit* di zinco. Tali condizioni, pur associate a modesti incrementi individuali del rischio, potrebbero essere coinvolti nella patogenesi di una parte rilevante dei DTN, stante la loro elevata prevalenza. Recentemente è stata confermata l'associazione dell'assunzione di elevate quantità di caffeina da parte di donne in periodo periconcezionale con un incremento del rischio di spina bifida nel prodotto del concepimento. Data la diffusione dell'esposizione a caffeina nella intera popolazione, anche un modesto aumento individuale del rischio di difetti congeniti potrebbe avere significativi impatti di sanità pubblica.

Dal momento che la caffeina supera la barriera placentare e che su modelli animali la sua assunzione è associata ad un incremento di malformazioni congenite, compresi i DTN, è ipotizzabile che anche nell'uomo l'esposizione a caffeina, specie se associata ad altre condizioni di rischio fetale (es. bassi livelli di folatemia; bassi livelli di zinco etc.) debba venire presa in seria considerazione.

Ad esempio, elevati livelli di omocisteinemia sono riportati dopo consumo di bevande contenenti caffeina. Questa condizione potrebbe quindi determinare un significativo incremento di rischio per gravidanze affette da DTN in donne con polimorfismi funzionali in geni coinvolti nel *pathway* dei folati. A livello cellulare, inoltre, la caffeina determina inibizione dei recettori dell'inositolo 1,4,5-trifosfato (IP3), facendo ipotizzare un meccanismo biologico sovrapponibile ad un *deficit* di inositolo, elemento impiegato con successo nella prevenzione dei DTN resistenti all'acido folico.

Questi risultati confermano l'eterogeneità dei DTN e la necessità che il rischio di occorrenza e ricorrenza di tali malformazioni congenite vengano attentamente valutati e trattati su base individuale e non solo epidemiologica.

IL RUOLO DELLA CORREZIONE CHIRURGICA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE NELL'AMBITO DELLA SALUTE INTERNAZIONALE. ESPERIENZA PERSONALE

Sergio D'Agostino, Maria Angelica Fabbro
Chirurgia Pediatrica, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

Nell'ambito della salute internazionale il peso delle Malformazioni Congenite (MC) per la salute pubblica non è sempre tenuto nella giusta considerazione da governi ed agenzie internazionali. D'altro canto studi clinici randomizzati su questo argomento non sono semplici da fare nei "Paesi in via di sviluppo", e nell'epoca della medicina basata sull'evidenza, i dati empirici e le informazioni non pubblicate hanno valore relativo. Le MC rimangono perciò ai margini degli aiuti internazionali.

La chirurgia ricostruttiva per MC è stato sin dal 1995 uno degli obiettivi di un gruppo di chirurghi pediatri, anestesisti ed infermieri che nel 2006 hanno formato l'associazione *Surgery for children*. Durante 23 missioni in 8 diversi Paesi "poveri" sono stati operati, oltre 2.000 bambini (per lo più MC uro-genitali e gastro-intestinali). Dal 2006 le attività sono sempre state svolte in strutture governative con la collaborazione del personale locale.

Mettendo da parte gli aspetti chirurgici, però, la nostra esperienza consente anche altre riflessioni:

Nei Paesi con più basso "Indice di Sviluppo Umano", anche se malnutrizione e malattie infettive sono sempre la principale priorità, le MC costituiscono una importante causa di morbilità e mortalità vissuta con "disagio" negli ospedali di riferimento dove esse si concentrano. Soprattutto nei contesti più poveri, l'alta concentrazione di fattori di rischio, l'assenza di prevenzione primaria, e la carenza di strutture, tecnologie e personale specializzato, mantengono alta la prevalenza di MC chirurgicamente correggibili. Così, i bambini con anomalie compatibili con la vita ma non con un'accettabile qualità di vita, non trovando risposte adeguate, si vedono costretti a convivere con la propria menomazione, spesso ai margini della società. Pertanto gli interventi di prevenzione andrebbero diffusi proprio nei Paesi dove ci sono maggiori rischi per la salute riproduttiva, ed al loro fianco non andrebbero trascurati gli aspetti della medicina curativa.

Molte malformazioni si presentano tardivamente e con quadri clinici molto avanzati, soprattutto nei Paesi con peggior "Indice di Sviluppo Umano", mentre nei Paesi a medio reddito le diagnosi sono più precoci e sofisticate grazie alla maggiore disponibilità di tecnologia.

Molti degli interventi sono richiesti da "adulti" con MC sin dalla nascita, ed anche per insuccessi e/o complicazioni di precedenti interventi eseguiti da "non specialisti".

Lo spazio per la chirurgia elettiva è molto ridotto negli ospedali pubblici.

La presenza continuativa di équipe multidisciplinari integrate in strutture governative deve essere vista non solo come una "opportunità" per i pazienti, ma anche un supporto per il personale locale che ha così la possibilità di confrontarsi ed aggiornarsi.

PROPOSTA DI UN REGISTRO NAZIONALE SPINA BIFIDA

Maria Cristina Dieci (a), Tiziana Redaelli (b), Maria Pia Onofri (b), Gianluca Piatelli (c), Valeria Capra (c), Maria Grazia Calevo (c), Gloria Pelizzo (d), Carmen D'Aleo (e), Laura Chia (f), Giuseppe Masnata (f), Antonio Savanelli (g), Roberto del Gado (h), Giuseppe Creti (i), Claudia Gatti (l), Luca Landi (m), Flavio Giordano (m), Anna Marucco (n), Paola Drigo (n), Maria Paola Pascali (o), Vincenzo Di Ciommo (o), Claudia Rendeli (p), Giorgio L. Colombo (q)

- (a) ASBI, Associazione Spina Bifida Italia Onlus, Piacenza
- (b) Unità Spinale Unipolare, Ospedale Niguarda, Milano
- (c) Centro Spina Bifida, IRCCS Ospedale Gaslini, Genova
- (d) Chirurgia Pediatrica, Policlinico S. Matteo, Pavia
- (e) Centro Spina Bifida Sicilia, RSA, Caltanissetta
- (f) Struttura di Urologia ed Urodinamica, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari
- (g) Urologia Pediatrica, Università degli Studi Federico II, Napoli
- (h) Dipartimento di Pediatria, Seconda Università degli Studi, Napoli
- (i) Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia
- (l) Centro Spina Bifida, Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma
- (m) Centro Spina Bifida, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze
- (n) Centro Spina Bifida, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi, Padova
- (o) Unità Operativa di Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- (p) Pediatria, Centro Spina Bifida, Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma
- (p) Dipartimento di Chimica Farmaceutica, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi, Pavia

In Italia attualmente non esiste un Registro per la Spina Bifida; i dati epidemiologici sono pochi e frammentari e si riferiscono solo alle aree geografiche presso cui sono attivi Registri delle MC (Toscana, Emilia-Romagna, Campania, Triveneto, Sicilia orientale, alcune aree della Lombardia e della Calabria). Inoltre i registri delle MC producono dati di prevalenza alla nascita, cioè hanno come riferimento la popolazione neonatale, in quanto registrano i casi con MC tra i nati (nati vivi e nati morti) e tra gli aborti indotti e hanno come riferimento la popolazione neonatale. Questo stato di cose rende pertanto impossibile avere informazioni e dati su quanti sono le persone con SB (e più in generale con una MC del tubo neurale) che vivono in Italia (cioè la prevalenza di queste MC nella popolazione). Questo rende inoltre difficile misurare l'impegno assistenziale/sociale/economico che comportano queste patologie nel nostro Paese. La SB è infatti causa di una grave disabilità determinata prevalentemente da problematiche senso-motorie, vegetative, scheletriche, psicologiche che possono interferire con la maturazione psicomotoria del bambino e con il suo inserimento nel contesto sociale.

Alla luce di queste considerazioni, e sotto la spinta di ASBI Onlus (Associazione Spina Bifida Italia), è stato avviato un iniziale programma di attività finalizzato a studiare la fattibilità di un Registro SB e DTN.

La fattibilità del registro è stata discussa nell'ambito di un workshop organizzato con il supporto tecnico scientifico del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in data 29 aprile 2011, al quale hanno attivamente partecipato i principali Centri per la diagnosi, cura e trattamento della Spina bifida e delle malformazioni a carico del tubo neurale. La realtà italiana si caratterizza infatti dalla presenza di pochi Centri dedicati a questa patologie, distribuiti prevalentemente al Centro-Nord ed organizzati in modo disomogeneo. Era pertanto indispensabile, in via preliminare, avviare una discussione condivisa con i responsabili/referenti di questi Centri per valutare la fattibilità di un progetto condiviso di sorveglianza/registrazione di queste patologie.

Nell'ambito di questo incontro sono state quindi discusse le principali criticità che caratterizzano i difetti del tubo neurale: la standardizzazione delle definizioni, la classificazione e codifica delle diverse varianti, i flussi necessari per la raccolta dei dati, le procedure per la validazione dei dati, il *dataset* da utilizzare, ecc. Un primo fondamentale passo verso l'attuazione dello studio di fattibilità, è stata la definizione dell'obiettivo primario del registro, che dovrà quindi essere in grado di produrre dati epidemiologici aggiornati su queste patologie al fine di fornire elementi di valutazione per:

- la programmazione sanitaria (dalla prevenzione primaria e fino all'assistenza e riabilitazione del paziente);
- l'identificazione di ambiti di ricerca;
- la definizione di percorsi diagnostici-terapeutici condivisi.

ACIDO FOLICO: QUALE INFORMAZIONE? ALCUNE CONSIDERAZIONI DAL DATABASE DEL TELEFONO VERDE MALATTIE RARE

Amalia Egle Gentile, Agata Polizzi, Ilaria Luzi, Antonella Sanseverino, Marta De Santis,
Domenica Iacono, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Telefono Verde Malattie Rare (TVMR), è stato istituito presso il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), Istituto Superiore di Sanità, allo scopo di orientare le persone con Malattia Rara (MR), i loro familiari, gli operatori socio-sanitari e i cittadini, all'interno dei possibili percorsi della Rete nazionale malattie rare (DM 279/2001). L'équipe responsabile è costituita da medici, psicologi e sociologi con competenze cliniche, di sanità pubblica e relazionali (ascolto, comprensione, contenimento). La metodologia utilizzata fa riferimento ai principi e alle tecniche del *counselling* telefonico. Un sistema informatico consente la ricerca *online* delle informazioni richieste, la raccolta e l'archiviazione dei dati. Nel periodo compreso tra marzo 2008 e agosto 2011, il TVMR ha accolto 10.822 richieste riguardanti esenzioni per MR, centri clinici per MR esentate o non dal costo delle prestazioni sanitarie (DM 2001 n. 279), sperimentazioni cliniche e associazioni di pazienti dedicate alle MR. Solo 11 richieste (0,11%) hanno riguardato informazioni inerenti l'acido folico.

Obiettivo e metodi. Analisi delle richieste pervenute al TVMR riguardanti l'acido folico.

Risultati. Dalle 11 richieste analizzate è emerso che gli utenti interessati sono prevalentemente donne in età fertile (73%), medici (18%) e coniugi/compagni di donne in età fertile (9%). Il 71% delle informazioni richieste dalle donne riguarda l'assunzione di acido folico in vista di una gravidanza. Il 9% delle richieste si riferisce alla normativa per l'esenzione e alla disponibilità di materiale informativo da parte dei medici. Un altro 9%, infine, riguarda informazioni nutrizionali sull'acido folico non correlate alla gravidanza. Le indicazioni, fornite in conformità alla "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti" del Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti, non includono indicazioni diagnostiche, terapeutiche o prognostiche.

Discussione e conclusioni. L'analisi delle richieste evidenzia che nel 33% delle donne vi sono dubbi sulle informazioni fornite dai medici soprattutto in merito ai diversi prodotti farmaceutici disponibili sul mercato, con diversa composizione, costo e regime di rimborsabilità, ma anche riguardo all'opportunità di assumere integratori con acido folico in previsione di una gravidanza.

L'esiguo numero di richieste pervenute potrebbe evidenziare l'esigenza che tali informazioni siano discusse nell'ambito di una consulenza clinica specialistica, o che le conoscenze sull'argomento siano già diffuse nella popolazione generale tale da non richiedere ulteriori approfondimenti. Il TVMR si è rivelato un utile supporto per orientare le donne in età fertile e i loro coniugi/compagni ad approfondire le informazioni ricevute in una consulenza specialistica.

PREVENZIONE PRIMARIA TRAMITE ACIDO FOLICO: DIFFERENZE ETNICHE NEL RECEPIMENTO DEL MESSAGGIO

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

Diversi studi riguardanti modelli e fattori predittivi della supplementazione di Acido Folico (AF) nelle donne in età riproduttiva, realizzati in diverse realtà europee ed internazionali, evidenziano associazioni statisticamente significative tra corretta assunzione di AF e altri determinanti quali: parità, età, istruzione, reddito, stato occupazionale, etnia e nazionalità. È anche dimostrato che per una efficace prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite (MC) tramite AF, sono fondamentali la consapevolezza e la motivazione all'assunzione nelle donne in età fertile. Tuttavia per favorire la diffusione di un corretto messaggio è indispensabile l'attività dell'operatore sanitario.

Secondo recenti indagini svolte in Italia si osserva che attualmente la percentuale di donne in gravidanza che attuano una corretta supplementazione con AF, sono circa il 20-30%. Analizzando il medesimo dato in riferimento alla nazionalità, si evidenzia che questa percentuale crolla al 4-6% nelle donne di origine straniera.

Risulta pertanto indispensabile un investimento educativo in grado di colmare questo ritardo legato a fattori etnico-linguistici e culturali.

A tale scopo il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), in collaborazione con il Network AF ha recentemente predisposto un nuovo libretto informativo multilingue, grazie al finanziamento ottenuto nell'ambito di un progetto del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo malattie (CCM) del Ministero della Salute.

Considerando che per una comunicazione efficace è indispensabile far arrivare il messaggio nel breve tempo in cui il fruitore mantiene un buon livello di attenzione, è stata ridotta la lunghezza del testo scritto rispetto a quello della brochure monolingua "Acido Folico. Un concentrato di protezione per il figlio che verrà". Sono stati quindi realizzati nuovi brevi messaggi che spiegano "perché assumere l'AF", "come e quando assumerlo", "dove è possibile trovarlo", ed infine a "chi rivolgersi per avere più informazioni". Questi messaggi chiave per una corretta prassi di supplementazione sono stati redatti in 11 lingue (italiano, albanese, arabo, cinese, francese, inglese, portoghese, rumeno, russo, spagnolo, tedesco) avvalendosi di una società specializzata in traduzione e mediazione interculturale. Le lingue sono state selezionate sulla base dei dati emergenti relativi alle donne immigrate nel nostro Paese. È stata inoltre attentamente curata la veste grafica (studio delle forme, dei colori e scelta delle immagini) in modo da realizzare un elaborato corretto e al contempo di gradevole lettura. Il messaggio verbale si integra nella veste grafica con l'obiettivo di rassicurare le donne straniere in Italia, appartenenti a diverse etnie e culture, offrendo informazioni chiare, identificando positivamente il desiderio di una maternità sana.

Diversi studi socio-demografici dimostrano come nel nostro Paese le donne immigrate hanno problemi complessi associati con un maggiore isolamento sociale e una minore comprensione della lingua. Questo stato di cose genera un limitato accesso ai servizi

soprattutto nel periodo peri-concezionale, ed evidenzia una difficoltà ad essere raggiunte efficacemente dalle campagne di informazione e promozione della salute.

Questo libretto multilingue deve pertanto essere considerato, essenzialmente come uno strumento di mediazione interculturale, a sostegno della comunicazione individuale. In tal senso resta fondamentale il ruolo dell'operatore socio-sanitario che, attraverso questo documento, deve farsi promotore attivo del messaggio in esso contenuto.

SENSIBILITÀ DELLA DIAGNOSI PRENATALE DELLE ANOMALIE CONGENITE MAGGIORI NEL TERRITORIO DELLA PROVINCIA DI MANTOVA

Gianpaolo Grisolia (a), Vanda Pironi (b), Linda Guarda (b), Paolo Ricci (b), Gabrio Zacchè (a)

(a) Azienda Ospedaliera, Mantova

(b) Osservatorio Epidemiologico, ASL, Mantova

Introduzione. Circa il 2-3% dei feti/neonati sono colpiti da un'anomalia congenita maggiore con importanti riflessi sulla mortalità e morbilità infantile e perinatale. Nel corso dell'ultimo decennio, grazie al notevole miglioramento delle apparecchiature diagnostiche e all'esperienza maturata, un numero crescente di anomalie vengono diagnosticate in epoca prenatale. Dal 2002 nella Provincia di Mantova a tutte le pazienti in gravidanza viene offerto uno *screening* per le anomalie congenite secondo le linee guida della Società Italiana Ecografia Ostetrico-Ginecologica (SIEOG).

Obiettivo. Misurare la sensibilità della diagnosi prenatale nella nostra provincia nell'identificazione di 11 anomalie strutturali maggiori e le tre più frequenti anomalie cromosomiche per valutare la qualità del Servizio offerto.

Materiali e metodi. Sono stati compresi nello studio 239 casi con malformazione congenita diagnosticati alla nascita o all'esame autoptico riportati nel Registro delle Malformazioni Congenite della Provincia di Mantova nel periodo compreso tra il 2002 e il 2009, sottoposti a *screening* prenatale ecografico nel secondo trimestre. La sensibilità della diagnosi prenatale si è ottenuta dal confronto dei dati ecografici prenatali e la diagnosi codificata nel registro. I risultati dello studio sono stati confrontati con la sensibilità riportata nei Registri di riferimento.

Risultati. La prevalenza delle anomalie congenite considerate nello studio si colloca su valori tendenzialmente maggiori nei confronti con i Registri italiani e il Registro europeo EUROCAT. La sensibilità per ciascun gruppo di malformazioni è risultata compatibile con le rispettive riportate negli altri registri, in particolare molto elevata per l'anencefalia (100%), la spina bifida (95%), l'agenesia renale bilaterale (100%) e la trisomia 21 (80%). La sensibilità più bassa si è riscontrata soprattutto per la trasposizione dei grossi vasi (25%), le labiopalatoschisi (53%) e anomalie agli arti (32%).

Conclusioni. I risultati dello studio dimostrano uno *screening* adeguato delle anomalie congenite gravi sul nostro territorio, sovrapponibile a quello delle altre realtà nazionali ed europee. La sensibilità varia in rapporto al tipo di malformazione con identificazione della quasi totalità di alcune anomalie come l'anencefalia o la spina bifida e identificazione di poco più di 1 caso su 3 per altre anomalie, come ad esempio la TGA e le anomalie isolate agli arti. Questa conoscenza sarà oggetto di discussione tra gli operatori finalizzata al miglioramento del Servizio.

MONITORAGGIO DELLO STATO DI SALUTE MATERNO-INFANTILE DI RESIDENTI IN QUARTIERI PROSSIMI AD UN SITO INQUINATO DI INTERESSE NAZIONALE

Linda Guarda, Vanda Pironi, Paolo Ricci
Osservatorio Epidemiologico, ASL, Mantova

Introduzione. La popolazione residente nei quartieri prossimi al SIN Polo chimico e Laghi di Mantova è stata oggetto di studi epidemiologici e di monitoraggio biologico che hanno evidenziato un eccesso di sarcomi dei tessuti molli e un'associazione causale con un'esposizione ambientale a diossine. Un precedente studio sull'insieme delle Malformazioni Congenite (MC) aveva dimostrato un eccesso nei quartieri SIN.

Obiettivo. Per il periodo 2002-2006 si vuole:

- verificare se l'eccesso di MC rilevato si confermi anche dopo esclusione dall'analisi delle anomalie cromosomiche, maggiormente correlate all'età materna;
- verificare se la distribuzione spaziale di altri eventi avversi della riproduzione (nascite pretermine e basso peso alla nascita) risulti coerente con quanto osservato per le MC;
- monitorare negli anni successivi alla nascita lo stato di salute della popolazione infantile nata nella zona prossima al SIN attraverso i flussi sanitari correnti nel confronto con altra popolazione di riferimento.

Materiali e metodi. Escluse le anomalie cromosomiche, sono stati ricalcolati i tassi di prevalenza delle MC e i relativi OR riferiti alle diverse zone di esposizione. Le madri che hanno partorito sono state selezionate dal flusso dei Certificati di Assistenza al Parto (CeDAP) e georeferenziate le loro abitazioni. Sono stati valutati gli outcome ostetrici di interesse attraverso modelli logistici corretti per età, nazionalità e scolarità. Il monitoraggio dello stato di salute è stato ottenuto attraverso un *record-linkage* con i flussi dei principali consumi sanitari, ricoveri, farmaci e prestazioni specialistiche.

Risultati. I nuovi tassi di prevalenza x 1.000 delle MC hanno enfatizzato la differenza tra zona SIN (58,97) e non SIN (36,10), mostrando un gradiente relativo ai vari quartieri interessati. Nel confronto, le donne residenti nella zona SIN hanno più frequentemente un parto pretermine (<37 settimane) (OR 1,38; IC95% 0,98-1,95) e bambini sottopeso (<2.500 grammi) (OR 1,62; IC95% 1,14-2,30). Tuttavia la maggiore frequenza di nati sottopeso non è spiegabile unicamente con la prematurità poiché l'analisi stratificata dimostra una più forte associazione tra zona SIN e basso-peso soprattutto nei bambini nati a termine (OR 1,69; IC95% 0,95-2,98. OR 1,36; IC95% 0,68-2,72 nei nati prematuri). Tali associazioni sono più evidenti se si restringe l'analisi al solo comune di Mantova, sede della zona SIN. A 5 anni di *follow-up*, non emergono differenze sostanziali tra le diverse zone di esposizione per quel che riguarda la spesa media pro-capite per i diversi consumi sanitari. Tuttavia per i residenti SIN la spesa per ricoveri nel primo anno di vita e per prestazioni specialistiche in quelli successivi prevale, seppur per entità molto contenuta, nel confronto con i residenti non-SIN dello stesso Comune di Mantova.

ESPOSIZIONE IN UTERO A INTERFERENTI ENDOCRINI: RISULTATI PRELIMINARI DEL PROGETTO PREVIENI

Cinzia La Rocca (a), Eva Alessi (b), Bruno Bergamasco (a), Donatella Caserta (c), Francesca Ciardo (c), Emiliano Fanello (d), Silvano Focardi (d), Cristiana Guerranti (d), Massimo Moscarini (c), Guido Perra (d), Sabrina Tait (a), Carlo Zaghi (e), Alberto Mantovani (a)

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

(b) *World Wide Fund for Nature, Roma*

(c) *Dipartimento Salute della Donna e Medicina Territoriale, Università di Roma Sapienza, Roma*

(d) *Dipartimento di Scienze Ambientali, Università degli Studi, Siena*

(e) *Divisione VII, Valutazione del Rischio Ambientale di Prodotti Chimici, Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare, Roma*

L'esposizione a Interferenti Endocrini (IE) durante lo sviluppo fetale può influire sul processo di *fetal programming* del sistema endocrino, aumentando il rischio per la salute del nascituro, con potenziali effetti osservabili alla nascita (parto pretermine, ipospadia), o nella vita successiva (disturbi della fertilità e/o dello sviluppo neuro comportamentale). Il progetto PREVIENI, finanziato dal Ministero Ambiente e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, è il primo studio pilota interdisciplinare per valutare il rischio per la fertilità, la gravidanza e l'infanzia in relazione all'esposizione a IE "emergenti", quali composti perfluorurati (PFOS/PFOA) e ftalati (DEHP, e suo metabolita, MEHP).

PFOS/PFOA sono usati in prodotti tessili e arredi e possono accumulare nell'organismo. L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare evidenzia che la popolazione è esposta soprattutto per via alimentare, in particolare attraverso il consumo di pesce. Il DEHP è un additivo delle plastiche, non bioaccumula ed è stato vietato nelle pellicole a contatto con gli alimenti e nei giocattoli per bimbi sotto i 3 anni: tuttavia la diffusione ambientale risulta essere continua, dimostrata da studi sui livelli di DEHP e MEHP nella popolazione, anche italiana.

Per valutare il trasferimento madre-neonato di IE in situazioni di gravidanza "fisiologica" (a termine, nessun problema riscontrato alla nascita) è stato selezionato un campione pilota di 10 coppie madre-neonato della Provincia di Roma. Nel sangue materno e del cordone sono stati determinati biomarcatori di esposizione (PFOS, PFOA, DEHP, MEHP) e biomarcatori di effetto (selezionati recettori nucleari responsabili dell'interazione con gli IE indagati).

I risultati preliminari mostrano che il PFOS è misurabile solo in una piccola frazione di campioni, anche se con livelli piuttosto alti (3/10 madri, 80-114 ng/g; 1/10 neonato, 55 ng/g); i livelli di PFOA risultano inferiori al LOD, confermando dati di PREVIENI sulla presenza del PFOS nella popolazione adulta. Il DEHP è al di sotto del LOD, ma il metabolita MEHP è presente in 8 coppie, con valori compresi tra 19 e 41 ng/g nelle madri e

tra 5 e 49 ng/g nei neonati. Nei due casi in cui anche il MEHP è al di sotto del LOD nelle madri lo è anche nei bambini, suggerendo l'origine trans generazionale dell'esposizione.

I livelli di espressione genica dei recettori nucleari (ERalfa e ERbeta, AR, PXR) non mostrano un'apprezzabile correlazione con i livelli di esposizione agli IE indagati.

I dati preliminari, seppur in relazione ad un ristretto numero di soggetti, tuttavia indicano che tali IE possono essere presenti nell'organismo materno e raggiungere il feto oltrepassando la barriera placentare.

Ringraziamenti. Questo studio è stato finanziato dal Ministero Ambiente (prot n.Q75): Studio in aree pilota sui riflessi ambientali e sanitari di alcuni contaminanti chimici emergenti (interferenti endocrini): ambiente di vita, esiti riproduttivi e ripercussioni nell'età evolutiva (PREVIENI).

PREVENZIONE DEGLI ESITI AVVERSI DELLA RIPRODUZIONE ATTRAVERSO LA CONSULENZA PRECONCEZIONALE

Faustina Lalatta, Edoarda Gavazzi, Vera Bianchi
*Dipartimento Salute della Donna del Bambino del Neonato, Fondazione IRCCS Policlinico
Mangiagalli e Regina Elena, Milano*

Diverse condizioni possono rendere difficile l'inizio di una maternità o il suo decorso e contribuire ad esiti negativi della stessa, come l'infertilità (20-24%), l'aborto spontaneo, le patologie della gravidanza, le malformazioni congenite (3-5%), ed altre patologie fetoneonatali (es. prematurità - 6%).

La nostra esperienza ed i dati scientifici indicano che il benessere dei genitori soprattutto nel periodo preconcezionale e nelle prime fasi della gestazione, ha una grande influenza sulla salute e sull'equilibrio del nascituro.

Presso i servizi ospedalieri e territoriali si osserva una carenza nella consapevolezza della popolazione di quanto si possa fare per ridurre la frequenza di questi esiti negativi.

Una maggiore consapevolezza della coppia, del proprio stato, sotto i molteplici profili, medico e anche psicologico, è un obiettivo possibile per le coppie che intendono affrontare una gravidanza, se aiutate ed indirizzate lungo un percorso ben delineato da parte di professionisti con specifica esperienza.

Abbiamo quindi avviato presso la Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano un progetto di salute ed educazione preconcezionale, che ha come obiettivo di prevenire gli eventi avversi della riproduzione, ma anche di promuovere la salute psico-fisica della donna in vista della procreazione.

Il progetto ha preso avvio dall'istituzione di un gruppo di specialisti (genetista-ginecologo/andrologo-psicologo) che condividono la centralità dell'intervento di consulenza preconcezionale.

Il progetto si propone di aumentare la consapevolezza della popolazione in età fertile riguardo la possibilità di ridurre i rischi di esiti avversi della riproduzione attraverso l'intervento sugli stili di vita (alimentazione, alcol, tabacco), la supplementazione con acido folico, il controllo delle malattie croniche materne, la promozione delle vaccinazioni e l'identificazione di eventuali rischi genetici.

L'invio delle giovani coppie parte dal territorio, dal medico di famiglia, da medici specialisti. Il primo contatto avviene soprattutto al momento della richiesta di metodi anticoncezionali (consultorio) o per difficoltà nel concepimento (ginecologo/andrologo).

Prima del colloquio, ad ogni componente della coppia viene fornito un questionario di autovalutazione formulato dai diversi specialisti coinvolti.

La coppia effettua quindi un colloquio condotto dallo specialista in Genetica Medica, con l'apertura di una cartella clinica la raccolta delle anamnesi personali e familiari della coppia e la valutazione dei questionari.

Laddove emergano delle criticità vengono fornite le informazioni necessarie per la riduzione del rischio degli esiti avversi della riproduzione e programmate le visite con i singoli specialisti coinvolti nel progetto, compresi i consultori di afferenza.

ESPOSIZIONE *IN UTERO* AL DI-(2-ETILESIL) FTALATO/DEHP IN TOPI CD-1: CARATTERIZZAZIONE DI BIOMARCATORI MOLECOLARI DI ALTERAZIONI DEL *PROGRAMMING* EPATICO

Stefano Lorenzetti (a), Valentina Tassinari (a), Mara Viganotti (b), Francesca Maranghi (a), Gabriele Moracci (a), Roberta Tassinari (a), Gianluca Azzalin (c), Daniele Marcoccia (a), Agostino Eusepi (d), Antonio Di Virgilio (d), Armando Magrelli (b), Marco Salvatore (b), Fabrizio Tosto (b), Antonio Antoccia (e), Alessandra Di Masi (e), Caterina Tanzarella (e), Giuseppe Macino (c), Domenica Taruscio (b), Alberto Mantovani (a)

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

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

(c) *Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Policlinico Umberto I, Università di Roma Sapienza, Roma*

(d) *Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(e) *Dipartimento di Biologia, Università degli Studi Roma Tre, Roma*

Il di-(2-etilesil)ftalato/DEHP è il più abbondante ftalato presente nell'ambiente e nelle catene alimentari, utilizzato in numerosi prodotti di consumo (per esempio, vernici) e per rendere flessibili le plastiche a base di PVC (per esempio, dispositivi medici). L'esposizione al DEHP stimata per la popolazione generale è di circa 2.000 µg/giorno, con una TDI fissata a 20 µg/kg per la protezione dei gruppi vulnerabili (neonati e donne in età fertile). I neonati ricoverati nelle unità di terapia intensiva con uso prolungato di dispositivi medici rappresentano il gruppo con più elevata esposizione al DEHP, la cui dose giornaliera può superare di 20 volte la TDI.

Il DEHP è un interferente endocrino; sebbene i dati epidemiologici umani siano limitati, il DEHP altera la fertilità nell'animale adulto e lo sviluppo del sistema riproduttivo *in utero*; inoltre, nell'animale adulto il DEHP altera il metabolismo epatico agendo attraverso specifici recettori nucleari/NR.

Per conoscere gli effetti *post*-natali dell'esposizione intrauterina al DEHP sullo sviluppo del fegato e per verificare se tale esposizione renda i roditori suscettibili ad alterazioni metaboliche predisponenti l'insorgenza di tumori epatici infantili, i topi CD-1 sono stati trattati in gravidanza con 0,25 e 100 mg/kg p.c./die di DEHP (corrispondenti ai LOAEL, rispettivamente, per gli effetti riproduttivi ed epatici) durante le fasi critiche di embriogenesi-istogenesi del fegato (GD11-19) e poi analizzati allo svezzamento (PND21). I campioni di fegato sono stati analizzati mediante: i) analisi istologica dell'accumulo di glicogeno (colorazione PAS); ii) analisi immunocitochimica della localizzazione intracellulare della β-catenina; iii) analisi molecolare dell'espressione genica (qPCR) dei NR PPARs e PXR (effettori del DEHP coinvolti nel metabolismo lipidico) e di LXR

(metabolismo glucidico); iv) caratterizzazione dei biomarcatori molecolari (qPCR) per il ritardo dello sviluppo epatico (quali AFP, H19, ZBTB20).

Il trattamento non causava alcuna tossicità evidente nelle madri o nelle nidiate. Allo svezzamento, l'esposizione *in utero* al DEHP ha evidenziato una significativa e dose-dipendente riduzione dell'accumulo di glicogeno, un'aumentata localizzazione citoplasmatica della β -catenina e un aumentato livello di epatosteatosi, potenziali indicatori di un ritardata maturazione epatica. Infatti, dal punto di vista molecolare si è osservato: a) un dose-dipendente aumento dell'espressione genica di AFP e H19 e diminuita espressione genica del loro inibitore post-natale ZBTB20, suggerendo una ritardata maturazione come causa del mancato accumulo di glicogeno; b) un significativo e dose-dipendente aumento dell'espressione genica del NR PXR e del suo effettore CD36 (traslocasi epatica degli acidi grassi), che evidenzia come la epatosteatosi DEHP-indotta avvenga mediante un meccanismo molecolare già noto ed evidenziato nell'epatosteatosi HCV-indotta.

In conclusione, l'esposizione *in utero* al DEHP nel topo CD-1 modula il *programming* epatico agendo contemporaneamente sia sulla maturazione degli epatociti che sul metabolismo lipidico e glucidico.

Ringraziamenti: Questo studio è stato condotto nell'ambito del progetto: "Tackling rare diseases yet lacking diagnosis and/or prognosis: a pilot project integrating data collection and experimental studies" finanziato dal programma NIH-ISS 2007-2009.

L'AGENESIA RENALE MONOLATERALE QUALE INDICATORE MORFOLOGICO DI POSSIBILI MALFORMAZIONI GENITALI FEMMINILI

Maria Chiara Lucchetti

*UOD Chirurgia Andrologica e Ginecologica, Dipartimento Nefro-Urologia, IRCCS
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

L'associazione tra anomalie congenite delle strutture mulleriane e assenza di uno o entrambi i reni è stata osservata fin dal XIX secolo. Le anomalie uterine si verificano in circa 1 donna su 500, e il 43% di queste ha un'agenesia renale monolaterale; complessivamente, il 30% dei pazienti con agenesia renale monolaterale presenta anomalie del tratto riproduttivo.

L'adispasia urogenitale ereditaria (OMIM 191830) è un disordine autosomico dominante che comprende anomalie mulleriane e agenesia, aplasia o displasia renale, descritta per la prima volta da Schimke e King nel 1980. L'adispasia urogenitale ereditaria descrive la combinazione di anomalie del tratto urinario e dei dotti mulleriani. Sono stati descritti diversi gruppi familiari con membri affetti in più di una generazione, coerenti con una trasmissione autosomica dominante.

L'esperienza maturata attraverso la diagnosi e il trattamento delle malformazioni mulleriane (e in particolare di quelle ostruttive) associate ad agenesia/displasia renale ha permesso di trarre insegnamenti clinici che modificheranno in maniera sostanziale l'atteggiamento clinico nelle pazienti di età pediatrica.

L'agenesia renale o la displasia renale di vario grado, sia in diagnosi prenatale che in epoca neonatale, deve sempre suggerire uno studio precoce delle strutture genitali femminili, anche in considerazione del fatto che durante il periodo di estrogenizzazione materna tali strutture risultano di più facile valutazione in corso di ecografia transaddominale. Una valutazione ecografica della pelvi è altresì indicata in tutte le pazienti monorene durante il periodo premenarcale, con segni di attivazione puberale in corso. Una sintomatologia dolorosa acuta a livello pelvico in una paziente recentemente mestrata dovrebbe sempre prevedere una valutazione delle strutture pelviche e delle strutture renali. Il trattamento delle pazienti con questo tipo di malformazione dovrà comunque essere guidato da un atteggiamento conservativo dal punto di vista del potenziale riproduttivo, ma dovrà anche risultare corretto dal punto di vista della chirurgia vaginale, al fine di evitare reinterventi e/o complicanze. Laparoscopia e/o laparotomia esplorativa devono essere riservate esclusivamente a casi con quadri di peritonite o endometriosi diffusa o qualora si riscontrino la necessità di rimuovere formazioni uterine non funzionanti, al fine di ridurre al massimo la formazione di aderenze. Il *follow-up* delle pazienti sarà mirato alla funzione riproduttiva/vaginale, allo scopo di individuare eventuali persistenze di ostruzioni parziali e ristagni di materiale ematico con possibili complicanze infettive, ma anche alla individuazione precoce di eventuali segni e/o sintomi di endometriosi. Nel *follow-up* sarà comunque prevista un'attenzione particolare alla funzionalità del rene residuo e alla comparsa di segni e/o sintomi di deterioramento della funzionalità renale prima

dell'insorgenza di insufficienza renale franca. Un'attenzione particolare dovrà essere rivolta ad una più dettagliata anamnesi familiare, tanto per le malformazioni genitali come per quelle renali, possibilmente associata ad uno studio ecografico dei familiari più prossimi e ad eventuali indagini genetiche nei nuclei familiari colpiti.

COME GARANTIRE UNA CORRETTA SUPPLEMENTAZIONE, GRAZIE AD UN'IDONEA EDUCAZIONE DELLE GRAVIDE

Filomena Valeria Manna

Ostetricia, Clinica Santa Patrizia, Secondigliano, Napoli

Come è ben noto, l'Acido Folico (AF), o vitamina B9, deriva dal latino *folium*, e rappresenta una sostanza che serve per la crescita e la moltiplicazione cellulare, è infatti essenziale per la sintesi del DNA, delle proteine e per la formazione di emoglobina. Esso non viene prodotto dal nostro organismo ma deve essere assunto con il cibo; un'alimentazione completa ed equilibrata è in genere sufficiente a fornire il fabbisogno quotidiano (0,2 mg) di acido folico, ma in gravidanza tale quantità è insufficiente. Pertanto il suo ruolo diviene necessario ed è quindi opportuno che le gravide ne conoscano tutti i benefici. Tutte le donne in età fertile prima di affrontare una gravidanza dovrebbero assumere quotidianamente dell'acido folico per ridurre il rischio di concepire un figlio affetto da malformazioni dell'apparato neurologico (Difetti del Tubo Neurale - DTN) come: la spina bifida, anencefalia, encefalocele etc. L'assunzione di tale sostanza riduce questo rischio addirittura del 50-70%. Aumentando significativamente durante la gravidanza la necessità di acido folico, alle donne in età fertile viene infatti consigliato di assumerne almeno 0,4 mg al giorno a partire dal periodo fertile sino al primo trimestre di gravidanza. A tale supplementazione sarebbe utile aggiungere nell'alimentazione cibi ricchi di folati come: lievito di birra, cereali - specie se integrali -, legumi, tuorlo d'uovo, fegato, agrumi, vegetali a foglia verde scuro, frutta secca. L'assunzione di acido folico nei casi di donne con un'esperienza pregressa di gravidanza complicata da patologie come i DTN può raggiungere i 5mg al dì. Ancora oggi ci sono donne che non ne conoscono l'importanza, infatti, emerge da uno studio effettuato su un campione di gravide che: l'83% di esse si tiene informata su aspetti di prevenzione, il 56% conosce cosa sono i difetti del tubo neurale e in particolare la spina bifida e il 52% dichiara di aver letto o sentito parlare di AF in riferimento alla gravidanza. Si rileva, inoltre, che solo il 34% inizia correttamente l'assunzione preconcezionale, mentre il 65% lo inizia ad assumere quando la gravidanza è già in corso; per questo i professionisti sanitari come gli ostetrici e le ostetriche hanno un ruolo importantissimo nell'educazione delle donne in gravidanza. Noi ostetriche, in particolare poiché stabiliamo un rapporto empatico con le donne dobbiamo essere in grado di spiegare i benefici dell'assunzione di acido folico e far sì che le gravide non dimentichino la supplementazione giornaliera, facendo in modo che la gravidanza divenga un evento sempre più unico e speciale.

INTERFERENTI ENDOCRINI E ALTERAZIONI DELLO SVILUPPO PRENATALE

Alberto Mantovani, Francesca Baldi, Chiara Frazzoli, Cinzia La Rocca, Stefano Lorenzetti, Francesca Maranghi, Gabriele Moracci, Sabrina Tait, Roberta Tassinari

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

Gli Interferenti Endocrini (IE, <http://www.iss.it/inte>) sono un eterogeneo gruppo di contaminanti diffusi nelle catene alimentari e nell'ambiente, accomunati dalla capacità di alterare l'equilibrio ormonale: per la particolare suscettibilità dell'organismo in via di sviluppo, la valutazione del rischio degli IE è una componente importante del paradigma della sicurezza alimentare sostenibile, comprendente le azioni volte alla tutela delle generazioni future come detto da Frazzoli nel 2009. L'esposizione prenatale a IE può essere un fattore di rischio per specifiche malformazioni congenite, ad esempio, i difetti del sistema riproduttivo maschile (ipospadia, epispadia). Un nostro studio ha indagato se concentrazioni di Policlorobifenili (PCB) rilevate nella popolazione generale possono modulare l'espressione genica di cellule di corpo cavernoso fetale umano come detto da La Rocca nel 2008. La produzione di PCB è cessata negli anni '80; tuttavia, date le caratteristiche di persistenza e bioaccumulo, l'esposizione continua, associata particolarmente all'elevato consumo di alcuni alimenti (es. latticini, pesce). I PCB comprendono 209 congeneri: i risultati hanno mostrato che i congeneri presenti nella popolazione possono agire come tre miscele, ciascuna con specifici bersagli molecolari rilevanti per il programming urogenitale (sviluppo della muscolatura liscia; comunicazione intercellulare; sintesi degli steroidi). I dati, pertanto, suggeriscono un ruolo di elevate esposizioni a IE nell'induzione di malformazioni riproduttive come detto da Tait nel 2011). Gli IE possono alterare lo sviluppo prenatale con effetti che si manifestano a lungo termine. Un nostro studio ha indagato gli effetti sulla maturazione tessutale epatica del dietil-2-esil ftalato (DEHP), tuttora utilizzato nelle plastiche in PVC, nonché in altri prodotti (es. vernici); per quanto a bassi livelli, vi è una diffusa assunzione attraverso gli alimenti e l'ambiente (dati preliminari del progetto PREVIENI, <http://www.iss.it/prvn>). L'esposizione intrauterina di topi a dosi prive di tossicità evidente altera il *programming* epatico allo svezzamento (maturazione del metabolismo glicogeno-lipidi e del bilancio proliferazione-differenziazione). Le alterazioni sono anche compatibili con una maggiore vulnerabilità all'insorgenza di tumori quali l'epatoblastoma, raro tumore infantile ad eziopatogenesi tuttora ignota come detto da Maranghi e Lorenzetti nel 2010). Diversi IE possono alterare il metabolismo di nutrienti essenziali per lo sviluppo intrauterino, quali vitamina A, iodio, zinco (v. base di dati EDID, accessibile da www.iss.it/inte). I dati disponibili suggeriscono ulteriori studi sul rischio associato alle interazioni fra esposizioni realistiche a IE e stati di carenza subclinica, frequenti nella popolazione. Complessivamente, le evidenze scientifiche indicano che controllare e ridurre l'esposizione a specifici IE può avere un ruolo significativo nella prevenzione primaria dei difetti dello sviluppo.

I dati presentati sono stati ottenuti con il sostegno dei progetti "BLADE" e "Hepatoblastoma" (programma ISS-U.S.NIH Malattie Rare) e "PREVIENI (Min. Ambiente, <http://www.iss.it/prvn>).

UTILIZZO RAGIONATO DI INTEGRATORI IN GRAVIDANZA

Giuseppe Masnata, Valeria Manca, Laura Chia, Alessandro Ponticelli
*Urologia ed Urodinamica Pediatrica, Centro Spina Bifida, Azienda Ospedaliera G. Brotzu,
Cagliari*

Negli ultimi decenni sia nel nostro Paese che nel resto del mondo è aumentato il consumo di integratori alimentari. Si tratta di prodotti volti a favorire l'assunzione di principi nutritivi per compensare la carenza di nutrienti essenziali o per coadiuvare un processo fisiologico. I termini "complemento alimentare" o "supplemento alimentare" sono da considerarsi sinonimi di integratore alimentare.

La Comunità Europea e l'Italia in particolare si sono occupati di produrre una legislazione specifica che garantisca il consumatore sia in termini di sicurezza d'uso che di uniformità dei vari prodotti tra gli stati membri.

Nella loro composizione rientrano i seguenti elementi: vitamine, minerali, aminoacidi, ac. grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale.

Le vitamine sono nutrienti essenziali per la salute, la regolare assunzione tramite gli alimenti può avere effetti importanti nella prevenzione di numerose malattie.

Un'insufficiente assunzione di vitamine con gli alimenti, o un aumentato fabbisogno (gravidanza, malassorbimento intestinale ecc.), possono determinare una condizione di ipovitaminosi e solitamente la somministrazione di vitamine, tramite l'alimentazione o integratori specifici, è sufficiente ad eliminare i sintomi.

Secondo le stime dell'International Micronutrient Malnutrition Prevention and Control Program (IMMPaCt), ci sono miliardi di persone che nel mondo presentano carenze di vitamina A, di acido folico e di altri micronutrienti non vitaminici essenziali per un equilibrato sviluppo dell'organismo, come ad esempio il ferro e lo iodio. Il risultato di tali carenze è la diffusa prevalenza di malformazioni neonatali, disabilità e difficoltà di apprendimento, cecità, ritardo mentale, ridotta capacità di operare e di lavorare e morte prematura. Lo stesso programma indica come strumenti più efficaci per combattere la carenza vitaminica e quella di sali minerali, il miglioramento della dieta, l'introduzione di alimenti fortificati e l'eventuale supplemento di integratori alimentari.

Per ottimizzare lo stato di salute di una donna in gravidanza e per ridurre il rischio di malformazioni o malattie nel nascituro, è fondamentale che la madre raggiunga uno stato nutrizionale ottimale prima, durante e dopo la gravidanza.

In generale una dieta idonea e corretta è sufficiente per una gravidanza senza rischi e al sostentamento di un normale allattamento. La supplementazione può essere necessaria sia nelle nazioni in via di sviluppo che in quelle industrializzate. Esistono però poche evidenze scientifiche che forniscono chiari rapporti tra l'assunzione di micronutrienti attraverso la dieta e/o gli integratori, ed il buon successo del periodo riproduttivo.

La supplementazione con vari micronutrienti in periodo perinatale dovrebbe essere individualizzata per le necessità della singola donna. Gli integratori non sono quindi necessari per tutte le pazienti; questi supplementi sono comunque prescritti di routine in tutto il mondo occidentale alla maggior parte delle donne in periodo perinatale per diverse

ragioni, innanzitutto perché è difficile identificare precocemente una gravidanza con una situazione nutrizionale compromessa, inoltre i potenziali benefici di una supplementazione eseguita di routine, supererebbero i rischi che le possono essere attribuiti e infine l'impatto psicologico dell'uso degli integratori non deve essere sottovalutato (molte donne sono preoccupate dall'idea di non assumere un sufficiente apporto vitaminico e sono rassicurate dalla loro prescrizione).

È necessario quindi pianificare l'educazione verso migliori stili alimentari, a partire dall'infanzia e dall'adolescenza e approfondire la ricerca sulla comprensione del rapporto fra dieta, integratori e salute fetale, infantile e materna.

LA VALUTAZIONE DELLA FOLATEMIA PRIMA DEL CONCEPIMENTO PUÒ MIGLIORARE L'EFFICACIA PREVENTIVA DEI FOLATI

Pierpaolo Mastroiacovo, Eleonora Agricola, Carlo Corchia
Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity, Roma

La supplementazione con acido folico nel periodo periconcezionale consente di ridurre il rischio di Difetti del Tubo Neurale (DTN) e possibilmente di altre malformazioni congenite e di altri esiti avversi della riproduzione. La folatemia materna nel periodo periconcezionale è inversamente correlata al rischio di DTN. Le concentrazioni di folati eritrocitari superiori a 906 nmol/L consentono di ridurre il rischio di DTN al minimo possibile. Su tali livelli concordano vari esperti del campo. I corrispondenti livelli di folatemia plasmatica, i più importanti per il trasporto dei folati all'embrione nel periodo critico di formazione del tubo neurale (tra il concepimento e i seguenti 28 giorni) e degli altri organi (tra il concepimento e i seguenti 56 giorni), si aggirano intorno a 40 nmol/L (dosati con il metodo microbiologico standard).

Le donne in età fertile che desiderano un bambino, prima di programmare la gravidanza, dovrebbero valutare i propri livelli di folatemia. L'inclusione di questo esame tra gli esami già raccomandati ed esenti dal ticket (DL 10 settembre 1998) nell'ambito delle cure preconcezionali, consente di individualizzare la migliore strategia preventiva, che prevede varie opzioni tra cui: a) incremento dell'assunzione di alimenti ad elevato contenuto di folati per donne che hanno già livelli elevati; b) uso regolare di alimenti fortificati con acido folico per donne che hanno già buoni livelli di folatemia (come alternativa all'opzione seguente); c) supplementazione con prodotti vitaminici a base di acido folico per donne con livelli di folatemia media o bassa, utilizzando dosaggi appropriati in funzione del tempo previsto dalla donna tra l'esame effettuato e il concepimento possibile: più elevati (4-5 mg) per il primo mese se il concepimento è possibile a brevissima scadenza. La valutazione della folatemia plasmatica, e il raggiungimento dei livelli ottimali, garantisce inoltre ogni singola donna sull'efficacia preventiva prevedibile con il maggior apporto di folati, eliminando ogni preoccupazione di interferenza di biodisponibilità dei folati per l'embrione legata a fattori ambientali, costituzionali o genetici. Infine, la conoscenza del proprio livello di folatemia prima del concepimento, potrebbe aumentare nelle donne sia la frequenza dell'uso che la compliance della corretta assunzione di supplementi a base di acido folico.

IL PROGETTO “PENSIAMOCI PRIMA” PER LA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

Pierpaolo Mastroiacovo (a), Renata Bortolus (a,b), Giovan Battista Ascone (c)
(a) Alessandra Lisi International Centre for Birth Defects and Prematurity, Roma
(b) Servizio Promozione della Ricerca, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
(c) Ministero della Salute, Roma

Promuovere la salute della donna in generale e soprattutto durante l'età fertile è diventato l'imperativo di una moderna assistenza materno-infantile. Questo è particolarmente necessario dal momento in cui la donna, con il proprio partner, è aperta alla procreazione. Attualmente infatti il paradigma dell'assistenza materno-infantile prevede una visita ostetrica nelle prime settimane, controlli periodici durante la gravidanza e appropriate cure neonatali e infantili. Questo paradigma va però ampliato al periodo preconcezionale. Infatti, quando viene effettuata la prima visita ostetrica (intorno all'8°-10° settimana di gestazione), l'embrione ha già completato la struttura base del sistema nervoso centrale e il cuore ha iniziato a battere. Ogni azione preventiva e di promozione della salute risulta quindi parziale, limitata, inefficace soprattutto per la prevenzione delle malformazioni congenite perché tardiva nei confronti delle prime fasi di sviluppo degli organi. Inoltre, le recenti scoperte scientifiche sulla programmazione fetale attraverso meccanismi di epigenetica, suggeriscono che le prime fasi di sviluppo embrionale, sin dal giorno del concepimento, pongono le basi per la salute umana, non solo infantile ma anche della persona adulta.

Il progetto “Pensiamoci Prima” promosso dall'Alessandra Lisi International Centre on Birth Defects and Prematurity (centro collaborativo OMS per la sorveglianza e prevenzione dei difetti congeniti e della prematurità) e finanziato dal Centro Nazionale per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie del Ministero della Salute, si colloca in questo ambito, in linea con analoghe iniziative che si stanno attuando in Europa, Stati Uniti, Sud America a tutela della salute materno-infantile. L'obiettivo è tradurre nella pratica clinica corrente e nelle azioni di sanità pubblica nazionali, regionali e territoriali l'importanza dell'attenzione al periodo preconcezionale che le recenti scoperte scientifiche sostengono, allo scopo di consentire una più efficace riduzione dei rischi riproduttivi: infertilità, aborti spontanei, malformazioni, prematurità, disabilità congenite.

“Pensiamoci Prima” ha messo a punto una serie di pacchetti formativi per l'aggiornamento dei sanitari, linee guida, strumenti di facilitazione per gli operatori, materiale informativo per la popolazione femminile e le coppie, programmi di implementazione territoriale. Il tutto è reperibile sul sito web www.pensiamociprima.net.

“Pensiamoci Prima” ha operato condividendo i vari prodotti con le principali società scientifiche che si occupano della salute materno-infantile e ha sottolineato il ruolo critico e centrale dei consultori familiari, tenendo anche conto della diversa popolazione che oggi giorno si avvicina alla procreazione.

IL TRENO DEL BEN...ESSERE!!

Guido Monacelli (a), Paola Biraschi (b), Simona Notari (c), Maria Maddalena Palumbo (c), Eleonora Pascolini (c), Jessica Petruzzi (c), Enrica Ubbidini (c)

(a) Ambulatorio di Dietetica e Nutrizione Clinica, ASL 1 Regione Umbria, Gubbio

(b) Distretto Alto Chiascio, ASL 1 Regione Umbria, Gubbio

(c) Associazione SALUSLIFE Onlus, Gubbio

Il Treno del Ben...essere!! è una iniziativa promossa dal GAL Alta Umbria in sinergia con ASL 1 Regione Umbria, Amministrazioni Comunali, Scuole e Associazioni del territorio di riferimento. La sua realizzazione cade nel 25° anno del progetto e coinvolge 15 Comuni del territorio Alta Umbria.

In ogni Comune viene realizzato un incontro di approfondimento su tematiche relative alla malnutrizione per difetto e per eccesso.

Nel Comune di Gualdo Tadino la Dott.ssa Domenica Taruscio ha illustrato le tematiche e le attività del “Network italiano promozione acido folico”, e da questa iniziativa ha preso il via un monitoraggio nei 4 Comuni della Fascia Appenninica (Costacciaro, Fossato di Vico, Scheggia e Pascelupo, Sigillo).

Alle mamme afferenti alle scuole materne è stato quindi distribuito un questionario, che ha permesso di acquisire informazioni su:

- conoscenze e consumi di frutta e verdura;
- conoscenze su folati in natura;
- conoscenze sull’utilizzo dei supplementi di acido folico in gravidanza.

Dai dati raccolti emerge che oltre il 95% delle mamme è a conoscenza del tema acido folico, e che il 52% delle intervistate sa che i supplementi devono essere assunti nel periodo periconcezionale. Tali dati indicano che, dopo l’eradicazione dell’endemia gozzigena, questo territorio sta rispondendo in modo ottimale a questo ulteriore messaggio preventivo.

COMPLETEZZA E QUALITÀ NELLA REGISTRAZIONE DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE IN PROVINCIA DI TRENTO: ESPERIENZA DI *RECORD LINKAGE* TRA DATI CEDAP E ARCHIVIO DEL SERVIZIO DI GENETICA MEDICA

Riccardo Pertile (a), Francesca Rivieri (b), Silvano Piffer (a), Serena Belli (b)

(a) Osservatorio Epidemiologico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

(b) Servizio di Genetica Medica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

Introduzione. I dati sui nati con Malformazione Congenita (MC) registrati dal Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) in genere presentano una sottonotifica rilevante, sia per la difficoltà di diagnosticare l'anomalia al momento della nascita, sia per potenziali problemi di formazione e sensibilizzazione degli operatori della sala parto. Anche i casi D'interruzione di Gravidanza Terapeutica (ITG) per presenza di anomalia congenita nel feto non sono totalmente individuabili dal flusso dedicato. In un territorio circoscritto, quale la Provincia di Trento, è possibile il recupero di casi (nati e ITG) con anomalia congenita attraverso l'integrazione con l'archivio del Servizio di Genetica Medica dell'APSS di Trento che raccoglie i dati sulle consulenze genetiche pre- e post-natali.

Metodi. La casistica dei nati con MC nel 2009 (dati CedAP; selezione intervallo di diagnosi ICD9-CM 740,0–759,9) da donne residenti in Provincia di Trento è stata integrata con i dati dell'archivio del Servizio di Genetica Medica attraverso la chiave di link nome, cognome e data di nascita della madre, e data del parto. Nel caso d'incongruenze o valori mancanti è stato utilizzato un *record linkage* manuale. Lo stesso procedimento è stato compiuto anche per i casi di interruzione volontaria di gravidanza per presenza di anomalia congenita nel feto, individuati dal flusso sull'abortività terapeutica 2009 e dall'archivio del Servizio di Genetica Medica. I casi malformati identificati sono stati selezionati e validati clinicamente secondo le linee guida del network europeo delle malformazioni congenite.

Risultati. I casi con malformazione congenita identificati nel 2009 dall'integrazione dei dati sono 112 (73 nati vivi e 39 interruzioni terapeutiche di gravidanza) con una prevalenza alla nascita pari a 22,2 per mille nati vivi ($112/5.033 \cdot 1.000$). Il *record linkage* ha permesso un recupero di 16 nati con MC (il 21,9% del totale) e 6 ITG (15,4% del totale). La consulenza genetica è richiesta molto più frequentemente in caso di diagnosi prenatale di anomalia congenita nel feto, rispetto alle consulenze postnatali. Tra i casi di ITG, infatti, il 77% (30/39) delle donne (o coppie di genitori) si rivolge al Servizio di Genetica medica per una consulenza; tra i nati solo il 45% (33/73). La maggioranza dei casi inviati presso il Servizio di Genetica medica è rappresentata da condizioni associate (44/63: 69,8%), in particolare si tratta di condizioni note (delle quali molte di esse sono associate a rischi riproduttivi incrementati) e di anomalie cromosomiche. Queste ultime rappresentano la maggioranza dei casi in ambito della diagnosi prenatale (70%).

Conclusioni. Per la completezza della raccolta di dati sui nati e sulle ITG con MC è fondamentale la sensibilizzazione degli operatori e l'integrazione tra area ostetrica, area della neonatologia e area pediatrica. Procedure di *linkage* sono rese possibili grazie

all'informatizzazione dei flussi correnti. La nostra esperienza evidenzia l'importanza dell'integrazione dei flussi correnti con i Servizi di Genetica Medica per la completezza e la validazione clinica ai fini di migliorare la completezza e la qualità dei dati sulla patologia malformativa in Provincia di Trento. Come tutte le procedure di *linkage* di database che utilizzino variabili sensibili, è richiesta particolare cura da parte dei servizi nel rispettare le norme sulla privacy.

CONOSCENZE, ATTITUDINI E COMPORTAMENTI DELLE DONNE PRIMIPARE E PLURIPARE SULLA PREVENZIONE DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE

Emanuela Petruccelli (a), Michele Grandolfo (b), Laura Lauria (b), Anna Lamberti (b),
Silvia Andreozzi (b), Pietro Carbone (c)

(a) *Università degli Studi Tor Vergata, Roma*

(b) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto
Superiore di Sanità, Roma*

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

Obiettivi: I Difetti del Tubo Neurale (DTN) e le cardiopatie congenite sono responsabili di circa la metà delle morti infantili da malformazioni congenite. È consolidata da prove scientifiche l'associazione tra assunzione di Acido Folico (AF) in periodo periconcezionale e riduzione della prevalenza dei DTN. Dall'emanazione della raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti (2004) la prevalenza d'uso dell'acido folico in periodo periconcezionale è passata dal 4% al 20-30%, come risulta da indagini multicentriche condotte dall'Istituto Superiore di sanità. Fattori associati sono risultati l'istruzione superiore, l'essere occupata e l'essere alla prima gravidanza. Obiettivo dell'indagine è valutare le conoscenze, le attitudini e i comportamenti riguardo la prevenzione dei DTN nelle donne primipare e le pluripare.

Metodi: La popolazione in studio è rappresentata da un campione di puerpere ricoverate presso l'Unità Operativa di Ostetricia dell'Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli di Roma tra settembre e dicembre 2010. Le donne sono state intervistate da un'operatrice appositamente addestrata con un questionario precodificato.

Risultati: Nei giorni selezionati per la somministrazione dei questionari sono state intervistate tutte le 350 puerpere presenti in degenza (l'85% è di nazionalità italiana). Hanno programmato la gravidanza 240 donne (68%). Complessivamente, il 49% ha ricevuto indicazioni, prima o durante la gravidanza, sul periodo di assunzione raccomandato di AF. Considerando solo le pluripare, il 37% di queste ha avuto informazioni sulla corretta assunzione nella gravidanza precedente. Analizzando in dettaglio l'assunzione periconcezionale di AF, lo hanno correttamente assunto il 46% delle primipare e il 43% delle pluripare; tra le pluripare lo hanno assunto correttamente il 27% delle donne che non hanno ricevuto informazioni nella precedente gravidanza e l'87% di quelle che le hanno ricevute. La prevalenza complessiva di assunzione periconcezionale risulta essere del 45%. Dall'analisi multivariata sono fattori associati: l'età ≥ 30 anni (30-34 anni: ORa=2,81 IC95% 1,39-5,69; >34 anni: ORa=3,44 IC95% 1,62-7,29), l'essere occupata (ORa=3,02 IC95% 1,59-5,75), l'essere laureata (ORa=11,49 IC95% 1,41-93,28) e, rispetto alle primipare, l'essere pluripara che ha ricevuto informazioni nella precedente gravidanza sul periodo di assunzione di AF raccomandato (ORa=4,28; IC95% 1,52-12,02).

Conclusioni: I risultati confermano l'incremento negli anni dell'uso periconcezionale dell'acido folico anche se permangono differenze tra primipare e pluripare. Un ruolo chiave

nella corretta assunzione di acido folico tra le pluripare è dato dalle informazioni fornite dagli operatori sanitari nelle pregresse gravidanze. Per questo motivo è indispensabile che chi opera per la promozione della salute incentivi lo sviluppo delle capacità nelle donne per aiutarle a gestire con serenità e competenza la propria salute e quella del proprio bambino.

UN'AZIONE DI SICUREZZA ALIMENTARE SOSTENIBILE NEI PAESI EMERGENTI: LA RIDUZIONE DELLE ATTIVITÀ DEI FATTORI ANTI NUTRIZIONALI PER AUMENTARE LA SICUREZZA NUTRIZIONALE IN GRAVIDANZA

Ilaria Proietti (a), Alberto Mantovani (b)

*(a) Scuola di Dottorato Agrisystem, Università Cattolica del Sacro Cuore, Piacenza;
Nutrition & Food Safety and Wholesomeness (Noodles) Onlus, Roma*

*(b) Dipartimento di Sicurezza Alimentare e Sanità Pubblica Veterinaria, Istituto Superiore
di Sanità, Roma; Nutrition & Food Safety and wholesomeness (Noodles) Onlus, Roma*

La Sicurezza Alimentare Sostenibile è “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”. Pertanto, la sicurezza nutrizionale nella donna in età fertile riveste un'importanza decisiva, per le possibili conseguenze di uno squilibrio od una carenza nutrizionale (malnutrizione) sulla salute del concepito

Nei Paesi industrializzati il rischio di malnutrizione è soprattutto legato a squilibri da stili alimentari erranei, compreso l'uso sbagliato di “integratori”, mentre nei Paesi emergenti il problema di un'inadeguata disponibilità di macro- e/o micronutrienti, è molto più esteso; una causa importante sono i fattori che ne riducono l'assorbimento. La maggior parte della popolazione malnutrita non segue una dieta varia ed equilibrata ma, piuttosto, monotona, caratterizzata da un predominante, se non esclusivo, consumo di cereali e/o legumi. Nonostante presentino un interessante profilo nutrizionale, in quanto ricchi di minerali e ad alto contenuto proteico, questi alimenti rappresentano anche una ricca fonte di fattori antinutrizionali, sostanze endogene in grado di interferire con il metabolismo dei nutrienti riducendo la digeribilità delle proteine e la bioaccessibilità di elementi essenziali; esempi importanti sono tannini e acido fitico che riducono l'assorbimento di ferro e zinco, importanti per il fisiologico andamento della gravidanza e per lo sviluppo embrionale. In una dieta con un limitato apporto di ferro e zinco, il consumo di alimenti ricchi di fattori antinutrizionali può aggravare seriamente la carenza, con importanti conseguenze soprattutto per l'organismo in via di sviluppo. Un esempio di alimento nutrizionalmente valido ma ricco in tannini e acido fitico è il sorgo, un cereale importante nelle aree tropicali semi-aride (es. Etiopia): i fattori antinutrizionali possono essere modulati da varie componenti (cultivar, aspetti ambientali ed agronomici, preparazioni alimentari) secondo modalità ancora insufficientemente caratterizzate.

L'uso di integratori per la prevenzione degli effetti dei fattori antinutrizionali va considerato con un approccio rischio-beneficio: ad esempio, l'integrazione in gravidanza con ferro può diminuire le concentrazioni plasmatiche di zinco o interferire con il suo assorbimento, riducendone la biodisponibilità di più del 50%, oppure ridurre la rame-zinco superossido dismutasi eritrocitaria; così come la somministrazione combinata di zinco e ferro può determinare la riduzione della biodisponibilità di ferro.

Una possibile strategia alternativa può basarsi sullo studio del possibile utilizzo di tecniche o processi della cultura alimentare tradizionale per ridurre/rimuovere i fattori antinutrizionali dagli alimenti di consumo quotidiano, migliorandone la sicurezza nutrizionale.

Noodles onlus <http://www.noodlesonlus.org/>.

OLTRE L'ACIDO FOLICO: PROSPETTIVE DI PREVENZIONE DELLE SCHISI ORALI

Michele Rubini

*Sezione di Genetica Medica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica,
Università degli Studi, Ferrara*

La supplementazione con 400 $\mu\text{g}/\text{die}$ di Acido Folico (AF) nel periodo periconcezionale è associata a riduzione del rischio di difetti di chiusura del tubo neurale ed, in misura minore, previene lo sviluppo delle labio/palatoschisi. Studi epidemiologici indicano inoltre che l'AF esercita effetti protettivi verso l'occorrenza di patologie cardiovascolari, tumori, Alzheimer e osteoporosi.

L'AF è un analogo sintetico dei folati caratterizzato da elevata stabilità. A livello cellulare viene ridotto a Tetraidrofolato (THF) e quindi convertito in altri folati. La sua somministrazione consente di prevenire carenze di folati e di stabilirne ottimali livelli intracellulari e plasmatici. Tali livelli difficilmente sono ottenibili sulla sola base dei folati naturali assunti attraverso la dieta, per via della loro instabilità chimica e bassa biodisponibilità.

La capacità di rendere l'AF disponibile al metabolismo dei folati è limitata dalla saturazione dell'enzima Diidrofolato Redattasi (DHFR), e livelli di AF non-metabolizzato vengono osservati nel plasma dopo somministrazioni di soli 266 $\mu\text{g}/\text{die}$. La presenza in circolo di AF non-metabolizzato si associa a riduzione della attività citotossica delle cellule NK, e recenti evidenze sperimentali in modelli murini indicano che la sovra-somministrazione di AF durante la gravidanza comporta ritardo di crescita embrionale e difetti di sviluppo. Queste evidenze vanno considerate in relazione alla dose di AF (4 mg/die) che viene raccomandata in epoca periconcezionale per prevenire la ricorrenza delle schisi orali. I limiti dell'AF in termini di biodisponibilità potrebbero potenzialmente essere superati mediante supplementazione con folati naturali.

COMUNICAZIONE E LINGUAGGI DEI NUOVI MEDIA ALLE DONNE PER LA PROMOZIONE DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON ACIDO FOLICO E DI UN'ALIMENTAZIONE RICCA IN FOLATI

Stefania Ruggeri, Giuseppina Crisponi, Pasquale Buonocore
Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma

In Italia, così come in altri Paesi europei, la percentuale delle donne che assumono correttamente l'acido folico da supplementi in previsione di una gravidanza è piuttosto scarsa (poco più del 20%) e dati ottenuti da indagini molto recenti, dimostrano che l'ingestione media di folati attraverso l'alimentazione non soddisfa i livelli di assunzione raccomandati di 400 mcg/die. La promozione di un'alimentazione basata sul consumo di alimenti ricchi in folati, e della supplementazione nel periodo periconcezionale, rappresenta l'elemento fondante per le campagne di comunicazione delle istituzioni pubbliche, private e delle associazioni dei pazienti.

Oggi però sappiamo che i nuovi media, stampa e web, sono importantissimi mezzi di comunicazione scientifica non solo per il grande pubblico, ma anche per i professionisti e talvolta anche per gli stessi scienziati.

In questo lavoro saranno riportati i dati di uno studio volto a comprendere se la divulgazione scientifica è stata fedele ai messaggi condivisi dalla comunità scientifica italiana sulla prevenzione dei difetti del tubo neurale, se gli articoli e siti web sono orientati a promuovere la conoscenza e/o solo l'informazione su questi temi e i linguaggi che vengono utilizzati.

Sono stati analizzati 348 articoli di testate nazionali e straniere, pubblicati negli ultimi sei anni, 30 siti web e pagine di social network che contenevano le seguenti parole chiave: acido folico, folati, difetti del tubo neurale, spina bifida, alimentazione ricca in folati e/o che si riferivano a questi temi.

In particolare, lo studio ha individuato alcuni elementi che potrebbero rendere questi temi più "notiziabili" per aumentare il numero di presenze sui quotidiani nazionali o sulle testate maggiormente diffuse in Italia, attualmente piuttosto basso. L'analisi qualitativa suggerisce inoltre, la sostituzione di alcuni termini e di alcuni linguaggi utilizzati negli articoli, in modo da facilitare i livelli di conoscenza e dell'*empowerment* della lettrice sull'importanza della supplementazione con l'acido folico e della dieta.

BIODIVERSITÀ IN AGRICOLTURA: STRUMENTO PER AUMENTARE IL CONSUMO DI VEGETALI E LEGUMI E MIGLIORARE LO STATO DI NUTRIZIONE PER I FOLATI

Stefania Ruggeri, Silvia Lisciani, Pasquale Buonocore, Altero Aguzzi
Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma.

Vegetali e legumi rappresentano un'ottima fonte di folati e promuoverne il consumo rappresenta una valida strategia per aumentare l'ingestione media di questi composti ad attività vitaminica e per ridurre, quindi, l'incidenza dei difetti del tubo neurale.

In Italia, molte produzioni dell'agricoltura locale hanno ottenuto i marchi a Denominazione di Origine Protetta (DOP), Indicazione Geografica Protetta (IGP) e alcuni sono annoverati tra i presidi Slow Food. Queste certificazioni garantiscono peculiari caratteristiche qualitative legate strettamente al territorio di provenienza. I prodotti DOP, IGP, e i presidi Slow Food, oltre ad avere però specifiche caratteristiche chimico-fisiche e organolettiche (aspetto, sapore, colore), potrebbero rappresentare una risorsa dal punto di vista nutrizionale per la loro variabilità in nutrienti ed in particolare anche di folati.

Nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero delle Politiche Agricole, Alimentari e Forestali è stato condotto un campionamento di alcuni vegetali come carciofi e asparagi (alimenti particolarmente ricchi in folati) e di alcuni legumi (lenticchie e cicerchie) a marchio DOP, IGP e presidi Slow Food, prodotti in Italia in diverse aree geografiche (Nord, Centro, Sud e Isole). I campioni sono stati esaminati per il loro contenuto in folati, mediante il saggio microbiologico, utilizzando il *Lactobacillus rhamnosus* come microorganismo.

Lo studio effettuato ha dimostrato un'ampia variabilità del contenuto in folati e in alcuni prodotti sono stati riscontrati valori particolarmente elevati, questi risultati potranno essere importanti, non solo ai fini dell'arricchimento della dieta in folati, ma potranno dare un impulso all'agricoltura locale, promuovendo la biodiversità.

La seconda fase del progetto focalizzerà la sua attenzione sulla promozione degli alimenti esaminati principalmente all'interno dell'area di produzione, incentivandone il consumo come prodotti a km 0. A tale fine verranno realizzate ricette legate al territorio e proposti alcuni semplici modelli (*Folate Watch*) che aiuteranno il consumatore a raggiungere i livelli di assunzione raccomandati di folati, in accordo con la disponibilità stagionale e le tradizioni locali.

RIDUZIONE DEI LIVELLI SIERICI DI ACIDO FOLICO ED IPEROMOCISTEINEMIA IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON FARMACI ANTIEPILETTICI

Antonio Siniscalchi (a), Luca Gallelli (b), Giovambattista De Sarro (b)

(a) Unità Operativa di Neurologia, Azienda Ospedaliera, Cosenza

(b) Cattedra di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

Abbiamo analizzato i livelli plasmatici di acido folico, di vitamina B12 e di omocisteinemia in pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici da ≥ 1 anno e in soggetto di controllo. Nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici rispetto ai pazienti di controllo si è osservato una riduzione dei livelli sierici di acido folico ($11,3 \pm 1,8$ vs $17,9 \pm 1,0$ nM; $p < 0,05$), nessuna significativa differenza nei livelli sierici di vitamina B12 ed un incremento dei livelli plasmatici di omocisteina ($14,8 \pm 1,8$ vs $8,7 \pm 2,0$ nM; $p = 0,002$).

Questi dati suggeriscono che un trattamento a lungo termine con i farmaci antiepilettici potrebbe ridurre i livelli sierici di acido folico con conseguente incremento dei livelli plasmatici di omocisteina.

In conclusione, così una supplementazione di acido folico potrebbe necessaria nei pazienti in trattamento con i farmaci antiepilettici e che la stessa potrebbe ridurre i livelli plasmatici di omocisteina e dare benefici effetti.

NEONATI PRETERMINE, A BASSO PESO, MALFORMATI NEL REGISTRO DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE DELLA LOMBARDIA

Giovanna Tagliabue (a), Paolo Contiero (a), Roberto Tessandori (b), Roberto Tettamanti (c), Salvatore Pisani (d), Daniele Vergani (e), Anna Maghini (a), Lucia Preto (a), Sabrina Fabiano (a), Maria Sanoja (a)

(a) Registro Tumori ed Epidemiologia Ambientale, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

(b) Osservatorio Epidemiologico, ASL, Sondrio

(c) Osservatorio Epidemiologico, ASL, Como

(d) Osservatorio Epidemiologico, ASL, Varese

(e) Cardiologia, Ospedale Pediatrico Vittore Buzzi, Milano

Obiettivo. Scopo dello studio è stato valutare quanti dei bambini con malformazioni congenite del Registro della Lombardia sono nati prematuri o a basso peso.

Metodi. il disegno dello studio è di coorte retrospettiva e include tutti i bambini nati vivi dal 1999 al 2006 in un'area del Registro della Lombardia, portatori di una o più malformazioni congenite e nati prematuri e/o di basso peso. Sono stati esclusi dallo studio bambini con dotto di Botallo pervio e difetti interatriali isolati.

Risultati. Sono stati osservati 470 bambini e 702 malformazioni: 329 sono stati i prematuri, di cui 38 con prematurità grave; 141 bambini presentavano basso peso alla nascita, 43 bambini provenivano da gravidanza gemellare e 37 sono morti dopo la nascita. Il 16% dei bambini malformati del Registro Lombardo nasce quindi pretermine o di basso peso con un tasso nella popolazione generale di 68,8 per 10.000. Le malformazioni più frequenti sono state nel distretto cardiovascolare (21,3%), a carico dell'apparato digerente e uropoietico (12,5% e 11,2% rispettivamente) seguite da quelle cromosomiche (5,7%) e del sistema nervoso centrale (5,4%).

Conclusioni. La coorte osservata dei bambini malformati e prematuri del Registro Malformazioni della Lombardia presenta tassi analoghi a quelli descritti in letteratura. La quota di bambini malformati nati prematuri rappresenta un'importante indicazione di sanità pubblica e di pianificazione del percorso della gravidanza e del percorso nascita.

DONNE E ACIDO FOLICO: L'IMPORTANZA DELL'INFORMAZIONE

Maria Vicario (a), Ida Tuccillo (a), Federica Del Gaudio (a), Teresa Maisto (a), Mara Micanti (b)

(a) *Dipartimento delle Scienze Ginecologiche, Ostetriche e della Riproduzione, Seconda Università degli Studi, Napoli*

(b) *Ostetrica Stagista Università degli Studi, Perugia*

Negli ultimi decenni, l'acido folico (vitamina B9) è stato riconosciuto come essenziale nella prevenzione primaria delle malformazioni neonatali, specie quelle a carico del tubo neurale (anencefalia e spina bifida). Il tubo neurale si chiude entro 30 giorni dal concepimento, quando la donna spesso non sa ancora di essere incinta per cui, tutte le donne che programmano una gravidanza o che semplicemente sono in fase riproduttiva e non applicano misure anticoncezionali dovrebbero assumere acido folico quotidianamente (0,4 mg/die). L'assunzione dovrebbe avvenire regolarmente almeno dal mese precedente al concepimento e per i primi tre mesi di gravidanza, difatti in questa fase il fabbisogno di folato raddoppia. (Raccomandazione Network Italiano promozione acido folico, come citato in Linee guida per la gravidanza fisiologica, p. 59, 2010).

Le donne che rientrano in gruppi ad alto rischio (familiarità di DTN, precedente gravidanza con un DTN, diabete mellito, obesità, epilessia) dovrebbero essere monitorate con particolare cura in quanto necessitano di quantità maggiori di acido folico (fino a 5 mg/die). Vista la rilevanza dell'assunzione di acido folico per prevenire i DTN, uno degli obiettivi principali dell'informazione è la supplementazione, ma anche una dieta equilibrata, ricca di alimenti che contengono l'acido folico.

Riguardo l'informazione sull'acido folico, è possibile effettuare una valutazione a breve termine svolgendo indagini tramite questionari volti a verificare il grado di preparazione sull'argomento dell'acido folico tra le gravide. A tal fine le ostetriche stagiste della Seconda Università degli Studi di Napoli hanno condotto un'indagine su un campione di 150 gravide, a cui è stato sottoposto un questionario per valutare le conoscenze su tale tema. I dati raccolti sono stati in seguito elaborati.

Le gestanti con il livello d'istruzione elementare sono l'8,7%, quelle con il livello d'istruzione media inferiore il 25,2%, quelle con il livello d'istruzione media superiore sono il 43,4% mentre le laureate sono il 12,5%. Il 23,3% delle gravide intervistate sono straniere ed il 76,7% è Italiana. Solo il 76,7% delle donne afferma di conoscere l'acido folico. La percentuale di donne che ignora l'esistenza dell'acido folico risulta essere straniera, e questa porzione di donne non lo ha assunto né nel periodo pre-concezionale né nel primo trimestre di gravidanza. Inoltre il 70% delle gravide intervistate non sa cosa siano i DTN mentre solo il 20% ha assunto acido folico in epoca pre-concezionale. Questi dati evidenziano uno scarso accesso ai servizi sanitari da parte di una porzione delle donne straniere, per cui quest'ultime risultano essere ignare dei rischi legati alla mancata assunzione dell'acido folico. Questi dati mettono in evidenza un ulteriore aspetto significativo: la maggioranza delle donne che assume acido folico lo fa passivamente senza essere realmente informata.

La possibilità che le future madri siano all'oscuro di questa realtà è allarmante e fa riflettere sull'attuale carenza d'informazione e sull'inadeguatezza delle politiche di educazione alla prevenzione dei DTN. Nella grande maggioranza dei casi quindi, l'informazione sulle tematiche che riguardano la sfera educativo-sessuale e, in questo caso specifico sul tema dell'assunzione dell'acido folico, viene demandata alla "cultura" del singolo. Auspicabile è l'attuazione di Campagne informative così da permettere a tutte le future mamme, in tutte le "fasce sociali" di proteggere il proprio bambino ancor prima di concepirlo.

INDICE DEGLI AUTORI

- Agricola, E.; 29
Aguzzi, A.; 40
Alessi, E.; 17
Andreozzi, S.; 34
Antoccia, A.; 21
Antoniciello, A.; 6
Ascone, G.B.; 30
Azzalin, G.; 21
Baldi, F.; 3; 26
Belli, S.; 32
Bergamasco, B.; 17
Bianca, S.; 5
Bianchi, V.; 19
Biraschi, P.; 31
Borsellino, L.; 5
Bortolus, R.; 30
Buonocore, P.; 39; 40
Calevo, M.G.; 10
Caporizzi, R.; 6
Capra, V.; 10
Carbone, P.; 13; 34
Caserta, D.; 17
Cavalli, P.; 8
Chia, L.; 10; 27
Ciardo, F.; 17
Ciranni, P.; 5
Colombo, G.L.; 10
Contiero, P.; 42
Corchia, C.; 29
Corsello, G.; 5
Creti, G.; 10
Crisponi, G.; 39
D'Agostino, S.; 9
D'Aleo, C.; 10
Dardanoni, G.; 5
De Santis, M.; 12
De Sarro, G.; 41
del Gado, R.; 10
Del Gaudio, F.; 43
Di Ciommo, V.; 10
Di Masi, A.; 21
Di Virgilio, A.; 21
Dieci, M.C.; 10
Drigo, P.; 10
Ettore, G.; 5
Eusepi, A.; 21
Fabbro, M.A.; 9
Fabiano, S.; 42
Fanello, E.; 17
Focardi, S.; 17
Frazzoli, C.; 26
Gallelli, L.; 41
Gatti, C.; 10
Gavazzi, E.; 19
Gentile, A.E.; 12
Giordano, F.; 10
Granata, O.; 13
Grandolfo, M.; 34
Grisolia, G.; 15
Guarda, L.; 15; 16
Guerranti, C.; 17
Iacono, D.; 12
La Rocca, C.; 17; 26
Lalatta, F.; 19
Lamberti, A.; 34
Landi, L.; 10
Lauria, L.; 34
Lisciani, S.; 40
Lorenzetti, S.; 21; 26
Lucchetti, M.C.; 23
Luzi, I.; 12
Macino, G.; 21
Maghini, A.; 42
Magrelli, A.; 21
Maisto, T.; 43
Manca, V.; 27
Manna, V.F.; 25
Mantovani, A.; 3; 17; 21; 26; 36
Maranghi, F.; 21; 26
Marcoccia, D.; 21
Maruccio, A.; 10
Masnata, G.; 10; 27
Mastroiacovo, P.; 29; 30
Micanti, M.; 43

Monacelli, G.; 31
Moracci, G.; 21; 26
Moscarini, M.; 17
Notari, S.; 31
Onofri, M.P.; 10
Palumbo, M.M.; 31
Panunzio, M.; 6
Pascali, M.P.; 10
Pascolini, E.; 31
Pelizzo, G.; 10
Perra, G.; 17
Pertile, R.; 32
Petruccelli, E.; 34
Petruzzi, J.; 31
Piatelli, G.; 10
Piffer, S.; 32
Pironi, V.; 15; 16
Pisani, S.; 42
Polizzi, A.; 12
Pollina Addario, S.; 5
Ponticelli, A.; 27
Preto, L.; 42
Proietti, I.; 36
Redaelli, T.; 10
Rendeli, C.; 10
Ricci, P.; 15; 16
Rivieri, F.; 32
Rubini, M.; 38
Ruggeri, S.; 39; 40
Salvatore, M.; 21
Sanoja, M.; 42
Sanseverino, A.; 12
Savanelli, A.; 10
Scondotto, S.; 5
Siniscalchi, A.; 41
Tagliabue, G.; 42
Tait, S.; 26
Tait, S.; 17
Tanzarella, C.; 21
Taruscio, D.; 12; 13; 21
Tassinari, R.; 21; 26
Tassinari, V.; 21
Tessandori, R.; 42
Tettamanti, R.; 42
Tosto, F.; 21
Tuccillo, I.; 43
Ubbidini, E.; 31
Vergani, D.; 42
Vicario, M.; 43
Viganotti, M.; 21
Zacchè, G.; 15
Zaghi, C.; 17

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2011 (n. 4) 6° Suppl.